CÁC NGUYÊN LÝ Y HỌC NỘI KHOA

HARRISON

TẬP 2

https://tieulun.hopto.org

HARRISON'S

PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE

Mc GRAW-HILL BOOK COMPANY

https://tieulun.hopto.org

CÁC NGUYÊN LÝ Y HỌC NỘI KHOA

Harrison

Tập II



TỔ CHỨC BIÊN SOẠN

- JEAN D. WILSON, M.D.
  Giáo sư nội khoa, Trường tổng hợp Texas, Trung tâm y tế Tây nam. Dallas
- EUGENE BRAUNWALD, A.B., M.D., M.A. (Hon.), M.D. (Hon.)
  Giáo sư vật lý lý thuyết và ứng dụng Hersey, Trường đại học y khoa Harvard; Chủ nhiệm khoa y. Bệnh viện dành cho phụ nữ, Boston.
- KURT J. ISSELBACHER, A.B., M.D.
  Giáo sư y học Trường đại học y khoa Harvard; Giám đốc trung tâm ung thư, Bệnh viện đa khoa Massachusetts, Boston.
- ROBERT G. PETERSDORF., A.B., M.D., M.A. (Hon.), D.Sc. (Hon.), M.D. (Hon.), L.H.D. (Hon.).
  Chủ tịch Hội các đồng nghiệp y học Mỹ, Washington, D.C.
- JOSEPH B. MARTIN, M.D., Ph.D., F.R.C.P.(C), M.A. (Hon.)
  Giáo sư tiết niệu học và chủ nhiệm khoa y, Trường tổng hợp California ở San Francisco, San Francisco.
- ANTHONY S. FAUCI, M.D.
  Giám đốc Viện nghiên cứu quốc gia về dị ứng học và các bệnh truyền nhiễm; Chủ nhiệm Phòng xét nghiệm điều hòa miễn dịch; Giám đốc cơ quan nghiên cứu về AIDS, Viện nghiên cứu sức khỏe quốc gia, Bethesda.
- RICHARD K. ROOT, M.D.
  Giáo sư y học và chủ tịch hội đào tạo lâm sàng, Khoa y, Trường tổng hợp California ở San Francisco, San Francisco.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
1999

https://tieulun.hopto.org

LỜI GIỚI THIỆU

Việc mở rộng tiếp xúc với nền y học hiện đại thế giới trong thời đại đất nước mở cửa là rất cần thiết đối với nền y học Việt Nam và công cuộc chăm sóc sức khỏe nhân dân ta.

Chúng tôi đã thăm dò ý kiến rộng rãi trong cán bộ y tế và cả ngoài ngành y tế về một số sách y học có tiếng của nước ngoài nhằm tổ chức dịch và phổ biến rộng rãi với bạn đọc. Trong số những sách được lấy ý kiến có cuốn "Nguyên lý y học nội khoa Harrison" *(Harrison's principles of internal medicine)* được nhiều người lựa chọn về giá trị kiến thức, lý thuyết và thực hành.

Nguyên lý y học nội khoa Harrison là bộ sách lớn nổi tiếng được xuất bản từ năm 1950, đã trải qua nhiều lần tái bản nguyên bản tiếng Anh và lần xuất bản thứ 12 được thực hiện trong năm 1991 và lần thứ 13 trong năm 1994.

Bộ sách này cũng được dịch sang nhiều thứ tiếng, như tiếng Pháp từ năm 1988, tiếng Đức - 1986, tiếng Hylạp - 1986, tiếng Ý - 1987, tiếng Nhật - 1985, tiếng Bồ Đào Nha - 1987, tiếng Tây Ban Nha - 1986, và lần này sang tiếng Việt.

Bản dịch tiếng Việt dựa bào các bộ sách nguyên bản tiếng Anh xuất bản lần thứ 12 và lần thứ 13.

Bộ sách kết tinh những thành tựu mới nhất về y học đại cương, lâm sàng, cận lâm sàng, dược học, sinh học và sinh học phân tử. Đó là những kiến thức đã thành kinh điển, nhiều kiến thức rất hiện đại và nhiều kỹ thuật mới ứng dụng trong xét nghiệm, chẩn đoán và điều trị.

Nhà xuất bản Y học xuất bản bộ sách *Nguyên lý y học nội khoa Harrison* chia thành nhiều tập. Tập II xuất bản lần này gồm các bệnh truyền nhiễm và một số mục bổ sung của phần y học lâm sàng của lần xuất bản thứ 13. Bản dịch tiếng Việt lần này là một cố gắng đáng kể của các giáo sư, các chuyên gia y học đã làm công tác điều trị, nghiên cứu, giảng dạy nhiều năm trong lĩnh vực y học ở nước ta, có kinh nghiệm viết và dịch sách, đã vui lòng cộng tác trong việc dịch cuốn sách này.

Các dịch giả mong muốn chuyển tải được đầy đủ nội dung của nguyên bản, nhưng khó tránh khỏi thiếu sót trong việc dịch và xuất bản lần đầu.

Rất mong bạn đọc sử dụng tốt tập sách này và góp ý kiến để các tập sau được xuất bản tốt hơn.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

https://tieulun.hopto.org

MỤC LỤC

Lời giới thiệu 7

MỞ ĐẦU Y HỌC LÂM SÀNG

Phần bổ sung của xuất bản lần thứ mười ba.

1. Những lối thoát đạo đức trong y học lâm sàng.
Bernard LO - Đặng Phương Kiệt 13

2. Vật chủ và bệnh: ảnh hưởng của các yếu tố dân số.
Eugene Brauwald, Jean D.Wilson - Đặng Phương Kiệt 19

3. Tác động của các yếu tố xã hội đối với bệnh tật.
Virginia L.Ernster - Đặng Phương Kiệt 22

4. Sức khỏe phụ nữ.
Anthony L.Komaroff, Beverly Woo - Đặng Phương Kiệt 30

5. Các biến chứng khi có thai.
Thomas F.Ferris - Đặng Phương Kiệt 36

6. Những vấn đề sức khỏe tuổi chưa thành niên.
Charles E.Irwin.JR, Mary-An Shafer - Đặng Phương Kiệt 46

PHẦN MỘT
CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG

Mục 1. Những vấn đề cơ bản trong bệnh nhiễm trùng

7. Mở đầu các bệnh nhiễm trùng: các cơ chế sinh bệnh và đáp ứng của vật chủ.
Frederik P.Heinzel, R.K Root - Đặng Phương Kiệt 60

8. Chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng.
James J.Florde - Đặng Phương Kiệt 69

9. Các rối loạn của tế bào thực bào.
Jonh I.Gallin - Đặng Phương Kiệt 80

10. Các bệnh nhiễm trùng ở vật chủ tổn hại miễn dịch.
Henry Masur, Anthony S.Fauci - Đặng Phương Kiệt 90

11. Các bệnh nhiễm trùng mắc tại bệnh viện.
Pierc F.Gardner, Joseph J.Kunek - Đặng Phương Kiệt 97

12. Gây miễn dịch.
Adam Fin, Stanley A.Plotkin - Đặng Phương Kiệt 104

Mục 2. Các hội chứng lâm sàng

13. Nhiễm trùng máu và sốc nhiễm trùng.
Richard K.Root, Richard Jacobs - Đặng Phương Kiệt 118

14. Các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp trên.
Robert Lebovics, Ann Sullivan Baker - Nguyễn Kim Liên 128

15. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.
Donald Kave - Nguyễn Minh Hà 137

16. Các nhiễm trùng khu trú và ápxe.
Jan V.Hirschmann - Nguyễn Thanh Liêm 147

17. Bệnh tiêu chảy nhiễm khuẩn cấp và ngộ độc thức ăn do vi khuẩn.
Joan R.Butterton, Stephen B.Calderwood - Nguyễn Gia Khánh 158

18. Các bệnh lây truyền đường tình dục.
King K.Holmes, H.Hunter Hansfield - Nguyễn Kim Liên 166

19. Bệnh viêm vùng tiểu khung.
King K.Holmes - Lương Chí Thành 183

20. Các bệnh nhiễm khuẩn đường tiểu và bệnh viêm thận- bể thận.
Walter E.Stamm, Marvin Turck - Lê Nam Trà 192

21. Viêm khớp nhiễm trùng.
Daniel Rotrosen - Nguyễn Thanh Liêm 203

22. Viêm xương tủy.
Jon T.Mader - Nguyễn Thanh Liêm 209

https://tieulun.hopto.org

23. Nhiễm trùng da, cơ và mô mềm.
Dennis L.Stevens - Lương Chí Thành 213

24. Những bệnh nhiễm khuẩn ở người chích ma túy (không kể AIDS).
Gerald H.Friedland, Peter A.Selwyn - Đỗ Khánh Hỷ 218

25. Các bệnh nhiễm trùng do súc vật cắn và cào.
Rob Roy Macgregor - Nguyễn Thanh Liêm 228

Mục 3. Các bệnh do vi khuẩn: Nhận định chung

26. Các bệnh nhiễm trùng và sinh học phân tử.
Don Ganem - Đặng Phương Kiệt 233

27. Điều trị và phòng ngừa các bệnh nhiễm khuẩn.
Harold C.Neu - Đặng Phương Kiệt 238

Mục 4. Các bệnh do vi khuẩn gram-dương

28. Các bệnh nhiễm trùng do phế cầu.
Robert Anstrian - Võ Văn Bình 268

29. Các bệnh nhiễm trùng do tụ cầu.
Richard M.Locksley - Nguyễn Thanh Liêm 275

30. Các bệnh nhiễm trùng do liên cầu.
Alan Bisno - Lê Văn Luyện 286

31. Bệnh bạch hầu, các bệnh nhiễm khuẩn khác do corynebacteria và bệnh than.
Randall K.Holmes - Lương Chí Thành 295

32. Các bệnh nhiễm khuẩn do Listeria monocytogenes và Erysipelothrix rhusiopathiae.
Paul D.Hoeprich - Võ Văn Bình 308

33. Bệnh uốn ván.
Elias Abrutyn - Đặng Phương Kiệt 313

34. Ngộ độc Clostridium botulnun.
Alias Abrutyn - Nguyễn Kim Liên 316

35. Hoại thư sinh hơi và những nhiễm trùng khác do các loại clostridia.
Dennis L.Kasper, Dori F.Zaleznik - Đỗ Khánh Hỷ 319

Mục 5. Các bệnh do vi khuẩn gram-âm

36. Các bệnh nhiễm trùng do màng não cầu.
J.Mc Leo D.Griffiss - Đặng Phương Kiệt 328

37. Nhiễm lậu cầu khuẩn.
King K.Holmes, Stephen A.Morse - Đỗ Khánh Hỷ 334

38. Moraxella (Branhamella) catarrhalis, các chủng khác của moraxella và kingella.
Daniel M.Musher - Nguyễn Kim Liên 348

39. Nhiễm do Haemophilus influenza
David C.Waaner, George H.Mc Cracken JR. - Lê Đăng Hà 351

40. Các bệnh nhiễm trùng do trực khuẩn legionella.
Micheal S.Bernstein, Richard M.Locksky - Nguyễn Đình Nguyên 357

41. Bệnh ho gà.
Bishara J.Freij, George H.McCracken JR. - Lê Đăng Hà 364

42. Các bệnh do trực khuẩn đường ruột gram-âm và nhiễm trùng do pseudomonas.
Dennis R.Schabero, Marvin Turck - Lê Đăng Hà 369

43. Bệnh nhiễm khuẩn pseudomonas pseudomallei và bệnh nhiễm khuẩn pseudomonas mallei (bệnh sổ mũi ngựa).
Jay P.Sandford - Lê Đăng Hà 380

44. Bệnh do Salmonella.
Gerald T.Keusch - Lê Đăng Hà 385

45. Bệnh lỵ trực khuẩn Shigella.
Gerald T.Keusch - Lê Đăng Hà 393

46. Nhiễm trùng do Campylobacter.
Martin J.Blaser - Nguyễn Kim Liên 399

47. Bệnh tả.
Gerald T. Keusch - Nguyễn Đình Nguyên 402

48.Bệnh do Brucella.
Donald Kaye - Nguyễn Đình Nguyên 404

49. Bệnh tularemia.
Donald Kaye - Nguyễn Đình Nguyên 408

https://tieulun.hopto.org

50. Dịch hạch và các bệnh nhiễm trùng khác do Yersinia.
Darwin L.Palmer - Nguyễn Đình Nguyên 412

51. Bệnh nhiễm trùng do cầu-trực khuẩn Bartonella.
James J.Plorde - Nguyễn Đình Nguyên 417

52. Bệnh Donovan (u hạt bẹn).
King K.Holmes - Nguyễn Đình Nguyên 419

Mục 6. Nhiễm trùng do các vi khuẩn hỗn hợp

53. Bệnh do actinomyces
Jonh E.Bennett - Nguyễn Văn Siêm 421

54. Bệnh vi sinh vật Nocardia.
Jonh E.Bentt - Nguyễn Văn Siêm 422

55. Các bệnh nhiễm trùng do các vi khuẩn kỵ khí hỗn hợp.
Dennis L.Kaper - Nguyễn Thanh Liêm 424

Mục 7. Các bệnh do Mycobacterium

56. Các thuốc chống mycobacterium.
Paul W.Wright, Richard J.Wallace - Nguyễn Kim Liên 435

57. Bệnh lao.
Thomas M.Daniel - Trần Thị Phương Thúy 443

58. Bệnh phong (bệnh Hansen)
Richard A.Miller - Võ Văn Bình 458

59. Các bệnh nhiễm trùng do phức hợp mycobacterium avium và các trực khuẩn không phải lao khác.
Ferric C.Fang, Stanley D.Feedman - Tạ Văn Anh 464

Mục 8. Các bệnh do xoắn khuẩn

60. Bệnh giang mai.
Sheila A.Lukehart, King K.Holmes - Nguyễn Minh Hà 472

61. Bệnh do xoắn khuẩn gây dịch.
Peter L.Perine - Trần Công Đại 494

62. Bệnh do leptospira.
Jay P.Sanford - Trần Thị Phương Thúy 498

63. Sốt hồi quy.
Peter L.Perine - Võ Văn Bình 504

64. Bệnh Lyme do borrelia.
Allen C.Steere - Võ Văn Bình 506

Mục 9. Rickettsia, Mycoplasma và Chlamydia

65. Các bệnh do Rickettsia.
Theodore E.Woodward - Nguyễn Văn Siêm 509

66. Các bệnh nhiễm trùng do Mycoplasma.
Wallace A.Clyde JR - Nguyễn Văn Siêm 527

67. Các bệnh nhiễm trùng do chlamydia.
Walter E.Stamm, King K.Holmes - Nguyễn Văn Siêm 529

Mục 10. Các bệnh do virus

68. Sinh học của các virus.
Bernard N.Fields - Đặng Phương Kiệt 546

69. Hóa trị liệu chống virus.
Raphael Dolin - Đặng Phương Kiệt 562

Mục 11. Virus ADN

70. Các virus herpes simplex.
Lawrence Corey - Phan Thị Phi Phi 571

71. Các bệnh nhiễm trùng do virus thủy đậu.
Richard J.Whitley - Phaan Thị Phi Phi 580

72. Các bệnh nhiễm virus Epstein - Barr kể cả bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.
Robert T.Shooley - Phan Thị Phi Phi 585

73. Nhiễm virus cự bào.
Martin S.Hirsch - Phạn Thị Phi Phi 592

74. Bệnh đậu mùa, đậu bò và các poxvirus khác.
Harvey M.Friedman - Phan Thị Phi Phi 597

75. Parvovirus.
Neil R.Blacklow - Nguyễn Kim Liên 601

https://tieulun.hopto.org

76. Nhiễm virus papilloma ở người.
Richard C.Reichman - Lê Văn Luyện 604

Mục 12. Virus ADN và ARN đường hô hấp

77. Các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp thường gặp do virus.
Raphael Dolin - Phan Thị Phi Phi 607

Mục 13. Virus ARN

78. Retrovirus ở người.
Robert C.Gallo, Anthony S.Fauci - Phan Thị Phi Phi 615
79. Bệnh cúm.
Raphael Dolin - Phan Thị Phi Phi 625
80. Viêm dạ dày - ruột do virus.
Harry B.Greenberg - Phan Thị Phi Phi 634
81. Enterovirus và reovirus.
C.George Ray - Nguyễn Minh Hà 636
82. Bệnh sởi.
C.George Ray - Nguyễn Minh Hà 643
83. Rubella (sởi Đức) và các ngoại ban khác do virus.
C.George Ray - Nguyễn Minh Hà 647
84. Bệnh quai bị.
C.George Ray - Phan Thị Phi Phi 651
85. Bệnh dại, Rhabdovirus và các tác nhân giống Marburg.
Lawrence Corey - Phan Thị Phi Phi 656
86. Các bệnh nhiễm trùng do Arbovirus.
Jay P.Sandford - Lê Văn Luyện 664
87. Các bệnh nhiễm trùng do Arenavirus.
Jay P.Sandford - Lê Văn Luyện 686

Mục 14. Các bệnh nhiễm trùng do nấm

88. Chẩn đoán và điều trị nhiễm trùng do nấm.
John E.Bennett - Nguyễn Kim Liên 690
89. Bệnh nấm histoplasma.
John E.Bennett - Nguyễn Minh Hà 692
90. Bệnh nấm coccidioides và paracoccidioides.
John E.Bennett - Nguyễn Minh Hà 694
91. Bệnh nấm blastomyces.
John E.Bennett - Nguyễn Minh Hà 697
92. Bệnh nấm cryptococcus.
John E.Benett - Nguyễn Minh Hà 698
93. Bệnh nấm candida.
John E.Bennett - Nguyễn Minh Hà 700
94. Bệnh nấm aspergillus.
John E.Bennett - Nguyễn Kim Liên 702
95. Bệnh nấm mucor.
John E.Bennett - Nguyễn Kim Liên 703
96. Các bệnh do nấm khác.
John E.Bennett - Nguyễn Kim Liên 704

Mục 15. Các bệnh nhiễm trùng do động vật nguyên sinh và giun sán

97. Miễn dịch học của các ký sinh trùng.
John R.David - Đặng Phương Kiệt 708
98. Chẩn đoán xét nghiệm nhiễm ký sinh trùng.
Charles E.Davis - Trần Công Đại 713
99. Điều trị các bệnh nhiễm ký sinh trùng.
Leo X.Liu, Peter F.Weller - Nguyễn Minh Hà 728

Mục 16. Nhiễm trùng do nguyên sinh động vật

100. Bệnh amip và nhiễm amip sốt tự do.
Sharon L.Reed - Võ Văn Bình 738
101. Sốt rét và bệnh do babesia.
Nicholas J.White, Joel G.Breman - Võ Văn Bình 745
102. Bệnh do Leishmania.
Richard M.Locksley - Võ Văn Bình 763
103. Bệnh do trypanosoma.
Louis V.Kirchohoff - Võ Văn Bình 768

https://tieulun.hopto.org

104. Nhiễm toxoplasma và bệnh do toxoplasma.

L Loyd H.Kasper - Võ Văn Bình 774

105. Viêm phổi do pneumocystis carinii.

Peter D.Walzer - Võ Văn Bình 785

106. Nhiễm nguyên sinh động vật ruột: Giardia, Cryptosporidium, Trichomonas và các loại khác.

Theodore E.Nash, Peter F.Weller - Võ Văn Bình 788

Mục 17. Nhiễm giun sán

107. Bệnh giun xoắn và các giun tròn ở mô.

Leo X.Liu, Peter F.Weller - Võ Văn Bình 794

108. Giun tròn ở ruột.

Leo X.Liu, Peter F.Weller - Võ Văn Bình 799

109. Bệnh giun chỉ và nhiễm các ký sinh trùng tương tự (loa, onchocerca và giun rồng).

Thomas B.Nutman, Peter F.Weller - Võ Văn Bình 805

110. Nhiễm sán máng và các sán lá khác.

Theodore E.Nash - Võ Văn Bình 813

111. Sán dây.

Thomas B.Nutman, Peter F.Weller - Võ Văn Bình 825

Mục 18. Ngoại ký sinh trùng

112. Bệnh do ngoại ký sinh trùng.

James H.Maguire, Andrew Spielman - Võ Văn Bình 831

https://tieulun.hopto.org

MỞ ĐẦU

Y HỌC LÂM SÀNG

(Phần bổ sung của xuất bản lần thứ mười ba - 1994)

1. NHỮNG LỐI THOÁT ĐẠO ĐỨC TRONG Y HỌC LÂM SÀNG

Các thày thuốc thường đứng trước, các lối thoát đạo đức trong thực hành lâm sàng có thể gây bối rối, làm mất thời gian và gây xáo trộn cảm xúc. Kinh nghiệm, lương tri, và đơn thuần chỉ là một người có lương tâm không thôi cũng không đủ đảm bảo cho các thày thuốc có thể nhận dạng hoặc giải quyết được những điều nan giải về mặt đạo đức. Điều cốt lõi là phải hiểu rõ các vấn đề nan giải về mặt đạo đức thường gặp trong thực tiễn lâm sàng.

CÁC PHƯƠNG CHÂM CƠ BẢN VỀ ĐẠO ĐỨC

Trong việc chăm sóc người bệnh, các thày thuốc phải theo hai phương châm đạo lý cơ bản song thường trái ngược nhau: tôn trọng tính tự chủ của người bệnh và hành động nhằm đem lại lợi ích tốt nhất cho người bệnh.

- **Tôn trọng quyền tự chủ của người bệnh**

Những người bệnh nào có khả năng và được giải thích thì đều có quyền không chấp nhận các can thiệp điều trị mà mình không muốn. Họ có thể sử dụng quyền tự định đoạt bằng cách từ chối những phương pháp can thiệp được khuyến nghị và lựa chọn trong số các phương pháp hiện có.

Sự ưng thuận có cơ sở. Các thày thuốc được yêu cầu phải có được sự đồng ý của người bệnh trong việc chăm sóc và phải cung cấp cho họ các thông tin thích hợp, dễ hiểu về thực chất cách chăm sóc được đưa ra, các cách thay thế và cái lợi, cái hại và các hậu quả của các cách đó. Đồng thời, các thày thuốc phải tránh gây "nhức óc" cho người bệnh bằng các thuật ngữ y học, những cách giải thích rối rắm hoặc đưa ra quá nhiều thông tin cùng một lúc. Sự ưng thuận có cơ sở không chỉ có nghĩa là lấy được chữ ký cam đoan của người bệnh, mà các thày thuốc còn cần bàn bạc với người bệnh về những sự lựa chọn, nói rõ về bệnh tình của họ, trả lời các câu hỏi của họ, giúp họ cân nhắc... Bệnh nhân và thày thuốc cần chia sẻ việc đưa ra quyết định. Các thày thuốc là những chuyên gia biết rõ lợi hại của mỗi giải pháp chọn lựa, nên cần được cân nhắc tùy theo các giá trị và các mục tiêu của bệnh nhân.

Không tiết lộ thông tin. Các thầy thuốc có thể xem xét việc không tiết lộ một bệnh nặng, nói chệch đi hoặc giới hạn các bàn cãi về tiên lượng hoặc các nguy cơ vì lý do họ sợ người bệnh sẽ phát sinh lo hãi hay trầm cảm hoặc từ chối việc chăm sóc cần thiết. Không được ép người bệnh tiếp nhận các thông tin trái ý muốn của họ. Tuy vậy các điều tra cho thấy phần lớn người bệnh muốn biết bệnh và tiên lượng bệnh của mình ra sao ở giai đoạn chót của bệnh.

Nếu không có thông tin như vậy, người bệnh không thể đưa ra các quyết định có cơ sở được. Nói chung, thày thuốc phải đưa ra thông tin cho trúng, còn sự đồng cảm và hy vọng thì giúp người bệnh yên lòng trước những tin dữ.

https://tieulun.hopto.org

Chăm sóc khẩn cấp. Khi người bệnh không thể nói lên được sự ưng thuận và nếu sự trì hoãn việc điều trị sẽ đặt người bệnh vào một tình thế hiểm nguy thì không cần có sự ưng thuận có hiểu biết nữa. Đại để là ai cũng muốn cần có sự chăm sóc khẩn cấp trừ phi có thể làm cách khác.

Những can thiệp vô ích. Tôn trọng quyền tự chủ của người bệnh không có nghĩa là để cho họ muốn đòi hỏi cách gì cũng được. Thày thuốc không được bắt ép phải tiến hành các can thiệp vô ích, nghĩa là chẳng đem lại lợi ích gì cho sự phục hồi các chức năng sinh lý hoặc chẳng có chút triển vọng nào đạt tới các mục tiêu chăm sóc cả. Chẳng hạn, hồi sức tim phổi sẽ là một việc vô ích đối với một người bệnh đã suy sụp nhiều nội tạng và các thày thuốc phải thận trọng khi dùng từ "vô ích" với nghĩa nhẹ hơn để biện minh cho các quyết định đơn phương để đủ từ chối các can thiệp vì họ cho rằng khả năng thành công là rất thấp, các mục tiêu của người bệnh thì không đạt được, hoặc chi phí thì quá cao. Nếu người bệnh lại đòi sự chăm sóc "vô ích", thì thày thuốc phải kiểm tra xem có sự biểu hiện lầm và các lối thoát tâm lý không đúng chỗ không. Trong trường hợp này, nên có các cuộc thảo luận với một ủy ban về đạo đức học.

- **Hành động vì các lợi ích cao nhất của người bệnh**

Phương châm của lòng từ tâm đòi hỏi các thày thuốc phải hành động vì lợi ích của người bệnh chứ không phải chỉ tránh không gây thiệt hại cho họ. Những người không có chuyên môn thì không có kiến thức về y học và có thể dễ bị tổn thương vì tình trạng đau ốm của họ. Do vậy, người bệnh phải trông cậy ở thày thuốc để có được lời khuyên có cơ sở và giúp cho họ được an lành. Các thày thuốc khuyến khích lòng tin như vậy. Vì các lẽ đó, các thày thuốc có một bổn phận phải hành động vì các lợi ích cao nhất của các thân chủ của mình. Phương châm "không gây hại" cấm các thày thuốc không được thực hiện các liệu pháp vô hiệu hoặc không được hành động một cách ích kỷ hoặc một cách ác ý. Châm ngôn này, tuy thường được trích dẫn, song chỉ là một phương châm có giới hạn, là vì có nhiều phương pháp can thiệp có lợi đấy nhưng cũng mang nhiều nguy cơ nghiêm trọng.

- **Các mâu thuẫn giữa lòng từ tâm với quyền tự chủ**

Những sự từ chối không muốn được chăm sóc của người bệnh có thể làm cản trở chính các mục tiêu của họ hoặc gây cho họ tổn hại to lớn. Chẳng hạn, một anh thanh niên lên cơn hen có thể từ chối không chịu thở máy vì đang bị suy thở có thể hồi phục. Các thày thuốc có thể tiếp cận những mâu thuẫn như vậy bằng cách dùng một loạt các câu hỏi.

1. Chẩn đoán và tiên lượng của người bệnh là gì? Tìm ra lối thoát về mặt đạo đức đòi hỏi phải có dữ kiện y học đáng tin cậy.

2. Người bệnh có thể hiểu được và có được giải thích không? Nếu chỉ đơn giản chấp nhận những sự từ chối đó, dưới danh nghĩa tôn trọng quyền tự chủ thì không chứng minh được sự chăm sóc. Các thày thuốc có thể gợi mở những điều mong đợi và các mối trở ngại của người bệnh, đính chính những điều hiểu lầm và cố gắng thuyết phục họ chấp nhận các liệu pháp có lợi. Nếu vẫn không đồng ý sau khi bàn bạc thì những điều lựa chọn có cơ sở và quan điểm vì các lợi ích lớn lao nhất của người bệnh được dành vị trí ưu tiên.

3. Nếu người bệnh không có khả năng đưa ra quyết định thì cần đặt thêm hai câu hỏi nữa. *Người bệnh có nhận được những chỉ dẫn chưa*? Những chỉ dẫn đáng tin cậy phải được tôn trọng. *Ai là người đại diện thích hợp cho người bệnh*?

Phần tiếp theo sẽ giải đáp hai câu hỏi nói trên.

NHỮNG NGƯỜI BỆNH KHÔNG CÓ KHẢ NĂNG ĐƯA RA QUYẾT ĐỊNH

Nhiều người bệnh có thể không có khả năng đưa ra các quyết định có cơ sở vì lý do bệnh tật hoặc do hậu quả của thuốc men. Những người bệnh như vậy có thể không phát biểu được các lựa chọn của mình hoặc các quyết định không có cơ sở của họ có thể gây phương hại cho sức khỏe của họ. Nói chung thì những người đại diện cần đưa ra các quyết định cho những người bệnh như vậy.

- **Đánh giá khả năng đưa ra các quyết định về mặt y học**

Hết thảy những người trưởng thành đều được xem là có thẩm quyền, về mặt pháp lý, trừ phi một tòa

https://tieulun.hopto.org

án công bố là không có thẩm quyền. Tuy vậy, trong thực tiễn, các thầy thuốc thường phải quyết định xem những người bệnh nào mất khả năng đưa ra các quyết định về mặt chạy chữa và dàn xếp với những người đại diện đưa ra các quyết định đó mà không cần hỏi tòa án. Theo định nghĩa thì những người bệnh có thẩm quyền có thể phát biểu một sự lựa chọn và đánh giá về bệnh tình, bản chất phương pháp điều trị được đề xuất, các trị liệu thay thế, cái lợi, cái hại và các hậu quả của mỗi phương cách trị liệu. Những sự lựa chọn của họ phải phù hợp với các giá trị của họ và không phải bắt nguồn từ các hư tưởng và ảo tưởng. Đánh giá khả năng đưa ra quyết định là một việc khó nếu người bệnh chỉ hiểu được một vài khía cạnh quan trọng về bệnh tình của họ nhưng không hiểu được các khía cạnh khác. Các nhà tâm thần học có thể giúp ích trong các trường hợp gay cấn vì lý do họ có kỹ năng tiếp xúc với những người bệnh tâm thần và có thể nhận dạng được các trường hợp trầm cảm hay loạn tâm có thể chữa được. Nếu các rối loạn tâm trí ở tình trạng giao động hoặc có thể hồi phục được, thì nên hoãn đưa ra các quyết định nếu có thể cho đến khi người bệnh hồi phục khả năng đưa ra quyết định.

- **Chọn người đại diện.** Các thày thuốc thường hỏi ý kiến gia đình được coi là những người đại diện, được cho là họ am hiểu các sở thích của người bệnh và luôn quan tâm đến các lợi ích cao nhất của người bệnh. Phần lớn các bệnh nhân muốn gia đình mình là đại diện, song có một số lại muốn một người bạn thân. Các chỉ định những đại diện của người bệnh trong việc đưa ra các quyết định cho việc chăm sóc chữa bệnh phải được tôn trọng trong một vài trường hợp, các tòa án đã chỉ định một người đại diện cho người bệnh rồi.

- **Các tiêu chuẩn chọn người đại diện đưa ra quyết định.**

Những chỉ dẫn đưa ra trước. Đây là những yêu cầu do những người bệnh có thẩm quyền đưa ra, chỉ ra rằng: (1) những biện pháp can thiệp nào họ có thể từ chối hoặc chấp nhận, hoặc (2) ai sẽ là người đại diện nếu họ mất khả năng đưa ra quyết định. Làm theo các chỉ dẫn đó có nghĩa là tôn trọng quyền tự chủ của người bệnh.

Nói chuyện là cách thông thường nhất đưa ra các chỉ dẫn. Những cuộc nói chuyện như vậy thường được theo dõi trong thực hành lâm sàng, còn những lời bàn tùy tiện hoặc mơ hồ thì có thể chẳng đáng tin.

Bản di chúc hướng các thày thuốc phải từ chối hoặc ngừng các biện pháp can thiệp hồi sức nếu người bệnh đã tới giai đoạn kết thúc và không còn khả năng đưa ra các quyết định nữa. Nói chung, người bệnh chỉ có thể từ chối những phương pháp can thiệp nào "chỉ kéo dài quá trình hấp hối mà thôi". Tại một số tiểu bang, bản di chúc cũng áp dụng trong các tình trạng duy trì đời sống thực vật hoặc giúp người bệnh cử được người đại diện.

Quyền hạn lâu dài của người được cử làm đại diện trong việc chăm sóc sức khỏe cho phép người bệnh cử những người đại diện để đưa ra các quyết định về việc chăm sóc sức khỏe nếu người bệnh mất khả năng đưa ra quyết định. Điều này linh hoạt và thấu đáo hơn bản di chúc, được áp dụng bất cứ khi nào không còn khả năng đưa ra các quyết định nữa.

Các thày thuốc nên khuyến khích người bệnh đưa ra các chỉ dẫn trước và bàn luận về các sở thích của họ với các thành viên của gia đình hay những người đại diện. Trong các cuộc bàn luận với các thân chủ, các thày thuốc có thể đảm bảo rằng các chỉ dẫn đưa ra là có căn cứ, được cập nhật, được viết ra giống các kịch bản lâm sàng, Đạo luật của liên bang về quyền tự quyết của người bệnh phải thông tin cho các bệnh nhân về quyền của họ được đưa ra các quyết định về chăm sóc sức khỏe và được quyền đưa ra trước các chỉ dẫn.

Sự phán quyết thay thế. Nếu thiếu các chỉ dẫn đưa ra trước rõ ràng thì những người đại diện và thày thuốc phải cố gắng quyết định, khi nào người bệnh lâm vào các tình thế bắt buộc, bằng cách dựa vào tất cả các thông tin họ biết về người bệnh. Đành rằng phải tôn trọng các giá trị của người bệnh song các phán quyết như vậy có thể trở thành vấn đề... Những người đại diện có thể hiểu lầm các sở thích của người bệnh nhất là nếu những điều này không được bàn thảo công khai. Trong một vài trường hợp, người ta biết quá ít về các tiêu chuẩn của người bệnh thành thử những phán quyết thay thế chỉ là điều suy đoán.

Những lợi ích lớn nhất. Nếu không rõ hoặc không biết các sở thích của người bệnh thì các quyết

https://tieulun.hopto.org

định phải dựa vào những lợi ích lớn nhất của người bệnh. Những lợi ích lớn nhất là điều còn gây tranh cãi, nhất là khi cứu xét đến chất lượng cũng như thời lượng cuộc sống. Các phán quyết về chất lượng cuộc sống được xem là thích hợp nếu nó phản ánh các tiêu chuẩn riêng của người bệnh. Tuy vậy, vẫn có thể nhầm lẫn nếu những người khác phóng chiếu các tiêu chuẩn của mình sang người bệnh. Chẳng hạn, phần lớn những người mắc bệnh mạn tính đều đánh giá chất lượng cuộc sống của mình cao hơn so với đánh giá của các thành viên của gia đình và các thày thuốc.

Các khía cạnh pháp lý. Các thày thuốc cần biết các đạo luật của tiểu bang liên quan đến những người bệnh không có khả năng đưa ra các quyết định. Một vài tòa án tiểu bang chỉ cho phép từ chối việc hồi sức cho bệnh nhân nếu bệnh nhân có để lại các văn bản di chúc hoặc các di chúc đặc biệt bằng miệng.

Các vấn đề. Có thể có những bất đồng ý kiến trong số các người đại diện có thẩm quyền hoặc giữa thày thuốc với người đại diện. Người thày thuốc có thể nhắc nhở bất cứ ai dựa vào các quyết định căn cứ vào điều người bệnh mong muốn chứ không phải thày thuốc muốn cho chính mình. Tham vấn hội đồng đạo đức của bệnh viện hoặc một thày thuốc khác thường có thể giúp giải quyết được vấn đề. Việc tham vấn như vậy cũng hữu ích nếu người bệnh không có người đại diện và không có di chúc. Tòa án phải là cơ quan cuối cùng có thẩm quyền nếu các bất đồng ý kiến không giải quyết được trong phạm vi bệnh viện.

CÁC QUYẾT ĐỊNH VỀ CÁC BIỆN PHÁP HỒI SỨC

Trong khi kỹ thuật y khoa có thể cứu được nhiều mạng sống thì nó cũng có thể kéo dài quá trình hấp hối hoặc bị áp đặt trái với mong muốn của người bệnh. Những bệnh nhân còn tỉnh táo. và có hiểu biết có thể từ chối các biện pháp hồi sức. Những biện pháp như vậy có thể bị những bệnh nhân không còn khả năng đưa ra quyết định từ chối dựa trên những bản di chúc hoặc dựa vào các quyết định của những người đại diện thích hợp. Các tòa án đã phán quyết rằng những biện pháp hồi sức kể trên không phải là tự sát cũng không phải là giết người.

- **Những khác biệt gây hiểu lầm.** Người ta thường mô tả những khác biệt đáng tin về mặt trực giác nhưng lại không thể biện minh được nếu phân tích sâu hơn.

Chăm sóc đặc biệt và chăm sóc bình thường. Một số thày thuốc chủ trương ứng dụng các biện pháp can thiệp "đặc biệt" hoặc "mạnh mẽ" như giải phẫu, thở máy hoặc thẩm phân máu, nhưng lại xem đó là những biện pháp "thường lệ", như dùng các kháng sinh, truyền dịch tĩnh mạch hoặc bơm thức ăn qua ống thông, chẳng hạn. Tuy vậy, điều này không phải là một sự phân biệt mang tính logic, và hết thảy các biện pháp y khoa đều có cả lợi lẫn hại. Bất cứ biện pháp can thiệp nào cũng có thể bị từ chối, nếu cái hại đối với bệnh nhân lớn hơn cái lợi.

Ngừng và từ chối các can thiệp. Nhiều người cảm thấy có trách nhiệm nặng nề hơn đối với cái chết của một bệnh nhân nếu họ ngừng can thiệp, so với khi họ đã từ chối ngay từ đầu. Sự miễn cưỡng ngừng can thiệp như vậy là điều cần phải chấp nhận. Tuy vậy, không có khác biệt logic nào giữa hai hành động đó cả. Các lý do khả dĩ biện minh cho việc từ chối can thiệp cũng biện minh cho cả việc ngừng can thiệp, và có thể có thêm các lý do khác sau khi khởi sự điều trị: nó có thể chứng tỏ không thành công hoặc có thông tin mới về các sở thích của bệnh nhân hoặc bệnh tình bây giờ có thể cho phép người bệnh và người đại diện có thể không bắt đầu các trị liệu tích cực ngay nếu các biện pháp này không thể ngừng sau này.

- **Các lệnh không hồi sức.** (DNR: Do not resuscitate orders).

Vì lý do hồi sức ngừng tim phổi (CPR: cardiopulmonary resuscitation) phải được khởi sự khẩn cấp, nên các quyết định từ chối nó cần được bàn thảo trước, CPR có thể khiến con người hồi phục được sức khỏe nhưng nó cũng có thể phá vỡ một cái chết êm dịu, nhất là cái chết có thể tiên đoán được. Sau khi CPR được tiến hành tại khoa hồi sức của một bệnh viện đa khoa thì chỉ có 14 phần trăm số bệnh nhân được sống ra viện, thậm chí có thể ít hơn nữa đối với một số bệnh nhân nào đó. Thực hành chuẩn tắc là khởi sự ngay CPR trừ phi một lệnh DNR đã được ban ra. Để tránh mọi

https://tieulun.hopto.org

sự hiểu lầm, các lệnh DNR phải được viết ra, chỉ không ra lệnh bằng miệng. Các lệnh DNR là thích hợp nếu bệnh nhân hoặc người đại diện yêu cầu hoặc nếu CPR sẽ là vô ích. Những quy tắc nào "chậm" hoặc "hình thức" chỉ là CPR bề ngoài nên không được chấp nhận. Nói cho đúng thì một lệnh DNR chỉ có nghĩa là CPR sẽ bị từ chối. Quan niệm rằng các lệnh DNR có thể khiến các biện pháp chăm sóc khác cũng bị từ chối không thích đáng cần được chấm dứt trong đội ngũ những người phục vụ điều trị.

• **Tự sát được hỗ trợ và trợ tịch chủ động.** (Assisted Suicide and active Euthanasia)

Những người đề xuất các đạo luật gây tranh cãi này tin rằng những bệnh nhân còn tỉnh táo và sắp kết thúc cuộc đời phải có quyền kiểm soát giờ phút lâm chung của mình và các thày thuốc phải giúp họ chấm dứt nỗi đau khổ của họ. Những người phản bác khẳng định rằng cuộc sống là thiêng liêng, rằng nỗi đau khổ nói chung có thể làm dịu đi bằng những cách khác, rằng những sự lạm dụng là không thể tránh được, rằng những hành động như vậy không thuộc vai trò đích thực của người thày thuốc và rằng hiện nay phải tiếp tục ngăn cản làm như vậy. Bất luận quan điểm cá nhân ra sao, các thày thuốc đều cần đáp ứng các đòi hỏi của bệnh nhân với niềm thông cảm và sự quan tâm. Các thày thuốc cần gợi mở và nêu ra bất cứ vấn đề nào là cơ sở như nỗi đau khổ không được dịu bớt, mất sự kiềm chế hoặc trầm nhược chẳng hạn. Sự đau buồn thường có thể được làm dịu đi một cách có hiệu quả hơn và các bệnh nhân đến lượt mình có thể rút lui các đòi hỏi của mình vì các đạo luật nói trên. Các bệnh nhân cần được đảm bảo rằng các biện pháp kéo dài cuộc sống sẽ không được áp đặt trái với mong muốn của họ.

• **Chăm sóc người bệnh hấp hối.** Làm dịu sự đau đớn vào lúc lâm chung và làm bớt khó thở khi bệnh nhân đang thở máy tức là giúp bệnh nhân thoải mái hơn và có nhân phẩm hơn. Dành thời giờ cho bệnh nhân đang hấp hối, lắng nghe họ, và chú ý tới những nỗi đau buồn của họ có nghĩa là giúp họ đỡ đau khổ. Trong một vài trường hợp, làm giảm các triệu chứng có thể cần tới các liều cao thuốc ngủ hoặc thuốc an thần tới mức có thể gây ức chế trung tâm hô hấp và thúc đẩy cái chết. Khi dùng các liều lượng thuốc như vậy phải phân biệt với trợ tịch chủ động và là thích hợp về mặt đạo đức nếu dùng liều thấp không đủ làm giảm đau.

TRÁNH CÁC MÂU THUẪN QUYỀN LỢI

Hành động trong các lợi ích lớn nhất của bệnh nhân có thể mâu thuẫn với lợi ích riêng của thày thuốc hoặc lợi ích của các bên thứ ba như các nhà bảo hiểm chẳng hạn. Lý tưởng đạo đức là phải bảo vệ các quyền lợi của bệnh nhân trên hết. Nếu không, các thày thuốc sẽ vi phạm đạo đức nghề nghiệp của họ và làm xói mòn lòng tin trong nghề nghiệp.

• **Các khuyến khích về mặt tài chính.** Trong các hệ thống chăm sóc sức khỏe, các thày thuốc ở tuyến đầu có thể đóng vai trò như người bảo vệ nghĩa là có quyền cho vào viện hay gửi đi khám chuyên khoa và có thể có trách nhiệm pháp lý về mặt tài chính đối với các khoản chi tiêu. Những vụ dàn xếp như vậy, cần nói rõ cho bệnh nhân biết. Mối quan tâm về đạo đức là ở chỗ các thày thuốc có thể từ chối việc chăm sóc hữu ích nhằm kiểm soát các khoản chi phí. Ngược lại, các thày thuốc có thể được nhận các khoản khuyến khích về tài chính nếu điều trị cao hơn mức qui định mà không phải trả thù lao hoặc nếu họ gửi các bệnh nhân đến các bệnh viện có đủ phương tiện mà họ đã đầu tư. Bất luận các khoản khuyến khích tài chính ra sao, các thày thuốc cũng phải khuyến nghị cách chăm sóc khả dĩ mang lại lợi ích lớn nhất cho bệnh nhân - không hơn không kém.

• **Quà biếu của các hãng dược phẩm.** Các thày thuốc thường nhận được các quà tặng từ các cây bút đến các tập giấy để ghi từ các hãng dược phẩm. Một số người e ngại những món quà này có thể khiến các thày thuốc kém khách quan. Các thày thuốc có thể lại đánh giá chưa hết ảnh hưởng của thông tin thương mại đối với các quyết định chăm sóc bệnh nhân của họ. Sự thiên lệch và mâu thuẫn quyền lợi có thể là tai hại. Trong việc nhận các quà biếu của các hãng thì các thày thuốc có thể sẽ góp phần nâng giá thuốc lên mà cuối cùng người bệnh phải trả.

• **Các nguy cơ nghề nghiệp.** Một số người hành nghề chữa bệnh nhưng vì sợ lây nhiễm các bệnh nhiễm trùng nguy hiểm nên từ chối không chịu chăm sóc những người mắc bệnh AIDS hay mắc

https://tieulun.hopto.org

bệnh lao đã kháng lại tất cả các loại thuốc. Những nỗi lo sợ cho sự an toàn cá nhân như vậy cần được thông cảm và chia sẻ. Các cơ sở bệnh viện cần làm giảm nguy cơ nghề nghiệp này bằng cách tổ chức huấn luyện, trang bị và giám sát. Các tổ chức nghiệp đoàn buộc các thày thuốc phải có nhiệm vụ chăm sóc thích đáng cho bệnh nhân tại phòng mạch của mình mặc dầu có nguy cơ cho cá nhân. Các đạo luật chống phân biệt đối xử về các hợp đồng hành nghề cũng buộc phải phục vụ như vậy.

• **Những sai lầm.** Những sai lầm là khó tránh trong y khoa lâm sàng. Những sai lầm này có thể gây tai hại nghiêm trọng cho người bệnh hoặc đòi hỏi phải thay đổi về cơ bản cách xử lý. Các thày thuốc và sinh viên sợ nếu tiết lộ các sai lầm đó có thể ảnh hưởng đến nghề nghiệp hoặc chịu trách nhiệm cao hơn trước pháp luật. Song, nếu không tiết lộ, bệnh nhân hoặc người đại diện có thể không hiểu bệnh tình hoặc không có cơ sở lựa chọn cách chăm sóc tiếp theo đó. Tương tự, các thày thuốc điều trị cần biết những sai lầm của sinh viên thực tập để việc chăm sóc được thực hiện tối ưu và giúp họ học tập tốt.

• **Tránh nói sai sự thật.** Các bệnh nhân có thể yêu cầu các thày thuốc nói sai về bệnh tình của họ để giúp họ có được các lợi lộc như hưởng bảo hiểm và thương tật chẳng hạn. Các thày thuốc hiểu rõ mình muốn giúp bệnh nhân, thì bù lại họ cũng có nhiệm vụ đối với các bên thứ ba họ dựa vào thông tin được cung cấp và đối với những người khác muốn trả thêm phí cao hơn. Nói sai sự thật cũng vi phạm nhân phẩm của người thày thuốc.

Nói sai sự thực có thể có một hậu quả đối với các sinh viên thực tập. Các hoạt động giảng dạy, như dạy làm các thủ thuật gây chảy máu chẳng hạn, có thể gây bất tiện hoặc thậm chí gây nguy cơ cho bệnh nhân. Một số bệnh nhân từ chối không cho phép các sinh viên thực tập trên người họ. Để gia tăng sự cộng tác về phía bệnh nhân, các sinh viên phải được giới thiệu như các thày thuốc hoặc có thể nói không đúng về kinh nghiệm các sinh viên thực hành các thủ thuật. Song, về mặt đạo đức thì nên thuyết phục các bệnh nhân tham gia các chương trình giảng dạy bằng cách cung cấp nhiều thông tin hơn, chứ không phải ít hơn, nhất là về cách làm sao giám sát các sinh viên được chặt chẽ.

• **Hành vi thiếu đạo đức do những người khác.** Các sinh viên và các thày thuốc phục vụ tại nhà có thể quan sát thấy những người khác có hành vi phi đạo đức một cách trắng trợn gây tổn hại nghiêm trọng cho bệnh nhân. Làm tròn nghĩa vụ đạo đức là bảo vệ các thân chủ của họ có thể khiến những kẻ bị lên án kia trả đũa. Đem những điều nan giải này bàn luận với một thày thuốc đàn anh có thiện cảm hoặc với ủy ban đạo đức chắc sẽ giúp các sinh viên tìm được cách đánh giá tình hình và có được lời khuyên và sự hỗ trợ.

NHỮNG VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC BỔ SUNG

• **Giữ bí mật.** Giữ bí mật về bệnh tình tức là tôn trọng quyền tự chủ và sự riêng tư của bệnh nhân, khuyến khích họ tìm kiếm việc chữa trị và bàn luận các vấn đề của họ một cách thẳng thắn và tránh khỏi phân biệt đối xử. Các thày thuốc cần đề phòng tránh vi phạm sự giữ bí mật một cách thiếu thận trọng. Song giữ bí mật không phải là một quy tắc tuyệt đối. Luật pháp có thể đòi hỏi các thày thuốc không cần giữ bí mật nhằm bảo vệ các bên thứ ba. Các thày thuốc phải báo trước cho những người có thể bị các bệnh nhân tâm thần đe dọa dùng bạo lực và báo cáo cho các nhà chức trách y tế biết những người có các bệnh đặc biệt như lao, giang mai.

• **Phân phối các nguồn lực một cách đúng đắn.** Việc phân phối các nguồn lực chăm sóc sức khỏe là điều không thể tránh. Một số các thày thuốc cố gắng kiểm soát các khoản chi phí bằng cách sử dụng hợp lý việc chăm sóc khỏe tại giường bệnh. Tuy vậy, việc cá nhân thày thuốc sử dụng hợp lý không theo thể thức như vậy có thể là không nhất quán, mang tính phân biệt đối xử và không hiệu quả. Lý tưởng ra, các quyết định về phân phối được đưa ra theo một chính sách công cộng và phải thông qua thày thuốc. Bên giường bệnh, các thày thuốc phải hành động như những người biện hộ cho bệnh nhân trong phạm vi các ràng buộc do xã hội đặt ra và thích hợp với hoàn cảnh thực tiễn. Tuy vậy trong một số trường hợp hai bệnh nhân có thể cạnh tranh vì cùng các nguồn lợi có giới hạn, như thời gian của thày thuốc hoặc một giường bệnh tại đơn vị chăm sóc tích cực chẳng hạn. Nếu tình huống này xảy ra, các thày thuốc phải thu xếp thời giờ và các nguồn lực của mình tùy theo các nhu cầu chữa bệnh của

https://tieulun.hopto.org

bệnh nhân và tùy theo xác suất hiệu quả.

• Sự hỗ trợ trong các lối thoát đạo đức. Bàn luận các vấn đề nan giải về đạo đức với các thành viên khác trong đội ngũ những người chăm sóc sức khỏe với các đồng nghiệp, hoặc với ủy ban đạo đức của bệnh viện thường sẽ giúp làm rõ các lối thoát đạo đức và gợi ra các phương cách cải thiện giao tiếp và giải quyết vấn đề với tình cảm lành mạnh. Khi phải đương đầu với các lối thoát khó khăn về đạo đức, thì các thày thuốc có thể cần đánh giá lại các niềm tin cơ bản của mình, chấp nhận sự không chắc chắn, giữ vững tính chính trực của mình mà vẫn tôn trọng các ý kiến của người khác.

2. VẬT CHỦ VÀ BỆNH: ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC YẾU TỐ DÂN SỐ HỌC

Tính đa dạng cực kỳ to lớn của giống người ảnh hưởng sâu sắc đến tính nhạy cảm cũng như đến tỉ lệ và biểu hiện lâm sàng của bệnh. Các thành tố chính của tính đa dạng này là các yếu tố tuổi, giới, xu hướng tình dục, bối cảnh di truyền, địa lý và chủng tộc, văn hóa. Là vì chúng ta bắt đầu hiểu nhiều hơn về điều các yếu tố dân số học này ảnh hưởng như thế nào tới tình trạng đau ốm nên các yếu tố này cần được xem xét ngày càng nhiều hơn trong việc đánh giá cũng như chăm sóc từng người bệnh.

TUỔI. Là vì các đặc trưng sinh học và các biểu hiện lâm sàng của bệnh khác nhau rất nhiều giữa trẻ em và người lớn, nên chuyên khoa riêng biệt là nhi khoa đã phát triển trong thế kỷ 19 tập trung vào việc chăm sóc trẻ em. Tương tự, các chuyên khoa lẻ như y học tuổi chưa thành niên, lão khoa cũng tuần tự ra đời đặng đối phó với các vấn đề độc nhất vô nhị ảnh hưởng đến các bệnh nhân thuộc hai cực này của lứa tuổi trưởng thành. Các khía cạnh đặc trưng sinh học, y học, xã hội học của con người thuộc hai lứa tuổi này được bàn tới trong các chương riêng biệt. Tuy vậy, điều quan trọng là phải thừa nhận rằng tuổi có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh ngay cả trong phạm vi lứa tuổi trưởng thành. Chẳng hạn, một u tinh hoàn ở một người đàn ông lứa tuổi hai mươi thì phần lớn chắc là một u phôi không phải u tinh, còn ở lứa tuổi bốn mươi thì u tinh phần lớn là u tinh hoàn. Tương tự, các triệu chứng tắc niệu đạo (tính khẩn cấp, tần số...), ở một người đàn ông trẻ tuổi thì chắc là do các tác nhân nhiễm trùng hoặc các nguyên nhân tại niệu đạo, còn một người đàn ông lứa tuổi 60 thì bệnh tuyến tiền liệt là nguyên nhân thường gặp nhất của một triệu chứng như vậy. Sự khởi phát các chứng nhức nửa đầu hồi quy ở một phụ nữ trẻ tuổi thì chắc là biểu hiện chứng đau nửa đầu, còn các triệu chứng nhức đầu mới khởi phát sau lứa tuổi 50 thì cần phải loại trừ một nguyên nhân nghiêm trọng như một u não chẳng hạn.

GIỚI. Mặc dầu phần lớn các bệnh đều ảnh hưởng đến cả nam lẫn nữ song cũng có những ngoại lệ đáng kể. Theo định nghĩa thì các bệnh ảnh hưởng đến đường sinh dục chỉ xuất hiện ở một giới mà thôi. Những bệnh khác, chẳng hạn như cacxinôm vú, hiếm thấy ở đàn ông, trong khi các bệnh di truyền ẩn liên quan đến thể nhiễm sắc X, như bệnh ưa chảy máu và bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne chẳng hạn, thì thấy ở nam giới nhiều hơn. Một số các chứng bệnh nhiều hơn nữa thấy ở cả hai giới song chiếm ưu thế hoặc có chiều hướng nặng hơn ở giới này hay giới kia. Các ví dụ gồm có: bệnh đái tháo đường, các bệnh mô liên kết, thiếu máu do thiếu sắt và loãng xương ở phụ nữ; bệnh xơ vữa động mạch vành ở nam giới trẻ tuổi hoặc trung niên; và bệnh gut ở nam giới thuộc mọi lứa tuổi.

Các bệnh chính ảnh hưởng đến phụ nữ và các phương diện khác của sức khỏe phụ nữ được bàn tới ở một chương riêng.

XU HƯỚNG TÌNH DỤC. Một số bệnh thấy xuất hiện phổ biến hơn rất nhiều trong các nhóm những người tùy thuộc xu hướng và tập quán tình dục của họ. Điều này này đặc biệt đúng trong trường hợp các bệnh nhiễm trùng. Chẳng hạn, những người đàn ông luyến ái khác giới có một tỷ lệ mắc các bệnh AIDS, lậu và giang mai cao hơn rất nhiều so với những đàn ông luyến ái khác giới. Viêm gan B, một bệnh có thể truyền qua đường tình dục, cũng thấy ở những người đàn ông luyến ái đồng giới nghiện ma túy không tiêm chích nhiều hơn so với những đàn ông luyến ái khác giới nghiện ma túy không tiêm chích. Viêm ruột kết do đủ các loại ký sinh

https://tieulun.hopto.org

trùng và các cacxinôm hậu môn và vùng miệng họng xuất hiện với tần số cao hơn ở đàn ông luyến ái đồng giới - Số đông những bạn tình và bản chất tập quán tình dục trong số các đàn ông luyến ái đồng giới chứ không phải bản thân tính luyến ái đồng giới, đều có ý nghĩa đối với các tần số cao mắc các bệnh này.

BỐI CẢNH DI TRUYỀN. Trong khi chỉ một bộ phận nhỏ các bệnh nặng là kết quả của các rối loạn nhiễm sắc thể hoặc đơn thuần do di truyền kiểu Mendel thôi, còn thì nhiều chứng bệnh mạn tính quan trọng của người lớn - bệnh động mạch vành, cao huyết áp, đái tháo đường, nhiều thể bệnh tuyến giáp, động kinh, tâm thần phân liệt, loạn thần hưng - trầm cảm - lại bắt nguồn từ tương tác giữa các đột biến tại nhiều ổ gan khác nhau với các yếu tố môi trường. Do vậy, thường thì điều cốt lõi là phải làm rõ một tiền sử gia đình chi tiết, bổ sung bằng thăm khám thực thể và labô và đôi khi phải làm test di truyền đặc biệt. Tiền sử gia đình là đặc biệt quan trọng trong hai trường hợp. Thứ nhất là tình huống phải đứng trước các triệu chứng hay dấu hiệu hiếm gặp hoặc khó giải thích trong đó sự hiểu biết các thành viên mắc bệnh trong gia đình có các vấn đề tương tự hoặc một tiền sử hôn nhân đồng huyết thống của bố mẹ có thể cung cấp các đầu mối khả dĩ giúp người thày thuốc đưa ra một chẩn đoán đặc hiệu. Ví dụ, sự phát khởi sớm chứng điên loạn do bệnh Alzheimer có tính chất gia đình - Trường hợp khác là khi các chứng bệnh thường gặp xuất hiện trong các tổ hợp không bình thường hoặc các tình huống không thích hợp và trong đó một tiền sử gia đình dương tính có thể gợi ra khả năng một sai lầm chuyển hóa bẩm sinh, chẳng hạn, bệnh nhân bị xơ vữa động mạch sớm hoặc bệnh dây thần kinh ngoại vi bất thường (bệnh đa dây thần kinh dạng tinh bột mang tính chất gia đình). Đôi khi phải mở rộng việc thăm khám tới các thành viên của gia đình bệnh nhân - Cơ sở di truyền học của bệnh được bàn tới ở một chương riêng.

ĐỊA LÝ. Yếu tố này tác động tới bệnh tật ít nhất theo hai cách. Một vài chứng bệnh chỉ xuất hiện ở những người đã từng cư ngụ thời gian dài tại các vùng nào đó. Chẳng hạn, bệnh thiếu hụt iốt (và do đó bệnh bướu giáp do thiếu iốt) xuất hiện ưu thế trong các cư dân sống tại các vùng trước đây bị các sông băng che phủ; các hội chứng suy mòn nhiễm độc thường cần cư trú lâu dài tại một vùng có tiếp xúc với các độc tố hóa học; bệnh tăng áp lực phổi chắc là dễ gặp hơn ở những người cư trú tại các vĩ độ cao; bệnh sarcoid thường gặp hơn ở những người dân cư trú tại hình đai hình nón miền nam Hoa Kỳ; bệnh xơ hóa nhiều ổ thường gặp hơn ở những người cư trú tại các vùng ôn đới.

Một số các bệnh nhiễm trùng cũng thấy xuất hiện chủ yếu ở những người đã từng cư ngụ tại một số vùng địa lý đặc biệt nào đó. Bệnh nhiễm khuẩn Malleomyces pseudomallei, bệnh phong, bệnh do Leishmania, bệnh Chaga và bệnh giun chỉ có xu hướng xuất hiện trong các cộng đồng như vậy. Các bệnh nhiễm trùng khác có thể xuất hiện ở những người chỉ tạm thời tiếp xúc với những vùng biết chắc có bệnh lưu hành, mặc dầu những bệnh này vẫn đang còn ảnh hưởng trước hết đến những người dân địa phương. Bệnh sốt rét, bệnh tả, bệnh do nấm coccidioidomyces, bệnh do histoplasma, bệnh do amip, đủ loại các typ viêm não ngựa và các bệnh nhiễm virus khác truyền qua côn trùng nói chung phát sinh ở những cư dân có tiếp xúc địa lý đặc biệt. Tại một vùng có du lịch quốc tế mở rộng, tái định cư những người tị nạn và di cư thì phải chẩn đoán phân biệt với một loạt các bệnh trước đây không hề biết tại phần lớn các nước đã phát triển. Trong việc xử lý những bệnh nhân là người di cư thì bao giờ cũng nên điều tra về việc tiếp xúc với các bệnh có tính lưu hành tịa địa phương, mặc dầu những bệnh nhân này có thể mắc cùng những bệnh có ở tầng lớp người nghèo tại Hoa Kỳ, kể cả bệnh lao, AIDS, các bệnh khác truyền qua đường sinh dục, và các bệnh phổi mạn tính.

NGUỒN GỐC CHỦNG TỘC. Chủng tộc cũng có một ảnh hưởng quan trọng đối với sự biểu hiện bệnh. Mặc dầu có tính không đồng nhất to lớn trong số các cư dân cùng một nguồn gốc chủng tộc song những cá nhân đó vẫn chia sẻ nhiều gen chung với nhau. Người ta đã thống kê các bệnh được di truyền đơn thuần theo quy luật Mendel với tần số ngày càng gia tăng trong đủ loại các chủng tộc này khác. Ngoài các ảnh hưởng di truyền ra, những người với các bối cảnh chủng tộc tương tự còn chia sẻ các đặc trưng văn hóa, dinh dưỡng, môi trường, kinh tế và xã hội khả dĩ ảnh hưởng tới bệnh. Ngoại trừ các

https://tieulun.hopto.org

bệnh được di truyền như các tình trạng đơn thuần kiểu Mendel như các bệnh huyết sắc tố hoặc bệnh thiếu hụt men glucoza-6-photphat dishydrogenaza (G6PD) chẳng hạn, còn thì khó xác định được ý nghĩa quan trọng tương đối của tính di truyền và môi trường trong cơ cấu bệnh tật của những người cùng nguồn gốc chủng tộc.

Sau đây là một vài ví dụ nói lên bối cảnh chủng tộc có thể ảnh hưởng như thế nào tới nguy cơ, tỷ lệ và biểu hiện của bệnh.

• **Các rối loạn huyết học.** Bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm và các bệnh hemoglobin khác hầu như chỉ thấy ở những người có tổ tiên là người châu Phi, Ả Rập, Ấn Độ, Hy Lạp, và Ý. Bệnh bêta thalassemia xuất hiện trước hết ở con cháu những người từ vùng biển Địa Trung Hải, trung châu Phi, châu Á, và một bộ phận Ấn Độ. Có ba hình thái của bệnh thiếu hụt men G6PD: thể thứ nhất ảnh hưởng trước hết đến những người da đen có nguồn gốc trung Á, thể thứ hai ảnh hưởng đến những người Do Thái và những cư dân khác của miền đông Địa Trung Hải, còn hình thái thứ ba thấy ở những người Trung Hoa.

• **Cao huyết áp.** Tỷ lệ cao huyết áp, sau khi đã điều chỉnh theo tuổi, ở người Mỹ gốc Phi nhiều gấp hai tới bốn lần so với người da trắng, mà cao nhất thấy ở phụ nữ da đen. Tần suất cao này thấy đi kèm với một sự gia tăng song song trong bệnh thận giai đoạn cuối do tăng huyết áp. Những người Mỹ gốc Phi có chiều hướng mắc bệnh cao huyết áp với nồng độ renin thấp đi kèm một hình tình trạng thừa thể tích và đáp ứng tốt hơn với các thuốc lợi tiểu. Cơ chế của typ tăng huyết áp này chưa được rõ. Tuy vậy, nó có thể liên quan sự sống sót mang tính chọn lọc của những người vốn có khả năng giữ muối trong các điều kiện phải ăn kiêng muối và những con cháu của họ hiện thời có mức tiêu thụ muối cao hơn nhiều mà vẫn tiếp tục giữ muối. Ngược lại, bệnh cao huyết áp (giống bệnh đồng mạch vành, được bàn tới ở phần dưới) lại có vẻ ít gặp ở những người da đen cư ngụ tại các vùng nông thôn châu Phi. Các yếu tố môi trường có thể cũng đóng một vai trò trong bệnh sinh cao huyết áp ở người da đen, mà ở nơi họ tình trạng stress xã hội ở mức cao, tính không ổn định và sự không an toàn nghề nghiệp có thể khiến bệnh cao huyết áp tồi tệ thêm. Những dị biệt khác về chủng tộc trong việc kiểm soát huyết áp gồm tương quan giữa tình trạng kháng insulin hoặc tăng insulin-máu với tăng huyết áp ở những người da trắng chứ không phải ở những người da đen hoặc những người Ấn Độ vùng Pima, một nhóm có một tỷ lệ rất cao tăng insulin-máu (xem phần dưới). Các biến chứng mạch não của tăng huyết áp (nhất là chảy máu não) thấy nhiều hơn ở người Mỹ gốc Phi so với các nhóm chủng tộc khác.

• **Đái tháo đường.** Tỷ lệ bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin ở người Mỹ gốc Phi nhiều gần gấp hai lần so với những người Mỹ bản địa da trắng. Tỷ lệ bệnh này đặc biệt cao trong những người Ấn Pima, chừng một nửa trong số này, hiện thời bệnh xuất hiện ở tuổi 35. Tỷ lệ bệnh này thấy gia tăng đáng kể trong suốt 30 năm qua và có vẻ song song với sự gia tăng chứng béo phì ở cộng đồng này trong thời kỳ này. Mặt khác, bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin thấy xuất hiện ở những người Mỹ gốc Phi ít hơn so với người da trắng và có vẻ ít hơn cả những người da đen sinh đẻ và cư ngụ tại châu Phi.

• **Bệnh động mạch vành và động mạch não.** Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ chết vì đột quỵ và đột tử ở người da đen cao hơn người da trắng; tỷ lệ bệnh động mạch vành có triệu chứng ở phụ nữ da đen cũng cao hơn phụ nữ da trắng. Những dị biệt về chủng tộc như vậy có thể liên quan đến tỷ lệ cao bệnh cao huyết áp và đái tháo đường nói trên trong những người Mỹ gốc Phi, cả hai đều là những yếu tố nguy cơ chính đối với xơ vữa động mạch vành và động mạch não. Những khác biệt này có thể cũng có liên quan đến các yếu tố văn hóa, như tỷ lệ cao béo phì ở những phụ nữ Mỹ gốc Phi chẳng hạn. Thực vậy, bệnh động mạch vành hoàn toàn không phổ biến ở người da đen Nam Phi, họ có chiều hướng gầy và có thể được bảo vệ nhờ một chế độ ăn ít chất béo và ít muối. Bệnh động mạch vành cũng ít gặp ở người châu Á hơn so với người Mỹ da trắng, nhất là những người châu Á sống trên mảnh đất của họ, có thể vì lý do họ có các nồng độ cholesterol toàn phần và lipoprotein tỷ trọng thấp ở mức thấp.

• **Bệnh ung thư.** Một cách tổng quát thì ung thư

https://tieulun.hopto.org

hay gặp ở người da đen nhiều hơn người da trắng tại Hoa Kỳ. Đặc biệt, chết do ung thư thực quản, dạ dày, tụy, phổi, cổ tử cung và tuyến tiền liệt hay gặp nhiều hơn ở người Mỹ gốc Phi. Có một vài thay đổi có thể có liên quan đến những khác biệt trong tập quán hút thuốc lá, chế độ ăn và mức tiêu thụ rượu. Song, nếu thực hiện các điều chỉnh theo giai đoạn của bệnh vào lúc chẩn đoán thì những dị biệt này giữa các chủng tộc thấy giảm đi. Cacxinôm tế bào gan thấy xuất hiện nhiều hơn ở người Trung Hoa và những người Đông Nam Á và ở những người sinh sống tại vùng sa mạc Sahara châu Phi, trong khi các ung thư trực tràng-đại tràng, vú và tuyến tiền liệt ít thấy ở người châu Á so với người Mỹ da trắng.

• **Bệnh lao.** Cả tỷ lệ lao toàn bộ lẫn tỷ lệ lao mới mắc ở người da đen đều xấp xỉ nhiều gấp hai lần người da trắng. Lúc đầu, những khác biệt này được qui cho là do điều kiện đông đúc, dinh dưỡng tồi, và các hậu quả của kinh tế thiếu thốn. Song sự thể là người da đen bị nhiễm lao nhiều hai lần so với người da trắng nếu tiếp xúc với trực khuẩn lao dưới các điều kiện tương tự trong các nhà tù và các trại nuôi dưỡng lại gợi ra rằng các yếu tố di truyền cũng đóng một vai trò - có lẽ còn đóng một vai trò ưu thế là khác. Phù hợp với quan niệm này, trực khuẩn lao thấy sinh sản nhanh hơn trong các đại trực bào lấy ở những người da đen so với người da trắng.

• **Bệnh loãng xương.** Cả bệnh loãng xương lẫn một trong các biến chứng của nó, gẫy cột xống, đều thấy xuất hiện ở phụ nữ nhiều hơn nam giới và phụ nữ da trắng nhiều hơn da đen. Quan sát sau này thấy tương quan với mật độ xương, ở phụ nữ da đen thấy đậm hơn so với các phụ nữ da trắng. Những khác biệt này có thể lý giải được, một phần. do các thay đổi nội tiết và chuyển hóa xảy ra trong tuổi dạy thì, là thời điểm mà ở các phụ nữ da đen, mật độ xương đậm hơn so với phụ nữ da trắng. Mặt khác, những người châu Á có mật độ xương kém hơn so với người da trắng.

• **Các bệnh dạ dày-ruột.** Cả ung thư dạ dày lẫn xơ gan đều thấy xuất hiện ở người gốc Tây Ban Nha nhiều hơn người da trắng, và điều này có thể liên quan đến một tỷ lệ cao nghiện rượu ở người gốc Tây Ban Nha. Không dung nạp lactoza thấy nhiều hơn ở người châu Phi, người Mỹ gốc Phi, người châu Á và người Mêhicô so với người da trắng. Các đợt viêm màng bụng, một biểu hiện chủ yếu của chứng sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình xuất hiện ưu thế ở những người Do Thái, người Acmêni và người Ả Rập. Bệnh viêm ruột thấy phổ biến hơn ở cộng đồng người Do Thái.

• **Viêm khớp và các chứng bệnh mô liên kết.** Là vì tính hòa hợp kháng nguyên HLA-B27 thấy nhiều hơn trong các cộng đồng cư dân người da trắng nên các chứng bệnh gắn với kháng nguyên này, như bệnh viêm cứng đốt sống và hội chứng Reiter chiếm ưu thế hơn trong những người da trắng. Ngược lại, bệnh luput ban đỏ hệ thống và viêm đa cơ thì gặp nhiều hơn và thường là nặng hơn trong những người da đen.

KẾT LUẬN.

Sự hiểu biết và xem xét thích đáng các yếu tố dân số và chủng tộc trong việc xử lý với từng cá nhân người bệnh có một ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán cũng như điều trị. Vì thực hành y khoa và việc đào tạo các thày thuốc sau đại học phát triển thành các chuyên khoa sâu nên việc xem xét các yếu tố này thường bị xem nhẹ. Điều quan trọng là phải có một tầm nhìn rộng bối cảnh của bệnh tật.

3. TÁC ĐỘNG CỦA CÁC YẾU TỐ XÃ HỘI ĐỐI VỚI BỆNH TẬT

Có những biến thiên về sức khỏe tồn tại trong các nhóm nhỏ của cộng đồng, và các yếu tố xã hội là những yếu tố chính quyết định sự xuất hiện và tiên lượng của bệnh: hiểu theo nghĩa rộng, các yếu tố xã hội bao gồm tình trạng kinh tế-xã hội, văn hóa và đồng hóa văn hóa, tôn giáo và các yếu tố tâm lý-xã hội (ví dụ: các biến cố trong cuộc sống, tính di động xã hội và màng lưới xã hội) cũng như các phương diện của môi trường mà cũng là kết quả hoạt động của con người. Bài này bàn tới ảnh hưởng của tình trạng kinh tế xã hội (SES: Socio-economic status) và các yếu tố chủng tộc, dân tộc đối với các chỉ báo sức khỏe tại Hoa Kỳ. Đành rằng, cá nhân các thày thuốc ít có ảnh hưởng đến cái thế giới xã hội của người bệnh, song điều cốt lõi là phải thừa nhận vai trò của SES và các yếu tố chủng tộc, dân tộc trong việc quyết định những tiếp xúc với môi trường, các yếu tố nguy cơ ứng xử, sự tiếp cận với hệ thống chăm sóc sức khỏe và

https://tieulun.hopto.org

sự tuân thủ các chế độ được khuyến nghị, hết thảy đều ảnh hưởng tới căn nguyên và tiên lượng.

Những điểm mấu chốt của chương này là:

(1) Những kết quả cải thiện rõ rệt đã xuất hiện trong tử vong và tuổi thọ trong thế kỷ này.

(2) Những người thuộc tầng lớp kinh tế - xã hội thấp kém thấy tỷ lệ mắc bệnh nhiều hơn và chết nhiều hơn so với những người tầng lớp cao.

(3) Những khác biệt trong sự xuất hiện bệnh và tiên lượng bệnh thông qua các nhóm chủng tộc, dân tộc giảm đi đáng kể hoặc biến mất hoàn toàn một khi SES được kiểm soát, và

(4) Các yếu tố nguy cơ ứng xử đóng một vai trò quan trọng trong căn nguyên bệnh song không giải thích được đầy đủ các khác biệt trong tỷ lệ mắc bệnh qua SES và các nhóm chủng tộc.

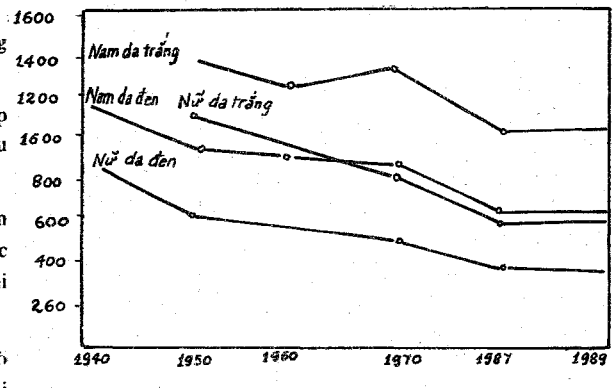
NHỮNG CẢI THIỆN TRONG TỶ LỆ TỬ VONG VÀ TUỔI THỌ.

Vào năm 1990, tuổi thọ tại Hoa Kỳ là xấp xỉ 47 năm đối với đàn ông da trắng, 49 đối với phụ nữ da trắng, 32 đối với đàn ông da đen và 34 với phụ nữ da đen. Trong chưa đầy một thế kỷ, các con số này đã gia tăng gần 60 phần trăm đối với người da trắng và gấp đôi đối với người da đen. Năm 1981, tuổi thọ trung bình là 73 và 79 năm đối với nam và nữ da trắng và là 65 và 74 đối với nam và nữ da đen (bảng 3-1).

Bảng 3-1. Tuổi thọ (tính theo năm) theo chủng tộc và giới, Hoa Kỳ 1900-1989.

	Da trắng		Da đen	
	Nam	Nữ	Nam	Nữ
1900	46,6	48,7	32,5	33,5
1940	62,1	66,6	-	-
1950	66,5	72,2	58,9	62,7
1960	67,4	74,1	60,7	65,9
1970	68,0	75,6	60,0	68,3
1980	70,7	78,1	63,8	72,5
1987	72,2	78,9	65,2	73,6
1988	72,3	78,9	64,9	73.4
1989	72,7	79,2	64,8	73,5

NGUỒN: Vụ các Dịch vụ sức khỏe và người, Hoa Kỳ (1992).



Hình 3-1. Các tỷ lệ chết trên 100.000 người dân, 1940-1989 đối với nam và nữ da trắng và da đen: Theo Vụ các Dịch vụ sức khỏe và người, 1992.

Tuổi thọ tăng như vậy là do kết qủa giảm các tỷ lệ tử vong (hình 3-1). Các điều kiện môi trường được cải thiện trong nửa đầu thế kỷ đã làm giảm các bệnh nhiễm trùng và dẫn tới kết quả làm tăng khả năng sống sót của trẻ còn bú và trẻ em. Các tỷ lệ tử vong trẻ em đã liên tục giảm đi nhiều vì lý do có các cải thiện trong việc chăm sóc y tế; giữa 1950 và 1989, các tỷ lệ đã giảm từ 27 xuống 8 cho 1000 lần đẻ sống trong người da trắng và từ 44 xuống 18 cho 1000 lần đẻ trong những người da đen. Một cách đơn giản là hồi đầu thế kỷ thì 30 phần trăm số trẻ em đã chết trước 5 tuổi so với chỉ có 2 phần trăm hiện nay. Kể từ giữa những năm 1960 đến nay, phần lớn tử vong giảm là do giảm tử vong trong các bệnh tim mạch và đột quỵ, trước hết ở các nhóm người cao tuổi: tỷ lệ chết do các bệnh tim mạch đã giảm đi hơn 40 phần trăm từ 1970; chỉ tính riêng giữa những năm 1980 và 1988 không thôi, các tỷ lệ tử vong do bệnh thiếu máu cơ tim trong cư dân lứa tuổi 35 trở đi đã giảm đi 24 phần trăm rồi - từ 588 xuống còn 449 cho 100.000 dân. Trong khi tuổi thọ tăng 8 phần trăm từ 1950 đến 1980 thì tuổi thọ ở lứa tuổi 45 đã tăng 12 phần trăm. Vào năm 1988, 12 phần trăm số cư dân Hoa Kỳ thọ trên 65 tuổi, so với chỉ có 4 phần trăm vào năm 1900.

Mặc dầu các xu hướng chung là tích cực, song có sự tăng chậm chạp tuổi thọ trong những người da đen so với người da trắng vào những năm giữa 1980,

https://tieulun.hopto.org

và khoảng trống đó vẫn tiếp tục tồn tại trong tuổi thọ giữa người da đen và người da trắng và tỷ lệ tử vong trẻ em người da đen nhiều gấp hai lần. Khoảng trống nam/nữ trong tuổi thọ trước đây rộng ra và sau đó thu hẹp lại trong thế kỷ này, một chiều hướng thấy tương quan với tình trạng nghiện hút thuốc lá trước tiên ở nam giới và về sau ở nữ giới. Trong những người da trắng thì tuổi thọ ở nữ nhiều hơn trung bình là 2 năm so với nam vào năm 1980, 8 năm vào năm 1970 và 6 năm nhiều hơn vào năm 1989... Song, đối với tất cả các nguyên nhân tử vong hàng đầu tại Hoa Kỳ, thì nam hầu như bao giờ cũng nhiều hơn nữ; Sự chênh lệch này vượt quá hai lần đối với các tử vong do tai nạn, tự sát, bệnh gan mạn tính và xơ gan, giết người và nhiễm HIV. (Bảng 3-2)

TỶ LỆ CHẾT VÀ MẮC BỆNH CAO HƠN Ở CÁC TẦNG LỚP KINH TẾ XÃ HỘI THẤP KÉM.

Có vô số các công trình nghiên cứu tại cộng đồng chứng minh rằng, mặc dầu có những cải thiện đáng kể, thời gian qua, trong tuổi thọ và tỷ lệ chết đối với tất cả các nhóm cư dân chính trong cộng đồng, song điều kiện kinh tế-xã hội vẫn còn là một yếu tố chính quyết định tình trạng sức khỏe. Sự tồn tại những khác biệt tổng quát về tỷ lệ tử vong do điều kiện nghề nghiệp đặc biệt được báo cáo đầy đủ tại Vương quốc Anh và những khác biệt về tầng lớp xã hội ở đó có thể là đáng kể.

Bảng 3-2. Tỷ số nam/nữ theo chủng tộc đối với các nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tại Hoa Kỳ (1989)(*)

Các nguyên nhân	Nam/nữ	Nam/nữ da trắng	Nam/nữ da đen	Da đen/ da trắng	Nam da đen/ nam da trắng	Nữ da đen/ nữ da trắng
Bệnh tim	1,9	1,9	1,6	1,4	1,3	1,6
Ung thư	1,5	1,4	1,8	1,3	1,5	1,2
Các bệnh tim mạch	1,2	1,2	1,2	1,9	1,9	1,9
Tai nạn	2,6	2,6	3,1	1,3	1,4	1,2
Xe có động cơ	2,4	2,3	3,2	1,0	1,1	0,8
Những phương tiện khác	3,0	3,0	3,0	1,7	1,8	1,8
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	1,8	1,8	2,3	0,8	0,9	0,7
Viêm phổi và cúm	1,7	1,6	2,0	1,5	1,6	1,3
Đái tháo đường	1,1	1,1	0,9	2,3	2,0	2,3
Tự sát	4,1	4,1	5,2	0,6	0,6	0,5
Bệnh gan mạn và xơ gan	2,3	2,4	2,4	1,7	1,7	1,7
Giết người và phạm pháp	3,6	2,9	5,0	6,6	7,6	4,5
Nhiễm HIV	8,7	14,6	5,0	3,3	3,1	9,0
Tất cả các nguyên nhân	1,7	1,7	1,8	1,6	1,6	1,6

(*) Cho 100.000 số dân, đã điều chỉnh tuổi theo số dân 1940 - Hoa Kỳ.

NGUỒN: Vụ các Dịch vụ sức khỏe và Người, 1992.

https://tieulun.hopto.org

Điều kiện kinh tế xã hội được đánh giá bằng nhiều cách, bao gồm học vấn, thu nhập, nghề nghiệp, mật độ dân số, điều kiện ở và các chỉ số tổ hợp - Các cách đánh giá SES khác nhau không hoàn toàn thay thế cho nhau được; trong một công trình nghiên cứu, các tỷ lệ chết cao hơn được quan sát thấy ở những người cư trú tại các vùng dân nghèo do tiểu bang qui định so với những người cư trú tại các vùng không nghèo ngay cả khi đã điều chỉnh với một loạt các biến tố y học và xã hội - dân số học, gồm thu thập, tình trạng làm thuê và chủng tộc. Tính thích đáng của cách đánh giá SES biến thiên tùy theo cách kết thúc của một bệnh nào đó và nên chọn nhiều chỉ báo; trình độ học vấn là chỉ báo ứng nghiệm nhất, dễ dàng được sử dụng làm chỉ báo SES nhất. Tuy vậy, *SES được đo ở mức thấp luôn luôn thấy kết hợp với các hệ quả bất lợi về sức khỏe và thể hiện có trách nhiệm to lớn đối với các khác biệt trong tình trạng sức khỏe giữa những người da trắng với các nhóm chủng tộc/ dân tộc khác tại Hoa Kỳ, nhất là những người da đen* (Xem phần dưới).

Trong một nghiên cứu đặc biệt dựa trên các giấy khai tử và các số liệu điều tra dân số trên 340.000 người chết năm 1960, thấy rõ các gradien đảo ngược trong tỷ lệ tử vong theo trình độ học vấn, mức thu nhập và nghề nghiệp đối với giới nam và nữ người da trắng và da màu. Tỷ lệ chết của các phụ nữ da trắng có trình độ học vấn bốn năm trở lên ở bậc trung học, chẳng hạn, chỉ là 71 phần trăm của tỷ lệ tổng quát đối với phụ nữ da trắng, trong khi những phụ nữ có trình độ học vấn dưới 5 năm có tỷ lệ tử vong là 127 phần trăm. Tương tự, hy vọng sống còn lại đối với phụ nữ da trắng lứa tuổi 25 có học vấn ít nhất một năm bậc trung học thì hầu như nhiều hơn 10 năm (56,4 tuổi) so với những phụ nữ chưa học hết lớp năm (tiểu học). Tương tự, tại thị trấn Alameda, California, các tỷ lệ chết ở những người có mức thu nhập gia đình thấp kém thì nhiều gấp hai lần so với các gia đình có thu nhập thỏa đáng. Những phát hiện ở các vùng khác tại Hoa Kỳ và tại các nước đang phát triển khác cũng thấy tương tự. Ngay cả chiều hướng giảm các tỷ lệ bệnh động mạch vành trong số các phụ nữ da trắng cũng bắt đầu sớm nhất ở các vùng có mức thu nhập bình quân, trình độ học vấn, nghề nghiệp cao nhất. Tương tự, năm 1960 một cuộc điều tra về sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia cho thấy tỷ lệ tử vong bệnh tim giảm trong giới nam giữa năm 1960 và 1971-1984 rõ nhất trong số những người có trình độ học vấn cao hơn.

Tỷ lệ mắc bệnh cũng liên quan ngược chiều với mức thu nhập. Tại Hoa Kỳ, năm 1988, 23 phần trăm số người có mức thu nhập gia đình dưới 10.000$ báo cáo là hoạt động bị hạn chế do các chứng bệnh mạn tính so với chỉ có 8 phần trăm những người có thu nhập 35.000$ hoặc nhiều hơn. (Bảng 3-3)

Bảng 3.3. Hoạt động hạn chế do các chứng bệnh mạn tính theo mức thu nhập gia đình, Hoa Kỳ 1988.

Thu nhập gia đình, $	Phần trăm dân cư
<10.000	23,2
10.000-14999	15,4
15.000-19.999	13,1
20.000-34.999	10,7
≥35.000	8,1

NGUỒN: Vụ các Dịch vụ sức khỏe và Người, Hoa Kỳ, 1990.

Các nghiên cứu khác sử dụng một tổ hợp học vấn và thu nhập để đánh giá tầng lớp xã hội cho thấy tỷ lệ mắc các bệnh dễ phòng ngừa nhất và hạn chế hoạt động trong cư dân Hoa Kỳ trước tuổi 75 thấy xuất hiện trong các tầng lớp kinh tế xã hội thấp kém. Hệ quả bất lợi của mức thu nhập đối với tình trạng mất năng lực thấy thể hiện rõ ngay cả trong tầng lớp trẻ em. Năm 1980, số ngày ốm yếu tàn tật trung bình là 9 đối với các trẻ em mà gia đình có mức thu nhập 25.000$ hoặc hơn, và tỷ lệ bệnh hô hấp dưới trong các trẻ còn bú liên quan nghịch với trình độ học vấn của người chủ hộ. Những bệnh nhân thuộc các tầng lớp kinh tế-xã hội thấp (hoặc đánh giá dựa vào mức thu nhập, nghề nghiệp, hay học vấn) cũng có số ngày nằm viện nhiều hơn và trả viện phí cao hơn.

Một ngoại lệ đáng kể ngược với gradien giữa SES và bệnh là sự thể tỷ lệ ung thư vú cao hơn ở nhóm SES cao. Tuy vậy, gradien đảo ngược của tầng lớp xã hội tương quan với nhiều nguyên nhân bệnh tưởng là không có quan hệ gì, nghĩa là, các tỷ lệ chết của bệnh tim, số bệnh nhân sống sót mắc bệnh động mạch vành sau khi được thông tim, tỷ lệ mắc và

https://tieulun.hopto.org

sống sót đối với nhiều bệnh ung thư, suy giảm thị lực, tai nạn ở trẻ em, tỷ lệ tử vong tổng quát ở trẻ em, và tỷ lệ mắc chứng đau nửa đầu. Các yếu tố nguy cơ đã biết giải thích một số trong các bệnh nói trên nhưng không giải thích được các ảnh hưởng rộng rãi qua các chứng bệnh tạp nham.

Chỉ để dẫn chứng một công trình nghiên cứu thôi, ngay cả sau khi đã kiểm soát các đặc trưng bệnh lý cơ bản liên quan đến sự sống sót của những bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành, những người có mức thu nhập gia đình hàng năm là 40.000$ hoặc hơn thì chừng một nửa chắc là sẽ chết nội trong 5 năm đưa vào diện nghiên cứu cũng như những bệnh nhân có mức thu nhập thấp hơn.

Nếu xem xét một thực trạng là cứ một trong tám người Mỹ sống trong một gia đình có mức thu nhập dưới mức nghèo khổ, theo định nghĩa của chính phủ liên bang, và từ đó suy ra rằng gần một trong bốn đứa trẻ dưới 6 tuổi rơi vào các gia đình này thì đủ thấy sự bất công xã hội đặt ra một thử thách bắt buộc tới mức nào đối với sự nghiệp y tế của quốc gia.

Hiện nay sự chú ý đang hướng vào việc tìm hiểu lý do đối với mối liên quan gây ấn tượng giữa SES với bệnh tật. Những khác biệt trong mức nghiêm trọng của bệnh chỉ được lý giải một phần bởi những khác biệt trong tỷ lệ chung các yếu tố nguy cơ được biết qua các nhóm SES, ngay cả tại Vương quốc Anh, nơi một nền y tế quốc gia đã làm giảm bớt các bất công trong các dịch vụ sức khỏe. Các mức chênh về tình trạng sức khỏe tương quan với đặc quyền đặc lợi tương đối, ngay cả trong số những người có mức thu nhập tuyệt đối hoặc có nghề nghiệp chỉ ra rằng họ không phải là những người thiếu thốn. Ở nước Anh chẳng hạn, trong số những người có các nghề không phải lao động chân tay có nhà riêng, thì tỷ lệ tử vong thấp hơn trong số những người có hai xe nhà so với những người chỉ có một xe. Gần hai phần ba sự biến thiên trong các tỷ lệ tử vong trong các quốc gia thành viên của Tổ chức Hợp tác kinh tế và phát triển có thể được quy cho là do những khác biệt trong phân phối thu nhập *bên trong* mỗi nước, nghĩa là khoảng cách tương đối giữa những người giàu và người nghèo. Tương tự, qua 12 nước Cộng đồng châu Âu, thì sự phân bố thu nhập tương quan với tuổi thọ.

NHỮNG KHÁC BIỆT TRONG SỰ XUẤT HIỆN BỆNH VÀ SỰ SỐNG SÓT QUA CÁC NHÓM CHỦNG/DÂN TỘC.

Theo truyền thống thì các tỷ lệ tử vong đã được trình bày tại Hoa Kỳ chung cho các chủng tộc hoặc riêng rẽ cho người da trắng và người da đen (bảng 3.2)- Các tỷ lệ tử vong tổng quát, được điều chỉnh theo tuổi, là 60 phần trăm cao hơn đối với những người da đen, với ưu thế đáng kể đối với các bệnh mạch não, đái tháo đường và giết người. Các tỷ lệ ung thư phổi là 50 phần trăm cao hơn, và các tỷ lệ về AIDS thì ba lần cao hơn ở những người da đen, mặc dầu có biến thiên đáng kể theo giới, tuổi và nhóm nguy cơ. Một cuộc khảo sát các trường hợp chết tại Hoa Kỳ trong khoảng 1980-1986 từ 12 nguyên nhân được cứu xét có thể dự phòng được bằng can thiệp y khoa (lao, ung thư cổ tử cung, bệnh Hodgkin, bệnh tim, bệnh cao huyết áp, bệnh hô hấp cấp, viêm phổi và viêm phế quản, cúm, hen, viêm ruột thừa, thoát vị và viêm túi mật) cho thấy các tỷ lệ tử vong đối với 12 nguyên nhân tổ hợp lại là 4,5 lần cao hơn ở những người da đen so với người da trắng, với các khác biệt tương đối lớn nhất có liên quan với bệnh lao, bệnh tim cao huyết áp, và bệnh hen. Tại khu Harlem ở New York, nơi có 96 phần trăm là người da đen, thì tỷ lệ tử vong tổng quát trong giai đoạn 1979-1981 là cao gấp hai lần so với người da trắng tại Hoa Kỳ; trong nhóm cư dân dưới tuổi 65, thì tỷ số các trường hợp chết so với con số mong đợi là 2.9 đối với nam và 2,7 đối với nữ, và những đàn ông da đen ở Harlem thấy sống sót tới tuổi 65 ít hơn so với đàn ông tại Bangladesh. Các dữ kiện trong toàn quốc về tỷ lệ mắc bệnh thấy nhất quán với các dữ kiện về tỷ lệ tử vong. Năm 1988, 16 phần trăm người da đen so với 13 phần trăm người da trắng cho biết là bị hạn chế hoạt động do các chứng bệnh mạn tính.

Các nỗ lực hiện nay đang được triển khai nhằm thu thập các dữ kiện về tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh trong toàn quốc theo các nhóm chủng/dân tộc khác ngoài người da trắng và da đen. Tuy vậy, cơ cấu bệnh tật thực sự của một nhóm nào đó chỉ chính xác nếu việc mã hóa chủng/dân tộc cũng chính xác. Hơn nữa, các phạm trù rộng như "người gốc Tây Ban Nha", "gốc Á", hoặc "người Mỹ bản xứ" bao gồm các cư dân khác nhau với các nguy cơ bệnh

https://tieulun.hopto.org

khác nhau. Chẳng hạn, những người Mỹ gốc Mêhicô thấy ít có nguy cơ mắc bệnh mạch não trong khi người gốc Puerto Rico lại có nguy cơ đột quỵ cao, thành thử các thống kê về "người gốc Tây ban Nha" không được dùng làm cơ sở để đánh giá tổ hợp các cư dân. Một số dân tộc châu Á và các đảo Thái Bình Dương có thể có quá ít người đặng cho phép các thống kê đáng tin cậy về tỷ lệ và nguyên nhân chết đặc hiệu. Sau chót, xu hướng xáo trộn tương tác giữa các chủng tộc ngày càng gia tăng khiến các phạm trù chủng tộc truyền thống trở nên ít có ý nghĩa.

Thừa nhận các hạn chế này, nên đã có nhiều nỗ lực tìm kiếm các đặc trưng về bệnh tật trong các dân thiểu số tại Hoa Kỳ. Kết quả chỉ ra rằng (1) tỷ lệ chết tổng quát ở mức thấp nhất trong những người gốc châu Á, (2) những người da đen có các tỷ lệ chết chủng cao nhất cho mọi nhóm tuổi, ngoại trừ các nhóm 15 đến 24, trong khi đó các tỷ lệ này hơi cao hơn đối với người Mỹ bản xứ gốc Ấn/Alaska; (3) trong tất cả các nhóm tuổi dưới 65 thì tỷ lệ chết ở người da trắng và gốc Tây Ban Nha ở vào mức trung gian giữa người châu Á và người da đen; (4) ở thanh niên lứa tuổi 15 đến 24, so với người châu Á và người da trắng thì số người da đen chết vì bị giết nhiều gấp 7 lần và người gốc Tây Ban Nha và Mỹ gốc Ấn nhiều gấp 3 tới 4 lần; (5) trong các nhóm dưới 45, tỷ lệ các chấn thương đặc biệt quá cao trong những người Mỹ bản địa gốc Ấn/Alaska; (6) trong các nhóm từ 25 đến 64, tỷ lệ bệnh tim trong những người da đen cao hơn nhiều và tỷ lệ trong những người gốc Tây Ban Nha và đặc biệt những người châu Á thì thấp hơn nhiều so với người da trắng; và (7) trong các cư dân từ 65 tuổi trở lên tỷ lệ chết vì ung thư trong những người gốc châu Á, người Mỹ gốc Ấn, và những người Tây Ban Nha chỉ bằng một nửa hoặc ít hơn người da trắng, và các tỷ lệ chết ở những người da đen thấy cao hơn chừng 20 phần trăm so với người da trắng.

Những khác biệt chủng/dân tộc trong các tỷ lệ của nhiều bệnh là do những khác biệt kinh tế - xã hội. Khi loại trừ yếu tố kinh tế-xã hội rồi thì những khác biệt da đen/da trắng trong tỷ lệ một số chú không phải tất cả các bệnh ung thư, như ung thư xâm lấn cổ tử cung và ung thư phổi ở đàn ông chẳng hạn, thấy giảm hoặc biến mất. Thực vậy, các tỷ lệ chung về ung thư cao hơn trong số những người da đen tại Hoa Kỳ, nhưng nếu tính đến yếu tố kinh tế-xã hội thì các tỷ lệ này cao hơn ở những người da trắng so với người da đen tại Hoa Kỳ. Mặc dầu phụ nữ da đen có tỷ lệ sống sót do ung thư vú thấp hơn phụ nữ da trắng, yếu tố chủng tộc không có ý nghĩa nếu có tính đến SES. Tương tự, mặc dầu các tỷ lệ tử vong trẻ em cao gấp hai lần trong số các trẻ sơ sinh da đen có trọng lượng đẻ bình thường, không thấy có khác biệt nếu so sánh những trẻ sơ sinh có trọng lượng đẻ bình thường của những bố mẹ có học vấn trung học người da đen với người da trắng. Ngoài ra, không thấy những khác biệt có ý nghĩa trong tỷ lệ chết tổng quát hoặc tỷ lệ chết bệnh động mạch vành theo chủng tộc trong *phạm vi nội bộ* các nhóm SES thấp (nhóm có học vấn dưới lớp tám và trình độ nghề nghiệp thấp) hoặc cao (có trình độ trung học và là một ông chủ hay một nhà doanh nghiệp). Những khác biệt trong các tỷ lệ bệnh tim qua các nhóm nghề nghiệp tại Hoa Kỳ rõ hơn nhiều với các khác biệt giữa những người da đen với người da trắng. Điều đặc biệt đáng quan tâm là những khác biệt về tầng lớp xã hội là to lớn nếu tính theo mức thu nhập.

Ngoài tầng lớp xã hội ra, những yếu tố văn hóa xã hội khác không nghi ngờ gì, có ảnh hưởng tới các ứng xử liên quan đến sức khỏe và ảnh hưởng tới tiên lượng bệnh. Ngay cả trong trường hợp có tính đến mức thu nhập, tình trạng sức khỏe, tuổi, giới và tiền sử bệnh mạn tính thì những người da đen tại Hoa Kỳ cũng ít đi khám bệnh hơn và chắc là ít được gặp một thày thuốc hơn, điều này gợi ra những thiệt thòi không được tiếp cận với việc chăm sóc sức khỏe. Trong một công trình nghiên cứu, những bệnh nhân người da đen có bệnh thiếu máu cơ tim thấy ít được tiến hành chụp động mạch vành và giải phẫu ghép động mạch vành hơn người da trắng, ngay cả khi đã kiểm soát các yếu tố tuổi, giới, mức thu nhập, nguồn kinh phí, chẩn đoán ban đầu và số lần chẩn đoán tiếp theo. Trong số những bệnh nhân được hưởng Chương trình chăm sóc sức khỏe của Chính phủ Mỹ (Medi care), thì tỷ lệ được ghép động mạch vành trong những người da trắng thấy nhiều hơn gấp ba lần vào năm 1986 và không thấy có liên quan đến

https://tieulun.hopto.org

các tỷ lệ nhập viện vì nhồi máu cấp diễn cơ tim. Ngay cả trong số các cha mẹ có trình độ học vấn trung học thì người da đen đẻ con có trọng lượng thấp nhiều hơn người da trắng, trong nhóm này thấy tỷ lệ chết trẻ em cao hơn, mặc dầu tỷ lệ chết trẻ em có trọng lượng đẻ bình thường lại giống nhau. Một lần nữa, đứng trước thế lợi về SES thì yếu tố văn hóa có thể đóng một vai trò mang ý nghĩa bảo vệ. Những trẻ còn bú người gốc Tây Ban Nha đẻ tại Hoa Kỳ, ngoại trừ những trẻ mà bố mẹ là người Puerto Rico, đều có tỷ lệ chết tương tự những người da trắng, nghĩa là bằng chừng một nửa số trẻ em người da đen.

Dĩ nhiên, nhiều khác biệt về chủng tộc trong tỷ lệ mắc và tỷ lệ chết không thể lý giải được bằng SES, văn hóa hoặc chủ nghĩa chủng tộc. Các tỷ lệ bệnh thận giai đoạn cuối có cao huyết áp ở những người da đen cao hơn người da trắng, có điều chỉnh theo tuổi, tần số cao huyết áp, đái tháo đường và trình độ học vấn. Mặt khác, bệnh u hắc tố ác tính thấp phổ biến hơn ở những người da trắng. Hiển nhiên, điều quan trọng là phải phân biệt giữa các khác biệt di truyền với xã hội trong nguy cơ của bệnh qua các nhóm chủng tộc/dân tộc.

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ ĐÃ BIẾT CHỈ LÝ GIẢI MỘT PHẦN CÁC KHÁC BIỆT.

Các khác biệt trong tình trạng sức khỏe qua các nhóm SES và chủng tộc được lý giải một phần nhờ các khác biệt trong phân bố các yếu tố nguy cơ bệnh đã biết. Hút thuốc lá, nguyên nhân hàng đầu gây ra cái chết có thể phòng ngừa được tại Hoa Kỳ, cho thấy có một liên quan nghịch khá chặt với SES. Trong cư dân từ 18 tuổi trở lên, có 37 phần trăm giới nam và 27 phần trăm giới nữ có trình độ học vấn dưới mức cao học là những dân nghiện vào năm 1990, trong khi ở nhóm cư dân đã tốt nghiệp cao học thì các tỷ lệ tương ứng là 14,5 và 12 phần trăm (Bảng 3-4).

Tới năm 2000, tỷ lệ hút thuốc lá trong số những người có một trình độ học vấn cao đẳng hoặc thấp hơn được ước lượng là 30 phần trăm, còn sau khi tốt nghiệp cao đẳng sẽ là 10 phần trăm. Tại California, giữa 1984 với 1989, hút thuốc lá, không dùng đai an toàn, không luyện tập ngoài giờ làm việc, thể trọng tăng quá mức và cao huyết áp thấy nhiều hơn trong các phụ nữ có một trình độ học vấn cao đẳng hoặc thấp hơn so với những phụ nữ có trình độ học vấn cao hơn (bảng 3-5).

Bảng 3-4. Tỷ lệ hút thuốc lá ở những người tuổi 25 hoặc trên đó, theo giới, chủng tộc và học vấn, Hoa Kỳ, 1987.

Học vấn (số năm)	Nam Da trắng	Nam Da đen	Nữ Da trắng	Nữ Da đen
<12	45,3	49,4	37,0	35,0
12	34,6	43,6	29,4	28,1
13-15	28,0	32,4	26,2	27,2
≥16	17,4	20,9	16,4	19,5
Tổng số	30,6	41,9	27,0	28,6

NGUỒN: Vụ các Dịch vụ sức khỏe và Người, Hoa Kỳ, 1990.

Bảng 3-5. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ mang tính ứng xử[a] theo trình độ học vấn tại California, tuổi 35-44, 1984-1989.

Yếu tố nguy cơ	Nam ≤Cao đẳng%	Nam >Cao đẳng%	Nữ ≤Cao đẳng%	Nữ Cao đẳng%
Hút thuốc lá thường xuyên	40,7	25,6	30,1	19,1
Không dùng/dùng không thường xuyên đai an toàn	29,6	17,8	20,9	10,9
Không tập luyện ngoài nơi làm việc	39,4	14,4	31,9	20,2
Thể trọng quá thừa	33,1	19,2	1,6	14,1
Cao huyết áp	13,1	20,0	15,9	10,9
Nghiện rượu	13,9	12,8	4,0	2,5
Uống rượu và lái xe	6,7	5,2	1,1	1,3

{(3)} Dựa vào các câu hỏi trả lời phỏng vấn qua điện thoại, là một phần cuộc Điều tra Yếu tố nguy cơ ứng xử. N = 10,650 người tham gia tại California trong các năm 1984 - 1989.

Nguồn: MMWR 41:17, 1992

https://tieulun.hopto.org

Tự khai chụp tuyến vú sàng lọc và làm phiến đồ Pap nội trong năm trước đó cũng thấy tỷ lệ thuận với mức thu nhập. Sau chót, tỷ lệ các trẻ em được tiêm vaccin sởi, rubeôn, bạch hầu-uốn ván-ho gà, bại liệt và quai bị là 15 đến 20 phần trăm cao hơn trong số các trẻ em da trắng (bảng 3-6)

Bảng 3-6 - Tiêm chủng trẻ em 1 - 4 tuổi phòng một số bệnh, theo chủng tộc, Hoa Kỳ 1985.

	% Số dân	
	Da trắng	Da đen
Sởi	63,6	48,8
Rubeon	61,6	47,7
Bạch hầu-Uốn ván - Ho gà	68,7	48,7
Bại liệt	58,9	40,1
Quai bị	61,8	47,0

NGUỒN - Vụ các Dịch vụ sức khỏe và Người - Hoa Kỳ 1990.

Tuy vậy, đối với nhiều bệnh, việc kiểm soát đối với các khác biệt trong các yếu tố nguy cơ đã biết không loại trừ những khác biệt qua các nhóm SES và chủng tộc - Việc kiểm soát đối với cholesterol huyết thanh, huyết áp tâm thu, hút thuốc, hoạt động thể lực, khối cơ thể, và các yếu tố khác chỉ giải thích chừng 60 phần trăm của khác biệt trong tỷ lệ chết trong bệnh động mạch vành qua các thang trật làm thuê khác nhau trong các cơ quan Bộ Nội vụ ở Anh. Tương tự, sự điều chỉnh theo tuổi, hút thuốc, thể trọng, huyết áp và các nồng độ cholesterol huyết thanh chỉ giải thích một bộ phận khiêm tốn của các nguy cơ cao gây tử vong bệnh tim trong số các đàn ông và phụ nữ có học vấn thấp nhất tuổi 45 đến 74 trong cuộc điều tra sức khỏe và dinh dưỡng toàn quốc (NHANES: Nafional Healtland Natrition Exanunation Surrey). Chừng một phần ba tỷ lệ tử vong thặng dư trong những người da đen là do các yếu tố nguy cơ được nhận dạng và một phần ba do thu nhập gia đình, còn lại một phần ba nữa không lý giải được. Mặt khác, tỷ lệ tử vong thấp do bệnh tim mạch đã được quan sát thấy ở những người Mỹ gốc Mêhicô so với những đàn ông da trắng không phải gốc Tây Ban Nha, mặc dầu các yếu tố nguy cơ về tim mạch cao hơn.

Lại nữa, các yếu tố nguy cơ mang tính ứng xử và các yếu tố nguy cơ khác có thể tránh được giải thích một phần lớn các khác biệt trong hình thái bệnh tật thuộc tất cả các nhóm SES, ngay cả trong những người cao tuổi. Những lĩnh vực ưu tiên về cải thiện sức khỏe (các ứng xử cá nhân), bảo vệ sức khỏe (các biện pháp môi trường và điều hòa) và dự phòng (khuyến cáo, sàng lọc, gây miễn dịch, hoặc điều trị hóa-dự phòng trong các cơ sở lâm sàng) được ghi trong văn bản: *Sức khỏe nhân dân năm 2000: Các mục tiêu quốc gia cải thiện sức khỏe và phòng ngừa bệnh tật.* Trong cái mốc quy chiến này, các hệ quả về sức khỏe và tình trạng hiện thời của dân chúng Hoa Kỳ đã được duyệt xét lại, và các mục tiêu được đề xuất cho tới năm 2000. Các nỗ lực nhằm thúc đẩy các lối sống lành mạnh trong các tầng lớp xã hội thấp kém đáng được dành ưu tiên cao. Điều không may là, những nỗ lực như vậy có thể không phải là một ưu tiên cao đối với những người có các nhu cầu lớn nhất. Giáo dục tăng cường về các yếu tố nguy cơ (thuốc lá, chế độ ăn, rượu, ma túy) là cần thiết nhưng sẽ ít có hiệu quả trừ phi có kèm thu nhập thỏa đáng, việc làm và nhà ở.

Những bộ phận nghèo khổ trong dân chúng dẫu sao vẫn phải đạt gần tới tuổi thọ tối đa mong muốn, và các nỗ lực nhằm làm thay đổi các yếu tố nguy cơ mang tính ứng xử vốn có, đồng thời mang ý nghĩa quan trọng sống còn, thì lại sẽ không đủ cải thiện tỷ lệ mắc bệnh cho toàn thể nhân dân. Những cải thiện về tình trạng kinh tế-xã hội và việc thừa nhận tác động tiếp diễn của chủng tộc và/hoặc chủ nghĩa phân biệt chủng tộc đối với các hậu quả về sức khỏe là những yếu tố cơ bản để thành đạt mục tiêu nói trên.

https://tieulun.hopto.org

4. SỨC KHỎE PHỤ NỮ

Những năm gần đây, có sự đánh giá ngày càng gia tăng rằng các vấn đề sức khỏe phụ nữ cần được chú ý nhiều hơn. Mặc dầu một số bệnh chủ yếu xuất hiện ở phụ nữ (ví dụ: ung thư vú) đã là đề tài của nhiều công trình nghiên cứu, song phần lớn các bệnh khả dĩ ảnh hưởng đến cả đàn ông lẫn phụ nữ lại chưa được nghiên cứu ở phụ nữ. Nhiều công trình nghiên cứu về phòng ngừa và sinh lý bệnh học chỉ thấy đề cập tới nam giới, các phát hiện như vậy không thể suy luận cho phụ nữ được. Có những khác biệt còn chưa được hiểu rõ trong sự biểu hiện các bệnh ở hai giới. Chẳng hạn, nhiều bệnh qua trung gian miễn dịch xuất hiện ưu thế ở phụ nữ, vì các lý do chưa được biết chắc chắn. Ngoài ra, đối với các vấn đề sức khỏe chung cho cả hai giới thì việc chăm sóc phụ nữ được hưởng khác nam giới. Sau chót, có những khác biệt trong tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong giữa nam giới và phụ nữ. Nguyên nhân những khác biệt này mới chỉ được hiểu biết một phần mà thôi.

Chương này tóm lược một số trong các lối thoát về mặt sức khỏe phụ nữ cần được quan tâm đặc biệt. Những bàn luận chi tiết về từng bệnh (những bệnh ưu thế xuất hiện hoặc chỉ thấy xuất hiện ở phụ nữ, cũng như những bệnh không mang tính đặc hiệu về giới) được trình bày trong các chương khác.

DỰ PHÒNG

Dự phòng sơ cấp và thứ cấp là các nhân tố cốt lõi trong sự cải thiện sức khỏe. Một yếu tố nguy cơ chung, hút thuốc lá, đã được nghiên cứu kỹ ở phụ nữ. Tại Hoa Kỳ, trong những năm 1930, trên 50 phần trăm nam giới so với chỉ có 20 phần trăm phụ nữ hút thuốc. Vào năm 1960, tỷ lệ này vẫn giữ nguyên ở nam giới nhưng đã thấy tăng lên 30 phần trăm ở phụ nữ. Năm 1990, 28 phần trăm nam giới so với 23 phần trăm nữ giới là những tay nghiện thường xuyên. Do vậy, trong hơn 60 năm qua, có sự giảm rõ rệt tỷ lệ người hút thuốc ở nam giới nhưng không thấy giảm ở phụ nữ. Các loại thuốc lá "ít chất độc" được bán ra rất nhiều cho phụ nữ; song nguy cơ nhồi máu cơ tim thì ngang nhau đối với những người dùng các thuốc có nhãn "ít độc" và "độc nhiều". Mặc dầu, hiển nhiên là điều quan trọng là phải làm giảm tỷ lệ hút thuốc lá cả ở nam giới lẫn phụ nữ song vẫn cần có các biện pháp can thiệp khác nhau và các chiến lược giáo dục nhằm vào phụ nữ. Đặc biệt trong thập niên vừa qua, có nhiều công trình nghiên cứu ca bệnh - đối chứng và quan sát mang tính định hướng đã được công bố tập chú vào việc dự phòng ở phụ nữ. Một ví dụ hàng đầu là nghiên cứu sức khỏe điều dưỡng, trong đó hơn 100.000 phụ nữ đã được theo dõi định hướng. Trong công trình này, các phụ nữ tuổi 35-45 nào có dùng một đến 6 viên Aspirin mỗi tuần có tỷ lệ xuất hiện một cơn nhồi máu cơ tim đầu tiên thấp hơn 25 phần trăm so với các phụ nữ nói là đã không dùng Aspirin, một khác biệt có ý nghĩa thống kê sau khi đã điều chỉnh các yếu tố nguy cơ đã biết về bệnh tim mạch. Qua nghiên cứu cũng thấy liệu pháp estrogen sau mãn kinh đã làm giảm được 40 tới 50 phần trăm các trường hợp chết do bệnh thiếu máu cơ tim, phát hiện này cũng được nhiều công trình ca bệnh - đối chứng hậu thuẫn.

Đồng thời, các công trình qui mô lớn nghiên cứu định hướng chọn ngẫu nhiên có nhóm chứng dự phòng sơ cấp bệnh tim mạch - Nghiên cứu can thiệp yếu tố nguy cơ nhiều mặt (MREIT: Mulfiple Risk Factor Interventron Trial), Nghiên cứu sức khỏe của thầy thuốc liên quan đến Aspirin và beta-carotene, nghiên cứu làm giảm cholesterol trong bệnh xơ vữa động mạch (CLAS: Cholesterol-Lowering Atherosclerosis). Nghiên cứu bệnh tim ở Helsinsky chỉ thấy bao gồm nam giới. Sở dĩ như vậy là vì các biến chứng tim thường gặp nhiều hơn ở nam giới, cho phép nghiên cứu với mẫu nhỏ và đỡ tốn kém hơn. Giờ đây, những nghiên cứu này đã cung cấp nhiều thông tin có giá trị về các can thiệp ở nam giới nên điều quan trọng hơn nữa là phải nghiên cứu ở các phụ nữ, là vì bệnh thiếu máu cơ tim là nguyên nhân quan trọng nhất gây tử vong ở phụ nữ. Thực vậy, các công trình nghiên cứu quy mô lớn giờ đây đang được các Viện nghiên cứu sức khỏe quốc gia tại Hoa Kỳ tổ chức để đánh giá cái lợi và cái hại của liệu pháp thay thế hormon sau mãn kinh, và đánh giá aspirin liều thấp và các chất chống oxy hóa trong dự phòng bệnh tim mạch và ung thư ở phụ nữ khỏe mạnh.

NHỮNG KHÁC BIỆT GIỚI TÍNH TRONG BỆNH TẬT.

Dương nhiên, một số chứng bệnh hoặc bệnh chỉ thấy

https://tieulun.hopto.org

(hoặc hầu như chỉ thấy) xuất hiện ở phụ nữ mà thôi - nghĩa là chứng mãn kinh và đủ loại các rối loạn ở vú và phụ khoa (xem các chương riêng). Trong chương này, trước hết sẽ nhấn mạnh một số khác biệt giới tính đáng chú ý trong các bệnh ở cả phụ nữ lẫn nam giới.

• **Bệnh thiếu máu cơ tim**. (IHD: Ischemic Heart Disease)

Nhiều người nghĩ IHD trước hết là một vấn đề của nam giới, có lẽ lý do nam giới có tỷ lệ mắc và chết vì bệnh tim mạch nhiều chừng gấp hai lần phụ nữ lứa tuổi 35-48. Tuy vậy, tại Hoa Kỳ, IHD là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho phụ nữ cũng như nam giới; gần 400.000 phụ nữ chết hàng năm do IHD (Bảng 4-1)

Bảng 4-1. Các tỷ lệ chết (trên 100.000 người) đối với các nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tại Hoa Kỳ, 1988.

Tuổi 25-34 Tổng số 74,0	Tuổi 45-54 Tổng số:350,9	Tuổi 65-74 Tổng số:2056,1	Các lứa tuổi Tổng số: 826,9
1. Tai nạn giao thông (11,6)	1. Ung thư vú (45,3)	1. IHD (435,1)	1. IHD (194,4)
2. Giết người (7,3)	2. IHD (36,8)	2. Ung thư phổi (164,1)	2. Bệnh mạch não (72,0)
3. Tự sát (5,7)	3. Ung thư phổi (35,0)	3. Bệnh mạch não (137,3)	3. Ung thư phổi (36,8)
4. Tai nạn không do xe có động cơ (5,0)	4. Bệnh mạch não (17,4)	4. Ung thư vú (109.4)	4.Ung thư vú (33,5)

NGUỒN: Theo trung tâm quốc gia về thống kê sức khỏe. Thống kê sinh tử tại Hoa Kỳ, 1991.

Tỷ lệ tử vong này cao gấp 5 đến 6 lần tỷ lệ tử vong do ung thư phổi hoặc ung thư vú, là hai nguyên nhân thường gặp nhất gây tử vong do ung thư ở phụ nữ. Tính trung bình thì phụ nữ mắc IHD muộn hơn nam giới 10 năm và bị nhồi máu cơ tim và đột tử 20 năm sau nam giới.

Các nồng độ cholesterol của Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) và tỷ số cholesterol toàn phần/HDL (Lipoprotein tỷ trọng cao) ở phụ nữ cho tới tuổi 60 - 70 thấp hơn so với nam giới. Ở tất cả các nhóm tuổi, cholesterol HDL, tính trung bình ở phụ nữ đều cao hơn đàn ông chừng 10mg/dL.

Một số các công trình gợi ra rằng cholesterol HDL ở phụ nữ có liên quan mật thiết hơn với nguy cơ IHD so với nồng độ cholesterol LDL.

Ngày càng có nhiều hiểu biết về các yếu tố nguy cơ IHD ở phụ nữ. Tuy vậy, các nghiên cứu mang tính quan sát gợi ra rằng, ở phụ nữ, chứng béo phì là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với nhồi máu cơ tim không gây tử vong và tỷ lệ tử vong do IHD. Như đã nói ở trên, hút thuốc là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với IHD ở phụ nữ. Việc sử dụng các viên thuốc tránh thai hiện nay thấy làm gia tăng hai tới bốn lần nguy cơ nhồi máu cơ tim, không phụ thuộc các yếu tố nguy cơ khác đã biết, ở các phụ nữ tiền mãn kinh lớn tuổi hơn. Việc dùng các viên thuốc tránh thai đã qua không có vẻ ảnh hưởng đến nguy cơ nhồi máu cơ tim. Ở các phụ nữ có dùng viên tránh thai, hút thuốc và cao huyết áp thì nguy cơ nhồi máu cơ tim đặc biệt rất cao.

https://tieulun.hopto.org

IHD hiện diện khác nhau ở đàn ông và phụ nữ. Trong cuộc điều tra tại cộng đồng Framinghain, nhồi máu cơ tim là biểu hiện đầu tiên của IHD trong 43 phần trăm số đàn ông so với 29 phần trăm ở phụ nữ. Ngược lại, đau thắt ngực lại là triệu chứng hữu hiệu của IHD trong 55 phần trăm phụ nữ so với 39 phần trăm ở đàn ông. Ghi điện tim sau khi luyện tập cho thấy có ý nghĩa đặc hiệu ở phụ nữ IHD thấp hơn so với nam giới.

Sau chót, người ta đã gợi ý rằng đàn ông và phụ nữ, nhất là các phụ nữ Mỹ gốc Phi có các nguy cơ mắc và chết cao hơn nam giới tiếp theo một nhồi máu cơ tim, giải phẫu nối động mạch vành và tạo hình động mạch vành qua da.

Liệu có đúng như vậy không sau khi đã điều chỉnh theo tuổi và mức nghiêm trọng của bệnh, điều này chưa rõ. Trong khi phụ nữ và đàn ông cùng có lợi tương đối như nhau với liệu pháp làm tiêu cục nghẽn mạch sau một nhồi máu cơ tim cấp diễn, thì tử vong vẫn cao hơn ở phụ nữ.

• **Cao huyết áp.** Mặc dầu các nghiên cứu dịch tễ học dựa vào cộng đồng tại Hoa Kỳ cho thấy một tỷ lệ bệnh cao huyết áp không được kiểm soát ở đàn ông cao hơn so với phụ nữ, thì tỷ lệ chung cao huyết áp (không được kiểm soát cộng với cao huyết áp được điều trị thành công) là gần ngang nhau hoặc cao hơn một chút ở phụ nữ. Tỷ lệ cao huyết áp thấy như nhau đối với phụ nữ và đàn ông da trắng; tuy vậy, các phụ nữ Mỹ gốc Phi có tỷ lệ cao huyết áp cao hơn so với đàn ông Mỹ gốc Phi. Nguy cơ các bệnh tim mạch có thể được quy cho là do cao huyết áp thì có vẻ như nhau hoặc cao hơn ở phụ nữ so với đàn ông, trong số đông đảo các đối tượng người da trắng trong cuộc nghiên cứu ở Framingham.

• **Các bệnh qua trung gian miễn dịch.** Nhiều bệnh được cho là qua trung gian miễn dịch như: Viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ rải rác, xơ hóa nhiều bộ phận, bệnh Grave, và viêm tuyến giáp - xuất hiện ở phụ nữ nhiều hơn ở nam giới. Mặc dầu chưa hoàn toàn rõ ràng tại sao như vậy, song các estrgen tỏ ra có một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học. Ở các mô hình thực nghiệm súc vật gây bệnh viêm khớp dạng thấp, luput, và xơ hóa rải rác, chẳng hạn, thì các con cái bị ảnh hưởng nhiều hơn cả.

• **Bệnh loãng xương.** Các nồng độ estrogen nội sinh cho thấy có một vai trò quan trọng trong bệnh loãng xương. Nguy cơ loãng xương trong các phụ nữ sau mãn kinh cao hơn nhiều so với nam giới cùng tuổi, và việc bổ sung estrogen sau mãn kinh thấy đã làm giảm tỷ lệ loãng xương. Các cơ chế theo đó estrgen có một tác dụng bảo vệ còn chưa được sáng tỏ.

• **Các rối loạn tâm lý.** Trầm cảm, lo hãi, ăn tham và chán ăn tâm lý được chẩn đoán nhiều hơn ở phụ nữ. Tuy vậy, hiện chưa có sự nhất trí là liệu tỷ lệ thực sự của các rối loạn đó có khác nhau không giữa hai nhóm? Đàn ông có thể miễn cưỡng nhiều hơn khi phải đi khám bác sĩ vì các vấn đề cảm xúc và có thể phát sinh nghiện ma túy nhiều hơn để tìm lối thoát cho trầm cảm và lo hãi khiến các rối loạn trầm cảm và lo hãi có cơ hội được chẩn đoán chứ không phải chứng lạm dụng ma túy. Tương tự, các thày thuốc có cơ may nhiều hơn trong chẩn đoán các rối loạn tính khí và lo hãi nếu thân chủ đi tìm thày thuốc vì những triệu chứng mơ hồ không có cơ sở thực thể lại là một phụ nữ.

Các yếu tố xã hội có thể giải thích tỷ lệ cao hơn của một số rối loạn ở phụ nữ. Người ta từng nghĩ rằng vai trò phụ thuộc của phụ nữ, theo truyền thống, trong xã hội có thể làm nảy sinh một ý thức đậm nét hơn về tính dễ bị tổn thương ở phụ nữ so với nam giới. Người ta cho rằng háu ăn và chán ăn tâm lý, ít nhất một phần, là do sự lệch lạc quá mức của lý tưởng về cái đẹp của phụ nữ phương Tây thế kỷ 20: người phụ nữ mảnh mai.

Ngoài ra, có thể là các yếu tố sinh học, kể cả các thay đổi hóa-thần kinh chịu ảnh hưởng của hormon, cũng có thể đóng một vai trò trong việc làm tăng tỷ lệ các rối loạn tâm lý và tập quán ăn ở phụ nữ. Chẳng hạn, hệ viền và vùng dưới đồi, tức là các vùng của não chi phối sức thèm ăn, sự no nê và cảm xúc gần đây đã được chứng minh là có chứa các thụ thể estradiol và testosterone.

• **Lạm dụng rượu.** Nồng độ alcol trong máu ở phụ nữ cao hơn ở nam giới sau khi uống các lượng rượu ngang nhau (sau khi điều chỉnh theo thể trọng). Tính khả dụng sinh học của rượu ở phụ nữ lớn hơn nam giới có thể do giảm "bước chuyển hóa đầu tiên" của rượu tại dạ dày, do hoạt tính thấp hơn

https://tieulun.hopto.org

của men alcohol dehydrogenaza ở dạ dày. Nói chung, phụ nữ nghiện rượu uống rượu ít hơn đàn ông nghiện rượu nhưng mức ảnh hưởng thì ngang nhau. ngoài ra, các phụ nữ nghiện rượu, so với đàn ông nghiện, thì lạm dụng các thuốc trấn an, các thuốc an thần và amphetamin nhiều hơn. Những phát hiện này có những nội hàm quan trọng ở phụ nữ đối với các nồng độ "an toàn" được đề xuất có liên quan đến việc lái xe và các hoạt động khác.

Những phụ nữ nghiện rượu có một tỷ lệ tử vong cao hơn so với cả các phụ nữ không nghiện rượu lẫn nam giới nghiện rượu. So với nam giới thì ở phụ nữ cũng thấy xuất hiện bệnh gan do rượu và các bệnh có liên quan đến rượu với thời gian nghiện rượu ngắn hơn và mức tiêu thụ rượu ít hơn.

• **Nhiễm HIV.** Đây là một hậu quả nghiêm trọng đối với sức khỏe phụ nữ (cũng như với nam giới). Có một sự gia tăng mau lẹ con số (và tỷ lệ phần trăm) các phụ nữ bị nhiễm HIV nhưng chưa mắc AIDS. Một cuộc điều tra, giữ kín tên, về tỷ lệ nhiễm HIV, công trình nghiên cứu của Bệnh viện lính gác, cho thấy có tới 8 phần trăm số phụ nữ tại một số vùng đô thị không cảm thấy có nguy cơ cao nhiễm HIV nhưng thực sự thì có thử nghiệm HIV dương tính.

Tại Hoa Kỳ, giờ đây AIDS là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở các phụ nữ trẻ tuổi người Mỹ gốc Phi. Có tới mười một phần trăm các trường hợp AIDS được báo cáo tại Hoa Kỳ là ở phụ nữ, và tỷ lệ này gia tăng ở phụ nữ nhiều hơn đàn ông. Chừng một nửa số ca AIDS ở phụ nữ thấy do tiêm chích ma túy (tĩnh mạch) và một nửa còn lại bị nhiễm do tình dục khác giới. Một nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng tử vong do AIDS ở phụ nữ nhanh hơn nam giới, trên khắp thế giới ước lượng vào những năm 1990, có ba triệu phụ nữ sẽ chết vì AIDS.

Sự hiện diện nhiễm HIV ở phụ nữ có một số nét riêng. Nhiễm nấm candida âm đạo và bệnh viêm ở tiểu khung chiếm ưu thế. Các bệnh hoa liễu khác cũng như tiền ung thư và ung thư xảy ra nhiều hơn và nặng hơn ở các phụ nữ nhiễm HIV so với các phụ nữ không nhiễm HIV.

• **Bạo ngược với phụ nữ.** Trong 20 năm qua, người ta ngày càng nhận thức rõ vấn đề to lớn là bạo ngược với phụ nữ, nhất là có dính líu đến những người trong gia đình và những người quen biết.

Hãm hiếp gần đây được định nghĩa lại trong nhiều đạo luật là "sự xâm phạm tình dục mang tính cưỡng bức của một người chưa thành niên hoặc một người trưởng thành bằng vũ lực bằng cách đe dọa hãm hiếp thân thể, hoặc khi nạn nhân không có khả năng chấp thuận do mắc một bệnh tâm thần do chậm khôn hoặc bị đầu độc." Các nghiên cứu dịch tễ học tại Hoa Kỳ gợi ra rằng ít nhất 20 phần trăm số phụ nữ trưởng thành có bị tấn công tình dục ít nhất 1 lần trong cuộc đời. Gần 100.000 trường hợp cưỡng hiếp được báo cáo hàng năm tại Hoa Kỳ và, chẳng nghi ngờ gì, con số này chỉ được xem là một phần sự thực mà thôi. Những phụ nữ trưởng thành chắc là bị cưỡng hiếp nhiều hơn bởi một người chồng, chồng cũ, một người quen chứ không phải một người lạ.

Ngoài ra, mỗi năm tại Hoa Kỳ có hơn hai triệu phụ nữ bị chấn thương thân thể và hơn 1000 người bị giết bởi một người tình (nam giới) trước đây hoặc hiện nay. Sự bạo ngược trong gia đình là nguyên nhân phổ biến nhất gây thương tích cho phụ nữ nhiều hơn tất cả các vụ cưỡng hiếp, trấn lột, và các tai nạn ô tô cộng lại. Các cuộc điều tra phụ nữ đi khám nội khoa hay cấp cứu, vì bất cứ lý do gì, cho thấy tỷ lệ bạo ngược tại gia đình là một con số gây kinh ngạc: 15-20 phần trăm. Bạo ngược tại gia đình là một vấn đề quan trọng đối với phụ nữ tất cả các lứa tuổi, các nhóm chủng tộc và kinh tế xã hội.

Những phụ nữ đã bị cưỡng hiếp hoặc bị thương tích, cũng như những phụ nữ đã từng bị quấy nhiễu ở lứa tuổi thiếu niên thường đi khám vì nhức đầu, mất ngủ hoặc chán ăn, đau bụng hoặc vùng tiểu khung, ra khí hư hoặc đau cơ xương khớp. Họ có thể đến với thầy thuốc trong một tình trạng trầm cảm, có ý tưởng tự sát và nghiện ma túy. Dựa vào các dấu hiệu gián tiếp này của hậu quả bạo ngược và dựa vào tỷ lệ cao, các nhà lâm sàng có thể dễ dàng xem xét khả năng ngược đãi ở những thân chủ có các triệu chứng mơ hồ và các rối nhiễu tâm lý.

Mục tiêu tức thì trong điều trị cưỡng hiếp và bạo ngược tại nhà là nhằm xác nhận và xử lý các thương tích, hỗ trợ tinh thần, đánh giá và xử lý các nguy cơ nhiễm trùng truyền qua đường sinh dục và có thai, đánh giá sự an toàn của người bệnh và những người thân trong gia đình, ghi lại tiền sử người bệnh và

https://tieulun.hopto.org

các phát hiện thăm khám thực thể. Ngoài việc chăm sóc về y tế và tâm lý, nên khuyến nghị về các giải pháp pháp lý, về nơi ở an toàn, dây điện thoại nóng, các nhóm hỗ trợ và các dịch vụ khuyến cáo nữa.

NHỮNG KHÁC BIỆT GIỚI TÍNH TRONG NGHIÊN CỨU.

Như đã nói ở trên, có tương đối ít phụ nữ dính líu đến các cuộc nghiên cứu dự phòng và sinh lý bệnh các bệnh chủ yếu khả dĩ liên quan đến cả nam lẫn nữ, kể cả các công trình nghiên cứu về điều trị cũng vậy.

Tại Hoa Kỳ, mỗi năm bán ra hơn 30 tỷ đô la tiền thuốc mà phần lớn do các phụ nữ sử dụng. Thế nhưng phần lớn các nghiên cứu dược học lâm sàng liên quan đến các bệnh thường xảy ra ở hai giới lại chỉ được nghiên cứu ở nam giới mà thôi. Ngay cả các công trình nghiên cứu dược lý học lâm sàng ở súc vật cũng chỉ tập trung vào các con vật đực. Có hai lý do thường khiến các công trình nói trên chỉ được nghiên cứu ở nam giới. Thứ nhất, các chu kỳ thay đổi nội tiết ở phụ nữ có thể khiến việc kiểm soát và đánh giá kết quả trở nên khó khăn. Thứ hai, nhất là đối với các thuốc mới, ngại về tình trạng nghi ngờ có chửa và các hậu quả sinh quái thai tiếp theo đã làm nản lòng các phụ nữ được mời tham gia nghiên cứu.

Các công trình nghiên cứu nào bao gồm phụ nữ chỉ ra rằng có những khác biệt có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong cung cách các phụ nữ đáp ứng với một số thuốc thường được kê cho phụ nữ, gồm các thuốc an thần-gây ngủ, các thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc chống co giật và các thuốc phong bế các thụ thể adrenalin. Một số công trình đã cho thấy các phụ nữ có một tần số cao hơn các tần số phụ bất lợi của thuốc so với nam giới, ngay cả sau khi đã điều chỉnh với nhiều yếu tố như tuổi, số các thuốc đang dùng đồng thời, và thời gian nằm viện. Phụ nữ thường có nhiều rối loạn tiêu hóa và các phản ứng dị ứng ngoài da do thuốc gây ra so với đàn ông. Các nghiên cứu khác gợi ra rằng hiệu lực của nhiều thứ thuốc thấy thấp hơn ở phụ nữ. Chẳng hạn, phụ nữ có thể đáp ứng kém nam giới đối với các thuốc chống trầm nhược. Một ví dụ khác, người ta đã thấy phụ nữ cần các thuốc điều hòa thần kinh liều thấp hơn nam giới để khống chế bệnh tâm thần phân liệt. Các lý do những khác biệt này thì không rõ. Các estrogen có thể làm giảm hệ số thanh thải thuốc thông qua hệ men oxidaza sắc tố tế bào P450, quan sát này có thể có một tầm quan trọng to lớn trong lâm sàng là vì có hàng triệu phụ nữ thường dùng đều đặn estrogen. Trong một số trường hợp, các đặc tính dược động học của thuốc có thể thay đổi trong chu kỳ kinh. Chẳng hạn, có bằng chứng hợp lý nói rằng một số thuốc chống co giật và lithi có thể được chuyển hóa nhanh hơn trong giai đoạn tiền kinh, khiến tần số các cơn co giật tiền kinh tăng lên và tăng các triệu chứng rối loạn hai cực ở các phụ nữ được điều trị bằng các thuốc nói trên.

NHỮNG KHÁC BIỆT TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH Ở NAM GIỚI VÀ PHỤ NỮ.

Những năm gần đây, ngày càng có nhiều bằng chứng nói rằng giới cũng như chủng tộc, có thể là một yếu tố quan trọng quyết định việc chăm sóc một người bệnh nào đó. Điều này đã được nghiên cứu sâu rộng nhất về bệnh thiếu máu cơ tim (IHD) và bệnh thận giai đoạn chót. Về mặt giới thì nhiều công trình nghiên cứu chỉ ra rằng những phụ nữ với bệnh IHD đã biết hoặc với các triệu chứng có thể do IHD gây ra không chắc gì đã phải tiến hành chụp động mạch vành và lập lại hệ huyết quản việc nghiên cứu sau này là cần thiết để xác định xem tại sao lại tồn tại các khác biệt giới tính. Chẳng hạn, các nhà lâm sàng nghĩ rằng những thủ thuật như vậy lợi ít mà hại nhiều đối với phụ nữ (và, nếu vậy, thì dựa trên cơ sở nào họ lại có lập trường như vậy). Liệu các phụ nữ không chắc bằng nam giới có đòi hỏi hay đồng ý với các thủ thuật chẩn đoán và điều trị như vậy không? Sau chót, người ta có thể sử dụng phương pháp chụp động mạch vành và tái lập lại hệ mạch máu ở mức tối ưu ở phụ nữ và đàn ông không?

Những sự bất bình đẳng về giới tính và chủng tộc cũng đã được quan sát thấy về mặt điều trị bệnh thận giai đoạn chót tại Hoa Kỳ cũng như các nước khác. Các phụ nữ mắc bệnh này chỉ có chừng 70 phần trăm chắc là được tiến hành thẩm phân so với đàn ông. Ngoài ra, các phụ nữ được tiến hành thẩm phân dài hạn thì so với đàn ông chỉ có 75 phần trăm là có cơ may được tiến hành ghép thận mà thôi. Hậu quả những khác biệt liên quan đến giới tính này trong việc chăm sóc là ở chỗ các phụ nữ tuổi 45 đến 60, so với nam giới cùng tuổi và cùng chủng tộc, thì chỉ có một nửa là được ghép thận. Các yếu tố sinh học không có vẻ lý giải được các khác biệt này. Cần tiếp tục nghiên cứu để xác định vai trò nào mà các tín ngưỡng của bệnh nhân hay các bác sĩ lại ảnh hưởng đến việc tạo ra sự khác biệt này trong việc

https://tieulun.hopto.org

sử dụng kỹ thuật liên quan đến bệnh thận giai đoạn cuối và liệu các tín ngưỡng này có ứng nghiệm hay không?

TỶ LỆ MẮC BỆNH VÀ TỶ LỆ CHẾT Ở PHỤ NỮ.

Có những khác biệt thực sự trong tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ chết giữa nam giới với phụ nữ. Một số các yếu tố tâm lý xã hội và sinh học đã được nhận dạng và ảnh hưởng rõ rệt đến các khác biệt này, song vẫn còn nhiều điều chưa được biết tới.

• **Tỷ lệ mắc bệnh.** Các phụ nữ đúng là có thể mắc bệnh nhiều hơn nam giới. Năm 1980, các phụ nữ, qua tất cả các lứa tuổi, thấy tỷ lệ hoạt động bị giới hạn cao hơn 20 phần trăm và phải nằm liệt giường nhiều hơn 40 phần trăm. Các phụ nữ cũng đi khám bệnh nhiều hơn, nhất là đối với những bệnh cấp diễn tự giới hạn. Tỷ số nam/nữ về tần số các bệnh cấp diễn các typ khác nhau được trình bày trong bảng 4-2.

Bảng 4-2. Tỷ lệ các bệnh cấp diễn đối với nam giới và phụ nữ, Hoa Kỳ, 1980

Bệnh	Tỷ số Nam/nữ(*)
Các bệnh nhiễm trùng và ký sinh trùng	0,88
Các bệnh hô hấp	0,81
Các bệnh tiêu hóa	0,92
Các thương tích	1,39
Tất cả các bệnh khác ngoại trừ các bệnh liên quan đến thai nghén	0,66

(*) Được xem là tỷ lệ cho 100 người mỗi năm

NGUỒN: Trong "Thống kê sinh tử và sức khỏe" Trung tâm quốc gia về thống kê y tế, Hoa Kỳ 1992.

Ngoại trừ các chấn thương, còn thì các bệnh cấp diễn thường được chẩn đoán ở phụ nữ nhiều hơn ở đàn ông. Người ta không rõ là các khác biệt này trong tần số các bệnh cấp diễn, và kèm theo tình trạng ốm yếu tàn tật với việc sử dụng các dịch vụ chăm sóc y tế gia tăng, có phản ánh những khác biệt thực tế trong tỷ lệ mắc bệnh, các khác biệt trong mối quản ngại và nói lên các triệu chứng, hoặc các khác biệt trong hành vi tìm kiếm sự chăm sóc sau khi xuất hiện các triệu chứng. Điều đáng chú ý là ở trẻ em dưới 15 tuổi, chính là giới nam có các tỷ lệ cao hơn các bệnh cấp diễn, tàn tật cấp tính và đi khám bệnh nhiều hơn.

• **Những khác biệt về tỷ lệ tử vong.** Như được trình bày trong bảng 4-1 trong số các phụ nữ trẻ tuổi tại Hoa Kỳ, thì gần một nửa số tử vong là do bạo hành và do tai nạn, giết người và tự sát. Ở tuổi trung niên thì ung thư vú là một nguyên nhân tử vong tương đối phổ biến khi so với bệnh thiếu máu cơ tim và ung thư phổi. Ở phụ nữ, giữa tuổi 65 và 74 thì thiếu máu cơ tim và ung thư là nguyên nhân tử vong hàng đầu, cao hơn cả ung thư vú. Chung cho các lứa tuổi thì bệnh thiếu máu cơ tim vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở phụ nữ.

Tại các nước phát triển, phụ nữ sống lâu hơn đàn ông, tại Hoa Kỳ, tuổi thọ trung bình hiện nay, tính từ lúc đẻ, là 78,8 năm đối với nữ và 72,0 năm đối với nam. Mặc dầu khi thụ thai thấy tương đối có nhiều thai nhi nam hơn nữ, song nữ lại sống lâu hơn nam ở tất cả các nhóm tuổi cả trước lẫn sau đẻ. Như được trình bày trong bảng 4-3, các tỷ lệ chết do 15 bệnh hàng đầu tại Hoa Kỳ thì đều thấy nam nhiều hơn nữ. Từ 15 đến 45, số nam chết nhiều gấp 2 lần nữ.

Bảng 4-3. Tỷ số nam/nữ trong các tỷ lệ chết của các bệnh hàng đầu tại Hoa Kỳ, 1988

Thứ tự	Nguyên nhân chết	Tỷ số Nam/Nữ
1	Các bệnh tim	1,9
2	Các ung thư	1,5
3	Các bệnh mạch não	1,2
4	Các tai nạn	2,7
5	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	2,0
6	Viêm phổi và cúm	1,7
7	Đái tháo đường	1,1
8	Tự sát	4,0
9	Bệnh gan mạn và xơ gan	2,3
10	Viêm thận, hội chứng thận hư	1,5
11	Xơ vữa động mạch	1,3
12	Giết người	3,3
13	Nhiễm trung máu	1,3
14	Các bệnh chu sinh	1,3
15	AIDS	8,6

NGUỒN: dựa theo MMWR, 1991.

https://tieulun.hopto.org

• Các yếu tố xã hội và sức khỏe phụ nữ.

Những khác biệt về giới trong tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ chết có thể được lý giải một phần dựa vào các yếu tố tâm lý xã hội, như các vai trò giới tính được quyết định về mặt xã hội, sự nghèo khổ, sự tham gia lực lượng lao động, bảo hiểm y tế và các yếu tố lối sống.

Trong 30 năm qua, tại Hoa Kỳ, đã có tình trạng "nữ giới hóa tình trạng nghèo khổ" - một gia tăng mau lẹ trong tỷ lệ phần trăm tương đối các cư dân trong các hộ gia đình mà phụ nữ làm chủ sống trong tình trạng nghèo khổ. Một phần ba số gia đình có phụ nữ làm chủ hiện nay đang sống trong tình trạng nghèo khổ, và tỷ lệ này lại tăng hơn một nửa đối với các phụ nữ Mỹ gốc Phi và phụ nữ Latin. Gần một phần năm số phụ nữ trên 65 tuổi sống dưới mức nghèo khổ. Thiếu bảo hiểm y tế thỏa đáng là một vấn đề chính yếu đối với nhiều phụ nữ nghèo và thu nhập thấp và các phụ nữ đang tuổi sinh đẻ. Các phụ nữ, nói chung, không như đàn ông, thường có việc làm lương thấp, nửa buổi, bấp bênh nên không được cấp bảo hiểm y tế. Phụ nữ, có nhiều rủi ro hơn nam giới, bị mất bảo hiểm y tế, được xem như một hậu quả do ly hôn hay người góa.

Sự tham gia ngày càng tăng của phụ nữ vào lực lượng lao động có thể ảnh hưởng đến sức khỏe của họ, mặc dầu các dữ kiện về vấn đề này còn hạn chế và mâu thuẫn nhau. Thế kỷ 20 đã chứng kiến một sự đổi thay xã hội sâu sắc về phương diện này. Hồi đầu thế kỷ chỉ có chừng 20 phần trăm phụ nữ Hoa Kỳ tham gia lực lượng lao động thôi, nhưng con số này đã tăng tới 75 phần trăm và người ta chờ đợi còn tiếp tục gia tăng nữa. Giờ đây, chưa tới 10 phần trăm số gia đình tại Hoa Kỳ có một người cha đi làm và một người mẹ lao động tại nhà chăm sóc con cái.

Như đã bàn tới ở trên, nhưng khác biệt về giới tính trong lối sống có thể lý giải một số các khác biệt trong tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong. Lạm dụng các chất ma túy (không phải chỉ bao gồm các thuốc bất hợp pháp mà còn cả thuốc lá, rượu), thái độ bất cẩn khi lái xe và xung đột thân thể có vũ khí (quân sự và dân sự) hay xảy ra ở phụ nữ nhiều hơn. Số đàn ông vì bị giết nhiều chừng gấp 4 lần phụ nữ. Các yếu tố này giải thích một phần tỷ lệ chết ở nam giới cao hơn phụ nữ, nhất là trong nhóm chưa thành niên và người lớn trẻ tuổi.

• Các yếu tố sinh học ảnh hưởng đến mắc bệnh và tử vong.

Cũng có thể có các yếu tố sinh học góp phần vào kéo dài tuổi thọ hơn ở phụ nữ. Hiển nhiên nhất là sự tiếp xúc estrogen mà phần lớn phụ nữ trải qua trong chừng 40 năm của cuộc đời. Như đã bàn tới ở trên, các phụ nữ lứa tuổi mãn kinh được "bảo vệ" khỏi mắc bệnh thiếu máu cơ tim có lẽ liên quan đến các nồng độ cao estrogen hoặc các yếu tố khác. Người ta hy vọng các công trình nghiên cứu sau này về các khác biệt sinh học giữa hai giới sẽ mang lại nhiều hiểu biết cần thiết trong lĩnh vực này.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu đã chứng minh những khác biệt quan trọng trong tiền sử tự nhiên, trong dự phòng, đánh giá và điều trị các bệnh ở nam giới và phụ nữ. Các công trình nghiên cứu như vậy là đòi hỏi cấp bách của các vấn đề y tế quan trọng của phụ nữ được đề cập ở trên, cũng như các vấn đề khác chưa được đề cập tới, bao gồm các bệnh ung thư phổi, vú và các ung thư quan trọng của phụ nữ, các rối loạn thường gặp như thống kinh và hội chứng tiền mãn kinh, vấn đề tránh thụ thai và vấn đề vô sinh.

5. CÁC BIẾN CHỨNG KHI CÓ THAI

Có thai có thể trở thành rắc rối do bệnh mạn tính hay một bệnh mới phát sinh. Trong quá khứ, nhiều chứng bệnh được xem là chống chỉ định có thai, song ngày nay, nếu được chăm sóc tốt thì "mẹ tròn con vuông" không còn là ngoại lệ.

TĂNG HUYẾT ÁP (THA)

Sức cản mạch hệ thống giảm trong khi có thai. Mặc dầu có tới 40 phần trăm thấy tăng cung lượng tim (cardiac output) trong ba tháng thứ hai kỳ thai, song huyết áp thì giảm (thường còn 100/70mmHg hoặc thấp hơn). Mặc dầu huyết áp có thể tăng nhẹ vào tháng cuối kỳ thai bình thường, song nếu áp lực tâm thu tăng 30mmHg hoặc áp lực tâm trương tăng 15mmHg vào bất kỳ lúc nào khi có thai thì cũng đều

https://tieulun.hopto.org

phải xem là không bình thường. Tỷ lệ chết chu sinh gia tăng với các mức huyết áp cao mà lẽ ra là bình thường ở người phụ nữ không có thai. Chẳng hạn, nếu huyết áp động mạch trung bình là 9mmHg hoặc cao hơn trong ba tháng thứ hai kỳ thai có nhiều nguy cơ thai chết lưu, chậm phát triển thai và tiền sản giật hơn. THA khi có thai thường có một trong bốn nguyên nhân: (1) tiền sản giật (nhiễm độc thai), (2) THA vô căn mạn tính, (3) THA khi có thai, hoặc (4) bệnh thận.

● **Tiền sản giật (nhiễm độc thai).** Tiền sản giật là một bệnh cuối kỳ thai trong đó THA có kèm thương tổn gan, thần kinh, huyết học hoặc thận. Phù xuất hiện nhanh chóng nhất là ở mặt, bàn tay, đồng thời tăng huyết áp, thường báo hiệu khởi phát của bệnh. Có thể thấy vàng da và chức năng gan không bình thường. Tăng phản xạ, rối loạn thị giác và nhức đầu là dấu hiệu thương tổn thần kinh và các cơn co giật là dấu hiệu tiền sản giật. Các biểu hiện huyết học của tiền sản giật gồm giảm tiểu cầu đồng thời tăng hoạt tính men lactat deshydrogenaza (LDH), thiếu máu tiêu huyết vi-mạch, và giảm tiểu cầu. Trong tiền sản giật "nổ bùng" đông máu nội quản rải rác có thể làm giảm filrinogen trong huyết tương và tăng các sản phẩm hóa giáng fibrin trong máu lưu hành.

Protein-niệu chỉ rằng thận có liên quan vì lý do mức lọc cầu thận (GFR) tăng chừng 50 phần trăm ở người có thai bình thường, nên nếu giảm GFR ở mức nào đó sẽ phát khởi tiền sản giật mặc dù nồng độ nitơ-urê (BUN) và creatinin trong máu vẫn ở mức bình thường. Thực ra thì một trị số BUN 6,4 mmol/L (18mg/dL) hoặc creatinin 90micromol/L (1mg/dL) trong khi có chửa có thể phản ánh một mức GFR giảm 50 phần trăm rồi. Trong tiền sản giật, mức thanh thải urat giảm vì lý do tăng tái hấp thu urat tại ống thận gần, có lẽ do giảm thể tích nội mạch. Tăng acid uric máu thường diễn ra trước khi tăng creatinin huyết thanh và BUN; thực vậy nồng độ acid uric huyết tương tăng trên 270 mol/L (4,5mg/dL) ở một phụ nữ có thai tăng huyết áp là một chỉ báo tiền sản giật. Với thể tích tương tự như trong một số trạng thái cao huyết áp khác trong đó co tĩnh mạch sẽ làm tăng áp suất mao mạch, khiến tăng thể tích mô kẽ vì lý do giảm thể thích nội mạch. Fibrin lắng đọng trong cầu thận khiến các tế bào nội mô cầu thận sưng lên một cách đặc trưng, thấy rất rõ trong các mẫu sinh thiết thận; có thể thấy cả hoại tử ngoại vi với lắng đọng fibrin trong các xoang của gan. Chụp cắt lớp bằng kỹ thuật điện toán (CT) hay cộng hưởng từ (MRI) cho thấy các vùng mật độ giảm song song với các ổ nhồi máu nhỏ ở não trong chừng một nửa số phụ nữ sản giật.

Một tình trạng dị thường trong tính toàn vẹn của lớp nội mô có thể là nguyên nhân làm lắng đọng fibrin lan tỏa. Sự gia tăng tổng hợp hai prostalandin giãn mạch - PGE_2 và PGI_2 (prostacyclin) - có thể cắt nghĩa hiện tượng giãn mạch và sự đề kháng với angiotensin II ở người có thai bình thường. Trong tiền sản giật, quá trình tổng hợp PGI_2 giảm và tính nhạy cảm với angiotensin II tăng, và có thể mất đi thế cân bằng, mà bình thường ra phải có giữa các tác dụng ngưng kết tiểu cầu và co mạch của thromboxana A_2 (do tiểu cầu sản xuất ra) với các tác dụng đối tác chống ngưng kết và gây giãn mạch của PGI_2 (do các tế bào nội mô sản xuất ra), góp phần làm tăng huyết áp và ngưng tập tiểu cầu. Có điều chắc là tiền sản giật có thể giảm ở các phụ nữ có nguy cơ nếu dùng một liều nhỏ *aspirin* (một tác nhân ức chế tổng hợp thromboxane A_2), trong suốt thời gian có thai.

● **Xử trí.** Một khi đã chẩn đoán là tiền sản giật thì nên cho nhập viện là vì bệnh có thể nhanh chóng tiến triển thành sản giật, được đặc trưng bởi các cơn co giật. Điều trị cơ bản tiền sản giật và sản giật là cho xổ thai, phải thực hiện khẩn trương nếu thai đủ chín muồi và có kích thước thích hợp. Nếu thai còn non, thì nên cho sản phụ nằm nghỉ, hạn chế ăn muối ở mức 2g hoặc ít hơn mỗi ngày và dùng thuốc chống tăng huyết áp. Các thuốc ngăn chặn thụ thể bêta, các thuốc đối kháng canxi, hydralazine và các thuốc đối kháng hệ giao cảm trung ương đều có thể dùng được. Các tác nhân ức chế men chuyển đổi angiotensin (ACE) bị *chống chỉ định trong khi có thai* là vì chúng làm tăng nguy cơ tử vong thai.

Nếu muốn làm giảm tức thì huyết áp, như trong các hình thái cao huyết áp nặng khác không khống chế được thì có thể dùng nhiều thứ thuốc. Đó là *hydralazine* tiêm tĩnh mạch (các liều 10mg cứ 15 phút tiêm một lần cho tới khi đạt hiệu quả mong muốn); 500mg *alpha- methyldopa* trong 30 phút, và *labetalol* 1 mg/kg tiêm tĩnh mạch, tiếp theo là truyền

https://tieulun.hopto.org

nhỏ giọt liên tục 20mg/h. Các nhà sản khoa từ lâu tỏ ra tín nhiệm với mangiê sunfat tiêm tĩnh mạch có tác dụng chống cao huyết áp nhẹ và gia tăng tổng hợp PGI_2 do các tế bào nội mô.

• **Tăng HA mạn vô căn.** Giống các phụ nữ bình thường, các phụ nữ THA mạn vô căn bị giảm sức cản ngoại vi trong thời gian có thai. Thực ra thì trong lần có thai đầu tiên đo huyết áp có thể thấy "bình thường". Phụ nữ THA mạn dễ có nguy cơ tiền sản giật nhiều hơn. Giám sát chặt chẽ protein-niệu và creatinin và acid uric trong huyết thanh là các biện pháp quan trọng phát hiện sự phát triển biến chứng này. Không có bằng chứng nào cho thấy có thai có một tác dụng xấu đối với tiến trình bệnh THA mạn vô căn. Do vậy, việc dùng thuốc chống THA (không phải các thuốc ức chế ACE) phải được liên tục trong suốt thời gian có thai cho các phụ nữ THA vô căn. Alpha-methyldopa đã được sử dụng rộng rãi trong khi có chửa và những đứa trẻ mà người mẹ đã dùng thuốc này suốt thời gian có thai đều phát triển bình thường.

• **Tăng HA khi có thai.** THA xuất hiện cuối thời kỳ có thai (không có bằng chứng tiền sản giật) và mất đi sau khi đẻ được gọi là THA khi có thai. Những phụ nữ mắc chứng bệnh này thường tăng trọng quá mức, những người khác có một tiền sử gia đình tăng huyết áp, tình cờ xuất hiện THA mạn vô căn về sau và có một tần số cao hồi quy trong những lần có thai tiếp theo. Cần chú ý phát hiện tăng protein-niệu và acid uric, creatinine huyết thanh hoặc BUN, là vì những trị số này vẫn ở mức bình thường trong THA khi có thai và tăng trong tiền sản giật. Thường dùng một tác nhân chẹn bêta hoặc thuốc alpha-methyldopa để làm hạ huyết áp.

BỆNH THẬN.

Tăng GFR trong khi có thai bình thường là do tăng lưu lượng huyết tương tới thận mà không tăng áp lực cầu thận đồng thời. Tuy vậy, trong bệnh thận, bất cứ một gia tăng GFR nào cũng tùy thuộc tăng áp lực cầu thận có thể làm tăng protein-niệu và khiến bệnh thận (cơ bản) nặng thêm. THA ngày càng nặng thêm khi có thai ở phần lớn các phụ nữ có bệnh thận mạn và protein-niệu tăng chừng 20 phần trăm. Vì cơ chế tự điều hòa lưu lượng máu tới thận có thể bị ảnh hưởng trong bệnh thận, nên bất cứ một gia tăng áp lực máu nào cũng đều làm tăng áp lực cầu thận dễ dàng hơn. Sự xuất hiện THA hoặc THA nặng thêm lúc có thai ở những người có bệnh thận có thể là do tiền sản giật chồng lên bệnh thận.

Nên giữ cho HA dưới mức 120/80mmHg ở phụ nữ có thai mắc bệnh thận mạn. Phải đánh giá lượng protein-niệu 24 giờ trong suốt thời gian mang thai và nếu thấy tăng protein-niệu mà không có bằng chứng lâm sàng nhiễm độc thai thì thường có tăng áp lực cầu thận. Phải dùng các thuốc chống THA ngoại trừ các thuốc ức chế ACE.

Nhiều phụ nữ vẫn đẻ "mẹ tròn con vuông" sau khi ghép thận. Mặc dầu các phụ nữ này đã dùng thuốc ức chế miễn dịch dài ngày suốt thời gian có thai song tỷ lệ các dị tật bẩm sinh cũng không thấy gia tăng.

Nếu bệnh luput ban đỏ rải rác vẫn tiềm tàng 12 tới 18 tháng trước khi thụ thai thì có thai cũng không tỏ ra khiến bệnh tiến triển. Ở các phụ nữ không có thai thì những đợt bột phát bệnh thận luput thường đi kèm các biểu hiện ngoài thận của bệnh. Ví dụ viêm khớp, nổi ban và sốt, đồng thời giảm bổ thể trong huyết thanh và tăng các kháng thể kháng ADN. Ngược lại, những phụ nữ mang thai có bệnh luput ban đỏ rải rác có thể biểu hiện tăng HA và protein-niệu cùng lúc với giảm chức năng thận mà không có các biểu hiện ngoài thận. Những đợt vượng phát bệnh thận có thể do trùng hợp tiền sản giật hoặc có hậu quả của tăng HA đối với bệnh thận là vì chẳng có bằng chứng lâm sàng nào của bệnh luput đang tiến triển và không thấy gia tăng các kháng thể kháng ADN. Đây là điểm phân biệt quan trọng là vì các phụ nữ này có thể được xử lý sai lầm bằng các liều cao glucocorticoid hoặc các thuốc ức chế miễn dịch (có thể khiến tăng HA vượng phát) mà lẽ ra nên dùng liệu pháp giảm HA hoặc cho xổ thai (tùy thuộc tuổi thai và tình hình sức khỏe người mẹ). Ngược lại, nhưng phụ nữ có bệnh luput ban đỏ rải rác đang tiến triển đang được điều trị bằng glucocorticoid thì lại thường cho đẻ sớm vì chẩn đoán lầm là tiền sản giật.

BỆNH TIM.

Như đã ghi nhận ở trên, có thai làm giảm sức cản mạch hệ thống. Bình thường ra, thấy tăng thể tích

https://tieulun.hopto.org

tống máu, tần số tim và cung lượng tim: những thay đổi này thường gây ra tiếng thổi tâm thu và các tiếng thứ ba của tim. Tăng cung lượng tim vượt quá mức tiêu thụ ôxy, thành thử mức chênh áp lực ôxy giữa động và tĩnh mạch tụt xuống. Có bốn loại bệnh tim chịu ảnh hưởng xấu của thai nghén: (1) bệnh van tim, (2) tăng huyết áp phổi tiên phát, (3) hội chứng Eisenmenger, và (4) hội chứng Marfan.

• Bệnh van tim.

Tăng cung lượng tim khi có thai có thể gây tai hại cho phụ nữ có bệnh *hẹp van hai lá.* Nếu xác định là hẹp khít van hai lá *trước* khi có thai thì nên tiến hành nong van tim trước khi thụ thai, nếu có thể. Những phụ nữ có thai mắc bệnh hẹp hai lá không có triệu chứng cần được theo dõi sát nhưng không cần trị liệu dứt điểm. Tuy vậy, nếu xuất hiện các triệu chứng xung huyết phổi thì có chỉ định dùng các thuốc lợi tiểu và hạn chế hoạt động. Rung nhĩ cần được điều trị bằng digoxin uống để làm chậm nhịp thất. tắc-nghẽn mạch do hẹp hai lá cần dùng thuốc chống đông heparin tiêm tĩnh mạch; *Chống chỉ định* dùng Warfarin khi có chửa vì có khả năng gây quái thai. Mở van tim (bằng giải phẫu hoặc, tốt hơn, tạo hình van hai lá bằng quả bóng hơi- balloon mitral valvuloplaty) có thể được tiến hành khi có thai nếu có triệu chứng nặng hẹp van hai lá; phẫu thuật tim mở thường làm tăng nguy cơ tử vong thai.

Hở van hai lá thường ít gây rắc rối khi có thai là vì sức cản ngoại vi thấp hơn. Hẹp van động mạch chủ là một cấm kỵ đối với thai nghén trừ phi thương tổn đã được sửa chữa. Đã có báo cáo tỷ lệ tử vong mẹ lên tới 15 phần trăm ở các phụ nữ hẹp van động mạch chủ có nguy cơ.

Các van tim nhân tạo ở các phụ nữ có thai sinh ra nhiều vấn đề. Cần thiết phải tiếp tục dùng các thuốc chống đông ở những phụ nữ ghép van tim. Warfarin không được dùng vì có thể gây quái thai; heparin được ưa dùng hơn nhưng lại có thể gây chảy máu và chết thai. Các van bằng mô tế bào ít gây nghẽn mạch hơn nhưng có nhược điểm lớn là không tồn tại được lâu ở người trưởng thành. Do vậy, với các phụ nữ có bệnh nặng ở van tim thì nên cố gắng đẻ mẹ tròn con vuông trước khi thay van tim, và nên tránh có thai các lần sau nếu đã thay van tim.

Ở các phụ nữ thay van tim thì cần dự phòng bằng các kháng sinh có tác dụng với các vi khuẩn đường tiết niệu - sinh dục trong thời kỳ chửa đẻ.

• Tăng HA phổi và hội chứng Eisenmenger.

Tăng HA phổi do tất cả các nguyên nhân là một cấm kỵ nghiêm ngặt không được có thai. Nếu tăng HA phổi vừa và nặng (áp lực động mạch phổi tâm thu45mmHg) được phát hiện trong 3 tháng đầu thì nên ngừng có thai. Ở các phụ nữ có bệnh tim bẩm sinh, tăng HA phổi và có sun trái phải, ví dụ hội chứng Eisenmenger thì tử vong cả mẹ lẫn thai đều cao, tử vong thai gia tăng với mức xanh tím của người mẹ.

• Hội chứng Marfan. Các biểu hiện tim mạch của hội chứng Marfan gồm sa van hai lá, các dị thường van hai lá và van động mạch chủ và luồng trào ngược van động mạch chủ do giãn gốc động mạch chủ. Nếu đường kính gốc động mạch chủ đo bằng siêu âm đồ vượt quá 40mm thì nguy cơ tách và vỡ động mạch chủ gia tăng trong khi có thai. Các phụ nữ có hội chứng Marfan, đặc biệt nếu gốc động mạch chủ bị giãn thì nên tránh có thai; tuy vậy, nếu những phụ nữ đó vẫn có thai và không chịu nạo thai thì phải tiến hành liệu pháp dùng chặn thụ thể adrenalin bêta để giảm sức co bóp cơ tim và hậu quả làm căng thẳng đối với động mạch chủ.

• Các hình thái của bệnh tim. Nếu không có tăng HA phổi thì khuyết tật thông liên nhĩ không gây rắc rối gì khi phụ nữ có thai mặc dầu nguy cơ tử vong thai gia tăng. Những phụ nữ có khuyết tật thông liên thất mà không tăng HA phổi thì cũng không hề hấn gì khi có thai, song thương tổn này có thể trở nên rắc rối hơn do viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn thành thử cần dùng kháng sinh dự phòng lúc xổ thai. Sa van hai lá, một hiện tượng phổ biến trong các phụ nữ có thai, không có vẻ gây rắc rối khi có thai mà có thai cũng không làm rắc rối cho sa van tim mặc dầu dùng kháng sinh để dự phòng vẫn đảm bảo hơn. Các phụ nữ có bệnh phì đại cơ tim nói chung không hề hấn gì khi có thai, thực vậy, tăng thể tích máu lúc có thai có thể do giảm mức chênh (giadient) áp lực trong tâm thất và do vậy cải thiện các triệu chứng. Là vì tiên lượng xấu nên bệnh cơ tim phì đại sau khi suy tim là một chống chỉ định có thai. Bệnh cơ tim chu sản, một

https://tieulun.hopto.org

hình thái phì đại cơ tim cấp diễn có thể kèm viêm cơ tim xuất hiện trước hay sau đẻ, phần lớn thường diễn ra sáu tuần sau đẻ, đôi khi có kèm tiền sản giật và có thể thực sự do thai nghén gây ra. Tỷ lệ chết sơ sinh cao nếu có suy tim xung huyết, và tỷ lệ tử vong mẹ có thể cao tới 30 phần trăm nội trong vài tháng đầu. Chừng một phần ba số người bệnh thấy có hồi phục chức năng, một phần ba còn lại thấy thường xuyên rối loạn chức năng thất trái nặng nề. Phải tránh các lần có thai lần sau. Nhĩ bóp sớm hoặc ngoại tâm thu thất lúc có thai có thể được điều trị bằng cách loại trừ các yếu tố gây kích thích, tránh mệt mỏi quá sức và cần được động viên an tâm. Nên tránh dùng thuốc, nếu có thể, song khử rung có thể được sử dụng an toàn để xử lý các loạn nhịp nhanh khi có thai.

TẮC MẠCH PHỔI.

Khi có thai, tất cả các yếu tố đông máu đều tăng, ngoại trừ yếu tố XI và XIII và kháng thrombin III, một chất ức chế đông máu chính thì giảm. Tắc mạch phổi xảy ra khoảng một trên 750 lần có thai. Vì lý do cần thiết tức là phải ngăn chặn tắc mạch và các biến chứng dài hạn khác của nghẽn tĩnh mạch sâu (DVT: Deep Vein Thrombosis) nên điều quan trọng là phải nhận biết được biến cố nặng. DVT có thể xảy ra khi có thai do tử cung to ra chèn ép các tĩnh mạch chậu cũng như do có những thay đổi trong các hệ đông máu và tiêu fibrin khiến nghẽn mạch dễ hình thành. Biến chứng này cũng xảy ra trong giai đoạn sau đẻ. Ghi biến thiên thể tích bằng điện kháng và chụp siêu âm Doppler là các kỹ thuật không gây chảy máu và không dùng tia rơnghen có ích trong việc thu thập tư liệu về DVT. Khi nghi tắc mạch phổi, có thể tiến hành chụp nhấp nháy phổi tiếp theo là tiêm truyền những lượng nhỏ chất đồng vị phóng xạ và chụp động mạch phổi có che chở phần bụng.

Mặc dầu các kỹ thuật này có thể gây ra các nguy cơ nho nhỏ khi tia xạ thai, song đó là những kỹ thuật cực kỳ quan trọng để chẩn đoán tắc mạch phổi.

Trị liệu chống đông máu được chỉ định cho các phụ nữ có thai có DVT để ngăn ngừa tắc mạch phổi. Heparin không vượt qua được nhau thai do vậy không gây các biến chứng cho thai, có thể dùng với liều 1000 đơn vị trong một giờ bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục cho đến khi bắt đầu chuyển dạ. Sau đó có thể dùng Protamine để đảo ngược các tác dụng của thuốc, và có thể bắt đầu dùng lại heparin nội trong hai giờ khi xổ thai và tiếp tục trong 3 đến 4 ngày, sau đó có thể dùng heparin tiêm bắp hoặc warfarin uống trong 6 tháng. Nếu xảy ra nghẽn tĩnh mạch hoặc tắc mạch phổi thời gian đầu sau đẻ thì phải tiến hành điều trị bằng heparin trong 7 đến 10 ngày, tiếp theo đó dùng warfarin chừng ba tháng nữa.

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG.

Theo quan điểm chuyển hóa, có thai giống như nhịn đói- nghĩa là nồng độ đường và các acid amin trong máu thì thấp mà các acid béo tự do, các thể cetonic và các triglycerides trong huyết tương lại cao. Nồng độ glucoza huyết tương thấp hơn 0,8-1,1mmol/L (15 đến 20mg/dL) sau một đêm nhịn ăn so với các phụ nữ bình thường (không có thai); nếu nhịn ăn lâu quá 12h thì nồng độ glucoza huyết tương có thể tụt xuống 2,2-2,5mmol/L (40 đến 45mm/dL) trong khi các nồng độ hydroxybutyrat và acetoacetat trong huyết tương tăng gấp hai tới bốn lần so với các phụ nữ không có thai. Hậu quả là xuất hiện tình trạng nhiễm acid thể cetonic mà không tăng đường huyết đáng kể ở người đái tháo đường có thai. Insulin và glucagon của người mẹ không lọt qua nhau thai, song các muối acetoacetat và bêta-hydroxybutyrat thì dễ dàng được truyền sang thai và được ôxy hóa bởi não và gan của thai.

Mặc dầu thai có nhu cầu về glucoza, song tình trạng có thai lại là một trạng thái đái tháo đường bởi vì có xuất hiện sự kháng insulin.

Sự gia tăng nhiều hormon khi có thai có thể có trách nhiệm gây ra đề kháng insulin, trong đó có progesterone, estrogen, prolactin và lactogen nhau thai của người.

Tình trạng có thai ở những người đái tháo đường có nguy cơ làm tăng tỷ lệ chết chu sinh (3 đến 5 phần trăm so với 1-2 phần trăm ở các phụ nữ không mắc bệnh đái tháo đường) và làm tăng tỷ lệ các dị thường bẩm sinh (6 đến 12 phần trăm so với 2 đến 3 phần trăm ở những phụ nữ không đái tháo đường).

Việc kiểm soát nồng độ đường, đặc biệt trong giai đoạn tạo các cơ quan, sẽ làm giảm tỷ lệ các dị thường bẩm sinh. Cần nhấn mạnh khuyến cáo về tầm quan trọng của việc giám sát tại nhà các nồng

https://tieulun.hopto.org

độ đường và sự cần thiết phải điều chỉnh liều lượng insulin nhằm duy trì nồng độ đường trong máu lúc đó ở một mức bình thường và nồng độ đường sau bữa ăn không cao hơn 7,8mmol/L (140mg/dL). Cũng phải giám sát cả hemoglobin đã bị thủy phân glycogen trong khi có thai nữa. Khám siêu âm thai phải được thực hiện trong ba tháng thứ hai của kỳ thai và nồng độ alpha fetoprotein phải được định lượng vào tuần lễ thứ 20 để phát hiện các khuyết tật của ống thần kinh.

Các phụ nữ có bệnh thận do đái tháo đường có một cơ may tuyệt hảo của một tình trạng có thai bình thường, có xác suất an toàn chung quanh đẻ tới 90 phần trăm. Còn đối với các bệnh thận khác, tăng huyết áp có thể khiến bệnh trở nên tồi tệ thêm: tăng protein - niệu và giảm mức thanh lọc creatinine được xem hoặc là tiền sản giật trùng hợp hoặc là tăng áp lực cầu thận. Không có bằng chứng nào nói rằng có thai khiến bệnh thận do đái tháo đường nặng thêm, song việc chăm sóc các phụ nữ có chửa mắc bệnh đái tháo đường phải được trao vào tay những nhà sản khoa tài giỏi trong việc xử lý thai nhiều nguy cơ, những chuyên gia về sơ sinh, những chuyên gia đái tháo đường và các chuyên gia về bệnh thận. Tăng huyết áp phải được xử lý như đã mô tả phần đầu chương này.

• **Bệnh đái tháo đường khi có thai.** Sự kháng insulin của tình trạng có thai bình thường cũng góp phần vào bệnh đái tháo đường khi có thai ở những phụ nữ mà năng lực chế tiết insulin không đủ đáp ứng các nhu cầu gia tăng khi có thai. Tỷ lệ chung đái tháo đường khi có thai là từ một đến ba phần trăm. Một lý do quan trọng để nhận biết sớm bệnh này là nó gây ra chế tiết quá mức insulin của thai rồi có thể gây ra tật khổng lồ cho thai (fetal macrosomia) và tăng nguy cơ chấn thương khi đẻ và nhu cầu phải mổ lấy thai.

Hiện chưa có tiêu chuẩn được mọi người chấp nhận để chẩn đoán hoặc thử nghiệm sàng lọc bệnh đái tháo đường khi có thai nếu đường huyết lúc đói bình thường. Hội thảo năm 1990 về Bệnh đái tháo đường khi có thai khuyến cáo có thể thử nghiệm sàng lọc những phụ nữ có thai mà đường huyết lúc đói ở mức bình thường giữa tuần lễ 24 và 28 của kỳ thai, bằng cách cho uống 1 lần 50g glucoza. Nếu nồng độ đường - huyết sau 1 giờ vượt quá 7,8 mmol/L (140 mg/dL) thì cho uống tiếp 100g đường sau một đêm nhịn đói. Bệnh đái tháo đường khi có thai được xác định nếu có hai trong số các kết quả sau đây: 1^h >10,5 mmol/L (>190 mg/dL), 2^h>9,2 mmol/L (>165 mg/dL), và 3^h>8,0 mmol/L (>145 mg/dL). Ngược lại các nhà sản khoa và phụ khoa của Trường Cao đẳng của Mỹ khuyên chỉ nên thử nghiệm sàng lọc đối với các phụ nữ có nguy cơ cao, tức là các phụ nữ tuổi trên 30, các phụ nữ trước đây đẻ ra những trẻ khổng lồ, có kỳ hình hoặc thai chết, và những phụ nữ có chứng béo phì, cao huyết áp hoặc có glucoza - niệu mà thôi. Bệnh đái tháo đường khi có thai được điều trị bằng chế độ ăn; nếu đường huyết lúc đói vẫn cao thì dùng liệu pháp insulin. Sau khi đẻ, sự dung nạp cacbohydrat có thể trở lại bình thường, song 30 phần trăm số phụ nữ có bệnh đái tháo đường khi có thai thấy xuất hiện bệnh đái tháo đường nội trong 5 năm sau khi có thai.

BỆNH TUYẾN GIÁP.

Chẩn đoán bệnh tuyến giáp khi có thai là một vấn đề phức tạp là vì kích thước tuyến giáp gia tăng, tăng mức bắt giữ iốt phóng xạ, tăng chuyển hóa cơ bản và tăng globulin gắn thyroxine trong khi có thai bình thường: các nồng độ T_3 và T_4 trong huyết tương đều cao, song T_3, T_4 tự do và hormon hướng giáp (TSH) vẫn ở mức bình thường, còn mức bắt giữ T_3 thì ở mức giảm năng giáp. Nhiễm độc giáp ở người mẹ xuất hiện với xác suất chừng một trên 500 lần có thai, chẩn đoán có thể gặp khó khăn là vì tăng cung lượng tim, nhịp tim nhanh, da nóng, người bệnh không chịu đựoc nóng là điển hình khi có thai thì đều có thể giống ưu năng giáp. Những triệu chứng nghi cường giáp ở một phụ nữ có thai gồm trị số T_4 trên 154 mmol/L (12 mcg/dL) với mức bắt giữ T_3 trong phạm vi tuyến giáp bình thường (25 đến 35 phần trăm). Những phụ nữ có thai có thể chịu được các mức ưu năng giáp nhẹ không khó khăn gì, và nhiễm độc giáp không làm tăng tỷ lệ chết thai nhi. Có thai cũng không khiến nhiễm độc giáp nặng thêm: đúng vậy, ưu năng giáp thường dễ được kiểm soát hơn trong lúc có thai. Việc điều trị nhiễm độc giáp khi có thai đặt ra vấn đề phải cân nhắc giữa điều trị nội khoa với điều trị ngoại khoa. Thuốc được dùng ưu tiên là *propylthiouracil*, là vì methimazole có thể gây bất sản da ở thai nhi. Nồng độ T_4 ở người mẹ phải được duy trì ở giới hạn trên

https://tieulun.hopto.org

của mức bình thường, dùng propylthiouracil liều càng thấp càng tốt. Vì thuốc này vượt qua nhau thai và ngăn chặn quá trình tổng hợp thyroxine của thai nên đôi khi xuất hiện bướu giáp do kích thích của TSH thai. Nếu đặt vấn đề giải phẫu để điều trị nhiễm độc giáp thì trước khi mổ phải dùng propylthiouracil để kiểm soát tình trạng cường giáp.

Giảm năng tuyến giáp khi có thai phải được điều trị bằng hormon thay thế như trong trường hợp không có thai.

CÁC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA CALCI.

Mặc dầu calci huyết thanh bình thường ra thấy giảm khi có thai vì lý do giảm nồng độ albumin huyết thanh, song nồng độ calci ion-hóa vẫn không thay đổi. Các nồng độ hormon cận giáp (PTH) gia tăng khi có thai mà không làm thay đổi mức thanh lọc photphat. Sự gia tăng PTH này có thể là nguyên nhân khiến nồng độ 1,25- dihydroxy vitaminD tăng khi có thai, làm gia tăng hấp thu calci tại ruột và tăng calci niệu.

Mức bài xuất calci qua nước tiểu là chừng 7,5 mmol/ngày (300 mg/ngày) so với 2,5 mmol/ngày (100 mg/ngày) ở phụ nữ không có thai, và sỏi đường tiết niệu có thể xảy ra với khoảng 1 trên 2000 lần có thai. Khi xuất hiện ưu năng cận giáp với tăng calci-máu xảy ra trong lúc có thai thì trẻ sơ sinh có thể biểu lộ cơn têtani vì lý do chế tiết PTH của thai bị ngăn chặn.

CÁC RỐI LOẠN HUYẾT HỌC.

Trong khi có thai thể tích huyết tương tăng nhiều hơn so với khối hồng cầu, thành thử nồng độ Hemoglobin tụt xuống 10-20g/L (1-2/dL) là chuyện bình thường. Có hai khả năng gây thiếu máu khi có thai là thiếu hụt Fe và acid folic. Vì thai nhi lớn lên phải sử dụng các chất liệu này với số lượng lớn nên các thiếu hụt này có thể ngăn ngừa được bằng cách cung cấp bổ sung Fe và acid folic. Tình trạng có thai cũng làm tăng bạch cầu trong máu đôi khi tới 18.000/mm^3.

Bệnh thiếu máu hình liềm có thể trở nên rắc rối do có thai và các cơn tắc mạch xảy ra nhiều hơn, nhất là trong lúc chuyển dạ và thời kỳ sau đẻ. Các nguy cơ sảy thai, đẻ non và chết sơ sinh đều cao.

Giảm tiểu cầu trong máu khi có thai thường xảy ra nhiều nhất do tiền sản giật, mặc dầu nhiễm khuẩn huyết và tử ban giảm tiểu cầu vô căn cũng có thể là nguyên nhân. Trong ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn thấy các kháng thể kháng tiểu cầu vượt qua rau thai và cũng có thể gây ra giảm tiểu cầu ở thai nhi. Có chỉ định mổ lấy thai nếu số lượng tiểu cầu lấy ở mẫu máu cuống rốn chọc qua da vào tuần lễ 36-37 của kỳ thai thấp hơn 50.000/ml.

Thai chết lưu thường có kèm nghẽn tĩnh mạch rau thai tới xảy ra ở các phụ nữ có chất được gọi là chống đông máu luput. Một globulin miễn dịch gắn vào các phân tử photpholipit và ảnh hưởng đến các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K. Chất chống đông máu luput thực sự có khả năng gây ra nghẽn mạch nhiều hơn là chảy máu nên dùng Aspirin và prednisolon trong suốt thời gian có thai có thể làm giảm tỷ lệ thai chết lưu.

Đông máu nội mạch rải rác có thể xảy ra do rau bong non, thai chết lưu, tắc dịch ối, dùng huyết thanh mặn để gây sảy thai, hoặc do tiền sản giật tối cấp và có thể điều trị khỏi bằng cách xử lý các nguyên nhân nói trên.

CÁC BỆNH DẠ DÀY-RUỘT VÀ GAN.

Buồn nôn và nôn xảy ra trong 90% các phụ nữ có thai từ tuần lễ thứ 6 đến 16. Nếu là nôn có thể dùng dimenhydrinate 50-100 mg, 4giờ uống một lần hoặc D-oxylamine 12,5 mg/4 giờ một lần. Thể nôn rất nặng khi có thai có thể gây tình trạng mất nước, cần cho ăn bằng đường tĩnh mạch.

Chứng ợ nóng có thể do giãn cơ vòng phần dưới thực quản, thường đáp ứng tốt với trị liệu bằng các thuốc chống acid và các thuốc ngăn chặn thụ thể H_2.

Tình trạng có thai ở các phụ nữ có bệnh viêm ruột có thể không gây rắc rối gì nhưng khó có thể đoán trước được tiến trình về sau. Phần lớn đều được an toàn song ở một số trường hợp tình trạng có thai có thể khiến bệnh vượng phát song ít khi cần phải phá thai. Nếu bệnh này đang tiến triển vào lúc thụ thai thì tỷ lệ sảy thai cao hơn so với có thai bình thường.

Mặc dầu tình trạng có thai gây ra siêu bão hòa cholesterole của mật, song tỷ lệ sỏi đường mật trong lần có thai đầu tiên có vẻ không tăng. Tuy vậy nguy cơ biến chứng này sẽ gia tăng với các lần đẻ sau.

https://tieulun.hopto.org

Các triglycerid và cholesterole trong huyết thanh đều tăng khi có thai. Mặc dầu nồng độ bilirubin trong huyết thanh vẫn ở mức bình thường song có sự gia tăng đáng kể men photphataza kiềm (do nhau thai sản xuất ra) có thể đạt tới đỉnh điểm nhiều gấp 2-4 lần bình thường vào lúc đẻ.

Mặc dầu nồng độ protein huyết thanh bình thường giảm đi khoảng 20% vào giữa kỳ thai vì lý do giảm albumin, song quá trình tổng hợp các protein khác ở gan vẫn gia tăng. Trong khi có thai, các nồng độ men gamma-glutamyl và lactate dehydrogenasa trong huyết thanh đều tăng trong khi các men aminotransferase và aspartate aminotranferase vẫn bình thường.

Tình trạng ứ mật trong gan khi có thai thường xảy ra trong 3 tháng thứ ba của kỳ thai với triệu chứng ngứa, nồng độ bilirubin thường chứa tới 100 mol/L (6 mg/dL). Mặc dầu các nồng độ bilirubin thường giữ ở mức 34-46 mol/L (2-5 mg/dL), song vẫn có sự gia tăng đáng kể trong men photphataza kiềm. Tình trạng ứ mật và triệu chứng ngứa sẽ nhanh chóng biến mất sau khi đẻ, song hội chứng này có thể lại tái phát trong các lần có thai sau. Ngoài triệu chứng ngứa ra, người mẹ không cảm thấy khó chịu gì khác. Tuy vậy, người ta có thấy sự gia tăng thai chết lưu được cho là do nhau thai bị nhiễm độc acid mật. Do vậy, phải tiến hành giám sát thai một khi đã có chẩn đoán ứ mật trong gan khi có thai. Điều trị ngứa bằng kháng histamin và cholestyramine 4g, 4 lần trong ngày.

Thoái hóa mỡ gan cấp diễn khi có thai, với các thay đổi mô học cho thấy có tình trạng lắng đọng gia tăng các giọt mỡ và fibrin trong các xoang gan, có thể xảy ra vào cuối kỳ thai và có thể đi kèm với tiền sản giật. Nồng độ bilirubin có thể vượt quá 170 mol/L (10mg/dL) và AST và ALL nằm trong phạm vi 300 đến 500 đơn vị/L. Thời gian prothrombin có thể kéo dài và đông máu nội mạch rải rác có thể làm giảm nồng độ fibrinogen, làm tăng các sản phẩm gây ức chế fibrin, và giảm tiểu cầu. Tử vong mẹ có thể xảy ra, song nguy cơ này có thể tránh được sau khi đẻ.

Viêm gan B khi có thai làm tăng tỷ lệ đẻ non và tử vong thai với một nguy cơ cao truyền bệnh cho đứa trẻ, nhất là ở các bà mẹ có kháng nguyên HBs dương tính lúc đẻ. Các phụ nữ có kháng nguyên HBs dương tính và kháng nguyên HBs âm ít có khả năng truyền bệnh hơn. Chừng 5 đến 10 phần trăm số trẻ còn bú bị nhiễm viêm gan B là do truyền qua đường nhau thai. Những trẻ mới đẻ mà mẹ bị viêm gan B phải được xử lý cả bằng globulin miễn dịch viêm gan B lẫn vaccin viêm gan B.

Mức nghiêm trọng của viêm gan A không giảm đi khi có thai và ít có nguy cơ truyền bệnh cho trẻ sơ sinh.

CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG

Các bệnh nhiễm trùng tạo ra nguy cơ to lớn cho cả người phụ nữ có thai lẫn thai nhi

• Các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn.

Nhiễm trùng đường tiết niệu là typ nhiễm khuẩn phổ biến nhất khi có thai. Khuẩn-niệu không có triệu chứng xuất hiện tới 7% những người có thai. Những thay đổi sinh lý khi có thai như giãn đường tiết niệu do hormon gây ra, ứ nước trong niệu quản và luồng trào ngược bàng quang-niệu quản là tiền đề cho khuẩn-niệu không triệu chứng, và một phần ba số người bệnh có các chứng này thấy xuất hiện viêm bể thận, thường vào ba tháng cuối kỳ thai. Vì hơn 75 phần trăm các trường hợp viêm bể thận cấp đi kèm có thai là có thể tránh được bằng cách xử lý khuẩn-niệu triệu chứng, nên người ta khuyên nên thử nghiệm sàng lọc khuẩn niệu vào lần khám thai đầu tiên trước khi đẻ. *Escherichia Coli* là vi khuẩn được phân lập phổ biến nhất và điều trị khuẩn niệu không triệu chứng trong 3 ngày bằng ampicilin, cephalexin, nitrofurantoin hoặc sulfisoxazole là thích hợp, mặc dầu sulfisoxazole không được dùng trong tháng cuối kỳ thai vì nó có thể sinh chứng vàng da cho trẻ sơ sinh.

Nhiễm trùng trong tử cung xảy ra tới 4% số lần có thai và làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong trong thời kỳ trước khi đẻ. Nhiễm trùng trong màng ối là phổ biến nhất khi nhiễm trùng đi lên tiếp theo vỡ màng ối, song ta cũng gặp nó khi màng ối còn nguyên vẹn, nhất là khi chuyển dạ sớm. Nhiễm trùng thường là do nhiều vi khuẩn, cả ưa khí lẫn kỵ khí, và mycoplasma sinh dục, *gardnerella vaginales* và liên cầu nhóm B. Vì các dấu hiệu lâm sàng ban đầu nghèo nàn, nên có nghĩ tới mới chẩn đoán được. Các đầu mối lâm sàng gồm sốt, nhịp tim nhanh của mẹ hoặc thai, tử cung căng, nước ối hôi và tăng bạch

https://tieulun.hopto.org

cầu. Có chỉ định cho thai xổ. Liệu pháp kháng sinh phải bắt đầu ngay từ lúc chuyển dạ, chứ không phải về sau. Các kháng sinh phổ rộng được chỉ định như ampicillin và gentamycin.

Các nhiễm trùng sau đẻ vẫn còn là nguyên nhân thường gặp nhất gây tử vong cho mẹ tại Hoa Kỳ. Phần lớn các ca chết đều liên quan đến nhiễm trùng nội mạc tử cung sau đẻ với biến chứng áp xe tiểu khung, viêm phúc mạc hoặc viêm tắc tĩnh mạch chậu. Tỷ lệ viêm nội mạc tử cung thay đổi từ 1 đến 3 phần trăm sau đẻ bằng đường âm đạo và từ 6 tới 18 phần trăm sau mổ đẻ. Phải nghĩ tới viêm nội mạc nếu một sản phụ có sốt sau khi đẻ. Một vài sản phụ thấy bộc lộ tất cả các biểu hiện kinh điển như sốt, đau bụng, khó chịu và sản dịch có mủ hoặc nặng mùi. Phải tiến hành thử tế bào máu, cấy máu và cấy đường sinh dục. Vi khuẩn thường gặp nhất gây nhiễm trùng hậu sản là liên cầu nhóm B, hỗn hợp với các vi khuẩn kỵ khí và ưa khí, E.Coli, và tụ cầu vàng. Việc điều trị tùy thuộc vi khuẩn phân lập được song thường phải dùng tới các kháng sinh phổ rộng hoặc phối hợp kháng sinh như ampicillin, một aminoglycoside với clindamycin.

Liên cầu nhóm B đã là một nguyên nhân quan trọng gây vi khuẩn máu sau đẻ, chiếm 10 tới 20 phần trăm các lần cấy máu dương tính từ các phụ nữ được nhận vào các khoa sản. Mặc dầu phần lớn các sản phụ này đều có một tiến trình êm thắm sau liệu pháp kháng sinh thích hợp, song các biến chứng như viêm nội mạc, viêm màng não đôi khi vẫn xảy ra. Trái với vi khuẩn máu không nhận dạng được nguồn gốc, các nhiễm trùng nặng nhất do liên cầu nhóm B khi có thai thường do một nguồn gốc như viêm nội mạc tử cung hay nhiễm trùng đường tiết niệu chẳng hạn.

Listeria monocytogenes là một bệnh nhiễm khuẩn khác có liên quan đặc hiệu với thai nghén. Bệnh nhiễm trùng này có thể xảy ra vào bất cứ lúc nào trong khi có thai, song phổ biến nhất vào ba tháng cuối. Các triệu chứng thường mang tính gợi ý của một nhiễm trùng đường tiết niệu, song cấy nước tiểu thì âm tính. Chẩn đoán xác định dựa vào cấy máu dương tính. Triệu chứng lâm sàng có thể là từ sốt nhẹ đến nhiễm trùng nặng. Bệnh nhiễm trùng này có thể thúc đẩy chuyển dạ sớm dẫn tới đẻ non hoặc trẻ sơ sinh chết vì nhiễm trùng.

Lậu cầu khuẩn có thể truyền từ mẹ sang con trong tử cung, trong khi đẻ, hoặc trong thời kỳ sau đẻ. Vấn đề lâm sàng đáng quan tâm nhất do bệnh này truyền sang đứa con là viêm màng tiếp hợp do lậu cầu ở trẻ mới đẻ. Nhỏ vào màng tiếp hợp một dung dịch nước nitrat bạc 1% là biện pháp ngăn ngừa có hiệu qủa cho trẻ khỏi bị mù. Giang mai bẩm sinh xảy ra do nhiễm trùng thai trong tử cung. Việc truyền xoắn trùng giang mai cho thai thường xảy ra nhất trong các thời kỳ đầu của bệnh giang mai, vào bất cứ lúc nào trong khi có thai. Nhiễm trùng thai trước tháng thứ tư hiếm xảy ra. Giang mai có thể có những hậu quả nghiêm trọng đối với con, kể cả thai chết lưu, bệnh sơ sinh hoặc nhiễm trùng tiềm tàng.

• **Các bệnh nhiễm trùng do virus.** Đây là mối quan tâm chính yếu trong khi có thai vì lý do các hậu quả của nó đối với thai. Vì virus có thể được truyền qua nhau thai, nên các bệnh nhiễm trùng nơi người mẹ do virus cự bào (CMV), rubêon, thủy đậu và herpes simplex có nguy cơ lớn nhất gây quái thai, nhất là trong ba tháng đầu. Nhiễm trùng chu sinh có thể là do virus lây truyền sang trẻ mới đẻ khi nó lọt qua cổ tử cung đã bị nhiễm trùng.

CMV là nguyên nhân thường gặp nhất của nhiễm trùng bẩm sinh do virus. Virus này có mặt ở khắp nơi, 35 tới 100 phần trăm dân số người lớn đã có biểu hiện nhiễm trùng trước đây, với tỷ lệ cao nhất trong các nhóm kinh tế xã hội thấp kém. CMV thường truyền bệnh qua đường miệng-hô hấp, qua tiếp xúc tình dục hoặc qua truyền máu. Nhiễm CMV tạo ra một quá trình nhiễm trùng tiềm ẩn suốt cả đời nơi vật chủ và về sau có thể bị tái hoạt do tình trạng suy giảm miễn dịch. Tỷ lệ nhiễm CMV gia tăng trong các giai đoạn cuối kỳ thai. Mặc dầu trong khi có thai, CMV có thể sinh sản mà không có bằng chứng biểu hiện bệnh lâm sàng nơi người mẹ, song nếu tìm thấy nhiều CMV trong cổ tử cung thì có nhiều nguy cơ trẻ sơ sinh sẽ mắc bệnh lúc đẻ. Chừng 1 đến 2 phần trăm tất cả các trẻ mới đẻ tại Hoa Kỳ bị nhiễm CMV trong tử cung, song phần lớn đều bình thường. Về mặt lâm sàng, các nhiễm trùng bẩm sinh thấy có phần lớn ở đứa trẻ đầu tiên của những người mẹ có nhiễm trùng sơ phát trong kỳ thai. Bệnh CMV xuất hiện ở những trẻ mà người mẹ không được miễn dịch. Đặc trưng lâm sàng của bệnh là vàng da, gan lách to, đốm xuất huyết và nhiều hệ

https://tieulun.hopto.org

thống và cơ quan bị tổn thương. Những biểu hiện khác từ nhẹ nhất là di chứng thần kinh kín đáo tới nặng nhất là tật đầu nhỏ.

Bệnh rubeôn có thể để lại những hậu quả nghiêm trọng cho thai kể cả chết lưu và đẻ non, nếu người mẹ bị nhiễm trùng khi mới có thai. Có đủ loại các khuyết tật bẩm sinh là do rubeôn gây ra, bao gồm đục thủy tinh thể, các dị tật tim, điếc và chậm khôn. Các nguy cơ dị hình thai nhiều nhất nếu bệnh rubeôn người mẹ xảy ra trong ba tháng đầu, khiến 80 phần trăm trẻ em có thể mắc; tỷ lệ này giảm còn 25% nếu nhiễm trùng xảy ra vào cuối ba tháng thứ hai. Có thể chẩn đoán được nhiễm trùng bẩm sinh trước khi đẻ bằng cách phát hiện kháng thể IgM rubeôn trong máu thai dưới hướng dẫn siêu âm. Tại những nơi các chương trình tiêm chủng được sử dụng rộng rãi thì vấn đề này đã được thanh toán. Vaccin này có thể tiêm lúc đang có thai mà không ảnh hưởng gì đến thai. Nhiễm trùng do virus thủy đậu zoster lúc có thai (VZV) được xem là một nguy cơ lớn cho người mẹ. Có nguy cơ gần 10 phần trăm gây viêm phổi nặng. Phải dùng liệu pháp chống virus ngay từ đầu nếu có một nguy cơ phát sinh nhiễm trùng gây quái thai cho thai nhi.

Nhiễm trùng sơ sinh do virus herpes simplex (HSV) có thể đi từ nhẹ là khu trú tới lan tỏa gây tử vong. Nhiễm trùng ngược dòng hoặc thai sổ qua đường sinh dục của người mẹ bị nhiễm HVS-2 có thể dẫn tới nhiễm trùng nặng lan tỏa ở trẻ sơ sinh.

CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG KHÁC KHI CÓ THAI

• **Viêm âm hộ-âm đạo do nấm candida** ở người có thai thường gặp nhiều hơn người không có thai. Các nồng độ cao estrogen khuyến khích sự phát triển của vi sinh vật này. Tỷ lệ nhiễm trùng gia tăng cùng với sự tuần tiến của thai lên tới 55 phần trăm số phụ nữ có thai ba tháng cuối có khu trú vi sinh vật này mà phần lớn bệnh phát sinh, với triệu chứng lâm sàng.

• **Bệnh do Toxoplasma** chỉ gây ra các triệu chứng trong 10 tới 20 phần trăm số phụ nữ bị nhiễm trong khi có thai. Không may là thai vẫn có nguy cơ dẫu người mẹ có hay không có triệu chứng Toxoplasma có thể truyền sang thai qua nhau hoặc lúc đẻ. Một phần ba số trẻ đẻ ra mà người mẹ bị nhiễm trùng sẽ bị nhiễm trùng. Nguy cơ nhiễm trùng bẩm sinh sẽ lớn hơn nếu người mẹ bị nhiễm trùng vào ba tháng thứ ba so với ba tháng đầu, mặc dầu nguy cơ sảy thai là lớn nhất nếu mắc bệnh vào ba tháng đầu. Phần lớn các trẻ sơ sinh bị nhiễm trùng không thấy có triệu chứng nào lúc đẻ cả song sẽ phát sinh triệu chứng nhất là viêm võng mạc, vào tuổi chưa thành niên. Các biểu hiện ít gặp hơn gồm lác mắt, động kinh, chậm phát triển tâm thần - vận động. bệnh do tosoplasma không gây kỳ hình thai.

NHIỄM TRÙNG DO VIRUS GÂY THIẾU HỤT MIỄN DỊCH Ở NGƯỜI (HIV)

Chừng 80 phần trăm phụ nữ bị AIDS đang ở tuổi sinh nở. Tỷ lệ nhiễm HIV sẽ gia tăng ở phụ nữ tại Hoa Kỳ trong những năm 1990. Trên thế giới, nhất là các nước đang phát triển, nhiễm HIV lan truyền chủ yếu qua tình dục khác giới, với tỷ số nam/nữ xấp xỉ 1. Phần lớn các trường hợp AIDS hiện nay trong giới nữ tại Hoa Kỳ là những người nghiện ma túy chích thuốc tĩnh mạch hoặc những người tình khác giới của người nghiện chích ma túy đường tĩnh mạch với tỷ lệ cao nhất ở các bang gần bờ biển Đông bắc và Đông nam và ở PuertoRico. Tại thành phố New York, chừng 10.000 phụ nữ đang tuổi sinh nở bị AIDS vào năm 1993.

• Hậu quả của nhiễm HIV đối với tình trạng có thai.

Mặc dầu các nghiên cứu ban đầu gợi ra rằng các phụ nữ HIV dương tính có nguy cơ cao hơn sinh ra những đứa trẻ bất hạnh, song các dữ kiện nghiên cứu hiện thời chỉ ra rằng chỉ riêng nhiễm HIV không thôi không nhất thiết gây ra hậu quả xấu đối với thai nghén, nhất là nếu bệnh còn ở giai đoạn chưa có triệu chứng. Hơn nữa, sự gia tăng nhanh nhiễm HIV trong khi có thai không phải là phổ biến và có thể do các yếu tố khác kết hợp có ở các phụ nữ chắc là phần lớn đã bị nhiễm trùng như chích thuốc tĩnh mạch và không được tiếp cận thỏa đáng dịch vụ chăm sóc trước khi đẻ.

Nhiễm trùng trên phát thường theo sau một đợt nhiễm virus-máu có kèm hay không một hội chứng nhiễm HIV cấp diễn, trường hợp sau xảy ra trong chừng 50 đến 70 phần trăm số người sau nhiễm trùng khởi đầu. Chưa rõ là đợt nhiễm virus - máu có ảnh hưởng gì đến bản thân thai nghén hoặc làm thai bị nhiễm trùng nếu một người mẹ trước đây không bị nhiễm bây giờ xuất hiện một nhiễm trùng sơ phát trong khi có thai.

https://tieulun.hopto.org

• **Truyền HIV sang thai/sơ sinh.** Tỷ lệ truyền HIV từ người mẹ sang thai/sơ sinh trung bình là chừng 30 phần trăm, khoảng 13 phần trăm trong một công trình nghiên cứu ở châu Âu tới 45 phần trăm ở Trung phi. Các tỷ lệ truyền bệnh cao thấy kết hợp với giai đoạn có triệu chứng ở người mẹ và với số lượng thấp tế bào lympho T CD4 + ở người mẹ. Mặc dầu nhiễm trùng thai có thể xảy ra trong suốt kỳ thai, song người ta cảm thấy truyền bệnh từ người mẹ thường xảy ra nhiều nhất trong giai đoạn chu sinh. Tuy vậy chỉ định mổ lấy thai hiện nay không được khuyến nghị trừ phi có các lý do khác cho chỉ định này. Truyền bệnh từ người mẹ sang đứa con sau khi đẻ đã được ghi nhận, có dính líu cả đến sữa non và sữa mẹ. Nên tránh để bà mẹ mắc bệnh cho con bú, nếu có thể được.

• **Điều trị nhiễm HIV trong khi có thai.** Mặc dầu sự thể là hiệu quả các thuốc chống retrovirus thường được dùng đối với các phụ nữ có thai và với thai nhi chưa được đánh giá đầy đủ song phần lớn các thày thuốc đều điều trị các phụ nữ mang thai nhiễm HIV theo các chỉ dẫn như đối với những người nhiễm HIV không có thai. Việc điều trị và hoặc phòng bệnh các bệnh nhiễm trùng cơ hội cũng nên được tiếp cận theo các chỉ dẫn hiện nay đối với những người nhiễm HIV ngoại trừ các tình huống trong đó một thứ thuốc nào đó không được dùng khi có thai.

CÁC BỆNH UNG THƯ.

Truyền bệnh bạch cầu hoặc u lympho sang thai nhi chưa thấy được đề cập tới, và không có bằng chứng rõ ràng là có thai sẽ ảnh hưởng xấu đến tiến trình của bất kỳ loại ung thư nào, tuy vậy, có thể là nồng độ cao ertrogen khi có thai làm gia tăng tiến trình ung thư vú nhanh hơn.

Việc quyết định liệu có nên kết thúc tình trạng có thai hay không ở các phụ nữ có bệnh ung thư đòi hỏi phải cân nhắc xem liệu tình trạng có thai có gây một trở ngại đáng kể nào cho trị liệu hữu hiệu và liệu thai có chịu ảnh hưởng gì nguy hiểm của một trị liệu như vậy. Mặc dầu phần lớn các thuốc chống ung thư đều có khả năng gây quái thai hoặc khiến thai bị suy mòn, song vẫn có nhiều đứa bé đã ra đời khỏe mạnh đúng cữ mặc dầu mẹ chúng đã dùng hóa trị liệu lúc thụ thai hoặc trong ba tháng đầu. Do vậy, đành rằng an toàn hơn cả vẫn là tránh cho thai khỏi phải tiếp xúc, trong việc quyết định có nên nạo thai hay không phải tùy thuộc vào nguyện vọng của cặp vợ chồng có muốn có một đứa con hay không. Những phụ nữ có thai mắc bệnh bạch cầu đang được điều trị bằng hóa dược thông thường chống tăng bạch cầu vẫn được an toàn một cách đáng ngạc nhiên, trong một số công trình nghiên cứu, tỷ lệ sống sót của các bà mẹ lên tới 100 phần trăm, và tỷ lệ các dị thường bẩm sinh ở trẻ mới đẻ chưa tới 10 phần trăm.

6. NHỮNG VẤN ĐỀ SỨC KHỎE TUỔI CHƯA THÀNH NIÊN

TIẾP CẬN ĐỐI TƯỢNG CHƯA THÀNH NIÊN (CTN)

Tuổi CTN là một thời kỳ giữa trẻ em và người lớn. Thời kỳ này thường được xác định bằng sự bắt đầu lớn lên và phát triển mau lẹ về sinh học và tâm lý trước hoặc vào thập niên thứ hai của cuộc đời và kết thúc trước tuổi 20. Các yếu tố quan trọng về mặt xã hội học và môi trường ảnh hưởng đến sự khởi đầu thời gian và sự kết thúc tuổi CTN. Hơn thập niên tới, con số CTN sẽ gia tăng, những CTN sẽ gồm các dân tộc và chủng tộc thiểu số nhiều hơn dân số nói chung, và dân số CTN sẽ trở nên nghèo khổ hơn, do vậy họ ít được tiếp cận các dịch vụ chăm sóc sức khỏe hơn. Hiện thời, dân số CTN tại Hoa Kỳ là nhóm chắc ít có được bảo hiểm y tế nhất. Các thày thuốc cần có hiểu biết thấu đáo về những đổi thay sinh học và tâm lý của tuổi CTN, những đổi thay đi kèm về môi trường và các hệ lụy pháp lý và đạo lý khả dĩ ảnh hưởng đến việc cung cấp các dịch vụ chăm sóc sức khỏe cho tuổi CTN.

CHÍN MUỒI SINH HỌC.

• **Tuổi dạy thì.** Tuổi dạy thì được định nghĩa là các quá trình sinh học chung dẫn tới năng lực sinh sản. Sự khởi đầu và nhịp độ tuổi dạy thì thay đổi theo giới, nhóm dân số và tùy từng cá nhân. Trong tuổi dạy thì, những thay đổi to lớn trong các hệ điều hòa nội tiết, trong hệ thần kinh trung ương, các

https://tieulun.hopto.org

tuyến sinh dục và các tuyến thượng thận tạo ra những thay đổi trong sự lớn lên của xương và thành phần cơ thể và sự xuất hiện các đặc trưng giới tính thứ cấp. Cơ thể có trách nhiệm đối với sự phát khởi tuổi dạy thì thông qua sự hoạt hóa trục dưới đối-tuyến yên - sinh dục vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ.

Các mô hình đánh giá nhịp độ tính chín muồi giới tính (SMRs: Sexual Maturity Ratings) do Marshall và Tanner đưa ra có giá trị giúp ích trong việc giám sát sự phát triển các đặc trưng giới tính thứ cấp của sự chín muồi tuổi dạy thì là những biểu hiện thực thể của hoạt tính tuyến thượng thận và tuyến sinh dục. Những nhịp độ này tương quan với tuổi xương nhiều hơn với tuổi đời. Các SMRs đối với nữ là dựa trên sự phát triển vú và lông mu, mỗi thứ có 5 giai đoạn (bảng 6-1). Các nhịp độ đối với con trai dựa trên sự phát triển bộ phận sinh dục và lông mu, cũng có 5 giai đoạn (bảng 6-2).

Bảng 6-1. Đánh giá chín muồi giới tính đối với nữ.

A.*Phát triển kích thước vú của nữ ở tuổi dạy thì.*

Giai đoạn 1:Tiền dạy thì: chỉ hơi nhô núm vú thôi

Giai đoạn 2:Giai đoạn vú nở. Một mô vú nhỏ được hình thành do vú và núm nhô lên. Đường kính quầng vú rộng ra.

Giai đoạn 3:Vú và quầng vú tiếp tục nở nhưng chưa phân cách với chung quanh.

Giai đoạn 4:Quầng vú và núm vú nhô lên tạo thành một mô thứ hai trên tầm vú.

Giai đoạn 5:Người lớn. Vú to như người phụ nữ trưởng thành. Quầng vú hơi bị tụt lại so với chu vi chung của vú.

B.*Phát triển lông mu của nữ ở tuổi dạy thì.*

Giai đoạn 1:Tiền dạy thì.Không có lông mu

Giai đoạn 2:Lông tơ, thưa, dài, hơi đen, thẳng hoặc chỉ xoăn nhẹ, trước hết mọc ở rìa môi lớn.

Giai đoạn 3:Lông đen thực sự, thô hơn, xoăn hơn, và mọc rải rác tới trên khớp mu.

Giai đoạn 4:Lông mu, bây giờ giống người lớn, phủ một diện tích nhỏ hơn so với người lớn và không vượt quá bề mặt giữa của hai đùi.

Giai đoạn 5:Người lớn. Lông trưởng thành về số lượng và typ, phủ tới đùi.

Sửa đổi theo Van Wieringen JC và : Giản đồ về sự lớn (1991).

Bảng 6-2. Đánh giá chín muồi giới tính ở nam.

A.*Phát triển kích cỡ bộ phận sinh dục nam ở tuổi dạy thì.*

Giai đoạn 1:Tiền dạy thì- Dương vật, tinh hoàn và bìu có kích cỡ trẻ con.

Giai đoạn 2:Bìu và tinh hoàn to ra với kích thước tinh hoàn dài hơn 2,5cm (thể tích 4-7ml). Dương vật thường chưa thấy to ra. Da bìu ngả màu đỏ hoặc thẫm.

Giai đoạn 3:Tinh hoàn to thêm (thể tích 8-10ml) bìu và dương vật to thêm, nhất là dài ra.

Giai đoạn 4:Tinh hoàn tiếp tục to ra (thể tích 10-15ml), bìu to ra và tăng kích cỡ, nhất là chiều dài.

Giai đoạn 5:Trưởng thành. Bộ phận sinh dục ngoài có kích cỡ người lớn (thể tích tinh hoàn 20-25ml) và hình dạng người lớn.

B.*Phát triển lông mu nam tuổi dạy thì.*

Giai đoạn 1:Tiền dạy thì. Chưa có lông mu

Giai đoạn 2:Mọc lông tơ, thưa, dài, hơi đen, thẳng hoặc hơi xoăn một chút, trước hết ở gốc dương vật.

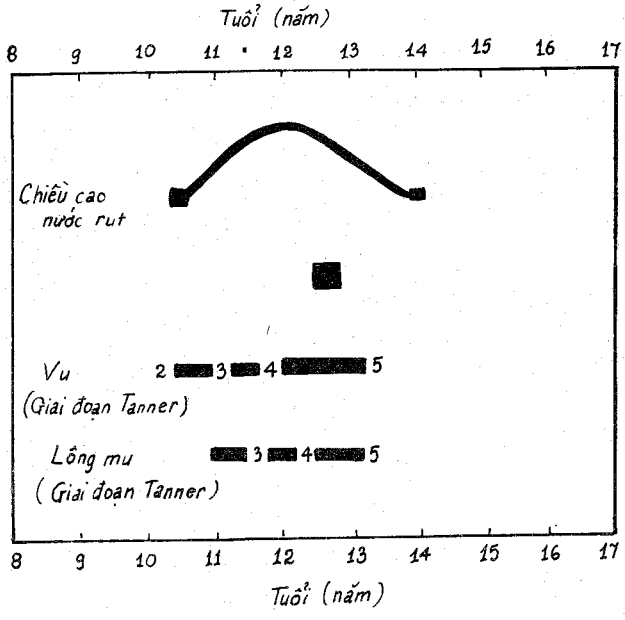
Giai đoạn 3:Lông đen thực sự, thô hơn, xoăn hơn. Lông phủ thưa thớt tới khắp mu.

Giai đoạn 4:Lông, bây giờ giống người lớn, phủ một diện tích nhỏ hơn so với người lớn nhưng chưa tới mặt giữa đùi.

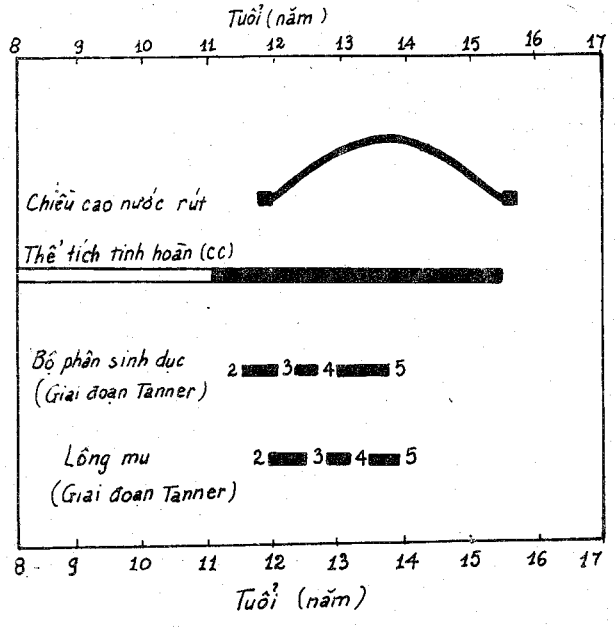
Giai đoạn 5:Người lớn.

Tuổi trung bình bắt đầu dạy thì đối với nữ được xác định dựa vào sự nở của vú là 11,2±1,6 năm, còn tuổi trung bình đối với nam được xác định dựa vào sự to ra của tinh hoàn là 11,6±1,1 năm. Tuổi bắt đầu hành kinh tại Hoa Kỳ trung bình là 13,3±1,3 năm, và tuổi trung bình có tinh trùng là từ 13,5 đến 14,5 năm. Tuổi dạy thì kéo dài đối với nữ trung bình

https://tieulun.hopto.org



Hình 6-1. Các hiện tượng dạy thì ở nữ.



Hình 6-2. Các hiện tượng dạy thì ở nam.

là 4 năm (1,5 đến 8 năm), đối với nam là 3 năm (2 tới 5 năm). Thậm chí mặc dầu thời điểm và thời lượng các sự kiện tuy có thay đổi, song mỗi người CTN đều theo một trình tự trong quá trình lớn lên và phát triển thân xác mà thôi (các hình 6-1 và 6-2).

Việc giám sát các sự kiện này thông qua hỏi tiền sử cặn kẽ và thăm khám thực thể sẽ giúp nhận dạng được các vấn đề bệnh lý sẽ biểu hiện trong tuổi CTN (bảng 6-3).

Bảng 6-3. Liên quan giữa sự xuất hiện các nét chín muồi với nhịp độ chín muồi giới tính (SMR)

Đặc điểm lâm sàng	SRM
Tăng Hematocrite(nam)	2-5
Đỉnh điểm men photphataza kiềm(nam)	3
Đỉnh điểm photphataza kiềm(nữ)	2
Các nồng độ hormon tuổi CTN (tăng estrogen với nữ, testosteron với nam)	2-5
Đỉnh điểm tốc độ tăng chiều cao(nam)	3-4
Đỉnh điểm tốc độ tăng chiều cao(nữ)	2-3
Thời điểm hành kinh thường thấy	3-4
Trật chỏm xương đùi	2-3
Vẹo cột sống vô căn cấp diễn tuổi CTN	2-4
Bệnh Osgood Scheatter	3
Thể hiện vú to "bình thường"	2-3
Xuất hiện trứng cá thường thấy	2-3
Tăng nồng độ acid uric huyết thanh ở nam	2-5

Theo Daniel W.A.

• **Sự phát triển xương.** Sự phát triển nước rút chiều cao ở tuổi dậy thì chiếm khoảng 25 phần trăm chiều cao chung của lúc trưởng thành và xuất hiện trung bình ở tuổi 12 với nữ (SMR 2-3) và tuổi 14 với nam (SMR 3-4). Trong đợt nước rút này, trẻ gái lớn thêm 9,0±1,03cm mỗi năm và tới lúc trưởng thành cao 163cm vào tuổi 16; con trai mỗi năm cao thêm 10,3±1,54cm và đạt tới chiều cao trưởng thành là 177m vào tuổi 18. Đánh giá phát triển xương trong tuổi CTN phải dựa vào đường cong phát triển chiều cao có xem xét tới nhịp độ chín muồi giới tính. Có thể đánh giá tuổi xương bằng cách chụp rơnghen bàn tay.

https://tieulun.hopto.org

• **Những thay đổi trong thành phần thân thể.** Tăng trọng lượng trong thời kỳ lớn nước rút chiếm chừng 40 phần trăm thể trọng lý tưởng. Khối thân thể gầy gia tăng ở nam từ 80 lên 90 phần trăm và giảm đi ở nữ từ 80 xuống còn 75 phần trăm. Ở nam, khối mỡ của cơ thể gia tăng từ 4,3 đến 11,2 phần trăm vào cuối tuổi dạy thì và được phân bố trước hết ở vùng thân người. Ở nữ, khối mỡ cơ thể tăng từ 15,7 đến 26,7 phần trăm và đọng tại các vùng tiểu khung, vú, lưng và cánh tay. Ít lâu sau đó, sự lớn lên nước rút được hoàn tất, khối cơ đạt đỉnh điểm và ở nam nhiều hơn nữ.

• **Những thay đổi tim-hô hấp.** Ở tuổi dạy thì, tần số tim giảm và thể tích bơm máu tăng, cung lượng tim và huyết áp tăng. Hai phổi tăng kích cỡ. Thanh quản của nam, dưới ảnh hưởng của androgen, xuất hiện một góc 90° trong sụn giáp trước nên các dây thanh âm nam dài ba lần so với nữ. Những đổi thay này cắt nghĩa giọng trầm của nam.

PHÁT TRIỂN TÂM LÝ.

Tuổi CTN thường được nhìn nhận như một thời kỳ xáo động (bảng 6-4).

Bảng 6-4. Phát triển tâm sinh lý trong tuổi CTN.

Những nét đặc trưng	Tác động
KHỞI ĐẦU TUỔI CTN (10-13 tuổi)	
Bắt đầu dạy thì, trở nên quan tâm tới cơ thể đang phát triển.	Những vấn đề quan trọng về tính chuẩn của chín muồi thể chất; thường về các giai đoạn phát triển giới tính và muốn biết quá trình này diễn ra trong các bạn cùng giới như thế nào. Thủ dâm bắt đầu.
Bắt đầu mở rộng giao tiếp xã hội ngoài gia đình và tập trung vào các mối quan hệ với bạn bè cùng trang lứa.	Khuyến khích một số trách nhiệm một mình với bên ngoài trong việc đi thăm khám cùng với cha mẹ, ví dụ đến khám bệnh, tiếp xúc với các cố vấn nhà trường.
Nhận thức thường là cụ thể	Tư duy cụ thể đòi hỏi giải quyết phần lớn các tình huống về sức khỏe bằng một cách đơn giản rõ ràng, dùng các tín hiệu nhìn và lời nói.
GIỮA TUỔI CTN (14 đến 16 tuổi)	
Phát triển dậy thì thường là đầy đủ và xuất hiện các xung động tình dục.	Thăm dò năng lực hấp dẫn những người khác giới và thực nghiệm tình dục (cùng giới và khác giới) bắt đầu - Thủ dâm gia tăng.
Nhóm cùng trang lứa thiết lập các chuẩn mực ứng xử, tuy vẫn giữ lại một số các giá trị gia đình	Nhóm bạn tạo ra ảnh hưởng phải phục tùng, chính bạn bè thay vì cha mẹ là chỗ dựa cột trụ.
Những mâu thuẫn đòi độc lập.	Gia tăng sự đảm nhiệm hành động độc lập, đồng thời vẫn cần sự hỗ trợ và dẫn dắt của cha mẹ; có khả năng bàn bạc và dàn xếp những thay đổi trong các quy tắc; tính mập mờ về phía người CTN trong khi bàn bạc và thương lượng.
Nhận thức bắt đầu trừu tượng	Bắt đầu xem xét đầy đủ các khả năng với năng lực nghèo nàn không đủ chỉnh hợp vào cuộc sống thực tế vì lý do phát triển nhận thức chưa chín muồi và chưa đầy đủ.

https://tieulun.hopto.org

Chín muồi hoàn toàn về thể chất. Hình ảnh thân thể và vai trò giới tính được xác định chắc chắn.	Bắt đầu cảm thấy thoải mái với các mối quan hệ và các quyết định về mặt tình dục và sở thích. Các quan hệ cá nhân trở nên quan trọng hơn so với nhóm.
Tính ái kỷ giảm đi; nảy sinh một quá trình "cống hiến" (giving) và chia sẻ.	Cởi mở hơn khi đặt ra một vấn đề ứng xử riêng nào đó.
Tính lý tưởng	Đầu óc (chủ nghĩa) lý tưởng có thể dẫn tới những mâu thuẫn với gia đình và những giới có uy quyền khác.
Sự giải phóng gần như được đảm bảo	Nhờ được giải phóng, có hiểu biết hơn về những hậu quả các hành động của con người.
Phát triển nhận thức được đầy đủ	Phần lớn đều có khả năng hiểu được đầy đủ những lựa chọn phục vụ cho sức khỏe.
Vai trò chức năng (nhiệm vụ) bắt đầu được xác định	Thường quan tâm tới việc bàn cãi có ý nghĩa về các mục tiêu của cuộc sống vì lý do đây là chức năng sơ cấp của giai đoạn này.

Theo Shafer MAB, Irwin CE.Jr.

Tuy vậy, phần lớn những người CTN trải qua dạy thì nhưng không gặp đổ vỡ gì trong cuộc sống cả. Nhà lâm sàng phải đánh giá được liệu người CTN có phát triển bình thường về nhân cách không. Người CTN phải đối mặt với một loạt các đổi thay, mà nếu làm chủ được, sẽ hành động như một người trưởng thành. Những thay đổi này bao gồm việc tách khỏi gia đình, sự thành thục bản sắc giới tính, có kế hoạch giáo dục và nghề nghiệp, và nảy sinh năng lực cho cuộc sống riêng tư. Những người CTN cũng có những thay đổi nhận thức với các hệ quả ứng xử và xã hội. Những đổi thay trong hành động và nhận thức không nhất thiết phải tương quan với chín muồi thể xác. Tuổi bắt đầu CTN (10 tới 13 tuổi) có chiều hướng chủ yếu là các thay đổi ngoại hình trên thân thể mình và có thể có những băn khoăn về quá trình thành thục.

Giữa tuổi CTN (từ 14 đến 16) là thời kỳ phát triển mau lẹ nhận thức khi nảy sinh tư duy thao tác hình thức. Tuổi CTN bắt đầu hiểu được các quan niệm trừu tượng và có thể nghi vấn sự phán xét của người lớn. Sau đó, cá nhân chuyển từ thế giới lấy "tôi" làm trung tâm của tuổi bắt đầu CTN (egocentric) sang thế giới lấy "ta" (sociocentric) lấm trung tâm của tuổi giữa và cuối CTN và bắt đầu điều ứng xử bốc đồng.

Cuối tuổi CTN (từ 17 đến 21) là thời kỳ thiết lập một bản sắc con người (personal identity) vừa có các mối quan hệ riêng tư vừa có một chức năng xã hội. Cuối tuổi CTN nhìn nhận cuộc sống theo một quan điểm hướng về xã hội nhiều hơn, là đặc trưng của tuổi trưởng thành. Lứa tuổi này có thể có lòng vị tha, và các xung đột với gia đình và xã hội có thể tập trung vào các hệ luân lý thay vì những khúc mắc vị kỷ.

Các gia đình có thể tạo thuận lợi cho tuổi CTN bằng cách tăng dần từng bước tính độc lập và các trách nhiệm. Những người CTN cần được tôn trọng cá tính lẫn dựa vào gia đình và xã hội giúp cho sự phát triển bản sắc riêng và tài năng hợp lý. Các nhà lâm sàng phải hỗ trợ quá trình này bằng cách khuyến khích những người chưa thành niên đưa ra các mục tiêu của chính mình, giúp người CTN có bệnh mạn tính đảm đương thêm trách nhiệm tự chăm sóc sức khỏe cho bản thân, khuyến khích các bậc cha mẹ giảm dần vai trò của mình trong các xử lý lâm sàng.

NHỮNG THAY ĐỔI TÂM LÝ KẾT HỢP VỚI CÁC DIỄN BIẾN DẠY THÌ.

• **Các hormon và ứng xử.** Những thay đổi ứng xử đặc hiệu thấy đi kèm tuổi dạy thì và thời điểm

https://tieulun.hopto.org

xuất hiện của nó. Các androgen được thấy có dính líu đến quá trình này. Trong thời gian tốc độ tăng chiều cao ở đỉnh điểm (các giai đoạn 3 đến 4) con trai có chiều hướng mâu thuẫn nhiều hơn với người mẹ của mình, và khi các cậu con trai hoàn tất tuổi dạy thì thì các bà mẹ có chiều hướng nhượng bộ các con trai nhiều hơn. Các cô gái cũng có chiều hướng xung đột với mẹ nhiều hơn và giảm đi các tương tác với người cha của mình. Các hoạt động khác đi kèm với những thay đổi nồng độ androgen gồm ứng xử tình dục khác giới. Các cậu con trai lúc tăng nồng độ testosterone có chiều hướng khởi phát giao hợp tình dục và được báo cáo là thiếu kiên nhẫn, dễ kích thích và dễ nổi hung tính hơn. Tăng nồng độ androgen tuyến thượng thận tương quan với gia tăng hoạt động thủ dâm và hành vi tình dục khác giới ở các cô gái.

• **Thời điểm chín muồi.** Thời điểm dạy thì đi kèm hậu quả tâm lý và ứng xử. Chín muồi thể xác sớm ở con gái thấy đi kèm với bất mãn nhiều hơn với thân thể của mình, kém tự tin hơn, và nói chung là cảm thấy buồn. Những cô gái phát triển sớm cũng bị chúng bạn ít hỗ trợ hơn và có thể chấp nhận hội với những cô cậu CTN lớn tuổi hơn. Những cô gái phát triển sớm thì bắt đầu hành vi tình dục sớm hơn so với các bạn cùng lứa, kinh qua một khủng hoảng giới tính ban đầu, thấy quan tâm nhiều hơn đến tính độc lập và việc đưa ra quyết định và có chiều hướng có nhiều vấn đề ứng xử hơn và ít quan tâm đến học tập hơn.

Đối với các cậu, chín muồi thể xác sớm cũng thấy kết hợp với bắt đầu hoạt động tình dục sớm hơn, song chín muồi muộn ở con trai hình như thường thấy có các hậu quả tiêu cực về tâm lý. Con trai chín muồi muộn có chiều hướng có một quan niệm về bản thân và hình ảnh thân thể tiêu cực và gia tăng tần số các khủng hoảng về bản sắc.

CÁC THAY ĐỔI MÔI TRƯỜNG.

• **Môi trường xã hội.** Những thay đổi trong môi trường xã hội trong thập niên thứ hai có thể ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe. Gia đình có chiều hướng giám sát ít hơn để cho được tự do nhiều hơn trong việc lựa chọn thời gian tự do, thường tạo ra một cơ hội khiến người CTN dấn thân vào các hành động rủi ro. Nhà trường chuyển từ các lớp sơ học mang tính hỗ trợ sang các môi trường không mang tính cá nhân và không có tổ chức chặt chẽ của các trường trung học, cao học và cao đẳng. Các môi trường lao động thậm chí còn giám sát lỏng lẻo hơn và chỉ hướng dẫn nghề nghiệp cho người CTN thôi. Trong cuộc khủng hoảng kinh tế những năm 1990 ít có các chương trình giáo dưỡng người thanh niên sau khi ra trường thành thử tình trạng gia tăng nghèo khổ đã gây ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe trẻ em.

• **Môi trường pháp luật.** Pháp luật tại hầu hết các bang đòi hỏi phải có sự đồng ý của một bên cha hay mẹ cho việc chăm sóc sức khỏe các trẻ em dưới 18 tuổi. Nói chung, sự tham gia của các bậc cha mẹ không phải là một trở ngại cho việc cung cấp các dịch vụ y tế, song một số các vấn đề nhạy cảm về y tế (ví dụ hành vi tình dục hay ma túy) lại có thể ảnh hưởng đến việc tiếp cận sự chăm sóc y tế cho tuổi CTN. Học thuyết thiếu niên thành thục (Mature Minor Doctrine), nói chung, cho phép những trẻ CTN tìm đến việc chăm sóc y tế một cách độc lập nếu chúng có khả năng hiểu được cái lợi và cái hại của việc điều trị được đề xuất và do vậy chúng tỏ ra đồng ý sau khi được giải thích. Nói chung, ít có rủi ro trong nghĩa vụ về pháp lý trong việc chăm sóc sức khỏe cho những thiếu niên lớn hơn (14 tuổi trở đi) nếu việc chăm sóc đó có lợi cho trẻ CTN hoặc đó là một việc khẩn cấp. Tại nhiều bang, các trẻ CTN có thể tìm kiếm việc chăm sóc mà không cần được phép cha mẹ nếu đó là một tình huống khẩn cấp hoặc nếu trì hoãn việc chữa trị có thể có hại cho sức khỏe. Những thiếu niên tự do (trẻ CTN sống xa nhà không còn chịu sự kiểm soát của cha mẹ nữa, thì tự túc về mặt kinh tế, được kết hôn hoặc là các thành viên của cơ quan quân đội) cũng có thể đồng ý về việc chăm sóc sức khỏe cho bản thân.

MẮC BỆNH VÀ TỬ VONG.

Quan niệm nói rằng tuổi CTN là thời kỳ lành mạnh nhất trong cuộc đời là căn cứ tính toán về tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh mà không tính đến việc đánh giá chức năng về tình trạng sức khỏe hoặc các hậu quả những hành vi khởi đầu ở tuổi CTN đối với tử vong và mắc bệnh tuổi trưởng thành.

• **Tỷ lệ chết.** Các tỷ lệ này thấp, song kể từ năm 1985 có một chiều hướng gia tăng trong tỷ lệ chết

https://tieulun.hopto.org

trẻ CTN và thanh niên. Tỷ lệ chết (trên 100.000) tăng từ 28 lứa tuổi 10-11 đến 88 lứa tuổi 15-19, lên tới 115 lứa tuổi 20-24. Phần lớn tử vong trẻ CTN là do bạo hành, nhất là tai nạn ô tô, giết người và tự sát. Năm 1988, các chấn thương chiếm phần lớn các trường hợp tử vong giữa 10 và 24 tuổi, và tỷ lệ chết ở nam gấp đôi nữ. Các nhóm chủng tộc khác nhau về nguyên nhân chết: nam người da đen lứa tuổi 15 đến 19 có tỷ lệ phạm tội giết người nhiều gấp 5 lần và có kỳ vọng sống ngắn nhất trong tất cả các trẻ CTN. Ngược lại, trẻ CTN nam người da trắng có tỷ lệ tự sát và chết vì tai nạn ô tô cao hơn. Những chấn thương bất ngờ chiếm hơn một nửa các trường hợp chết trong độ tuổi 20. Lái xe ẩu chiếm một nửa số tai nạn làm chết người, nên những người lái xe CTN có tỷ lệ chết cao nhất do tai nạn này. Rượu cũng có hệ lụy đến các chấn thương chết người khác như các tai nạn do xe đạp, bơi thuyền, ván lướt và bơi lội. Tự sát gây 13 phần trăm các trường hợp chết lứa tuổi 15 đến 24. Trẻ em nam người gốc châu Mỹ có tỷ lệ cao hơn và trẻ CTN người đen có tỷ lệ tự sát thấp hơn. Tỷ lệ giết người lứa tuổi 15 đến 24 chiếm 14 phần trăm các trường hợp tử vong. Tội giết người là nguyên nhân hàng đầu gây chết người cho trẻ lớn CTN và người trưởng thành nam da đen, chiếm 40 phần trăm và 37 phần trăm các trường hợp chết. Những người CTN tại các vùng nghèo khổ các đô thị dễ thành nạn nhân của tội giết người hơn. Các bệnh tim mạch chiếm 1,4 đến 4,8 số trường hợp chết và các bệnh ung thư 3,1 đến 5,7 trên 100.000 người lứa tuổi 10 đến 24.

• **Mắc bệnh**. Phần lớn bệnh mắc phải trong tuổi CTN là bắt nguồn từ nghiện ma túy, hoạt động tình dục và các tai nạn. Các nguyên nhân thêm vào gồm các vấn đề sức khỏe tâm thần và những diễn biến đi kèm những thay đổi trong hệ xương và hệ sinh dục.

• **Hệ xương.** Sự phát triển mau lẹ các xương dài và các khớp đầu xương ở tuổi 21 thấy có liên quan đến nhiều vấn đề chỉnh hình. Trật đầu xương đùi trước hết hay xảy ra vào lúc lớn nhanh nước rút và hay gặp ở người béo phì nhiều hơn. Bệnh Osgood-Schlatter (bệnh thoái hóa xương-sụn lồi củ xương chày) và vẹo cột sống vô căn là các chứng bệnh của tuổi CTN, và ung thư nguồn gốc xương lên tới đỉnh điểm vào lứa tuổi CTN. Gẫy xương do chấn thương cũng hay gặp trong suốt lứa tuổi CTN.

• **Các vấn đề sinh sản của nữ.** Các vấn đề này là một nguyên nhân phổ biến gây ra bệnh ở các thiếu nữ.

CÁC CHU KỲ KHÔNG PHÓNG NOÃN. Rối loạn kinh nguyệt (DUB: Dysfunctional Uterine Bleeding) là hiện tượng phổ biến. DUB tiên phát là do các chu kỳ không phóng noãn, ví dụ: các giao động nồng độ estrogen mà không xuất hiện LH mang tính đặc trưng và tiếp theo là không xuất hiện thể vàng, không sản xuất progesterone, và sự chín muồi nội mạc tử cung của một chu kỳ kinh chín muồi. Không có progesterone, lớp nội mạc tử cung dày lên và giòn khiến bong ra từng đợt không đều thường gây ra rong kinh hay kinh quá nhiều. Cần phân biệt với có thai, rối loạn đông máu và các chứng bệnh của âm đạo, cổ tử cung, tử cung và buồng trứng. Các chu kỳ không phóng noãn có thể tồn tại dai dẳng tới 5 năm sau kỳ kinh đầu tiên.

ĐAU KINH. Đau kinh, cả sơ phát lẫn thứ phát, là điều than phiền chính của những người CTN đang hành kinh và là nguyên nhân chính khiến trẻ nghỉ học. Đau kinh sơ phát là do các cơn co cơ tử cung dưới sự kích thích của prostaglandin trong các chu kỳ phóng noãn. Đau kinh thứ cấp thấy kết hợp với các nhiễm trùng tiểu khung, có thai trong tử cung và ngoài tử cung, vòng đặt trong tử cung, và các dị thường bẩm sinh. Đau kinh tiên phát được điều trị bằng cách ngăn chặn sản xuất prostaglandin và/ hoặc ức chế phóng noãn. Nếu cô gái không đáp ứng với các viên thuốc tránh thai và các thuốc ức chế protaglandin thì cần được thăm khám thêm.

• **Các bệnh lây đường tình dục**. (STD: Sexually transmitted diseases). Những người CTN đang tuổi hoạt động tình dục mạnh có tỷ lệ mắc các bệnh này cao nhất so với bất cứ lứa tuổi nào tại Hoa Kỳ. Các biến chứng gồm tân sinh nội biểu mô cổ tử cung, vô sinh, ung thư sinh dục, và AIDS. Vào tháng 9 năm 1992, có 912 ca AIDS được chẩn đoán ở lứa tuổi 13 đến 19 và 9270 ca ở nhóm 20-24 tuổi. Mức độ bành trướng tỷ lệ HIV huyết thanh dương tính ở các trẻ CTN còn chưa rõ. Nếu STD được chẩn đoán thì nhà lâm sàng phải tiến hành thử nghiệm sàng lọc các STD khác.

https://tieulun.hopto.org

• **Các bệnh lây đường tình dục.** (STD: Sexually transmitted diseases). Những người CTN đang tuổi hoạt động tình dục mạnh có tỷ lệ mắc các bệnh này cao nhất so với bất cứ lứa tuổi nào tại Hoa Kỳ. Các biến chứng gồm tân sinh nội biểu mô cổ tử cung, vô sinh, ung thư sinh dục, và AIDS. Vào tháng 9 năm 1992, có 912 ca AIDS được chẩn đoán ở lứa tuổi 13 đến 19 và 9270 ca ở nhóm 20-24 tuổi. Mức độ bành trướng tỷ lệ HIV huyết thanh dương tính ở các trẻ CTN còn chưa rõ. Nếu STD được chẩn đoán thì nhà lâm sàng phải tiến hành thử nghiệm sàng lọc các STD khác.

• **Các vấn đề thuộc cơ quan sinh dục nam.** Khối tinh hoàn và giãn tĩnh mạch thừng tinh có thể sờ thấy rõ ở tuổi dạy thì. Phần lớn các giãn tĩnh mạch thừng tinh được phát hiện khi khám thường quy. Giải phẫu để sửa chữa có thể được chỉ định nhằm tăng cường khả năng sinh sản và trong các tình huống sau đây: cảm giác khó chịu ở bộ phận sinh dục, không sờ thấy khối tinh hoàn, kết quả phân tích tinh trùng bất thường hoặc kết quả thử nghiệm không bình thường với kích thích hormon làm phóng thích hormon. Ung thư tinh hoàn hiếm thấy ở tuổi CTN song hướng dẫn thanh niên và tuổi CTN biết tự khám lấy tinh hoàn có thể giúp tăng khả năng phát hiện sớm các u.

CÁC HÀNH VI DỄ NGUY HIỂM.

• **Dùng và lạm dụng ma túy.** Việc trẻ CTN dùng các chất ma túy đã giảm đi kể từ những năm 1970. Năm 1991, chỉ có 29 phần trăm thanh niên các trường cao đẳng nói là có lạm dụng ma túy vào bất kể lúc nào. Các mức độ giảm dần việc sử dụng marifinana và cocaine đã được thấy là do ngày càng nhận thức được rõ hơn cái hại do các chất này gây ra. Mức sử dụng LSD và heroin trong các thanh niên cao đẳng vẫn giữ ở mức từ 9 phần trăm đến 1 phần trăm, và chỉ có 1,5 phần trăm sinh viên cao học báo cáo có dùng cocain. Tuy vậy, trong các sinh viên cao học, báo cáo năm 1991, có 88 phần trăm uống rượu và 63 phần trăm hút thuốc lá, ít nhất trong một dịp nào đó. Những cuộc "nhậu" (ít nhất một lần trong hai tuần) được báo cáo là có trong 30 phần trăm trong số sinh viên cao học và 43 phần trăm học sinh trung học. Việc lạm dụng các chất (rượu, thuốc lá, ma túy) ở tuổi CTN có những hậu quả tiêu cực đáng kể đối với sức khỏe người lớn. Con gái thường xuyên báo cáo là hút thuốc lá nhiều hơn con trai, trong khi con trai uống rượu nhiều hơn con gái. Chừng 18 phần trăm trẻ CTN khi rời trường trung học đã là những tay nghiện thuốc lá, 14 phần trăm sinh viên cao đẳng hút thuốc lá thường xuyên. Tỷ lệ hút thuốc ở con trai thấp hơn có thể do tăng việc sử dụng thuốc lá không phải dưới dạng hút, mà dưới dạng hít hoặc kẹo nhai.

Các cuộc điều tra có thể đánh giá chưa hết tỷ lệ đích thực sử dụng các chất (nói trên), song rõ là các kiểu sử dụng ma túy thay đổi tùy từng vùng, theo tuổi, giới và chủng tộc. Việc sử dụng ma túy, nói chung, gia tăng theo tuổi. Trẻ CTN người gốc châu Mỹ có tỷ lệ cao nhất hút thuốc lá, uống rượu, và phần lớn các thứ thuốc bị cấm, tiếp theo là những người da trắng gốc Tây Ban Nha, người Mỹ gốc Phi và người Mỹ gốc châu Á.

• **Những chấn thương không chủ tâm.** Các chấn thương, nhất là các tai nạn do xe có động cơ chiếm hơn một nửa các trường hợp chết có tuổi CTN và nhập viện do chấn thương chiếm số ngày nhập viện nhiều nhất. Rượu, lái xe tốc độ cao, và hành động liều lĩnh (thiếu thận trọng) đóng các vai trò quan trọng trong các chấn thương này, và kể cả các chấn thương do xe máy, ván trượt, bơi và đua thuyền. Trong các tai nạn này, nam thường nhiều gấp đôi nữ.

• **Hoạt động tình dục.** Các trẻ CTN ngày nay bắt đầu hoạt động tình dục khác giới sớm hơn các thế hệ trước đây. Ở tuổi 15, có 26 phần trăm thanh thiếu niên nam và nữ người da trắng, 24 phần trăm nữ người da đen và 69 phần trăm nam người da đen đã có kinh nghiệm giao hợp. Các tỷ lệ này gia tăng tới tuổi 19 lên tới 76 phần trăm nữ da trắng, 85 phần trăm nam da trắng, 83 phần trăm nữ da đen và 96 phần trăm nam da đen. Các thiếu nữ da trắng cho biết giao hợp nhiều hơn và có bạn tình nhiều hơn so với các bạn da đen cùng lứa tuổi. Các thiếu nữ CTN có kinh sớm hơn thì bắt đầu giao hợp sớm hơn so với những thiếu nữ hành kinh muộn hơn. Những thanh thiếu niên nào bắt đầu hoạt động tình dục sớm có chiều hướng có nhiều hạn tình hơn và chắc là dễ mắc các bệnh hoa liễu hơn và dễ mang bầu hơn. Việc dùng các biện pháp tránh thai trong tuổi CTN đang gia tăng, song chưa tới một nửa số

https://tieulun.hopto.org

CTN có hoạt động tình dục sử dụng bao cao su. Các báo cáo cho biết những thanh thiếu niên thực hiện giao hợp khác giới qua đường hậu môn mà không có gì bảo vệ tăng từ 12 đến 26 phần trăm. Hiện chưa có các dữ liệu đáng tin cậy về tình dục đồng giới, song các tỷ lệ này xấp xỉ 5 đến 10 phần trăm. Các dữ liệu hồi cứu từ những người đàn ông có hoạt động tình dục đồng giới và khác giới chỉ ra rằng một nửa trong số đàn ông này bắt đầu có hành vi tình dục đồng giới ở tuổi 16.

Các tỷ lệ sinh đẻ tổng quát giảm đi hơn một thập niên qua, song con số sinh đẻ ở các thiếu nữ không kết hôn đã gia tăng, và ước tính có tới 416.170 cuộc nạo thai ở tuổi này vào năm 1988. Các bệnh lây truyền qua đường tình dục ở tuổi CTN có hoạt động tình dục thấy nhiều hơn bất cứ nhóm tuổi nào khác tại Hoa Kỳ.

• **Tạo ra nhiều nguy cơ của những hành vi có nguy cơ.** Một hành vi có nguy cơ bắt đầu thấy tạo ra một khả năng lớn hơn khởi sự một hành vi có nguy cơ khác trong tương lai. Việc kết hợp lạm dụng rượu với tai nạn gây chấn thương đã được khẳng định. Các hoạt động khác dễ gây chấn thương gồm lái xe không thận trọng, và không chịu thắt dây đai và đội mũ sắt.

Bằng chứng hiển nhiên nhất của tình trạng đẻ ra nhiều nguy cơ là lạm dụng các chất kích thích (rượu, ma túy, thuốc lá...), hoạt động tình dục và hành vi phạm tội. Nguy cơ lớn do bắt đầu hút thuốc lá, uống rượu và dùng cần sa là vào tuổi 20 và dùng các chất bị cấm là vào tuổi 21. Những thanh niên nào trước đây đã không dùng các thứ này thì không chắc gì sau này sẽ dùng chúng. Vào thời kỳ đầu và giữa tuổi CTN, dùng các chất ít kích thích là điều báo sẽ dùng các chất mạnh hơn sau đó. Uống rượu trước khi dùng cần sa, và dùng cần sa trước khi dùng các thuốc bị cấm (gồm các thuốc tạo ra ảo giác, cocain, heroin, các thuốc kích thích không được kê đơn, các thuốc an thần, thuốc trấn an). Ở các thiếu nữ, hút thuốc lá là điềm báo trước sẽ dùng các chất ma túy sau đó. Ảnh hưởng việc uống rượu và hút thuốc lá đối với việc dùng cần sa sau đó không phụ thuộc tuổi tác. Trẻ CTN càng dùng cần sa sớm thì chắc là sẽ dùng các thuốc bị cấm nhiều hơn. Dùng ma túy cũng tương quan với hành vi phạm tội, với hoạt động tình dục sớm và dùng các biện pháp tránh thai kém hiệu quả.

NHỮNG VẤN ĐỀ TÂM LÝ.

Chừng 10 phần trăm những trẻ CTN có các triệu chứng tâm lý khốn quẫn. Những vấn đề tâm lý bắt đầu ở thời thơ ấu gồm lo hãi, và các chứng kinh hoàng, các rối loạn nhân cách, tâm thần phân liệt, tự sát và các chứng rối loạn ăn uống. Ba vấn đề thường gặp mà người thầy thuốc phải quan tâm hàng đầu ở tuổi CTN là tự sát, trầm nhược và các vấn đề ăn uống.

• **Tự sát.** Tự sát là nguyên nhân đứng hàng thứ tư gây tử vong ở tuổi bắt đầu CTN (10 đến 14 tuổi) và là nguyên nhân thứ hai ở cuối tuổi CTN và thanh niên. Sự gia tăng nhiều nhất các tỷ lệ tự sát trong 20 năm qua là trong nam thanh thiếu niên 15 đến 24. Tự sát tương đối ít xảy ra trước tuổi dạy thì và gia tăng sau tuổi 16 mà thường xảy ra nhiều nhất ở lứa tuổi 18 đến 24. Những thiếu niên và thanh niên người da trắng và gốc châu Mỹ có tỷ lệ tự sát cao nhất. Mối liên quan giữa nam giới và lạm dụng ma túy với các rối hoạn hành vi có thể ảnh hưởng đến ưu thế này. Cho mỗi lần tự sát hoàn tất thì có thể có tới 50 đến 120 lần có ý định tự sát với ưu thế là nữ. Những khác biệt về các phương pháp có thể là do các khác biệt về giới giữa các lần tự sát chết người và có ý định tự sát. Các phương pháp tự sát làm chết người gồm súng, treo cổ và ngã từ trên cao. Uống thuốc, ít khi làm chết người, là phương pháp được trẻ CTN thường dùng nhất với ý định tự sát.

Nguyên nhân tự sát. Các yếu tố thường gặp dẫn tới tự sát ở tuổi CTN gồm một tiền sử tự sát trong các thành viên trong gia đình, lạm dụng rượu và ma túy, các rối loạn hành vi, các chứng trầm cảm, các trạng thái lo hãi, và biết một người nào đó đã tự sát hoặc có ý định tự sát. Các yếu tố thúc đẩy là stress cấp diễn, rắc rối với pháp luật, rắc rối ở lớp học như lừa đảo hoặc đang trốn học, lạm dụng ma túy, có bầu hoặc sợ có bầu, ưu bệnh, cô lập về mặt xã hội và lo hãi. Ở một số thiếu nữ, tính cầu toàn và lo hãi về thành tựu học tập (trí lực vốn ở mức trung bình) hoặc có thay đổi môi trường có thể lại là nguyên nhân đáng kể. Nhiều nạn nhân tự sát đã bị trúng độc lúc chết.

Nhận biết trẻ CTN có nguy cơ tự sát. Việc

https://tieulun.hopto.org

nhận biết trẻ CTN có nguy cơ tự sát hay trầm cảm là một điều khó khăn. Yếu tố tâm lý sâu xa và thường gặp nhất nơi những trẻ CTN có ý định tự sát là trầm cảm, biểu hiện bằng các ý nghĩ mất hy vọng, mất lòng tự trọng, tuyệt vọng và những phiền muộn thể xác. Ở trẻ CTN nhỏ tuổi, những biểu hiện được gọi là trầm cảm của các vấn đề học trò và hành vi bột phát (manh động) có thể bao gồm cả các vấn đề phạm tội. Trẻ CTN nhỏ tuổi cũng có thể có khó khăn trong việc mô tả đặc điểm các cảm nghĩ của mình. Ở trẻ lớn, lạm dụng ma túy thì phổ biến hơn. Những trẻ CTN bị chấn thương cần được hỏi về nguyên nhân gây chấn thương để loại trừ hành vi tự sát. Những trẻ CTN có một tiền sử gia đình tự sát, một tiền sử các rối loạn tâm lý hoặc một hành động tự sát mới đây cần được tiến hành sàng lọc nguy cơ tự sát. Một trẻ CTN trầm cảm đang suy ngẫm về tự sát thường mong muốn có cơ hội bộc lộ những ý nghĩ của mình.

Một khi đã nhận dạng được đứa trẻ CTN có ý định tự sát rồi thì cần đánh giá đầy đủ vấn đề. Phải tìm hiểu sâu rộng về đứa trẻ, về gia đình và hỏi han cùng lúc cả gia đình lẫn đứa trẻ. Cha mẹ hoặc những người bảo vệ đứa trẻ phải được thông tin ngay lập tức về hành vi tự sát. Giữ kín không phải là điều quan trọng đứng trước một nguy cơ tự sát. Có chủ tâm tự sát cũng quan trọng không kém khả năng làm chết người của phương pháp tự sát. Nhiều trẻ CTN không hiểu biết gì mấy về khả năng làm chết người. Việc hỏi han phải tập trung vào các trạng thái rối loạn tâm thần trong gia đình, vào tiền sử các vấn đề rắc rối tâm lý nơi đứa trẻ, về lạm dụng tình dục, và hành vi tình dục kể cả tình dục cùng giới, là vì những cô cậu CTN luyến ái đồng giới thấy có nhiều nguy cơ tự sát hơn. Tất cả các cô cậu CTN có hành vi tự sát đều cần được một thày thuốc tâm thần thăm khám càng sớm càng tốt.

Trong các tình huống khẩn cấp, người thày thuốc phải quyết định xem điều trị nội trú hay ngoại trú là thích hợp. Nếu cần điều trị ngay tức khắc thì nên tìm thày thuốc tâm thần đến sau khi người bệnh được ổn định bằng điều trị nội khoa. Sau khi nạn nhân được điều trị nội khoa ổn định rồi, nhà lâm sàng phải quyết định xem nạn nhân còn đang ở trong tình trạng nguy cơ tự sát không. Một số các chương trình khuyến nghị nên cho nhập viện tất cả các trẻ CTN đã toan tự sát, và người ta khuyên bao giờ cũng phải cho nhập viện các tình huống sau: (1) những người vẫn còn chủ tâm tự sát; (2) những người trước đây đã có hành động toan tự sát; (3) tất cả nam giới; (4) tất cả những người trầm cảm nặng; (5) những người đang bị khôn đốn vì lạm dụng ma túy; (6) những người đã toan tự sát bằng các phương pháp làm chết người (ví dụ: súng lục, thắt cổ hoặc nhảy từ trên cao) và (7) những người không có môi trường hỗ trợ tại nhà hoặc tại bệnh viện.

Khi nạn nhân được ra viện, người thày thuốc lâm sàng cần giám sát sự tuân thủ chương trình điều trị tâm thần và hỏi xem trong gia đình có còn sẵn súng lục hay không. Những nạn nhân CTN lâm vào tình trạng trầm cảm và có hành động tự sát thì khó nhập cuộc các chương trình điều trị nên việc theo dõi của người thày thuốc chăm sóc ban đầu là cách tốt nhất để giám sát sự phục tùng điều trị. Nếu người CTN không chịu đúng hẹn thì thày thuốc phải gọi điện thoại và hẹn thăm lại.

• **Trầm nhược.** Trầm nhược là nét phổ biến nhất ở những đối tượng toan tự sát. Tỷ lệ trầm nhược nặng ở tuổi CTN là từ 4 đến 6 phần trăm với xu thế nữ hơi nhiều hơn nam. Tiêu chuẩn chẩn đoán trầm nhược dùng cho tuổi CTN cũng giống như đối với người lớn (bảng 6-5) và bao gồm những thay đổi trong tính khí và các mối quan hệ, trong chức năng nhận thức và hoạt động thể xác. Những biểu hiện tương đương với trầm cảm ở tuổi CTN gồm ưu bệnh, lạm dụng ma túy, bê trễ việc học tập, các rắc rối với pháp luật và những xung đột căng thẳng trong gia đình.

Bảng 6-5. Tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm (DSM-III-R).

1.Tính khí trầm nhược hoặc dễ bị kích thích
2.Giảm hứng thú hoặc thoải mái
3.Sút cân hoặc tăng cân
4.Mất ngủ hoặc ngủ quá nhiều
5.Náo động hoặc trì trệ tâm thần vận động
6.Mệt mỏi hoặc mất sinh lực
7.Có ý nghĩ mình là kẻ chẳng ra gì hoặc mặc cảm tội lỗi.
8.Giảm tập trung chú ý hoặc không dứt khoát
9.Có những ý nghĩ về cái chết, hình thành ý tưởng tự sát hoặc định tự sát.

https://tieulun.hopto.org

Chẩn đoán chỉ cần triệu chứng 1 hoặc 2 và ít nhất phải có 4 triệu chứng khác kéo dài trong một thời kỳ 2 tuần lễ.

CÁC RỐI LOẠN ĂN.

Các rối loạn ăn thường khởi sự ở những trẻ CTN sau dạy thì, và những trẻ CTN có thể thỏa mãn các tiêu chuẩn DSM-III-R về chán ăn do tâm lý hoặc chán ăn do tâm lý trước khi kết thúc dạy thì. Những trẻ CTN có rối loạn ăn ở thời kỳ tiền lâm sàng có thể cần được điều trị như các trường hợp đã có biểu hiện rõ. Các dấu hiệu báo trước được liệt kê trong bảng 6-6 và bao gồm các vấn đề quan trọng về hình ảnh thân thể, khó có được tự chủ khỏi gia đình, đầu óc cầu toàn, và có tiền sử gia đình về rối loạn ăn kể cả béo phì.

Bảng 6-6. Các dấu hiệu khả dĩ báo trước chán ăn hoặc háu ăn tâm lý.

CHÁN ĂN TÂM LÝ	HÁU ĂN TÂM LÝ
CÁCH ĂN VÀ CÁC HÀNH VI LIÊN QUAN	
Lượng calo ăn vào < 100Kcal/ngày	Ăn uống lu bù >2 lần/tuần
Tính toán calo	Ăn được sử dụng là chiến lược ứng phó
Phủ nhận các tín hiệu đói	Ăn kiêng
Hoạt động thể lực cực đoan	Cảm thấy mất kiểm chế ăn
Ăn kiêng	Thường bỏ ăn
Có ý nghĩ bị thức ăn kiềm chế	Thường thèm ăn của ngọt, tinh bột
Tránh hoặc tích trữ thực phẩm	Thường có các ý nghĩ về thực phẩm
Thực phẩm nhìn thấy được xem là tố hay xấu	Có cảm giác tội lỗi sau khi ăn, ăn vụng.
Thường bỏ ăn	Dùng thuốc xổ
Hay bị ám ảnh về thực phẩm	Thường xuyên uống rượu
	Ăn vào nhiều calo.
HÌNH ẢNH THÂN THỂ VÀ THỎA MÃN NGOẠI HÌNH.	
Xáo trộn về hình ảnh thân thể	Có trình trạng béo phì hiện nay hoặc trước đây
Sợ tăng trọng lượng	Sợ tăng trọng lượng
Tăng trọng lượng quá mức trước đây	Quá quan tâm đến thể trọng/ngoại hình
Phấn đấu cho người gầy đi	Người gầy là mục tiêu phấn đấu
Mong muốn chỉ đạt 85% thể trọng	Mục tiêu trọng lượng phi hiện thực
TÌNH TRẠNG SỨC KHỎE.	
Vô kinh (3 tháng không hành kinh)	Người bự ra/buồn nôn/đau bụng
Người bự ra/buồn nôn	Táo bón
Không chịu được lạnh	Thể trọng giao động luôn
Táo bón	Kinh không đều (21 ngày hoặc 45 ngày)
Thể trọng 85% mong muốn	
HOẠT ĐỘNG CÁ NHÂN.	

https://tieulun.hopto.org

Chậm phát triển tâm lý-tình dục	Tình cảm trầm nhược
Tình cảm trầm nhược	Tự nhận bản sắc âm tính
Trở ngại trong cá tính hóa	Đầu óc cầu toàn
Tự nhận bản sắc tiêu cực	Ứng phó nghèo nàn với cuộc sống
Đầu óc cầu toàn	Gần đây xa lánh bạn bè
Cách ứng phó nghèo nàn với các sự kiện trong cuộc sống	Lạm dụng ma túy/hoạt động tình dục sớm
Gần đây xa lánh bạn bè	
CÁC ẢNH HƯỞNG MÔI TRƯỜNG.	
Gia đình quá dính líu với nhau	Gia đình lộn xộn hoặc không gắn bó
Tiểu sử gia đình béo phì, rối loạn ăn hoặc quá quan tâm đến trọng lượng	Tiền sử gia đình béo phì, rối loạn ăn, quan tâm đến ngoại hình
Ít có bạn thân	Nhiều hoài bão đạt thành tựu cao
Có nhiều hoài bão đạt thành tựu cao	Tham gia hoạt động quan tâm đến ngoại hình
Tham gia trong hoạt động quan tâm đến ngoại hình	

Dựa theo Adams LB. Shafer MA.

Trong khi các kiểu ăn uống ở nhiều trẻ CTN tỏ ra không bình thường và các cô thường cảm thấy không hài lòng về thể trọng và ngoại hình của mình và một số sợ lên cân, thì những ý nghĩ và những nỗi lo sợ này là cực đoan ở người CTN có một rối loạn ăn.

- **Chán ăn tâm lý.** Chán ăn hiện nay có dính líu tối chừng 1 phần trăm các cô gái người da trắng từ 14 đến 24 tuổi (bảng 6-6), thường rơi vào các gia đình từ trung lưu tới thượng lưu. Chứng chán ăn này cũng thấy xuất hiện ở những người Mỹ gốc châu Á, Mỹ gốc Phi, gốc Tây Ban Nha và người Mỹ bản địa. Chừng 5 tới 10 phần trăm là các cậu, song chứng này ở các cậu có thể nặng hơn và có kèm các rối loạn giới tính.

Chứng chán ăn thường bắt đầu một thời gian ngắn sau khi kết thúc dạy thì, song một số các cô xuất hiện chứng này sau khi tốt nghiệp bậc trung học phổ thông khi bước chân vào trường cao đẳng hay đi làm. Nguyên do thì không rõ. Một số cô cậu thấy bắt đầu khi béo lên với dạy thì và được bố mẹ và bạn bè để ý tới. Những hoạt động không bình thường của vùng dưới đồi có thể xuất hiện trước khi sụt cân; có tới 40 phần trăm các cô có chứng chán ăn do tâm lý, thấy vô kinh thứ phát trước khi sút cân. Các rối loạn tâm lý bao gồm lòng tự trọng bị hạ thấp, lo hãi tăng lên và có những hiểu biết lệch lạc. Nói chung, các cô thường có đầu óc cầu toàn, muốn đạt thành tựu cao. Các bệnh tâm thần đi kèm gồm trầm nhược và các rối loạn cảm xúc khác. Các gia đình có chiều hướng quá "dính líu" với nhau: che chở quá mức, máy móc và ít có năng lực giải tỏa các xung đột. Một số nhóm có nguy cơ là các vũ nữ balê và các vận động viên thể thao.

Những gì phát hiện được tùy theo mức độ và phương pháp nhịn đói. Phải đo trọng lượng khi cởi hết quần áo và chỉ mặc một chiếc áo dài không thôi. Các thử nghiệm labô, nói chung, là không giúp ích gì ngoại trừ khi có nôn nặng có thể gây hạ kali-máu và nhiễm kiềm chuyển hóa. Nếu có kèm mất kinh thì các nồng độ LH và FSH là ở mức tiền dạy thì và nồng độ estradiol huyết thanh thường là thấp. Ở các cậu, nồng độ testosterone huyết thanh ở mức thấp. Các nồng độ triiodothyronine đều thấp, và nồng độ cortisol, endorphin và cholesterol cao đồng thời tăng các lipoprotein tỷ trọng cao. Khi luyện tập căng thẳng ghi điện tim thấy đoạn S-T chênh xuống và quãng QT dài ra. Những phát hiện này cũng thấy kết hợp với nhịp nhanh thất ở người lớn có chán ăn tâm lý. Điều trị có kết quả nếu chẩn đoán sớm và thiết lập được một chế độ điều trị toàn diện bằng thuốc men tâm lý. Tỷ lệ tử vong là từ 2 đến 10 phần trăm trong 10 năm sau chẩn đoán. Điều trị tích cực

https://tieulun.hopto.org

sớm tỏ ra cải thiện được tiên lượng.

• **Háu ăn tâm lý.** Háu ăn tâm lý được chẩn đoán dựa vào các tiêu chuẩn liệt kê trong bảng 6-7.

Bảng 6-7. Tiêu chuẩn chẩn đoán háu ăn tâm lý theo DSM-III-R

A.Những đợt hồi quy ăn nhậu lu bù (tiêu thụ nhanh một lượng lớn thực phẩm trong một thời kỳ bệnh)

B.Một cảm giác không kiềm chế nổi sự thèm khát trong bữa nhậu

C.Con người luôn tự gây nôn, dùng các thuốc nhuận tràng hoặc các thuốc lợi tiểu, ăn khem hoặc ăn chay, hoặc luyện tập tích cực để đề phòng tăng cân.

D.Có từng đợt một hoặc hai bữa nhậu trung bình mỗi tuần, ít nhất trong 3 tháng.

E.Luôn luôn lo lắng về thể trọng và ngoại hình

Tỷ lệ chừng 2 đến 5 phần trăm trong số các cô và 1 phần trăm trong số các cậu. Từng cá nhân có thể vừa chán ăn vừa háu ăn đồng thời hoặc luân phiên giữa hai hội chứng. Nguyên nhân thì không rõ. Những cô cậu nào bị nhẹ thì có thể vẫn sinh hoạt bình thường còn những cô cậu khác thì bất lực vì ăn nhậu liên miên, uống thuốc xổ, định tự sát và lạm dụng ma túy.

Diễn hình là một cô giữa hay cuối tuổi CTN bắt đầu có hành vi háu ăn để làm sụt cân- Những lời than phiền là mệt mỏi, người bụ ra, hoặc kinh nguyệt không đều, và xổ mũi hoặc giọng khàn khàn vì nôn. Phần lớn không thấy ghi nhận dùng thuốc xổ hay ăn nhậu trừ phihỏi cặn kẽ. Những phát hiện ngoại hình gồm: hai bên tuyến mang tai bạnh ra và có vết chai hay sẹo trên mu bàn tay vì đã gây nôn. Men răng có thể bị tiêu đi vì bản chất acid của dịch nôn. Viêm thực quản do phản xạ, viêm phổi do hít, và các dị thường điện tim do hạ kali-máu có thể xảy ra. Dùng xirô ipeca gây nôn cũng có thể gây nhiễm độc tim. Có lẽ có tình trạng nhiễm kiềm chuyển hóa và tăng hoạt độ men amylaza trong huyết thanh. Khi đã có chẩn đoán thì phải giải quyết hậu quả của ăn nhậu và dùng thuốc xổ trước khi xử lý căn nguyên tâm lý - có thể phải dùng cả thuốc nữa.

THĂM KHÁM LÂM SÀNG NGƯỜI CHƯA THÀNH NIÊN.

PHỎNG VẤN BAN ĐẦU. Thiết lập một quan hệ hữu hiệu thày thuốc, bệnh nhân với người CTN là một nhiệm vụ chẳng dễ dàng đối với người thày thuốc vốn chủ yếu hành nghề với các bệnh nhân người lớn. Một cuộc phỏng vấn tạm thời (ban đầu) đối với người CTN và gia đình sẽ giúp xác định được mối quan hệ giữa người thày thuốc với người đang có vấn đề. Các phạm vi cần được nhấn mạnh gồm sự cần thiết người thày thuốc phải phỏng vấn và thăm khám riêng người CTN và sự cần thiết cho thân chủ là tự đặt ra các câu hỏi kể cả đưa ra các cuộc hẹn. Ta sẽ bàn tới tuổi CTN bình thường và sự cần thiết tiếp tục phải đưa ra các quyết định với sự hướng dẫn và hỗ trợ của gia đình ra sao. Các cơ chế chi trả và trách nhiệm tiền thù lao cũng cần được làm rõ. Trong cuộc phỏng vấn này, người thày thuốc phải hỏi rõ về nơi chăm sóc sức khỏe trước đây cho người CTN và đòi hỏi phải được tiếp xúc với người thày thuốc trước đó.

LÒNG TIN CẨN. Điều cơ bản đối với bất cứ mối quan hệ bác sĩ - người bệnh nào cũng phải là lòng tin cẩn. Hết thảy mọi cô cậu CTN cần được phép bàn về tất cả mọi vấn đề với người thày thuốc một cách cởi mở, thành thực và có lòng tin cẩn, và người thày thuốc phải đưa ra sự đảm bảo giữ bí mật mọi nội dung thông tin. Trước khi đặt ra các câu hỏi về hành vi tình dục hoặc việc dùng các chất kích thích thì nên nhấn mạnh một lần nữa tính bí mật của các câu hỏi. Với các hành vi có tính đe dọa mạng sống hay các bệnh tật (ví dụ: hành vi tự sát hoặc xử lý bệnh mạn tính), thì người thày thuốc có quyền hỏi thêm một người thân, người làm nhiệm vụ bảo vệ hoặc một người lớn đóng vai trò hỗ trợ đặng giúp vào việc xử lý.

THU THẬP TIỀN SỬ. Việc hỏi tiền sử phải dựa theo hướng dẫn về các giai đoạn phát triển của tuổi CTN (bảng 6-4). Người CTN có thể không bộc lộ mối quan tâm hàng đầu của mình chừng nào chưa thiết lập được một quan hệ có sự tin cẩn và được đảm bảo. Nên tiến hành một cách sàng lọc tổng quát các ứng xử có ảnh hưởng quan trọng và phương hại đến sức khỏe tuổi CTN kể cả hoạt động tình dục, dùng các chất kích thích, dùng phương tiện đi lại, trầm cảm và các biểu hiện tương tự và những đổi thay trong chế độ ăn có khả năng ảnh hưởng đến chứng rối loạn ăn. Phân biệt cho được ranh giới

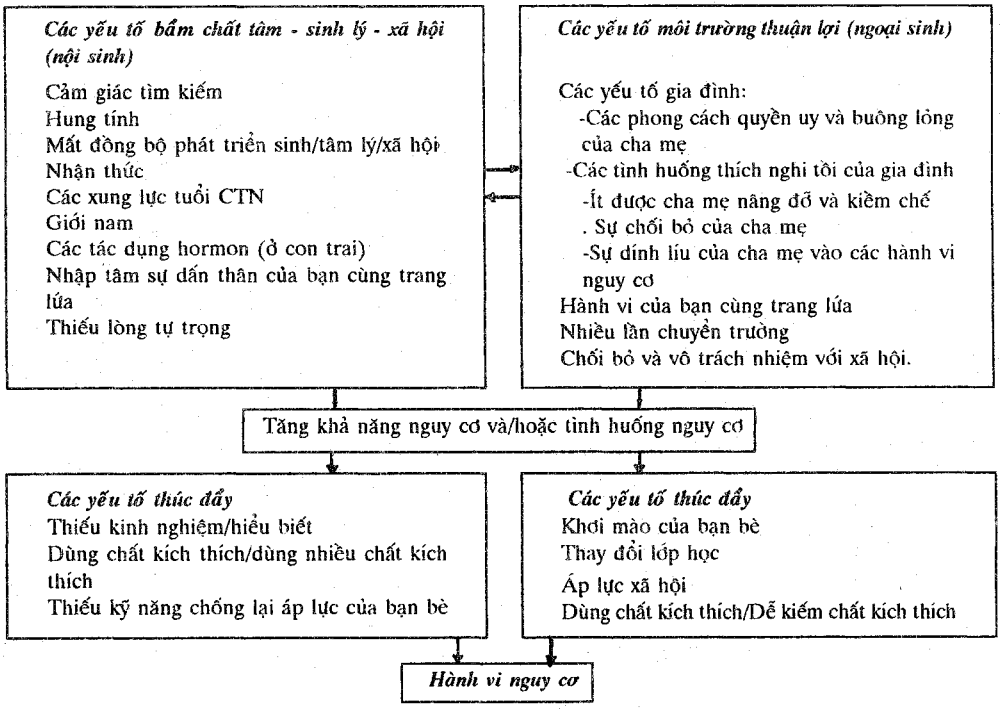
https://tieulun.hopto.org

giữa các hành vi gây nguy cơ chỉ là nhất thời, mặc dầu thậm chí nguy hiểm nữa, với các hành vi thực sự bệnh hoạn, là một thử thách không nhỏ. Sự xét đoán này đòi hỏi phải đánh giá các hậu quả của hành vi gây nguy cơ đối với tình trạng sức khỏe và đánh giá động cơ dẫn thân vào các hành vi đó và phải quyết định xem liệu sự phát triển nhân cách bình thường có bị tổn hại hay không. Hình 6-3 tóm lược các yếu tố tâm - sinh lý - xã hội với các yếu tố môi trường có khả năng làm tăng nguy cơ phát sinh các hành vi rủi ro. Giới nam, các thái độ tích cực trước các hành vi gây rủi ro, thiếu sự giám sát của cha mẹ, tiếp xúc với bạn bè đang dấn thân vào hành vi và nhiều lần phải thay đổi lớp học, là những yếu tố kết hợp làm tăng chiều hướng dẫn tới các hành vi nguy cơ. Người thày phải hỏi thật rõ về các ứng xử cá nhân, tần số và cường độ của chúng. Một hành vi thôi có thể cũng đã là dấu hiệu báo động một hành vi khác có nguy cơ. Chẳng hạn, sớm lạm dụng ma túy có tương quan với hoạt động tình dục sớm. Thường thì, các cô cậu CTN không muốn thổ lộ hành vi hiện thời của mình nên người thày thuốc có thể hỏi về hành vi nói chung có khả năng gây nguy cơ của các bạn cùng trang lứa. Các dấu hiệu thực thể đi kèm các hành vi có nguy cơ tương tự các dấu hiệu và triệu chứng ở người lớn, song hậu quả về mặt ứng xử của các hành vi gây nguy cơ có thể nặng nề hơn đối với người CTN, kể cả các xung đột gia đình nhiều hơn, học tập bê trễ, các quan hệ trang lứa và các hoạt động dại dột và những thay đổi trong các hoạt động ngoại khóa.

Tiền sử tiêm chủng cần được xét duyệt lại. Các cô cậu trước đây đã được tiêm chủng mà chưa tiêm chủng đầy đủ nhiều đợt trước 5 tuổi thì cần được tiêm vaccin sởi lần thứ hai. Đợt tiêm chủng này có thể là chỉ riêng với bệnh sởi hoặc kết hợp sởi, quai bị, rubêon. Các cô cậu nào chưa được tiêm chủng bao giờ cả và các cô cậu không rõ đã được tiêm chủng hay chưa thì cần được tiêm loạt 3 mũi vaccin uốn ván - bạch hầu hoặc uống vaccin bại liệt và loạt hai mũi vaccin sởi - quai bị - rubêon. Nên tiêm vaccin viêm gan B cho các cô cậu CTN đang có hoạt động tình dục.

Việc thăm khám thực thể và tiến hành thử nghiệm labô phải xuất phát từ những điều than phiền nói chung và dấu hiệu thực thể đi kèm của các hành vi nguy cơ.

Hình 6-3. *Các yếu tố chính trong hành vi nguy cơ. (Theo Irwin và Millstein).*



https://tieulun.hopto.org

PHẦN MỘT CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG

Mục 1. Những vấn đề cơ bản trong bệnh nhiễm trùng

7. MỞ ĐẦU CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG: CÁC CƠ CHẾ SINH BỆNH VÀ ĐÁP ỨNG CỦA VẬT CHỦ

PHẠM VI CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG. Các bệnh nhiễm trùng tràn ngập đời sống con người. Những vụ dịch hạch qui mô lớn, đã từng được ghi lại trong lịch sử, trong y văn cùng những tập quán xã hội và vệ sinh cá nhân. Nhiều thế kỷ trước đây, có biết bao thành phố đã bị tàn phá bởi bệnh dịch hạch, biết bao người dân mặt rỗ vì bệnh đậu mùa, và cả những đạo quân bị thất trận do bệnh tả và bệnh xoắn khuẩn. May mắn thay một thế kỷ tiến bộ trong y học và y tế cộng đồng đã làm giảm hẳn nguy cơ phần lớn các bệnh nhiễm trùng. Kết quả là trẻ em sống trong thế giới hiện đại không còn sợ bệnh bạch hầu, uốn ván, bại liệt hoặc ho gà nữa. Bệnh đậu mùa đã hoàn toàn bị xóa sổ. Việc khống chế muỗi đã biến các vụ dịch sốt rét và sốt vàng thành những bệnh lưu hành tại một số địa phương ở Hoa Kỳ, còn việc xử lý các chất thải của người (phân, rác...) đã làm giảm tần số các bệnh nhiễm trùng đường ruột do vi khuẩn và giun sán. Điều không may là nhiều kẻ thù cũ vẫn đang còn chung sống với chúng ta: sốt rét, thương hàn, lao và những bệnh nhiễm trùng khác vẫn còn chiếm ưu thế tại các quốc gia đang phát triển, là nơi chúng tiếp tục ngăn cản các nỗ lực phát triển nông nghiệp và kinh tế. Các bệnh lây qua đường tình dục, như bệnh do vi khuẩn chlamydia hay lậu cầu chẳng hạn, đang lan tràn trong phần lớn các đô thị hiện đại. Phế cầu đôi khi vẫn còn là "người bạn của ông già".

Một số các thành tựu kỹ thuật lại đã gây ra những hậu quả cho chính mình; những kỹ thuật tối tân nhất đã làm phát sinh tính nhờn kháng sinh trong các vi khuẩn. Về phương diện này, các bệnh viện đã là nơi nuôi dưỡng các chủng tụ cầu và trực khuẩn mủ xanh, là những chủng ngày càng không đáp ứng với các kháng sinh sẵn có. Các gia cầm và gia súc được nuôi bằng các chất kháng khuẩn, vì mục đích thương mại, hiện nay đang trở thành các ổ chứa Salmonella kháng lại nhiều kháng sinh đã làm phát sinh nhiều dịch bệnh ở người. Cả ký sinh vật falciparum lẫn loài muỗi là vectơ truyền bệnh của nó đều đã nhờn với các thuốc chống sốt rét và các thuốc diệt muỗi trước đây vốn có hiệu lực.

Tương tự, sự tiến bộ trong y học của chúng ta đã tạo ra những chỗ thích hợp, không chủ tâm, khiến các vi khuẩn trước đây ít có khả năng gây bệnh nay trở nên tai hại.

Những người bệnh được ghép các phủ tạng hay người bệnh ung thư đang được điều trị bằng các

https://tieulun.hopto.org

thuốc gây độc tế bào làm giảm sức đề kháng của vật chủ đồng thời lại được dùng kháng sinh diệt các vi khuẩn gây bệnh thông thường. Những người bệnh này đã trở thành miếng đất màu mỡ cho những chủng vi khuẩn và nấm gây bệnh trước đây vốn ít gặp. Việc dùng các cấu trúc bằng kim loại hay bằng chất dẻo đưa vào cơ thể đã tạo ra một môi trường sinh thái vi khuẩn thuận lợi cho bệnh nhiễm trùng do chủng tụ cầu có phản ứng coagulaza âm tính và các chủng dạng bạch hầu trước đây vốn "không sinh bệnh" gây ra.

Nếu như các thủ đoạn mà các vi khuẩn cũ đã học được không đến nỗi gây lo ngại thì chính các tác nhân gây bệnh mới được khám phá thập kỷ vừa qua mới là kẻ thù đáng sợ hơn cả. Đứng hàng đầu trong số này là virus gây thiếu hụt miễn dịch ở người (HIV - Human Immunodeficiency virus), nguyên nhân của hội chứng thiếu hụt miễn dịch mắc phải (AIDS). Sự tàn phá khả năng miễn dịch do virus này gây ra, đến lượt mình, đã cung cấp các bệnh cảnh lâm sàng phong phú và các công trình nghiên cứu ưu tiên về các tác nhân gây bệnh cơ hội vốn trước đây được xem thường.

Tương tự, người ta đã mô tả thực thể lâm sàng bệnh Lyme và tác nhân gây bệnh của nó, mang tên xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi*, có những biểu hiện đặc trưng(*). Virus nhỏ (parvovirus) ở người và virus herpes ở người typ6 đã được xem là nguyên nhân của ban đỏ truyền nhiễm và ban đỏ xuất hiện bất thần (erythema subitum), cả hai bệnh này trước đây được gọi là ngoại ban có sốt vô căn tuổi còn bú. Thậm chí các bệnh loét (loét dạ dày, tá tràng) cũng được chứng minh là do vi khuẩn gây ra, mang tên *Campylobacter pylori).*

Nhu cầu của tất cả những cán bộ thực hành làm nhiệm chăm sóc sức khỏe phải nghiên cứu bệnh sinh, chẩn đoán và điều trị các bệnh nhiễm trùng không hề thay đổi trong thế kỷ này của tiến bộ y học. Thực sự, việc nghiên cứu y học cho đến nay chủ yếu vẫn là nghiên cứu các bệnh nhiễm trùng. Cũng đúng là muốn hiểu biết nhiễm trùng trước hết ta phải hiểu các vi khuẩn tương tác như thế nào với các vật chủ của chúng là con người.

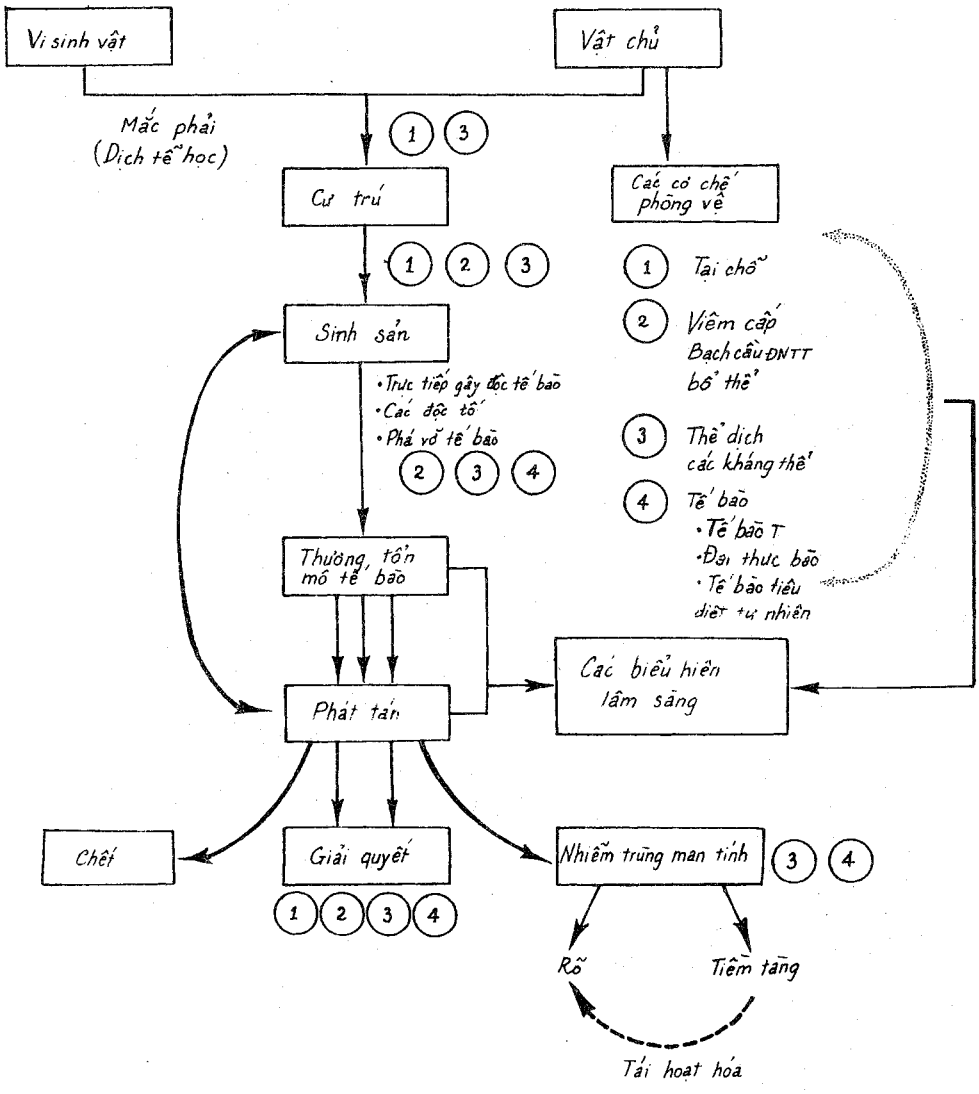
CÁC YẾU TỐ VI KHUẨN. Bệnh nhiễm trùng xảy ra khi một vi sinh gây bệnh gây ra các dấu hiệu và triệu chứng viêm hoặc gây rối loạn chức năng cơ quan. Điều này có thể do nhiễm trùng gây ra, khi tác nhân bệnh cần sinh sản trong vật chủ, hoặc do vật chủ bị nhiễm các độc tố tế bào do một vi sinh không gây nhiễm trùng tạo ra. Nhiều bệnh nhiễm trùng mang tính chất tiền lâm sàng, không gây ra các biểu hiện thông thường của bệnh. Dẫu nhiễm trùng có biểu hiện lâm sàng hay không thì kết quả vẫn là (1) tác nhân gây nhiễm trùng bị tiêu diệt (khỏi bệnh), (2) nhiễm trùng mạn tính, (3) bài xuất dai dẳng tác nhân gây bệnh (trạng thái mang mầm bệnh), hoặc (4) ẩn tàng mầm bệnh bên trong các mô tế bào của vật chủ.

Có đủ loại đông đặc các virus, vi khuẩn, động vật nguyên sinh, nấm, giun sán và các động vật tiết túc đã được chứng minh là gây bệnh cho người - khả năng một vi sinh gây bệnh đặc hiệu nào đó gây bệnh tùy thuộc tác động qua lại giữa tiềm năng gây bệnh nội tại của nó, hoặc tính độc hại, với các biện pháp phòng vệ được vật chủ sử dụng nhằm kìm chân và vô hiệu hóa mối đe dọa nhiễm trùng (hình 7-1). Tính độc hại của một tác nhân gây bệnh là một thuật ngữ có ý nghĩa tương đối; nhiều vi sinh có tính độc hại thấp ở mức bình thường lại có thể gây ra bệnh nặng cho các vật chủ có tính miễn dịch đã bị tổn hại. Các vi sinh này được gọi là các *tác nhân gây bệnh cơ hội*. Các yếu tố của tính độc hại là những đặc điểm của vi sinh giúp nó cư trú, sinh sản, xâm nhập và hủy hoại các mô tế bào của vật chủ. Trong một số trường hợp, thương tổn mô tế bào là do tác dụng của cả một khối tích tụ các ký sinh vật hoặc do các đáp ứng "bồng bột" của vật chủ gây ra.

Cả một loạt các sự kiện tương đối giống nhau buộc phải diễn ra trước khi một vi khuẩn đặc thù nào đó gây ra bệnh có biểu hiện lâm sàng ở người. Ở tầm cơ bản nhất, tác nhân gây bệnh và vật chủ phải gặp nhau. Hết thảy mọi tác nhân bệnh nguyên đều có một chỗ ở bình thường nào đó, còn gọi là ổ chứa, nơi đó chúng cư trú và sinh sản. Nơi gần nhất mà

(*) *Bệnh Lyme, được phát hiện tại cộng đồng nhỏ Lyme, bang Cornecticut (Hoa Kỳ) vào năm 1975, hiện nay đang lan rộng gần một nửa số bang của Hoa Kỳ. Bệnh do một xoắn khuẩn mang tên Borrelia burgdorferi, do một loại tic mang tên Ixodes dammini truyền, biểu hiện đặc trưng là viêm khớp, sau đó có biến chứng thần kinh, tim (ND).*

https://tieulun.hopto.org



Hình 7-1 *Sự tương tác được giản đồ - hóa giữa các vi sinh vật và các yếu tố của vật chủ dẫn tới nhiễm trùng, bệnh nhiễm trùng và kết thúc. Các con số trong vòng tròn chỉ các vị trí nơi đó các đáp ứng của vật chủ có thể làm gián đoạn hay làm thay đổi quá trình bệnh sinh. (Theo RK Root, WL Heirholzer, trong Dược lý học lâm sàng, 1978).*

https://tieulun.hopto.org

tác nhân gây bệnh tồn tại trước khi truyền sang vật chủ gọi là nguồn bệnh và có thể phân biệt với ổ chứa. Một tác nhân gây nhiễm trùng có thể xuất phát từ các nguồn nội sinh hoặc ngoại sinh. Các vi sinh từ các nguồn nội sinh điển hình là các vi khuẩn nằm trên các bề mặt niêm mạc hoặc đang ẩn tàng trong các loại mô tế bào. Các tác nhân ngoại sinh được truyền từ nguồn bệnh sang vật chủ bằng tiếp xúc trực tiếp hay gián tiếp, nhờ các vật truyền thông thường qua các phần tử nhỏ trong không khí, hoặc qua các vectơ truyền bệnh là động vật tiết túc hoặc các súc vật. Truyền bệnh trực tiếp diễn ra khi vật chủ chạm trán trực tiếp với nguồn bệnh, như trong sự lan truyền người sang người, hoặc gián tiếp thông qua các chất chế tiết, các chất bài tiết, hoặc các đồ vật bị nguồn bệnh gây ô nhiễm. Vật truyền là một chất liệu được chia sẻ như thức ăn, nước uống hoặc máu chẳng hạn, truyền một tác nhân gây bệnh sang vô số vật chủ. Sự truyền bệnh qua đường không khí diễn ra nếu các tác nhân nhiễm trùng lẫn trong các phần tử nhỏ không khí hoặc nước du hành qua không khí thường tới các khoảng cách khá xa. Các vectơ động vật hoặc loài tiết túc có thể truyền các tác nhân gây bệnh từ nguồn bệnh tới vật chủ.

Trong một số trường hợp, vectơ truyền bệnh có thể cùng lúc có hai nhiệm vụ: vừa là ổ chứa vừa là vật chủ. Hiểu biết con đường truyền một tác nhân gây bệnh nhiễm trùng không những chỉ giúp người thầy thuốc biết bệnh phát sinh như thế nào mà còn thấy được các đầu mối quan trọng trong trường hợp các vụ dịch nổ ra với các con vật cưng, liên quan đến du lịch, đến thực phẩm. Ngoài ra, những thông tin như vậy là cực kỳ hữu ích cho các giới chức y tế cộng đồng hoặc các nhà dịch tễ học tại bệnh viện có nhiệm vụ ngăn ngừa không để bệnh xảy ra bằng cách phá vỡ các con đường truyền bệnh hoặc bằng cách loại bỏ các nguồn lây bệnh.

Bệnh không xảy ra tức thì hoặc không thể tránh được một khi tác nhân gây bệnh được truyền cho vật chủ của nó. Nhiều bệnh nhiễm trùng xảy ra sau khi tác nhân gây bệnh cư trú trên các bề mặt cơ thể, các vết thương hoặc các phủ tạng rỗng. Trong trường hợp điển hình, tác nhân này trước hết cư trú tại nơi nó được truyền (đường vào). Bệnh sẽ xuất hiện nếu liều lượng gây nhiễm đủ lớn và có khả năng vi khuẩn bám dính vào biểu mô hoặc mô tế bào khác. Có hiện tượng bám dính biểu mô là do các chất bám dính của vi khuẩn, do nơi các phân tử gắn vào các thụ thể đặc biệt của mô tế bào. Trong vi khuẩn, các phân tử này thường khu trú trên các cấu trúc sợi (lông, tua) và chúng biểu hiện ái tính đối với các thụ thể biểu mô đặc biệt như các glycoprotein và gangliosit bề mặt chẳng hạn. Lông làm tăng tính độc hại của các chủng *Escherichia coli* gây bệnh và *lậu cầu khuẩn*, khiến các vi khuẩn này gắn vào biểu mô đường tiết niệu không bị dòng nước tiểu làm trôi đi và do vậy bệnh càng dễ phát sinh. Các polisaccrit bề mặt của vi khuẩn khác cũng có những chức năng tương tự. Dextran do một số chủng liên cầu xanh (viridans strepfococci) tạo ra khiến vi khuẩn bám chặt vào mặt răng, là nơi chúng góp phần gây ra nhiễm trùng lợi. Tương tự, phức hợp chất nhớt cacbohydrat do *Tụ cầu biểu bì* (Staphylococcus epidermidis) tiết ra gây ra hiện tượng bám dính vào các bộ phận giả, là nơi thường bị nhiễm trùng do vi khuẩn này gây ra.

Các vi khuẩn gây bệnh nào cư trú tại một nơi trong cơ thể sau đó có thể sinh sản tại đó làm tăng rất nhiều cơ hội xâm nhập mô tế bào hoặc sản sinh ra độc tố. Sự tăng trưởng của tác nhân gây nhiễm trùng tại cửa ngõ xâm nhập là do độ ẩm ưu thế, thành phần ôxi, pH, các chất dinh dưỡng có sẵn ở đây quyết định. Ngoài ra, tác nhân này phải có khả năng thắng thế trong cuộc cạnh tranh với vi khuẩn chí bình thường để chiếm đoạt lấy các chất dinh dưỡng và các vị trí bám dính vào biểu mô. Khi vi khuẩn chí bình thường có nhiệm vụ bảo vệ giảm đi do dùng các thuốc kháng sinh hoặc do sức khỏe sút kém, thì các vi sinh vật gây bệnh, chẳng hạn như *Clostridium difficile*, có thể sinh sản bừa bãi và gây bệnh. Hoặc giả, giai đoạn tăng sinh có thể không gây ra bệnh xâm nhập, nhưng sẽ được thay thế bằng tiếp tục bài xuất dai dẳng các vi khuẩn gây bệnh (người lành mang mầm bệnh).

Bệnh nhiễm trùng sẽ bộc lộ rõ nếu các vi khuẩn xâm nhập và phát tán trong mô tế bào vật chủ. Phần lớn các bệnh nhiễm trùng sẽ hiện diện như một thương tổn sơ phát, thường là tại nơi vào ban đầu, cư trú và sinh sản tại đó. Nếu sự sinh sản lan rộng theo các bề mặt niêm mạc, các kênh bạch huyết, hoặc các lá cân, thì các thương tổn có thể xuất hiện tại những nơi cách xa điểm vào. Nhiễm trùng qua đường máu có thể gây ra các triệu chứng và các dấu hiệu tràn lan, nhiễm khuẩn nhiều cơ quan hoặc

https://tieulun.hopto.org

nhiễm trùng di căn ở xa. Vi khuẩn thường cư trú tại các cơ quan đặc hiệu trong khi phát tán, tùy thuộc các yếu tố tại chỗ, chẳng hạn như dòng máu, thành phần ôxi, và các thụ thể mô tế bào đối với các yếu tố bám dính vi khuẩn. Chẳng hạn, dextran được liên cầu xanh sử dụng để tạo ra bám dính vào răng còn có thể đóng vai trò trung gian cho hiện tượng bám dính vào các thương tổn van tim, điều này có thể lý giải thiên hướng vi khuẩn này dễ gây viêm nội tâm mạc nhiễm trùng.

Các yếu tố độc hại đặc hiệu khiến các vi khuẩn gây bệnh xâm nhập mô tế bào theo cái cách có thể dự đoán được có nhiều tính đặc trưng. Sự xâm nhập được dễ dàng là do các enzym tiêu hóa do các vi khuẩn tiết ra. Ấu trùng sán máng và ấu trùng giun móc tiết ra men proteaza làm tiêu hủy lối đi khi nó xâm nhập qua da vật chủ.

Tương tự, các vi khuẩn sinh mủ, như *tụ cầu vàng, liên cầu sinh mủ, trực khuẩn mủ xanh* và *clostridium perfingens*, chẳng hạn, tiết ra phức hợp các men collagenaza, hyalurodinaza, lexithinaza và streptokinaza hủy hoại các mô liên kết và tạo điều kiện cho nhiễm trùng xâm nhập và phát tán.

Đối với các tác nhân virus, vi khuẩn và đông vật nguyên sinh là những tác nhân gây bệnh nội tế bào bắt buộc, thì nhất thiết xâm nhập phải diễn ra trước sinh sản. Phần lớn các vi khuẩn này đều có các phân tử bề mặt đóng vai trò trung gian trong quá trình gắn và xâm nhập vào trong các mục tiêu tế bào của chúng. Các virus cúm bám dính vào các phần còn lại của acid N-acetylneuraminic trên biểu mô hô hấp protein ngưng kết hồng cầu (H) bộc lộ trên vỏ virus. Một men neuraminidaza (N) của virus sau đó giúp virus vượt qua màng tế bào và làm mất vỏ của virus. Chlamydia và ricketsia sản xuất ra các protein bề mặt kích thích thực bào nhờ các tế bào mà bình thường ra không có chức năng thực bào của vật chủ. Động vật nguyên sinh Leishmania, cũng là vật ký sinh bắt buộc bên trong đại thực bào, sử dụng ít nhất ba kiểu tương tác gắn phân tử (ligand) khác nhau để đảm bảo chúng thực sự bị thực bào bởi các tế bào chúng đã xâm nhập.

Ngoài các yếu tố giúp cho vi khuẩn cư trú, sinh sản và xâm lấn mô tế bào thì các yếu tố độc hại quan trọng là các độc tố vi khuẩn. Các độc tố này có thể là các protein được chế tiết ra (ngoại độc tố) hoặc các bộ phận cấu trúc của vi khuẩn, như nội độc tố chẳng hạn. Ngoại độc tố có thể gây bệnh mà không có nhiễm trùng trước đó. Độc tố này được *tụ cầu vàng* hoặc *Bacillus cereus* sản xuất ra trước trong thức ăn sẽ gây nhiễm độc thức ăn mà không cần có sự tham gia thêm của vi khuẩn sau khi theo thức ăn vào đường tiêu hóa. Các ngoại độc tố khác được sản xuất ra trong khi sinh sản tại chỗ, gây bệnh mà không có bằng chứng xâm lấn. Ví dụ: ỉa chảy do *phảy khuẩn tả* cư trú và sinh sản trong lòng ruột và sản xuất ra tại chỗ độc tố ruột có hoạt tính. Các độc tố do vi khuẩn sản xuất ra tại một nơi có thể được mang tới những nơi khác ra xa trong cơ thể dễ gây hỗn loạn chức năng toàn thân hoặc trong các hệ thống cơ quan khác, như từng diễn ra trong hội chứng sốc nhiễm độc do tụ cầu, bệnh tinh hồng nhiệt, bạch hầu và uốn ván.

Trái với protein ngoại độc tố này, các nội độc tố từ các vi khuẩn gram âm là các lipopolisaccarit khác nhau là bộ phận của vỏ tế bào vi khuẩn. Sự phóng thích chất này trong khi nhiễm trùng hoặc trong lúc đang tiêm truyền các dịch đã bị ô nhiễm dẫn tới hậu quả tạo ra một đáp ứng mạnh mẽ của vật chủ. Nội độc tố hoạt hóa mạnh quá trình đông máu, hoạt hóa bổ thể, và các con đường chuyển hóa kallikrein, cũng như kích thích sản xuất các cytokin gây sốt cao, làm rối loạn hệ tuần hoàn và gây hỗn loạn chức năng các nội tạng. Hậu quả là cảnh tượng lâm sàng của sốc nhiễm khuẩn sẽ được bàn tới trong chương riêng.

CÁC YẾU TỐ MIỄN DỊCH CỦA VẬT CHỦ. Cuộc sống trong một môi trường đầy rẫy vi khuẩn độc hại như vậy vẫn tồn tại được là bởi vì các vật chủ có vú có sẵn các phương tiện phòng vệ thể lực, tế bào và phân tử hữu hiệu. Tầm bảo vệ đầu tiên là các hàng rào biểu mô và biểu bì. Các tác nhân gây bệnh dẫu có thể cư trú song có thể không có khả năng vượt qua các hàng rào đó. Ngoài ra môi trường acid trong điều kiện bình thường, chiếm ưu thế trong dạ dày, nước tiểu và âm đạo hạn chế việc sinh sản các vi khuẩn tại các nơi đó. Các chất chế tiết tại chỗ khác chứa các chất kháng khuẩn như lisozym và các acid béo, hoặc chứa các kháng thể ngăn chặn sự bám dính vi khuẩn. Dòng chảy bề mặt của các dịch trong các nội tạng rỗng và dòng chảy các chất chế tiết của

https://tieulun.hopto.org

tế bào niêm mạc lông nang của đường thở còn tác động để ngăn ngừa sự bành trướng vào trong của các vi khuẩn đang cư trú các hốc bên ngoài. Điều không may mắn là các cơ chế này chỉ phát huy được tác dụng chừng nào còn giữ được tính toàn vẹn của chúng nhưng lại thường bị vi phạm bởi chấn thương môi trường hoặc do đặt ống thông vào trong đường tiết niệu hay các tĩnh mạch.

Khi các bề mặt bên ngoài bị các tác nhân nhiễm trùng vượt qua thì các cơ chế miễn dịch phụ trợ được huy động để kìm chân nhiễm trùng. Các cơ chế phòng vệ như thực bào, bổ thể, các kháng thể và tính miễn dịch tế bào được mô tả riêng biệt theo quan niệm truyền thống, song thực ra thì chúng lại là các hệ thống tương quan chặt chẽ với nhau và rất ít khi tác động riêng rẽ. Các đáp ứng này có thể diễn ra theo một cách không đặc hiệu hay đặc hiệu. Các đáp ứng không đặc hiệu, dẫu không mang tính đặc thù và không có hiệu quả, song có ưu điểm diễn ra mau lẹ khả dĩ giúp vật chủ cầm cự được cho đến khi các đáp ứng đặc hiệu nhắm vào các cơ chế phòng vệ tiếp theo. Thực bào và đường mòn thay thế của bổ thể chiếm phần quan trọng các đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu, phần lớn diễn ra nội trong vài giờ sau kích thích. Ngược lại, tính miễn dịch kháng thể và qua trung gian tế bào cần nhiều ngày thậm chí nhiều tuần mới xuất hiện sau khi tiếp xúc ban đầu song lại là cần thiết để thanh toán bệnh dứt điểm. Vì có các chức năng ghi nhớ nội tại nên các kháng thể và các tế bào lympho T là cơ sở cho tính miễn dịch dài hạn đối với nhiễm trùng tái phát. Vai trò quyết định tính miễn dịch đặc hiệu của chúng chính là cả một loạt vô số các vị trí nhận dạng vốn có trong các quần thể kháng thể và các thụ thể tế bào T bình thường. Vai trò quan trọng của đủ loại các hệ thống này đã được làm rõ do bằng tỷ lệ mắc và chết vì nhiễm trùng tăng lên rõ rệt trong các trường hợp có khuyết tật của hệ miễn dịch với nguyên nhân di truyền hay mắc phải, sẽ được bàn trong chương riêng.

Các *bạch cầu đa nhân* (PMNs) và các đại thực bào là những thực bào "nhà nghề" của vật chủ; các tế bào ưa acid có các vai trò tương đối khiêm tốn trong cơ chế phòng vệ của vật chủ. Các bạch cầu đa nhân có tính di động cao, là những tế bào máu có đời sống ngắn ngủi, chúng mau lẹ xông tới các vị trí nhiễm trùng để ăn và phá hủy các vi khuẩn xâm nhập. Khi xảy ra nhiễm trùng, PMNs có thể được tung ra ào ạt từ các tế bào tiền thân ở tủy hoặc từ các kho có trước. Dưới sự hướng dẫn của các chất khuếch tán từ các vị trí nhiễm trùng, kể cả các sản phẩm vi khuẩn lẫn các yếu tố khơi gợi của vật chủ, PMNs bám dính và vượt qua lớp nội mô. Chính các yếu tố này, sau đó, thúc đẩy sự di chuyển các PMNs trực tới vị trí viêm (hóa ứng động). Các vi khuẩn được gắn vào các chất kết dính bề mặt PMN, bị ăn và tiếp theo trong quá trình hợp nhất với tiêu thể thực bào (phagolysosomal fusion), được tiếp xúc với một môi trường bên trong có độ acid cao chứa nhiều enzym thủy phân và các protein kháng khuẩn. Ngoài ra, bạch cầu đa nhân tiêu thụ oxy trong quá trình ăn vi khuẩn và tạo ra các chất độc oxy-hóa, như amon superoxyt và hydro peroxyt. Enzym tiêu thể myeloperoxidaza làm tăng hoạt tính chống vi khuẩn, vốn đã mạnh rồi, của các tác nhân oxy-hóa này bằng cách sản xuất ra acid hypoclo từ ion Clo và hydro peroxyt. Các rối loạn thực bào được mô tả ở chương riêng.

Ngược lại, các *đại thực bào* chỉ lưu hành tạm thời thôi rồi sau đó định cư lâu dài trong mô tế bào, đặc biệt trong lách, gan và phổi. Đây là các vị trí thuận lợi giúp loại bỏ các đe dọa nhiễm trùng thông qua phổi hoặc dòng máu. Các đại thực bào chia sẻ nhiều hoạt động thực bào và diệt khuẩn với PMNs. Tuy vậy, các chức năng này vẫn có thể gia tăng đáng kể nếu chúng được hoạt hóa nhờ các yếu tố do các limpho T được kích thích sản xuất ra, đặc biệt là interferon gama. Ngoài ra, các đại thực bào còn có các chức năng phụ của tế bào, như trình diện kháng nguyên và sản xuất interleukin1 là những điều kiện then chốt để khởi phát tính miễn dịch tế bào và thể dịch.

Bổ thể và các kháng thể là các chất trung gian quan trọng của tính miễn dịch hòa tan trong huyết thanh và đóng vai trò quan trọng bảo vệ, đặc hiệu và không đặc hiệu, chống lại các vi khuẩn gây bệnh ngoài tế bào và chống lại virus. Hệ bổ thể là một tập hợp chừng 25 protein, theo một cơ chế hoạt động enzym, tạo ra quá trình opsonin-hóa liên kết với màng và hợp protein diệt khuẩn. Sự hoạt hóa bổ thể, theo con đường nhỏ kinh điển, được khởi phát khi các kháng thể gắn vào vi khuẩn. Sự hoạt

https://tieulun.hopto.org

hóa không đặc hiệu được kích thích nhờ tiếp xúc với một số typ thành tố bề mặt vi khuẩn và không cần sự hiện diện của kháng thể.

Các *kháng thể* là những glycoprotein phức hợp, do các tế bào lympho B sản xuất ra, gắn với các kháng nguyên vi khuẩn và tiếp theo là hoạt hóa các đáp ứng diệt khuẩn. Vị trí gắn kháng nguyên của kháng thể trình diện bất cứ chuỗi protein nào trong số chừng 10^8 chuỗi khác nhau có năng lực gắn vào các đại phân tử, một cách đặc hiệu, như các kháng nguyên vi khuẩn chẳng hạn, bằng các phương tiện mang bổ sung và chụp cắt lớp phân tử. Các phần khác của kháng thể là không thay đổi cấu trúc và chịu trách nhiệm khởi phát hoạt hóa bổ thể, tính gây độc tế bào của tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC: Anfibody - Dependent Cellular Cytotoxicity), hoặc khởi phát thực bào khi kháng thể gắn vào một mục tiêu vi khuẩn. Ngoài ra, các kháng thể có thể vô hiệu hóa các virus, vi khuẩn và các độc tố bằng cách phong tỏa các chất kết dính hoặc các vị trí hoạt động.

Những vùng hằng định của kháng thể quyết định năm lớp globulin miễn dịch: IgM, IgG, IgA, IgD, và IgE. Mỗi lớp globulin miễn dịch có cách phân bố riêng bên trong các mô tế bào vật chủ. Các globulin miễn dịch IgM phần nhiều thấy bên trong khoang nội huyết quản, còn các kháng thể IgG được phân bố rộng rãi qua khoang ngoài tế bào. Cả hai đều có thể xuất hiện trên các bề mặt niêm mạc trong quá trình viêm. Mặt khác, tính miễn dịch ở niêm mạc phần lớn là do các kháng thể IgA chế tiết, chúng ức chế sự cư trú, sự sinh sản và sự xâm nhập của các vi khuẩn và virus.

Tính miễn dịch tế bào là đáp ứng của vật chủ thông qua vai trò trung gian của các đạo thực bào, các tế bào lympho T và các sản phẩm hòa tan của chúng. Trong khi các PMN và tính miễn dịch dịch thể có hiệu quả nhất chống lại các tác nhân gây bệnh ngoài tế bào thì tính miễn dịch tế bào thích hợp nhất với việc khống chế các vật ký sinh trong tế bào. Các tế bào lympho T được hoạt hóa bởi kháng nguyên hiện diện kết hợp với kháng nguyên hòa hợp tổ chức chính (MHC: major histocompatibility) nằm trên bề mặt đại thực bào và tế bào lympho B. Sau khi hoạt hóa, các lympho T có thể đảm đương đủ loại các vai trò chức năng. Chúng có thể biệt hóa thành các tế bào T kích thích tế bào B tăng trưởng và tổng hợp globulin miễn dịch. Chúng có thể luân phiên chế tiết ra các protein hoạt hóa các chức năng diệt khuẩn hoặc gây độc tế bào của các đại thực bào và các tế bào T gây độc tế bào. Cả đại thực bào lẫn lympho T đều chế tiết ra các cytokin có lợi cho quá trình viêm, gây sốt, làm tăng nồng độ các phản ứng tố giai đoạn cấp diễn trong huyết thanh hoặc kích thích tủy xương sản xuất ra bạch cầu. Các lympho T khác có năng lực dung giải các tế bào của vật chủ đã nhiễm virus hoặc trở thành ung thư. Các chức năng gây độc tế bào tương tự là do các tế bào lympho lớn có hạt thiếu các thụ thể tế bào T và không cần MHC để nhận dạng mục tiêu của chúng; các tế bào lympho này được mệnh danh là tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK: Natural killer cells).

Mỗi bước trong quá trình sinh bệnh nhiễm trùng là một tương tác phức tạp giữa tác động của vi khuẩn với phản ứng của vật chủ. Các mặt trận chiến đấu này không hề tĩnh lặng là vì có nhiều tác nhân nhiễm trùng đã triển khai các chiến lược nhằm thoát khỏi tính miễn dịch của vật chủ. Chắc chắn là các vi khuẩn nào đã cư trú mà thoát khỏi các cơ chế phòng vệ tại chỗ của vật chủ thì có khả năng sinh sản và gây bệnh nhiều hơn. Không có gì đáng ngạc nhiên, người ta đã thừa nhận có đủ loại mưu mẹo: một cơ chế kiểu như vậy là nhằm tránh các đáp ứng miễn dịch sớm không đặc hiệu. Chẳng hạn, các bề mặt chống thực bào của các vi khuẩn có vỏ bọc bảo vệ chúng khỏi bị các bạch cầu ăn; các vi khuẩn khác bản thân chúng có khả năng chống lại hoạt hóa bổ thể khi lưu hành trong dòng máu. Tương tự, các vi khuẩn có thể thoát khỏi thực bào và các kháng thể bằng cách cứ nằm lì bên trong các tế bào của vật chủ, đó là một "thủ đoạn" rất lợi hại đã được chlamydia, ricketsia, toxoplasma và leishmania sử dụng. Sự biến thiên kháng nguyên có thể tránh khỏi bị các kháng thể nhận mặt và được một số các chủng borrelia và trypanisom sử dụng, điều này lý giải tiến trình mạn tính, tái phát của các bệnh này. Các virus cúm thay đổi kháng nguyên một cách đều đặn; các dịch cúm nổ ra khi quần thể người không nhận mặt được kháng nguyên mới. Các tác nhân gây bệnh có thể tạo ra các phân tử khả dĩ làm bớt hoạt các đáp ứng miễn dịch của vật chủ. Các vi khuẩn nằm lì trong lòng các ống như lậu cầu chẳng hạn, sản xuất ra các proteaza IgA làm xuống cấp các kháng thể

https://tieulun.hopto.org

niêm mạc, còn một số chủng tụ cầu vàng và liên cầu thì có các protein bề mặt gắn với globulin miễn dịch thành một cấu trúc phi chức năng. Các vi khuẩn khác, chẳng hạn như Clostridium và bordetella lại sản xuất ra các độc tố giết hoặc vô hiệu hóa các bạch cầu.

Thế cân bằng giữa tính độc hại của vi khuẩn với tính miễn dịch của vật chủ quyết định hậu quả của bệnh. Khi các đáp ứng vật chủ tiêu diệt tác nhân gây bệnh thì bệnh khỏi - Thường có được tính miễn dịch hoàn toàn đối với tái nhiễm. Khi các đáp ứng vật chủ cân bằng ngang sức với các yếu tố vi khuẩn thì kết thúc là bệnh mạn tính. Hoặc giả, đáp ứng miễn dịch chỉ đơn thuần đẩy tác nhân gây bệnh vào một trạng thái tiềm tàng tại một nơi nào đó được bảo vệ, như trường hợp một tế bào hạch thần kinh sau khi nhiễm virus herpes simplex hoặc herpes zoster. Bất cứ một tình trạng giám sát yếu ớt nào của vật chủ sau đó đều dẫn tới hậu quả hoạt hóa trở lại bệnh nhiễm trùng như thường xảy ra với các virus herpes, toxoplama, và vi khuẩn lao, phong, tiếp theo ngăn chặn miễn dịch khi các cơ chế của vật chủ loại trừ được nhiễm trùng xâm lấn rồi nhưng vẫn để cho vi khuẩn tiếp tục sinh sản tại các vị trí niêm mạc thì nảy sinh một trạng thái người lành mang mầm bệnh.

CÁC ĐÁP ỨNG CỦA VẬT CHỦ VỚI NHIỄM TRÙNG.

Các bệnh nhiễm trùng từ lâu được biết tới thông qua các đáp ứng của vật chủ do các bệnh đó gây ra: sốt, rét run, viêm cục bộ, tăng bạch cầu, dị hóa protein và phản ứng huyết thanh pha cấp diễn - Sốt và rét run, thường đi kèm mạch nhanh là những dấu hiệu thường gặp báo trước một bệnh nhiễm trùng nặng. Mặc dầu kiểu biến đổi nhiệt độ và thời gian sốt có thể là những đầu mối hữu ích cho chẩn đoán, song thân nhiệt vẫn là chỉ bảo tốt hơn đánh giá tiến trình nhiễm trùng và đáp ứng với trị liệu. Các dấu hiệu viêm (nóng, đỏ, đau, sưng) là những nét đặc trưng của nhiễm trùng cục bộ. Các nội tạng bị nhiễm trùng trở thành dễ nhận biết dựa vào dấu hiệu căng khi sờ, các thay đổi viêm (thường là các bạch cầu đa nhân) hiện diện trong các dịch cơ thể gần đó, dựa vào hình ảnh chụp rơnghen của chúng hoặc dựa vào thay đổi chức năng của cơ quan tương ứng. Cũng như sốt, tăng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong máu là thông tin về sự hiện diện và mức độ nhiễm trùng. Tuy vậy, cùng với mức nghiêm trọng của nhiễm trùng gia tăng, giảm bạch cầu hạt có thể xảy ra và là một dấu hiệu tiên lượng tồi trong diễn biến nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm phổi. Các thành phần khác của máu cũng bị ảnh hưởng; giảm tiểu cầu, thiếu máu và rối loạn đông máu có thể đi kèm nhiễm trùng bán cấp hoặc mạn tính.

Thành phần các protein huyết thanh thay đổi trong quá trình nhiễm trùng. Những thay đổi này cùng với phản ứng pha cấp diễn phản ánh chức năng tổng hợp protein của gan đã bị hư tổn. Trong trường hợp điển hình, nồng độ albumin huyết thanh giảm còn protein dạng tinh bột A, tức là protein phản ứng C (C - reactive protein) và đủ các loại chất ức chế proteinaza tăng, đôi khi tăng tới 1000 lần. Nồng độ kẽm và sắt giảm đồng thời trong huyết thanh có lẽ do kết hợp (chelation) với lactoferrin và các sản phẩm pha cấp diễn tương tự. Trạng thái dị hóa còn bị gia tăng do gia tăng đồng thời các nồng độ cortisol, glucagon, các catecholamin và các hormon khác lưu hành trong máu.

Mặc dầu người ta đã mô tả các vai trò viêm kín đáo của các prostanoit, các sản phẩm bổ thể và các monoamin song các tác dụng mạnh mẽ nhất được thực hiện qua vai trò trung gian của một số cytokin có lợi cho viêm: interleukin 1, yếu tố hoại tử u, interleukin 6 và interferon gama. Các yếu tố này, riêng rẽ hay phối hợp, gây ra sốt, kích thích các đáp ứng pha cấp diễn của gan, gây ra các dấu hiệu viêm tại chỗ và phát khởi các đáp ứng dị hóa. Tương tự, các tế bào lympho và các đại thực bào làm nhiệm vụ đáp ứng kiến tạo đủ loại các yếu tố kích thích sự cư trú, các yếu tố này thúc đẩy tủy xương sản xuất ra bạch cầu.

Nếu mức độ nhẹ và vừa phải, các đáp ứng viêm có thể phục vụ cho các chức năng phòng vệ quan trọng của vật chủ. Chẳng hạn, thân nhiệt tăng sẽ làm tăng các đáp ứng của tế bào lympho và có thể ngăn cản virus sinh sản. Tình trạng xung huyết do viêm và tăng bạch cầu trung tính toàn thể sẽ tối ưu hóa thực bào tại các nơi nhiễm trùng. Tình trạng không đủ sắt sẽ "bỏ đói" một số vi khuẩn vì thiếu một chất dinh dưỡng cần thiết. Tuy vậy, nếu các đáp ứng này trở nên cực mạnh thì hậu quả sẽ là thương tổn lan

https://tieulun.hopto.org

rộng mô tế bào mà điển hình là sốc nhiễm khuẩn tối cấp.

Tương tự, các nhiễm trùng khác có thể gây ra các tác dụng phụ nguy hại, hậu quả của tính phản ứng miễn dịch kéo dài hoặc không thích hợp. Tình trạng tiêu kiệt chất béo và cơ bắp của cơ thể trong các bệnh nhiễm trùng kéo dài có lẽ phản ánh tác dụng dị hóa mạnh và gây chán ăn của interleukin1 và yếu tố hoại tử u trong máu lưu hành. Trong một vài trường hợp, kháng nguyên và kháng thể có thể thành hình các phức hợp miễn dịch, chúng sẽ phát khởi các phản ứng viêm, một cách độc lập, tại các nơi lắng đọng gây ra các hội chứng viêm huyết quản và viêm cầu thận. Nếu vi khuẩn và vật chủ may mắn cùng chia sẻ các epitopes miễn dịch chung thì có thể phát sinh bệnh tự miễn. Ví dụ kinh điển là bệnh cơ tim do thấp, ý tưởng này bắt nguồn từ kháng nguyên cơ tim bắt chước protein của liên cầu M ở mức phân tử. Bệnh ỉa mỡ, hội chứng Reiter và bệnh đái tháo đường tuổi thiếu niên có thể cũng phát sinh do các sự kiện tương tự.

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG. Các mục tiêu cơ bản của chẩn đoán trong bệnh nhiễm trùng là xác định xem hệ cơ quan nào bị ảnh hưởng và tác nhân nào lãnh trách nhiệm gây ra bệnh. Để đạt rõ mục tiêu này cần đòi hỏi kỹ bệnh sử, thăm khám thực thể toàn diện và sử dụng đúng mức các test labô. Người thầy thuốc lâm sàng thường trước hết được tiếp xúc với các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng có nhiều giá trị gợi ý bệnh nhiễm trùng gồm khởi phát đột ngột, sốt, rét run, đau cơ, sợ ánh sáng, viêm họng, sưng hạch cấp diễn và lách to, rối loạn tiêu hóa, và tăng hoặc giảm bạch cầu. Khi chắc là bệnh nhiễm trùng thì ba hướng quan trọng phải tiếp cận bằng hỏi tiền sử, khám thực thể và thực hiện các test labô ban đầu là: hệ cơ quan có dính líu, nhịp độ diễn biến bệnh và sự hiện diện các yếu tố nguy cơ không bình thường. Hệ cơ quan chịu ảnh hưởng thường dễ thấy nếu có các triệu chứng như đái khó, khạc đờm, đau khu trú, sưng hoặc nổi ban đỏ. Đôi khi là các triệu chứng lan tỏa và có thể xem đó là nhiễm trùng toàn thân. Vì một số cơ quan bị nhiễm trùng bởi các tác nhân tương đối dễ dự đoán nên việc phân loại như viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiết niệu, sốc nhiễm trùng, viêm mô tế bào, v.v..., sẽ giúp đưa ra các chiến lược trực tiếp chẩn đoán và điều trị. Cách tiếp cận bệnh nhiễm trùng thông qua các hội chứng được minh họa trong các chương tiếp theo. Nhịp độ khởi phát có thể gợi ý một số typ tác nhân được xem là nguyên nhân khả dĩ của bệnh nhiễm trùng. Chẳng hạn, các virus và các vi khuẩn sinh mủ có chiều hướng diễn biến cấp tính hoặc bán cấp; nhiễm trùng do nấm hoặc mycobacterium không gây đau và thường gây ra các bệnh mạn tính. Các triệu chứng tái phát hoặc hồi quy có thể là các đầu mối chẩn đoán then chốt trong nhiễm trùng do borrelia, plasmodium hoặc brucella.

Phần lớn các tác nhân nhiễm trùng dứt khoát có các ổ và con đường truyền bệnh xác định, thành thử những cuộc tiếp xúc không bình thường phải được tìm kiếm trong bệnh sử người bệnh. Một cuộc duyệt xét sâu rộng các thông tin về nghề nghiệp, du lịch, tình dục và tiếp xúc xã hội có thể là cần thiết. Một ví dụ minh họa là sự xuất hiện viêm phổi không điển hình, nhất thiết phải thẩm vấn kỹ về các lần du lịch và các lần tiếp xúc với con vật có khả năng dính líu đến bệnh do virus vẹt, bệnh do nấm coccodioidomyces, bệnh tularemia, hoặc bệnh sốt Q. Tương tự, các lần tiếp xúc tình dục là điều mấu chốt nếu đang có các thương tổn ở bộ phận sinh dục, và thông tin về tập quán tình dục, dùng ma túy bằng đường tiêm tĩnh mạch hoặc truyền máu cần có được để đánh giá nguy cơ nhiễm HIV của một người bệnh. Có nhiều nguy cơ không thông thường là do thầy thuốc gây ra hoặc xuất phát từ bệnh viện, hiển nhiên nhất là trước đây đã dùng thuốc kháng sinh, chiếu tia xạ, hoặc liệu pháp gây độc tế bào trong điều trị ung thư hay ghép cơ quan.

Một khi đã đưa ra một bảng liệt kê các tác nhân gây bệnh nghi ngờ rồi thì cần sử dụng các test labô để nhận diện chúng. Các phương pháp nhận diện trực tiếp điển hình là nhuộm và nuôi cấy các dịch, các chất chế tiết và mô tế bào của cơ thể. Cách tốt nhất quyết định sử dụng typ nhuộm và nuôi cấy nào tham khảo ý kiến labô vi sinh. Các phương pháp trực tiếp khác chẩn đoán vi khuẩn là thử nghiệm kháng nguyên vi khuẩn trong dịch hay mô tế bào dùng các kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang, ELISA hay RIA.

https://tieulun.hopto.org

Các phương pháp gián tiếp đo đáp ứng của vật chủ đối với tác nhân nhiễm trùng bằng cách thử nghiệm các hiệu giá kháng thể đặc hiệu hoặc làm test phản ứng ngoài da. Các kỹ thuật này mang lại kết quả chẩn đoán ít được thỏa mãn là vì các đáp ứng cần đo thì xuất hiện chậm, tồn tại nhiều năm, và có thể lại không xuất hiện chút nào ở những người bệnh suy giảm miễn dịch. Vì chẳng có thử nghiệm vi khuẩn học hay huyết thanh học nào hoàn hảo cả, nên rất ít có thử nghiệm riêng nó có giá trị chẩn đoán; nhà lâm sàng phải nhận định đúng mức giá trị các thử nghiệm labô trong bối cảnh bệnh sử và thăm khám bệnh nhân.

Khi nhiễm trùng xảy ra, có vô số cách lựa chọn trị liệu sẵn có. Nhiều bệnh nhiễm trùng do virus, dĩ nhiên, sẽ tự khỏi mà không cần điều trị đặc hiệu gì. Các bệnh nhiễm trùng nhẹ ngoài da hoặc niêm mạc thường đáp ứng tốt với điều trị tại chỗ. Khi bệnh càng nặng thì việc tiêm các thuốc kháng sinh trở nên càng cần thiết. Việc lựa chọn loại kháng sinh nào là phải dựa trên hiệu quả, độc tính, giá tiền và cách dùng sao cho thuận tiện- Mặc dầu đôi khi có thể khởi sự trị liệu dựa trên các dữ kiện tối thiểu về vi khuẩn học, như penicillin với viêm họng do liên cầu chẳng hạn, song các nhiễm trùng tại bệnh viện thì có thể đòi hỏi phải xem xét kỹ lưỡng các dữ kiện về tính nhạy cảm để làm rõ tình trạng nhờn kháng sinh.

Trong các bệnh nhiễm trùng, dự phòng tốt hơn điều trị. Gây miễn dịch đã trở thành một nền tảng của y học hiện đại, và điều then chốt là nó là một bộ phận của chăm sóc sức khỏe ban đầu. Phần lớn các vaccin có hoạt tính đều chứa một tác nhân gây miễn dịch hoặc đã bị bất hoạt hoặc bị làm giảm độc lực, mà trong trường hợp điển hình được sử dụng trước khi tiếp xúc với nhiễm trùng. Tuy vậy, việc dùng vaccin kết hợp với các globulin miễn dịch chuyên biệt có thể có hiệu quả ngay cả sau khi đã tiếp xúc với một số tác nhân nhiễm trùng nào đó như viêm gan B, bệnh dại, và bệnh uốn ván, chẳng hạn. Chỉ gây miễn dịch thụ động không thôi, dưới dạng dùng globulin huyết thanh người, vẫn còn được sử dụng để bảo vệ các du khách khỏi mắc viêm gan A. Các biện pháp khác để tránh nhiễm trùng đã trở thành quy chế chuẩn thức như vô khuẩn trong phẫu thuật và cắt lọc rộng và rửa sạch các vết thương

Trong một số trường hợp, việc dự phòng bằng thuốc kháng khuẩn có thể làm giảm bớt nguy cơ nhiễm trùng vốn gắn liền với một số thủ thuật ngoại khoa hoặc tránh tiếp xúc với các tác nhân truyền bệnh.

8. CHẨN ĐOÁN CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG

Việc chẩn đoán một bệnh nhiễm trùng đòi hỏi phải chứng minh được, trực tiếp hay gián tiếp, một vi khuẩn gây bệnh trên hoặc bên trong các mô tế bào của vật chủ mắc bệnh. Các phương cách chính nhờ đó việc chẩn đoán được hoàn thành sẽ được mô tả trong chương này.

QUAN SÁT TRỰC TIẾP BẰNG KÍNH HIỂN VI

Quan sát trực tiếp bằng kính hiển vi các dịch, chất tiết, và các mô tế bào của cơ thể là kỹ thuật labô đơn giản nhất vừa hữu ích nhất vừa dễ thực hiện cho việc chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng. Trong nhiều tình huống, việc quan sát cho phép nhận dạng chính xác, có giá trị đặc hiệu cao tác nhân gây bệnh. Ví dụ: nhận biết các chủng *Borrelia* hoặc *Plasmodium* trong các giọt máu đàn lấy từ những người bệnh sốt tái phát hoặc sốt rét. Thông thường hơn, chỉ cần dựa vào hình thái vi khuẩn cũng đủ nhận dạng được nó. Tuy thế, quan sát thường là kỹ thuật đủ chính xác khả dĩ chọn một tác nhân hóa trị liệu thích hợp trong khi chờ đợi các kết quả thăm dò dứt khoát hơn.

SOI TƯƠI Quan sát hiển vi quang học trên nền đen chất dịch lấy từ các thương tổn bộ phận sinh dục để tìm xoắn khuẩn gây bệnh giang mai là một kỹ thuật rất quen biết nhưng đã bị sao nhãng. Thông thường hơn, người ta dùng phương pháp soi tươi để chuẩn đoán các bệnh nhiễm trùng do nấm và do ký sinh vật. Quan sát các mẫu tóc, các mảnh vụn cạo ở da, móng đặt trong một giọt dung dịch KOH 10% hoặc KOH calcofluor giúp ích cho việc xác định sự hiện diện các bệnh nấm ngoài da. Đôi khi, phương pháp này cũng giúp chẩn đoán một bệnh nhiễm trùng toàn thân do nấm. Hai ví dụ khác là: bệnh viêm màng não do cryptococcus được chẩn đoán bằng cách tìm thấy vi sinh có vỏ bọc trong dịch não tủy

https://tieulun.hopto.org

có pha một loại mước Ấn Độ, và bệnh do nấm coccidioides được xác định bằng cách tìm thấy các hình cầu nhỏ đặc trưng trong đờm.

Soi tươi phân hoặc chất dẫn lưu tá tràng cũng là bước khởi đầu để thiết lập chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng ruột do động vật nguyên sinh như anip, roi trùng và cryptosporides. Ngoài ra, nó còn là kỹ thuật chẩn đoán dứt khoát các bệnh do giun đũa, giun xoắn, giun lươn và giun móc. Bệnh giun chỉ và bệnh ngủ cũng có thể nhận ra được bằng cách chứng minh tính di động đặc trưng của giun chỉ hay trypanosom trong máu hay các dịch khác của cơ thể.

NHUỘM VÀ SOI HIỂN VI QUANG HỌC. Mặc dầu có nhiều tiến bộ trong lĩnh vực vi sinh, song phương pháp nhuộm Gram, sau 100 năm được sử dụng, vẫn là một kỹ thuật tốt nhất dễ thực hiện để chẩn đoán nhanh chóng các bệnh nhiễm khuẩn. Nó có giá trị đặc biệt trong việc quan sát các chất tiết, các chất hút và các dịch cơ thể kể cả dịch não tủy và nước tiểu. Các tiêu bản nhuộm trước hết được quan sát dưới vật kính có độ phóng đại nhỏ để thấy rõ sự hiện diện các tế bào viêm bắt màu hồng. Nếu ít thấy tế bào viêm đồng thời thấy tế bào biểu mô bong ra thì điều này gợi ý là mẫu phẩm đã bị nhiễm bẩn và có thể không được xem là quá trình viêm. Giọt máu đàn sẽ được quan sát để tìm sự hiện diện của vi khuẩn bằng cách dùng thấu kính có dầu, vi khuẩn hiện ra là các thể bắt màu lam sẫm (Gram dương) hoặc màu hồng (Gram âm). Nhìn màu sắc và hình thái thường có thể nhận dạng được vi khuẩn được tìm kiếm và đôi khi nhận diện cả các chủng loại vi khuẩn nữa. Việc làm rõ sự hiện diện của phế cầu trong đờm, Enterobacteriaceae (trực khuẩn Gram âm đường ruột trong nước tiểu, tụ cầu trong dịch apxe, lậu cầu trong chất niệu đạo, clostridium trong chất phóng uế mùi khẳm, và phế cầu, màng não cầu hoặc *hemophilusInfluenzae* trong các tiêu bản nhuộm mẫu phẩm dịch não tủy cho phép khởi sự hóa trị liệu đặc hiệu chắc chắn liệu pháp này là thích hợp.

Mycobacterium có khả năng độc nhất vô nhị kháng lại sự tẩy màu dùng các dung dịch acid khoáng còn mạnh sau khi đã nhuộm Ziehl - Neelfen (hay nhuộm Kinyoun) hoặc nhuộm một trong các thuốc nhuộm fluo mới. Phương pháp này cho phép nhận biết chúng tức thì trong các mô tế bào và các dịch cơ thể. Sự có mặt một số lớn các trực khuẩn kháng acid trong đờm cho phép chẩn đoán bệnh lao đường hô hấp và đủ là bằng chứng để cách ly người bệnh và tiến hành liệu pháp chống lao ngay sau khi lấy thêm mẫu đờm để nuôi cấy.

Các tiêu bản kháng acid cũng được dùng để nhận diện *Criptosporidium* và *Isospora* trong phân người bệnh ỉa chảy. Nếu dùng acid khoáng thay vì còn acid để làm phai mầu, thì có thể nhìn thấy các chủng gây bệnh *Nocardia* trong các dịch tủy các dịch rỉ của cơ thể.

Ta sẵn có các kỹ thuật nhuộm khả dĩ nhận dạng dứt khoát các ký sinh vật. *Pneuniocystis carinii* có thể nhận biết được trong đờm được hút ra, trong dịch rửa phế quản, và trong mẫu sinh thiết qua phế quản, dùng thuốc nhuộm Wright cải tiến, xanh Toluidin hoặc bạc methenamin. Động vật nguyên sinh trong máu hay mô tế bào, như plasmodium và *Leishmania* chẳng hạn, có thể quan sát rõ nhất với các hỗn hợp kiểu Romanowsky gồm xanh methyl và eosin. Các hỗn hợp này khiến nhận bắt mầu từ đỏ tới tím và bào tương bắt mầu xanh. Mặt khác, việc nhận diện nguyên sinh động vật trong ruột cần sử dụng các thuốc nhuộm như sắt hematoxyli hoặc thuốc nhuộm ba mầu để làm rõ chi tiết của nhân có ý nghĩa quan trọng về mặt phân loại.

HIỂN VI QUANG HỌC MIỄN DỊCH. Phương pháp này kết hợp tính đặc hiệu của các kỹ thuật miễn dịch học với tốc độ của hiển vi quang học trực tiếp. Trong kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang, các kính phết được cho là có chứa virus, vi khuẩn, nấm hoặc vật ký sinh định nhuộm với các chế phẩm kháng thể đặc hiệu có đánh dấu bằng các hợp chất huỳnh quang và được quan sát dưới một kính hiển vi huỳnh quang. Ứng dụng hữu ích nhất của kỹ thuật này là quan sát mô tế bào tìm virus herpes simplex hoặc virus bệnh dại, các mẫu phẩm đường hô hấp để tìm virus cự bào, vi khuẩn legionella, và P. carinii, các mẫu phẩm lấy ở cổ tử cung, niệu đạo, kết mạc và mũi họng để tìm Chlamydia trachomatis, và các thương tổn bộ phận sinh dục để tìm virus herpes simplex. Kháng thể huỳnh quang trực tiếp nhuộm các tế bào mũi họng cũng được sử dụng để chuẩn đoán nhanh chóng bệnh ho gà, cúm, cận cúm và nhiễm trùng do virus hợp bào hô hấp.

https://tieulun.hopto.org

Tính chính xác và độ tin cậy của các kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang tiếp tục được nâng cao trong khi kháng huyết thanh đa dòng (polyclonal) được thay thế bằng các phản ứng tố đơn dòng đặc hiệu hơn. Vì lý do các kính hiển vi huỳnh quang đắt tiền và cần có kỹ thuật viên được huấn luyện lành nghề nên kỹ thuật này không được sử dụng rộng rãi như một kỹ thuật thường quy.

Các test miễn dịch hấp phụ gắn men (ELISA) tương tự như test miễn dịch huỳnh quang ngoại trừ điều kháng huyết thanh được phản ứng với một liên hợp các kháng chủng loại có đánh dấu bằng enzym (engyme - labeled antispecies conjugate). Sau khi xử lý với một cơ chất thích hợp, có thể nhìn thấy một sự đổi mầu dưới kính hiển vi quang học thông thường, không cần đến thiết bị đắt tiền.

HIỂN VI QUANG HỌC CÓ LAI GIỐNG VI KHUẨN

Người ta đã cho thấy các vi khuẩn được cố định trên các lam kính có thể được lai giống với các vật thăm dò (probes) là phần từ oligonucleotit được đánh dấu bằng huỳnh quang bổ sung cho ARN thể ribo 16S và được quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang. Việc nhận dạng được hoàn tất bằng cách dùng các vật thăm dò bổ sung cho chuỗi ARN_r 16S đặc hiệu nhóm hoặc các chủng loại. Có đủ loại các vi khuẩn có thể nhận dạng được trên cùng một tấm kính đặt dưới kính hiển vi quang học đồng thời dùng nhiều chất thăm dò đánh dấu bằng huỳnh quang khác nhau.

PHÁT HIỆN CÁC KHÁNG NGUYÊN. CÁC SẢN PHẨM PHỤ VÀ CÁC BỘ GEN CỦA VI KHUẨN.

Tính không đặc hiệu tương đối của nhiều phương pháp hiển vi quang học trực tiếp và kết quả nuôi cấy chậm đã làm xuất hiện đủ loại các kỹ thuật nhằm phát hiện mau lẹ các kháng nguyên, các sản phẩm phụ hoặc các bộ gen của vi khuẩn. Những kỹ thuật này đặc biệt hữu ích trong trường hợp liệu pháp kháng sinh đã dùng trước đó khiến các test hiển vi quang học và nuôi cấy trở nên âm tính.

NGƯNG KẾT PHẦN TỬ NHỎ. Các test ngưng kết phần tử nhỏ (như nhựa Latex, tế bào hồng cầu) là các kỹ thuật phát hiện kháng nguyên được sử dụng phổ biến nhất. Về mặt kỹ thuật, đây là những test đơn giản hơn và thường là nhạy hơn so với phương pháp điện di miễn dịch đối lưu (CIE: Counterimmunoelectrophoresis) bị lép vế. Các test ngưng kết đã bị phê phán vì các phản ứng dương tính giả do các thành tố dễ bị nhiệt phá hủy có trong huyết thanh và nước tiểu và do yếu tố dạng thấp: giống CIE, các test latex và ngưng kết đã tỏ ra hữu hiệu nhất để phát hiện nhanh chóng các kháng nguyên phế cầu, màng não cầu, liên cầu nhóm B, hoặc *H. influenza* trong nước tiểu và dịch não tủy trẻ em viêm màng não cấp và kháng nguyên cypfococcus trong máu và dịch não tủy các bệnh nhân viêm não - màng não mạn tính. Các test ngưng kết đã được dùng để phát hiện phế cầu trong đờm, liên cầu nhóm A (*Liên cầu sinh mủ*) trong dịch họng, kháng nguyên nấm Candida trong huyết thanh và rotavirus cũng như một sản phẩm của Clotridium difficile trong phân.

Trong số các test này, thì các test phát hiện liên cầu sinh mủ trong dịch họng đã thu hút sự chú ý nhiều nhất của giới lâm sàng. Có tới hơn 30 bộ thử nghiệm như vậy đã được bán trên thị trường; trong mỗi nhóm A cacbohydiat được chiết từ tăm bông với acid hoặc được xử lý bằng enzym và sau đó thử nghiệm theo kỹ thuật ngưng kết latex, đồng ngưng kết hoặc miễn dịch hấp phụ gắn men (xem phần dưới).

Ta thường có được kết quả nội trong mấy phút. Nhờ có kết quả mau lẹ và dễ dàng nên các test này đã được sử dụng rộng rãi tại các tuyến điều trị cơ sở và các đơn vị cấp cứu. Mặc dầu các test phát hiện kháng nguyên nói chung được chứng minh là có tính đặc hiệu cao (≥ 90 phần trăm so với các kết quả nuôi cấy) song độ nhạy của chúng có thay đổi (62 đến 100 phần trăm) tùy theo các công trình nghiên cứu. Chất lượng kiểm tra và các kỹ thuật nuôi cấy, kỹ năng của người làm test, tuổi người bệnh và số lượng các vi khuẩn hiện diện trong tăm bông... hết thảy có vẻ có ảnh hưởng đến kết quả cuối cùng. Mối quan tâm hàng đầu là độ nhạy kém tương đối của các kỹ thuật này ở những người bệnh đồng thời được tiến hành ngoáy họng và nuôi cấy cho kết quả mọc chưa tới 100 khuẩn lạc liên cầu. Vì lý do có một bộ phận đáng kể các bệnh nhân này cho thấy kháng thể không thấy có nhiễm trùng thực sự nếu dựa vào kỹ thuật phát hiện kháng nguyên hiện nay. Dẫu vai

https://tieulun.hopto.org

trò tối hậu trong chẩn đoán viêm họng do liên cầu còn cần được xác định thêm, song kỹ thuật này vẫn đang được sử dụng rộng rãi như một kỹ thuật thay thế kỹ thuật nuôi cấy tại các cơ sở điều trị ngoại trú thiếu các dịch vụ labô cần thiết và trong các cộng đồng người bệnh không có khả năng hoặc không chắc sẽ trở lại để lấy kết quả nuôi cấy. Tại các cơ sở lâm sàng, nơi có điều kiện nuôi cấy dịch họng, thì việc sử dụng đồng cả hai test sẽ có lợi cho việc điều trị bệnh nhân. Những bệnh nhân có kết quả test kháng nguyên dương tính nên được điều trị ngay, và việc quyết định trị liệu đối với các bệnh nhân test kháng nguyên âm tính nên hoãn lại cho đến khi có kết quả nuôi cấy.

CÁC KỸ THUẬT MIỄN DỊCH HẤP PHỤ GẮN MEN (ELISA) Phương pháp này được mô tả ở trên dưới thuật ngữ "Quan sát trực tiếp bằng hiển vi quang học" là một kỹ thuật thích hợp nhìn thấy, hoặc phát hiện bằng kính quang phổ, các kháng nguyên vi khuẩn. Phương pháp này thay thế phần lớn các kỹ thuật miễn dịch phóng xạ trong chẩn đoán các bệnh viêm gan A và B và được sử dụng rộng rãi để xác định sự hiện diện của virus bánh xe (rotavirus) virus hạch (adenovirus) đường ruột trong phân tiêu chảy ở trẻ còn bú và người lớn bị suy giảm miễn dịch. Nó đã được sử dụng thành công phát hiện các kháng nguyên trong máu lưu hành trong bệnh nhiễm nấm candida, nấm aspergillus, và bệnh do toxoplasma cũng như các kháng nguyên trong nước tiểu trong bệnh nhiễm trùng do legionella. Phương pháp miễn dịch gắn men còn đang bắt đầu đóng một vai trò quan trọng trong chẩn đoán *C.trachomatis* và viêm cổ tử cung và viêm niệu đạo do lậu cầu, bệnh herpes đường sinh dục và các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp do virus.

TEST SÀNG LỌC NƯỚC TIỂU. Có một số test sàng lọc tìm vi khuẩn trong nước tiểu không cần hiển vi quang học hiện đang bán trên thị trường. Mỗi test sàng lọc này đều được thiết kế nhằm làm giảm thời gian và giá tiền trong chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng tiết niệu. Các kỹ thuật phát quang sinh học (bioluminescence), sắc ký-lọc, hoặc kỹ thuật hóa học được sử dụng để xác định có hay không các enzym vi khuẩn và/hoặc enzym bạch cầu trong mẫu nước tiểu. Test này có thể được thực hiện đáng tin cậy bởi những người chỉ cần được huấn luyện tối thiểu về kỹ thuật và chỉ cần mấy phút là hoàn tất. Nói chung, mẫu nào cho kết quả sàng lọc dương tính, được đem nuôi cấy; nếu kết quả âm tính thì thôi. Độ nhạy, tính đặc hiệu và tính có thể lặp lại được của các test này không khác nhau đáng kể so với phương pháp quan sát hiển vi quang học so với một mẫu nước tiểu nhuộm do một nhà vi sinh học lành nghề tiến hành: tất cả các mẫu phát hiện đáng tin cậy đều chứa từ 10^5 trở lên các đơn vị khuẩn lạc mọc (CFU: colony - forming unit) trong một mililit nước tiểu, song không đủ nhạy nếu ở dưới trị số này. Giá thành cao hơn đáng kể của các test sàng lọc so với kỹ thuật quan sát hiển vi điện tử được bù lại một phần nhỏ tính đơn giản về mặt kỹ thuật. Vai trò tối hậu của các test sàng lọc này có thể là nằm trong sự chọn lọc các mẫu cần các kỹ thuật nuôi cấy có khả năng phát hiện số ít khuẩn lạc trong nước tiểu.

CÔNG CỤ THĂM DÒ ADN (DNA PROBES) Việc sử dụng kỹ thuật dùng AND thể tái tổ hợp đã giúp phân lập, sản xuất và đánh dấu được các chuỗi đơn nucleotit từ bộ gen của vi sinh vật đặc hiệu là độc nhất vô nhị đối với chủng, các chủng loại, giống hoặc nhóm đặc thù. Các đoạn AND được đánh dấu này, còn gọi là công cụ thăm dò AND, có thể đưa thêm vào các môi trường nuôi cấy vi khuẩn, các dịch cơ thể, các dịch rỉ hoặc các mô tế bào được xem là có chứa vi khuẩn gây bệnh khả nghi, và được đưa vào hỗn hợp được xử lý bằng nhiệt hoặc hóa chất nhằm tách AND vi khuẩn thành các đơn chuỗi. Sau khi xử lý, các dây xoắn AND tái sinh sự tái kết hợp này, hoặc lai giống này, mang tính đặc hiệu cao độ, chỉ xảy ra giữa các dây xoắn có mang các chuỗi nucleotit bổ sung nhau. Nếu mẫu phẩm chứa các chuỗi nucleotit bổ sung cho các chuỗi của probe thì chúng sẽ được lai giống và được đánh dấu.

Các ưu điểm lớn của những công cụ thăm dò này là nằm trong tính đặc hiệu độc nhất vô nhị của chúng, trong khả năng phát hiện một vi khuẩn gây bệnh độc nhất trong vô số các vi khuẩn thừa (không gây bệnh) khác, và năng lực nhận dạng các vi sinh vật vốn vừa khó vừa không thể phục hồi được bằng các phương pháp nuôi cấy. Hiệu quả tức thì nhất của công cụ này là giúp chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng do virus, chlamydia, mycobacterium, nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh vật đường ruột. Các công

https://tieulun.hopto.org

cụ thăm dò đã phát triển cho đủ loại các tác nhân, kể cả virus herpes simplex I và II, virus cự bào, các virus ruột, virus Epsbtein -Barr, virus viêm gan B, virus hạch, virus thủy đậu, virus hình bánh xe, các virus u nhú ở người, các virus gây thiếu hụt miễn dịch và gây bệnh bạch cầu dòng tế bào T ở người, *Mycoplasma pneumoniae, C.trachomatis, Escherichia* Coli gây độc tố ruột và bám dính ruột, *Yersinia enterocolitica, Salmonella, Campylobacter, Legionella, Mycobacterium, Leishmania mexicana, L.braziliensis* và *Plasmodium falciparum*. Chỉ có một số ít trong số kể trên gồm các công cụ thăm dò mycoplasma,micobacterium, Legionella, lậu cầu và virus u nhú ở người là có bán trên thị trường mà thôi.

Chung cục, lợi ích của các công cụ thăm dò AND trong y khoa lâm sàng, sẽ ở chỗ đơn giản hóa và thương mại hóa kỹ thuật lai giống và phát triển kỹ thuật đánh dấu mang tính thực tiễn và có độ nhạy cao. Ngày nay, phần lớn các công cụ thăm dò đã sử dụng đồng vị phóng xạ P^{32} để đánh dấu. Các công cụ này cho thấy có một độ nhạy cao song đòi hỏi thao tác dài ngày để phát hiện bằng kỹ thuật tự chụp phóng xạ nên việc sử dụng bị thu hẹp và việc bảo quản và sử dụng các chất phóng xạ cũng khiến chúng không thể thực hiện được trong thực hành labô lâm sàng. Các kỹ thuật đánh dấu phát hiện bằng sắc ký hặc dùng enzym huỳnh quang đã được phát triển và khắc phục các trở ngại nói trên, tuy vậy, tất cả các kỹ thuật này có vẻ phần nào kém nhạy so với cách đánh dấu bằng đo độ phóng xạ và dứt khoát không nhạy bằng phần lớn các kỹ thuật nuôi cấy. Một phương pháp khuếch đại gen được biết là phản ứng dây truyền polimeraza (PCR: polymerase chain reaction) có khả năng tổng hợp hàng triệu các bản sao của một chuỗi đơn nucleotit nội trong vài giờ. Ứng dụng phương pháp luận PCR vào các mẫu bệnh phẩm kết hợp với các công cụ thăm dò ADN cho phép phát hiện các vi khuẩn hiện diện với số lượng cực kỳ nhỏ. Kỹ thuật này được chứng minh là hữu ích trong labô nghiên cứu phát hiện virus gây thiếu hụt miễn dịch ở người (HIV) trong tế bào máu ngoại biên của người mắc bệnh. Với sự phát triển đi trước các kỹ thuật đánh dấu hoàn hảo hơn, không dùng phương pháp đo lường tia xạ, công cụ thăm dò ADN chắc sẽ làm thay đổi chẩn đoán và xử lý các bệnh nhiễm trùng một cách ngoạn mục. Tuy vậy, không chắc chúng sẽ chiếm hẳn vị trí các kỹ thuật nuôi cấy đối với các bệnh nhiễm trùng mà việc phục hồi, mô tả đặc điểm và thử nghiệm tính nhạy cảm của tác nhân gây bệnh là điều then chốt cho việc xử lý một người bệnh.

CÁC KỸ THUẬT NUÔI CẤY

Mặc dầu tốn thời gian và kỹ thuật phức tạp, song việc phân lập tác nhân bệnh căn bằng nuôi cấy trong các môi trường nhân tạo, nuôi cấy mô tế bào hoặc súc vật, nói chung, là kỹ thuật cho kết quả chắc nhất và dễ thực hiện. Tuy vậy, giá trị chẩn đoán của một mẫu phẩm nuôi cấy tùy thuộc phần lớn vào cung cách lấy bệnh phẩm không bị lây nhiễm vi khuẩn chí ở chung quanh và phụ thuộc việc đưa tới labô không quá chậm trễ khiến vi khuẩn (khó tính) có thể không tồn tại được.

LẤY MẪU PHẨM. Nếu mẫu phẩm lấy từ các túi ápxe, thì trước khi chọc hút, da nơi đó phải được lau sạch bằng dung dịch isopropyl 70% hoặc cồn êthyl sau đó khử trùng bằng cồn iốt 2%. Nếu mẫu phẩm nuôi cấy lấy từ canuyn thì đầu ngoài canuyn cũng phải được khử trùng như trên.

Nếu phải lấy mẫu phẩm từ tử cung hoặc một xoang có dẫn lưu thì lỗ ngoài phải được rửa sạch và khử trùng triệt để như mô tả ở trên, dùng một catête luồn tĩnh mạch hoặc một ống nhiều nòng đưa vào thật sâu qua lỗ ngoài và dùng một bơm tiêm đã tiệt khuẩn hút bệnh phẩm ra. Nuôi cấy bệnh phẩm từ một thương tổn mở có thể lấy bằng sinh thiết; hút từ vị trí ngoài rìa hoặc dùng tăm bông quệt trên bề mặt. Trong hai tình huống đầu, vết thương được chuẩn bị như một tổn thương sâu. Còn lấy mẫu phẩm nuôi cấy bằng tăm bông thì bề mặt vết thương chỉ được rửa bằng huyết thanh mặn vô khuẩn để lấy đi các mô tế bào đã hỏng và các tạp khuẩn tại chỗ.

CHUYỂN MẪU PHẨM. Tất cả các mẫu phẩm đưa đi nuôi cấy phải được chuyển tới labô càng sớm càng tốt, nội trong một giờ. Để chậm quá thời gian này, có thể làm chết các vi khuẩn dễ nhạy cảm, tăng tính các tạp khuẩn và/ hoặc làm thay đổi số lượng các vi khuẩn trừ phi sử dụng các kỹ thuật đặc biệt để khắc phục các trở ngại này. Các chất chế tiết đường hô hấp, nước tiểu, các mảnh lớn mô tế bào và các lượng dịch lớn có thể chuyển một cách an toàn trong các hộp (chai, lọ...) bằng chất dẻo có nắp thật kín. Các

https://tieulun.hopto.org

mẫu phẩm hút ra được chuyển một cách an toàn và thuận tiện bằng ngay chính các ống bơm đã dùng để lấy bệnh phẩm miễn là phải phụt hết khí ra. Hoặc giả, các chất dịch như vậy có thể bơm vào trong các lọ đã đóng kín và lấy hết khí ra thích hợp với việc chuyển các mẫu phẩm có vi khuẩn kỵ khí. Các mẫu nhỏ tổ chức tế bào (dưới 1 cm^2) tốt nhất là được chuyển trong các ống nghiệm có nắp cao su và lấy hết khí ra. Các tăm bông phải đặt trong một trong các môi trường có bán sẵn. Các phương tiện này vừa tránh được các vi khuẩn đã bám vào tăm bông khỏi bị khô, vừa tránh được các vi khuẩn mạnh át các vi khuẩn yếu hơn. Mặc dầu có sẵn các chất liệu vận chuyển kỵ khí đặc biệt song người ta không khuyến khích việc dùng tăm bông lấy các mẫu phẩm có vi khuẩn kỵ khí này.

CÁC CHẤT TIẾT CỦA ĐƯỜNG HÔ HẤP TRÊN. Vì họng và mũi họng bình thường ra đã có nhiều vi khuẩn cư trú rồi, cả tạp khuẩn lẫn vi khuẩn có khả năng gây bệnh, song việc nuôi cấy bệnh phẩm lấy ở vùng này đôi khi có lợi ngoại trừ phải tìm một vi khuẩn gây bệnh đặc biệt nào đó, như liên cầu sinh mủ, vi khuẩn ho gà, trực khuẩn bạch cầu, màng não cầu hoặc lậu cầu.

Khi các bệnh phẩm lấy ở *họng đem nuôi cấy* đưa tới labô mà không nói rõ vi khuẩn cần phân lập thì labô thường sẽ chỉ thông báo sự hiện diện hay không của *liên cầu sinh mủ* mà thôi. Là vì chỉ một tăm bông ngoáy họng đúng quy cách không thôi cũng sẽ phát hiện ít nhất 90 phần trăm số người mắc bệnh viêm họng do liên cầu, nên một kết quả nuôi cấy âm tính là rất hữu ích để loại trừ bệnh này. Tương tự, kết quả liên cầu tan huyết bêta nhóm A thấy mọc nhiều hoặc chiếm ưu thế ở người bệnh có các dấu hiệu và triệu chứng viêm họng do liên cầu sẽ có nhiều giá trị dự báo một đáp ứng kháng thể với các kháng nguyên liên cầu và do đó được xem là có mắc bệnh. Song thật khó đánh giá kết quả nuôi cấy nếu liên cầu sinh mủ mọc quá ít hoặc không chiếm ưu thế. Ít nhất một nửa trong số các bệnh nhân này không thấy có đáp ứng miễn dịch đáng kể, điều này gợi ra rằng sự tăng trưởng vi khuẩn thường được xem như người lành mang mầm bệnh.

CÁC MẪU PHẨM ĐƯỜNG HÔ HẤP DƯỚI. Mặc dầu nuôi cấy đờm là kỹ thuật được sử dụng nhiều nhất để chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp dưới, song cả độ nhạy lẫn tính đặc hiệu đều bị nghi vấn cả. Các nghiên cứu người bệnh viêm phổi do phế cầu qua đường máu cho thấy tác nhân bệnh căn chỉ hiện diện trong đờm từ 50 đến 94 phần trăm các trường hợp. Ngoài ra, đờm khạc ra hầu như bao giờ cũng lẫn các vi khuẩn có sẵn trong miệng - họng mà trong nhiều trường hợp có cả các chủng vi khuẩn thường kết hợp với nhiễm trùng phổi. Có thể tránh được phần nào lầm lẫn nếu mẫu phẩm được lấy đúng quy cách và nên quan sát thử qua hiển vi quang học trước khi đem nuôi cấy.

Các mẫu phẩm nếu cho thấy một kính phết nhuộm gram có dưới 10 tế bào biểu mô bong ra và trên 25 bạch cầu trong một vi trường xem với độ phóng đại nhỏ thì chắc là có chứa vi khuẩn của đường hô hấp dưới. Điều này đặc biệt đúng nếu chỉ thấy một typ vi khuẩn độc nhất vô nhị hoặc rõ là chiếm ưu thế. hoặc trong trường hợp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, nếu phân lập được cả phế cầu lẫn *Hemophilus influenzae*. Nếu trong một vi trường với độ phóng đại nhỏ có tới trên 10 tế bào biểu mô bong ra thì mẫu phẩm này có thể được xem là đã bị lẫn nhiều vi khuẩn vốn cư trú ở họng hầu và nên loại bỏ. Trong phần lớn các trường hợp, một mẫu đờm thứ hai nếu lấy đúng quy cách thì sẽ cho kết quả thỏa mãn. Nếu người bệnh không thể khạc đờm được thì nên kích thích họ bằng cách hạ thấp đầu giường người bệnh trong vài phút hoặc cho người bệnh ngửi khí dung với dung dịch mặn ưu trương ấm.

Có thể dùng kỹ thuật hút trực tiếp qua ống nội khí quản hay ống nội soi phế quản nếu không khạc đủ một lượng đờm cần thiết. Tuy vậy, các mẫu phẩm lấy bằng cách này để lẫn các vi khuẩn vốn sẵn có ở miệng họng trong lúc đưa dụng cụ hút vào. Kỹ thuật soi phế quản bằng ống soi mềm, cho phép nhìn thấy trực tiếp và hút đúng các chất chế tiết phế quản, có thể cung cấp một mẫu phẩm phần nào tốt hơn. Nếu đồng thời tiến hành sinh thiết niêm mạc đường hô hấp qua một ống hai nòng bít kín thì chất liệu lấy được không chắc có bị nước bọt hoặc các thuốc gây tê pha loãng và có thể lấy mẫu phẩm này bằng kỹ thuật hoàn toàn vòng qua miệng họng. Kỹ thuật được dùng rộng rãi nhất là hút qua khí quản. Phương pháp này đưa đến một nguy cơ chắc chắn là khạc ra máu, tràn khí dưới da, tràn khí trung thất, kích thích dây phế vị hoặc làm cản trở hô hấp do

https://tieulun.hopto.org

vậy chống chỉ định trong trường hợp có loạn tạng máu. Chỉ được dùng kỹ thuật này nếu kết quả cấy đờm không thỏa mãn và nếu bệnh nhiễm trùng đủ nghiêm trọng phải chấp nhận nguy cơ này.

Dùng kim hút một ổ thâm nhiễm phổi dưới hướng dẫn của soi huỳnh quang cũng có được các mẫu phẩm có chất lượng tuyệt hảo. Phương pháp chọc qua da vừa dễ thành công vừa mang lại kết quả chính xác song có ít nhất 5 phần trăm nguy cơ biến chứng, nhất là tràn khí màng phổi. Nguy cơ biến cố này lớn hơn so với sinh thiết hút qua khí quản song kết quả chẩn đoán có thể ưu việt hơn.

Dẫu dùng kỹ thuật nào để lấy mẫu phẩm đường hô hấp dưới, song cũng cứ nên tiến hành cấy máu đồng thời. Nếu có tràn dịch màng phổi thì phải chọc dò và nuôi cấy.

Ngoài các vi khuẩn gây bệnh, viêm phổi có thể do các virus, ricketsia, chlamydia, M.pneumoniae, Legionela và Pneumocysis và các tác nhân tương tự gây ra. Các kỹ thuật nhằm hồi phục các tác nhân này lấy từ đờm nói chung hiện nay không ở dạng sẵn sàng thành kỹ thuật thường quy của labô vi sinh học lâm sàng và việc chẩn đoán phần lớn phải dùng các phương pháp lâm sàng, miễn dịch và/ hoặc huyết thanh học. P.carinii và virus cự bào có thể phân lập được bằng rửa phế quản phế nang. *L.pneumophilia* có thể nuôi cấy được từ đờm, mô tế bào phổi hoặc mủ màng phổi. Ngoài ra, vi sinh vật có thể được chứng minh bằng nhuộm kháng thể huỳnh quang trực tiếp và bằng công cụ thăm dò ADN các mẫu phẩm đường hô hấp, và các kháng nguyên của nó có thể được phát hiện trong nước tiểu bằng kỹ thuật ELISA. Các phương pháp này cho phép chẩn đoán sớm và thiết lập nhanh chóng liệu pháp thích hợp.

CÁC MẪU PHẨM NƯỚC TIỂU. Nước tiểu đái ra, giống đờm khạc ra, thường lẫn các vi khuẩn chí bình thường, trong trường hợp này là từ niệu đạo và bộ phận sinh dục ngoài. Tuy vậy, kết quả nuôi cấy nước tiểu dẫu sao vẫn đáng tin cậy hơn so với nuôi cấy đờm khạc ra, là vì vùng ngoại vi niệu đạo có thể được khử trùng và bản thân niệu đạo đã đái ra phần đầu của dòng nước tiểu trước khi lấy mẫu thử bằng kỹ thuật lấy nước tiểu giữa dòng. Hơn nữa việc đếm các khuẩn lạc cũng giúp phân biệt các mẫu bị lẫn tạp khuẩn với các mẫu có nhiễm trùng thực sự. Nếu kỹ thuật này được thực hiện chu đáo thì chỉ cần một mẫu độc nhất của nam giới nuôi cấy cho số khuẩn lạc quá 100.000 trong 1ml là có ý nghĩa chỉ báo khuẩn niệu cao rồi. Ở phụ nữ, cần hai mẫu cấy nước tiểu liên tiếp trên 100.000 khuẩn lạc trong 1 ml thì mới được xem là có nhiễm trùng tiết niệu. Vì lý do nước tiểu là một môi trường nuôi cấy tốt, nên các tạp khuẩn sẽ sinh sản nhanh chóng nếu nước tiểu để ở nhiệt độ trong phòng thời gian dài. Vì lý do này, mẫu phẩm nào chưa kịp đưa tới labô nội trong một giờ thì phải để trong tủ lạnh. Các mẫu phẩm này có thể được bảo quản ở nhiệt độ $4^{o}C$ trong 4 đến 6 giờ mà không có thay đổi đáng kể số khuẩn lạc. Trong phần lớn các trường hợp, nhiễm trùng đường tiết niệu thường chỉ do một chủng vi khuẩn gây bệnh thôi. Việc phân lập ba hoặc nhiều hơn chủng vi khuẩn thường phản ánh tình trạng lẫn tạp khuẩn ngay cả trong trường hợp số khuẩn lạc nhiều. Vi khuẩn niệu đa chủng vẫn có thể xảy ra được song chỉ giới hạn ở những người bệnh được đặt ống thông niệu đạo dài ngày. Trái lại, số lượng khuẩn lạc dưới 100.000 trong 1 ml vẫn có thể được xem là khuẩn niệu thực sự. Chẳng hạn, số khuẩn niệu $\geq 10^2$/ml ở một phụ nữ có triệu chứng đái khó và $\geq 10^3$ ở một nam giới có triệu chứng đều có ý nghĩa cả. Thực tế thì có tới một phần ba các trường hợp nhiễm trùng tiết niệu đều có số khuẩn lạc dưới 100.000/ml. Người bệnh đang dùng liệu pháp kháng khuẩn và các mẫu phẩm lấy bằng thông niệu quản hay niệu đạo và bằng cách chọc hút trên khớp vệ thì chắc là có số khuẩn lạc thấp hơn.

Nếu không thể lấy được mẫu nước tiểu đủ sạch không lẫn tạp khuẩn hoặc nếu cần nuôi cấy kỵ khí thì có thể lấy nước tiểu bằng chọc hút trên khớp vệ: Các mẫu nước tiểu lấy bằng cách này thì không chắc bị lẫn tạp khuẩn và thậm chí chỉ cần mọc ít vi khuẩn thôi cũng đủ có ý nghĩa rồi. Khi đặt một catête vào đường tiết niệu thì nước tiểu phải lấy trực tiếp từ catête bằng một kim và bơm tiêm tiệt khuẩn sau khi đã khử trùng cẩn thận mặt ngoài. Không nên lấy mẫu nước tiểu qua ống dẫn lưu hay túi đựng là vì rất dễ lẫn tạp khuẩn.

CÁC MẪU MÁU. Cấy máu phải được tiến hành ở tất cả các bệnh nhân sốt, rét run và nặng, và được cho là viêm màng trong tim hoặc nhiễm trùng nội mạch, hoặc trong tình trạng suy giảm miễn dịch. Nếu nghi nhiễm virus máu, nhiễm nấm - máu, bệnh

https://tieulun.hopto.org

do brucella, bệnh do Francisella tularensis (tularemia)(*), bệnh do leptospira, hoặc nghi một bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn không có vỏ tế bào, thì cán bộ labô cần được thông báo đặc biệt. Độ nhạy của phần lớn các kỹ thuật nuôi cấy đều phụ thuộc thể tích, tăng chừng 2 phần trăm cho mỗi mililit máu lấy ra trên 5 ml. Nói chung, ba mẫu máu 10 đến 30 ml lấy cách nhau không quá 60 phút là đủ để xác định sự hiện diện của vi-khuẩn huyết ở một người trưởng thành.

Trong các tình huống khẩn cấp, chỉ cần lấy máu nuôi cấy hai lần đồng thời tại hai vị trí khác nhau thường là đủ. Ở những bệnh nhân đã được dùng kháng sinh nội trong hai tuần trước hoặc ở những bệnh nhân nghi viêm màng trong tim, thì nên cấy máu tổng cộng 6 lần trong khoảng thời gian hai ngày. Nếu người bệnh đang dùng kháng sinh thì nên tiến hành cấy máu ngay trước liều kháng sinh tới, và labô cần được trang bị cơ cấu lấy kháng sinh ra hoặc pha mẫu máu thật loãng. Việc lấy các mẫu máu nhiều hơn các số mẫu nói trên đôi khi có lợi phát hiện vi khuẩn - huyết kín đáo trừ phi các kỹ thuật nuôi cấy, môi trường hoặc các điều kiện để tủ ấm được thay đổi nhằm phát hiện cả các vi khuẩn "khó tính".

Cách lấy mẫu phẩm tốt nhất là chọc tĩnh mạch qua da. Nếu có thể, nên tránh hút máu qua tĩnh mạch đùi vì khử trùng da ở vùng háng thường khó và mật độ các vi khuẩn trong tĩnh mạch chi dưới nói chung thấp hơn chi trên. Một thói quen ngày càng gia tăng là lấy máu để nuôi cấy qua một catête được luồn vào mạch máu thường đem lại kết quả lẫn tạp khuẩn nhiều hơn mà chẳng cải thiện được bao nhiêu việc phát hiện vi khuẩn - huyết. Tương tự, không hề có bằng chứng nào nói rằng cấy máu động mạch ưu điểm hơn cấy máu tĩnh mạch. Cấy máu tủy xương có thể phát hiện tác nhân bệnh căn nếu không thể lấy được bằng các phương tiện khác ở một số người bệnh mắc thương hàn, lao toàn thể và mắc bệnh nấm trong sâu.

Để giảm thiểu rủi ro lẫn tạp khuẩn có sẵn ngoài da, vị trí lấy máu phải được khử khuẩn cẩn thận như đã mô tả ở trên. Sau khi hút ra, máu phải được bơm ngay vào các lọ chứa canh thang ưa khí và canh thang kỵ khí. Tỉ lệ pha loãng máu trong canh thang ít nhất phải là 1:5 để giảm thiểu hoạt tính diệt khuẩn bình thường của huyết thanh và hoạt tính của bất kỳ tác nhân kháng khuẩn nào có thể có. Nếu không có điều kiện ủ trực tiếp vào canh thang thì có thể lấy máu vào một ống nghiệm vô khuẩn có chứa natri polyethanol sulfanat (SPS). Chất chống đông này chống lại bổ thể và làm tê liệt các bạch cầu và một số kháng sinh thuộc nhóm aminoglycozid và nhóm polypeptit. Tuy vậy, nó không làm chậm lại sự chết vi khuẩn một cách không đứt khoát và các mẫu phẩm này phải gửi tới labô để pha loãng trong canh thang nội trong 30 phút sau khi lấy máu. Nếu nghi có nhiễm nấm-huyết thì cần thông báo cho labô biết vì một số các kỹ thuật chuẩn mô tả ở trên không đủ để phân lập nấm.

Chừng hai phần ba các lần cấy máu từ những bệnh nhân váng khuẩn huyết cho kết quả dương tính nội trong 24 giờ và 90 phần trăm nội trong ba ngày. Mặc dầu có các nguyên tắc và nghiêm nghặt trong kỹ thuật khử khuẩn song đôi khi lẫn tạp khuẩn vẫn có thể xảy ra. Sau đây là những nét đặc trưng của kết quả cấy máu "dương tính giả".

(1) Các kết quả nuôi cấy lặp lại đôi khi dương tính với cùng một vi khuẩn.

(2) Vi khuẩn mọc trong canh thang thường diễn ra sau hai ngày.

(3) Các vi khuẩn thường được nhận dạng như các vi khuẩn dạng bạch cầu, *Bacillus* hoặc *Staplyloococcus epidermidis.*

Tuy vậy, kết luận một chủng nào nói trên, nhất là tụ cầu không có men coagulaza có thể đôi khi có trách nhiệm gây ra vi khuẩn huyết thực sự, đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

CÁC MẪU DỊCH NÃO TỦY. Viêm màng não nhiễm khuẩn có thể nhanh chóng làm chết người nếu điều trị chậm trễ hoặc không thỏa đáng, và trị liệu thích hợp thường đòi hỏi nhận dạng đúng tác nhân gây bệnh. Vì lý do tính khẩn cấp lâm sàng, nên phải lấy dịch não tủy (DNT) ngay khi đưa ra chẩn đoán, và phải khẩn trương đưa tới labô. Labô phải được thông báo nếu mẫu phẩm đã được lấy từ một ổ apxe bên trong hệ thần kinh trung ương để đảm

(*) Bệnh giống như dịch hạch, lần đầu tiên được mô tả xuất hiện tại quận Tulare, bang califonia - Hoa kỳ - ND

https://tieulun.hopto.org

bảo được nuôi cấy cả trong môi trường ưa khí lẫn kỵ khí. Nếu có thể, nên lấy ít nhất 2ml DNT gửi đi thử glucoza, định lượng nồng độ protein và đếm tế bào ngoài yêu cầu nuôi cấy. Đồng thời phải lấy máu định lượng glucoza để tìm tương quan với nồng độ glucoza DNT.

Các vi khuẩn dễ chết, đặc biệt là *neisseria meningititis*, có thể không tồn tại lâu nếu bảo quản ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ cơ thể. Nếu không thể tránh được việc thử DNT bị chậm lại thì mẫu phẩm phải để ở nhiệt độ $37^{o}C$.

Sau khi nhận, DNT phải được ly tâm hoặc lọc, nhuộm gram và đem nuôi cấy. Đáp ứng viêm trong DNT giúp phân biệt viêm màng não cấp nhiễm khuẩn với các hình thái bệnh không do vi khuẩn. Trong viêm màng não nhiễm khuẩn, các bạch cầu đa nhân chiếm ưu thế; còn trong viêm do lao, nấm hoặc do động vật nguyên sinh thì các tế bào viêm thường gồm các tế bào lympho và đáp ứng không tích cực bằng. Mặc dầu bạch cầu đa nhân có thể chiếm ưu thế giai đoạn đầu viêm màng não vô khuẩn song thường có sự chuyển dịch rõ sang dòng tế bào đơn nhân nội trong 8 giờ. Những thay đổi tế bào trong DNT cũng có thể gặp ở những bệnh nhân apxe não. Tuy vậy, các kính phết và nuôi cấy thường cho kết quả âm tính trong các trường hợp này trừ phi apxe vỡ vào khoảng dưới nhện hoặc vào các não thất. Kính phết nhuộm gram phải được quan sát kỹ xem vi khuẩn bắt màu gì, nhất là màng não cầu, phế cầu, *Enterobacteriacae*, Listeria và tụ cầu ở bệnh nhân có sun nhĩ thất. Các vi khuẩn bắt màu nhưng không thể sống được đôi khi làm ô nhiễm các lọ chứa bằng chất dẻo đã tiệt khuẩn nên có thể cho kết quả nhuộm giam "dương tính giả". Ngoài ra, trong các trường hợp viêm màng não nhiễm khuẩn điều trị dở dang có một chiều hướng vi khuẩn gram dương lại bắt màu gram âm.

Nếu thấy một số lớn vi khuẩn và có sẵn các kháng huyết thanh đặc hiệu thì tác nhân gây bệnh thường có thể nhanh chóng được nhận dạng bằng các test ngưng kết phần tử nhỏ mô tả ở phần trên. Hơn nữa, việc phát hiện các kháng nguyên vi khuẩn trong DNT thường là phương pháp độc nhất nhận dạng một tác nhân nhiễm trùng ở một người bệnh viêm màng não điều trị dở dang. Trước trường hợp có nhiều tế bào đơn nhân mà không nhìn thấy vi khuẩn bắt mầu thì có thể nhận dạng được kháng nguyên nào đó bằng test ngưng kết latex.

Bất luận kết quả các nghiên cứu nói trên ra sao, DNT đều phải đem nuôi cấy và bất cứ vi khuẩn nào mọc đều phải được nhận dạng theo chủng loại. Nếu là bệnh nhân viêm màng não cấp diễn tăng tế bào đơn nhân thì phải tiến hành nuôi cấy virus đồng thời với nuôi cấy vi khuẩn. Virus coxsakie B, virus quai bị, virus herpes simplex và HIV đều có thể phát hiện được tại các cơ sở lâm sàng có trang bị thích hợp. Nuôi cấy mycobacterium và nấm phải được tiến hành trên người bệnh viêm màng não mạn tính và có một đáp ứng viêm thể tế bào đơn nhân trong DNT.

Naegleria fowleri(*), nguyên nhân viêm não - màng não do amip, thường có thể nhận biết được nhờ các chuyển động kiểu amip của nó trong DNT soi tươi. Phải tìm loại ký sinh vật này nếu người bệnh viêm não màng não xuất huyết trong các tháng hè.

CÁC MẪU PHẨM ĐƯỜNG DẠ DÀY-RUỘT. Nuôi cấy các bệnh phẩm ở miệng, các thương tổn quanh răng hoặc nước bọt thường mọc trên một hỗn hợp vi khuẩn chí ưa khí và kỵ khí kể cả nấm Actinomyces và Candida. Kết quả phân lập các vi sinh vật này sẽ chẳng có ý nghĩa gì trừ phi mẫu phẩm phải lấy sao cho không được lẫn các tạp khuẩn vốn có tại chỗ. Nếu nghi là bệnh do nấm *actinomyces*, thì nên thông báo trước cho labô. Nấm trong miệng và bệnh Vincent có thể chẩn đoán được bằng các kính phết nhuộm các mẫu bệnh phẩm cạo ra từ thương tổn khả nghi.

Nuôi cấy mẫu phẩm nơi mở thông ruột non hay mở thông ruột kết, nơi có lỗ rò, tại chỗ nút trực tràng thì bao giờ cũng thấy mọc vi khuẩn chí đường ruột cả ưa khí lẫn kỵ khí. Do đó các kết quả này ít khi hữu ích trừ phi cần tìm vi khuẩn gây bệnh đặc hiệu.

Cấy phân có lợi trong xác định nguyên nhân ỉa chảy và trong việc phát hiện người lành mang mầm bệnh. Các mẫu phẩm này được nuôi cấy theo thường quy tìm các chủng loại *Salmonella, Shigella* và *Arizona*.

Nhiều labô hiện nay đang tìm kiếm *Vibrio parahaemolyticus, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, E.coli 0157-H7* và *Clostridium difficile*. Các kỹ thuật nuôi cấy tế bào và ngưng kết

(*) Một động vật nguyên sinh dạng amip (ND).

https://tieulun.hopto.org

phân tử nhỏ có thể được sử dụng để phát hiện trực tiếp độc tố *C.difficile* và các sản phẩm khác kết hợp với ỉa chảy của vi khuẩn này trong phân người bệnh ỉa chảy. Hiện thời không có phương pháp nuôi cấy nào thuận tiện và đáng tin cậy để nhận dạng các chủng sinh độc tố ruột của E.coli hoặc các virus giống virus Norwalk trong labô lâm sàng cả. Labô cần được báo động khi nào nghi bất cứ vi sinh này trong các chủng nói trên hoặc một bệnh nhiễm trùng không thường gặp nào đó như nấm candida, ngộ độc thức ăn do clostridium, hoặc bệnh tả chẳng hạn.

Mặc dù dùng tăm bông ngoáy trực tràng là thích hợp cho chẩn đoán ỉa chảy do nhiễm khuẩn song vẫn chưa đủ để phát hiện người lành mang mầm bệnh. Nếu dùng tăm bông chúng phải cho thấy đã có dính phân và phải chuyển tới labô trong một môi trường thích hợp. Phải lấy được phân toàn phần không lẫn nước tiểu, đặt trên một mảnh bìa sạch có bôi sáp ong và khẩn trương đưa tới labô. Nếu không đưa tới labô nội trong 1 giờ thì phân phải được bảo quản trong glyxerol có đệm photphat để khỏi làm chết các vi khuẩn yếu như Shigella chẳng hạn. Ít khi cần lấy tới ba mẫu phân kế tiếp nhau mỗi ngày.

CÁC MẪU PHẨM ĐƯỜNG SINH DỤC. Cần nuôi cấy các mẫu phẩm đường sinh dục trước hết để chẩn đoán bệnh hoa liễu gồm bệnh lậu, giang mai, herpes, bệnh hạ cam, bệnh roi trùng, bệnh do chlamydia, bệnh do virus cự bào, và nhiễm HIV. Quy cách riêng lấy mẫu phẩm đối với các bệnh này cần xem các bài viết về các bệnh đó. Ngoài các vi sinh gây bệnh hoa liễu còn một số vi sinh nữa có thể gây nhiễm trùng nội mạc tử cung, buồng trứng và âm đạo. Dùng một ống hai nòng hay ba nòng đặt vào nội mạc tử cung để lấy bệnh phẩm song phải khử trùng cổ tử cung và đừng để lẫn tạp khuẩn ở đường sinh dục. Các mẫu phẩm phải đưa tới labô trong các lọ đã đuổi hết khí ra hoặc để nguyên trong bơm hút khít vô khuẩn để đảm bảo nuôi cấy các khuẩn kỵ khí. Khi có viêm âm đạo thì dùng que tăm bông quệt trên vòm âm đạo và soi trực tiếp. Chẩn đoán nhiễm khuẩn hay nhiễm nấm âm đạo tốt nhất là dùng kính phết nhuộm gram.

DỊCH RỈ VIÊM VÀ CÁC DỊCH CƠ THỂ. Cách lấy mủ trong các bọc apxe (chưa vỡ hay dẫn lưu, cũng như các dịch rỉ viêm trong màng ngoài tim, màng phổi, màng bụng, bao hoạt dịch tốt nhất là dùng bơm và kim tiêm vô khuẩn hút qua da sau khi đã được khử trùng. Trước khi hút bệnh phẩm, nên tráng bơm bằng một chất chống đông như heparin chẳng hạn sẽ tránh hình thành cục máu đông. Vì lý do các vi khuẩn kỵ khí thường dính líu tới nhiễm trùng các vùng này nên phải dùng bơm thật khít và gửi ngay tới labô vi sinh. Hoặc giả dịch hút rồi có thể bơm vào một lọ kỵ khí để chuyển mẫu phẩm. Không nên dùng các que tăm bông là vì cỡ mẫu phẩm nhỏ và các vi khuẩn kỵ khí thường dễ chết và dễ bị khô và ô xi hóa. Các ổ mủ trong sâu thông với ngoài cơ thể qua các lỗ rò hay các xoang thường khó lấy bệnh phẩm hơn. Các "tuyến giao thông" này thường chứa đủ loại tạp khuẩn có thể lẫn với mủ thông qua lỗ rò. Có thể làm giảm mức lẫn tạp khuẩn, trong nhiều trường hợp, bằng cách khử trùng kỹ miệng lỗ rò và hút qua một catête vô khuẩn bằng chất dẻo luồn sâu vào trong xoang. Tuy vậy, ngay cả khi đã đề phòng cẩn thận như thế rồi nhưng vi khuẩn phân lập được trong xoang cũng ít khi trùng với vi khuẩn phân lập được phẫu thuật. Vì lý do đó, chẩn đoán vi khuẩn các ổ mủ nên dựa vào kết quả nuôi cấy mẫu phẩm lấy bằng cách nạo hay sinh thiết thay vì lấy qua dẫn lưu. Nếu nghi bệnh do nấm actinomyces thì dùng một mảnh gạc phủ lên đường xoang dẫn lưu và đợi khi thu được nhiều nấm sẽ chuyển tới labô, ở đây sẽ quan sát kỹ sự hiện diện các hạt nhỏ có thể nhặt ra rồi đem nhận dạng.

DA, MÔ MỀM VÀ CÁC VẾT THƯƠNG BÊN NGOÀI. Các mẫu phẩm lấy từ các vùng này thường là lẫn rất nhiều tạp khuẩn tại các nơi đó. Chỉ dùng que tăm bông khi nào nhìn rõ mủ hoặc khi cần xác nhận sự hiện diện hay không một loại vi khuẩn gây bệnh độc nhất như *C.diphtheriae* chẳng hạn; trong trường hợp này phải rửa sạch vết thương bằng huyết thanh mặn để lấy hết đi chất rỉ viêm. Cách tốt nhất lấy mẫu phẩm từ các phỏng nước hay các vùng viêm tổ chức tế bào là hút bằng một bơm tiêm. Muốn vậy, phải đẩy và hút nhiều lần và cẩn thận phải giữ đầu kim luôn luôn ở vị trí dưới da và bao giờ cũng để một khoảng chân không trong bơm tiêm. Trước khi hút, nếu bơm một ít huyết thanh mặn thì dung dịch này không được chứa một chất bảo quản nào khác có thể làm chết một số vi khuẩn. Hoặc giả, có thể lấy mẫu phẩm bằng một chọc dò sinh thiết tại vùng đó sau khi đã khử trùng thỏa đáng. Tương tự

https://tieulun.hopto.org

có thể lấy mẫu phẩm nuôi cấy từ các thương tổn mỡ bằng chọc dò sinh thiết hoặc hút ở rìa tổn thương bằng kim và bơm tiêm. Nuôi cấy bán định lượng các mảng mục do bỏng sẽ giúp nhận dạng những người bệnh có nguy cơ vãng khuẩn huyết.

Các đoạn catête luồn vào tĩnh mạch hay động mạch là cách lấy mẫu phẩm tốt nhất bằng cách khử trùng da nơi luồn catête, thận trọng rút catête ra, rồi cắt một đoạn vô khuẩn chừng 5cm đã được đặt dưới da đưa vào lọ bảo quản vô khuẩn. Lọ này được chuyển tới labô vi sinh và được tiến hành nuôi cấy bán định lượng. Nói chung, các catête bị lẫn tạp khuẩn khi rút ra sẽ chỉ thấy một ít khuẩn lạc mọc trên đĩa thạch, còn catête có bệnh phẩm nhiễm trùng thực sự thì mọc đầy khuẩn lạc.

CÁC PHƯƠNG PHÁP MIỄN DỊCH HỌC

Các phương pháp chẩn đoán này nhằm mang đến bằng chứng nhiễm trùng đã diễn ra hoặc đang tồn tại bằng cách chứng minh có các kháng thể trong huyết thanh hoặc các dịch thể khác, hoặc chỉ ra tính phản ứng đã thay đổi của vật chủ (tính tăng mẫn cảm - dị ứng) đối với các sản phẩm của vi khuẩn.

CÁC TEST HUYẾT THANH. Việc phát hiện, vào một lần duy nhất, rằng một mẫu huyết thanh của người bệnh chứa kháng thể phản ứng với một kháng nguyên nào đó chỉ có ý nghĩa là người bệnh trước đây đã tiếp xúc với kháng nguyên hoặc một chất liên quan chặt chẽ. Vì lý do này, và ít có ngoại lệ, việc nhận định theo quan điểm lâm sàng các test huyết thanh tùy thuộc các test huyết thanh kép. Nếu thấy hiệu giá kháng thể *tăng hoặc giảm* có *ý nghĩa*, hoặc giả nếu kháng thể IgM đặc hiệu được phát hiện thì đáp ứng chắc là một kết quả tiếp xúc mới đây với kháng nguyên. Với các bệnh do họ herpes và các virus tiềm tàng khác gây ra, cần thận trọng khi nhận định các dữ kiện huyết thanh học. Sự tái hoạt hóa có thể diễn ra có hoặc không có những thay đổi trong hiệu giá kháng thể. IgM virus cự bào có thể tồn tại hàng tháng sau nhiễm trùng sơ phát ở người bệnh ghép cơ quan. *Ở bất cứ người nào có một bệnh phức tạp, cần giữ lại một mẫu huyết thanh vô khuẩn bảo quản trong một trạng thái đông lạnh để nếu cần, có thể được nghiên cứu và so sánh với mẫu huyết thanh lấy sau này.*

Sự tiếp xúc trước với một kháng nguyên có thể là kết quả của việc miễn dịch thu được với các vaccin; việc nhận định các hiệu giá ngưng kết huyết thanh đối với trực khuẩn thương hàn thường trở nên khó khăn vì đã được gây miễn dịch (tiêm chủng) trước đó. Cái gọi là phản ứng nhớ lại một kích thích không đặc hiệu của sự thành hình kháng thể bởi một bệnh cấp diễn (ví dụ: tăng các ngưng kết tố *Brucella* ở một người mắc bệnh tularemia) chỉ diễn ra khi hai vi sinh vật có liên hệ với nhau về mặt kháng nguyên, nên ít khi đặt thành một vấn đề nghiêm trọng.

Một số tác giả ghi nhận những thay đổi huyết thanh học "không đặc hiệu" có thể dùng để nhấn mạnh một lần nữa rằng các test labô lâm sàng chỉ được sử dụng *vì lý do người ta thấy chúng tương quan hợp lý với các phát hiện lâm sàng.* Trong nhiều bệnh, người ta đã thấy, thường là tình cờ, kháng thể huyết thanh xuất hiện và sẽ phản ứng với các kháng nguyên xuất phát từ các nguồn khác tác nhân bệnh căn (có thể thực sự ta không biết). Những ví dụ thông thường là các ngưng kết tố dị chất trong bệnh nhiễm trùng tăng tế bào đơn nhân, các ngưng kết tố lạnh trong bệnh viêm phổi do mycoplasma, và hiện tượng ngưng kết một số chủng trực khuẩn *Proteus* bởi huyết thanh những người mắc bệnh ricketsia. Test VDRL chẩn đoán giang mai và các test lên bông tương tự được thực hiện bằng các kháng nguyên dẫn chất từ các nguồn hoàn toàn chẳng có liên hệ gì với *Treponema pallidum* cả.

Kết quả các test huyết thanh học phải được nhận định dưới ánh sáng các thông tin khác về người bệnh, kể cả các yếu tố như gây miễn dịch và các bệnh trước đó, khả năng tiếp xúc với các kháng nguyên chẳng có liên hệ gì về mặt hóa học nhưng về mặt bệnh căn, và ý nghĩa quan trọng của một hiệu giá đang thay đổi trong các mẫu huyết thanh kép khác hẳn với kết quả chỉ thử nghiệm có một lần.

CÁC MẪU PHẨM VIRUS HỌC

Việc lựa chọn các mẫu phẩm để chẩn đoán bệnh virus tùy thuộc cả giai đoạn bệnh lẫn biểu hiện lâm sàng của nó. Nếu người bệnh đến trong giai đoạn đầu của tiến trình bệnh thì thường có thể chứng minh được kháng nguyên virus trong mô tế bào hoặc các dịch cơ thể hoặc/và phục hồi được virus bằng

https://tieulun.hopto.org

các kỹ thuật nuôi cấy thích hợp. Nếu người bệnh đến muộn, trong các giai đoạn hồi phục hay lại sức thì cách chẩn đoán hữu hiệu nhất thường là bằng kỹ thuật huyết thanh học. Chọn mẫu phẩm nào để nuôi cấy và dùng phương pháp nào để chuyển bệnh phẩm là phần nào tùy thuộc bản chất của bệnh. Dùng que tăm bông ngoáy họng giúp ích trong chẩn đoán phần lớn các bệnh nhiễm trùng do virus. Là vì các virus đường hô hấp cực kỳ mảnh mai nên các que tăm bông phải được đặt trong một môi trường đệm có hàm lượng cao protein có chứa các kháng sinh để chuyển tới labô. Nếu phải chuyển tới một cơ sở khác thì mẫu phẩm phải được bảo quản trong phích nước đá ($4^{O}C$). Nếu cần để quá 24 giờ thì các mẫu phẩm phải được bảo quản ở $-6^{O}C$ trong nước đá khô.

Dịch não tủy lấy ở người bệnh viêm màng não hoặc viêm não cũng có thể đem nuôi cấy. nếu là các que tăm bông ngoáy họng thì các mẫu phẩm này phải được bảo quản ở nhiệt độ thấp và chuyển trong nước đá khô. Phải thử cả phân cho những người có bệnh hô hấp, viêm màng não hoặc viêm não nếu nghi do virus hạch hay virus đường ruột. Mặc dù các virus này là những vi sinh khỏe, song phân vẫn phải đựng trong các lọ vô khuẩn có nút kín và khẩn trương chuyển tới labô để vi khuẩn khỏi sinh sản nhanh. Các mẫu nước tiểu đem nuôi cấy sẽ giúp ích cho chuẩn đoán bệnh nhiễm trùng bẩm sinh do virus cự bào và do rubella và cho chẩn đoán bệnh quai bị. Dịch trong túi nước là một nguồn phong phú virus và kháng nguyên virus ở người bệnh đang nổi ngoại ban. Dịch màng ngoài tim có thể giúp ích trong chẩn đoán viêm cơ tim hoặc viêm màng ngoài tim. Cấy máu, phân lập virus ít khi có ích ngoại trừ trong chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng do arbovirus. Các kỹ thuật phân lập các virus này đòi hỏi chuyên khoa hóa cao độ và không dễ thực hiện tại phần lớn các labô virus. Các môi trường nuôi cấy virus cự bào và virus herpes thường cũng có ích đối với người bệnh AIDS, ghép cơ quan và bị suy giảm miễn dịch vì các lý do khác. Sinh thiết não là phương pháp nhạy bén nhất và là phương pháp độc nhất để chẩn đoán bệnh viêm não do virus herpes simplex. Mẫu phẩm sinh thiết phải được đặt trong môi trường vận chuyển virus, bảo quản ở nhiệt độ $4^{O}C$ và chuyển đi càng nhanh càng tốt.

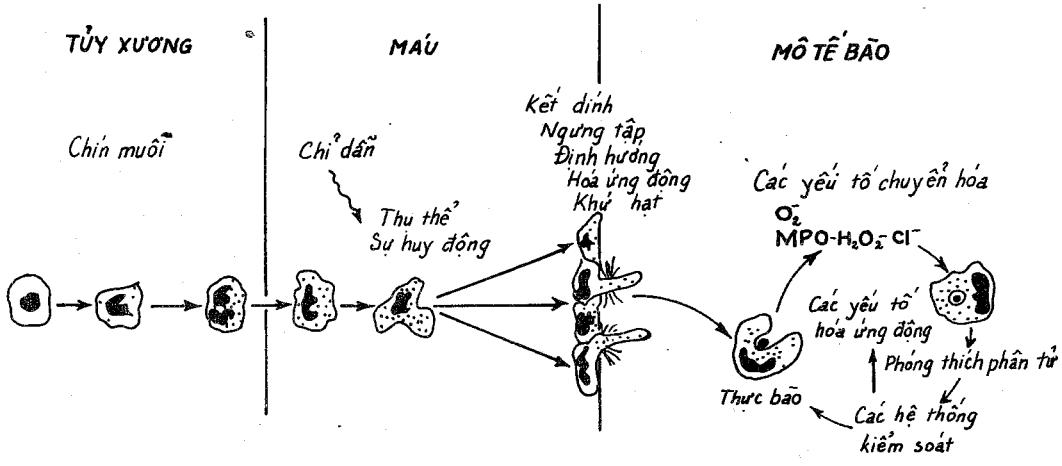
9. CÁC RỐI LOẠN CỦA TẾ BÀO THỰC BÀO

Các bạch cầu là những thành phần tế bào quan trọng của các đáp ứng viêm và miễn dịch, gồm bạch cầu trung tính, tế bào lympho, tế bào đơn nhân, tế bào ưa acid và tế bào ưa badờ. Máu là nguồn cung cấp bạch cầu dễ dàng nhất và dùng làm phương tiện vận chuyển từ tủy xương, nơi chúng được sản xuất ra, tới đủ loại các mô tế bào của cơ thể. Số lượng bạch cầu bình thường trong máu người trưởng thành được trình bày trong tập I và số lượng theo các lứa tuổi ở phần phụ lục. Người ta cho rằng các bạch cầu đủ loại dẫn chất từ một tế bào chung, gọi là tế bào mầm trong tủy xương. Ba phần tư số tế bào có nhân của tủy xương là để sản xuất ra bạch cầu. Nói chung, người ta cho rằng chín muồi bạch cầu trong tủy xương được đặt dưới sự kiểm soát có tính điều hòa của một số yếu tố khác nhau song chưa xác định được đầy đủ. Vì một sự thay đổi nào đó trong số lượng và typ bạch cầu là một hiện tượng thường đi đôi với các quá trình bệnh, nên thường người ta tiến hành đếm số lượng bạch cầu toàn phần trong máu (WBC: White blood cells). Tức là số bạch cầu trong một microlit và tính công thức bạch cầu. Các tế bào lympho và các tế bào ưa badờ sẽ được bàn tới trong một chương khác. Chương này tập trung vào các bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân và bạch cầu ưa acid.

BẠCH CẦU TRUNG TÍNH (BCTT)

SỰ CHÍN MUỒI. Các sự kiện quan trọng trong đời sống bạch cầu trung tính được tóm lược trong hình 9-1. Ở người bình thường, các bạch cầu trung tính chỉ được sản xuất ra trong tủy xương. Những lượng giá chính xác nhất chỉ ra rằng con số thích hợp các tế bào mầm cần thiết để hỗ trợ cho quá trình tạo huyết là từ 400 đến 500. Có bằng chứng có sức thuyết phục rằng các bạch cầu đơn nhân trong máu và các đại thực bào trong các mô tế bào của người

https://tieulun.hopto.org



Hình 9-1.*Giản đồ vòng đời của bạch cầu trung tính (MPO. myeloperoxidoza)*

sản xuất ra các yếu tố kích thích cụm tế bào, các hormon cần cho sự tăng trưởng các bạch cầu đơn nhân và BCTT trong tủy xương. Hệ tạo máu không những chỉ sản xuất đủ BCTT (chừng 1.3 x 10^{11} tế bào trong một ngày ở một người nặng 80kg) để thực hiện các chức năng sinh lý mà còn có một kho dự trữ lớn trong tủy xương có thể được huy động để đáp ứng với viêm hoặc nhiễm trùng. Một tình trạng gia tăng số lượng các BCTT trong máu được gọi là tăng *BCTT trong máu (Neutrophilia)*, và sự hiện diện các tế bào chưa chín muồi được gọi bằng thuật ngữ "chuyển sang trái". Giảm số lượng BCTT trong máu được gọi là *neutropenia*.

BCTT được tạo ra từ các tế bào mầm đa năng. Nét đặc trưng của các giai đoạn chót của quá trình tạo máu là sự xuất hiện các tế bào với các nét hình thái học nổi bật. nguyên bào hủy (myeloblast) là tế bào tiền thân có thể nhận dạng đầu tiên và tiếp theo là *tiền tủy bào (promyelocyte)*. Tiền tủy bào được tạo ra khi các hạt tiêu thể kinh điển, được gọi bằng *hatjsợ cấp* hay *hạt ưa màu xanh*, được hình thành. Các hạt sơ cấp chứa các men hydrolaza, elastaza, myeloperoxidaza và các protein mang ion dương. Tiền tủy bào phân chia để tạo ra *tủy bào* (myelocyte), một tế bào có trách nhiệm tổng hợp các *hạt đặc hiệu* hoặc *hạt thứ cấp* là bộ phận độc nhất chứa các thành phần như lactofirrin, protein gắn vitamin B12, và có thể sắc tố tế bào b, histaminaza và các thụ thể đối với một số chất hấp dẫn hóa học (chémoathractant) và các yếu tố thúc đẩy hiện tượng bám dính. Các hạt thứ cấp không chứa các enzym hydrolaza acid và do vậy không phải là các tiêu thể kinh điển. Chúng dễ dàng được phóng thích bên ngoài tế bào và việc huy động chúng có thể có vai trò quan trọng trong cơ chế điều ứng viêm. Trong các giai đoạn chót của sự chín muồi, không có phân chia tế bào và các tế bào chuyển sang giai đoạn *hậu tủy bào (metamyelocyte)* rồi sang giai đoạn BCTT có *dải* với các nhân hình xúc xích. Khi các tế bào nhân có dải chín muồi thì nhân có hình nhiều múi.

Tại các cơ sở điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng cấp tính đôi khi thấy các hạt trung tính lồi lên trong bào tương gọi là *hạt độc*. Người ta cho rằng hạt độc chính là các hạt chưa chín muồi hay các hạt bắt màu xanh một cách không bình thường. Các hạt bám tương bào, còn gọi là *các thể Dochle* còn được thấy trong nhiễm trùng và có thể được xem như các đoạn của lưới nội bào tương. Trong nhiễm khuẩn cấp diễn thường thấy các hốc lớn trung tính và có thể được

https://tieulun.hopto.org

xem là màng ẩm bào hóa (lộn vào trong tế bào).

SỰ PHÓNG THÍCH CỦA TỦY XƯƠNG VÀ CÁC KHOANG TUẦN HOÀN. Các tín hiệu đặc hiệu, gồm interleukin-1, yếu tố hoại tử u - , các yếu tố kích thích cụm tế bào, hoặc đoạn bổ thể C3c huy động các bạch cầu từ tủy xương và đưa vào máu trong một trạng thái không bị kích thích. Trong các điều kiện bình thường, chứng 90 phần trăm BCTT là ở trong tủy xương, 2 tới 3 phần trăm trong hệ tuần hoàn và số còn lại nằm trong các mô tế bào. Tổng lượng BCTT trong máu tồn tại thành hai khu vực: ở bờ thành mạch chúng dính vào các tế bào nội mô, số còn lại khởi hành tự do trong dòng máu. Trong đáp ứng với kích thích hóa ứng động từ các mô tế bào (nghĩa là sản phẩm bổ thể C5a, leukotrien B4 là dẫn chất của acid asachidonic, hoặc sản phẩm vi khuẩn N-formylmethionyl- leucylphenylalanin), thì hiện tượng bám dính BCTT gia tăng và các tế bào lưu hành ngưng tập với nhau và bám dính vào lớp nội mô. Có một biểu hiện gia tăng của một thụ thể glycoprotein đối với C3 bi (còn gọi là CR3) có vẻ là dính líu mật thiết với tình trạng bám dính gia tăng. Các thụ thể đối với các chất hấp dẫn hóa học và các opsonin có thể cũng được huy động, các tế bào hướng về nguồn các chất hấp dẫn hóa học trong khoang ngoại mạch, làm tăng hoạt tính di động của chúng (hóa tăng động: chemokinesis) và di chuyển theo hướng vào các mô tế bào (hóa ứng động). Quá trình di chuyển vào các mô tế bào được gọi là xuyên mạch của bạch cầu (diapedesis) và các BCTT bơi giữa các tế bào nội mô sau mao quản, những tế bào này tách nhau ra để cho BCTT đi qua. Các đáp ứng nội mô (tăng lưu thông máu do tăng dẫn mạch và tăng tính thấm) diễn ra thông qua vai trò trung gian của các anaphylatoxin (nghĩa là các sản phẩm bổ thể C3 và C5a) cũng như các chất làm giãn mạch như bradikinin và các prostaglandin E và I chẳng hạn. Ở người trưởng thành khỏe mạnh, phần lớn các BCTT rời cơ thể bằng cách di chuyển vượt qua màng niêm mạc đường dạ dày - ruột. Bình thường ra, các BCTT sống một thời gian tương đối ngắn trong hệ tuần hoàn với một thời gian bán hủy là 6 đến 7 giờ. Một khi ở trong các mô tế bào, các BCTT giải phóng các enzym như collagenaza và elastaza, chẳng hạn, có thể giúp vào việc kiến tạo các khoang áp xe. BCTT ăn các chất liệu gây bệnh (thực bào) đã bị hư biến một cách thuận lợi (opsonin-hóa) bởi các chất như globulin miễn dịch IgG và sản phẩm bổ thể C3b. Fibronectin và tuftsin tetrapeptit giúp vào quá trình thực bào.

Đồng thời với hiện tượng thực bào, thấy diễn ra một đợt tiêu thụ oxy và hoạt hóa sun hexoza-monophotphat. Men oxydaza nicotinamid-adenin dinucleotit photpat (NADPH) được hoạt hóa, và thông qua một hệ enzym phức hợp gồm các thành phần gây độc cho màng và tế bào, các sản phẩm độc của oxy (nghĩa là hydro peroxyt và gốc hydroxyl) được phát sinh. Hydroperoxyt + clorua + men myeloperoxydaza của BCTT cung cấp một hệ các sản phẩm rất độc tạo ra acid hypoclor, hypoclorit và clorua. Các sản phẩm này oxy-hóa và dựa halogen vào clo các vi khuẩn, và các tế bào u và nếu không bị kiểm soát chúng có thể gây thương tổn cho các mô tế bào của vật chủ. Các protein mang ion dương mạnh và các phân tử peptit nhỏ được biết dưới tên gọi tác nhân phòng vệ ("defensins") cũng tham gia vào việc giết vi khuẩn. Các enzym khác như lysozym và proteaza acid giúp tiêu hóa các cặn bã vi khuẩn. Sau 1 đến 4 ngày sống trong các mô tế bào các BCTT chết. Trong một số điều kiện nào đó, ví dụ sau tình miễn dịch kiểu tăng mẫn cảm chậm chẳng hạn, một làn sóng viêm thứ hai, có kèm tích tụ bạch cầu đơn nhân, diễn ra nội trong 6 đến 12 giờ sau phát khởi viêm. Các BCTT, bạch cầu đơn nhân, các vi khuẩn trong đủ loại các trạng thái bị tiêu hóa và các tế bào của mô tại chỗ hư tổn tạo thành mủ, có màu lục đặc trưng là dẫn chất từ men myeloperoxydaza. Men myeloperoxydaza và các yếu tố khác có thể có vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn quá trình viêm bằng cách làm bất hoạt các chất hấp dẫn hóa học và làm bất động các tế bào thực bào.

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG BCTT. Một khuyết tật đâu đó trong vòng đời của BCTT được tóm lược trong bảng 9-1 có thể dẫn đến rối loạn chức năng và ảnh hưởng đến các cơ chế phòng vệ của vật chủ.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 9-1 Các typ rối loạn chức năng BCTT

CHỨC NĂNG	DO THUỐC GÂY RA	BỆNH MẮC PHẢI	BỆNH BẨM SINH
Dính - ngưng tập	Aspirin, colchicine. cồn; glucocorticoid; ibuprofen; piroxicam	Sơ sinh, thẩm phân máu	Thiếu hụt thụ thể CR3
Tính biến dạng		Bệnh bạch cầu, sơ sinh, đái tháo đường. BCTT không chín muồi	
Tăng hóa động - hóa ứng dụng	Glucorticoid (liều cao); auranofin; colchicine; (tác dụng yếu); phenylbutazon; naproxen; indomethacin	Thương tổn do nhiệt; ác tính; suy dinh dưỡng; bệnh quanh răng; sơ sinh, luput ban đỏ rải rác; viêm khớp dạng thấp; đái tháo đường, nhiễm khuẩn máu; cúm; herpes simplex; viêm da đầu chi, bệnh ruột, hội chứng Down; thiếu hụt men mannosidaza-α ; thiếu hụt miễn dịch tổ hợp nặng; hội chứng Wiskott - Aldrich	Hội chứng nhiễm trùng tăng IgE hồi quy (bệnh Job); hội chứng Chediak -Higashi; thiếu hụt hạt đặc hiệu.
Hoạt tính diệt khuẩn	Colchicine; cyclophot- phatmit, glucocorticoid (liều cao)	Bệnh bạch cầu; thiếu máu bất sản; một số trường hợp tăng BCTT trong máu, thiếu hụt tuftsin; thương tổn do nhiệt, nhiễm khuẩn máu, sơ sinh, đái tháo đường, suy dinh dưỡng.	Hội chứng Chediak - Higashi; thiếu hụt hạt đặc hiệu; bệnh u hạt mạn tính.

Quá trình viêm thường bị suy giảm và hậu quả lâm sàng thường là các bệnh nhiễm trùng hồi quy và nặng do vi khuẩn và nấm gây ra các vấn đề xử lý thường là khó. Chẩn đoán các rối loạn tế bào thực bào là do gợi ý từ quan sát lâm sàng. Giảm BCTT trong máu hoặc rối loạn chức năng BCTT thường thấy đi kèm với quá trình viêm bị suy giảm. Loét aphtơ các màng niêm mạc (loét xám không có mủ) là một bệnh phổ biến. Viêm lợi và bệnh quanh răng cũng hay gặp. Nét đặc trưng ở những người bệnh có khuyết tật thực bào là mắc các bệnh nhiễm trùng hồi quy và thường là nặng do vi khuẩn hoặc nấm và thường đặt ra những vấn đề nan giải về mặt điều trị. Người bệnh có khuyết tật thực bào bẩm sinh có thể mắc các bệnh nhiễm trùng nội trong mấy ngày đầu sau khi đẻ. Thường gặp các bệnh da, tai, đường hô hấp trên và dưới và nhiễm trùng xương. Nhiễm khuẩn máu và viêm màng não ít gặp. Trong một số rối loạn, tần số nhiễm trùng có thay đổi, nên hàng tháng hay thậm chí hàng năm, người bệnh không mắc một bệnh nhiễm trùng quan trọng nào cả. Ít thấy những người trưởng thành trên 30 tuổi có các khuyết tật bẩm sinh, điều này gợi ra rằng người nào có khuyết tật bẩm sinh thì đã chết hồi còn nhỏ. Tuy vậy, nhờ điều trị tích cực, những người trưởng thành có các khuyết tật như vậy ngày nay càng gặp nhiều hơn.

Giảm BCTT trong máu. Hậu quả của tình trạng không có BCTT được xem là một bằng chứng hùng hồn về vai trò của chúng trong sự phòng vệ của vật chủ. Khi số lượng BCTT dưới 1000 trong một microlit thì có sự gia tăng nguy cơ nhiễm trùng; nếu con số này dưới 200 tế bào trong một microlit thì vắng quá trình viêm. Các nguyên nhân làm giảm BCTT thì có nhiều và liên quan tới sản xuất bị suy giảm, sự phá hủy ở ngoại vi và tồn đọng ở ngoại vi.

Tăng BCTT trong máu. Tăng BCTT là do gia tăng sản xuất, gia tăng phóng thích từ tủy xương hoặc

https://tieulun.hopto.org

không dạt vào bờ huyết quản.

CHỨC NĂNG BCTT KHÔNG BÌNH THƯỜNG. Các thiếu hụt bẩm sinh và các dị thường mắc phải của chức năng thực bào được mô tả trong bảng 9-1. Các hậu quả gây ra bệnh được xem xét đúng đắn nhất là theo các thuật ngữ khuyết tật chức năng bám dính, hóa ứng động và hoạt tính giết vi khuẩn.

Những nét nổi bật của các thương tổn bẩm sinh quan trọng được trình bày trong bảng 9-2, nhiều khía cạnh được bàn tới ở phần dưới.

Bảng 9-2. Những nét nổi bật của các hội chứng rối loạn chức năng thực bào bẩm sinh

BỆNH/DI TRUYỀN	KHUYẾT TẬT	BIỂU HIỆN LÂM SÀNG
Thiếu hụt thụ thể CR3/AR	Bám dính, ngưng tập, lan truyền, hóa ứng động, phản ứng dạng bạch cầu	Chậm rụng rốn, viêm suy giảm, nhiễm khuẩn, viêm lợi, bệnh quanh răng
Nhiễm trùng tăng IgE hồi quy (hội chứng Job)/không liên kết với X	Nhiều loại khuyết tật hóa ứng động, IgE rất cao với IgE kháng tụ cầu vàng; IgA kháng tụ cầu vàng thấp	Bộ mặt "khô khốc" ở phần lớn các bệnh nhân; apxe "lạnh" ở da, nhiễm trùng hồi quy ở phổi, xương, đường hô hấp trên do tụ cầu vàng hay H.influenzae; tăng nhẹ BC ưa acid; nhiễm nấm da - niêm mạc.
.Thiếu hụt Myeloperoxydaza/AR	Không có men myeloperoxydaza	Có rất ít trừ phi có một khuyết tật khác; sau đó nhiễm trùng do nấm candida hoặc các nấm khác.
Hội chứng Chediak - Higashi/AR	Hạt tiêu thể khổng lồ; giảm BCTT, hóa ứng động, khử hạt, hoạt tính giết khuẩn, tiêu thụ thái qua O_2 và sản xuất thừa H_2O_2	Nhiễm trùng mủ hồi quy, nhất là do tụ cầu vàng; nhiều bệnh giống u lympho trong tuổi chưa thành niên, bệnh quanh răng; bạch tạng mặt da một phần, lác mắt, bệnh dây thần kinh ngoại vi tuần tiến.
Thiếu hụt hạt đặc hiệu/AR(?)	Thiếu các hạt đặc hiệu; hóa ứng động; sản xuất O_2 giảm, hoạt tính giết khuẩn giảm	Nhiễm trùng hồi quy da, tai, và phổi do vi khuẩn; giảm quá trình viêm.
Bệnh u hạt mạn/X,AR,AD (hiếm)	Thiếu sản xuất H_2O_2 trong BCTT và bạch cầu đơn nhân, thiếu hụt "ngăn chặn" viêm	Nhiễm trùng nặng ở da, tai, phổi, gan xương do tụ cầu vàng, trực khuẩn mủ xanh, nấm Aspergillus, chromobacterium violaceum thường khó nuôi cấy; viêm quá mạnh có u hạt; thương nung mủ hạch bạch huyết; u hạt có thể làm tắc đường dạ dày - ruột hay đường tiết niệu sinh dục, viêm lợi, loét aphtơ.

X = gắn với thể nhiễm sắc x.

AR = gen lặn tự thân

AD = gen trội tự thân

https://tieulun.hopto.org

Người bệnh có khuyết tật bẩm sinh (thể ẩn tự thân) bám dính thực bào di thường, thiếu hụt C3 bi (CR 3), thiếu thụ thể màng tương đối với đoạn thành phần bổ thể thứ ba gọi là C3 bi (thuật ngữ khác gọi là CR3). Người bệnh có hội chứng này thường mắc các bệnh nhiễm trùng hồi quy do vi khuẩn và nấm, bệnh quanh răng nặng, tăng bạch cầu dai dẳng (15.000 đến 20.000 bạch cầu trong 1 microlit) và thường có một tiền sử rụng rốn muộn. Các BCTT (và bạch cầu đơn nhân) ở những bệnh nhân này có khuyết tật bám dính, bành trướng, ngưng tập và hóa ứng động.

Hóa ứng động dị thường của BCTT và bạch cầu đơn nhân xuất hiện trong *hội chứng nhiễm trùng hồi quy - tăng IgE* (Job's). Người ta cho rằng các apxe lạnh tồn tại nhiều năm là phản ánh hóa ứng động đã bị ảnh hưởng với quá ít thực bào đến quá chậm, có lẽ do yếu tố ức chế hóa ứng động của tế bào lympho. Tuy vậy, hiện nay đã rõ là khuyết tật hóa ứng động ở các bệnh nhân này rất thay đổi và nền tảng cơ bản của các cơ chế phòng vệ bị ảnh hưởng thì phức tạp và chưa khám phá đầy đủ.

Khuyết tật BCTT thường gặp nhất là *thiếu hụt men myeloperoxydaza* một bệnh di truyền theo kiểu ẩn tự thân và có thể có tần số cao tới mức 1/2000 người. Thiếu hụt đơn độc myeloperoxydaza không đi kèm các cơ chế phòng vệ bị ảnh hưởng nghiêm trọng, là vì các hệ phòng vệ khác như sự phát sinh hydroperoxyt được gia tăng. Tuy vậy, nếu có một khuyết tật cơ bản khác trong cơ chế phòng vệ vật chủ, như bệnh đái tháo đường không kiểm soát được chẳng hạn, đi kèm thiếu hụt myeloperoxydaza thì các cơ chế phòng vệ vật chủ khắc là bị ảnh hưởng đáng kể. Một hình thái thiếu hụt myeloperoxydaza mắc phải xuất hiện trong bệnh bạch cầu thể đơn nhân - tủy bào (myelomonocytic leukemia) và bệnh bạch cầu thể tủy bào non cấp diễn (còn gọi là bệnh bạch cầu phát sinh tại tủy).

Hội chứng Chediak - Higashi (CHS) là một bệnh hiếm di truyền theo thể ẩn tự thân. Nét đặc trưng của BCTT và các tế bào chứa tiêu thể ở người bệnh CH là có các hạt lớn. BCTT và BC đơn nhân ở người bệnh CHS thấy hóa ứng động bị rối loạn và mức độ giết vi khuẩn không bình thường do tốc độ hợp nhất chậm giữa các hạt tiêu thể với thể thực bào.

Bệnh u hạt mạn (CGD) được xem là một nhóm người bệnh có các rối loạn chuyển hóa oxy hóa BCTT và BC đơn nhân. Mặc dầu CGD hiếm, xảy ra trong chừng 1 trên 1 triệu người, song nó lại là một mô hình quan trọng về khuyết tật chuyển hóa oxy hóa của BCTT. Phần lớn CGD được di truyền theo kiểu ẩn có liên quan đến thể nhiễm sắc X, mặc dầu trong 35 phần trăm bệnh nhân, bệnh được di truyền theo kiểu ẩn tự thân, và một kiểu tự thân trội đã được báo cáo ở một gia đình. Các bạch cầu ở bệnh nhân CGD thấy giảm nghiêm trọng mức sản xuất hydroperoxyt. Các khuyết tật đâu đó trong sun hexosa-monophophat của bạch cầu hoặc hệ enzym NADPH oxydaza có thể dẫn tới biểu hiện lâm sàng và người ta đã nhận dạng được các khuyết tật đặc hiệu của màng tế bào và các thành phần lỏng của bào tương. Các gen dính liền đến nhiều trong số các khuyết tật này đã được đơn dòng hóa. Nét đặc trưng của người bệnh CGD là bị nhiễm trùng gia tăng do các vi khuẩn có men catalaza dương tính (các vi khuẩn này phá hủy chính hydroperoxyt của mình). Khi người bệnh CGD bị nhiễm trùng, các phản ứng viêm của họ thường lan rộng và hạch lympho bị nung mủ là một hiện tượng phổ biến mặc dầu được điều trị bằng các kháng sinh thích hợp. Các vết loét aphtơ và viêm mạn tính ở cánh mũi là các triệu trứng thường gặp. Các u hạt cũng thường gặp và có thể làm tắc đường dạ dày - ruột và đường sinh dục - tiết niệu. Các phản ứng viêm quá mức có thể là phản ánh tình trạng viêm không bị ngăn chặn do không làm cho các chất hấp dẫn hóa học và các kháng nguyên bị xuống cấp, các chất này tạo ra sự tích tụ dai dẳng BCTT. Các đại thực bào không giết được các vi khuẩn bên trong tế bào có thể tạo ra tính miễn dịch qua trung gian tế bào và thành hình u hạt.

https://tieulun.hopto.org

CÁC THỰC BÀO ĐƠN NHÂN

Hệ thực bào đơn nhân được định nghĩa là một liên thể gồm tế bào đơn nhân non, tiền đơn nhân và đơn nhân với các đại thực bào mô khác nhau về mặt cấu trúc, chúng hợp thành cái trước đây gọi là hệ liên võng nội mô. Các đại thực bào là những tế bào thực bào sống lâu và có thể có nhiều chức năng của BCTT. Ngoài ra, chúng là những tế bào chế tiết quan trọng mà thông qua cấc thụ thể và các sản phẩm chế tiết của chúng, tham gia nhiều quá trình miễn dịch và quá trình viêm phức tạp không gán cho BCTT. Các tế bào đơn nhân rời tuần hoàn máu bằng cách xuyên mạch bạch cầu chậm hơn BCTT và có một thời gian bán hủy 12 đến 24 giờ.

Sau khi rời dòng máu các bạch cầu đơn nhân (BCĐN) đi tới các mô tế bào, chúng biết hóa thành đại thực bào ("những kẻ ăn lớn") với các chức năng chuyên biệt thích hợp với các vị trí giải phẫu đặc hiệu. Các đại thực bào (ĐTB) đặc biệt hiện diện đông đảo trong các thành mao quản phổi, lách, gan và tủy xương, nơi đây chúng hoạt động nhằm lấy đi các vi sinh vật và các nhân tố độc hại khác khỏi máu tuần hoàn. ĐTB phế nang, tế bào Kupffer của gan, ĐTB lách, ĐTB màng bụng, ĐTB tủy xương, ĐTB bạch huyết, các tiểu tế bào đệm thần kinh, và các ĐTB đuôi gai, hết thảy đều đã có các chức năng chuyên biệt. ĐTB chế tiết ra các sản phẩm gồm lysozym, các men proteaza trung tính, các enzym hydrolaza acid, acginaza, vô số các thành phần bổ thể, các enzym ức chế (plasmin, macroglobulin-α_2), các protein có chức năng gắn, (transferrin, fibronectin, transcobalamin II), các nucleozit, cachectin và interleukin I (tác nhân sinh nhiệt). Interleukin I có nhiều chức năng quan trọng, gồm kích thích vùng dưới đồi khởi phát sốt, huy động các bạch cầu từ tủy xương cũng như hoạt hóa các tế bào lympho và BCTT. Cachectin (còn gọi là yếu tố hoại tử u) là một tấc nhân sinh nhiệt, sao lại nhiều tác dụng của interleukin I và đóng một vai trò quan trọng trong bệnh sinh sốc do nhiễm khuẩn gram âm. Nó có thể kích thích sự sản xuất mạnh mẽ hydro peroxyt và các chủng loại oxy độc liên quan bởi ĐTB và BCTT. Hơn nữa, cachectin gây ra các đáp ứng dị hóa của quá trình viêm mạn góp phần làm suy mòn cơ thể do nhiều bệnh mạn tính gây ra.

Các sản phẩm chế tiết khác của ĐTB gồm các sản phẩm chuyển hóa oxy mang tính phản ứng, các lipit có hoạt tính sinh học (các sản phẩm chuyển hóa của acid arachidonic và các yếu tố hoạt hóa của tiểu cầu), một chất hấp dẫn hóa học, các yếu tố điều hòa tổng hợp protein bởi các tế bào khác, các yếu tố kích thích cụm tế bào tủy xương, các yếu tố kích thích sinh sản tế bào xơ non và hệ vi quản, cũng như các yếu tố ức chế sự tái bản tế bào lympho, các u, các virus và một số vi khuẩn *(Listeria monocytogenes)*. Các Đ TB là những tế bào tác nhân then chốt trong việc loại trừ các vi sinh vật trong tế bào. Chúng có năng lực hỗn hợp vào sự tạo thành các tế bào khổng lồ gắn kết với các u hạt trong đáp ứng với một số kích thích viêm nào đó, năng lực này có vai trò quan trọng trong việc loại trừ các vi khuẩn bên trong tế bào và có thể là dưới sự kiểm soát của interferon gama.

ĐTB đóng một vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch. Chúng thao tác kháng nguyên để trình diễn với tế bào lympho, các sản phẩm chế tiết của chúng điều ứng chức năng tế bào lympho, và các ĐTB tham gia hiện tượng tự miễn dịch bằng cách cất dọn các phức hợp miễn dịch và các chất khác có hoạt tính miễn dịch ra khỏi hệ tuần hoàn. Ngoài ra, chúng còn đóng một vai trò trong quá trình lành vết thương, trong việc dọn các tế bào lão hóa và trong quá trình phát sinh các cục vữa xơ động mạch.

CÁC RỐI LOẠN HỆ THỰC BÀO ĐƠN NHÂN. Có nhiều rối loạn của BCTT lan sang cả thực bào đơn nhân. Do vậy, các thuốc nào ngăn chặn việc sản xuất BCTT trong tủy xương thì thường làm giảm bạch cầu đơn nhân trong máu. Giảm BCĐN tạm thời trong máu cũng có thể thấy sau stress hoặc dùng glucocorticoid. Tăng BCĐN thấy kết hợp với

https://tieulun.hopto.org

một số bệnh nhiễm trùng như lao, bệnh do brucella, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp, bệnh sốt vùng núi đá Rocky và sốt rét. Tăng BCĐN còn thấy trong bệnh Kala Azar, các bệnh ác tính, bệnh bạch cầu, các hội chứng tăng sản tủy, thiếu máu tiêu huyết, giảm BCTT mạn vô căn, các bệnh u hạt như bệnh sarcoid, bệnh viêm ruột non cục bộ, và một số bệnh collagen mạch máu. Người mắc bệnh thiếu hụt thụ thể C3 bi BCTT, hội chứng nhiễm trùng hồi quy tăng IgE, hội chứng Chediak-Higashi và các bệnh u hạt mạn tính, hết thảy đều có các khuyết tật trong hệ thực bào đơn nhân cả.

Một số bệnh nhiễm trùng do virus ảnh hưởng đến chức năng thực bào đơn nhân. Chẳng hạn, bệnh cúm có kèm hóa ứng động BCĐN không bình thường. Các thực bào đơn nhân có thể bị nhiễm trùng bởi virus gây thiếu hụt miễn dịch ở người (HIV), và hóa ứng động BCĐN không bình thường và sự thanh thải hồng cầu có bọc IgG không bình thường (sẽ bàn tới ở phần sau) bởi các đại thực bào cũng thấy trong AIDS (xem chương riêng). Chắc là các khuyết tật này của hệ BCĐN-đại thực bào trong AIDS góp phần làm rối loạn điều hòa miễn dịch và làm tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng cơ hội do các vi sinh vật trong tế bào gây ra như *Pneumocytis carinii* và *mycobacterium avium nội tế bào*. Các tế bào lympho T sản xuất ra interferon-gama thúc đẩy sự biểu hiện thụ thể Fc và hiện tượng thực bào cũng như kích thích các BCĐN thực bào sản xuất ra hydro peroxyt. Trong một số bệnh như AIDS chẳng hạn, mức sản xuất interferon-gama có thể là thiếu hụt, còn trong các bệnh khác, như các u lympho tế bào T chẳng hạn, thì người ta cho rằng các đại thực bào lách giải phóng thừa interferon-gama là để gây ra thực bào hồng cầu.

Các khuyết tật đặc hiệu của các tế bào thực bào đơn nhân đã được mô tả trong một số bệnh tự miễn dịch. Ở người bệnh luput ban đỏ rải rác, việc trừ các hồng cầu thuộc bản thân có bọc IgG đánh dấu bằng phóng xạ, được xem là thông qua thụ thể Fc của các thực bào lách, thấy bị ảnh hưởng nghiêm trọng. Những người mắc các bệnh tự miễn khác, mà nét đặc trưng là lắng đọng các phức hợp miễn dịch tại các mô tế bào, như trong hội chứng Sjögren, tăng globuin-huyết hỗn hợp, viêm da dạng herpes và xơ hóa nhiều nơi tuần tiến mạn cũng thấy có các khuyết tật trong chức năng thụ thể Fc như được chứng minh bằng độ thanh lọc hồng cầu có bọc IgG. Về mặt lâm sàng, những người bình thường có các halotyp thường có kết hợp với bệnh tự miễn (nghĩa là HLA - B8/DRW3), cũng thấy có tần số gia tăng hoạt tính chức năng thụ thể Fc đặc hiệu bị khuyết tật, điều này gợi ra rằng khuyết tật này có thể khiến những người có rối loạn di truyền này dễ mắc bệnh phức hợp miễn dịch.

BẠCH CẦU ƯA ACID (BCƯA)

Các BCƯA và BCTT giống nhau về hình thái, về nhiều thành phần tiêu thể, phần lớn các đáp ứng hóa ứng động, về năng lực thực bào và về chuyển hóa oxy hóa. Tuy vậy, vẫn có những khác biệt quan trọng giữa hai typ tế bào này, và người ta còn ít biết đến chức năng tự nhiên của các BCƯA. Các BCƯA có đời sống dài hơn BCTT, và khác BCTT, các BCƯA ở mô tế bào có thể "tái xuất" vao hệ tuần hoàn. Trong phần lớn các bệnh nhiễm trùng, BCƯA không tỏ ra có một vai trò quan trọng nào đo. Tuy vậy, trong các bệnh nhiễm trùng xâm lấn do ký sinh vật, chẳng hạn như giun móc, bệnh sán máng, bệnh giun lươn, bệnh giun chó, giun xoắn, giun chỉ, bệnh sán lá gan, bệnh ấu trùng sán giây thì BCƯA chắc là đóng một vai trò trung tâm trong phòng vệ vật chủ. Các BCƯA còn thấy đi kèm với bệnh hen phế quản, các phản ứng dị ứng ngoài da, và các trạng thái tăng mẫn cảm khác.

Các hạt bắt màu acid mang tính đặc trưng (nhuộm Wright) chứa một số các thành phần độc nhất vô nhị. Nét nổi bật của hạt ưa acid là trong lõi tinh thể của nó gồm một protein giàu acginin (protein cơ bản chính) với hoạt tính men histaminaza có thể có vai trò quan trọng trong phòng vệ của vật chủ chống các ký sinh vật. Các hạt ưa acid còn chứa một men

https://tieulun.hopto.org

peroxidaza duy nhất có nhiệm vụ xúc tác quá trình oxy - hóa nhiều chất bởi hydro peroxyt và có thể tạo thuận lợi cho việc giết chết vi khuẩn.

Men peroxidaza ưa acid, với sự hiện diện của hydro peroxyt và halide khởi phát tế bào bón chế tiết in vitro, và do vậy có thể góp phần vào quá trình viêm. Các chất khác tìm thấy trong BCƯA gồm các phần tử protein mang ion dương, một số gắn với heparin và làm giảm hoạt tính chống đông của nó. Bào tương ưa acid chứa protein tinh thể Charcot - Leyder, một tinh thể hai hình tháp sáu cạnh được mô tả lần đầu tiên trong bệnh bạch cầu và sau đó trong đờm người bệnh hen, nó là enzym photpholipaza tiêu thể và có thể có nhiệm vụ hạn chế độc tính của một số photpholipit tiêu thể. BCƯA còn chứa một độc tố thần kinh mạnh. Là vì người có hội chứng tăng BCƯA trong máu và tăng BCƯA trong dịch não tủy biểu hiện nhiều triệu chứng thần kinh đủ loại, nên người ta cho rằng độc tố thần kinh của BCƯA có thể đóng một vai trò quan trọng trong bệnh của hệ thần kinh trung ương.

Nhiều yếu tố tăng cường chức năng của BCƯA trong phòng vệ vật chủ. Chẳng hạn, tác nhân thúc đẩy sự kích thích BCƯA dẫn xuất từ tế bào T tăng cường năng lực của các BCƯA để giết các ký sinh vật. Yếu tố hóa ứng động của BCƯA dẫn xuất từ tế bào bón của phản vệ (ECFa) làm tăng con số các thụ thể bổ thể BCƯA và làm tăng khả năng giết ký sinh vật của BCƯA. Ngoài ra, các yếu tố kích thích cụm tế bào của BCƯA do đại thực bào sản xuất ra, có thể không chỉ làm tăng sản xuất BCƯA trong tủy xương mà còn có thể hoạt hóa các BCƯA để giết các ký sinh vật.

TĂNG BCƯA TRONG MÁU. Sự hiện diện của trên 500 BCƯA trong một microlit máu là thường gặp trong nhiều cơ sở điều trị, ngoài các bệnh do ký sinh vật. Nguyên nhân phổ biến nhất làm tăng BCƯA trong máu có thể là các phản ứng dị ứng với thuốc như iôt, aspirin và sulfonamit chẳng hạn. Các bệnh dị ứng như sốt mùa, hen, và eczêma thường có kèm tăng BCƯA trong máu. Tăng BCƯA-máu cũng gặp trong các bệnh collagen huyết quản (nghĩa là viêm khớp dạng thấp, viêm mạc tăng BCƯA, viêm mạch máu dị ứng, và bệnh u hạt chẳng hạn) và các bệnh ác tính (bệnh Hodgkin, bệnh nhiễm nấm), cũng như hội chứng nhiễm trùng hồi quy tăng IgE (hội chứng Job) và các bệnh u hạt mạn; cơ chế gây tăng BCƯA trong các bệnh này không được rõ. Sự gia tăng BCƯA kịch tính nhất xảy ra trong các hội chứng tăng BCƯA, gồm hội chứng Locfflev, bệnh bạch cầu thể ưa acid và hội chứng tăng BCƯA vô căn (số BCƯA lên tới 50.000 hoặc 100.000/microlit).

Hội chứng tăng BCƯA vô căn được xem là một nhóm không đồng nhất các rối loạn có một nét chung là tăng BCƯA máu dai dẳng không rõ nguyên nhân và kèm rối loạn hệ các cơ quan, gồm tim, hệ thần kinh trung ương, thận, phổi, đường dạ dày ruột và da. Tủy xương có dính líu tới hết thảy các đối tượng này song nặng nề nhất là các biến chứng vào tim và hệ thần kinh trung ương. BCƯA được tìm thấy trong các mô tế bào liên hệ và người ta cho rằng chúng làm thương tổn mô tế bào do lắng đọng tại chỗ các protein ưa acid gây độc như protein ưa acid mang ion dương và protein cơ bản ưa acid chiếm ưu thế. Trong tim, những thay đổi giải phẫu bệnh gây nghẽn mạch có thể dẫn tới xơ hóa nội tâm mạc và gây ra bệnh nội tâm mạc và cơ tim hạn chế. Người ta cho rằng những thay đổi giải phẫu bệnh lý tương tự góp phần làm thương tổn các mô tế bào của các hệ cơ quan khác. Mặc dầu cơ chế làm tăng BCƯA chưa rõ song người ta đã chứng minh trị liệu bằng glucocorticoid thường tạo ra các đợt lui bệnh. Ở bệnh nhân không đáp ứng với glucocorticoid, một tác nhân gây độc tế bào như hydroxyurê chẳng hạn, đã được sử dụng có kết quả làm hạ thấp số BCƯA trong máu ngoại vi và cải thiện rõ rệt tiên lượng bệnh. Các tiếp cận trị liệu nội khoa tích cực và ngoại khoa cũng được dùng tới khi xử lý các bệnh nhân có biến chứng tim mạch.

https://tieulun.hopto.org

GIẢM BCƯA TRONG MÁU. Tình huống này xảy ra khi có stress, như trong nhiễm khuẩn cấp tính chẳng hạn, và sau khi dùng glucocorticoid. Cơ chế làm giảm BCƯA trong nhiễm khuẩn cấp tính thì chưa rõ song nó không phụ thuộc glucocorticoid nội sinh là vì nó diễn ra trong các con vật sau khi cắt bỏ hoàn toàn tuyến thượng thận. Không thấy có phản ứng bất lợi của giảm BCƯA trong máu.

CHẨN ĐOÁN LABÔ VÀ XỬ LÝ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG THỰC BÀO

Bắt đầu là đếm và làm công thức bạch cầu máu ngoại vi rồi làm tủy đồ, tiếp theo là làm test steroit đánh giá dự trữ tủy xương, đếm các tế bào trong máu lưu hành dạt vào thành huyết quản và đánh giá khả năng này (test nội độc tố). Có thể đánh giá quá trình viêm in vivo bằng một test cửa sổ da Rebuck, bằng cách tiến hành thử nghiệm năng lực bạch cầu tích tụ tại một vết thương nông và năng lực bám dính vào một vỏ thủy tĩnh. Thử nghiệm độ thanh lọc in vivo các hồng cầu có bọc IgG là một biện pháp hữu ích giám sát hệ BCĐN - thực bào (hệ liên võng nội mô). Các test in vivo đánh giá sự ngưng tạp, sự bám dính, hóa ứng động, khả năng thực bào, khử hạt và hoạt tính diệt khuẩn (đối với tụ cầu vàng) sẽ giúp chỉ ra các thương tổn tầm tế bào hoặc tầm thể dịch đặng sau đó nhận ra đặc trưng ở tầm phân tử. Các thiếu hụt của chuyển hóa oxy-hóa được thử nghiệm sàng lọc bằng mực xanh nitơ tetrazolium (NBT: Nitroblue tetrazolium) dựa vào khả năng các sản phẩm của chuyển hóa oxy hóa biến NBT dạng hòa tan mầu vàng thành formazan màu xanh đen, là một chất liệu không hòa tan kết tủa bên trong tế bào và có thể quan sát được bằng hiển vi quang học. Các phương diện khác của chuyển hóa oxy hóa BCTT đánh giá bằng định lượng superoxyt và hydroxyt được sản xuất ra.

Phương diện quan trọng nhất trong xử lý người bệnh là đánh giá xem người bệnh thường có đáp ứng chậm với quá trình viêm không. Do vậy, các biểu hiện lâm sàng có thể là không rõ rệt mặc dầu đang có nhiễm trùng tràn lan, và bao giờ cũng phải nghĩ tới các bệnh nhiễm trùng ít gặp ở người bệnh. Các dấu hiệu sớm của nhiễm trùng đòi hỏi phải được xử lý khẩn trương và tích cực bằng các kháng sinh và dẫn lưu các ổ apxe. Dùng kháng sinh dài ngày thường là cần thiết và các trường hợp nhiễm trùng nặng có nguy cơ đe dọa tính mạng cần được truyền bạch cầu hàng ngày, các biện pháp này có thể là hữu ích mặc dầu còn đang nhiều tranh cãi. Với người mắc các bệnh u hạt mạn, thì dự phòng bằng kháng sinh (Trimethroprim - Sulfamethoxazol) có thể giảm được nguy cơ nhiễm trùng nặng. Cần phẫu thuật để dẫn lưu triệt để các ổ apxe trong phổi, gan và xương. Liệu pháp glucocorticoid ngắn ngày đã tỏ ra hữu ích trong xử lý các u hạt trong bệnh u hạt mạn (CGD). Các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng interferon-gama có thể sửa chữa được các khuyết tật hóa sinh và chức năng ở một số người mắc bệnh CGD. Vệ sinh răng miệng tích cực làm giảm nhưng không loại trừ triệu chứng khó chịu do bệnh viêm lợi, bệnh quanh răng và loét aphtơ gây ra; đánh răng dùng xà phòng hydro-peroxyt-natribicacbonat cải thiện được bệnh nhễm nấm candida da niêm mạc cũng giúp ích cho một số bệnh nhân. Ketoconazol đã làm cải thiện ngoạn mục bệnh nấm candida da-niêm mạc ở người bệnh có hội chứng Job. Việc điều trị phục hồi chức năng tạo tủy ở người bệnh giảm BCTT do sản xuất kém gồm androgen, glucocorticoid, lithi và liệu pháp ngăn chặn miễn dịch - Kết quả nghiên cứu dùng các yếu tố kích thích cụm tế bào hạt và đại thực bào gợi ra triển vọng dùng các tác nhân này trong xử lý một số hình thái giảm BCTT. Về mặt lý thuyết thì có thể ghép tủy để chữa được một số khuyết tật thực bào bẩm sinh. Tuy vậy, các biến chứng của ghép tủy xương vẫn còn là vấn đề và điều trị tích cực bằng nội khoa có thể giúp cho nhiều người bệnh có rối loạn chức năng thực bào vẫn tồn tại nhiều năm mà không có bệnh nhiễm trùng nguy hiểm nào.

Việc nhận dạng các khuyết tật gen đặc hiệu ở một số người bệnh có rối loạn chức năng thực bào khiến liệu pháp gen là một khả năng hấp dẫn trong tương lai.

https://tieulun.hopto.org

10. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG Ở VẬT CHỦ BỊ TỔN HẠI MIỄN DỊCH(*)

ĐỊNH NGHĨA. Những người bệnh thiếu sức đề kháng với nhiễm trùng vì lý do thiếu hụt một trong vô số các cơ chế phòng vệ vật chủ thì được gọi là "vật chủ đã bị tổn hại". Những thuật ngữ khác như "vật chủ không bình thường", "vật chủ bị suy giảm miễn dịch", hoặc "bệnh nhân bị tổn hại miễn dịch" cũng thường được sử dụng song đều mang các sắc thái khác nhau. Hai thuật ngữ sau cùng chỉ đích danh một quần thể nhỏ các vật chủ bị tổn hại mà sự thiếu hụt nghiêm trọng trong hoạt tính chống vi khuẩn có liên quan đến đáp ứng miễn dịch có khuyết tật của họ.

Phòng vệ vật chủ bị thiếu hụt có thể do nhiều yếu tố khác nhau gây ra, gồm các rối loạn di truyền, bệnh song song tồn tại, chấn thương, nghiện rượu, thiếu dinh dưỡng hoặc trị liệu dùng thuốc. Các thuốc thường gây thiếu hụt phòng vệ nhiều nhất cho vật chủ là các tác nhân gây độc tế bào và glucocorticoid, được dùng để điều trị các u ác tính, các rối loạn tạo keo mạch máu, và các cơ quan ghép. Ngày nay, ngày càng có nhiều bệnh có thể được khống chế hoặc chữa khỏi nhờ giải phẫu phức tạp và triệt để, nhờ ghép các vật thể lạ hoặc dùng các thuốc gây độc tế bào hoặc chống viêm mạnh. Là vì các biến chứng không do nhiễm trùng như xuất huyết, tăng urê-máu hoặc thải mảnh ghép được xử lý ngày càng có hiệu quả nên bệnh nhiễm trùng đang trở thành mối đe dọa lớn đến chất lượng và thời lượng cuộc sống của nhiều quần thể bệnh nhân khác nhau.

CÁC CƠ CHẾ PHÒNG VỆ CỦA VẬT CHỦ.

Các cơ chế phòng vệ chống vi khuẩn (bảng 10-1) gồm các hệ phức tạp tương tác với nhau bảo vệ vật chủ khỏi bị các vi khuẩn nội sinh hay ngoại sinh tấn công. Mức độ một người bệnh trở thành nhạy cảm một cách bất thường với bệnh nhiễm trùng do môi trường vi khuẩn này thì tùy thuộc cơ chế đã bị tổn hại, tùy thuộc mức nghiêm trọng của các rối loạn sinh lý và tùy thuộc các tương tác của chúng. Chẳng hạn, như trong các trường hợp có dị thường riêng rẽ thì tình trạng thiếu hoàn toàn IgA hay thành phần bổ thể C9 trong huyết thanh có thể sẽ ít hoặc chẳng có ảnh hưởng gì đến tính nhạy cảm với nhiễm trùng cả. Ngược lại, các dị thường riêng biệt như thiếu hoàn toàn BCTT trong máu lưu hành, IgG hoặc thành phần bổ thể C3 trong huyết thanh có thể dẫn tới các bệnh nhiễm trùng hồi quy và nguy kịch. Tương tự, các thiếu hụt một phần trong các cơ chế phòng vệ vật chủ có thể có ảnh hưởng khác nhau đến khả năng bị nhiễm trùng, tùy thuộc cơ chế đặc hiệu nào đó, tùy thuộc mức độ và sự hiện diện những dị thường cùng tồn tại nào đó.

Bảng 10-1. Các cơ chế phòng vệ vật chủ

Các hàng rào vật lý và hóa học:
Tính toàn vẹn hình thái của da, các màng niêm mạc
Các cơ vòng
Nắp thanh quản
Dòng chế và tiết bình thường
Vi khuẩn chí nội sinh
Độ acid dịch vị
Đáp ứng viêm
Các tế bào thực bào trong máu lưu hành
Bổ thể
Các chất trung gian thể dịch khác (bradykinin, hệ tiêu fibrin, dòng thác acid arachidonic)
Hệ liên võng nội mô
Các thực bào trong các mô tế bào
Đáp ứng miễn dịch
Các tế bào lympho T và các sản phẩm hòa tan của chúng
Các tế bào lympho B và các globulin miễn dịch

Một mức giảm BCTT ít nhất trong máu lưu hành 25 phần trăm của giới hạn dưới bình thường hoặc nồng độ IgG huyết thanh giảm 50 phần trăm của giới hạn dưới bình thường thì thường là được chấp nhận và không gây trở ngại gì nếu cả hai tình huống

(*) *Vật chủ bị tổn hại miễn dịch : immunocompromised host.*

https://tieulun.hopto.org

này đều là dị thường riêng rẽ và nhất thời. Nếu số BCTT giảm như thế đồng thời có một khuyết tật quan trọng trong da hoặc màng niêm mạc diễn ra trong một thời gian dài thì bệnh nhiễm trùng gây biến chứng chắc sẽ xảy ra nhiều hơn.

Điều quan trọng là phải nhận diện được các cơ chế phòng vệ vật chủ đặc hiệu hoặc không đặc hiệu nào đã bị tổn hại thì mới thiết kế được các chiến lược lâm sàng hữu hiệu nhằm dự đoán khả năng khởi phát bệnh nhiễm trùng và các vi khuẩn khả nghi nhất; nhằm đưa ra một cách tiếp cận chẩn đoán thích hợp; và nhằm vạch ra kế hoạch điều trị và dự phòng tối ưu.

Tuy vậy, muốn đạt tới kết quả đó, chỉ hiểu biết các cơ chế phòng vệ vật chủ không thôi không đủ, mà cần bổ sung bằng các kinh nghiệm lâm sàng về từng quần thể bệnh nhân riêng biệt. Là vì có nhiều tính phức tạp trong các cơ chế phòng vệ vật chủ chưa được hiểu biết đầy đủ nên không thể đoán chắc là hết thảy các quần thể bệnh nhân có cùng mức độ thiếu hụt trong việc chống lại vi khuẩn (như được đánh giá bằng các kỹ thuật labô hiện nay) đều diễn biến giống nhau. Chẳng hạn, những người nhiễm virus cự bào thấy các tiền sử miễn dịch học cũng tương tự, về một số phương diện nào đó, như những người mắc hội chứng liệt kháng (AIDS) trong các giai đoạn đầu. Tuy vậy, tính nhạy cảm của hai quần thể này với các bệnh nhiễm trùng cơ hội có nguy cơ tử vong thì lại rất khác nhau, nhóm liệt kháng nhạy cảm hơn nhiều.

CÁC HÀNG RÀO VẬT LÝ VÀ HÓA HỌC. Các hàng rào vật lý và hóa học (bảng 10-1) là một bộ phận của một hệ phức tạp các cơ chế phòng vệ vật chủ tương tác với nhau; chúng đóng vai trò then chốt trong việc ngăn ngừa khỏi bị các vi khuẩn gây bệnh xâm nhập và bành trướng. Các hàng rào này sử dụng đủ loại các thuộc tính để bảo vệ vật chủ, kể cả tính toàn vẹn hình thái và chức năng của da hoặc các màng niêm mạc, nắp thanh quản, hoặc các cơ vòng; các quá trình hóa học (như độ acid dịch vị, các enzym tụy, các acid béo của da hoặc lysozym); việc loại bỏ các vi khuẩn bằng cơ chế vật lý (như nhu động, loại bỏ các tế bào bong, dòng nước tiểu); và sự cạnh tranh về phía vi khuẩn chí ít độc hại. Bất luận một trong các cơ chế nào nói trên bị ảnh hưởng đều có thể làm tăng nguy cơ bị nhiễm trùng ở vật chủ.

CÁC ĐÁP ỨNG VIÊM. Các tế bào thực bào lưu hành (BCTT, bạch cầu đơn nhân, bạch cầu ưa acid và bạch cầu ưa kiềm) đều xuất sứ từ tủy xương và dựa vào các tín hiệu thích hợp sẽ đi vào tuần hoàn ngoại vi và được phân bố tới các mô tế bào địa phương, nơi đó chúng trở thành nền tảng cho đáp ứng viêm. Việc huy động các tế bào thực bào từ dòng máu là một quá trình phức tạp dính líu đến sự ngưng tập các thực bào, bám dính vào nội mô mạch máu, lọt qua các khoang nội mạc và di chuyển đến các vị trí mô tế bào cục bộ. Một đáp ứng viêm hữu hiệu tùy thuộc năng lực tế bào bám dính, biến dạng, rồi di động và đáp ứng với một tín hiệu hóa học bằng chuyển động nhằm thẳng mục tiêu. Các chất trung gian thể dịch tác động đến các cấu trúc tại chỗ theo các cách có thể giúp các tế bào thực bào tới được đủ loại các mục tiêu: một ví dụ là dòng thác bổ thể (nhất là C3a và C5a) có một ảnh hưởng đến các khoang chức năng giữa các tế bào nội mô. Các chất trung gian thể dịch bao gồm hệ bổ thể, dòng thác acid arachidonic, các hệ phát sinh kinin và các sản phẩm tế bào như interleukin 1 và yếu tố loại tử u, các peptit vi khuẩn, hoặc các nội độc tố cũng thúc đẩy sự di chuyển của các tế bào thực bào nhắm tới mục tiêu. Một khi đã tới được ổ nhiễm trùng rồi, tế bào thực bào có thể bám dính vào vi khuẩn, ăn nó và tiêu hóa nó, nhất là nếu vi khuẩn đã được các kháng thể hoặc các sản phẩm bổ thể opsonin-hóa. Có đủ hoại các vi khuẩn, cả nấm nữa, đã bị các BCTT giết chết bằng cách đó.

HỆ LIÊN VÕNG NỘI MÔ. Các vi khuẩn lưu hành bị quét sạch khỏi dòng máu bởi các tế bào thực bào mô xuất xứ từ các tế bào đơn nhân trong máu lưu hành. Các tế bào thực bào này gồm các đại thực bào trong gan (tế bào Kupffer), lách, hạch bạch huyết, phổi (đại thực bào phế nang), thận (tế bào màng nâng cuộn mao mạch), và não (tế bào đệm). Các hoạt tính chống vi khuẩn của các bạch cầu đơn nhân và đại thực bào này chịu ảnh hưởng mạnh mẽ của các opsonin như IgG hoặc C3b chẳng hạn, chúng làm tăng mức ăn phần tử nhỏ, và của vô số các chất trung gian hòa tan trước hết là do các bạch cầu đơn nhân sản xuất ra. Hiệu năng của hệ liên võng nội mô còn chịu ảnh hưởng của các đặc tính của từng chủng vi khuẩn giúp chúng chống cự lại cơ

https://tieulun.hopto.org

chế thực bào, sự hợp nhất tiêu thể-thực bào thể (toxoplasma) hoặc sự vô hiệu hóa bên trong tế bào thực bào (leishmania).

Đáp ứng miễn dịch. Các thành phần tế bào quan trọng của đáp ứng miễn dịch là các tế bào lympho T và lympho B. Các tế bào này được phân bố khắp cơ thể trong dòng máu và tại các mô tế bào. Chúng tương tác với nhau theo một cách rất phức tạp giữa chúng với nhau và với các bạch cầu đơn nhân, các đại thực bào, các globulin miễn dịch và dòng thác bổ thể. Các tế bào lympho T là những thành viên quan trọng của hệ miễn dịch qua trung gian tế bào. Chúng chế tiết vô số các cytokin ảnh hưởng đến tình trạng chức năng của các tế bào lympho T khác, các tế bào lympho B, các bạch cầu đơn nhân và các đại thực bào để thủ tiêu nhiễm trùng, và tham gia trực tiếp trong các phản ứng gây độc tế bào chống lại các tế bào u, các tế bào không hòa hợp HLA (kháng nguyên bạch cầu người) và một số các tế bào vật chủ nhiễm virus. Các tế bào lympho B và tế bào tương chế tiết các kháng thể đặc hiệu có các vai trò quan trọng trong việc thủ tiêu một số bệnh nhiễm trùng. Năng lực các bạch cầu đơn nhân và đại thực bào ăn là giết chết vô số vi khuẩn, nấm và động vật nguyên sinh tăng lên là nhờ các lymphokin được tế bào lympho T phóng thích ra, nhất là interferon gama. Việc tạo ra hiện tượng opsonin hóa, vô hiệu hóa hoặc các kháng thể diệt vi khuẩn cũng có thể bị ảnh hưởng sâu sắc bởi tác dụng điều hòa của các lympho T đối với tế bào lympho B.

BỆNH CĂN VÀ BỆNH SINH NHIỄM TRÙNG.

Ở các vật chủ đã bị tổn hại, sự xuất hiện các bệnh nhiễm trùng phản ánh tương tác giữa các cơ chế phòng vệ vật chủ mang tính miễn dịch hoặc không mang tính miễn dịch đã bị hư tổn với môi trường vi sinh nội sinh và ngoại sinh. Các yếu tố làm thay đổi vi khuẩn chí thì cũng có một ảnh hưởng quan trọng đến các cơ quan mà chắc là gây ra bệnh. Các yếu tố như vậy bao gồm liệu pháp chống vi khuẩn, các thủ thuật xâm phạm cơ thể hay chấn thương, ăn hay hít phải các chất liệu nhiễm trùng và cả chính việc nhập viện. Tuy vậy, typ nhiễm trùng nào xuất hiện thì thường là hậu quả của các hư tổn đặc hiệu trong các cơ chế phòng vệ vật chủ. Có vô số các quá trình có thể tạo điều kiện tiền đề cho nhiễm trùng trở thành nghiêm trọng bằng cách gây tổn hại cho các hàng rào giải phẫu và vật lý của phòng vệ vật chủ. Chẳng hạn, da và các màng niêm mạc có thể bị sự xâm lấn của u hoặc hoại tử của u làm thủng hoặc thiểu năng huyết quản vì viêm động mạch hoặc xơ vữa động mạch, do chấn thương như bỏng, bị ép hoặc sang chấn; do tia xạ hóa hóa trị liệu gây độc tế bào; do da bong vì uống thuốc; hoặc do các thủ thuật như chọc tĩnh mạch hay giải phẫu. Đường hô hấp có thể trở thành nơi bị nhiễm trùng nếu các hàng rào giải phẫu của nó bị phá vỡ: nắp thanh quản có thể không còn khả năng bảo vệ đường hô hấp dưới nữa nếu ý thức của người bệnh bị suy giảm hoặc trong khi đặt ống nội khí quản hay tiến hành soi phế quản. Năng lực người bệnh đẩy các vi khuẩn ra ngoài có thể bị ảnh hưởng một cách bất lợi bởi nhiễm trùng, u hoặc các thuốc làm suy giảm ý thức hay ngăn chặn phản ứng ho; do phá vỡ năng lực chuyển vận của lông rung niêm mạc vì một rối loạn mang tính di truyền của các đơn vị phụ lông rung (như hội chứng Kartagener chẳng hạn) hoặc do khói thuốc hay các độc tố hít phải, các thuốc gây mê hoặc liệu pháp gây độc tế bào; hoặc do tắc nghẽn đường thở vì một khối u, một dị vật, một hạch lympho phì đại. Đường dạ dày-ruột có thể trở thành một hàng rào kém hữu hiệu chống lại sự xâm nhập của các vi khuẩn nếu tính acid của dịch vị bị triệt tiêu do một phẫu thuật hoặc một liệu pháp kháng acid (các bệnh nhiễm trùng do Salmonella và các trực khuẩn gram âm khác là một hậu quả đặc biệt); hoặc nếu niêm mạc của nó bị trợt do thương tổn u hoặc liệu pháp gây độc tế bào, đặc biệt ở những người bệnh giảm BCTT. Tắc ruột hay tắc đường mật do u, chít hẹp hay sỏi gây ra sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho các vi khuẩn nội sinh hay từ bên ngoài dễ dàng xâm nhập các mô tế bào liên hệ và thường tràn vào dòng máu. Đường sinh dục tiết niệu có thể trở thành cửa ngõ cho các bệnh nhiễm trùng xâm nhập nếu niêm mạc của nó bị trợt do u, tia xạ hoặc liệu pháp gây độc tế bào hoặc có tắc nghẽn đường tiết niệu. Suy thận có kèm thiểu niệu hoặc vô niệu khiến hệ sinh dục tiết niệu mất năng lực tống ra ngoài các vi khuẩn và ngăn cản tác dụng chống vi khuẩn của chính nước tiểu. Việc đặt các dị vật vào niệu đạo trong khi tiến hành luồn catête hay soi bàng quang sẽ tạo thuận lợi cho các vi khuẩn từ bên ngoài xâm nhập vào đường tiết niệu. Bất cứ một địa điểm nào của cơ thể cũng đều có thể trở thành một nơi nhiễm trùng nếu mô tế bào đã bị mất sức sống hoặc các

https://tieulun.hopto.org

dị vật đã bị vi khuẩn bám dính hoặc bị nhiễm trùng do trực tiếp xâm nhập. Các u máu, mô tế bào hoại tử, các ổ nhồi máu, các van tim bị canxi-hóa và các cơ cấu thay thế (khớp, van tim, hoặc các thiết bị đặt vào hệ thần kinh trung ương) thì đặc biệt dễ bị nhiễm khuẩn.

Các khuyết tật trong hoạt động chống viêm và miễn dịch giúp các bệnh nhiễm trùng, mà bình thường ra bị nhanh chóng tiêu diệt, thì giờ đây lại tiến triển và gây ra bệnh có biểu hiện quan trọng về mặt lâm sàng. Các khuyết tật về số lượng và chất lượng này có thể do một rối loạn bẩm sinh, một bệnh mắc phải là cơ sở hoặc do dùng thuốc điều trị. Nhiều typ khuyết tật đặc hiệu thấy có kèm các biến chứng nhiễm trùng rất hay gặp hoặc nặng.

CÁC RỐI LOẠN BẠCH CẦU. Các hậu quả lâm sàng của rối loạn bạch cầu tùy thuộc dòng bạch cầu nào bị ảnh hưởng về số lượng và chức năng và tùy thuộc thời lượng rối loạn chức năng (bảng 10-2). Giảm BCTT (dưới 1800 BCTT trong 1 micorlit) là khuyết tật thường gặp nhất trong số các cơ chế phòng vệ chống viêm của vật chủ.

Bảng 10-2. Các bệnh nhiễm trùng có kèm các khuyết tật phổ biến trong đáp ứng viêm hoặc đáp ứng miễn dịch.

Khuyết tật của vật chủ.	Ví dụ về bệnh hay liệu pháp đi kèm các khuyết tật.	Các tác nhân bệnh căn thường gặp của nhiễm trùng.
ĐÁP ỨNG VIÊM.		
Giảm BCTT	Các bệnh máu ác tính, hóa trị liệu gây độc tế bào, thiếu máu bất sản tủy	Vi khuẩn gram âm. Tụ cầu vàng, các chủng Candida, các chủng Aspergillus
Hóa ứng động	Hội chứng Chediak - Higashi - Hội chứng Job thiếu dinh dưỡng năng lượng - protein	Tụ cầu vàng. Liên cầu sinh mủ. Hemop. inffuenzae. Vi khuẩn gram âm.
Thực bào (tế bào)	Luput ban đỏ rác rải, bệnh bạch cầu mạn thể tủy, thiếu máu hồng cầu khổng lồ	Phế cầu, Hemophilus influenzae.
Cắt lách		Hem. influenzae, phế cầu, liên cầu khác, DF-2, Babesia microti
. Khuyết tật giết vi khuẩn	Bệnh u hạt mạn	Các vi khuẩn và nấm có men catalaza: Tụ cầu, E.coli, các chủng Klebsiella, trực khuẩn mủ xanh, candida, Aspegi llus, nocardia
	Hội chứng Chediak-Higashi	Tụ cầu vàng, liên cầu sinh mủ
HỆ BỔ THỂ		
C3	Bệnh gan bẩm sinh, luput ban đỏ rải rác	Tụ cầu vàng - phế cầu. Các chủng Pseudomonas, proteus
C5	Bẩm sinh	Các chủng Neisseria, trực khuẩn gram âm
C6, C7, C8	Luput ban đỏ rải rác bẩm sinh	Màng não cầu, lậu cầu

https://tieulun.hopto.org

Con đường chuyển hóa phụ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH	Bệnh hồng cầu liềm	Phế cầu, các chủng Salmonella
Thiếu hụt/rối loạn chức năng tế bào lympho T	Bất sản tuyến hung, giảm sản tuyến hung, bệnh Hodgkin, sarcoid, bệnh phong thể củ	Listeria monocytogenes, các chủng mycobact, candida, aspesgillus, cryptococcus, herpes simplex, herpes zoster
	Hội chứng liệt kháng (AIDS)	Pneumocystis cari, virus cự bào, herpes simplex, mycobacterium nội tế bào cryptococcus, candida
	Bệnh nấm da - niêm mạc	Các chủng Candida
	Thiếu hụt men purin nucleosit photphorylaza	Nấm, virus
Thiếu hụt/rối loạn chức năng tế bào B	Vô gama globulin - máu gắn với của X của Bruston, vô gamaglobulin - máu, bệnh bạch cầu thể lympho mạn, u tủy, rối loạn globulin - máu	Phế cầu, các liên cầu khác, H.influenzac màng não cầu, tụ cầu vàng, Klebsiella pneumoniae, E.coli, giardia lamblia, pneumocyctis carinii, virus ruột
	Thiếu hụt IgM đơn thuần	Phế cầu, H.influenzac, E.coli
	Thiếu hụt IgA đơn thuần	Roi trùng, viêm gan virus, phế cầu hemophilus influenzae
Thiếu hụt/rối loạn chức năng hỗn hợp tế bào T - tế bào B	Giảm gama globulin - máu nhiều thể thường gặp	Pneumocystics carinii, vurus cự bào, phế cầu, H influenzae, các vi khuẩn khác đủ loại
	Thất điều - giãn mao mạch	Phế cầu, H influenzae, tụ cầu vàng, Rubella, roi trùng
	Thiếu hụt miễn dịch nặng hỗn hợp	Nấm candida albicans, P.carinii, thủy đậu, rubella, virus cự bào
	Bệnh Wiskott - Aldrich	Các bệnh nhiễm trùng như trong các dị thường tế bào B, tế bào T

Khi số lượng BCTT còn dưới 1000 trong một microlit, thì có sự gia tăng tuần tiến nguy cơ nhiễm trùng do vi khuẩn và nấm và giảm tuần tiến trong định khu các dấu hiệu và các triệu chứng viêm. Nguy cơ nhiễm trùng gia tăng một cách nguy hiểm nếu số BCTT ngoại vi xuống dưới 500 trong một microlit đặc biệt khi xuống dưới 100/microlit: Mức độ giảm và thời lượng giảm BCTT cũng là những thông số quan trọng ảnh hưởng đến sự phát sinh nhiễm trùng. Giảm BCTT có thể xảy ra vì lý do suy chức năng tủy, do phá hủy tại ngoại vi hoặc do tế bào bị "cầm tù". Các nguyên nhân thường gặp nhất gây giảm BCTT là hóa trị liệu gây độc tế bào, sự xâm lấn ung thư vào tủy xương, thiếu máu bất sản và các phản ứng đặc ứng với thuốc.

Rối loạn chức năng BCTT cũng có thể dẫn tới một điều kiện tiền đề quan trọng cho nhiễm trùng nặng. Rối loạn chức năng có thể là một biểu hiện rối loạn bẩm sinh như bệnh u hạt mạn hay hội chứng Chediak - Higashi chẳng hạn. Các glucocorticoid và nhiều chế độ trị liệu hóa học khác có thể làm giảm cả số lượng lẫn chức năng các BCTT máu lưu hành. Giảm tế bào lympho trong máu ở người lớn được định nghĩa là dưới 1000 tế bào lympho trong một microlit. Các hậu quả lâm sàng của giảm lympho - máu tùy thuộc loại lympho nào thiếu hụt. Bất luận

https://tieulun.hopto.org

số lượng toàn phần tế bào lympho là bao nhiêu song các bệnh nhiễm trùng nặng vẫn có thể xảy ra nếu có thiếu hụt nghiêm trọng hoặc tế bào lympho T hoặc lympho B. Thiếu hụt đáng kể tế bào lympho T hỗ trợ (<200/microlit) thì sẽ có các hậu quả đặc biệt nghiêm trọng về nhiễm trùng. Các nguyên nhân thường gặp nhất giảm tế bào lympho - máu là các bệnh ác tính về máu, liệu pháp glucocorticoid, dùng globulin kháng lympho, các thuốc gây độc tế bào và nhiễm trùng do một số virus như virus cự bào chẳng hạn và HIV. Giảm tế bào lympho máu bẩm sinh cũng có những hậu quả nghiêm trọng.

Rối loạn chức năng tế bào lympho có thể tạo điều kiện tiền đề cho nhiễm trùng nguy hiểm, cả trong trường hợp số lượng vẫn bình thường. Nguyên nhân thường gặp nhất làm rối loạn chức năng tế bào lympho là liệu pháp glucocorticoid hoặc dùng các thuốc gây độc tế bào.

CÁC RỐI LOẠN GLOBULIN MIỄN DỊCH. Giảm sản xuất các globulin miễn dịch chức năng, nhất là IgG có thể làm tăng đáng kể nguy cơ dễ mắc bệnh nhiễm khuẩn. Những người bệnh nào giảm đáng kể IgG (thường là dưới 200 đến 300mg/DL) thì hay bị nhiễm trùng hồi quy do các vi khuẩn có vỏ bọc nhất là phế cầu, H. influenzae và màng não cầu, và do một số động vật nguyên sinh (Pneumocystis carinii và gardia lamblia). Thiếu hụt IgA đơn độc có thể dẫn tới các bệnh nhiễm trùng hô hấp hay toàn thân do vi khuẩn (nhất là nếu đi kèm thiếu hụt IgG_2) cũng như bệnh roi trùng ruột hoặc viêm gan nặng do virus. Một số ít trường hợp thiếu hụt IgM đơn độc được thông báo là cũng có kèm các bệnh nhiễm trùng nặng, đặc biệt, do các vi khuẩn gram âm như màng não cầu, chẳng hạn. Về mặt lâm sàng, các nguyên nhân quan trọng gây thiếu hụt hoặc rối loạn chức năng globulin miễn dịch bao gồm các rối loạn bẩm sinh và mắc phải như các bệnh ác tính (u tủy nhiều nơi, bệnh bạch cầu mạn thể lympho) bệnh hồng cầu hình liềm và cắt lách (bảng 10-2).

CÁC RỐI LOẠN BỔ THỂ. Hậu quả tình trạng thiếu hoàn toàn các protein bổ thể chức năng tùy thuộc thành phần bổ thể nào thiếu hụt (bảng 10-2). Thiếu hụt C1 hoặc C3 thường thấy kèm nhiễm trùng do phế cầu, còn thiếu hụt C5, C6, C7 hoặc C8 có thể dẫn tới tái phát nhiễm trùng do màng não cầu hoặc lậu cầu. Những thiếu hụt nghiêm trọng nhất là do các rối loạn mang tính di truyền, đành rằng có những báo cáo thiếu hụt có ý nghĩa ở bệnh nhân luput ban đỏ rải rác, xơ gan hoặc cắt lách.

CẮT LÁCH. Lách chứa số lượng lớn tế bào lympho B, bạch cầu đơn nhân và đại thực bào và là một địa điểm quan trọng cho các đáp ứng miễn dịch độc lập với tế bào T. Lách có một vai trò quan trọng trong cơ chế thực bào của các vi khuẩn được opsonin-hóa trong máu lưu hành. Sau cắt lách, trẻ nhỏ có nguy cơ cao dễ bị nhiễm trùng ào ạt do phế cầu, H. influenzae, màng não cầu và các vi khuẩn gram âm DF-2 dễ nhạy cảm. Người lớn cắt lách cũng có nguy cơ gia tăng mắc các bệnh nhiễm trùng này, nhất là trong 3 năm đầu sau giải phẫu. Người bệnh cắt lách có thể xuất hiện nhiễm trùng ào ạt có động vật nguyên sinh trong hồng cầu như plasmodium malariae và babesia chẳng hạn.

CHẨN ĐOÁN.

Trong việc xử lý người bệnh bị tổn hại, các nhà lâm sàng phải thừa nhận rằng các quá trình chẩn đoán nhiễm trùng đòi hỏi cần có chú ý đặc biệt, cần kiên trì và tài năng. Những người bệnh này lúc đầu thường có các biểu hiện có thể là tế nhị hoặc không điển hình. Hết thảy các bệnh nhiễm trùng đều có thể trở thành nguy kịch chỉ trong một thời gian rất ngắn ở nhiều người bệnh, thành thử cần được phát hiện kịp thời ngay khi có các dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên hoặc các kết quả labô khác thường. Việc chẩn đoán phải được tiến hành mau lẹ, dùng các test cho kết quả sớm nhất. Việc thăm khám phải toàn diện để tìm đúng tác nhân gây bệnh cần điều trị và giảm tới mức tối thiểu các thuốc không cần thiết có khả năng gây nhiễm độc. Phổ các tác nhân bệnh căn thường là rộng nên các test chẩn đoán cần đáp ứng yêu cầu này. Dựa trên hiểu biết các yếu tố khiến người bệnh tổn hại, các vi sinh vật hay đi kèm các khuyết tật đặc biệt trong phòng vệ vật chủ, và tiền sử từng người bệnh, nhà lâm sàng sử dụng các kết quả labô phải xem xét liệu có cần tiến hành các test nhận dạng các vi sinh vật bất thường như vi khuẩn, nấm, virus, giun sán, động vật nguyên sinh hoặc các vi sinh vật khác. Thường thì nên có một mô hình chuẩn thực để đánh giá các hội chứng lâm sàng thường gặp (như viêm phổi, sốt cao, viêm màng não) ở những đối tượng này, có thay đổi sao cho thích hợp với từng tình huống cụ thể. Chẳng hạn,

https://tieulun.hopto.org

khi một người bệnh nhiễm HIV có số lượng tế bào lympho T hỗ trợ (T4 dương hay CD4 dương) dưới 200 đến 300 trong 1 microlit, và nhất là khi tụt xuống dưới 100, thì một triệu chứng ho nhẹ và sốt cũng phải được khẩn trương và tích cực xem xét là vì viêm phổi do pneumocystis hay virus cự bào chắc là có nhiều khả năng xảy ra so với người nhiễm HIV có số lượng T4 bình thường. Những người được ghép thận được biết là có nguy cơ rất cao dễ bị nhiễm khuẩn vết mổ và nhiễm khuẩn đường tiết niệu trong tháng đầu sau khi mổ, còn nhiễm trùng cơ hội do virus nấm và động vật nguyên sinh thì xuất hiện nhiều hơn trong hai đến sáu tháng sau. Triệu chứng sốt trong tháng đầu sau mổ phải được đánh giá khẩn trương nhằm trước hết vào vết mổ và đường tiết niệu, trong khi cũng triệu chứng đó xảy ra nhiều tháng sau thì phải xem xét khả năng nhiễm trùng do động vật nguyên sinh, nấm hoặc virus.

Người mắc bệnh bạch cầu hay u lympho cần đặc biệt được đánh giá khả năng biến chứng do vi khuẩn hoặc nấm khi số BCTT tụt xuống dưới 100 trong 1 microlit (lúc thường tiên đoán được dựa vào các đặc tính dược động học của chế độ trị liệu bằng hóa dược).

ĐIỀU TRỊ

Đối với người bệnh có tổn hại, điều trị các biến chứng nhiễm trùng phải bao gồm việc dẫn lưu các ổ mủ, dùng các thuốc kháng khuẩn đặc hiệu, và nếu có thể, phục hồi các cơ chế chống vi khuẩn đã bị thiếu hụt: Các biện pháp bao gồm truyền huyết tương tươi để tăng các thành phần bổ thể, dùng globulin miễn dịch trong huyết thanh để phục hồi nồng độ IgG và ngừng dùng các thuốc ngăn chặn miễn dịch (như các glucocorticoid hay các thuốc gây độc tế bào) để lập lại các cơ chế miễn dịch qua trung gian tế bào hoặc phục hồi sản xuất BCTT. Ở một số người bệnh giảm BCTT, có thể làm tăng hay phục hồi BCTT tạm thời bằng cách sử dụng các yếu tố kích thích quần thể tế bào hoặc truyền khối bạch cầu, hoặc phục hồi vĩnh viễn bằng ghép tủy xương. Người bệnh phải được lựa chọn cẩn thận đặng giúp cho các biện pháp này có hiệu quả thực sự.

Liệu pháp chống vi khuẩn theo kinh nghiệm thì rõ là thích hợp cho một số quần thể bệnh nhân. Chẳng hạn, đợt sốt mới phát sinh ở bệnh nhân giảm BCTT thì thường do nhiễm trùng do vi khuẩn, và liệu pháp dùng các kháng sinh phổ rộng nhằm chống lại các vi khuẩn cả gram âm lẫn gram dương, trước khi có kết quả nuôi cấy, có thể cứu vãn được tình trạng nguy kịch. Việc dùng kháng sinh phối hợp có tác dụng hiệp đồng chống lại các vi khuẩn gây nhiễm trùng tỏ ra có hiệu lực làm giảm nguy cơ nhiễm trùng và tử vong do nhiễm khuẩn ở người bệnh giảm BCTT nhiều hơn so với liệu pháp chỉ dùng một loại kháng sinh hay phối hợp kháng sinh không có tác dụng hiệp đồng. Ví dụ phối hợp như vậy gồm Vancomycin, ticarcillin với amikacin hoặc ceftazidine với amikacin. Việc dùng amphotericin B theo kinh nghiệm cho người bệnh giảm BCTT có sốt tỏ ra không đáp ứng sau nhiều ngày điều trị chống vi khuẩn là một tập quán phổ biến và có thể làm giảm tử vong do bội nhiễm nấm.

DỰ PHÒNG NHIỄM TRÙNG

Với các bệnh nhân đã có tổn hại thì có thể ngăn ngừa được một số typ bệnh nhiễm trùng bằng cách tránh làm thương tổn các hàng rào thực thể, tăng cường các cơ chế phòng vệ vật chủ, giảm thiểu việc tiếp xúc với các tác nhân gây bệnh mới và ngăn chặn sự cư trú của các vi khuẩn. Việc dùng các thủ thuật xâm phạm cơ thể như chọc tĩnh mạch nhiều lần, luồn các catête vào tĩnh mạch ngoại vi và thông nước tiểu phải được giảm thiểu hoặc tránh hoàn toàn. Các thủ thuật giải phẫu chỉ nên thực hiện khi không thể dừng được và phải được tiến hành với thái độ thận trọng: tăng cường các cơ chế phòng vệ vật chủ có thể thực hiện trực tiếp ở một số nhóm người bệnh. Chẳng hạn, có thể tiêm globulin huyết thanh với mục đích dự phòng cho những bệnh nhân giảm globulin gama trong máu; dùng globulin miễn dịch của những người đã được tăng miễn dịch với bệnh thủy dậu zoster có thể ngăn ngừa hoặc giảm nhẹ được bệnh do virus thủy đậu - zoster sau khi bị nhiễm trùng cấp diễn; gây miễn dịch bằng các vaccin chống phế cầu, Hemophilus và màng não cầu có thể giúp ích cho những người bệnh lâm vào tình cảnh có nguy cơ đặc biệt như sau cắt lách chẳng hạn.

Duy trì một trạng thái dinh dưỡng tối ưu sẽ cải thiện được các cơ chế miễn dịch tế bào và giúp chóng lành vết thương. Phần lớn các phương pháp khác nhằm tăng cường tính miễn dịch qua trung gian tế bào đã bị suy giảm đều tỏ ra vô hiệu về mặt lâm

https://tieulun.hopto.org

sàng.

Các yếu tố kích thích quần thể tế bào là một giải pháp hứa hẹn trong phục hồi số BCTT và ngăn ngừa nhiễm trùng ở các đối tượng giảm BCTT song còn cần nghiên cứu thêm. Giảm nguy cơ lây chéo tại bệnh viện có thể thực hiên được bằng các kỹ thuật đơn giản là yêu cầu nhân viên phải rửa tay trước khi tiếp xúc với bệnh nhân và cách ly thích hợp tránh lây nhiễm các vi sinh vật như virus herpes - zoster, trực khuẩn lao hoặc các vi khuẩn gram âm nhờn kháng sinh. Các biện pháp nghiêm ngặt hơn như kiểm tra tính tiệt khuẩn của thức ăn và nước uống không được chứng minh là hữu ích hoặc có hiệu quả làm tăng tỉ lệ sống sót, mặc dầu các biện pháp này sẽ làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng cho những người bệnh giảm nặng bạch cầu hạt kéo dài. Ngăn chặn các vi khuẩn và nấm nội sinh là một khái niệm quan trọng là vì chúng gây trên 80 phần trăm các bệnh nhiễm trùng ở người bệnh ung thư có giảm BCTT. Tiệt khuẩn đường ruột hoặc dùng kháng sinh toàn thân với mục đích dự phòng được chứng minh là biện pháp nhất thời hữu ích cho bệnh nhân giảm BCTT nhưng không nên duy trì quá vài tuần. Dùng kháng sinh dài ngày dự phòng một số bệnh nhiễm trùng đặc biệt nào đó có tần số xuất hiện rất cao cho một số quần thể bệnh nhân nào đó có thể là hoàn toàn cần thiết. Dùng trimethroprim - sulfamethaxole hoặc khí dung pentamidin chống bệnh viêm phổi do pneumocystis carinii cho bệnh nhân AIDS hoặc bệnh bạch cầu cấp thể lympho là một ví dụ hùng hồn.

11. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG MẮC TẠI BỆNH VIỆN

CÁC ĐỊNH NGHĨA.

Các bệnh nhiễm trùng mắc tại bệnh viện được định nghĩa là các bệnh nhiễm trùng xảy ra ở những bệnh nhân sau khi vào viện mà vào lúc nhập viện thì chưa biểu hiện và chưa ủ bệnh. Những bệnh nhiễm trùng tại bệnh viện chỉ biểu hiện sau khi ra viện cũng nằm trong định nghĩa này. Mặc dầu có nhiều trong số các bệnh nhiễm trùng này có thể dự phòng được, song một số thì không thể, nên thuật ngữ *nhiễm trùng tại bệnh viện* không đồng nghĩa với *bệnh nhiễm trùng do thày thuốc gây nên*, là để chỉ một bệnh nhiễm trùng do thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị, như đặt một catête vào niệu đạo hay luồn vào tĩnh mạch chẳng hạn gây ra. *Các bệnh nhiễm trùng cơ hội* xảy ra ở những người bệnh mà các cơ chế phòng vệ vật chủ đã bị tổn hại, thì thường do các tác nhân nhiễm trùng mà bình thường ra không gây bệnh cho người khỏe mạnh. Nhiều bệnh nhiễm trùng cơ hội do các vi khuẩn của chính người bệnh gây ra (*nhiễm trùng "bản địa"*) và thường khó tránh vì chúng có liên quan đến các khuyết tật trong hàng rào niêm mạc hoặc đến các cơ chế phòng vệ khác của vật chủ thay vì các nguy cơ có thể ngăn ngừa được của môi trường.

BỆNH CĂN VÀ DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mới mắc và cái giá phải trả. Các bệnh nhiễm trùng tại bệnh viện xảy ra trong 2 đến 10 phần trăm (trung bình 5 phần trăm) trong số các bệnh nhân điều trị tại các bệnh viện đa khoa. Tỷ lệ nhiễm trùng cao nhất được báo cáo từ các bệnh viện thành phố hoặc các bệnh viện tuyến ba, trong khi tỷ lệ các bệnh nhiễm trùng này thấp hơn rất nhiều tại các bệnh viện cộng đồng (bệnh viện huyện). Sự khác biệt này có vẻ là do tại bệnh viện tỉnh và thành phố tỷ lệ các bệnh nặng (bệnh cơ bản) cao hơn và cũng phản ánh việc sử dụng các thủ thuật làm xâm phạm cơ thể và các test chẩn đoán ở các bệnh viện này cũng nhiều hơn.

Tính trung bình, các bệnh nhiễm trùng tại bệnh viện có tỷ lệ tử vong 1 phần trăm và góp phần vào tử vong ít nhất 3 phần trăm nữa. Do vậy, con số các bệnh nhiễm trùng tại bệnh viện được ước tính là 2 triệu mỗi năm tại Hoa Kỳ và gây ra chừng 20.000 tử vong và góp phần vào tử vong của số bệnh nhân thêm vào là 60.000. Nhiễm trùng tại bệnh viện làm tăng thêm 7,5 triệu ngày điều trị và gây tốn kém cho quỹ y tế quốc gia chung trên 1 tỷ đô la.

Các vi khuẩn gây bệnh. Các vi khuẩn gram âm dẫn đầu bảng liệt kê này. Ý nghĩa thống kê của chúng phần lớn là do vai trò của chúng trong nhiễm trùng đường tiết niệu, song các vi khuẩn gram âm cũng có vai trò quan trọng tại các nơi khác. Có nhiều vi khuẩn loại này, đặc biệt là trực khuẩn mủ xanh và Klebsiella chỉ cần điều kiện dinh dưỡng tối

https://tieulun.hopto.org

thiểu và có khả năng tạo nên các nguồn dự trữ vi khuẩn trong môi trường "vô trí" của bệnh viện cũng như ở bệnh nhân - Trong phần lớn các trường hợp, hiện tượng nhờn kháng sinh trong số các trực khuẩn gram âm là do tiếp nhận plasmid được gọi là *các yếu tố nhờn* (R factors - risistance factors). Các plasmid của yếu tố R gồm ADN hình vòng nằm ngoài thể nhiễm sắc đóng vai trò trung gian trong hiện tượng nhờn kháng sinh bằng cách mã hóa các enzym nào làm mất hoạt tính của thuốc hoặc bằng cách làm thay đổi các hệ thống dính líu đến việc chiếm lấy kháng sinh. Nhiều thuộc tính của plasmid tạo ra một mối quan tâm lớn về sức khỏe cộng đồng:

(1) Hiện tượng nhờn với nhiều kháng sinh thường là gắn với cùng một yếu tố R.

(2) Hiện tượng chuyển yếu tố R có thể diễn ra thông qua các chủng, thậm chí các nhóm trực khuẩn gram âm;

(3) Các đoạn gen nhỏ mã hóa đối với một enzym duy nhất làm mất hoạt tính kháng sinh đã được sáp nhập vào các plasmid khác nhau đã lan truyền trong nhiều nhóm trực khuẩn gram âm.

Một số các trực khuẩn gram âm (phần lớn thường là *Enterobacter*, *Trực khuẩn mủ xanh*, và *Serratia*) đã tạo ra một cơ chế nhiễm sắc thể bổ sung của hiện tượng nhờn các thuốc penicillin và cephalosporin, nghĩa là tạo ra các enzym beta - lactamaza. Vì lý do việc gia tăng sản xuất ra các enzym này là do tiếp xúc với các kháng sinh có vòng bêta - lactam (nhất là các cephalosporin thế hệ mới), nên việc sử dụng tràn lan các kháng sinh này tại các bệnh viện tạo ra áp lực chọn lọc làm xuất hiện các chủng gram-âm khó trị này.

Trong số các cầu khuẩn gram dương, thì *Tụ cầu vàng*, tai họa những năm 1950 và đầu những năm 1960, đến nay vẫn còn là chủng gây bệnh nguy hiểm nhất. Trong thập kỷ vừa qua, người ta đã ghi nhận một sự gia tăng đáng báo động các tụ vầu vàng kháng methicilin (MRSA), nhất là ở những người bệnh thiểu lực có bị tổn hại miễn dịch tại các đơn vị điều trị tích cực. Các chủng này, nói chung, nhờn tất cả các kháng sinh nhóm bêta-lactam và thường là nhờn erythromycin, clindamycin, và cả aminoglycozid nữa. Với các bệnh nhiễm trùng nặng do các chủng này gây ra, thì vancomycin được xem là kháng sinh hàng đầu. Các kháng sinh khác có hoạt tính kháng MRSA gồm rifampin, ciprofloxacin, và trimethroprim - sulfamethoxazol. Hiện tượng dung nạp vi khuẩn (các vi khuẩn chỉ bị các thuốc kháng khuẩn ức chế chứ không bị giết chết), thì thường là nằm trong số các chủng *tụ cầu vàng* được phân lập và có thể đòi hỏi phải dùng phối hợp các kháng sinh diệt khuẩn trong các bệnh nhiễm trùng nặng, như viêm nội tâm mạc chẳng hạn. Các liên cầu khuẩn nhóm D từ lâu được thừa nhận là một vi khuẩn gây bệnh quan trọng trong các trường hợp nhiễm trùng đường tiết niệu tại bệnh viện đang nổi lên như một vi khuẩn gây bệnh quan trọng nhất là ở các bệnh nhân đã được dùng cephalosporin phổ rộng (mà các cầu khuẩn đường ruột đều nhờn như nhau).

Phổ các vi khuẩn được thừa nhận là các tác nhân gây bệnh quan trọng tại bệnh viện đang bành trướng mạnh mẽ. Các nhiễm trùng cơ hội do các vi khuẩn có độc lực thấp gây ra (tụ cầu ngoài da, JK dạng bạch hầu) và nấm (Aspergillus, candida và các tác nhân gây bệnh nấm niêm mạc) đã trở thành tầm thường. Các virus đường hô hấp, nhất là virus hợp bào hô hấp và virus cúm ngày càng được thừa nhận là gây bệnh đáng kể tại bệnh viện.

Các virus truyền bệnh khác trong máu (virus viêm gan, virus gây thiếu hụt miễn dịch ở người- HIV, virus cự bào) đang là mối quan tâm của nhân viên y tế cũng như người bệnh.

Sự lan truyền các vi khuẩn gây bệnh tại bệnh viện. Tiếp xúc với nhân viên tại bệnh viện vẫn là cách lan truyền chính của các vi khuẩn gây bệnh tại bệnh viện và động tác rửa tay của nhân viên vẫn là giải pháp chính. Các phương thức truyền bệnh khác ít quan trọng hơn bao gồm không khí, theo đó lan truyền các bệnh như thủy đậu và lao; và tiếp xúc với các nguồn ô nhiễm của môi trường. Môi trường "vô trí" của bệnh viện thường không phải là nguồn lây bệnh. Tuy vậy, các ổ chứa trong môi trường đã được chứng minh là có tầm quan trọng hàng đầu gây ra các bệnh nấm trong các cụm bệnh nhân như nấm aspergillus vì hít phải các bào tử có trong bụi và các chất liệu chịu lửa và trong các vụ dịch viêm phổi do Legionella.

Các yếu tố vật chủ. Tuổi và bệnh cơ bản của người bệnh, tính toàn vẹn của các bề mặt da và niêm mạc và tình trạng các cơ chế phòng vệ miễn dịch

https://tieulun.hopto.org

của người bệnh là các yếu tố chính quyết định cả tỷ lệ lẫn tiên lượng các bệnh nhiễm trùng lây nhiễm tại bệnh viện.

CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG LÂY CHÉO THƯỜNG GẶP TẠI BỆNH VIỆN.

Nhiễm trùng đường tiết niệu. Chừng 40 phần trăm các bệnh lây chéo tại bệnh viện xảy ra trong đường tiết niệu và thường là hậu quả của việc luồn catête hay dụng cụ vào niệu đạo, bàng quang hoặc thận. Yếu tố thuận lợi thường gặp nhất là đặt catête vào niệu đạo khiến nước tiểu không chảy qua các hàng rào giải phẫu bình thường nên gây nhiễm trùng từ dưới lên. Các cuộc điều tra tại bệnh viện cho thấy 10 đến 15 phần trăm tất cả các bệnh nhân người lớn đã được đặt catête vào đường tiết niệu, mà nhiều trường hợp là không cần thiết. Vì lý do đường tiết niệu là vị trí thông thường nhất bị nhiễm trùng dẫn tới nhiễm khuẩn huyết gram âm, nên cần nhấn mạnh đặc biệt các bước ngăn ngừa nhiễm trùng liên quan đến việc đặt catête như sau:

1. Hạn chế việc sử dụng catête ngoại trừ khi cần thiết: xử lý bí đái hoặc giám sát lượng nước tiểu.
2. Tuân thủ nghiêm ngặt quy tắc vô khuẩn trong khi đặt catête.
3. Duy trì một hệ dẫn lưu kín nước tiểu. Với kỹ thuật đảm bảo có thể giữ nước tiểu vô khuẩn 5 đến 7 ngày.
4. Giữ cho việc thu gom nước tiểu bằng ống thông và túi chứa không bị tắc và ở vào một vị trí thuận lợi.
5. Khi cần lấy mẫu nước tiểu thử nghiệm thì nên dùng kim và bơm tiêm vô khuẩn hút qua ống dẫn thay vì tháo túi đựng ra.
6. Xem xét việc từng đợt thông bàng quang trực tiếp cho các bệnh nhân có nhu cầu như vậy.

Nhiễm trùng vết mổ. Phần lớn các nhiễm trùng vết mổ là do các vi khuẩn được đưa vào các mô tế bào lúc tiến hành giải phẫu. Phần lớn các vi khuẩn gây bệnh xuất phát từ các vi khuẩn chí tại người bệnh, mặc dầu nhân viên phòng mổ đôi khi có thể là nguồn lây nhất là với chủng liên cầu A hoặc tụ cầu vàng. Các yếu tố chính ảnh hưởng đến tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ gồm typ giải phẫu, thời lượng, kỹ năng nhà giải phẫu và tình trạng sức khỏe cơ bản của người bệnh. Những cuộc giải phẫu nào dính líu tới những nơi ô nhiễm, chẳng hạn như ruột hoặc âm đạo thì chắc là dễ bị nhiễm trùng hơn những cuộc giải phẫu tại những nơi vốn vô khuẩn trước khi giải phẫu. Những cuộc giải phẫu kéo dài hoặc những cuộc giải phẫu vẫn còn để lại các mô tế bào đã hết sức sống, các dị vật, hoặc máu tụ thì dễ bị nhiễm trùng sau mổ nhiều hơn. Các yếu tố không thuận lợi của vật chủ gồm tuổi cao, tình trạng dinh dưỡng tồi, sự hiện diện một ổ nhiễm trùng tại nơi khác, đái tháo đường, suy thận và liệu pháp corticoid.

Phần lớn các nhiễm trùng vết mổ biểu hiện rõ từ 3 đến 7 ngày sau khi giải phẫu. Các nhiễm trùng sớm sau mổ (24 đến 48 giờ sau) thường do *liên cầu A* hoặc *vi khuẩn kỵ khí* gây ra. Nhiễm trùng vết mổ do tụ cầu mang tính đặc trưng là biểu hiện rõ 4 đến 6 ngày sau mổ; những trường hợp do trực khuẩn gram âm và vi khuẩn kỵ khí có thể một tuần sau mới rõ. Nếu đã dùng kháng sinh trước và sau mổ thì các biểu hiện nhiễm trùng có thể là muộn. Nhuộm soi đồng thời nuôi cấy các mẫu phẩm thường cung cấp sớm bằng chứng nguyên nhân nhiễm khuẩn sau mổ. Ngoài ra, để hỗ trợ thêm yêu cầu tiệt khuẩn trong phòng mổ và nhấn mạnh đến các kỹ thuật mổ xẻ làm giảm thiểu chấn thương mô tế bào và mất máu, đối với một số trường hợp giải phẫu nên dùng kháng sinh ngắn ngày chung quanh mổ. Các nguyên tắc chỉ đạo việc dùng kháng sinh trong tình huống này gồm:

(1) Bắt đầu cho kháng sinh ngay trước khi mổ nhưng không sớm hơn.

(2) Đảm bảo nồng độ kháng sinh thỏa đáng trong mô tế bào trong một cuộc mổ, cho các liều kháng sinh trong khi mổ nếu cần.

(3) Ngừng dùng kháng sinh với mục đích dự phòng nội trong 24 đến 48 giờ sau mổ.

Các liều kháng sinh ngắn hạn này không tỏ ra ảnh hưởng đến vi khuẩn chí của người bệnh hoặc tạo điều kiện cư trú cho các vi khuẩn nhờn kháng sinh. Cho kháng sinh dài ngày trước hay sau mổ là không cần thiết, lãng phí và có tác hại vì làm tăng nguy cơ nhiễm độc do thuốc hoặc bội nhiễm. Dùng kháng sinh với mục đích dự phòng theo các nguyên tắc nói trên đã giảm được nguy cơ nhiễm trùng trong rất

https://tieulun.hopto.org

nhiều các cuộc giải phẫu mà trước đây, theo truyền thống, thấy kết hợp với nhiều nguy cơ nhiễm trùng kể cả giải phẫu đại tràng và cắt bỏ tử cung qua âm đạo.

Các vết thương không do phẫu thuật thường là những vị trí bị nhiễm trùng tại bệnh viện như bỏng, các vết loét do nằm, và các ổ loét ngoài da do bệnh làm tắc tĩnh mạch hoặc động mạch gây ra. Nói chung, các vi khuẩn gây bệnh cũng tương tự như trong nhiễm trùng vết mổ, ngoại trừ bỏng thường bị bội nhiễm do *trực khuẩn mủ xanh* gây ra, và các ổ loét vùng chậu nhỏ và các chi dưới thường chứa vi khuẩn có trong phân.

Viêm phổi. Nhiễm trùng đường hô hấp dưới là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trong số các bệnh nhiễm trùng tại bệnh viện mặc dầu đứng hàng thứ ba mắc bệnh sau nhiễm trùng đường tiết niệu và nhiễm trùng vết thương. Tác nhân gây bệnh chính là các trực khuẩn gram âm và *tụ cầu vàng*, tất cả các chủng này đều có một đặc trưng là gây hoại tử phế quản phổi. Các vi khuẩn này thường tới được đường hô hấp dưới do hít phải từ họng thay vì do lan truyền qua đường máu. Điều này nhất quán với điều quan sát là vi khuẩn chỉ ở họng người bệnh ốm nặng ngày càng chứa nhiều trực khuẩn gram âm - Có 3 cơ sở ở bệnh viện thường có biến chứng nhiễm trùng phổi:

(1) Người bệnh hôn mê mà phản xạ ho đã kém hiệu lực.

(2) Người bệnh có bệnh cơ bản là bệnh phổi hoặc suy tim mà các cơ chế làm sạch đường thở đã bị suy giảm, và

(3) Người bệnh phải đặt nội khí quản hoặc thở máy.

Vì lý do điều trị bệnh nhiễm trùng phổi mắc tại bệnh viện bằng kháng sinh thường không hiệu quả, nên việc dự phòng được xem là đặc biệt quan trọng- Đặt người bệnh hôn mê ở tư thế người đang bơi hay tư thế Gatch để khỏi hít vào phổi là một biện pháp cơ bản. Điều trị suy tim xung huyết sẽ cải thiện được hiệu năng của các cơ chế phòng vệ của phổi và giảm được dịch phù phổi có giá trị như một môi trường nuôi cấy tuyệt hảo. Cần nhấn mạnh kỹ thuật tiệt khuẩn khi tiến hành làm sạch khí quản (hút đờm, và các ống dẫn trong máy thở cũng cần giữ sạch). Sự lây lan trực khuẩn lao tại bệnh viện là điều ít xảy ra; tuy vậy, phát hiện các trường hợp lao phổi hoạt động và tiến hành kịp thời cách ly hô hấp và dùng hóa trị liệu thích hợp là các biện pháp chính hạn chế sự lây lan bệnh tại bệnh viện.

Sự lan truyền virus gây bệnh hô hấp tại bệnh viện là chuyện thường xảy ra, song ngoại trừ virus cúm và virus hợp bào hô hấp, còn thì ít khi gây bệnh nặng. Các kết quả nghiên cứu dịch tễ học chỉ ra rằng sự lan truyền các virus do tiếp xúc trực tiếp hay gián tiếp qua bàn tay nhân viên là con đường truyền bệnh quan trọng hơn đường không khí. Khi bệnh cúm A lan truyền trong cộng đồng, việc dự phòng bằng amantadine phải được cứu xét đối với những người bệnh chưa được miễn dịch tại bệnh viện được xem là có nguy cơ cao dễ bị biến chứng của bệnh cúm. Làm gia tăng mức miễn dịch trong nhân viên bệnh viện chắc chắn sẽ làm giảm nguy cơ lan truyền virus cúm tại bệnh viện.

Nhiễm vi khuẩn máu. Mặc dầu sự xâm nhập vào dòng máu có thể xảy ra trong bất cứ bệnh nhiễm trùng nào tại bệnh viện, song canuyn đặt trong mạch máu vẫn là phổ biến nhất và là nguyên nhân dễ dự phòng nhất gây nhiễm vi khuẩn máu và nhiễm nấm-máu tiên phát tại bệnh viện. Hàng năm, tại Hoa Kỳ có hơn 10 triệu người (cứ 4 người nằm viện thì có hơn một) được điều trị truyền tĩnh mạch, và do vậy tuy nhiễm ở mức thấp vẫn được xem là có ý nghĩa quan trọng về mặt lâm sàng. Các bệnh nhiễm trùng liên quan đến liệu pháp truyền dịch chiếm chừng 5 phần trăm tất cả các bệnh nhiễm trùng tại bệnh viện và 10 phần trăm tất cả các lần cấy máu âm tính. Các vi khuẩn gây bệnh thường gặp nhất là *tụ cầu thượng bì*, *tụ cầu vàng*, các trực khuẩn gram âm, và các cầu khuẩn ruột; khi bơm thức ăn chất lượng dinh dưỡng cao qua ống thông dạ dày thì nấm *Candida* có thể là tác nhân gây bệnh quan trọng. Mặc dầu các vi khuẩn có thể xâm nhập vào đường truyền dịch tại bất cứ điểm nào song sự lây nhiễm thường xảy ra nhất vẫn là đường vào qua da nơi đặt canuyn hoặc do thao tác tiếp theo đó và có thể tiếp theo là sự di tản vi khuẩn dọc theo các canuyn vào dòng máu. Đôi khi sự gieo rắc vi khuẩn ở các canuyn theo đường máu cũng có thể xảy ra. Các dịch truyền tĩnh mạch có thể trở thành nhiễm vi khuẩn do bơm thêm thuốc khác vào, hoặc hiếm hơn, trong quá trình sản xuất. Đầu mối khả dĩ làm nhiễm khuẩn

https://tieulun.hopto.org

dịch truyền là tình trạng vi khuẩn - máu do một trong số một vài vi khuẩn gây bệnh gây ra (Enterobater, Klebsiella, Seniatia, trực khuẩn mủ xanh, hoặc Citrobacter...) có thể sinh sản trong các dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa dextroza 5%.

Typ canuyn, vị trí đặt, kỹ thuật khử trùng da và thời gian lưu canuyn đều có ảnh hưởng đến nguy cơ nhiễm vi khuẩn huyết liên quan đến canuyn. Viêm mủ tĩnh mạch, một trong những biến chứng đáng sợ nhất của nhiễm trùng do đặt canuyn thì hầu như chưa được biết tới với các kim tiêm bằng thép. Nên chọn cánh tay làm vị trí luồn catête hơn cẳng chân vì ít gây biến chứng viêm tĩnh mạch hoặc nhiễm khuẩn vi huyết hơn. Nếu nghi có nhiễm trùng do luồn canuyn thì cần tiến hành xét nghiệm vi khuẩn học bán định tính bằng cách lấy đoạn đầu canuyn đem nuôi cấy hay nhuộm gram soi trực tiếp để nhận dạng những người bệnh có đầu canuyn đã bị vi khuẩn cư trú nghiêm trọng có nguy cơ dẫn tới nhiễm vi khuẩn máu hoặc nhiễm nấm máu. Nếu được chăm sóc cẩn thận, thì có thể giữ các catête tĩnh mạch trung tâm dùng để tiêm truyền dài ngày các dung dịch chất béo khỏi bị nhiễm trùng. Tuy vậy, các biến chứng nhiễm trùng, nhất là nhiễm trùng huyết do nấm *candida* không phải hiếm tại các đơn vị điều trị tích cực này. Các catête đặt trong các mạch máu để giám sát huyết áp cũng đặt ra nhiều vấn đề nguy cơ giống như trong liệu pháp tiêm truyền; ngoài ra, sự hiện diện một catête đặt trong động mạch phổi trong quá trình giám sát nhiễm khuẩn máu cũng có thể làm tăng nguy cơ phát sinh viêm nội tâm mạc.

Vi khuẩn huyết nhất thời tiếp theo các thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị tác động vào miệng, đường hô hấp, đường dạ dày - ruột hoặc đường tiết niệu sinh dục thường không gây nguy hại đối với vật chủ bình thường. Tuy vậy, người có bệnh van tim hay bệnh tim bẩm sinh hoặc lắp van tim giả có thể có nguy cơ viêm nội tâm mạc trong các tình huống nói trên và nên được dùng kháng sinh dự phòng khi phải tiến hành các thủ thuật có nhiều nguy cơ gây nhiễm vi khuẩn huyết. Các thủ thuật này bao gồm nhổ răng, đặt các dụng cụ vào đường tiết niệu, giải phẫu khoang bụng và giải phẫu khác dính líu tới các mô tế bào nhiễm trùng. Đối với những người bệnh lắp van tim giả thì những lời khuyên trên đây cần được ứng dụng rộng rãi. Chi tiết các chương trình dự phòng sẽ được trình bày trong chương viêm nội tâm mạc nhiễm trùng.

CÁC TÁC NHÂN GÂY BỆNH TẠI BỆNH VIỆN CẦN ĐƯỢC CHÚ Ý ĐẶC BIỆT.

Virus gây thiếu hụt miễn dịch ở người (HIV). Sự lây truyền HIV tại bệnh viện đã trở thành một vấn đề gay cấn đối với những người mắc bệnh ưa chảy máu và những người bệnh khác được truyền máu nhiễm HIV song lại ít được đảm bảo tại các cơ sở điều trị khác. Tỷ lệ *hội chứng liệt kháng* (AIDS) trong hàng ngũ nhân viên y tế không nhiều hơn tỷ lệ này trong cộng đồng và nguy cơ nhiễm HIV từ người bệnh đã bị nhiễm bệnh này do thực hiện tiêm chích chưa tới 1 phần trăm. Song, việc thừa nhận số đông người đã bị nhiễm mà chưa có triệu chứng là một nguồn lây và nguy cơ tiềm ẩn đối với các nhân viên y tế có tiếp xúc với máu và một số các dịch thể khác (dịch não tủy, dịch màng phổi, dịch màng bụng, dịch màng tim, dịch ối), khiến các trung tâm kiểm soát bệnh tật đưa ra khuyến cáo phải thận trọng trong khi xử lý các bệnh phẩm như vậy. Người ta trông đợi những "điều phóng xạ phổ quát" này cũng có thể làm giảm nguy cơ nhân viên y tế bị lây nhiễm virus viêm gan B và các virus khác truyền bệnh qua đường máu tại bệnh viện. Những điều phòng xa chung được xem là một điều có ý nghĩa thoát khỏi các phương pháp truyền thống kiểm soát bệnh nhiễm trùng tác động cách tiếp cận này trong việc lan truyền HIV và HBV đối với các nhân viên y tế và ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc các bệnh nhiễm khuẩn tại bệnh viện thì chưa xác định được.

Virus viêm gan B (HBV). Nhiễm virus viêm gan B tại bệnh viện là một nguy cơ đáng kể, chẳng những đối với người bệnh mà còn đối với cả các nhân viên phục vụ người bệnh hoặc xử lý các mẫu máu của họ nữa. Những người bệnh có nguy cơ đặc biệt nhiễm HBV bao gồm những người được truyền máu hoặc tiến hành thẩm phân máu. Việc thử nghiệm sàng lọc các sản phẩm máu phát hiện kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg) đã làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh viêm gan B sau truyền máu và phần lớn các viêm gan sau truyền máu giờ đây là do các virus viêm gan khác (không phải A không phải B). Tuy vậy, việc lan truyền HBV vẫn còn là một vấn đề lưu hành địa phương tại nhiều đơn vị thẩm phân máu và các khoa ung thư.

https://tieulun.hopto.org

Các biện pháp dự phòng cho nhân viên y tế khỏi nhiễm HBV tại bệnh viện bao gồm:

(1) Gây miễn dịch HBV cho tất cả các nhân viên y tế nơi làm việc có nguy cơ cho họ,

(2) Chú ý tỉ mỉ đến các việc phòng xa nhằm hạn chế lan truyền các tác nhân gây bệnh do dùng kim tiêm hay tiếp xúc với thể dịch

(3) Kịp thời gây miễn dịch chủ động-bị động bằng globulin miễn dịch viêm gan B và vaccin HBV cho nhân viên nghi là có nguy cơ mắc viêm gan B (đụng phải mũi kim đã tiêm cho người bệnh).

Bệnh viêm phổi do trực khuẩn Legionella. Viêm phổi Legionella mắc tại bệnh viện thường ảnh hưởng đến các người bệnh có tổn hại miễn dịch. Mặc dầu nước trong tháp nước làm lạnh tại bệnh viện là nguyên nhân gây bệnh cho một số trường hợp, song các vấn đề dịch tễ hoặc bệnh lưu hành quá lâu tại địa phương thì hầu như bao giờ cũng được phát hiện là do nước ở vòi nước nóng bị ô nhiễm nghiêm trọng bởi các chủng legionella. Bệnh lây qua đường hô hấp có thể do khí dung dùng nước trong vòi nước nóng và trong lúc cho thở máy dùng nước này làm ẩm. Vai trò gây bệnh do vòi nước nóng tại bệnh viện bị ô nhiễm được khẳng định là vì khi cho clo vào nước nóng hoặc đun sôi nước nóng này tại bệnh viện thì kết thúc các vụ dịch.

Viêm ruột kết do clotridium difficile. Bội nhiễm do trực khuẩn kỵ khí *C.difficile* là một hậu quả của tình trạng hư biến vi khuẩn chí trong ruột do liệu pháp kháng sinh. Người mắc bệnh viêm ruột kết do C.difficile bài xuất rất nhiều trực khuẩn này và được xem là một mối nguy cho những bệnh nhân khác. Do vậy, các biện pháp dự phòng bệnh đường ruột và việc vệ sinh triệt để các khu bồn tắm của người bệnh có C.difficile là yêu cầu cần thiết.

CÁC BIỆN PHÁP KHỐNG CHẾ.

Kịp kiểm soát nhiễm trùng. Các mục tiêu của kịp này gồm:

(1) Giảm nguy cơ khiến bệnh nhân mắc các bệnh nhiễm trùng tại bệnh viện.

(2) Chăm sóc tốt những người bệnh có nguy cơ truyền bệnh cho người khác, và

(3) Giảm thiểu các nguy cơ nhiễm trùng cho các nhân viên, những người đến thăm và tiếp xúc cộng đồng.

Các nhiệm vụ của kịp kiểm soát nhiễm trùng bao gồm:

(1) Đưa ra các chính sách có thể được thi hành cần thiết cho việc xử lý thích đáng những bệnh nhân mắc các bệnh nhiễm trùng dễ lây lan;

(2) Thành lập một hệ thống giám sát có nhiệm vụ nhận diện những người bệnh có các bệnh nhiễm trùng dễ lây lan, xác định tần số mới mắc và toàn bộ các bệnh nhiễm trùng mắc tại bệnh viện và nêu lên các vấn đề cần nghiên cứu.

(3) Thông tin ngược chiều cho các thày thuốc và các nhân viên khác về các vấn đề được nhận diện và các phát hiện khi giám sát, kể cả tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ;

(4) Liên hệ với nhân viên từ việc chăm sóc, cung ứng trung tâm, công tác quản lý bệnh viện, công tác bảo trì, kho thuốc, và các dịch vụ khác trong bệnh viện nhằm đảm bảo cho việc kiểm soát tình trạng nhiễm trùng của môi trường phải được duy trì thỏa đáng;

(5) Giáo dục nhân viên về các kỹ thuật thích nghi nhằm ngăn ngừa việc lây lan nhiễm trùng;

(6) Thông tin cho nhân viên về các dịch vụ y tế nhằm đảm bảo việc gây miễn dịch thỏa đáng cho các nhân viên trong bệnh viện và chăm sóc nhân viên khi phải tiếp xúc với một bệnh có khả năng lây lan; và

(7) Giám sát việc sử dụng kháng sinh và tính nhạy cảm của các vi khuẩn gây bệnh thường gặp tại bệnh viện.

Nói chung thì một chương trình kiểm soát hữu hiệu các bệnh nhiễm trùng có thể làm giảm tỷ lệ lây chéo tại bệnh viện tới một phần ba.

Dự phòng. Các nguyên lý cơ bản của việc rửa tay giữa các lần khám bệnh nhân, việc cách ly thích đáng những người bệnh mang các vi khuẩn gây bệnh và việc áp dụng các phương pháp dịch tễ học để nhận diện và khắc phục các nguồn truyền bệnh nhiễm trùng vẫn là hòn đá thử vàng nhằm ngăn ngừa các bệnh lây chéo tại bệnh viện.

PHÒNG BỆNH CHO NHÂN VIÊN Y TẾ. Y học dự phòng cũng áp dụng cho nhân viên y tế. Công

https://tieulun.hopto.org

tác phòng bệnh cho nhân viên phải duy trì một chương trình giám sát nhân viên tránh mắc các bệnh truyền nhiễm như bệnh lao chẳng hạn và cung cấp việc gây miễn dịch được chỉ định cho người lớn. Nhân viên nào, cả nam lẫn nữ, chắc sẽ phục vụ các phụ nữ có thai phải được thử kháng thể chống rubêon và, nếu nghi ngờ, phải được tiêm chủng trước khi được phân công phục vụ trong khu vực này. Gây miễn dịch chống HBV phải được chỉ định cho tất cả các nhân viên thường phải làm nhiệm vụ lấy máu xét nghiệm hoặc tiếp xúc trực tiếp với các bệnh nhân

Gây miễn dịch chống bệnh cúm hàng năm nên được khuyến khích để vừa giảm nguy cơ lây lan bệnh cúm cho các bệnh nhân tại bệnh viện vừa để giảm số nhân viên nghỉ ốm về mùa đông.

Nhân viên y tế nào đang có các bệnh nhiễm trùng có nhiều nguy cơ lây lan phải ngừng tiếp xúc với người bệnh trong giai đoạn lây lan. Nguy cơ các mụn mủ thường không được đánh giá đúng mức và người ta thường quên rằng việc tiếp xúc với các thương tổn như vậy có thể làm phát sinh bệnh thủy đậu sau khi tiếp xúc với người mắc bệnh herpes zoster.

Chừng một phần trăm các bác sĩ và các nha sĩ mang virus viêm gan B (HBV) mà không có triệu chứng gì. Mặc dầu có nhiều trường hợp lây bệnh từ nhân viên y tế sang bệnh nhân đã được nhận diện song phần lớn nhân viên y tế nhiễm HBV đã tỏ ra ít có cơ hội lây sang người bệnh. Cần khuyến khích các nhân viên y tế chú ý đặc biệt đến vệ sinh cá nhân, rửa tay và đeo găng khi phải làm các thủ thuật gây chảy máu hoặc tiếp xúc với các màng niêm mạc.

Nếu thực hiện được những điều này thì các hoạt động gần gũi người bệnh không cần bị hạn chế. Chẳng có bằng chứng nào nói rằng nhân viên y tế nhiễm HIV lại có nguy cơ đổ bệnh cho bệnh nhân cả.

SÀNG LỌC TRƯỚC KHI VÀO VIỆN. Một người bệnh đang có một bệnh truyền nhiễm cấp tính hay nghi đang ở thời kỳ ủ bệnh thì không nên cho vào viện trừ phi giai đoạn lây lan đã qua. Việc sàng lọc các bệnh truyền nhiễm trong lúc nhập viện là đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhi và các bệnh nhân được nhận vào khoa ung thư hay ghép cơ quan là những khoa có thể tập trung những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Những bệnh nhiễm trùng thường được xem là ít quan trọng như thủy đậu hay sởi, chẳng hạn, thì có thể trở thành nguy hại đối với các bệnh nhân này.

CÁCH LY. Các biện pháp cách ly vừa làm mất thì giờ vừa tốn kém và có thể cản trở các hoạt động chăm sóc thiết yếu cho người bệnh nếu áp dụng quá nghiêm ngặt. Chỉ nên thực hiện cách ly cần thiết và thời gian ngắn nhất đồng thời vẫn phải được chăm sóc tốt. Hiện nay có nhiều hệ thống cách ly thường được sử dụng:

(1) Một hệ thống chỉ cách ly bảy bệnh và các chăm sóc dự phòng, mỗi loại được thiết kế để phòng ngừa một bệnh truyền nhiễm như "hô hấp", "đường ruột", hoặc "vết thương và da", chẳng hạn;

(2) Một hệ thống liệt kê từng bệnh hoặc tác nhân gây bệnh riêng rẽ cùng các biện pháp cách ly cá nhân đặc hiệu;

(3) Một hệ xử lý hết thảy các chất của cơ thể được xem là có nguy cơ truyền bệnh (các biện pháp phòng ngừa chung).

Những khác biệt về dân số bệnh nhân và tầm cỡ và chức năng bệnh viện có thể là những yếu tố quan trọng quyết định hệ thống (hay tổ hợp các hệ thống) nào thích hợp nhất với hoàn cảnh một bệnh viện.

Nếu các biện pháp dự phòng tỏ ra thất bại không ngăn chặn được nhiễm trùng lây lan ở một bệnh nhân thì nên xem xét các nguyên lý cách ly sau đây:

(1) Ngăn ngừa việc truyền bệnh sau này hoặc bằng cách cách ly người bệnh, hoặc nếu điều kiện người bệnh cho phép, thu xếp cho ra viện.

(2) Nhận dạng tất cả mọi khả năng tiếp xúc với bệnh nhiễm trùng này và xác định nguy cơ và mức tiếp xúc của chúng.

(3) Nếu có sẵn các biện pháp dự phòng thì đem áp dụng cho những người có khả năng tiếp xúc.

(4) Lập một kế hoạch ngăn ngừa sự lan truyền tác nhân gây nhiễm trùng từ những người nghi có tiếp xúc sang các bệnh nhân khác và sang nhân viên. Kế hoạch này phải bao gồm dịch tễ học của bệnh truyền nhiễm đang theo dõi, hiệu quả và tính khả thi của các biện pháp khống

https://tieulun.hopto.org

chế và các hậu quả có thể có của sự lây truyền sau này.

Các phương pháp thường được những người có nguy cơ tiếp xúc sử dụng để hạn chế sự lan truyền cấp ba các bệnh truyền nhiễm bao gồm:

(1) Cho bệnh nhân ra viện sớm nếu có thể được

(2) Thu xếp cho nhân viên phục vụ khỏi tiếp xúc với người bệnh trong giai đoạn còn lây lan, và

(3) Cùng tập hợp những người bệnh nghi tiếp xúc và nhân viên để điều trị trong một đơn vị dịch tễ học. Dẫu việc thu gom như vậy là một việc nặng nề song nó vẫn là một biện pháp chính khống chế các dịch thủy đậu và ỉa chảy khỏi bùng nổ tại bệnh viện.

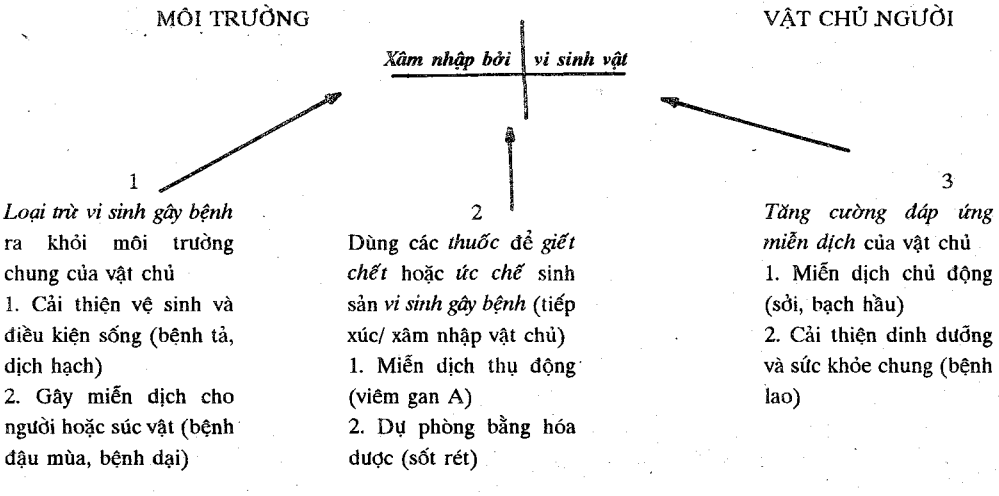
TIÊN LƯỢNG.

Phần lớn các bệnh nhiễm trùng mắc tại bệnh viên là các bệnh của tiến bộ y học, và chiều hướng y học hiện đại không ngừng vươn tới các kỹ thuật tinh xảo, cả về chẩn đoán lẫn điều trị, khiến có điều chắc là nguy cơ người bệnh bị lây chéo tại bệnh viên sẽ còn tiếp tục gia tăng. Mặt khác, nhiều yếu tố thúc đẩy các bệnh lây chéo tại bệnh viện đã được nhận dạng, và các giải pháp khống chế chúng cũng đã được triển khai. Gây ý thức cho nhân viên trong bệnh viện thực thi các giải pháp này, chẳng hạn như rửa tay, giữ vô khuẩn catête, và hạn chế sử dụng các kháng sinh, vẫn còn là một thử thách to lớn.

12. GÂY MIỄN DỊCH

"Phòng bệnh hơn chữa bệnh", một phương châm quen thuộc có từ lâu đời vẫn còn nguyên giá trị đối với người thày thuốc thời nay và không ở đâu giá trị hơn lĩnh vực các bệnh nhiễm trùng. Hình 12-1 mô tả ba cách tiếp cận chính đối với dự phòng nhiễm trùng. Trong các cách tiếp cận này, việc loại trừ vi sinh vật gây bệnh ra khỏi môi trường chung của vật chủ và việc tăng cường đáp ứng miễn dịch của vật chủ đối với sự xâm nhập của tác nhân gây bệnh, cho đến nay là hai cách tiếp cận có hiệu quả to lớn nhất. Gây miễn dịch chủ động là tác động thông qua cả hai chiến lược này.

Hình 12-1. Các cách dự phòng bệnh nhiễm trùng. Ví dụ về các bệnh nhiễm trùng chịu ảnh hưởng đáng kể được ghi trong các ngoặc đơn.



Chỉ một loại vaccin dùng đúng cách đã có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong trong cả một quần thể mà lợi ích thì vượt xa những gì một người thày thuốc bỏ công sức ra hành nghề có thể hy vọng trong cả cuộc đời. Chẳng hạn, ở Hoa Kỳ, người ta ước tính trong vòng 20 năm kể từ khi được cấp giấy

https://tieulun.hopto.org

phép, vaccin sởi đã phòng ngừa được 52 triệu trường hợp, 5210 tử vong và 17.370 trường hợp chậm khôn.

CÁC NGUYÊN LÝ GÂY MIỄN DỊCH

GÂY MIỄN DỊCH CHỦ ĐỘNG. Gây miễn dịch chủ động có hiệu quả vì nó tắc động qua hệ miễn dịch thích nghi, mang tính đặc hiệu đối với một tác nhân gây nhiễm trùng và có ký ức miễn dịch lâu dài và tạo cho vaccin có khả năng bảo vệ suốt cả đời. Các yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sự xuất hiện các vaccin có hoạt tính và hữu ích gồm: (1) Số lượng và tính ổn định của các kháng nguyên chủ chốt có dính líu đến tính độc hại của các vi sinh vật; (2) Vai trò của tính miễn dịch cục bộ được xem là đối lập với tính miễn dịch toàn thể trong việc bảo vệ chống lại nhiễm trùng bằng cách dùng các vaccin tiêm hoặc uống; (3) Khả năng các kháng nguyên vaccin kích thích một đáp ứng vật chủ lâu dài giống tính miễn dịch tự nhiên; (4) Tính an toàn của vaccin; và (5) sự thiết lập các cơ chế hữu hiệu đảm bảo việc cung cấp vaccin và phù hợp với các chiến lược gây vaccin trong các quần thể có nguy cơ.

Tính đa dạng kháng nguyên đã làm hạn chế việc sản xuất các vaccin có hiệu lực chống rhinovirus và là một vấn đề chính trong việc thiết kế chế tạo một vaccin chống lại virus gây bệnh liệt kháng (HIV) ở người. Các yếu tố khác cũng làm hạn chế việc sản xuất các vaccin chống bệnh tả và thương hàn. Dẫu có những thử thách đó, song các thành công kỳ diệu của các vaccin chủ động chống đậu mùa, bại liệt, sởi, quai bị, rubêon, ho gà, bạch hầu, uốn ván và gần đây nhất, chống virus viêm gan B đã chứng minh giá trị và tính hữu ích của cách tiếp cận này trong việc dự phòng bệnh có qui mô thế giới.

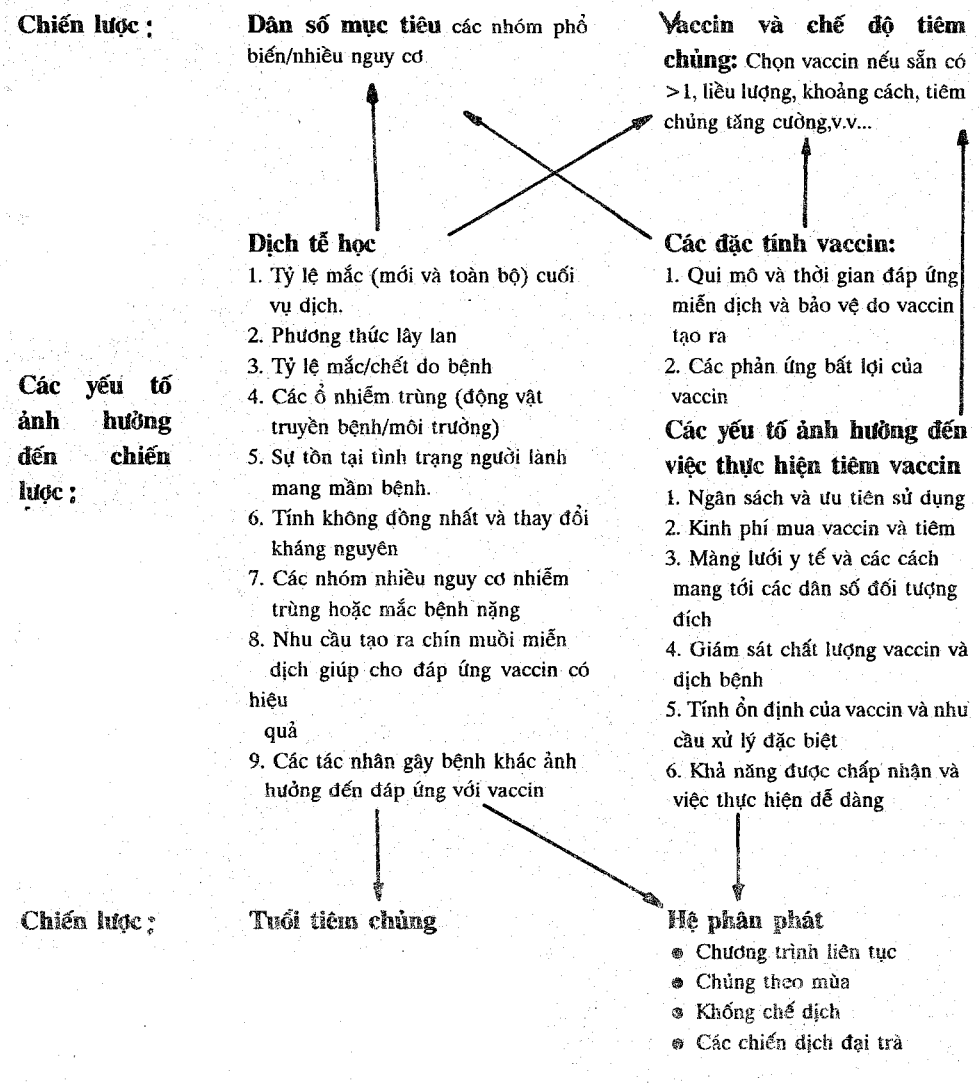
TÍNH MIỄN DỊCH CỦA ĐÁM ĐÔNG VÀ TỶ LỆ TIÊM CHỦNG. Gây miễn dịch chủ động nhằm hai đích (xem hình 12-1): Một là nó giúp cho mỗi vaccin có sự bảo vệ miễn dịch, hai là nó có thể làm giảm mức lưu hành tác nhân gây nhiễm trùng trong quần thể, do vậy bảo vệ được cả những người không được tiêm chủng. Hiện tượng này được biết là tính *miễn dịch của đám đông* (herd immunity) thích hợp với nhiều chương trình tiêm chủng nhằm chống lại các bệnh nhiễm trùng truyền từ người này sang người khác. Một khi tỷ lệ tiêm chủng đạt tới mức thỏa đáng rồi thì tính miễn dịch của đám đông (cộng đồng) được triển khai và tỷ lệ mắc bệnh sẽ giảm đi nhanh chóng - Những bệnh dễ lây lan như sởi chẳng hạn đòi hỏi phải đạt tỷ lệ tiêm chủng cao thì mới có được tính miễn dịch hữu hiệu cho cộng đồng. Nếu tỷ lệ tiêm chủng tụt xuống mà tác nhân gây bệnh vẫn lưu hành thì tỷ lệ các trường hợp nhiễm trùng mới sẽ tăng là vì mất tính miễn dịch đám đông. Chẳng hạn, những vụ dịch lớn ho gà nổ ra vào giữa những năm 1970 ở Vương quốc Anh theo sau các tỷ lệ tiêm chủng giảm đi nhiều theo các báo cáo về khả năng các biến chứng thần kinh được công bố trên các phương tiện truyền thông đại chúng. Thành công đích thực của một vaccin là giảm dần việc tiếp tục sử dụng nó là vì ký ức về bệnh nhiễm trùng đặc hiệu đã phai mờ bên trong cộng đồng thành thử người ta có quyết tâm đảm bảo việc thực hiện tiêm chủng đáng yêu cầu. Tất cả điều này nhấn mạnh nhu cầu phải thực hiện tốt việc giáo dục cho các thầy thuốc, các nhân viên y tế khác và công chúng về việc sử dụng và tiếp tục thụ hưởng các lợi ích của tiêm chủng.

CÁC CHIẾN LƯỢC TIÊM CHỦNG. Hiệu quả của vaccin được khẳng định do nó có khả năng tạo ra đáp ứng miễn dịch có thể phát hiện được, dựa vào thống kê các tỷ lệ nhiễm trùng đã giảm đi thực sự hoặc đã bị xóa sổ trong các điều kiện thực nghiệm và tự nhiên, việc tạo ra tính miễn dịch lâu bền, việc ứng dụng vaccin cho các đối tượng dân số mục tiêu, và việc chấp nhận tiêm chủng bởi các dân số này và các nhân viên y tế phục vụ tiêm chủng.

Phải thực hiện việc triển khai và thử nghiệm mở rộng có thu thập số liệu về tính an toàn và hiệu lực trong các thí điểm đã được thiết kế đúng qui cách trước khi vaccin được phép đưa vào sử dụng thường quy. Khi các vaccin có hiệu lực được triển khai nhằm chống lại một bệnh nào đó, thì có nhiều yếu tố khả dĩ ảnh hưởng đến chiến lược được lựa chọn cho việc sử dụng tiếp theo. Một sơ đồ đơn giản hóa được mô tả trong hình 12-2.

https://tieulun.hopto.org

Hình 12-2 Thiết kế một chiến lược tiêm chủng



Các đặc điểm dịch tễ học của bệnh sẽ có một ảnh hưởng hàng đầu đối với hết thảy mọi nhân tố của chiến lược chẳng hạn, tính nghiêm trọng và tính dịch địa phương lan truyền của bệnh đậu mùa đồng thời với tình trạng không có người lành mang bệnh và không có ổ bệnh không phải loài người đã giúp người ta chấp nhận một chiến lược toàn thế giới nhằm tiêu trừ bệnh này.

Dân số đối tượng. Trong một số trường hợp, gây miễn dịch chung cho cư dân (thường là trẻ em) là thích hợp (ví dụ với bạch hầu - uốn ván - ho gà và bại liệt), còn trong các trường hợp khác, chỉ phải tiêm vaccin cho các nhóm có nguy cơ cao mà thôi (ví dụ: viêm gan B, cúm). Với một số vaccin thì nhóm đối tượng đích có thể không phải là nhóm mà chương trình tiêm vaccin chủ yếu nhằm tới để bảo vệ. Tiêm vaccin chống rubêon cho tất cả trẻ em và phụ nữ mang thai là nhằm ngăn ngừa nhiễm trùng cho thai bằng cách giảm thiểu nhiễm trùng sơ phát ở phụ nữ khi mang thai.

https://tieulun.hopto.org

Vaccin và chế độ tiêm chủng. Việc lựa chọn vaccin và chế độ liều lượng thích hợp có thể thay đổi tùy bệnh, tùy các dân số đối tượng đích, các mạng lưới y tế và thậm chí tùy thuộc cả khí hậu nữa. Chẳng hạn, người ta vẫn còn tranh cãi về hiệu lực tương đối của các vaccin sống hay vaccin mất hoạt tính chống bệnh bại liệt trong cả điều kiện khí hậu ôn đới lẫn nhiệt đới.

Tuổi tiêm chủng. Những khác biệt từng vùng trong các tỷ lệ nhiễm trùng và tính nghiêm trọng của bệnh có thể ảnh hưởng đến lứa tuổi được tiêm vaccin theo thường lệ. vaccin sởi được tiêm cho trẻ em 15 tháng tuổi tại Hoa Kỳ; Tại các nước đang phát triển, vaccin này thường được tiêm cho trẻ nhỏ hơn, 6 đến 9 tháng tuổi, là vì tỷ lệ nhiễm bệnh và chết ở trẻ còn bú ở mức cao. Mục tiêu cách tiếp cận này là nhằm ngăn ngừa bệnh cho lứa tuổi nhỏ hơn thậm chí mặc dầu tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (tạo kháng thể đặc hiệu trong huyết thanh - ND) có thể hơi thấp hơn vì lý do còn lưu tồn kháng thể của người mẹ.

Hệ thống phân phát. Hệ phân phát có thể thay đổi tùy bệnh, tùy hiệu lực vaccin, và các điều kiện thực hiện của địa phương. Tại các nước mà các tiện nghi dịch vụ y tế còn thiếu thốn không cho phép thực hiện một chính sách liên tục cho uống vaccin chung cho trẻ em chống bệnh bại liệt thì người ta thường tổ chức các chiến dịch đại trà cho trẻ em uống vaccin chỉ trong một ngày.

GIÁM SÁT VÀ SỔ SÁCH GHI CHÉP. Chương trình tiêm chủng đòi hỏi phải giám sát liên tục và chặt chẽ. Trước hết, phẩm chất và tính thuần khiết của vaccin phải là mục tiêu giám sát chặt chẽ để tránh xảy ra tai nạn mang tiếng xấu như vào năm 1955 có 192 người được uống vaccin và những người tiếp xúc với họ đã mắc bệnh bại liệt chỉ vì làm bất hoạt không đầy đủ virus sống trong vaccin typ Salk. Thứ đến, việc cân nhắc giữa nguy cơ với lợi ích phải thường xuyên được đánh giá lại trên cơ sở hiệu lực vaccin và các nguy cơ do vaccin gây ra với dịch tễ học hiện thời của bệnh. Đáp lại các dữ kiện xuất phát từ Hoa Kỳ chứng minh việc dự phòng có hiệu quả hơn hội chứng rubêon bẩm sinh chiến lược tiêm vaccin chống rubêon tại Vương quốc Anh đã thay đổi, vào năm 1988, từ việc tiêm vaccin cho đối tượng là những thiếu nữ trước tuổi dạy thì sang việc tiêm chủng nhất loạt cho các trẻ em 15 tháng tuổi. Các sổ sách ghi chép chính xác các đợt tiêm chủng phải do cả thày thuốc lẫn người được tiêm giữ: các sổ sách (y bạ) như vậy thường là cần cho việc đi du lịch từ nước này sang nước kia, tại Hoa Kỳ còn cần cho việc nhập học.

VACCIN SỐNG VÀ VACCIN "CHẾT". vaccin sống sử dụng một chủng giảm độc lực của một tác nhân gây bệnh nguyên thủy có thể sinh sản và tạo ra một đáp ứng miễn dịch nơi vật chủ, nhưng không thể gây bệnh điển hình được. Các vaccin này bắt chước nhiễm trùng thực thụ và có chiều hướng gây ra tính miễn dịch lâu bền. Chúng vẫn có thể gây ra bệnh điển hình trong một số ít người được tiêm hoặc vì lý do đảo ngược thành độc hại trong lúc sinh sản nơi vật chủ hoặc vì lý do các khuyết tật miễn dịch của vật chủ. Bệnh nhiễm trùng gian phát khác có thể ảnh hưởng đến các vaccin sống và ngăn chặn một đáp ứng thích đáng. Các vaccin "chết" (Killed) thực tế là tên gọi sai là vì không phải tất cả trong nhóm này đều được chế tạo từ các vi sinh vật bị bất hoạt, thử thách hệ miễn dịch của người được tiêm với các kháng nguyên phổ biến đối với tác nhân gây bệnh nguyên thủy chúng không sinh sản. Nói chung, các đáp ứng miễn dịch có hiệu quả đòi hỏi các vaccin tương đối lớn mà khả năng bảo vệ thì kém lâu bền, song không có nguy cơ nhiễm trùng nặng do vaccin gây ra. Thuật ngữ các vaccin "đơn vị phụ" là để chỉ các vaccin được chế tạo bằng các thành phần kháng nguyên cốt lõi của các vi sinh vật thiết yếu đối với nhiễm trùng và/ hoặc độc lực.

TÍNH TĂNG MẪN CẢM. Các vaccin đôi khi gây ra các phản ứng dị ứng từ đáp ứng nhẹ đến đáp ứng phản vệ khiến phải chống chỉ định dùng vaccin này về sau. Đôi khi các đáp ứng này là do các chất liệu khác của chính vaccin gây ra. Chẳng hạn, vaccin sởi chứa các lượng nhỏ neomycin và vết protein từ các tế bào xơ non của gà là môi trường mà virus được nhân giống. Những người nào đã có phản vệ với neomycin thì không được tiêm vaccin này, và những người nào có các phản ứng phản vệ với trứng gà thì khi tiêm vaccin phải rất thận trọng. Một tiền sử mơ hồ về các triệu chứng dị ứng là không đủ dữ kiện để từ chối một người hưởng thụ việc tiêm chủng, và bao giờ cũng nên tham vấn đối với mỗi vaccin.

https://tieulun.hopto.org

CÁC CHƯƠNG TRÌNH TIÊM CHỦNG.

TIÊM VACCIN CHO TRẺ EM. Phần lớn các chương trình tiêm chủng chung là trước hết nhằm vào dân số trẻ em. Tại Hoa Kỳ, người ta thường khuyên tất cả các trẻ em cần được cung cấp các vaccin chống lại tám bệnh phổ biến (bảng 12-1). Việc thực hành tiêm chủng cho trẻ em đã thành nề nếp, nói chung được các thày thuốc nhi khoa và công chúng chấp nhận, và được củng cố bằng các đợt điều chỉnh cần có sổ sách ghi chép về tiêm chủng lúc nhập học. Kết quả là các tỷ lệ tiêm chủng tại nhiều vùng đạt mức cao. Những chỉ định đặc biệt đối với các vaccin bổ sung cũng tương tự như đối với người lớn (các bảng 12-3 và 12-4). Những trẻ em còn bú mà người mẹ có kháng nguyên bề mặt dương tính đối với viêm gan B thì cần vừa được tiêm globulin miễn dịch viêm gan B (một liều) vừa tiêm vaccin viêm gan B (ba liều).

TIÊM VACCIN CHO NGƯỜI LỚN. Trái với thực hành nhi khoa, việc gây miễn dịch cho người lớn thường bị sao lãng. Nó thiếu một nề nếp mang tính truyền thống, và các đòi hỏi pháp lý thì không nhiều, thành thử dẫu có sẵn nhiều loại vaccin có hiệu lực đấy, song tỷ lệ sử dụng vẫn thường là thấp.

Bảng 12-1 Phác đồ tiêm chủng cho trẻ còn bú và trẻ em khỏe mạnh được khuyến nghị tại Hoa Kỳ

Tuổi khuyến nghị	Các vaccin	Lời bàn
• 2 tháng	DTP[1], ORV[2]	• Có thể bắt đầu 2 tuần tuổi tại các vùng tính lưu hành dịch cao hoặc trong các vụ dịch
• 4 tháng	DTP, OPV	• Nên có khoảng cách 2 tháng đối với OPV để tránh ảnh hưởng lưu tồn do lần tiêm trước đó
• 6 tháng	DTP	• Một liều thứ 3 OPV không được chỉ định tại Hoa Kỳ, song nên được tiêm tại các vùng địa lý có lưu hành bại liệt
• 15 tháng	Sởi, quai bị, rubêon, (MMR)[3]	• MMR được ưa dùng hơn từng vaccin riêng rẽ.
• 18 tháng	DTP [4,5] OPV[6] PRD-D[7]	
• 4-6 năm	DTP[8] OPV	• Lúc nhập trường hay trước đó
• 12 năm	MMR hoặc sởi	• Lúc vào trường trung học - Tuy vậy có thể tiêm lúc vào mẫu giáo
• 14-16 năm	Td[9]	• Nhắc lại 10 năm một lần, suốt cả đời

1. DTP các biến độc tố bạch hầu và uốn ván với vaccin ho gà. Tiêm bắp (IM)
2. OPV vắc xin bại liệt uống chứa các virus polio giảm độc lực các typ 1, 2 và 3
3. MMR vaccin hỗn hợp gồm các virus sởi, quai bị, rubêon sống. Tiêm dưới da (SC)
4. Cho lúc 6 đến 12 tháng sau liều thứ ba
5. Có thể cho đồng thời với MMR lúc 15 tháng tuổi
6. Có thể cho đồng thời với MMR lúc 15 tháng tuổi hoặc vào bất cứ lúc nào giữa 12 và 24 tháng tuổi .
7. PRD-D vaccin kết hợp Hemophilus b biến độc tố bạch bầu. Tiêm bắp (IM)
8. Cho tới lần sinh nhật thứ bảy
9. Td: biến độc tố bạch hầu người lớn (toàn liều) và biến độc tố bạch hầu (giảm liều) dùng cho người lớn. Tiêm bắp (IM)

Nguồn: Viện Hàn lâm Nhi khoa - Hoa Kỳ. Báo cáo của Ủy ban các bệnh nhiễm trung - 1988.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 12-2. Các vaccin gây miễn dịch chủ động cho các công dân người lớn bình thường tại Hoa Kỳ

VACCIN	PHÁC ĐỒ VÀ NHÓM MỤC TIÊU	PHÂN PHÁT	BÀN LUẬN
● Các biến độc tố bạch hầu và uốn ván phối hợp (Td)	. 10 năm 1 lần: cho tất cả các người lớn (tuổi 25, 35, 45...). Còn tiêm khi có vết thương nhiễm vi khuẩn uốn ván nặng nếu 5 năm trước đó chưa tiêm. Liệu trình sơ cấp: 3 liều lúc 0, 1-2, 6-12 tháng	. Trạm y tế cơ sở và các phòng cấp cứu	. Td đã giảm liều độc tố bạch hầu tương đối so với vaccin phối hợp dùng trong tiêm chủng cơ bản cho trẻ em. Bao giờ cũng nên tiêm Td hơn là chỉ tiêm một mình biến độc tố uốn ván. Người lớn nào trước đây đã được tiêm vaccin nếu lần này bị thương thì nên được gây miễn dịch thụ động
● vaccin cúm bất hoạt tiêm hàng năm	. Hàng năm vào mùa thu. Tất cả người lớn, từ tuổi 65 (xem thêm các bảng 12-3 và 12-4)	. Các khoa trong bệnh viện (lúc ra viện). Các phòng khám, các trạm y tế cơ sở và các phòng khám - tại nhà cho người già	. Cả loại vaccin này lẫn vaccin phế cầu 23-giá có thể tiêm đồng thời tại các vị trí riêng rẽ.
● vaccin phế cầu 23 giá	. Một liều. Tất cả các người lớn từ 65 tuổi trở đi - xem bảng 12-4	. Xem phần trên	. Xem phần trên
● vaccin sởi sống	. Một liều. Tất cả các người lớn (nhất là nam giới) mà không có tiền sử nhiễm trùng trước đó hoặc được tiêm sau năm 1956	. Phòng khám các trường trung học. Các trạm y tế và các phòng khám cơ sở	. Thử huyết thanh học tính miễn dịch không được xem là cần thiết là vì nhiễm trùng trước đó hay tiêm chủng rồi cũng không chống chỉ định tiêm lại. Hiện có sẵn một hỗn hợp vaccin sởi - quai bị
● vaccin quai bị sống	. Một liều. Tất cả các người lớn (nhất là đàn ông) không có tiền sử mắc bệnh hoặc chưa tiêm chủng trước đó	. Xem phần trên	. Xem phần trên
● vaccin rubêon sống	. Một liều. Tất cả phụ nữ có phản ứng huyết thanh âm tính (khi khám sàng lọc trước khi đẻ hoặc nhân viên bệnh viện)	. Các phòng bệnh sau đẻ, các phòng khám sản phụ khoa - Y tế cơ sở	. Việc gây miễn dịch cho nhiều phụ nữ mang thai mà phản ứng huyết thanh âm tính là cần thiết chừng nào bệnh rubêon vẫn còn tiếp tục lưu hành trong cộng đồng.

https://tieulun.hopto.org

Có ba nhóm mục tiêu gây miễn dịch cho người lớn. Thứ nhất, tất cả những người bình thường phải được tiêm vaccin như là một bộ phận của các chương trình chung. Một số cần tiêm vaccin bổ sung vì trước đó chưa tiêm hoặc bệnh nhiễm trùng khiến họ có nguy cơ mắc. Các khách du lịch, các sinh viên, những người di cư, những người tị nạn từ các nước mà các chương trình tiêm chủng còn nghèo nàn thì đặc biệt cần được tiêm chủng, thành thử những người đó cần được tiêm chủng ưu tiên. Bảng 12-2 liệt kê các vaccin đã được tổng kết là có hiệu lực tạo ra một đáp ứng miễn dịch và giảm tỷ lệ mắc bệnh ở những người lớn bình thường và chỉ ra các nhóm đối tượng đích thích hợp.

Thứ hai, một số hoàn cảnh hoặc nghề nghiệp như nhân viên y tế chẳng hạn, có thể đặt những người bình thường vào điều kiện có nguy cơ cao mắc bệnh nhiễm trùng có thể phòng ngừa được bằng vaccin. Bảng 12-3 liệt kê các vaccin rơi vào nhóm này. Trong một số trường hợp, mục tiêu là nhằm ngăn chặn bệnh cho những người chủ chốt có nguy cơ cao mắc bệnh cúm, viêm gan B và bệnh dại. Ở một số khác, các vaccin được dùng trong các vụ dịch (ví dụ vaccin màng não cầu) hoặc ngay sau khi tiếp xúc với một tác nhân nhiễm trùng làm chết người (ví dụ phòng bệnh sau tiếp xúc với bệnh dại). Vì lý do tần số mắc lao tương đối thấp, thiếu hiệu quả được chứng minh trong các nghiên cứu thực hiện rộng rãi trong nước, và có sẵn biện pháp phòng bệnh hữu hiệu nên việc chủng BCG (Bacille Calmette - Guerin) không được thực hiện thường lệ tại Hoa Kỳ.

Thứ ba, vì lý do các điều kiện bệnh nội khoa cơ bản nên một số cá nhân chắc là mắc bệnh đặc biệt nặng từ các bệnh nhiễm trùng có thể dự phòng được bằng vaccin thích hợp. Bảng 12-4 liệt kê các chỉ định dùng các vaccin cúm, phế cầu, màng não cầu và bại liệt cho các nhóm người bệnh khác nhau thuộc loại này.

THIẾU HỤT MIỄN DỊCH. Những bệnh nhân mà tính miễn dịch đã bị giảm đặt ra một vấn đề đặc biệt. Một mặt, họ đặc biệt dễ có nguy cơ nhiễm trùng nặng, song mặt khác, họ thường không có khả năng tạo được một đáp ứng miễn dịch tốt. Hơn nữa, các vaccin virus sống, về nguyên tắc, phải chống chỉ định, thành thử những người bệnh này thường ít được tiêm các dạng độc tố tạo miễn dịch hoặc các vaccin bất hoạt khác.

Bảng 12-3. Các vaccin gây miễn dịch chủ động bổ sung cho những người lớn bình thường có nhiều nguy cơ tại Hoa Kỳ

VACCIN	PHÁC ĐỒ/NHÓM MỤC TIÊU	GHI CHÚ
• BCG (chống bệnh lao)	Một liều 1. Những người có phản ứng tubeculin âm tính trong các cư dân và các nhóm có tần số cao truyền bệnh lao và màng lưới y tế kém không đủ phát hiện sớm bằng các phương pháp thông thường và phòng bệnh bằng isoniazid (khu nhà ổ chuột, nghiện rượu) 2. Nhân viên y tế có phản ứng tubeculin âm tính chăm sóc các đối tượng này	Không tiêm BCG cho những người thiếu hụt miễn dịch (ví dụ nhiễm HIV)
• Vaccin bất hoạt tiêm hàng năm	Hằng năm, vào mùa thu, nên tiêm bắp, hoặc tiêm dưới da 1. Nhân viên y tế chăm sóc những người bệnh có nguy cơ cao (xem bảng 12-4) 2. Những người bệnh tại các trạm Lao có bệnh nội khoa mạn tính (xem thêm các bảng 12-2 và 12-4)	Bệnh cấp diễn có sốt là một chống chỉ định. Phần lớn những người có dị ứng với trứng có thể được tiêm nhưng cần thận trọng đặc biệt.

https://tieulun.hopto.org

● Vaccin viêm gan B	Liều tiêm lúc 0, 1 và 6 tháng. Tiêm bắp vào cơ delta. Những người có nguy cơ hoặc có thể có nguy cơ trong các nhóm sau đây: 1. Nhân viên y tế (lý tưởng ra trong lúc huấn luyện) có nguy cơ tiếp xúc với máu, các sản phẩm của máu và các kim tiêm 2. Tiếp xúc nội trợ hoặc tiếp xúc tình dục với những người mang virus viêm gan B đã biết 3. Các khách hàng và nhân viên của các bệnh viện khuyết tật tâm trí 4. Những người bệnh được thẩm phân máu và được truyền yếu tố đông máu 5. Những đàn ông luyến ái đồng giới và những người luyến ái khác giới có nhiều bạn tình 6. Những người nghiện chích ma túy 7. Những người sống chung trong nhà tù 8. Các nhóm có bệnh lưu hành cao (ví dụ: những người Eskimos ở Alaska, những người ở các đảo Thái Bình Dương, những di dân từ Đông Á và Sahara) 9. Trẻ còn bú có mẹ mang kháng nguyên bề mặt viêm gan B dương tính	Mang thai không phải là một chống chỉ định đối với người phụ nữ có nguy cơ tiếp xúc viêm gan B
● Vaccin dại	1. Phòng bệnh trước khi tiếp xúc: 3 liều lúc 0, 7 và 28 ngày tiêm bắp (có thể tiêm tăng cường nếu cần), những người có nguy cơ cao (cán bộ thú y, kỹ thuật viên labô) 2. Phòng bệnh sau khi tiếp xúc (xem bảng 12-5)	
● Vaccin bại liệt bất hoạt (hiệu lực được tăng cường)	3 liều lúc 0, 1-2 và 6-12 tháng, tiêm dưới da. Những người lớn không được miễn dịch chắc được tiếp xúc với các virus bại liệt hoang dại (nhân viên y tế). Đối với nguy cơ tiếp xúc trước mắt *ví dụ tiếp xúc với trường hợp bại liệt đã biết, tiếp xúc với đứa trẻ được uống vaccin bại liệt (OPV)* những người lớn không được gây miễn dịch phải uống OPV 4 liều lúc 0, 1-2, 3-4, 9-16 tháng (xem bảng 12-4). Những người lớn trước đây được gây miễn dịch một phần phải được nhận đủ tiến trình vaccin	Gây miễn dịch thường lệ chống bệnh bại liệt không được khuyến nghị cho người lớn ở Hoa Kỳ
● Vaccin polisaccarit màng não cầu	Vaccin lưỡng giá (các nhóm A,C) hoặc tứ giá (các nhóm A, C, Y, W135). Một liều. Tiêm dưới da 1. Tiếp xúc trong gia đình với người bệnh bị bệnh nhiễm trùng màng não cầu typ A, C, Y, hoặc W135 2. Khống chế tại chỗ dịch màng não cầu typ A, C, Y hoặc W135 (xem bảng 12-4)	Rất phổ biến là không có vaccin chống lại nhiễm trùng typ B. Người có tiếp xúc cũng được dùng Rifampin.

Khi người bệnh sẽ bị ngăn chặn miễn dịch về mặt nội khoa, chẳng hạn là bộ phận của hóa trị liệu ung thư hoặc sau khi cắt lách, thì trong điều kiện cho phép, nên xem xét việc dùng vaccin thích hợp trước khi bắt đầu điều trị. Nếu không thể thực hiện được, nên hoãn dùng vaccin ít nhất một tháng sau khi đã hoàn tất hóa trị liệu để đợi miễn dịch được phục hồi.

Những người nhiễm HIV là một nhóm mà các khuyến nghị dùng vaccin thường xuyên được xem xét lại. Tại Hoa Kỳ, người ta khuyên người nhiễm HIV có triệu chứng thì không được dùng một số vaccin sống như vaccin bại liệt uống (OPV) và BCG. Những người có thử nghiệm huyết thanh dương tính với HIV không có triệu chứng mà số lượng tế bào

https://tieulun.hopto.org

lympho CD_4 dương tính còn nguyên vẹn thì có thể được dùng vaccin sống, ngoại trừ BCG, trừ phi họ đã tiếp xúc với người trong gia đình nhiễm HIV có triệu chứng, trong trường hợp này nên dùng vaccin bại liệt bất hoạt thay vì OPV. vaccin sởi, hoặc đơn giá hoặc vaccin phối hợp sởi, quai bị và rubêon, được khuyên nên dùng cho tất cả các trẻ em nhiễm HIV vì lý do có các báo cáo về các bệnh sởi tự nhiên nặng và làm chết người trong nhóm đối tượng này mà không thấy có báo cáo về các biến chứng do vaccin. Người ta cũng khuyến nghị nên dùng vaccin phế cầu vào một thời điểm trước khi xảy ra suy giảm tế bào lympho CD_4 dương tính.

CÓ THAI. Khi có thai nên tránh dùng vaccin, giống như tránh dùng một số thuốc, hoặc nên hoãn lại cho tới 3 tháng thứ hai hoặc thứ ba. Về mặt lý thuyết thì các nguy cơ bao gồm các hậu quả sinh quái thai của các vaccin đối với thai nhi và trong trường hợp dùng vaccin sống có thể gây nhiễm trùng bẩm sinh. Tuy vậy, các biến độc tố bạch hầu hay uốn ván thì được xem là an toàn, và nơi nào có nguy cơ tiếp xúc đáng kể và không tránh được thì một người phụ nữ có thai không có miễn dịch có thể được dùng vaccin bại liệt uống hoặc vaccin chống bệnh sốt vàng. vaccin viêm gan B cũng có thể tiêm cho người phụ nữ có thai nào nghi có nguy cơ cao vì lý do người ta quan tâm đến nguy cơ nhiễm trùng đối với đứa con nên có cân nhắc về mặt lý thuyết. vaccin chống rubêon là mối quan tâm đặc biệt đối với các đối tượng này vì lý do hội chứng rubêon bẩm sinh (CRS). Mặc dầu vaccin chống chỉ định dùng khi có thai và người ta đã quan sát thấy nhiễm trùng thai truyền qua rau do virus trong vaccin, song không thấy báo cáo trẻ em mắc CRS do người mẹ tiêm vaccin một cách thiếu thận trọng khi có thai.

Do vậy, việc dùng vaccin như vậy không thể suy ra là một chỉ định phá thai trong trường hợp bệnh cúm, nguy cơ bệnh nặng, nhất là trong 3 tháng thứ ba của kỳ thai, lớn hơn nguy cơ do vaccin bất hoạt tạo ra đối với thai, xét về mặt lý thuyết.

Bảng 12-4. Các vaccin gây miễn dịch chủ động bổ sung cho những người vốn có nhiều nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng nặng có thể dự phòng được bằng vaccin

VACCIN	PHÁC ĐỒ VÀ NHÓM ĐỐI TƯỢNG ĐÍCH	GHI CHÚ
Vaccin cúm bất hoạt dùng hàng năm	Hàng năm, về mùa thu (trẻ em chỉ được dùng vaccin "tách rời" - "split") Những người mắc các bệnh mạn tính tim mạch, phổi, thận, chuyển hóa (đái tháo đường...), thiếu máu nặng và thiếu hụt hay suy giảm miễn dịch (kể cả nhiễm HIV có triệu chứng). Xem thêm các bảng 12-2 và 12-3.	Bệnh cấp tính có sốt là một chống chỉ định. Phần lớn những người có tiền sử dị ứng với trứng đều có thể gây miễn dịch được song cần rất thận trọng
Vaccin phế cầu 23 giá	Một liều. Những người có các bệnh mạn tính tim mạch, phổi, xơ gan, suy thận, nghiện rượu, vô lách giải phẫu hay chức năng (kể cả thiếu máu hồng cầu hình liềm), u lympho Hodgkin, u tủy, rò dịch não tủy và thiếu hụt hay suy giảm miễn dịch (kể cả nhiễm HIV có triệu chứng) xem bảng 12-2	
Vaccin màng não cầu tứ giá (các nhóm A, C, Y, W135)	Một liều. Những người vô lách giải phẫu hay chức năng (kể cả thiếu máu hồng cầu hình liềm) Những người có các khuyết tật thành phần bổ thể cuối cùng - Xem bảng 12-3	
Vaccin bại liệt bất hoạt (IPV) (hiệu lực được tăng cường)	3 liều lúc 0, 1-2 và 6-12 tháng. Những người có thiếu hụt hoặc suy giảm miễn dịch, những người có tiếp xúc trong gia đình phải tiêm IPV, không phải vaccin uống - Xem thêm bảng 12-3	Mặc dầu đáp ứng miễn dịch có thể giảm song vẫn đạt được phần nào hiệu quả bảo vệ

https://tieulun.hopto.org

GÂY MIỄN DỊCH THỤ ĐỘNG. Gây miễn dịch thụ động có nghĩa là cung cấp kháng thể từ bên ngoài nhằm ngăn ngừa hoặc giảm nhẹ một bệnh nhiễm trùng có dự tính. Mặc dầu phương pháp này thiếu nhiều ưu điểm của miễn dịch chủ động và hiệu quả bảo vệ cơ thể là ngắn hạn, song có ưu điểm là hiệu quả tức thì. Đây là một ưu điểm quan trọng trong việc sử dụng các chế phẩm kháng thể để phòng bệnh uốn ván và bệnh dại và trong việc bảo vệ những người có tiếp xúc với bệnh sởi, thủy đậu và viêm gan A và B (xem bảng 12-5). Gây miễn dịch thụ động còn nhằm bảo vệ những người đi du lịch chống lại viêm gan A, nơi không có vaccin bán sẵn trên thị trường. Các globulin miễn dịch trong huyết thanh của người có chứa đủ loại kháng thể IgG chống lại các tác nhân khác nhau. Nhờ có các chế phẩm tiêm tĩnh mạch ngày càng có nhiều trên thị trường có thể dùng liều cao mà vẫn an toàn nên việc điều trị như trên đã được mở rộng. Những người có thiếu hụt globulin miễn dịch bẩm sinh được xử lý đều kỳ bằng tiêm truyền globulin miễn dịch đã làm giảm con số các bệnh nhiễm trùng do các tác nhân bệnh lý gây ra. Hãy còn ít bằng chứng gợi ra rằng liệu pháp tương tự giảm được tần số các bệnh nhiễm trùng nặng ở trẻ em nhiễm HIV có triệu chứng. Hiện nay đang tiến hành các nghiên cứu lượng giá việc điều trị gamma globulin tiêm tĩnh mạch cho những người khác có nguy cơ cao nhiễm khuẩn huyết (ví dụ: những bệnh nhân bỏng và điều trị tích cực).

Gây miễn dịch thụ động có thể ảnh hưởng đến các đáp ứng miễn dịch đối với một số kháng nguyên, như với vaccin sởi. Tuy vậy, phối hợp thực hiện gây miễn dịch chủ động và thụ động sẽ có hiệu quả chống lại cả bệnh dại lẫn viêm gan B.

GÂY MIỄN DỊCH CHO NGƯỜI ĐI DU LỊCH. Sự hiện diện của một người được tư vấn về miễn dịch trước khi đi du lịch là một cơ hội đảm bảo rằng việc tiêm các vaccin theo thường lệ đã được thực hiện (bảng 12-2). Thường thì các nguy cơ bệnh sởi và bạch hầu sẽ lớn hơn nhiều tại các nước bên ngoài Hoa Kỳ, tại các nước kém phát triển. Nhu cầu được bảo vệ bổ sung sẽ thay đổi không chỉ tùy theo nơi đến du lịch mà còn tùy theo các hoạt động được vạch ra. Chẳng hạn, gây miễn dịch chống viêm gan B sẽ chỉ được xem xét theo thường lệ nếu đương sự có khả năng và được trông đợi sẽ tiếp xúc lâu dài với cư dân địa phương tại một vùng có nhiễm trùng lưu hành (ví dụ các nhân viên y tế). Sau chót, nhiều nước đã có các nội quy chỉ đạo tình trạng gây miễn dịch cho các khách đến thăm. Bảng 12-6 liệt kê một số vaccin thường được khuyến nghị dùng cho các khách du lịch. Vì lý do các khuyến nghị đặc hiệu thay đổi từ vùng này sang vùng khác và dễ thay đổi, nên có thể có được thông tin cập nhật tại Hoa Kỳ dựa vào cuốn sách xuất bản lần chót của các Trung tâm kiểm soát bệnh tật nhan đề "Thông tin y tế cho du lịch quốc tế". Khuyến nghị về hóa trị liệu chống bệnh sốt rét xin xem chương riêng về sốt rét.

Bảng 12-5. Các chế phẩm hiện nay được khuyến nghị để gây miễn dịch thụ động cho những đối tượng có tiếp xúc hay bị nhiễm trùng.

BỆNH	CHẾ PHẨM ĐƯỢC CHỌN	NHÓM ĐỐI TƯỢNG ĐÍCH VÀ PHÁC ĐỒ	LỜI BÀN
PHÒNG BỆNH SAU KHI TIẾP XÚC CHO NHỮNG NGƯỜI ĐÃ TIẾP XÚC			
Viêm gan A	. Globulin miễn dịch (người) (IG)	Nhân viên nhà trẻ, những người trong hộ gia đình và các nhà tù 0,02 ml/kg tiêm bắp	. Xem bảng 12-6 về phòng bệnh trước khi tiếp xúc cho khách du lịch

https://tieulun.hopto.org

Viêm gan B	. Globulin miễn dịch viêm gan B (HBIG)	1. Trẻ còn bú của các bà mẹ có kháng nguyên bề mặt viêm gan B dương tính . 0,5ml tiêm bắp 2. Có khả năng tiếp xúc qua da hay tiếp xúc tình dục với viêm gan B 0,06 ml/kg tiêm bắp	HBIG thường được cho với liều thích hợp của vaccin viêm gan B
. Thủy đậu	. Globulin miễn dịch thủy đậu zoster (V.IG)	1. Trẻ còn bú và trẻ em đã tiếp xúc có nguy cơ cao mắc bệnh nặng 2. Người lớn nghi có tiếp xúc. 125 đơn vị (1 lọ)/kg tiêm bắp (tối thiểu 125, tối đa 625)	
. Uốn ván	Globulin miễn dịch uốn ván (TIG)	Người bệnh có các vết thương (không phải vết thương nhẹ, sạch) mà không có một tiền sử rõ ràng, gây miễn dịch mới đây bằng 300-3000 đơn vị tiêm bắp một phần liều này tiêm thấm quanh vết thương	. Biến độc tố bạch hầu và uốn ván cho một cách bình thường
Bệnh dại	. Globulin miễn dịch bệnh dại của người (HRIG)	Những người nghi là có nhiều khả năng bị chó dại hay các súc vật dại khác cắn. Những người đã được miễn dịch và/hoặc tiêm phòng dại đầy đủ thì không cần HBIG, song chỉ cần tiêm hai liều vaccin dại vào ngày 0 và 3 (xem bảng 12-3). 20 đơn vị quốc tế/kg, một nửa tiêm thấm quanh vết thương, nửa kia tiêm bắp	Cho sớm và liệu trình vaccin dại năm liều vào các ngày o, 3, 7, 14 và 28.
. Sởi	. Globulin miễn dịch người (IG)	Những người trong một hộ gia đình và những người tiếp xúc gần gũi, nội trong 6 ngày tiếp xúc, nhất là những người suy giảm miễn dịch (kể cả nhiễm HIV) và trẻ còn bú. 0,25ml/kg/ tiêm bắp	Vaccin sởi tiêm thường lệ phải hoãn 3 tháng sau khi tiêm globulin miễn dịch
Rubêon	. Globulin miễn dịch người (IG)	Phụ nữ có thai tiếp xúc với bệnh ngay tháng đầu, 0,55ml/kg/tiêm bắp	Gây miễn dịch thụ động không đủ bảo vệ thai

ĐIỀU TRỊ KHI ĐÃ MẮC BỆNH.

Bệnh do Botulium	Kháng độc tố tam giá ngựa(*)	. Người bệnh ngộ độc thức ăn hoặc vết thương nhiễm clost. Botulium	Không dùng điều trị trẻ còn bú
Bạch hầu	. Kháng độc tố bạch hầu ngựa(*)	Người bệnh có chẩn đoán lâm sàng bạch hầu	Có thể không có giá trị trong bạch hầu da
Uốn ván	Globulin miễn dịch uốn ván (TIG)	. Người bệnh có chẩn đoán lâm sàng uốn ván	

(*) Làm test mẫn cảm, và nếu cần, phải xem xét việc thực hiện giải mẫn cảm cho những bệnh nhân này

https://tieulun.hopto.org

Bảng 12-6. Gây miễn dịch và phòng bệnh bằng hóa dược thường được người du lịch ra nước ngoài yêu cầu ngoài việc tiêm chủng theo thường lệ

BỆNH	PHÁC ĐỒ	GHI CHÚ
GÂY MIỄN DỊCH CHỦ ĐỘNG		
● Bại liệt	Nơi nào thời gian cho phép, những người lớn trước đây chưa được gây miễn dịch thì nên tiêm vaccin bại liệt bất hoạt (chế độ tiêm xem trong bảng 12-3) - Muốn gây miễn dịch nhanh thì dùng vaccin bại liệt chết: 2 liều ít nhất cách nhau 4 tuần - Để bảo vệ ngay lập tức, cho uống vaccin	Nếu một phụ nữ có thai cần được bảo vệ nhanh chóng vì lý do có nguy cơ cao thì có thể cho uống vaccin bại liệt
● Bệnh sốt vàng	Vaccin virus sống liều độc nhất phải tiêm tại trung tâm đăng ký tiêm vaccin sẽ cấp giấy chứng nhận, có thể cần tới khi đi du lịch tới các vùng nào đó.	Giấy chứng nhận có hiệu lực trong 10 năm. Chống chỉ định tiêm vaccin cho những người suy giảm miễn dịch. Phụ nữ có thai và trẻ còn bú dưới 6 tháng tuổi, không nên tiêm trừ phi có nguy cơ không tránh được
● Thương hàn	Vaccin toàn bộ vi khuẩn chết có thể được dùng để bảo vệ những người du lịch tới các vùng có lưu hành thương hàn	Các vaccin này tương đối có tỷ lệ cao các phản ứng phụ tại chỗ và toàn thân
● Bệnh tả	Tiêm vaccin không được kiến nghị trừ phi có nhu cầu tới một nước có dịch lưu hành	Dự phòng bệnh tả có hiệu quả hơn bằng cách giữ vệ sinh ăn uống
● Viêm não Nhật Bản B	Vaccin virus chết; được khuyến nghị cho các khách du lịch tới các vùng nông thôn ở Viễn Đông, kể cả Trung Quốc và Triều Tiên	Thường lệ tiêm cho trẻ em tại các vùng có dịch lưu hành
GÂY MIỄN DỊCH THỤ ĐỘNG		
● Viêm gan B	Tới 0,06ml/kg globulin miễn dịch huyết thanh tiêm bắp bảo vệ chống viêm gan A(HAV) trong 3-4 tháng	Những người có phản ứng huyết thanh dương tính chống HAV không cần được gây miễn dịch
PHÒNG BỆNH BẰNG HÓA DƯỢC		
● Sốt rét	Phòng bệnh bằng hóa dược cần bắt đầu trước khi khởi hành và tiếp tục sau khi trở về. Chế độ dùng thuốc thay đổi tùy theo sự nhờn thuốc của plasmodium	Phòng bệnh bằng hóa dược không tạo được bảo vệ tuyệt đối

https://tieulun.hopto.org

ĐÁNH GIÁ CÁC CHƯƠNG TRÌNH TIÊM CHỦNG

Hiệu lực của vaccin. Giá trị lớn nhất của một vaccin là nằm trong năng lực của nó làm giảm hoặc ngăn ngừa được lây lan của bệnh. Sự giảm đáng kể trong các trường hợp được báo cáo về bảy bệnh là đối tượng của các chương trình tiêm chủng được duy trì tại Hoa Kỳ được trình bày trong bảng 12-7

Bảng 12-7. So sánh tình hình mắc tối đa và mắc hiện thời các bệnh có thể phòng ngừa được bằng vaccin

Bệnh	Các trường hợp tối đa (năm)	1986	% thay đổi
Bạch hầu	206.939 (1921)	0	100,00
Sởi	894.134 (1941)	6282	99,30
Quai bị	152.209 (1968)	7790	94,88
Ho gà	265.269 (1934)	4195	98,42
Bại liệt	21.269 (1952)	3	99,99
Rubêon	57.686 (1969)	551	99,05
Hội chứng rubêon bẩm sinh	20.000 (1964-5)	14	99,93
Uốn ván	608 (1948)	64	89,35

Nguồn: AR Hinman, trong Plotkin và Mortimer.

Typ thông tin này quan trọng hơn nhiều so với các kết quả định lượng đặc hiệu một đáp ứng miễn dịch ở các đối tượng được tiêm vaccin và xác nhận việc ứng dụng có hiệu quả các vaccin có tính miễn dịch cao cho đông đảo quần chúng. Kết quả sau cùng này thể hiện sự phối hợp và hỗ trợ tốt của công chúng với nỗ lực riêng của ngành y tế.

Phân tích vốn lãi. Giá thành gia tăng về chăm sóc y tế ở các nước giàu và các nguồn lực có hạn ở nhiều nước nghèo hơn đòi hỏi phải đánh giá nghiêm ngặt vốn - lãi đối với tất cả các liệu pháp y học. Trong tất cả các phân tích cho đến nay, thì các chương trình tiêm chủng có hiệu quả được chứng minh là ít tốn kém hơn so với phần lớn các chiến lược phòng bệnh khác và càng ít tốn kém hơn nữa so với giá thành điều trị các bệnh đã mắc.

Khía cạnh pháp lý. Các chương trình tiêm chủng thành công có thể đi ngược lại với chính việc sử dụng liên tục của nó. Sở dĩ có hiện tượng này là vì ngày càng có nhiều đơn kiện từ phía những người muốn đòi hỏi được đền bù viện lý do bị tổn thương do vaccin gây ra. Vì lý do tiêm chủng cho trẻ em là một đòi hỏi hợp pháp nên những người hoặc gia đình những người tưởng rằng mình đã bị tổn thương do một vaccin gây ra thì thường xem mình có quyền được bồi thường, nhất là nếu họ không được giải thích về các rủi ro vốn có do vaccin gây ra. Chẳng có thứ vaccin nào là hoàn hảo cả, dẫu đã xảy ra những phản ứng phụ nghiêm trọng song cực kỳ hiếm. Hơn nữa, thường không thể xác định liệu có một liên kết nhân quả nào giữa một bệnh cấp diễn trùng hợp với việc tiêm vaccin hay không. Tốn phí và những bất trắc liên quan đến các vụ kiện cáo như vậy đã làm nản lòng các nhân viên y tế làm nhiệm vụ tiêm chủng và cả các xí nghiệp dược sản xuất vaccin. Một số các chương trình tiêm chủng, nhất là phần lớn để phòng bệnh ho gà, đã phải đứng trước thử thách với các hậu quả thảm hại có thể xảy ra. Giải pháp tốt nhất cho vấn đề này có thể được chứng minh bằng thiết chế một phác đồ đền bù hữu hiệu mà không phạm sai lầm đối với thương tổn liên quan đến vaccin. Nhiều nước châu Âu đã sử dụng thành công các chương trình như vậy và mới đây Hoa Kỳ cũng sử dụng một thiết chế tương tự.

CÁC VACCIN ĐƯỢC PHÉP SỬ DỤNG THEO THƯỜNG LỆ HIỆN NAY.

CÁC BIẾN ĐỘC TỐ BẠCH HẦU VÀ UỐN VÁN là hai vaccin được chế tạo thành công nhất cho tới nay. Cả hai vaccin này dựa trên cơ sở sử dụng một loại độc tố bất hoạt để tạo ra các kháng thể kháng độc tố. Các vaccin này có tác dụng bảo vệ là vì các bệnh này tác động thông qua tác dụng của các độc tố ngoài tế bào, và chúng bị vô hiệu hóa bởi kháng độc tố.

HO GÀ. Việc sử dụng rộng rãi vaccin ho gà truyền thống được chế tạo bằng toàn bộ tế bào vi khuẩn đã làm giảm đáng kể tần số bệnh này. Các vaccin ho gà vô tế bào chứa một hoặc nhiều thành phần phối hợp đã được sản xuất và bắt đầu được sử dụng tại Nhật Bản cho trẻ em trên 2 năm tuổi. Những cuộc thử nghiệm trên thực địa các vaccin này cho trẻ còn bú tại Bắc Âu và Hoa Kỳ đang được tiến hành và gợi ra rằng chúng có thể có hiệu lực và ít có phản ứng phụ hơn.

BẠI LIỆT. Hiện có 2 typ vaccin chống bại liệt. Typ thứ nhất là vaccin sống giảm hoạt uống, typ kia là

https://tieulun.hopto.org

vaccin làm giảm hoạt bằng formalin dùng tiêm. Cả hai đều là các hỗn hợp của ba typ huyết thanh virus bại liệt. Cả hai đều có hiệu lực nếu tính riêng rẽ từng loại vaccin, song hiệu lực tương đối của chúng trong các quần thể khác nhau có thể thay đổi tùy theo dịch tễ học bại liệt từng vùng. Tại Hoa Kỳ, người ta ưa dùng vaccin uống theo thường lệ. Tính kháng nguyên của vaccin bất hoạt đã được tăng cường, nên sản phẩm có hiệu lực mạnh hơn này đôi khi lại được dùng rộng rãi tại Hoa Kỳ.

SỞI. Việc dùng vaccin sống giảm hoạt đã làm giảm tần số bệnh sởi tại Hoa Kỳ, song những hy vọng ban đầu tiệt trừ bệnh này đã không được xác nhận. Những vụ dịch vẫn tồn tại dai dẳng ở các trẻ còn bú không được tiêm vaccin tại những khu nghèo khổ ở các đô thị lớn và thỉnh thoảng vẫn nổ ra những vụ dịch ở trẻ lớn đã được tiêm chủng. Các chiến lược mới được đề xuất nhằm triển khai các nỗ lực mạnh mẽ thực hiện tiêm vaccin cho những trẻ còn bú khi nào điều kiện cho phép, và mở các chiến dịch tái chủng cho các sinh viên tại các trường nơi xảy ra một vụ dịch mà không cần xác nhận các phiếu tiêm chủng cũ hay nhận dạng những người có phản ứng huyết thanh âm tính. Nên dùng vaccin sởi sống giảm hoạt tiêm cho những người trước đây được tiêm vaccin bất hoạt để ngăn ngừa xuất hiện sởi không điển hình.

QUAI BỊ. Các vụ dịch quai bị hiện nay hầu như đã biến mất khỏi Hoa Kỳ nhờ tiêm chủng vaccin quai bị, mặc dầu không phải tất cả các bang đều yêu cầu sử dụng nó.

RUBÉON. Hội chứng rubéon bẩm sinh hiện nay hiếm và tính miễn dịch cao nhờ tiêm vaccin có thể khiến việc tiệt trừ virus khỏi Hoa Kỳ trở thành một khả năng hiện thực.

HEMOPHILUS TYP B. Một vấn đề đặc biệt về các vaccin polisaccarit có chứa các polymer tạo ra thành tế bào vi khuẩn, là khả năng tạo ra miễn dịch của chúng ở các trẻ em dưới 2 năm tuổi. Là vì phần lớn các trường hợp bệnh nặng do *Hemophilus influenzae* typ B gây ra ở nhóm tuổi này nên mới đây một loại vaccin được cấp giấy phép sử dụng có chứa phân tử polisaccarit gắn với biến độc tố bạch hầu là một kháng nguyên protein. Kháng nguyên phụ thuộc tế bào T này tăng cường khả năng tạo miễn dịch và có hiệu lực bảo vệ tốt hơn các trẻ nhỏ.

VIÊM GAN B. Việc cấp giấy phép cho vaccin viêm gan B tái tổ hợp chế tạo trong nấm men đã làm giảm đáng kể những nỗi lo sợ về việc sử dụng rộng rãi loại vaccin này cho các đối tượng có nguy cơ cao, kể cả nhân viên y tế.

PHẾ CẦU. Vaccin này mới đây đã được cải tiến có chứa 23 typ huyết thanh vỏ của các vi khuẩn, những loại này đã gây ra hơn 90 phần trăm các trường hợp nhiễm khuẩn huyết thanh do phế cầu ở trẻ em và người lớn. Tuy nhiên, loại vaccin polisaccarit này ít có khả năng tạo ra miễn dịch ở trẻ còn bú và một số nhóm khác có nguy cơ cao. Người ta còn đang tranh cãi về hiệu lực của nó trong các quần thể người lớn có nguy cơ cao xuất hiện nhiễm trùng nặng do phế cầu (ví dụ những người bị cắt lách và những người bệnh cao tuổi). Nói chung, vaccin này được dung nạp tốt nên ít có chống chỉ định.

CÚM. Đây là một vaccin tam giá chứa chủ yếu hai chủng typ A với các chất ngưng hồng cầu khác nhau, và một chủng typ B. Tới mỗi mùa thu, thành phần của vaccin lại phải thay đổi để phản ánh một điều tiên đoán các chủng quan trọng của vụ dịch mùa đông sắp tới.

NHỮNG VACCIN MỚI SẢN XUẤT. Có nhiều công trình chế tạo vaccin đang được tiến hành. Các nỗ lực đang được triển khai vừa để cải tiến phẩm chất các vaccin đã được sử dụng vừa nhằm chế tạo các vaccin chống các bệnh nhiễm trùng khác cho đến nay vẫn chưa được dự phòng bằng tiêm chủng. Ngoài ra, một số các kỹ thuật gen học phân tử mới ra đời cũng góp phần tăng cường công cuộc nghiên cứu chế tạo vaccin.

Bệnh dại. Trở ngại chủ yếu trong việc sử dụng vaccin tế bào lưỡng bội của người có hiệu lực cao chống bệnh dại tại các nước nghèo trên thế giới nơi bệnh dại còn phổ biến là do giá thành của nó cao. Một số các vaccin sắp được đem sử dụng có dùng các dòng tế bào súc vật cho virus sinh sản. Các vaccin này cho thấy thực sự sẽ rẻ hơn.

Virus hạch (adenovirus). Các vaccin virus hạch giảm hoạt đã được sử dụng rộng rãi trong các đợt tuyển mộ tân binh và đã tỏ ra có hiệu lực trong việc ngăn ngừa bùng nổ các bệnh nhiễm trùng hô hấp cấp (xem chương riêng về bệnh). Các vaccin này chưa được sử dụng trong lĩnh vực dân sự.

https://tieulun.hopto.org

Virus cự bào (cytomegalovirus-CMV). Nhiễm CMV bẩm sinh của thai và nhiễm CMV tán phát ở những người ghép phủ tạng là nguyên nhân quan trọng gây bệnh và tử vong. Cả vaccin sống giảm hoạt lẫn vaccin CMV đơn vị phụ đều đang được sản xuất và có thể góp phần ngăn ngừa các bệnh nhiễm trùng này (xem chương riêng về bệnh).

Virus hình bánh xe (Rotavirus). Nhiễm virus typ huyết thanh thuộc nhóm này là một nguyên nhân quan trọng gây bệnh viêm dạ dày ruột tuổi còn bú trên khắp thế giới. Một số vaccin sống đã được sản xuất từ các virus có nguồn gốc động vật. Công trình nghiên cứu sau này có thể là thao tác gen học các virus ruột tá ở người để tạo ra một loại vaccin đa giá, có năng lực sinh miễn dịch và an toàn.

Thủy đậu. Một loại vaccin thủy đậu sống giảm hoạt đã được sản xuất tại Nhật Bản năm 1974. Vaccin này được chứng minh là an toàn và có khả năng sinh miễn dịch trong nhiều cuộc nghiên cứu trên thực địa nhằm vào các trẻ em bình thường hoặc các trẻ em mắc các bệnh ác tính. Nó đã được cấp giấy phép sử dụng tại Nhật Bản và châu Âu và có thể sẽ được cấp giấy phép sử dụng hạn chế hay sử dụng rộng rãi tại Hoa Kỳ trong tương lai gần (xem chương riêng về bệnh).

Viêm gan A. Nhiều vaccin chống viêm gan A đang được sản xuất. Tại các vùng mà bệnh này chiếm ưu thế, việc tạo ra tính miễn dịch lâu bền bằng tiêm chủng, có thể xem là một bộ phận của chương trình tiêm chủng thường lệ cho trẻ em, có thể là một bước tiến mới.

Sởi. Sự xuất hiện chủng Edmonston - Zagreb của virus sởi có tính tạo ra miễn dịch mạnh hơn cho các trẻ em 7-9 tháng tuổi đang hứa hẹn việc sử dụng trong tương lai tại các vùng trên thế giới có tỷ lệ lưu hành dịch cao ở trẻ nhỏ.

Mục 2. Các hội chứng lâm sàng

13. NHIỄM TRÙNG MÁU VÀ SỐC NHIỄM TRÙNG

ĐỊNH NGHĨA Nhiễm trùng máu (NTM) và sốc nhiễm trùng (SNT) là những hội chứng lâm sàng nguy kịch bắt nguồn từ sự xâm nhập dòng máu bởi một số vi sinh vật và các sản phẩm độc tố của chúng. Sốt, rét run, nhịp tim nhanh, thở nhanh và ý thức hư biến là những biểu hiện cấp diễn thường gặp của NTM. Khi xuất hiện hạ huyết áp và các dấu hiệu tưới máu các nội tạng không đủ thì cảnh tượng này được gọi là *sốc nhiễm trùng*. Những nét đặc trưng của thiểu năng tuần hoàn là sức cản hệ thống mạch máu giảm, chức năng co bóp cơ tim giảm và lượng chứa máu và phân bố máu trong vi tuần hoàn giảm. Tế bào bị khuếch tán, các mô bị thương tổn và cuối cùng là sự suy sụp các nội tạng. Dẫu có dùng kháng sinh thích hợp và được điều trị hỗ trợ song vẫn có nhiều bệnh nhân chết vì SNT, khiến các chiến lược dự phòng và phương pháp điều trị hữu hiệu hơn có một ý nghĩa quan trọng cốt lõi.

BỆNH CĂN. Các biểu hiện NTM có thể bắt gặp trong một bệnh cảnh nhiễm trùng nặng toàn thân với tất cả các tầng lớp vi khuẩn, song SNT thực sự thì phần lớn thường do các vi khuẩn gram âm (60 đến 70 phần trăm số các trường hợp) gây ra. Tụ cầu, phế cầu, liên cầu và các vi khuẩn gram dương khác thì ít gặp hơn (20 đến 40 phần trăm các trường hợp), cũng như nhiễm trùng cơ hội do nấm (2 đến 3 phần trăm) và, hiếm hơn mycobacterium hoặc một số virus (ví dụ: sốt xuất huyết Dengue và virus herpes) hoặc các động vật nguyên sinh (ví dụ: sốt rét do Falciparum). Trong SNT, E. Coli, Klebsiella - Enterobacter, Proteus, Pseudomonas và Serratia là các vi khuẩn phân lập được nhiều nhất trong máu, tiếp theo là tụ cầu và phế cầu. Nhiễm trùng máu gram âm có biến chứng sốc trong chừng 40 phần

https://tieulun.hopto.org

trăm số người bệnh; sốc bắt gặp trong 5 đến 15 phần trăm số bệnh nhân nhiễm trùng huyết cấp tính do phế cầu hoặc tụ cầu. Trong bệnh cảnh ban đỏ toàn thể và viêm màng não thì *màng não cầu* là chủng thường được phân lập nhiều nhất. Bệnh nhân có thể có có các biểu hiện nhiễm khuẩn máu và SNT thực sự với nhiễm trùng cục bộ nặng nhưng không phân lập được các vi sinh vật trong máu. Hội chứng nhiễm khuẩn máu và sốc được khởi phát do các tương tác của đủ loại các sản phẩm vi khuẩn trong máu, đặc biệt là các nội độc tố gram âm với các hệ chất trung gian của vật chủ.

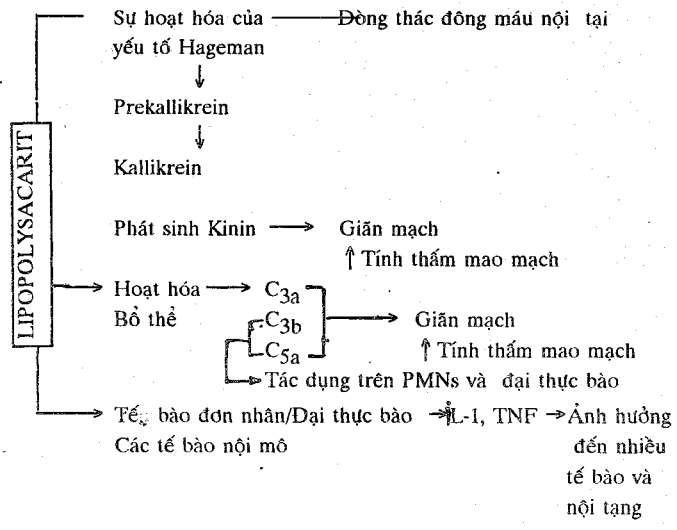
DỊCH TỄ HỌC. Những năm 1970, tỷ lệ NTM do trực khuẩn gram âm tại Hoa Kỳ được ước lượng từ 100.000 đến 300.000 ca mỗi năm; tỷ lệ này giờ đây có thể gần 300.000 đến 500.000 mỗi năm. Chừng hai phần ba số trường hợp thấy ở những người bệnh đã vào viện, phần lớn đều có những bệnh cơ bản hoặc đã được làm các thủ thuật khiến vi khuẩn dễ xâm nhập vào máu. Mặc dầu đã có các kháng sinh mới song tỉ lệ tử vong chung do NTM gram âm trung bình là 25 phần trăm trong suốt hơn hai thập kỷ qua, và cao nhất ở những người bệnh có kèm sốc nặng. Các yếu tố thuận lợi gồm đái tháo đường, xơ gan, nghiện rượu, bệnh bạch cầu, u limpho hoặc carcinoma lan tỏa; hóa trị liệu gây độc tế bào và các thuốc ngăn chặn miễn dịch gây ra giảm bạch cầu trung tính, nuôi dưỡng hoàn toàn bằng đường tĩnh mạch; đủ loại các thủ thuật giải phẫu; và các bệnh nhiễm trùng bắt nguồn từ đường tiết niệu, đường mật hoặc đường tiêu hóa. Các trẻ sơ sinh và những người cao tuổi bị tắc hay rối loạn chức năng tiết niệu thì đặc biệt có nguy cơ cao. Các trường hợp nhiễm khuẩn huyết gram dương thường là mắc bệnh tại cộng đồng nhiều hơn, ngoại trừ NTM tụ cầu do đặt catête tĩnh mạch. Những năm 1970, các vi khuẩn gram dương chiếm chưa tới 10 phần trăm các trường hợp SNT tại phần lớn các bệnh viện, song tỷ lệ tương đối này có vẻ đang gia tăng và giờ đây chiếm xấp xỉ 30 phần trăm trong các công trình nghiên cứu định hướng. NTM cơ hội do nấm phần lớn gặp ở những người bệnh suy giảm miễn dịch có kèm giảm nặng bạch cầu trung tính hoặc ở những bệnh nhân sau mổ có đặt catête tĩnh mạch và thường xảy ra sau liệu pháp kháng sinh dài ngày. Việc sử dụng rộng rãi các kháng sinh, các glucocorticoid, thở máy, và đặt các catête vào đường tiết niệu và tĩnh mạch và đặt các ống dẫn lưu lại các nơi khác, cũng như sự gia tăng tuổi thọ của những bệnh nhân có bệnh mạn tính, đã góp phần làm thay đổi tần số và bộ mặt của vấn đề lâm sàng quan trọng này.

BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ. Phần lớn các vi khuẩn NTM gram âm đều là những vi khuẩn cộng sinh bình thường trong đường dạ dày ruột. Từ đó, chúng bành trướng sang các cấu trúc gần kề như trong viêm màng bụng sau thủng ruột thừa, hoặc chúng có thể di chuyển từ vùng đáy chậu vào niệu đạo hay bàng quang. NTM gram âm diễn ra sau nhiễm trùng tại một ổ tiên phát, thường là đường niệu - dục, đường mật, đường tiêu hóa hoặc phổi, và ít gặp hơn là: da, xương, khớp. Ở các bệnh nhân bỏng và những người mắc bệnh bạch cầu thì da và phổi thường là các đường vào. Trong chừng 30 phần trăm số trường hợp, nhất là ở những người mắc các bệnh gây thiểu lực, bệnh xơ gan, ung thư thì không thấy rõ ổ nhiễm trùng tiên phát. Các trường hợp NTM gram dương thường là xuất phát từ da hoặc đường hô hấp. Các ổ apxe di căn có thể là biến chứng của NTM, nhất là NTM do vi khuẩn gram dương hoặc vi khuẩn kỵ khí. Tuy vậy, các phát hiện lúc mổ tử thi trong NTM gram âm phản ánh trước hết tình trạng nhiễm trùng tại ổ tiên phát và cho thấy có sự dính líu của các cơ quan mục tiêu: phù phổi, xuất huyết, và sự thành hình cấu trúc màng trong ở phổi; hoại tử ống hoặc vỏ thận; hoại tử từng mảng trong cơ tim; loét nông thậm chí hoại tử huyết trong đường dạ dày ruột; và bạch cầu - tiểu cầu hoặc ít gặp hơn là cục nghẽn fibrin trong các mao quản tại nhiều mô tế bào.

SINH LÝ BỆNH. Các biểu hiện lâm sàng của NTM và SNT là hậu quả của tác động qua lại giữa các sản phẩm vi khuẩn với các hệ trung gian vật chủ. Từ quan điểm tưới máu của huyết quản và chức năng nội tạng, một vòng luẩn quẩn được hình thành dẫn tới hậu quả làm hư biến dòng máu trong vi tuần hoàn và gây thương tổn tuần tiến cho nội mô mao mạch và các mô tế bào trừ phi phá vỡ chiếc vòng luẩn quẩn này bằng cách khống chế nhiễm trùng và sửa chữa các hư biến huyết động và chuyển hóa, còn không thì hậu quả thường là tử vong.

Các yếu tố vi khuẩn. Các yếu tố vi khuẩn được xem là quan trọng nhất bao gồm: các

https://tieulun.hopto.org



***Hình 13 - 1.** Giản đồ mô tả các tương tác giữa các lipopolysacarit (LPS) và các hệ chất trung gian thể dịch và tế bào của vật chủ trong NTM.*

PNMS = các bạch cầu đa nhân
IL - 1 = interleukin I
TNF = yếu tố hoại tử u - α

lipopolysaccarit gram âm (LPS), nhất là thành phần lysi A, các pépfidoglycan dẫn chất từ các vi khuẩn gram dương hoặc sản phẩm từ các vỏ tế bào nấm, một số polysaccarit và các enzym ngoài tế bào (ví dụ: Streptonaza) hoặc các độc tố (ví dụ: các độc tố ruột của tụ cầu gây sốc nhiễm độc). Các cơ chế tác dụng của LPS và lipit A đã được nghiên cứu sâu rộng nhất. LPS có thể hoạt hóa trực tiếp các hệ thể dịch hoặc tế bào, và đến lượt mình, các hệ này thúc đẩy sự xuất hiện các hội chứng NTM và sốc. Mặc dầu chưa được xác định dứt khoát, song các sản phẩm vi khuẩn này cũng ảnh hưởng đến cùng các hệ đó với mức độ khác nhau.

Các chất trung gian của vật chủ. Có nhiều chất trung gian của vật chủ tham gia vào bệnh sinh SNT gồm: các sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của bổ thể, kinin, và các hệ đông máu cũng như các yếu tố được phóng thích từ các tế bào đã bị kích thích, đặc biệt là các cytokin yếu tố hoại tử u alpha (TNF) và interleukin 1 (IL-1), các enzym và các chất oxy-hóa từ các bạch cầu đa nhân, các peptit vận mạch (ví dụ: histamin) và các sản phẩm của chuyển hóa acid arachidomic. Cái trình tự đích thực của các sự kiện và các bước khởi đầu mấu chốt cần được làm sáng tỏ thêm. Ngoài ra, sự chế tiết và tác động của các catecholamin vận mạch mang tính phản công, angiotensin, các hormon tuyến yên, insulin và glucagon đều góp phần vào các sự kiện lâm sàng và labô trong NTM.

CÁC HỆ THỂ DỊCH. LPS có thể hoạt hóa trực tiếp các hệ *đông máu* lẫn hệ *Kinin* thông qua tác dụng của nó đối với yếu tố Hageman (hình 13-1). Dòng thác đông máu nội tại được khởi phát; và sự quay vòng gia tăng của các yếu tố XII, VIII và V và fibrinogen có thể định lượng được trong NTM. Plasmin cũng được sản sinh ra do yếu tố Hageman được hoạt hóa. Bradykinin và các kinin liên hệ là những chất dẫn mạch mạnh làm tăng tính thấm mao mạch và làm tăng nhu động dạ dày - ruột. Chúng được sản sinh ra khi yếu tố Hageman vốn được hoạt hóa giờ bây tách prekallikrein thành kallikrein. Sự giảm thiểu các chất tiền thân này và sự gia tăng kinin trong huyết tương đều đã được ghi nhận trong SNT.

LPS và sản phẩm vi khuẩn khác có thể hoạt hóa *hệ bổ thể;* sự giảm thiểu các nồng độ C3 trong SNT thấy tương quan với một kết thúc định mệnh. Sự sản sinh các anaphylatoxin C3a và C5a có thể góp phần làm giãn mạch và tăng tính thấm thành mạch; C5a và C3a tự do đã được phát hiện trong huyết tương của người bệnh NTM. Các tác dụng lên bạch cầu đa nhân gồm ngưng tập, tăng bám dính vào tế bào nội mô, thúc đẩy sự phóng thích enzym tiểu thể và hoạt hóa hệ phát sinh superoxyt.

Các cytokines. Một cơ chế sơ cấp đối với nhiều tác dụng của LPS và các sản phẩm vi khuẩn khác trong NTM có vẻ nằm trong năng lực của chúng tạo ra sự thành hình và phóng thích cả IL - 1 lẫn TNF (hoặc "cachetin") bởi các đại thực bào, các tế bào

https://tieulun.hopto.org

nội mô, và có lẽ cả các tế bào khác nữa. Các biểu hiện chính yếu của NTM - sốt, ngủ gà, đau cơ và tăng bạch cầu - diễn ra tiếp theo việc dùng lượng nhỏ TNF thể tái tổ hợp hoặc IL - 1 cho người. Các liều cao TNF trong súc vật thực nghiệm tạo ra tất cả các nét bệnh lý toàn thân của sốc nhiễm trùng do LPS hoặc vi khuẩn gây ra, gồm hạ huyết áp, tổn thương phổi có kèm nghẽn mạch tiểu cầu hoặc bạch cầu, hoại tử huyết của ruột, suy thận cấp, nhiễm toan chuyển hóa nặng và chết. Các kháng thể kháng TNF chặn lại các biểu hiện của NTM thực nghiệm bằng LPS hay vi khuẩn, giống như khi dùng glucocorticoid trước điều trị, nó ức chế việc sản xuất ra TNF và IL - 1, hoặc các chất ức chế cyclooxygenaza, ngăn chặn các tác dụng của chúng.

TNF xuất hiện trong huyết tương của người tiếp theo việc tiêm LPS. Trong thời gian NTM xuất hiện một cách tự nhiên thì các nồng độ TNF, trong một số công trình nghiên cứu, thấy tương quan với mức trầm trọng và tử vong của bệnh, mặc dầu còn cần phải nghiên cứu thêm. Các tương quan kém chính xác hơn được quan sát thấy dựa vào các kết quả định lượng IL-1 trong máu lưu hành, tuy vậy, nó tác động hiệp đồng với TNF nếu đem tiêm cho các con vật thực nghiệm. Ngoài ra, có nhiều tác dụng của IL-1 có thể bị ảnh hưởng tại một nồng độ tế bào tại chỗ bởi hình thái IL-1 không chế tiết. Các cơ chế theo đó TNF và IL-1 được sản xuất ra và phát huy tác dụng và sự phù hợp của chúng với các đáp ứng viêm cấp diễn mang tính đặc trưng của NTM đã được bàn tới ở chương 20.

Trong các con vật thực nghiệm. TNF và IL-1 có thể tác động hiệp đồng để huy động các acid amin từ các cơ xương bằng cách thủy phân protein và lipit từ các mô mỡ, làm tăng lipit-máu và chúng cũng thúc đẩy quá trình tiêu glucogen và tân tạo glucoza trong gan. Quá trình tổng hợp albumin bị ức chế và có thể dẫn tới giảm albumin-máu: sự tạo thành các protein phản ứng pha cấp diễn được tăng cường. Sau chót, cả TNF lẫn IL-1 đều có thể phóng thích insulin và glucagen từ các tế bào tụy, và các hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH), các endorphin bêta, hormon tăng trưởng và acginin vasopresin (AVP) từ tuyến yên. Các nghiên cứu này gợi ra rằng cả cytokin nữa cũng góp phần vào các quá trình hư biến thể dịch và chuyển hóa thấy NTM ở người.

Các cytokin khác với nồng độ cao thấy trong huyết tương những bệnh nhân NTM gồm interleukin 6 (IL-6) và interferon gama (IFN-γ). Các cytokin này có thể tác động hiệp đồng với IL-1 và TNF (IL-6) hoặc làm tăng các đáp ứng tế bào với TNF (IFN-6).

Các chất chuyển hóa của acid arachidonic. Trong các con vật thực nghiệm, nếu ức chế men tổng hợp cyclooxygenaza hoặc thromboxane thì có tác dụng bảo vệ chống lại sốc nội độc tố (SNĐT) làm chết người. Các nồng độ cao thromboxane B2 (TBX_2) và sản phẩm cuối cùng của chuyển hóa prostacyclin, 6-ceto-prostaglandin F10 thấy hiện diện ở bệnh nhân NTM. Các thromboxane, sản phẩm hoạt hóa của tiểu cầu và bạch cầu đa nhân là các tác nhân làm ngưng kết tiểu cầu và gây co thắt tiểu động mạch phổi. Các prostacyclin được hình thành bởi các tế bào nội mô đối lập lại tác dụng của thromboxane, là các chất dãn mạch mạnh và làm tăng tính thấm mao mạch. Các sản phẩm này, cũng như các prostaglandin kinh điển của các tế bào có thể do IL-1 và TNF cũng như LPS sản xuất ra chẳng hạn, sự kích thích tổng hợp prostaglandin trong não là một bước then chốt trong việc gây ra sốt do IL-1 và TNF, PGE_2 được IL-1 hoặc TNF kích thích sản xuất ra trong cơ thúc đẩy quá trình tiêu protein. PGE_2 trong máu lưu hành là một tác nhân v ận mạch hệ thống và thúc đẩy tính nhu động của dạ dầy - ruột. Bằng các tác dụng trực tiếp lên bạch cầu đa nhân, các tế bào nội mô, tiểu cầu, đại thực bào, và các tế bào bón, LPS có thể thúc đẩy sự hình thành các leucotriene và yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF). Các leucotriene có thể gây ra hen và phù phổi, và đặc biệt, leucotriene B_4 có các tác dụng mạnh đối với bạch cầu đa nhân, chúng lập lại các tác dụng của C5a và TNF. PAF làm ngưng kết các tiểu cầu, là một chất gây giãn mạch, làm tăng tính thấm thành mạch và còn có tác dụng đối với bạch cầu đa nhân làm tăng gấp đôi các tác dụng của leucotriene.

Một khi được "châm ngòi" thì các tác động qua lại trở nên rất phức tạp với sự tuyển mộ đủ loại các chất trung gian của viêm. Các tế bào nội mô và vi tuần hoàn thể hiện là các mục tiêu chính của đáp ứng viêm nội huyết quản này. Có bằng chứng về tính gây độc tế bào mạch sun tiền mao quản, cục nghẽn mạch bằng bạch cầu đa nhân và tiểu cầu nút lấy các

https://tieulun.hopto.org

tiểu tĩnh mạch tiền mao quản và lắng đọng tơ huyết. Hội chứng rò rỉ mao mạch toàn thể biểu hiện trong phổi bằng phù phổi là một sự kiện phổ biến. Các kinin, C3a, C5a, histamin do các tế bào bón phóng thích ra, các sản phẩm chuyển hóa của acid arachidonic, enzym proteaza, các sản phẩm ôxi do các bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân và đại thực bào được hoạt hóa phóng thích ra hết thảy đều có thể góp phần vào các quá trình hư biến vận mạch mang tính đặc trưng của NTM và có thể tham gia quá trình làm thương tổn mao mạch. Tình trạng thiếu ôxi mô tế bào rộng khắp và thậm chí chết tế bào là bắt nguồn từ vi tuần hoàn bị rối loạn.

CÁC BIỂU HIỆN TIM PHỔI. Các biểu hiện tim mạch của NTM và SNT có thể phân biệt với sốc tim hoặc sốc giảm thể tích tuần hoàn ở chỗ sức cản mạch máu hệ thống (SVR) thì thấp mà cung lượng tim thì tăng. Một tình trạng rối loạn phân bố máu diễn ra trong vi tuần hoàn được xem là thông qua các tác dụng của đủ loại các chất làm giãn mạch và các chất gây co mạch. Sự rò rỉ các thành phần huyết tương khỏi các mao mạch góp phần vào giảm thể tích tuần hoàn chức năng. Các phát hiện này thể hiện mang tính phổ quát và không phụ thuộc typ vi sinh vật gây ra nhiễm trùng. Các biểu hiện tim mạch bất thường trong NTM có sốc đã được bàn tới chi tiết trong chương riêng. Nói gọn lại thì, ngoài SVR ở mức thấp và sớm giảm thể tích tuần hoàn chức năng, góp phần làm hạ huyết áp, thì chừng một nửa số bệnh nhân có biểu hiện suy giảm chức năng co bóp cơ tim. Nếu điều trị thành công thì cả SVR lẫn chức năng cơ tim đều trở về bình thường qua một thời gian nhiều ngày. Chết xảy ra nếu hạ huyết áp không hồi phục và SVR thấp tồn tại, nhiễm toan do tăng acid lactic tuần hoàn và có biểu hiện suy sụp nhiều nội tạng mặc dầu có được truyền dịch, dùng thuốc co mạch và các kháng sinh.

Tăng thông khí là một đáp ứng sớm mang tính đặc trưng đối với NTM dẫn tới nhiễm kiềm hô hấp mức độ khác nhau. Các cơ chế đích thực gây ra tăng không khí ban đầu còn cần được xác định, song vào các giai đoạn muộn hơn thì tăng lượng nước trong phổi, giảm dẫn suất phổi, kích thích các thụ thể làm căng phổi và phù phổi tiềm tàng hoặc lộ rõ đều có một vai trò cả. Giảm ôxy-máu và tăng nồng độ acid lactic trong máu, cũng làm tăng thông khí thông qua các cơ chế trung tâm trong não. Sự mất cân bằng thông khí - tưới máu sớm xảy ra trong SNT làm giảm phần áp lực ôxy động mạch PO_2. Với tiến triển SNT, mức chênh áp lực ôxi phế nang - động mạch ngày càng tăng thường là tín hiệu của thương tổn phổi và sẽ biểu hiện đầy đủ thành hội chứng hô hấp nguy kịch người lớn (ARDS).

CÁC ĐÁP ỨNG CHUYỂN HÓA. Nồng độ acid lactic trong máu tăng sớm trong SNT và trong các giai đoạn muộn thì nhiễm toan chuyển hóa rõ thường là chiếm ưu thế. Trong khi sản xuất acid lactic gia tăng do các mô tế bào bị tưới máu phổi có thể là một yếu tố thì việc loại trừ acid lactic do gan và thận thể hiện đóng một vai trò quan trọng. Trong các giai đoạn muộn của SNT thì giảm tưới máu toàn thể và việc dùng các thuốc co mạch sẽ làm trầm trọng thêm tình trạng nhiễm toan.

Tăng ACTH, hormon tăng trưởng, AVP, coctisol, cafecholamin glucagon và insulin, các lipit và các acid amin diễn ra trong NTM. Một số các đáp ứng hormon có thể làm vượng phát tăng đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường bằng cách đối kháng tại tác dụng của insulin và thúc đẩy tình trạng nhiễm thể xetonic. Ngược lại, hạ đường huyết lại thấy xảy ra ở một số bệnh nhân NTM. Các cơ chế thì chưa được hiểu biết đầy đủ, song giảm các kho dự trữ glucogen trong gan (ở trẻ sơ sinh, người nhịn đói và ở người đã có bệnh gan từ trước) và phóng thích quá thừa insulin có thể là đều góp phần vào NTM.

CÁC BIẾN CHỨNG

Suy hô hấp. NTM là nguyên nhân hàng đầu dẫn tới hội chứng hô hấp nguy kịch người lớn (ARDS).. Một độ dốc (giadient) ôxi phế nang - động mạch cứ tăng dần và sự xuất hiện các vết thâm nhiễm lan tỏa ở phổi trên hình ảnh chụp rônghen lồng ngực là những nét mang tính đặc trưng. Về mặt tổ chức bệnh học thì ở hai phổi xuất hiện phù, xuất huyết, sẹp, hình thành màng trong và cục nghẽn mao mạch chứa tiểu cầu - bạch cầu đa nhân - tơ huyết. ARDS xuất hiện trong 20 đến 45 phần trăm số người bệnh NTM nặng. Nhiễm trùng gram âm và xuất hiện hội chứng sốc trên lâm sàng là các yếu tố nguy cơ chính. Truyền dịch tĩnh mạch quá mức cũng có thể góp phần. Nếu ARDS bắt nguồn từ NTM thì tỉ lệ chết lên tới 80 đến 90 phần trăm trong phần lớn các công

https://tieulun.hopto.org

trình nghiên cứu với biến chứng viêm phổi thứ phát trong nhiều trường hợp gây chết nếu đến muộn (trên 48 giờ diễn biến bệnh).

Các khuyết tật đông máu. Giảm tiểu cầu mức nhẹ nhất (<150.000 trong một ml) tới mức trung bình (<50.000 đến 100.000 tiểu cầu trong ml) bắt gặp trong tới 70 phần trăm số bệnh nhân NTM. Nguyên nhân là do các ảnh hưởng trực tiếp LPS cũng như hoạt hóa ngưng tập tiểu cầu theo nhiều cơ chế gây ra. Số lượng tiểu cầu dưới 50.000 trong một ml (không có tiền sử suy tủy) thường có kèm biểu hiện đông máu nội mạch rải rác (DIC). Sự hoạt hóa yếu tố Hageman cũng góp phần vào hội chứng này, cũng như sự phóng thích tác nhân hoạt hóa plasminogen từ các đại thực bào và các tế bào nội mô. Sự xuất hiện DIC công khai trong SNT là một dấu hiệu đe dọa tiên lượng xấu.

Suy thận. Phần lớn bệnh nhân đều sẽ có biểu hiện giảm tưới máu thận hoặc thương tổn thận với các triệu chứng đái ít, tăng nitơ - máu, protein - niệu mức độ khác nhau và sự xuất hiện các tế bào ống thận hoặc biểu mô và các trụ hạt trong nước tiểu. Các biến chứng muộn gồm hoại tử ống thận cấp diễn hoặc hiếm hơn, hoại tử vỏ thận được xem là bộ phận của phản ứng Shwartzman toàn thể.

Các nội tạng khác. Hoại tử cơ tim từng mảng kèm suy tim, hoại tử huyết ruột, hoại tử gan có thể xảy ra vào giai đoạn chót trong NTM cũng như trong các hội chứng sốc khác.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Sự khởi phát đột ngột toàn cảnh NTM có sốt, rét run, nhịp tim nhanh, nhịp thở nhanh, thay đổi trạng thái tâm trí và hạ huyết áp thì dễ dàng được nhận ra. Tuy vậy, trong các giai đoạn đầu NTM và tùy thuộc đủ loại các yếu tố vật chủ (ví dụ trẻ nhỏ và người cao tuổi, bệnh cơ bản, điều trị bằng glucococticoit) thì các biểu hiện lâm sàng có thể là tế nhị và việc chẩn đoán sẽ khó khăn. Sốt và rét run thường xảy ra. Song có tới 13 phần trăm số bệnh nhân có thể là hạ thân nhiệt, với nhiệt độ trực tràng <36,5^{O}C (97,6^{O}F) lúc khởi phát NTM; và thêm 5 phần trăm nữa tuy lúc đầu không hạ thân nhiệt song có thể nhiệt độ không thể vượt quá 37,5^{O}C (99,7^{O}F).

Hiện tượng không sốt trước hết thấy ở người cao tuổi và ở những người có các bệnh cơ bản như nghiện rượu, tăng urê - máu và thường là có tiên lượng xấu. Có tới 40 phần trăm số bệnh nhân hạ thân nhiệt lại có thể do nguyên nhân nhiễm trùng nặng hoặc vi - khuẩn máu, và tỉ lệ tử vong cao hơn trong những người có nhiễm trùng so với những người hạ thân nhiệt do các nguyên nhân khác.

Tăng không khí có kèm nhiễm kiềm hô hấp và những thay đổi trạng thái tinh thần là các dấu hiệu cực kỳ quan trọng, là vì chúng xuất hiện sớm, thường trước khi bắt đầu sốt, rét run và hạ huyết áp. Trong các giai đoạn khởi đầu NTM, những hư biến trong trạng thái tinh thần có thể là tế nhị, với tình trạng mất định hướng hoặc thay đổi nhân cách như là biểu hiện duy nhất, về sau có thể có những thay đổi hiển nhiên hơn như nằm trơ hoặc hôn mê. Các dấu hiệu thần kinh khu trú không thấy có vì các phát hiện thường rõ nét hơn ở trẻ sơ sinh, người cao tuổi, hoặc ở những người trước đó vốn có bệnh về hệ thần kinh trung ương, song có thể thấy ở bất cứ bệnh nhân nào.

Các biểu hiện ngoài da xuất hiện với tần số thay đổi mang tính đa dạng và thường không mang tính đặc hiệu đối với hội chứng NTM. Tuy vậy, chúng cực kỳ quan trọng là vì một kết quả nhuộm gram âm mẫu phẩm cạo từ da có thể xác nhận sự hiện diện NTM và chỉ định một chẩn đoán vi khuẩn học sơ khởi. Nếu vi khuẩn hoặc nấm xâm nhập da thì thường thấy các mụn mủ hoặc thương tổn bọng mủ. Trong một số bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm, nhất là nhiễm trùng do *Trực khuẩn mủ xanh* gây ra, thì hiện tượng hoại tử và mụn phỏng da có thể xuất hiện và được gọi là *loét hoại tử* (ecthyma gangrenosom). NTM có kèm đông máu nội mạch rải rác thường tiếp theo là tím các đầu chi do hoại tử các mô tế bào ngoại vi (đỉnh mũi, các ngón tay, ngón chân, và tai...)

Các biểu hiện dạ dày - ruột thấy trong khoảng một phần ba số bệnh nhân, gồm: buồn nôn, nôn, tiêu chảy hoặc liệt ruột và có thể gây bối rối khi chẩn đoán NTM mà hướng tới khả năng viêm dạ dày - ruột cấp diễn. Chảy máu phần trên dạ dày - ruột có thể xảy ra; qua nội soi có thể thấy được các vết loét nhỏ của dạ dày và tá tràng. Sự xuất hiện và tỷ lệ loét tương tự như được thấy trong các điều kiện khác của stress cực nặng (ví dụ: chấn thương đầu). Hiếm

https://tieulun.hopto.org

thấy hoại tử huyết xuất hiện ở ruột và có thể vượng phát do bệnh xơ vữa động mạch có trước. Có thể có vàng da nhẹ hoặc vừa liên quan đến giảm chế tiết mật do NTM gây ra. Hoại tử gan do NTM thì ít thấy hơn.

CÁC PHÁT HIỆN LABÔ Các dữ kiện labô trong NTM không được nhất quán và tùy thuộc trước hết vào chỗ liệu có sốc với thương tổn nội tạng sau chót và các biến chứng đã xảy ra chưa. Thường có một tình trạng tăng bạch cầu với công thức chuyển trái song vẫn có thể là số lượng bạch cầu bình thường và thậm chí giảm bạch cầu. Các hạt độc, các vật thể Dohle và hiện tượng hốc hóa bên trong bào tương có thể nhìn thấy được trong các tế bào trung tính. Thường có giảm tiểu cầu; nếu giảm tiểu cầu nặng (<50.000 trong một microlit) thì thường đồng thời có biểu hiện đông máu nội mạch rải rác (DIC) và có kèm thời gian prothrombim kéo dài, giảm nồng độ fibrinogen và tăng các sản phẩm hóa giáng fibrin. Nếu không có DIC với một tình trạng thiếu máu huyết tán có tổn thương vi quản, thì hình thái và số lượng hồng cầu thường là bình thường.

Nhiều bệnh nhân về sau cho thấy có kết quả xét nghiệm nước tiểu không bình thường như pcotein-niệu chẳng hạn. Nếu có sốc thì có thể xuất hiện hoại tử cấp ống thận, với triệu chứng thiểu niệu, tăng đạm- huyết và có trụ tế bào hoặc trụ hạt trong nước tiểu. Ở những bệnh nhân chức năng thận còn bình thường thì nồng độ natri trong nước tiểu thấp (<20mEq/L) trong các giai đoạn đầu của sốc rồi tăng nếu có hoại tử cấp ống thận hoặc nếu dùng thuốc lợi niệu.

Trong các giai đoạn đầu của NTM, có tình trạng nhiễm kiềm hô hấp và các áp lực khí trong máu cho thấy một tình trạng pH tăng và PCO_2 giảm. Nếu có sốc thì xuất hiện một nhiễm acid chuyển hóa có tăng nồng độ acid lactic. Giảm ôxi - máu hiện diện với các mức độ khác nhau và nghiêm trọng nhất nếu xuất hiện ARDS. Những hiện tượng không bình thường trên hình ảnh chụp rơn ghen lồng ngực có thể gồm một viêm phổi là cơ bản được xem như nguồn gốc gây ra NTM, suy tim xung huyết được xem như một hậu quả của suy giảm cơ tim và hậu quả của bù dịch, hoặc các hình ảnh thâm nhiễm lan tỏa của ARDS. Điện tâm đồ thường cho thấy các sóng ST-T không bình thường nhưng không đặc hiệu; là vì với bất cứ trường hợp người bệnh nào có hạ huyết áp thì đều chỉ định phải ghi điện tâm đồ lúc đầu và sau đó lại theo dõi tiếp để loại trừ nhồi máu cơ tim.

Hạ đường huyết là một biểu hiện ít gặp của NTM tối cấp. Phần lớn các bệnh nhân đái tháo đường sẽ có tăng đường máu và nhiễm trùng nặng là một nguyên nhân hàng đầu dẫn tới nhiễm toan tăng thể xêtonic của bệnh đái tháo đường có thể góp phần làm xuất hiện sốc. Những thay đổi các điện giải trong huyết thanh có thể bao gồm một tình trạng tăng khoảng trống anion đồng thời giảm nồng độ bicacbonat và một tình trạng nhiễm acid chuyển hóa. Những test chức năng gan không bình thường gồm tăng nhẹ bilirulin-máu và tăng các hoạt độ men transaminaza có thể là khá cao trong sốc nặng. Giảm albumin-máu, lúc đầu nhẹ, rồi nặng dần nếu NTM tiếp diễn và tiếp theo là suy dinh dưỡng. Các nồng độ lipit huyết thanh thường là tăng. Hiếm thấy có thay đổi các nồng độ canxi và photpho trong huyết thanh.

CHẨN ĐOÁN. Là vì có nhiều dấu hiệu và triệu chứng NTM không mang tính đặc hiệu nên chẩn đoán trên giường bệnh có thể là khó khăn. Một khi đã xuất hiện sốc với rối loạn chức năng các nội tạng ở giai đoạn chót rồi, trên một bệnh nhân có sốt với một ổ nhiễm trùng tiên phát rồi, thì chẩn đoán thường là rõ.

Nếu có tăng thông khí mà chụp rơn ghen lồng ngực bình thường và nếu có trạng thái lú lẫn hay mất định hướng không giải thích được thì phải nghĩ tới khả năng bị NTM. Những thực thể khác thường lầm lẫn với SNT bao gồm nhồi máu cơ tim, tắc mạch phổi, dùng thuốc quá liều, xuất huyết kín đáo, hội chứng ép tim vỡ phình động mạch chủ và rách động mạch chủ.

Chẩn đoán và nguyên nhân gây NTM được xác định bằng cách phát hiện vi khuẩn gây bệnh trong máu hoặc tại các vị trí nhiễm trùng khác. Là vì sự hiện diện vi khuẩn trong máu mang tính cách gián cách và với mật độ thấp (thường ở mức dưới 10 vi khuẩn trong 1 ml máu), nên việc chỉ lấy một mẫu máu thể tích 5 đến 10ml trước khi khởi sự liệu pháp kháng sinh có thể chỉ cho kết quả nuôi cấy dương tính 50 đến 60 phần trăm mà thôi. Chỉ lấy một mẫu máu với thể tích 30 ml rồi chia đều vào ba lô môi trường

https://tieulun.hopto.org

thì sẽ làm tăng kết quả nuôi cấy. Cấy máu thường trở nên dương tính nội trong ba ngày sau khi nuôi cấy: làm như vậy mà không mọc thì có thể dobản chất của vi khuẩn - máu, trước khi dùng kháng sinh, hoặc do sự hiện diện các vi khuẩn mọc chậm hoặc "khó tính". Trong nhiều công trình định hướng với số lượng lớn về SNT, kết quả cấy máu dương tính chỉ đạt 50 - 60 phần trăm số bệnh nhân, chẩn đoán dựa vào bằng chứng nhiễm trùng tại một vị trí. Một kết quả nhuộm gram và nuôi cấy lấy bệnh phẩm từ một vị trí nhiễm trùng sẽ phát hoặc từ tổn thương da, nếu dương tính là điều mấu chốt để xác định chẩn đoán, xác định nguyên nhân và giúp vào việc xử lý tức thì.

Ở một số bệnh nhân, có thể chẩn đoán nhanh vi khuẩn - máu dựa vào kỹ thuật nhuộm gram. Mặc dầu còn tranh cãi song kỹ thuật đơn giản này đã được báo cáo là mang lại kết quả dương tính 10 tới 50 phần trăm số bệnh nhân có vi khuẩn trong máu. Sự hiện diện các hốc nội bào tương trong các bạch cầu trung tính có thể cũng tương quan với sự hiện diện của vi khuẩn trong máu.

ĐIỀU TRỊ. Việc đảo ngược NTM và SNT tùy thuộc kết quả điều trị tích cực bệnh nhiễm trùng cơ bản cũng như giám sát chặt chẽ chức năng huyết động và hô hấp nhằm đảm bảo tưới máu và cung cấp ôxi thỏa đáng cho các cơ quan sinh tử. Ở người bệnh nguy kịch, việc đánh giá chức năng huyết động dựa trên lâm sàng không tương quan chặt chẽ với các trị số đo được một cách chính xác hơn. Ngay cả việc đặt catête động mạch phổi cũng không được chứng minh là để kéo dài cuộc sống, việc sử dụng nó cho phép định lượng chính xác tình trạng thể tích, cung lượng tim và sức cản ngoại vi, nên nó là một sự giúp đỡ vô giá để giám sát việc truyền dịch và các thuốc co mạch. Mặc dầu không đòi hỏi tuyệt đối, song việc sử dụng một động mạch ngoại vi vẫn có lợi giúp giám sát huyết áp và để lấy các mẫu máu động mạch định lượng áp lực ôxi. Xử trí người bệnh NTM và SNT cần chú ý các phần sau đây:

Đảo ngược bệnh cơ bản. Tiên lượng NTM tùy thuộc phần lớn mức nghiêm trọng của bệnh cơ bản của người bệnh. Những bệnh nhân nào bị ức chế miễn dịch do dùng thuốc hoặc một bệnh sẽ có một tiên lượng thuận lợi nếu thuốc làm ngăn chặn miễn dịch có thể giảm đi hoặc ngừng hoặc nếu bệnh cơ bản có thể được điều trị có hiệu quả. Ở những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính hoặc rối loạn chức năng bạch cầu trung tính mà luôn luôn tìm thấy vi khuẩn trong máu mặc dầu đã được dùng kháng sinh thỏa đáng, thì chỉ định truyền bạch cầu hạt nên được cứu xét, song lợi ích của chúng thì chưa được nhất trí.

Loại bỏ nguồn gốc nhiễm trùng. Bao giờ cũng cần tìm kiếm vị trí xuất phát của vi khuẩn - máu là vì trong điều kiện cho phép, việc loại bỏ hoặc dẫn lưu ổ nhiễm trùng có thể đảo ngược được tình thế: chuyển một bệnh nguy kịch dễ tử vong thành một bệnh chữa được dễ dàng. Các catête luồn vào tĩnh mạch phải rút ra và thay bằng cái khác. Catête Foley và các catête dẫn lưu phải được kiểm tra và thay thế, nếu cần.

Hỗ trợ hô hấp. Áp lực ôxi động mạch phải được giám sát bằng ôxi - kế đặt lên mạch hoặc bằng cách định lượng trực tiếp. Phải cho thở ôxi qua mũi hay bằng mặt nạ đủ để duy trì độ bão hòa ôxi động mạch quá 95 phần trăm. Nếu có suy thở thì đặt ống nội khí quản và cho thở máy. Việc dùng kỹ thuật áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP) không ngăn ngừa được ARDS song có lợi là cải thiện được việc cung cấp ôxi với phần áp lực ôxi thấp nhất có thể được trong khí thở vào.

Hỗ trợ huyết động. Nhiều bệnh nhân lâm vào một tình trạng tiêu kiệt tương đối thể tích trong lòng mạch nên phải cho truyền dịch để khắc phục tình trạng hạ huyết áp ngay từ đầu. Dung dịch dạng keo hay dung dịch dạng tinh thể, cái nào là ưu việt còn chưa được chứng minh. Nếu thiếu máu nặng tới độ ảnh hưởng đến mức cung cấp ôxi cho các mô ngoại vi (ví dụ hematocrit nhanh chóng tụt dưới 30 phần trăm) thì cần truyền hồng cầu. Áp lực động mạch phổi bít phải được duy trì giữa 15 và 20 mm Hg hoặc áp lực tĩnh mạch trung ương giữa 10 đến 12 cm H_20 - Lượng dịch thỏa đáng cần truyền lúc đầu là 1 - 1,5l trong vòng 1 đến 2 giờ mặc dầu có khi cần truyền nhiều hơn. Một khi thể tích đã được bổ sung, thì có thể cho thuốc lợi tiểu như furosemide chẳng hạn để duy trì lượng bài xuất nước tiểu hàng giờ là trên 20ml/h và để ngăn ngừa xuất hiện phù phổi. Nếu huyết áp động mạch trung bình đủ duy trì hoạt tính ý thức và lượng bài xuất nước tiểu thỏa đáng và ngăn ngừa khỏi đau ngực thì

https://tieulun.hopto.org

không nhất thiết phải nâng huyết áp lên mức bình thường. Ở những người bệnh trước đây huyết áp vốn bình thường thì yêu cầu này có thể đáp ứng được ở mức các trị số huyết áp giữa là > 60mm Hg. Chừng một phần ba số người bệnh sẽ đáp ứng với truyền dịch không thôi đủ khắc phục được hạ huyết áp; nếu truyền dịch đủ mà huyết áp vẫn không tăng thì nên dùng các thuốc co mạch. Dopamin là thuốc được dùng nhiều nhất; Nếu cho với liều lượng 5 đến 10 microgam/kg/phút thì trước hết nó phát huy tác dụng bêta 1 làm tăng cung lượng tim và làm giãn các tiểu động mạch tạng, thận và não thông qua kích thích các thụ thể tăng tiết dopamin. Các liều cao hơn sẽ kích thích các thụ thể alpha có thể làm co mạch ngoại vi đủ nghiêm trọng để dẫn tới hậu quả gây thiếu máu cục bộ và hoại tử. Dobutamin, 2 - 20microgam/kg/phút tác dụng trước hết lên các thể tăng tiết adrenalin beta 1 và bêta 2 nên có thể đặc biệt hữu ích cho một số hiếm bệnh nhân có cung lượng tim giảm. Là vì tác dụng alpha 1 của nó noepinephrin, 10 - 15 microg/phút phải dành cho các tình huống huyết áp không thể duy trì được bằng các biện pháp khác, nên nó có thể được dùng phối hợp với dopamin.

Điều trị nhiễm toan và DIC Tình trạng nhiễm toan thường được khắc phục với trị liệu bệnh cơ bản và sửa chữa tình trạng giảm tưới máu. Nếu pH giảm dưới 7,20 thì phải cho natri bicarbonat.

Việc điều trị bệnh nhiễm trùng cơ bản có một tầm quan trọng then chốt trong việc xử lý DIC. DIC không có triệu chứng (chỉ có thay đổi labo không thôi) hoặc có các biểu hiện lâm sàng nhẹ như các bầm máu hoặc rỉ máu tại nơi tiêm tĩnh mạch thì không cần điều trị đặc hiệu. Nếu chảy máu đáng kể thì nên dùng các yếu tố đông máu và tiểu cầu để thay thế. Sử dụng heparin và các tác nhân làm tiêu fibrin là một vấn đề còn tranh cãi.

Các kháng sinh. Nên khởi sự liệu pháp kháng sinh ngay khi thực sự nghi ngờ NTM. Trước khi tiến hành liệu pháp kháng sinh thì phải lấy các bệnh phẩm nuôi cấy như máu, các dịch trong cơ thể và dịch rỉ viêm phù hợp với điều kiện lâm sàng, nhưng việc điều trị kháng sinh không nên trì hoãn sau khi đã lấy mẫu phẩm rồi. Nhận dạng được đường vào hoặc nơi nhiễm trùng có thể hướng dẫn liệu pháp kháng sinh lúc khởi đầu. Nếu không có được thông tin này, thì điều quan trọng cần ghi nhận là các dấu hiệu và triệu chứng NTM do các vi khuẩn gram dương hay gram âm thường là giống nhau và khó phân biệt trên lâm sàng. Khi xem xét việc lựa chọn các kháng sinh trước khi có kết quả nuôi cấy thì phải chọn kháng sinh hay phối hợp các kháng sinh nào có hoạt tính chống lại cả vi khuẩn gram dương lẫn gram âm khi đã biết các kết quả nuôi cấy rồi thì liệu pháp kháng sinh phải đặc hiệu hơn. Các kháng sinh phải tiêm tĩnh mạch và nói chung, nên dùng các kháng sinh diệt khuẩn hơn là kìm khuẩn. Nên dùng kháng sinh với liều lượng tối đa nhằm đảm bảo có được các nồng độ thỏa đáng trong huyết thanh và trong mô tế bào. Sự hiểu biết các đặc trưng vi khuẩn học tại địa phương là điều rất quan trọng trong việc lựa chọn liệu pháp ban đầu. Nhiều vi khuẩn gây bệnh tại bệnh viện có thể chỉ nhạy cảm với các kháng sinh có độc tính cao như nhóm aminoglucozit chẳng hạn. Trong các trường hợp này, thậm chí nếu bệnh nhân bị thiểu năng thận thì thường vẫn cần dùng nhóm aminoglucozit để đảm bảo trị liệu thỏa đáng, đồng thời cần chú ý nhiễm độc thận do các kháng sinh này gây ra thường phải 3 tới 5 ngày sau mới xảy ra. Trong giai đoạn này, vi khuẩn gây bệnh sẽ được nhận diện và có thể sẽ thay thế bằng kháng sinh ít độc hơn. Trong phần lớn các trường hợp, một kháng sinh độc nhất vẫn có thể điều trị được NTM nếu đã xác định được vi khuẩn gây bệnh. Dùng kháng sinh phối hợp được chỉ định trong các trường hợp sau đây:

1. Là trị liệu ban đầu nhằm khống chế tất cả các vi khuẩn được xem là chắc chắn gây bệnh, cho đến khi có kết quả nuôi cấy.

2. Xử lý một số vi khuẩn gây bệnh mà tác dụng hiệp đồng của các kháng sinh đã được chứng minh như trực khuẩn mủ xanh và cầu khuẩn ruột chẳng hạn.

3. Trị liệu cho các bệnh nhân suy giảm miễn dịch, đặc biệt là những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính.

Sau đây là các ví dụ trị liệu ban đầu cho các bệnh nhiễm trùng có đường vào tại chỗ, cho đến khi có kết quả nuôi cấy vi khuẩn và kháng sinh đồ. Các liều lượng kháng sinh chính xác được trình bày trong chương riêng.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu thường do các trực khuẩn gram âm hoặc cầu khuẩn ruột gây ra nên trị

https://tieulun.hopto.org

liệu ban đầu bằng Ampicillin cộng với Gentamycin (thay bằng Vancomycin nếu bệnh nhân dị ứng với Penicilin) là thích hợp. Nếu chỉ thấy trực khuẩn gram âm không thôi trong nước tiểu thì chỉ cần Gentamycin là đủ trừ phi có lý do nghi ngờ vi khuẩn nhờn với kháng sinh này.

Các bệnh nhiễm trùng trong khoang bụng thường mang tính đa vi khuẩn và do các vi khuẩn kỵ khí và các vi khuẩn gram âm gây ra. Các bệnh này có thể điều trị bằng metronidazol và gentamycin (có thể cho thêm ampicilin cộng gentamycin hoặc cefoxitin cộng gentamycin đều có hiệu lực ngang nhau trong trị liệu ban đầu. Có thể dùng Imipenem riêng rẽ hay phối hợp với một aminoglycozit .

Bệnh *Viêm phổi* ngoại trú trên một người lớn khỏe mạnh thường do phế cầu gây ra nên có thể dùng Penicillin. Ở những người nghiện rượu hay nghiện thuốc lá thì *Klebsiella Pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* trở thành các vi khuẩn gây bệnh quan trọng, nên có thể dùng một cephalosporin thế hệ thứ hai hoặc thứ ba (ví dụ: cefuroxim, cefotaxim hoặc ceftiroxim).

Các bệnh viêm phổi nhiễm tại bệnh viện thường do các trực khuẩn gram âm nhờn kháng sinh gây ra, và nên dùng một aminoglicozit (gentamycin hoặc tobramcycin) thường có chỉ định phối hợp với một penicillin chống trực khuẩn mủ xanh (ticarcillin, mezlocillin, azlocillin hoặc piperacillin) hoặc ceftazidim.

Viêm mô tế bào thường do liên cầu và tụ cầu, và sử dụng một cephalosporin thế hệ thứ nhất (Ví dụ: cefazolin) hoặc oxacillin là đủ.

NTM do có *catêta luồn tĩnh mạch* thường do *tụ cầu vàng, tụ cầu thượng bì* và các trực khuẩn gram âm gây ra. Phải rút catête ra và có chỉ định dùng vancomycin và gentamycin. *Viêm màng não* ở người lớn có thể xử lý bằng Penicillin liều cao để khống chế *phế cầu* và *màng não cầu*; nếu nghi một vi khuẩn gram âm (viêm màng não sau chấn thương hoặc viêm màng não tại bệnh viện) hoặc có kết quả nhuộm gram âm thì phải dùng một cephalosporin thế hệ ba như cefotaxim hoặc ceftriaxon chẳng hạn.

Trong 30 phần trăm số các trường hợp, không tìm thấy bằng chứng nguyên nhân vi khuẩn thì phải chọn kháng sinh tác dụng cả với vi khuẩn gram âm lẫn vi khuẩn gram âm. Trong trường hợp này, chọn vancomycin, metronidazol và gentamycin hoặc cefotaxim với gentamycin là hợp lý.

Các thuốc khác. Các nghiên cứu trên súc vật gợi ra rằng trong các điều kiện được kiểm soát chặt chẽ thì dùng *glucocorticoid* trong lâm sàng đã từng gây tranh cãi là vì thiếu các công trình được thiết kế chặt chẽ đánh giá số lớn bệnh nhân NTM. Có hai công trình định hướng, chọn mẫu ngẫu nhiên dùng thuốc trấn tĩnh có kiểm soát và theo phương pháp hai lần mù đã đánh giá hiệu quả việc dùng sớm glucocorticoid liều cao (30mg/kg methylprednisolon 6 giờ một lần, 4 liều hoặc 30mg/kg methylprednisolon tiếp theo truyền nhỏ giọt 5mg/kg/giờ trong 9 giờ) đối với tiên lượng bệnh nhân NTM nặng có sốc. Trong cả hai công trình việc cho thêm glucocorticoid *không* cải thiện được tiên lượng, không ngăn chặn được sốc xuất hiện hoặc đảo ngược được sốc ở những bệnh nhân có sốc. Ngoài ra, bội nhiễm xảy ra nhiều hơn với các bệnh nhân được dùng glucocorticoid và tỉ lệ chết cao hơn trong nhóm điều trị steroit với tăng urê-máu. Dựa trên các dữ kiện này, người ta ít hỗ trợ cho việc sử dụng glucocorticoid trong điều trị NTM cấp diễn.

Naloxon, một tác nhân đối kháng opi, đã được chứng minh trên thực nghiệm súc vật là ngăn ngừa được sốc do nội độc tố gây ra. Mặc dầu các công trình nghiên cứu không được kiểm soát có gợi ra rằng naloxon có thể đảo ngược được SNT ở người, song phần lớn các công trình có kiểm soát với cỡ mẫu ít bệnh nhân đã không xác nhận kết quả này. Do vậy, việc dùng naloxon vẫn chưa được đánh giá là có lợi.

Việc dùng các kháng thể đa dòng (polyclonal antibody) nhằm vào các kháng sinh nguyên có lõi LPS của 15 chủng E.Coli biến dị đã cho thấy làm giảm tử vong ở các bệnh nhân nhiễm trùng huyết gram âm và có sốc nhiễm trùng và ngăn ngừa được sự xuất hiện sốc nếu dùng cho các bệnh nhân có nguy cơ cao với mục đích dự phòng. Liệu pháp miễn dịch đối với NTM gram âm đáng được tiến hành nghiên cứu dùng các kháng thể đơn dòng đối với các thành phần lõi là LPS và TNF. Hiện nay kết quả chưa thu được, song cả hai kỹ thuật này đều hứa hẹn như một tiếp cận mới mẻ khả dĩ đối với trị liệu.

https://tieulun.hopto.org

TIÊN LƯỢNG. Tiên lượng NTM gram âm tùy thuộc các yếu tố vật chủ nhiều hơn các yếu tố độc lực của các vi khuẩn. Một yếu tố quan trọng quyết định tử vong là sự hiện diện của các bệnh cơ bản: những người mắc bệnh gây tử vong nhanh (Ví dụ: bạch cầu cấp) thì có tỉ lệ tử vong cao hơn so với những bệnh nhân sau này mới tử vong (chắc là chết sau 5 năm) hoặc những bệnh không gây tử vong. Ngoại trừ *trực khuẩn mủ xanh*, có kèm tử vong gia tăng, còn thì vi khuẩn đặc hiệu gây bệnh nhiễm trùng không phải là một yếu tố quan trọng quyết định tiên lượng. Sự xuất hiện các biến chứng như sốc, nhiễm toan do tăng acid lactic, DIC và ARDS.. hết thảy đều góp phần vào một tiên lượng xấu. Các yếu tố ít quan trọng hơn đi đôi với tử vong cao bao gồm tăng urê-máu, thất bại không đáp ứng với sốt, các bệnh nhiễm trùng do nhiều vi khuẩn và vi khuẩn huyết với mật độ cao (>10 vi khuẩn trong 1 ml máu). Ngược lại, dùng kháng sinh sớm và thích hợp thường có tiên lượng tốt.

Tỷ lệ chết trong NTM gram âm là chừng 25 phần trăm: phần lớn tử vong xảy ra trong 24 giờ đầu. Các trường hợp tử vong sớm thường do các sự kiện cấp diễn như sốc không hồi phục chẳng hạn. Những trường hợp chết sau 48 giờ thường là do tình trạng nhiễm trùng vẫn không được kiểm soát có hiệu quả hoặc do các biến chứng khác của chăm sóc tăng cường.

DỰ PHÒNG. Mặc dầu ta có sẵn các kháng sinh mới phổ rộng có hoạt tính gia tăng, song tỉ lệ và tiên lượng NTM và SNT chưa giảm đáng kể trong hai thập kỷ qua. Sở dĩ như vậy là do không phát hiện và điều trị sớm các bệnh nhiễm trùng cơ bản, một vấn đề thường gặp đặc biệt ở người cao tuổi không thể biểu hiện các dấu hiệu kinh điển của bệnh nhiễm trùng. Mặc dầu vậy, những người có bệnh mạn tính vẫn sống được lâu hơn. Có tới 75 phần trăm tất cả các đợt NTM gram âm thực chất đều bị lây chéo tại bệnh viện. Điều này nhắc nhở sự cần thiết phải hạn chế bớt các thủ thuật xâm lấn cơ thể, hạn chế việc đưa vào đường tĩnh mạch, tránh dùng Catête Foluy, và thực hiện nghiêm ngặt việc kiểm soát nhiễm trùng bất cứ lúc nào, nhằm ngăn ngừa xuất hiện các bệnh nhiễm trùng này. Sau chót, việc gây miễn dịch chủ động và thụ động chống lại các thành phần vỏ tế bào các vi khuẩn gram âm hứa hẹn như một giải pháp dự phòng trong tương lai.

14. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG HÔ HẤP TRÊN

Đầu và cổ hình thành một vùng giải phẫu độc lập bao gồm mũi, các xoang cạnh mũi, tai và xương chũm, khoang miệng, họng và thanh quản. Các chức năng của vùng này gồm trao đổi và lọc không khí, đưa thức ăn vào và ngăn cách thức ăn và dung dịch lỏng với không khí đi vào cây phế quản - khe khí quản, thể hiện lời nói và các cảm giác về mùi, vị và nghe. Lớp biểu mô có tiêm mao lót bên trong những bộ phận này tham gia vào việc trao đổi và lọc không khí, khoang miệng, lưỡi và họng hầu thì được che phủ bởi các tế bào dạng vảy. Các cảm giác được chi phối bởi một hệ thống thần kinh phức tạp còn miễn dịch tại chỗ thì do tập hợp mô lympho đáp ứng. Do vị trí gần với não và trung vị của các tổ chức này đồng thời tiềm năng để bị tắc đường dẫn khí của chúng nên cần phải nhận biết và điều trị kịp thời các nhiễm trùng ở đầu và cổ.

MŨI VÀ MẶT

BỆNH LÝ BÊN NGOÀI. Mọi loại nhiễm trùng ngoài da do vi khuẩn đều có thể nhiễm ở mũi và mặt. Thường bị mụn ở quanh mũi, ở vùng nang tóc. Thường phân lập được chủ yếu là *tụ cầu vàng*. Nhiễm trùng ở vách mũi có thể lan đến các xoang hang theo các tĩnh mạch mặt nối với hệ thần kinh trung ương. Điều trị mụn cần thỏa đáng bao gồm điều trị bằng nhiệt và uống kháng sinh có hoạt tính chống tụ cầu. Khi có phù khu trú rõ rệt, sốt hoặc các dấu hiệu của nhiễm trùng máu toàn thân cần cho nhập viện và điều trị bằng kháng sinh đường tiêm truyền kèm với đánh giá áp lực xoang và áp lực nội sọ. Những bệnh nhân đái tháo đường và bị suy giảm miễn dịch là đối tượng nguy cơ cao bị nhiễm trùng lan tỏa. Thường cần phải rạch và dẫn lưu các tổn thương lớn.

Tụ cầu vàng và *liên cầu tan huyết nhóm A*(như liên cầu sinh mủ) là các tác nhân chủ yếu gây chốc lở và viêm quầng ở mũi và mặt. Chốc lở làm da có mụn mủ với vẩy màu vàng. Viêm quầng là một dạng

https://tieulun.hopto.org

của viêm mô kẽ, thường phân bố ở vùng gò má kèm bờ nổi cao hơn mặt da xung quanh. Vùng da đỏ, nóng, dạng ban đỏ và nhạy cảm đau. Cần dùng đường tĩnh mạch các kháng sinh chống các vi khuẩn gram-dương.

Ban luput thông thường là một thể của bệnh lao liên quan đến vùng mũi ngoài và các cấu trúc bên dưới ở mặt. Tổn thương biểu hiện dưới dạng các nốt dạng gelatin màu nâu. Thường cần phải xác định tế bào học và cấy tìm trực khuẩn lao để chẩn đoán. Điều trị như đối với lao. Giang mai vùng mũi và mặt hiếm gặp và thường xuất hiện sau khi nhiễm trùng vài tuần, dưới dạng vết loét không đau hoặc săng ở vùng nối da niêm mạc mũi hoặc bên trong vách mũi. Tổn thương toàn thân kỳ hai thường tiến triển khi tổn thương kỳ một biến mất và biểu hiện dưới dạng nổi ban đỏ-mụn mủ có vảy, tổn thương hình vòng hoặc dạng condyloma. Giang mai kỳ ba biểu hiện bằng gôm ở mũi và sưng niêm mạc ở xung quanh, vách mũi cũng thường bị tổn thương và sự phá hủy vách sụn có thể dẫn đến mức biến dạng thẩm mỹ được biết với tên gọi là "mũi yên ngựa".

NHIỄM TRÙNG BÊN TRONG. Mũi nhiễm trùng do *trực khuẩn lao* ở khoang mũi không hay gặp ở Mỹ. Các triệu chứng có thể gồm đau, ngạt mũi, chảy nước mũi và chảy máu cam. Vách mũi và các xương xoăn mũi dưới thường bị tổn thương. Thường bị thủng vách mũi và bề ngoài các tổn thương có thể nhiều dạng từ mức là vết loét cho đến mức tăng sinh dạng papiloma. Chẩn đoán bằng soi phết kính, cấy và sinh thiết mô dưới niêm mạc để thấy sự xâm nhập của trực khuẩn lao và mô. *M.Lepra* là tác nhân gây bệnh phong, nó gây ra viêm dạng hạt mạn tính ở mô bề mặt của mũi và có thể lan ra mặt, xâm phạm đến cả da và các dây thần kinh ngoại vi. Các triệu chứng gồm chảy máu cam, ngạt mũi, vảy mũi khô và các dấu hiệu chung của viêm mũi thể teo. Thường bị thủng vách mũi và biến dạng kiểu mũi yên ngựa.

Pseudomonas mallei gây chứng cam ngựa, đó là một thể nhiễm trùng ở mũi do ngựa lây sang người. Loại vi khuẩn này gây bệnh loét dạng hạt lan rộng ở niêm mạc mũi làm đau và xuất tiết dịch nhầy. Chẩn đoán được xác định bằng cấy và xét nghiệm tế bào học, điều trị bằng kháng sinh thích hợp. Xơ cứng mũi là nhiễm trùng dạng hạt do *Klebsiella rhino scleromatis* gây nên, bệnh chủ yếu ở Trung Mỹ, Trung Âu và Trung Đông. Biểu hiện lâm sàng gồm viêm mũi thể teo kèm chảy nước mũi có mùi khẳn và đóng vảy. Tình trạng viêm dạng hạt tiến triển thành xơ hóa nặng và làm hẹp khoang mũi. Cấy được K.Rhino scleromatis từ mô bị nhiễm khuẩn để chẩn đoán và về mô học thì phát hiện các tế bào McKlulicz (hay tế bào dạng bọt) là dấu hiệu đặc trưng. Tetracyclin là thuốc lựa chọn. Bệnh nấm Rhinosporidium do *Rhinosporidium seeberi* gây nên, đây là một loại vi sinh vật dạng nấm. Tổn thương thường cả dưới dạng khối u không cuống và có cuống ở mũi, thường gây chảy máu cam, ngửi thấy mùi khẳn và ngạt mũi. Cần rạch ra và dùng thuốc dapsone.

Bệnh nhiễm nấm Mucor là một bệnh nguy hiểm đến tính mạng điển hình có ở những bệnh nhân nhiễm xeton-acid do đái tháo đường hay bị giảm tiểu cầu trung tính rõ rệt. Chẩn đoán nhanh và điều trị sớm là rất cần thiết vì nhiễm trùng lan rộng rất nhanh đến mô quanh mũi, hố mắt và hệ thần kinh trung ương. Vẩy đen trên mô hoại tử trong khoang mũi nên cần nghi ngờ bệnh nấm Mucor. Sinh thiết mô bên dưới để làm xét nghiệm mô học là cần thiết để xác định chẩn đoán. Nấm tia *Actinomyces israelii* có thể gây ápxe mủ ở khoang mũi. Các hạt lưu huỳnh là dấu hiệu nhận biết trên xét nghiệm mô học và cần chỉ định điều trị penicillin đường tĩnh mạch một thời gian dài.

Bệnh nấm histoplasma thường liên quan đến phổi, họng và lưỡi. Thường thấy rõ nhiều hạt và vết loét. Thường thấy trên hình ảnh mô học biểu mô điển hình hoặc u hạt và nấm trong u hạt đó.

Cryptococcus neoformans thường gây nhiễm ở hệ thần kinh trung ương nhưng có thể khu trú trong khoang mũi, Cryptococcus tạo ra những tổn thương dạng hạt điển hình không kèm viêm cấp tính. *Blastomices hominis* cũng gây viêm dạng hạt và viêm tạo mủ, xâm nhập đường hô hấp và lan rộng từ mũi đến mặt hay các xoang cạnh mũi.

CÁC XOANG CẠNH MŨI

GIẢI PHẪU VÀ PHÁT TRIỂN. Các xoang cạnh mũi là những khoang nằm trong xương mặt, được che phủ bởi biểu mô có tiêm mao và lưu thông vào mũi. Các xoang xương hàm trên và xương sàng có ngay từ khi sinh ra. Vách cuốn ở xương sàng phát triển và rộng ra theo tuổi tới khi các tế bào xương

https://tieulun.hopto.org

sàng ở phía trước thường nhô ra tới bờ của hố mắt để phát triển vào xoang trán. Thường một bên xoang trán bị ngừng phát triển. Tấm trước của xoang trán tạo thành xương có rãnh hẹp. Xoang ở xương bướm phát triển chậm nhất và thường chưa trưởng thành trước tuổi hai mươi. Các xoang hang nằm ngang và gần với xoang bướm và được chi phối bởi các dây thần kinh sọ não số II, III, IV, V và VI.

VIÊM XOANG. Ở những người có miễn dịch đầy đủ, viêm xoang cấp thường là nhiễm trùng do vi khuẩn, thường là sau nhiễm virus ở đường hô hấp trên. Ở khoảng một phần năm số trường hợp có thể thấy có cả Rhinovirus, Adenovirus, virus cúm và virus á cúm cùng với vi khuẩn. Đã ước lượng được rằng từ 1 đến 3% nhiễm trùng đường hô hấp trên là biến chứng của viêm xoang. Người lớn bị khoảng 2 đến 3 đợt nhiễm trùng đường hô hấp trên trong một năm, còn trẻ em khoảng 6 đến 8 đợt.

Yếu tố chủ yếu dẫn đến viêm xoang là tắc lỗ ở xương sàng trước và hệ thống các lỗ ở giữa. Lỗ ở xương sàng rất nhỏ, kích thước khoảng từ 1 đến 2mm. Nhiễm virus đường hô hấp trên dẫn tới xuất tiết kéo dài rồi tiếp đến phù màng nhầy làm tắc lỗ của xoang và giảm sự lưu thông và tạo điều kiện bị viêm xoang có mủ cấp tính. Tắc còn có thể do dị ứng kèm theo sưng màng nhầy hay thứ phát do polyp. Các xoang xương hàm trên là vị trí hay bị nhiễm khuẩn nhất, sau đó đến xoang xương sàng, xoang trán và rồi đến xoang xương bướm.

Đã nhận thấy rằng viêm xoang là một thể bệnh nhiễm trùng bệnh viện thường gặp ở các khoa điều trị tích cực. Yếu tố nguy cơ lớn và duy nhất để viêm xoang trong bệnh viện phát triển là đặt nội khí quản kéo dài (trên 48 giờ) bằng ống mũi-khí quản hay ống mũi-dạ dày. Trong một nghiên cứu thấy viêm xoang có mủ xảy ra ở một trong số 53 bệnh nhân (chiếm 1,9%) được đặt ống miệng-khí quản và ở 25 trong số 58 bệnh nhân (chiếm 43%) được đặt ống mũi-khí quản.

Bệnh khí áp do lặn sâu dưới biển và bay trên cao được coi là các yếu tố kích thích viêm xoang. Các điều kiện bẩm tố khác gồm các bất thường về vận chuyển của tiêm mao về cả lượng và chất (như các hội chứng tiêm mao, bệnh xơ nang, hội chứng Young), xuất tiết quá mức, bệnh u hạt mạn tính. Các chất kích thích hóa học như Clo có thể làm giảm mức thanh thải chất xuất tiết và làm tăng sinh các vi sinh vật cơ hội.

Các triệu chứng của viêm xoang tùy thuộc vào vị trí bị tổn thương. Bệnh nhân bị viêm xoang hàm trên bị đau phía trên vùng gò má và răng hàm trên. Dây thần kinh trong hố mắt chạy qua xương hàm trên và các răng hàm thứ nhất và thứ hai thường cắm vào nền xoang. Bệnh nhân với viêm xoang sàng trước có thể kêu đau đầu ở vùng thái dương hay sau hố mắt hoặc mũi. Bệnh nhân với viêm xoang sàng sau bị đau phân bố theo vùng dây thần kinh sinh ba, đặc biệt ở quanh vùng xương chũm. Với viêm xoang xương bướm bệnh nhân có thể kêu đau ở vùng trán, sau hố mắt hoặc vùng mặt. Các than phiền về đau ở mặt thấy có ở một phần ba số bệnh nhân. Ngạt mũi và chảy nước mũi cũng thường gặp.

Đánh giá viêm xoang cấp tính cần thăm khám lâm sàng kỹ lưỡng. Chụp phim là không cần thiết đối với đợt bị viêm xoang đầu tiên. Nếu phải chụp thì chụp xoang tư thế nghiêng là tốt nhất. Chụp cắt lớp CT có giá trị để đánh giá các vùng mắt, xoang xương bướm và có thể viêm xương-tủy xương. Nên hạn chế dùng cộng hưởng từ hạt nhân để đánh giá các thể kết do nấm hay khối u. Các xét nghiệm vi sinh học trong viêm xoang cấp không được đánh giá đầy đủ. Các vi sinh vật thường gặp nhất là *S.Pneumonica, Haemophilus influenzae, Streptococcus* và *Moraxella* còn ở các khoa chăm sóc tích cực còn có các vi khuẩn gram-âm. *Tụ cầu vàng* hay gặp hơn trong viêm xoang xương bướm. Có thể thấy Rhinovirus, Adenovirus và virus cúm hay á cúm ở một phần ba số trường hợp.

Các triệu chứng của viêm xoang mạn tính gồm xung huyết mũi và xuất tiết. Đau có thể gián đoạn, thường không bị sốt. Bệnh nhân có thể bị ho kéo dài do chảy nhỏ giọt sau mũi. Chụp cắt lớp CT là có lợi nhất cho việc phát hiện sự ăn mòn xương, ổ nấm-mũ hay xơ hóa. Ngoài những vi khuẩn phân lập được như trong viêm xoang cấp còn thường tìm thấy vi khuẩn kỵ khí và tụ cầu vàng trong viêm xoang mạn tính. Bệnh nhân bị viêm xoang mạn tính nên được kiểm tra tìm bệnh u hạt, rối loạn chức năng tiêm mao và giảm gamma globulin-huyết.

Điều trị viêm xoang. Điều trị cần tập trung vào

https://tieulun.hopto.org

dẫn lưu tích cực thỏa đáng. Nên hướng dẫn bệnh nhân làm giảm sưng tấy mũi bằng các thuốc gây co mạch tại chỗ như oxymetazolin dạng xịt vào mũi. Ngoài tắc ra chất lượng của chất tiết nhầy là quan trọng. Đối với bệnh nhân bị xơ nang hóa chẳng hạn thì việc làm loãng thích hợp là cần thiết để làm giảm tính quánh dính của chất nhầy. Bệnh nhân viêm xoang nên xông hơi nóng từ bể chứa hay vòi sen để làm lỏng chất xuất tiết. Các thuốc kháng histamin làm đặc lại chứ không làm lỏng các chất ứ tắc trong xoang và vì thế không có lợi.

Chỉ định dùng kháng sinh khi có xuất tiết mủ, sốt và giảm bạch cầu. Amoxicillin - clavulanic acid, trimethoprim - sulfamethoxazole hay cephalosporin thế hệ hai (như cefuroxime- axetil) dùng trong 2 đến 4 tuần là những thuốc hợp lý, làm giảm rõ rệt các triệu chứng. Nếu viêm xoang cấp không khỏi hoàn toàn sau thời gian điều trị này thì cần đánh giá lại và chuyển đến bác sĩ chuyên khoa tai mũi họng để điều trị nội khoa kỹ hơn và xử trí ngoại khoa.

Viêm xoang tại các phòng điều trị tích cực được giải quyết bằng cách rút ống thông mũi ra và dùng kháng sinh thích hợp, có thể gồm cả oxacillin hay vancomycin cùng với một thuốc nhóm cephalosporin thế hệ ba hay sulbactam - ampicillin. Bác sĩ tai mũi họng chọc xoang có thể có lợi để tìm vi khuẩn ưa khí và kỵ khí. Mủ chảy ra từ lỗ là bệnh phẩm cấy không chính xác vì mũi họng có nhiều khuẩn lạc. Bệnh nhân viêm xoang không chữa khỏi có thể được đánh giá bằng nội soi để thăm dò khả năng có nguyên nhân giải phẫu và lấy bệnh phẩm để cấy. Nếu các triệu chứng dai dẳng trong viêm xoang mạn tính thì có thể phẫu thuật dưới nội soi để chẩn đoán mô học, cắt polyp và làm thông thoáng các xoang bị nhiễm trùng.

Biến chứng của viêm xoang. Nhiễm trùng thành màng nhầy của xoang trán có thể lan trực tiếp tới xương hay do viêm tĩnh mạch huyết khối các tĩnh mạch từ xoang màng nhầy đến các tĩnh mạch sâu của xương trán. Nhiễm trùng có thể lan ra đến lớp ngoài rồi gây rách vỏ ngoài và ápxe màng xương (khối mủ Potts). Lan vào trong gây xâm lấn vào các tế bào xương sàng trên và vòm hố mắt hay ápxe màng xương; Lan ra phía sau gây ápxe ngoài màng cứng. Biểu hiện lâm sàng của viêm xương-tủy xương của xương trán là có chỗ sưng mềm nhão. Nên thăm dò bằng chụp cắt lớp CT và cộng hưởng từ hạt nhân. Các tác nhân gây bệnh gồm *Tụ cầu vàng*, Streptococcus, vi khuẩn kỵ khí và vi khuẩn gram-âm. Nên điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch trong 4 tuần phối hợp các thuốc như sau: (1) Oxacillin, metronidazole, cephalosporin thế hệ hai hoặc ba hoặc (2) ampicillin - sulbactam. Dẫn lưu ngoại khoa các xoang bị viêm là cần thiết khi điều trị nội khoa thất bại.

Các biến chứng nội sọ do viêm xoang gồm ápxe não ngoài màng cứng, ổ mủ dưới màng cứng, ápxe não, huyết khối mạch ở những xoang màng cứng rộng (viêm tĩnh mạch huyết khối màng xương). Biến chứng nội sọ hay gặp nhất do viêm xoang xương bướm là viêm màng não và viêm tĩnh mạch huyết khối ở tĩnh mạch hang. Thành của xoang hang bao quanh xoang xương bướm do đó dễ dàng tiếp cận với xoang hang và hệ thần kinh trung ương. Bệnh nhân bị viêm tĩnh mạch huyết khối ở xoang hang có các dấu hiệu liệt dây thần kinh sọ não số III, IV, V và VI. Bệnh nhân cần được thăm dò bằng chụp cắt lớp CT, bằng cộng hưởng từ hạt nhân. Cần dùng kháng sinh đường tĩnh mạch, dẫn lưu xoang xương bướm là việc quan trọng nếu bệnh nhân dùng kháng sinh không đỡ.

Biến chứng ngoài sọ não hay gặp nhất là nhiễm trùng lan tới hố mắt từ xoang sàng bị viêm. Vách ngăn giữa của hố mắt cũng đồng thời là tấm ngăn bên của vách cuốn xương sàng. Viêm xoang xương sàng cấp tính có thể gây dẫn truyền nhiễm trùng qua tấm ngăn mỏng để gây viêm mô kẽ hố mắt. Viêm mô kẽ hố mắt kèm theo đau, phù mi mắt, phù kết mạc (ban đỏ, sưng). Viêm mô kẽ hố mắt đòi hỏi phải được nhập viện, dùng kháng sinh phổ thông rộng đường tĩnh mạch, dẫn lưu xoang nếu tình trạng không đỡ trong vòng 48giờ.

VIÊM XOANG DO NẤM. Tình trạng này có thể chia thành (1) tình trạng dị ứng như thứ phát do nấm quạt *Aspergillus* hay nhiễm nấm *Dreschlera*; (2) viêm xoang xâm nhập do các vi sinh vật như nấm quạt *Aspergillus*, *Curvularia* và *Alternaria*; (3) bệnh nấm tảo mũi - não do một dòng của họ nấm tiếp hợp Zygomycetes. Bệnh nhân bị viêm xoang dị ứng do nấm có thể được điều trị triệu chứng và có thể đỡ nhờ điều trị bằng glucocorticoid. Một số bệnh nhân còn có thể bị kết hợp với bệnh nấm quạt phế

https://tieulun.hopto.org

quản - phổi và có một thể quá mẫn của nhiễm trùng dị ứng ở xoang. Có thể bị co thắt phế quản và tìm thấy tinh thể Charcot - Leyden (protein nguồn gốc từ bào tương của các tế bào ưa acid) trong chất xuất tiết. Nên hỏi các bác sĩ dị ứng để xem xét việc phối hợp điều trị bằng glucocorticoid. Bệnh nhân bị viêm xoang xâm nhập mạn tính nên điều trị bằng amphotericin hay các thuốc chống nấm thích hợp khác đường tĩnh mạch. Bệnh nhân bị nấm quạt thường là những người bệnh đái tháo đường, bệnh bạch cầu hay các thể giảm miễn dịch khác. Các bệnh nhân này cần được cắt bỏ mô hoại tử một cách nhanh chóng và rộng ở những vùng bị nhiễm trùng kết hợp với tiêm tĩnh mạch amphotericin.

Bệnh nấm candida cũng có thể có trong viêm xoang mạn tính.

TAI

VIÊM TAI GIỮA CẤP TÍNH. Nhiễm virus đường hô hấp trên chủ yếu hay kết hợp với viêm tai giữa. Dấu hiệu xác định của nhiễm trùng tai giữa là đau. Cảm giác đầy ắp tai, chảy mủ tai, giảm thính lực, chóng mặt hay ù tai, sốt và tăng bạch cầu có thể xuất hiện. Soi tai sẽ xác định chẩn đoán viêm tai giữa cấp tính nhờ thấy màng nhĩ đỏ, đầy hoặc bị thủng. Trong viêm tai giữa, phân lập được từ dịch chảy tai giữa *S.pneumoniae* (khoảng 35%) và *H.Inflenzae* (khoảng 20%), các vi khuẩn này là loại vi khuẩn hay gặp nhất. Phần lớn H.influenzae phân lập được là những chủng không cùng typ. Ở trẻ em, nhiễm khuẩn do H.influenzae typ b có thể gây nhiễm độc toàn thân nặng và có thể kết hợp với viêm màng não. Các vi khuẩn thường phân lập được khác nữa gồm *Branhamella catarrhalis*, *liên cầu nhóm A* và *tụ cầu vàng*. Đôi khi hỗn hợp với vi khuẩn kỵ khí gây viêm tai giữa. Các virus đường hô hấp như virus hợp bào hô hấp và virus cúm có liên quan trong sinh bệnh học nhưng hiếm khi cấy được chúng.

Điều trị viêm tai giữa gồm dùng các kháng sinh như amoxicillin -clavulanic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole và cefuroxime- axetil. Các thuốc kháng histamin không có hiệu quả. Đôi khi, trong những trường hợp kháng thuốc thì cần phải rạch màng nhĩ để chẩn đoán vi sinh học. Khi nhiễm trùng dai dẳng có thể cần rạch màng nhĩ rồi không cần hoặc cần luồn ống thông vào. Đau dữ dội, bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch kèm viêm tai giữa và điều trị kháng sinh không có kết quả là những chỉ định dẫn lưu khoang tai giữa bằng ngoại khoa. Viêm màng nhĩ bọng nước có thể kết hợp với nhiễm khuẩn do mycoplasma còn thủng nhiều chỗ trên màng nhĩ gợi nghĩ đến bệnh lao.

VIÊM TAI GIỮA THANH DỊCH. Viêm tai giữa thanh dịch có chảy nước kéo dài là một nguyên nhân dẫn đến điếc ở trẻ em và đôi khi cả ở người lớn. Soi tai sẽ thấy màng nhĩ co lại kèm với có dịch ở khoang tai giữa. Đo thính lực và đo màng nhĩ có thể phát hiện mất thính lực dẫn truyền và màng nhĩ hình dẹt và chắc do bệnh co kéo ở khoang tai giữa.

Điều trị có thể chia thành hướng điều trị bảo tồn và ngoại khoa. Các thuốc tản máu, kháng histamin và glucocorticoid được khuyên dùng trong điều trị tràn dịch thanh mạc mặc dù tính lợi của chúng còn chưa rõ rệt. Kháng sinh còn được dùng bằng cách bơm cơ học qua vòi nhĩ Eustachio (phương pháp bơm tai giữa kiểu Politzer). Hạn chế các yếu tố tiền tố có thể gồm điều trị dị ứng, nhiễm trùng mũi hay nhiễm trùng xoang mạn tính. Đôi khi cần dùng vòi thông khí để xử trí chảy dịch kéo dài từ tai giữa có kèm hoặc không kèm nhiễm trùng. Điều này giúp dẫn lưu tai giữa bị nhiễm trùng và cải thiện tình trạng giảm thính lực dẫn truyền do tích trữ dịch thanh mạc trong tai giữa. Viêm tai giữa thanh mạc một bên ở người lớn cần cảnh giác nghi ngờ đến một quá trình không do truyền nhiễm như khối u.

Viêm xương chũm. Các khoang khí của xương chũm thông với tai giữa trừ khi bị tắc bởi một khối vật lạ. Vì hai khoang này nối thông trực tiếp với nhau nên mỗi trường hợp viêm tai giữa là kèm với viêm xương chũm thực sự. Các vi khuẩn gây nhiễm trùng xương chũm là những loại thường gây viêm tai giữa. Chụp X.quang các khoang khí của xương chũm thấy có dịch hoặc chất nhầy đặc trong mê đạo rỗ tổ ong của xương chũm, cho biết là nhiễm trùng mạn tính. Điều trị tương tự như đối với viêm tai giữa cấp tính.

Tiêm tĩnh mạch kháng sinh và nạo khoét xương chũm được chỉ định khi sốt cao và tăng bạch cầu kèm với các dấu hiệu X.quang về sự phá hủy các tấm và cấu trúc rỗ tổ ong của các khoang khí trong

https://tieulun.hopto.org

xương chũm. Các dấu hiệu của viêm tai giữa thường là rõ ràng. Có thể có một ổ ápxe dưới màng ngoài xương, khi đó kiểm tra tai sẽ thấy thấp và ngang ra, có khối di động ở sau vành tai. Khi nghi ngờ ápxe trên lâm sàng thì chụp CT sẽ xác định chẩn đoán.

Viêm tai giữa mạn tính kèm chảy nước tai được coi là tai được dẫn lưu kéo dài do không chữa viêm tai giữa cấp hoặc viêm tai giữa tái phát. Vi khuẩn chí rất biến đổi. *Pseudomonas aeruginosa* và *Tụ cầu vàng* hay phân lập được nhất trong số các vi khuẩn ưa khí, sau đó đến các giống *E.Coli* và *Proteus*. Nước chảy từ tai kéo dài, có mùi khẳn có thể chứng tỏ có nhiễm vi khuẩn kỵ khí (ở một phần ba số bệnh nhân). Sinh mủ ở tai giữa kèm theo thủng màng nhĩ và có thể kèm với khối cholesteatoma (kết tụ từ biểu mô vảy và vảy sừng). Hiện hình bằng chụp X.quang xoay chiều hay chụp CT cho thấy có dày màng nhầy ở khoang tai giữa cũng như ở khoang xương chũm. Khối cholesteatoma có thể chèn ép xương thái dương và thỉnh thoảng đâm vào khoang sọ. Điều trị trực tiếp để loại bỏ nhiễm trùng bằng cách phối hợp điều trị tại chỗ, nhỏ tai thuốc kháng sinh và dùng kháng sinh toàn thân được lựa chọn theo độ nhậy kháng sinh trên nuôi cấy. Cần cắt bỏ khối cholesteatoma.

BIẾN CHỨNG CỦA VIÊM TAI GIỮA VÀ VIÊM XƯƠNG CHŨM. Các biến chứng ngoài sọ não của viêm tai giữa và viêm xương chũm gồm mất thính lực dẫn truyền, cảm giác thần kinh và thể hỗn hợp. Các biến chứng khác gồm viêm mê cung biểu hiện bằng chóng mặt cũng như yếu hoặc liệt hoàn toàn của dây thần kinh mặt cùng bên. Hội chứng Gradenigo gồm đau tai, tai giữa dẫn truyền và liệt dây thần kinh sọ não số sáu cùng bên phản ánh tình trạng nhiễm trùng mỏm đá của xương thái dương. Nên lấy chất dẫn lưu để cấy. Điều trị cần dùng các kháng sinh tác dụng trực tiếp lên các vi khuẩn gây viêm tai giữa dựa vào kết quả nuôi cấy. Cần can thiệp ngoại khoa trong các trường hợp điều trị bảo tồn không có kết quả. Các biến chứng nội sọ của viêm tai giữa gồm viêm màng não, ápxe não, ápxe ngoài màng cứng, viêm tĩnh mạch huyết khối xoang bên và tràn dịch não từ tai.

VIÊM TAI NGOÀI. Ống tai ngoài được bao phủ bằng da và là đối tượng của các bệnh như đối với da của các phần khác trên cơ thể. Bệnh vẩy nến có thể là nguyên nhân gây viêm tai ngoài. Các tuyến trong ống tai ngoài tiết ra ráy tai làm toan hóa ống tai ngoài và hạn chế sự phát triển của vi khuẩn. Viêm tai ngoài ("tai của người bơi lội") gặp chủ yếu vào các tháng mùa hè và xuất hiện do có thay đổi môi trường của ống tai ngoài theo hướng kiềm hóa tăng lên, dẫn đến tự phát triển của vi khuẩn mà chủ yếu là các chủng *tụ cầu*, *liên cầu* và *Pseudomonas*. Điều trị gồm nhỏ thuốc diệt khuẩn, tuy nhiên đôi khi phải dùng kháng sinh toàn thể (lựa chọn kháng sinh dựa vào độ nhậy kháng sinh). Nhiễm trùng do nấm gây viêm tai ngoài được chẩn đoán bằng phiến đàn và nuôi cấy, được điều trị bằng nhỏ tai thuốc chống nấm. *Herpes zoster* ở ống tai ngoài có thể gây mất chức năng cảm giác và vận động của dây thần kinh mặt (hội chứng Ramsay - Hunt), điều trị bằng acyclovir có thể có tác dụng đối với đau tai nặng.

Viêm tai ngoài hoại tử (ác tính). Tình trạng nhiễm trùng hoại tử tiến triển này dẫn đến viêm xương - tủy xương ở thái dương và hầu như chủ yếu do P.Aeruginosa gây nên. Mô mềm và sụn của vành tai cũng có thể bị liên quan. Bệnh xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin. Cần nghi ngờ khi bệnh nhân bị sưng ở ống tai ngoài và đau dữ dội. Khám thực thể thường thấy có mô hạt ở thành sau của ống tai từ đó ăn sâu vào xương thái dương. Vành tai và da đầu vùng xung quanh có thể bị sưng, nhạy cảm đau và hoại tử. Chụp cắt lớp CT xương có thể có lợi cho chẩn đoán. Điều trị gồm chăm sóc tại chỗ gồm mở ổ tổn thương và nhỏ tai thuốc kháng sinh kết hợp với tiêm tĩnh mạch kháng sinh chống lại P.Aeruginosa. Kiểm soát tốt bệnh đái tháo đường kèm theo có thể làm bình phục tốt. Đôi khi cần mở thông ổ tổn thương ở xương thái dương bằng phẫu thuật triệt để. Chụp cắt lớp bằng galli có thể có lợi cho việc làm giảm bệnh có giám sát.

Viêm màng sụn là tình trạng nhiễm trùng hay viêm của sụn vành tai, thường xuất hiện sau chấn thương. Vi khuẩn chủ yếu gây viêm màng sụn nhiễm trùng phân lập được là P.Aeruginosa. Dái tai không bị nhiễm trùng vì không có sụn. Viêm đa sụn tái phát là một bệnh viêm của tai ngoài lúc đầu có thể giống nhiễm trùng và cần phân biệt với viêm màng sụn.

https://tieulun.hopto.org

HỌNG

KHOANG MIỆNG. Khoang miệng bắt đầu từ viền môi và kéo dài đến tận các nhú vòng phía sau của lưỡi. *Viêm lợi* là tình trạng viêm của lợi phủ trên xương hàm dưới và xương hàm trên. Vi khuẩn kỵ khí thường là nguyên nhân gây viêm lợi. Vệ sinh răng miệng kém, hút thuốc lá và uống rượu quá mức là những yếu tố chủ yếu dẫn đến bệnh. Viêm họng Vincent (còn gọi là viêm loét lợi hoại tử cấp tính) thường do Borrelia Vincenti, một loại trực khuẩn hình thoi gây nên. Bệnh nhân có biểu hiện là hơi thở hôi, tiết nhiều nước bọt và thường bị chảy máu lợi. Điều trị gồm phối hợp uống penicillin và vệ sinh răng miệng.

Virus herpes gây bệnh ở môi làm thành các vết loét do lạnh và các tổn thương ở niêm mạc miệng, lưỡi và thành họng. Bệnh nhân kêu đau và khó nuốt. Các mụn mủ đặc trưng nổi lên rõ ở niêm mạc. Chẩn đoán được xác định bằng nuôi cấy tìm virus hay nhuộm huỳnh quang miễn dịch. Herpes zoster có thể biểu hiện tương tự và điều trị bằng cả chăm sóc tại chỗ và kết hợp với dùng acyclovir và thuốc giảm đau. Viêm họng mụn nước do virus coxsackie nhóm A gây nên, có thể biểu hiện bằng đau, khó nuốt, nuốt đau và sốt. Tưa miệng do *Candida albicans* thường gặp ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Thuốc uống chống nấm sẽ hạn chế nấm phát triển. Cam tấu mã có thể xảy ra ở người bệnh suy yếu nặng. Bệnh là tình trạng nhiễm trùng do vi khuẩn hỗn hợp ở khoang miệng do vi khuẩn xoắn liên kết và/hay do liên cầu khuẩn. Ở các nước đang phát triển với tình trạng vệ sinh kém. Bệnh liên quan với tỷ lệ tử vong cao. Điều trị gồm phối hợp mở ổ, chăm sóc tại chỗ và tiêm truyền kháng sinh có tác dụng trực tiếp đối với vi khuẩn đường miệng.

Viêm họng Ludwig là một tình trạng nhiễm trùng tiến triển nhanh đe dọa tính mạng, thường theo sau một nhiễm trùng răng hàm dưới lan xuống khoang dưới hàm dưới hay khoang dưới lưỡi. Người bệnh bị đau, khó nuốt, chảy dãi, sốt, tăng bạch cầu. Nền miệng đỏ, viêm tấy và sưng. Lưỡi bị đẩy về phía sau và lên phía trên, thậm chí còn gây tắc đường thở. Nhập viện kịp thời để kiểm soát đường dẫn khí, sau đó có thể phải rạch và dẫn lưu rồi dùng kháng sinh đường tĩnh mạch (tác động trực tiếp lên vi khuẩn ở miệng) là phương pháp điều trị lựa chọn. Xét nghiệm vi khuẩn học xác định được liên cầu khuẩn kỵ khí chiếm ưu thế.

KHẨU - HẦU. Nguyên nhân gây viêm họng hầu như luôn là nhiễm trùng, tuy nhiên có thể có viêm hầu - họng và loét do bệnh mất bạch cầu hạt, chấn thương hay vết thương do hóa chất hay chiếu tia xạ gây nên. Triệu chứng chính của viêm họng cấp dù là nguyên nhân nào đều là đau họng, có hoặc không kèm khó nuốt. Khám có thể phát hiện xung huyết xuất tiết, ban đỏ và tiết nhày và kèm với phì đại mô lympho, đặc biệt là hạt hạnh nhân. Sự có mặt chất xuất tiết chứng tỏ là nhiễm trùng do vi khuẩn, đặc biệt do liên cầu bêta tan huyết nhóm A. Lậu cầu có thể gây xuất tiết họng nhưng cần tới kỹ thuật cấy đặc hiệu để xác định lậu cầu. Viêm họng do corynebacterium diphtheriae có thể nguy hiểm đến tính mạng. Giả mạc trên màng nhày có thể lan rộng tới mức gây tắc đường dẫn khí. Khám phát hiện thấy màng nhày màu xám sẫm. Mycoplasma pneumoniae và các chủng của chlamydia, có thể gây viêm họng xuất tiết. Chất xuất tiết có thể cho thấy nhiễm nhiều loại virus, đặc biệt là virus Epstein-Barr, Herpes simplex hoặc Adenovirus. Nhiễm trùng mô kẽ đường hô hấp, virus á cúm và cúm có thể gây viêm họng không có chất xuất tiết; trong nhiễm Rhinovirus có thể thấy hình ảnh nổi bật là họng "hình bản đồ".

Mủ tích tụ lại ở giữa cơ thắt họng giữa với màng hạnh nhân tạo ra ápxe quanh hạnh nhân. Bệnh nhân than phiền bị sốt, đau, khó nuốt, nuốt đau và nói bằng giọng "khoai nóng". Khám thực thể phát hiện có cứng khít hàm, sưng một bên và lệch lưỡi gà. Rạch và dẫn lưu đảm bảo làm giảm bệnh kịp thời.

THANH QUẢN

CÁC DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG CỦA BỆNH THANH QUẢN. Biến giọng dai dẳng không giải thích được nguyên nhân dưới dạng như khàn giọng hoặc mất tiếng là những rối loạn bệnh lý đặc trưng của thanh quản. Các triệu chứng khác gồm ho, có thể là ho khan hoặc có đờm lòng, xanh hoặc có vệt máu; đau có thể lan theo vài nhánh của dây thần kinh phế vị, biểu hiện bằng đau tai; tắc đường hô hấp trên gây tiếng thở rít. Khó nuốt và nuốt đau có thể tiến triển cùng với những tổn thương do nhiễm

https://tieulun.hopto.org

trùng cũng như tổ chức tấn tạo ở thanh quản. Khám thực thể không chỉ đánh giá tình trạng của cổ, họng - hầu, phản xạ nôn và nuốt mà còn cần soi trực tiếp bằng đèn gương và nếu có thể thì làm nội soi sợi mềm. Rối loạn chức năng dây thanh đới, tổn thương rộng, loét niêm mạc, nhiễm trùng ở thanh quản, khối u và đôi khi cả tổn thương dưới nắp thanh quản là những dấu hiệu cần tìm khi soi. Chẩn đoán cuối cùng cần được khẳng định bằng sinh thiết, thường tiến hành có gây mê và nếu có thể thì nuôi cấy bệnh phẩm.

NHIỄM TRÙNG THANH QUẢN. Viêm nắp thanh quản cấp tính. Đây là tình trạng viêm mô tế bào tiến triển nhanh của nắp thanh quản và mô xung quanh vùng đường thở trên thanh quản. Bệnh có thể gây tắc đường thở cấp tính. Ở trẻ nhỏ và trẻ em tác nhân gây bệnh chủ yếu là H.Influenzae typ b và thường có nhiễm vi khuẩn huyết.

Ở thanh thiếu niên và người trưởng thành bị viêm nắp thanh quản cấp tính do vi khuẩn biểu hiện lâm sàng có thể ít dữ dội hơn và có thể có các vi khuẩn khác trong một số trường hợp (S.pneumoniae, tụ cầu vàng). Chủ yếu bệnh nhân kêu khó nuốt, nuốt đau, sốt kéo dài 1 đến 2 ngày. Tùy thuộc vào mức độ tắc đường hô hấp mới có thể có hoặc không có tiếng thở rít nhưng khàn và mất tiếng thì hầu như luôn thấy có. Cũng như trẻ em, người lớn bị viêm nắp thanh quản thường ngả người về phía trước, chảy nước dãi. Vì khẩu độ của đường thở của người lớn to hơn nên thường không cần phải đặt nội khí quản hay mở thông khí quản nhưng cũng có thể cần đến khi tắc hoàn toàn đường dẫn khí. Nội soi sợi mềm quang học thấy nắp thanh quản và niêm mạc xung quanh phù nề, đỏ tươi như quả anh đào, đây là cách chẩn đoán chính xác tốt nhất ở người lớn. Ở trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh thì chống chỉ định cách chẩn đoán này vì có nguy cơ tắc đường thở cấp tính. Chụp nghiêng vùng cổ có thể phát hiện được nắp thanh quản sưng to, còn gọi là "dấu hiệu ngón tay cái".

Bệnh nhân cần được xử trí tại phòng điều trị tích cực là tốt nhất vì ở đó có thể theo dõi thỏa đáng, chỉ ngừng theo dõi khi hết tắc đường dẫn khí. Ở người lớn chỉ nên tiến hành nội soi bằng sợi mềm quang học qua mũi họng sau khi đã giữ chắc ống nội khí quản hoặc lỗ mở thông khí quản khi cần. Sau khi đã lấy máu để nuôi cấy, bắt đầu điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch bằng cefuroxime hoặc một thuốc cephalosporin. Cho thở oxy theo chỉ báo về bão hòa O_2 trên máy đo nồng độ oxy mạch hay xác định khí trong máu. Cần làm ẩm khí thở ở mặt nạ. Nếu tình trạng tắc đường dẫn khí nặng hơn thì cần đặt nội khí quản. Dùng glucocorticoid là một phần của điều trị nhưng không có ích lợi rõ rệt. Thường giải quyết được các biểu hiện lâm sàng trong 36 đến 48 giờ. Trẻ chưa được bỏ ống nội khí quản cũng như chưa được ra khỏi phòng điều trị tích cực chừng nào còn viêm mô tế bào cấp tính xác định được bằng nội soi.

Viêm tắc thanh quản (viêm thanh - khí - phế quản) là một hội chứng do nhiễm trùng cấp tính đường dẫn khí phía dưới gây nên và hầu như gặp chủ yếu ở trẻ em dưới 3 tuổi. Tác nhân gây bệnh chủ yếu là virus á cúm song nhiều virus đường hô hấp và Mycoplasma pneumoniae cũng có thể gây viêm thanh - khí - phế quản cấp tính và hội chứng viêm tắc thanh quản. Về sinh lý bệnh, trước hết là tình trạng viêm niêm mạc xung quanh ở vùng dưới nắp thanh quản và ở khí quản, có thể liên quan cả tới dây thanh đới và co thắt các dây này; nắp thanh quản không bị liên quan. Dấu hiệu lâm sàng nổi bật là tiếng ho như sủa hoặc lanh lảnh, có hoặc không kèm tiếng thở rít và khản giọng. Có thể phân biệt rõ viêm tắc thanh quản với viêm nắp thanh quản nhờ chụp nghiêng cổ không thấy hình ảnh phù nắp thanh quản hoặc bằng soi trực tiếp kỹ càng. Cần xử trí viêm tắc thanh quản bằng nhập viện, theo dõi chặt chẽ, làm ẩm khí thở vào, thở oxy theo chỉ thị oxy mạch và hiếm khi cần đặt nội khí quản. Một số người ủng hộ dùng glucocorticoid nhưng tính lợi của thuốc còn là câu hỏi mở.

Viêm thanh quản do lao thường liên quan với lao phổi hoạt. Các biểu hiện đặc trưng gồm khàn giọng, ho, đờm có vết máu do có lượng lớn vi khuẩn trong đờm nên bệnh thường dễ lây. Vị trí hay bị bệnh của thanh quản là nếp gấp giữa sụn phễu (ở phần phía sau của thanh quản). Do các tổ chức hạt nằm dưới biểu mô nên có thể cần sinh thiết sâu dưới màng nhày để chẩn đoán. Điều trị giống như đối với lao phổi và các biện pháp làm giảm triệu chứng gồm hạn chế nói và dùng thuốc giảm đau. Đôi khi

https://tieulun.hopto.org

cần mở thông khí quản để duy trì đường dẫn khí.

Nhiễm nấm chủ yếu tìm thấy nhiễm nấm ở những người bệnh bị suy giảm miễn dịch, đó là các bệnh nhiễm nấm histoplasma, nhiễm nấm candida và bệnh nấm blastomyces. Các triệu chứng có thể gồm khản giọng, ho, ngừng thở, khó nuốt và nuốt đau. Khám có thể phát hiện tưa miệng và thực quản (bệnh nấm candida) hoặc những nốt trên dây thanh đới kèm hoặc không kèm loét (bệnh nấm histoplasma hay blastomyces). Về sau, chẩn đoán được xác định bằng sinh thiết các ổ ápxe nhỏ ở đám thâm nhiễm biểu mô thấy có các tế bào khổng lồ, các tế bào đơn nhân và men. Điều trị bằng uống thuốc chống nấm.

Các nhiễm trùng khác ở thanh quản gồm giang mai kỳ bốn, phong u, bạch hầu, bệnh nhiễm khuẩn Malleomyces mallei và bệnh nhiễm nấm tia. Thường cần phải sinh thiết để chẩn đoán giang mai và phong, cả hai bệnh này đều có thể gây tổn thương dạng nốt thâm nhiễm.

VIÊM MÀNG SỤN. Viêm màng sụn ở thanh quản do nhiễm trùng bởi vi khuẩn sinh mủ hay là quá trình viêm khó phân biệt với vết thương do chấn thương, khối u hay vết thương do tia xạ. Sụn tuyến giáp là sụn dễ bị ảnh hưởng nhất, một ổ ápxe có thể là một dạng gần với viêm màng sụn nhầy. Các triệu chứng và dấu hiệu gồm đau, nhạy cảm đau, sưng thường tăng chậm dần nhưng đôi khi có thể cấp tính. Khản giọng, cản trở đường dẫn khí, khó nuốt và nuốt đau đòi hỏi phải xác định bằng chiếu chụp kịp thời để loại trừ khả năng hít phải dị vật. Thông đường dẫn khí cần làm ở phòng mổ. Điều trị bằng thuốc kháng sinh tác dụng trực tiếp lên tác nhân gây bệnh hoặc glucocorticoid và cắt bỏ tổ chức hạt ở thanh quản.

NHIỄM TRÙNG SÂU Ở CỔ

Về mặt lâm sàng, các nhiễm trùng sâu ở cổ thường khó chẩn đoán và có tiềm năng lan rộng và lan sâu nhanh không được đánh giá hết. Hiểu biết chi tiết về các khoang và các cân cơ ở cổ và mặt phải chi tiết gồm hiểu về căn nguyên, triệu chứng, biến chứng và điều trị các nhiễm trùng này. Nhiễm trùng các khoang dưới hàm dưới, cạnh hầu và sau hầu là đặc biệt phiền hà vì mủ từ các vùng này có thể gây tắc đường dẫn khí hoặc lây lan đến các cấu trúc khác như trung thất hay bao động mạch cảnh.

Khoang cạnh hầu (còn gọi là khoang bên hầu hay hầu - hàm trên) có thể bị nhiễm trùng bởi nhiều nguồn, gồm hạnh nhân, họng - hầu, tuyến mang tai và các hạch lympho dẫn lưu của hầu và mũi. Nhiễm trùng răng, đặc biệt những răng hàm dưới số ba có thể lây lan tới cả khoang dưới hàm dưới lẫn khoang cạnh hầu. Những người bị đái tháo đường đặc biệt dễ bị nhiễm trùng loại này. Cách lan truyền có thể gồm trực tiếp dọc theo khoang mặt hoặc trực tiếp lan từ các khoang thông với cổ. Lây lan theo đường bạch huyết hay huyết khối nhiễm trùng các tĩnh mạch quanh hạnh nhân có thể dẫn đến nhiễm trùng khoang hầu bên. Các biểu hiện lâm sàng gồm sốt, tăng bạch cầu, đau ở sâu trong cổ. Có thể có nuốt khó và/hoặc nuốt đau. Khám thực thể có thể thấy phù nề vùng tuyến mang tai, khám họng có thể thấy thành họng sau đẩy lên và dịch chuyển. Có thể thấy cứng khít hàm. Chụp cắt lớp CT có cản quang có thể xác định khu trú của nhiễm trùng. Điều trị gồm giữ thông đường dẫn khí sau khi dẫn lưu ra ngoài, tiến hành dẫn lưu trong phòng mổ. Biến chứng thường gặp nhất là huyết khối nhiễm trùng tĩnh mạch cảnh trong với hình ảnh lâm sàng gồm rét run kèm theo các đợt sốt cao và nhậy cảm đau ở vùng góc hàm dưới. Chẩn đoán xác định bằng chụp cộng hưởng từ hạt nhân. Cần điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch chống lại *Ensobacterium, Peptostrepcoccus, Perphyromonas* và *Prevotella* trong vài tuần. Trong một số trường hợp cần phẫu thuật cắt bỏ huyết khối tĩnh mạch. Điều trị chống huyết khối phải có kiểm soát. Biến chứng của huyết khối tĩnh mạch cảnh sâu gồm nghẽn động mạch phổi nhiễm trùng huyết, huyết khối xoang bên, huyết khối xoang hang và ápxe não. "Vỡ" động mạch cảnh rất hiếm gặp nhưng có thể có và là biến chứng nguy hiểm chết người của nhiễm trùng khoang hầu bên. Biểu hiện lâm sàng gồm chảy máu từ mũi, miệng hoặc tai. Hội chứng Horner cùng bên và bệnh thần kinh sọ não (các dây từ IX đến XII) có thể liên quan đến dọa vỡ động mạch. Chảy máu có cảm giác là cấp cứu ngoại khoa đòi hỏi thắt tĩnh mạch lớn. Nhiễm trùng lan xuống phía dưới dọc theo bao động mạch cảnh có thể tiến triển thành viêm trung thất trong ngực. Tỷ lệ tử vong tới khoảng 50% nếu bị viêm trung thất.

https://tieulun.hopto.org

NHIỄM TRÙNG KHOANG DƯỚI HÀM DƯỚI.

Xem viêm họng Ludwig ở phần "Khoang miệng".

NHIỄM TRÙNG KHOANG SAU HẦU. Khoang sau hầu ở phía trên bắt đầu từ nền sọ kéo xuống phía dưới đến chỗ phân nhánh của khí quản. Nó gồm các hạch lympho và mô liên kết. Nguồn nhiễm trùng thường là các cấu trúc khu trú ở đầu gồm mũi, các xoang, tổ chức dạng hạch, mũi - hầu. Nhiễm trùng có thể lan từ khoang cạnh hầu đến khoang sau hầu trực tiếp hoặc thứ phát theo đường mạch bạch huyết. Thấy có nhiều hạch lympho nhất ở khoang sau hầu ở trẻ em dưới 5 tuổi, nên cũng thấy tỷ lệ bị ápxe khoang sau hầu cao nhất ở nhóm tuổi này. Các hạch lympho này, gồm cả đám sùi dạng hạch lympho đần bị teo đi do đó ít gây nhiễm trùng ở trẻ lớn tuổi hơn.

Nhiễm trùng khoang sau hầu ở trẻ nhỏ là biến chứng đầu tiên của nhiễm trùng cấp tính đường hô hấp trên. Nuốt khó và nuốt đau thường gặp và trong trường hợp nặng còn thấy chảy dãi. Có thể có cứng vùng cổ và giọng ngạt mũi. Nhiễm trùng nặng thấy có khó thở và/hoặc tiếng thở rít. Điều trị gồm giữ thông đường dẫn khí, dẫn lưu cấp cứu bằng ngoại khoa và tiêm kháng sinh đường tĩnh mạch. Trong một số trường hợp cần kết hợp cả dẫn lưu trong miệng, nếu nặng có thể mở thông ra ngoài. Biến chứng gồm vỡ ápxe vào miệng, sau đó hít phải và bị viêm phổi. Viêm trung thất và tắc đường dẫn khí là những biến chứng nguy hiểm tính mạng.

Chẩn đoán vi sinh các nhiễm trùng sâu ở cổ tương tự nhau. Vi khuẩn thường gặp nhất là *liên cầu sinh mủ, peptostreptococcus, prevotella, porphyramonas và Fusobacterium*. Nhiều nhiễm trùng sâu ở cổ có cả hỗn hợp vi khuẩn chí với các vi khuẩn chủ yếu nhạy cảm với phối hợp penicillin G và metronidazole hoặc ampicillin - sulbactam.

15. VIÊM NỘI TÂM MẠC NHIỄM KHUẨN

ĐỊNH NGHĨA. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là một bệnh nhiễm trùng gây nên các đám sùi trên nội tâm mạc. Trên thực tế, nếu không điều trị, bệnh sẽ không tránh khỏi tử vong. Bệnh thường gây tổn thương một van tim nhưng cũng có thể gây thương tổn trên một vách có khuyết tật hoặc thành nội tâm mạc. Nhiễm trùng nối thông (shunt) động tĩnh mạch hoặc quai động mạch chủ mới đích thị gọi là viêm nội mạch và cũng có một hội chứng lâm sàng tương tự. Bàn luận sau đây về viêm nội tâm mạc cũng áp dụng cho viêm nội mạch.

PHÂN LOẠI

Viêm nội tâm mạc có thể phân loại thành: Viêm nội tâm mạc ở người có van tim bình thường, viêm nội tâm mạc ở những người nghiện ma túy chích tĩnh mạch và viêm nội tâm mạc ở những người có van tim nhân tạo, mỗi loại do các vi khuẩn khác nhau và diễn biến khác nhau. Viêm nội tâm mạc còn có thể chia thành cấp tính và bán cấp. Viêm nội tâm mạc cấp do tụ cầu vàng là hay gặp nhất, thường xảy ra trên một van tim bình thường, nhanh chóng phá hủy van tạo ra các ổ di căn, và nếu không được điều trị sẽ gây tử vong trong vòng sáu tuần. Viêm nội tâm mạc bán cấp thường do Streptococcus viridans gây ra trên các van tim vốn bị tổn thương, không tạo thành các ổ di căn và nếu không điều trị có thể tồn tại hơn sáu tuần thậm chí một năm mới tử vong. Các mối tương quan giữa vi khuẩn và diễn biến bệnh chưa được hiểu biết đầy đủ. Streptococcus viridans có thể gây diễn biến cấp và S.aureus gây diễn biến bán cấp. Có ý nghĩa quan trọng nhất là phân loại theo vi khuẩn gây bệnh (ví dụ viêm nội tâm mạc do tụ cầu vàng) vì vi khuẩn có các nội hàm đối với điều trị cũng như diễn biến bệnh.

VIÊM NỘI TÂM MẠC TRÊN VAN TIM BÌNH THƯỜNG

Căn nguyên. Mặc dù hầu hết các vi khuẩn đều có thể gây nên viêm nội tâm mạc, nhưng đa số các trường hợp là do liên cầu và tụ cầu.

LIÊN CẦU. Liên cầu chiếm 60% đến 80% các trường hợp viêm nội tâm mạc ở người có van bình thường, không nghiện chích ma túy. Streptococcus Viridans (hay gặp nhất là S.sanguis, S.mutans hoặc S.mitior) chiếm hơn một nửa các trường hợp này S.bovis, enterococcus và các Streptococcus khác chiếm 25%, 15% và 5% các trường hợp Streptococcus Viridans là vi khuẩn có thường xuyên trong hầu họng và nói chung nhạy cảm cao với

https://tieulun.hopto.org

Penicillin, Entrococcus và Streptococcus tan máu bê ta nhóm A xâm nhập van bình thường hoặc van đã có tổn thương có thể nhanh chóng làm hủy hoại van. Các liên cầu khác chắc là xâm nhập các van bệnh lý nhiều hơn và hiếm khi nhanh chóng phá hủy van tim. Các Enterococcus và S. mitior có thể gây ra các ổ áp xe di căn, điều này ít xảy ra với các liên cầu khác. Các Enterococcus tan máu α, β và γ là những cư dân bình thường của đường dạ dày-ruột, của niệu đạo trước và đôi khi trong mồm. Tất cả các Enterococcus đều thuộc nhóm D của Lancefied và có thể phân biệt với các Streptococcus khác bằng các test hóa sinh. Chúng tương đối kháng Penicillin G, nên phải phối hợp thêm aminoglycoside mới đạt được hiệu quả diệt khuẩn. Viêm nội tâm mạc do Enterococcus hay gặp ở nam giới và thường bị nhiễm ở độ tuổi trung bình là 60 trong khi độ tuổi trung bình của phụ nữ bị nhiễm loại này là dưới 40. Nhiều bệnh nhân có tiền sử mới đây bị tháo tác gây chấn thương hoặc có bệnh ở đường tiết niệu sinh dục (ví dụ soi bàng quang, đặt ống thông niệu đạo, cắt bỏ tuyến tiền liệt, nạo thai, có thai hoặc mổ đẻ) chủ yếu ở những nam giới có tuổi hoặc phụ nữ trẻ tuổi.

Hai nhóm liên cầu D khác là S.bovis và S.equinus, khác các Enterococcus về mặt hóa sinh và dễ nhậy cảm hơn với Penicillin G. Viêm nội tâm mạc do các loại vi khuẩn này có thể điều trị giống như viêm nội tâm mạc do Streptococcus viridans. Viêm nội tâm mạc do S.bovis xảy ra ở những người cao tuổi (80% trên 60 tuổi), hơn một phần ba trong số này có tổn thương ác tính hoặc tiền ác tính ở đường dạ dày - ruột (thường là ung thư đại tràng hoặc u tuyến hoặc polyp đại tràng).

TỤ CẦU. 25% số các trường hợp viêm nội tâm mạc trên van bình thường là do tụ cầu (trong đó tụ cầu vàng hay gặp hơn S.epidermidis 5 đến 10 lần). Tụ cầu vàng xâm nhập van bình thường hoặc bệnh lý thường nhanh chóng gây hủy hoại cấu trúc van. Diễn biến thường là tối cấp, chết là do nhiễm trùng huyết nội trong vài ngày, hoặc suy tim trong vài tuần. Thường có các ổ áp xe ở nhiều phủ tạng (ví dụ thận, phổi và não). S.epidermidis gây bệnh ở van bệnh lý và không hủy hoại nhanh van tim.

CÁC VI KHUẨN KHÁC. Hầu hết các chủng vi khuẩn khác đôi khi cũng gây viêm nội tâm mạc như phế cầu, lậu cầu, trực khuẩn gram âm ruột, trực khuẩn mủ xanh, Salmonella, Streptobacillus, Mycolbacterium, màng não cầu, Listeria, Legionella và trực khuẩn dạng bạch hầu, và có thể diễn biến cấp hoặc bán cấp.

NẤM. Nấm ít khi gây viêm nội tâm mạc nếu không do nghiện chích tĩnh mạch. Tuy nhiên viêm nội tâm mạc do Candida và Aspergillus có thể gặp ở bệnh nhân đặt catête tĩnh mạch và thường dùng glucocorticoid, các thuốc kháng khuẩn phổ rộng hoặc các tác nhân gây độc tế bào. Diễn biến thường bán cấp. Thường có các tổ chức sùi dễ mủn và gây tắc các mạch lớn thường ở các đầu chi dưới - Tiên lượng nặng một phần do hoạt tính của các thuốc chống nấm hiện nay không mạnh.

CÁC VI KHUẨN KHÁC. Các xoắn khuẩn (Ví dụ Spirillum minor) các vi khuẩn không có vỏ rikettsia, (coxiella burnetti) và chlamidia (C.psittaci và C.trachomatis) hiếm khi gây nên viêm nội tâm mạc.

DỊCH TỄ HỌC. Trong viêm nội tâm mạc ở người van tim bình thường tỷ lệ nam giới mắc cao hơn phụ nữ, hầu hết các bệnh nhân ở tuổi trên 50. Viêm nội tâm mạc ít gặp ở trẻ em. Khoảng 60 đến 80% các bệnh nhân vốn có những tổn thương tim có thể nhận dạng được. *Bệnh van tim do thấp* chiếm khoảng 30% các trường hợp. Van hai lá bị tổn thương nhiều nhất, sau đó đến van động mạch chủ. Viêm nội tâm mạc tim phải thường có tổn thương van ba lá nhưng hiếm gặp ở bệnh van tim do thấp. *Bệnh tim bẩm sinh*, ngoài sa van hai lá, là tổn thương chiếm khoảng 10 đến 20% các bệnh nhân viêm nội tâm mạc. Các tổn thương tố bẩm như ống thông động mạch thông vách ngăn liên thất, tứ chứng Fallot, hẹp eo động mạch chủ, hẹp động mạch phổi và van động mạch chủ hai lá nhưng vách liên nhĩ không biến chứng. Hở van hai lá tổn thương kín đáo ở khoảng 10 đến 30% số trường hợp. *Bệnh tim thoái hóa* là tiền đề của viêm nội tâm mạc. *Hẹp van động mạch chủ do dạng canxi* (do thoái hóa van ba lá) là tổn thương quan trọng ở người già. Những tổn thương tố bẩm khác hiếm gặp là phì đại vách không đối xứng, hội chứng Marfan và tổn thương van động mạch chủ hoặc động mạch - tĩnh mạch cũng có thể là tổn thương cơ bản. Trong 20-40% bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, không thấy có bệnh cơ bản.

https://tieulun.hopto.org

VIÊM NỘI TÂM MẠC Ở NHỮNG NGƯỜI NGHIỆN CHÍCH MA TÚY. Viêm nội tâm mạc do nghiện chích đường tĩnh mạch rất hay gặp ở thanh niên nam. Da là nguồn ổ chứa nhiễm khuẩn gây viêm nội tâm mạc hay gặp nhất.

Tụ cầu vàng gây ra hơn 50% các trường hợp, liên cầu khoảng 15% và nấm (chủ yếu candida) và trực khuẩn Gram âm (thường là chủng Pseudomonas) khoảng 10 đến 15% mỗi loại. Thường gặp nhiễm trùng do nhiều loại vi khuẩn. Khởi phát thường cấp tính. Chỉ có khoảng 20% những người nghiện chích bị viêm nội tâm mạc đầu tiên là có bệnh van bệnh trước đó. Van ba lá bị tổn thương hơn 50% số các trường hợp - van động mạch chủ chiếm 25% và van hai lá khoảng 20%. Trên 75% do nhiễm tụ cầu và một số ít các trường hợp nhiễm các vi khuẩn khác đều có tổn thương van ba lá. Trong viêm nội tâm mạc tổn thương van ba lá tắc mạch phổi hoặc viêm phổi, hậu quả của tắc mạch phổi nhiễm trùng là tình trạng phổ biến trong viêm nội tâm mạc van ba lá và thường không có tiếng thổi.

VIÊM NỘI TÂM MẠC TRÊN VAN NHÂN TẠO. Bất cứ bộ phận giả nào đặt trong tĩnh mạch đều dễ gây viêm nội tâm mạc và khó chữa khỏi.

Nhiễm trùng van nhân tạo chiếm khoảng 10 đến 20% các trường hợp viêm nội tâm mạc. Các mũi khâu trong lòng mạch các cơ cấu tạo nhịp và ống Tefion - Silastic đều có thể là những ổ nhiễm khuẩn. Bệnh nhân viêm nội tâm mạc van nhân tạo chủ yếu là nam giới trên 60 tuổi. 1 đến 2% trường hợp các bệnh nhân này xuất hiện trong năm đầu sau khi mổ và 1% bị ở những năm sau đó. Van động mạch có xu hướng bị tổn thương nhiều hơn van hai lá. Thường là nhiễm trùng ở các đường khâu.

Viêm nội tâm mạc khởi phát sớm (các triệu chứng biểu hiện trong vòng 60 ngày sau khi mổ) là hậu quả của nhiễm khuẩn trong quá trình mổ hoặc điều trị. *Viêm nội tâm mạc khởi phát muộn* (biểu hiện các triệu chứng sau 60 ngày, có thể có cơ chế bệnh sinh giống như viêm nội tâm mạc sớm (đặc biệt trong năm đầu) nhưng thời kỳ ủ bệnh dài và có thể là kết quả của nhiễm khuẩn huyết thoáng qua.

Khoảng một nửa viêm nội tâm mạc sớm và 1/3 viêm nội tâm mạc muộn là do tụ cầu trong đó S.epidermidis hay gặp hơn S.aureus. Trực khuẩn Gram (âm) chiếm khoảng 15% và nấm (hay gặp Candida) chiếm khoảng 10% trong các trường hợp viêm sớm và ít gặp trong các trường hợp viêm muộn. Các van nhân tạo có thể giảm chức năng bởi các đám sùi lớn do nấm gây ra. Streptococcus hay là nguyên nhân duy nhất của các trường hợp viêm nội tâm mạc muộn (khoảng 40% các trường hợp) nhưng lại ít gặp trong viêm nội tâm mạc sớm.

Viêm nội tâm mạc van nhân tạo khởi phát sớm thường kết hợp với giảm chức năng của van hoặc các chi tiết và diễn biến tối cấp. Mặc dù viêm nội tâm mạc muộn có thể giống tối cấp nhưng diễn biến thường ở những bệnh nhân không có van nhân tạo, đặc biệt khi vi khuẩn gây bệnh là Stretococcus.

CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ BỆNH SINH HỌC.

Tổn thương điển hình của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là các đám sùi trên van tim hoặc ở đâu đó trong nội tâm mạc. Bệnh tiến triển sau khi vi khuẩn khu trú tại các đám sùi vô khuẩn, được tạo nên bởi tiểu cầu và fibrin. Các đám sùi vô khuẩn, được gọi là viêm nội tâm mạc tắc nghẽn vô khuẩn, hình thành tại nơi bị chấn thương của nội mô (do những dị vật trong tim), tại chỗ v.v... (như trên các van bị biến dạng, trên các chỗ sẹo, hoặc ở những bệnh nhân bị bệnh làm suy yếu đặc biệt là bệnh ác tính.

Nhiễm khuẩn các đám sùi vô khuẩn hay xảy ra khi có nhiễm trùng huyết và vi khuẩn kết dính chặt chẽ với tiểu cầu, fibrin và fibrinnectin. Các đám sùi trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là kết quả sự lắng đọng tiểu cầu và fibrin lên vi khuẩn tạo thành một hàng rào bảo vệ mà các tế bào đại thực bào xâm nhập vào trong rất khó khăn.

Viêm nội tâm mạc có xu thế xảy ra ở nơi có áp lực cao (bên trái của tim) và theo dòng chảy xuống qua chỗ hẹp với tốc độ cao từ buồng có áp lực cao đến buồng có áp lực thấp (ví dụ ở xa chỗ chít hẹp trong bệnh chít hẹp động mạch chủ). Viêm nội tâm mạc hiếm gặp ở bên có độ chênh áp lực thấp như ở chỗ hở của vách ngăn liền nhĩ. Viêm nội tâm mạc xảy ra nhiều hơn trong hở van hơn là trong hẹp van đơn thuần và đặc biệt trên bề mặt nhĩ của van hai lá bị hở và bề mặt thất của van động mạch chủ bị hở. Dòng máu có tốc độ cao có thể gây nên những tổn thương ở các điểm xa nơi tổn thương.

https://tieulun.hopto.org

Những vi khuẩn có tính gây bệnh thấp trong các điều kiện khác như Strep. viridans thường chỉ xâm nhập những van đã biến dạng bị viêm nội tâm mạc gây tắc không do vi khuẩn, nhưng những vi khuẩn độc hơn như S.aureus và strep. pneumoniae có thể xâm nhập dễ dàng van bình thường.

Vống khuẩn huyết thường gặp trong các nhiễm trùng khác nhau và trong quá trình chấn thương gây tổn thương các bề mặt biểu mô có vi khuẩn ký sinh (hầu họng, đường sinh dục tiết niệu, đường tiêu hóa và da). Ví dụ, sau chấn thương các tổ chức trong miệng, streptococci viridans là vi khuẩn hay phân lập được từ máu, hoặc đơn độc hoặc thường lẫn với các vi khuẩn khác. Độ nặng nhẹ của viêm quanh răng và chấn thương nặng nhẹ liên quan đến tần suất và độ lớn của vi khuẩn huyết. Trong viêm nội tâm mạc do streptococci viridans đường vào bắt đầu nhiễm khuẩn huyết là không dễ dàng. Các thủ thuật ở răng thường hay là đường vào có trước viêm nội tâm mạc do viridans streptococci chỉ gặp ở 15 đến 20% các trường hợp.

Nhiễm khuẩn huyết hay gặp trong phẫu thuật tuyến tiền liệt, đặt xông, nong niệu đạo, soi bàng quang và các thủ thuật ở hệ sinh dục của phụ nữ. Các vi khuẩn thường là enterococci và cầu khuẩn Gram âm . Khoảng 50% bệnh nhân viêm nội tâm mạc do enterococcus có phẫu thuật trước đó hoặc làm thủ thuật ở hệ sinh dục tiết niệu và đường tiêu hóa. Khoảng 35% viêm nội tâm mạc do tụ cầu có nhiễm trùng tụ cầu trước đó.

Bệnh cảnh lâm sàng của viêm nội tâm mạc là kết quả của các chỗ sùi và phản ứng miễn dịch đối với nhiễm trùng. Các đám sùi lớn, đặc biệt trong viêm nội tâm mạc do nấm có thể làm tắc các lỗ van. Phá hủy cấu trúc van nhanh chóng dẫn tới hở van. Đặc biệt khi viêm do tụ cầu điều trị khỏi có thể hình thành sẹo dẫn đến hẹp hoặc hở van. Nhiễm trùng có thể gây nên các ổ áp xe trong cơ tim. Có thể xuất hiện rối loạn dẫn truyền, thông giữa các luồng tim và màng ngoài tim hoặc các mạch máu lớn, đứt các dây giữ van tim, các cơ nhú hoặc vách liên thất.

Cục sùi đứt ra và gây tắc ở tim, não, thận, lách, gan, các đầu chi và phổi (trong viêm nội tâm mạc bên tim phải) có nhồi máu cơ tim và đôi khi có áp xe. Sự tắc mạch của mạch hoặc xâm nhập vi khuẩn trực tiếp vào động mạch gây nên phình mạch và có thể vỡ. Phình mạch thường tiến triển ở động mạch não, động mạch chủ, xoang của ống động mạch, và động mạch mạc treo trên, động mạch lách, mạch vành và động mạch phổi.

Bệnh nhân viêm nội tâm mạc thường có hiệu giá kháng thể cao chống lại vi khuẩn gây bệnh. Điều này góp phần vào sự hình thành các phức hợp miễn dịch lưu hành trong máu có thể dẫn đến viêm cầu thận (từng ổ, thâm nhiễm màng hoặc lan tỏa) viêm khớp, viêm da niêm mạc hoặc viêm tĩnh mạch.

Viêm cơ tim có thể do tắc mạch vành, áp xe cơ tim hoặc viêm tĩnh mạch do phức hợp miễn dịch.

LÂM SÀNG

Nói chung các triệu chứng của viêm nội tâm mạc xuất hiện trong vòng hai tuần trước. Khởi phát thường tăng dần, có sốt vừa phải, khó chịu nếu vi khuẩn có tính gây bệnh thấp (viridans streptococci). Nếu vi khuẩn có tính gây bệnh cao thì khởi phát thường cấp tính, có sốt cao. Hầu hết tất cả các bệnh nhân viêm nội tâm mạc đều có sốt (trừ một vài trường hợp người già hoặc có suy thận nặng, suy tim ứ phù hoặc mất trí nặng). Nhiệt độ thường không cao (dưới $39^{O}4$) trừ khi bệnh cấp tính. Thường có đau khớp, một vài trường hợp có viêm khớp.

Trừ trường hợp viêm nội tâm mạc cấp ở giai đoạn sớm hoặc tổn thương van ba lá ở bệnh nhân nghiện chích đường tĩnh mạch, dấu hiệu *tiếng thổi*, luôn luôn có. Hiếm khi có sự thay đổi thật sự tiếng thổi hoặc xuất hiện tiếng thổi mới trừ viêm nội tâm mạc cấp thường có tiếng thổi mới (đặc biệt là khi có hở van động mạch chủ). Sự thay đổi mức độ tiếng thổi thường do thay đổi nhịp tim hoặc cung lượng tim (ví dụ do thiếu máu) và không nhất thiết do sự tiến triển hủy hoại van.

Lách to và *các chấm xuất huyết* có xu thế xuất hiện trong khoảng 30% các trường hợp có diễn biến kéo dài. Chấm xuất huyết thường thấy ở kết mạc, vòm miệng, niêm mạc miệng, và các đầu chi trên. *Xuất huyết kiểu Splinter* dưới lưỡi, có viền, có khía màu đỏ sẫm có thể xuất hiện trong viêm nội tâm mạc nhưng thường do chấn thương.

Đốm Roth (hình ô van, xuất huyết võng mạc gặp dưới 5% các trường hợp và cũng có thể xảy ra trong bệnh của các tổ chức liên kết và thiếu máu nặng. *Nốt Osler* (những nốt nhỏ cứng, thường ở ngón tay

https://tieulun.hopto.org

hoặc tồn tại hàng giờ thậm chí hàng ngày). Xuất hiện ở 10 đến 15% các trường hợp cũng như trong các bệnh khác. *Tổn thương Janenay* là những đám xuất huyết nhỏ có những nốt sáng, điển hình trên gan bàn tay và gan bàn chân, rất hay gặp trong viêm nội tâm mạc cấp. *Ngón tay dùi trống* có gặp ở một vài bệnh nhân có diễn biến bệnh kéo dài. *Hiện tượng tắc mạch* được nhận thấy ở 1/3 các bệnh nhân và có thể xuất hiện sau khi điều trị. Tắc các động mạch lớn (ví dụ động mạch đùi) thường là hậu quả của viêm nội tâm mạc do nấm với những đám sùi lớn dễ đứt. Tắc mạch phổi thường gặp trong viêm nội tâm mạc tim phải ở những bệnh nhân tiêm chích ma túy và cũng có thể gặp viêm nội tâm mạc tim trái với ống thông từ trái sang phải.

Phình động mạch xảy ra ở 10% các trường hợp. Triệu chứng thường không xuất hiện hoặc là triệu chứng có một khối. Chúng có thể vỡ khi điều trị hoặc hàng năm sau. Các triệu chứng thần kinh thấy ở khoảng 1/3 các trường hợp viêm nội tâm mạc. Tắc mạch não lớn cũng như phình mạch thường xảy ra ở hệ thống động mạch não giữa. Áp xe não và viêm màng não mủ hay gặp trong viêm nội tâm mạc do tụ cầu. *Suy tim* có thể xuất hiện trong quá trình diễn biến bệnh hoặc sau một thời gian dài điều trị. Các yếu tố đóng góp làm hỏng cấu trúc van, viêm cơ tim, tắc mạch vành với nhồi máu cơ tim. Đa số bệnh nhân viêm nội tâm mạc đều có *bệnh thận* do tắc mạch thận hoặc viêm cầu thận. Có thể dẫn đến suy thận.

CÁC BIỂU HIỆN CẬN LÂM SÀNG

Thiếu máu với hồng cầu bình thường, đẳng sắc thường gặp trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Bạch cầu và công thức thường bình thường. Tuy nhiên, trong diễn biến cấp có thể có hiện tượng tăng bạch cầu không kèm theo thiếu máu. Protein niệu và đái máu vi thể gặp ở đa số bệnh nhân, creatinin huyết tương có thể tăng. Tốc độ huyết trầm hầu hết đều tăng trừ khi có suy tim.

Khoảng 50% các bệnh nhân viêm nội tâm mạc có test huyết thanh dương tính với các yếu tố thấp tim trong vòng 6 tuần và thực tế đều có phức hợp miễn dịch lưu hành.

Những dấu hiệu này có khuynh hướng mất đi sau điều trị. Các thành phần huyết tương có thể giảm xuống đặc biệt khi có viêm cầu thận lan tỏa. Ở 25% bệnh nhân viêm nội tâm mạc, cũng như trong một vài trường hợp có nhiễm trùng mạn tính khác, có một số lớn tế bào đơn nhân trong giọt máu đầu tiên. Kháng thể huyết thanh đối với techoic acid (kháng nguyên vách tế bào) của tụ cầu vàng) là gợi ý viêm nội tâm mạc hoặc các nhiễm trùng sâu khác ở bệnh nhân có nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu vàng. Ở 50% bệnh nhân viêm nội tâm mạc có thể thấy vi khuẩn ở trong bạch cầu trong máu với vỏ bọc. Có vi khuẩn huyết và có nấm huyết là yếu tố chẩn đoán căn bản trong viêm nội tâm mạc. Trên 95% các bệnh nhân có cấy máu dương tính. Nhiễm trùng huyết vẫn còn tồn tại, nếu cấy máu luôn dương tính thì vấn đề rõ ràng. Cấy máu ở bất kỳ thời điểm nào cũng như ở nhiệt độ nào của bệnh nhân đều không có lợi. Máu động mạch hoặc tủy vương không tiện bằng máu tĩnh mạch. Trong bệnh diễn biến bán cấp, khi chưa có điều trị trước đó phải cấy máu ba lần trong khoảng 3 đến 6 giờ và mới bắt đầu điều trị. Nếu đã điều trị trước đó, thì điều trị có thể làm ảnh hưởng kết quả cấy máu dương tính. Nói chung trong trường hợp cấp tính, điều trị không được chậm hơn 2 đến 3 giờ sau khi đã cấy máu bằng cách sử dụng kỹ thuật kỵ khí và ái khí, mỗi lần cấy máu phải được lấy trực tiếp từ tĩnh mạch. Hiệu suất của cấy máu dương tính tăng lên bằng cách theo dõi trong vòng 3 tuần và làm nhuộm Gram - Stain có chu kỳ và cấy lại thêm pyridoxal hydrochloride vào môi trường sẽ hoàn thiện sự thay đổi các thiếu hụt dinh dưỡng của Streptococci.

Cấy máu có thể âm tính với những nhiễm trùng do vi khuẩn như haemophilus parainfluenzae. 50% các trường hợp có viêm nội tâm mạc do Candida và hầu như tất cả viêm nội tâm mạc do Aspergillus histoplasma và coxiella burnetii có cấy máu âm tính. Trong viêm nội tâm mạc do nấm, hay gặp tắc mạch lớn ở xa cần thiết phải lấy bỏ cục tắc. Xét nghiệm mô và cấy cục tắc có thể có giá trị chẩn đoán. Test huyết thanh với C.burnett va C.psittaci dương tính đối với viêm nội tâm mạc do các vi khuẩn này gây nên.

Mặc dù không chẩn đoán, siêu âm tim sẽ cho thấy các chấm sùi ở 80% bệnh nhân có viêm nội tâm mạc trên van tự nhiên. Theo rõi tâm thanh đồ và cineradiography rất có ích trong việc phát hiện

https://tieulun.hopto.org

nhiễm trùng van nhân tạo. Sự biến mất của tiếng động khi mở và tiếng ồn khi đóng van có thể nghĩ đến có sùi van. Khi có sùi thì chụp phim động van sẽ có chuyển động khác thường.

CHẨN ĐOÁN

Cần phải nghi ngờ có viêm nội tâm mạc khi có tiếng thổi và sốt không rõ nguyên nhân ít nhất trong một tuần hoặc sốt nhẹ ở những bệnh nhân nghiện chích mặc dù không có tiếng thổi. Tuy nhiên chẩn đoán xác định đòi hỏi phải có cấy máu dương tính. U niêm nhĩ, viêm nội tâm mạc nghẽn tắc không do vi khuẩn, thấp tim cấp, luput ban đỏ và bệnh thiếu máu tế bào hình liềm có thể giống hệt các triệu chứng của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Mọi bệnh nhân có tiếng thổi đều có thể tiến triển sốt cao do các bệnh khác hoặc do thuốc vì thế khi cấy máu âm tính vẫn phải tìm xem thêm các nguyên nhân khác gây sốt.

Trong phẫu thuật tim, sốt có thể liên quan đến nhiễm trùng ở các chỗ khác, đến hội chứng sau mổ tim hoặc hội chứng sau bóp tim (ví dụ nhiễm virus cự bào).

ĐIỀU TRỊ

NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ. Chữa viêm nội tâm mạc đòi bỏi phải diệt hết vi khuẩn từ các đám sùi. Vì thế các loại thuốc diệt khuẩn phải được sử dụng ở nồng độ đủ cao và kéo dài đủ để làm vô khuẩn các đám sùi. Các loại thuốc như penicillin, cephalosporin và vancomycin có hiệu quả tốt hơn nhiều so với khi chúng không được chỉ định do kháng khuẩn hoặc do phản ứng thuốc.

Nồng độ ức chế tối thiểu (NĐƯCTT) và nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (NĐDKTT) cần phải được xác định. Người ta chứng minh rằng ngưỡng nồng độ huyết thanh của các loại kháng sinh có tỷ lệ diệt khuẩn trong dung dịch 1:8 nói chung là thích hợp. Khi chưa xác định được các nồng độ này, nhất là trong các nhiễm trùng do các vi khuẩn khác không phải là cầu khuẩn gram dương thì điều trị sẽ bị thất bại hoặc phác đồ điều trị không có penicillin, cephalosporin hoặc vancomycin. Các loại kháng sinh phải được dùng đường tiêm để đảm bảo sự hấp thu thuốc tối đa trừ vài hoàn cảnh đặc biệt. Vi khuẩn gây bệnh phải được lấy ra cho thử nghiệm sau này (ví dụ tính diệt khuẩn huyết thanh, so sánh đánh giá các kháng sinh khác nhau hoặc so sánh với các chủng tái phát)

CÁC LOẠI THUỐC KHÁNG KHUẨN ĐẶC HIỆU. Phải điều trị trước khi có kết quả cấy máu. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấp tính trên người có van tự nhiên trong khi chờ đợi kết quả cấy máu phải được điều trị như đối với streptococus và điều trị phải trực tiếp tác dụng vào hầu hết các streptococcus và enterococcus.

Với diễn biến cấp tính, phải điều trị tụ cầu vàng ở những bệnh nhân nghiện chích, phải dùng thuốc tác dụng trực tiếp với tụ cầu vàng và phải kết hợp với gentamycin để điều trị trực khuẩn gram âm. Ở nhiều thành phố, đa số tụ cầu vàng phân lập được ở bệnh nhân nghiện chích đều kháng với Methicillin, và có thể sử dụng vancomycin. Ở bệnh nhân có van tim nhân tạo cần phải phối hợp vancomycin và gentamycin vì có tỷ lệ kháng rất cao đối với methicillin của S.epidermidis cũng như của enterococcus.

Khi một loại vi khuẩn nào đó được phân lập thì nhóm kháng sinh phải được thay đổi cho thích hợp. Nếu cấy máu đảm bảo vô khuẩn và có lẽ vẫn là viêm nội tâm mạc thì dù cấy máu âm tính vẫn tiếp tục điều trị nếu như đáp ứng tốt.

Liên cầu (streptococcus). Đa số các liên cầu bị ức chế bởi nồng độ Penicillin G trong huyết tương là 0,1 μg/ml. Ba phác đồ có Penicillin G (bảng 15-1) có thể được dùng điều trị các chủng nhậy cảm cao với Penicillin. Dùng Penicillin đơn thuần trong 4 tuần (phác đồ A) cho tỷ lệ chữa khỏi ở 99% bệnh nhân. Kết hợp thêm gentamycin hoặc treptomycin (phác đồ B) thu được hiệu quả diệt khuẩn nhanh hơn và cho tỷ lệ chữa khỏi tương đương trong hai tuần. Phác đồ B là chuẩn đối với nhiễm trùng không có biến chứng, nhưng phác đồ A hình như có ưu thế hơn ở những bệnh nhân có phản ứng phụ với nhóm aminoglycosid (ví dụ như suy thận nặng, bệnh dây thần kinh số 8 hoặc già hơn 65 tuổi). Đối với các áp xe di căn hoặc sốc, trường hợp suy dinh dưỡng, tái phát hoặc biến chứng thì điều trị bằng penicillin trong 4 tuần kết hợp với aminoglycosid trong hai tuần đầu. Phác đồ D có thể được thay thế nếu có tiền sử (phát ban dị ứng muộn) đối với

https://tieulun.hopto.org

penicillin. Phác đồ E được dùng khi có tiền sử sốc phản vệ đối với penicillin.

Penicillin, ampicillin và vancomycin không phải là chất diệt khuẩn đối với hầu hết enterococcus. Nếu kết hợp với aminoglycosid sẽ xuất hiện hiệu quả diệt khuẩn phối hợp. Viêm nội tâm mạc do Enterococcus đòi hỏi có sự kết hợp penicillin, ampicillin hoặc vancomycin với aminoglycoside để điều trị đa số các bệnh nhân (phác đồ F và G với G để điều trị những người nhạy cảm với Penicillin G). Để lựa chọn phác đồ G bao gồm test da đối với penicillin và sau đó là sự cố gắng giải mẫn cảm đối với penicillin. Còn có test sẹo với một giọt penicillin G (100 đơn vị trên 1 ml). Nó được theo rõi trong 30 phút bằng cách đánh giá lượng penicillin trong da, bắt đầu bằng 0,01 đơn vị trong 0,1 ml dung dịch muối và tiếp tục sau 30 phút với sự tăng lên về số lượng. Cách dùng phải thay đổi gồm tiêm dưới da, tiêm bắp và cuối cùng là bằng đường tĩnh mạch. Epinephrin và diphenhydramin phải sẵn sàng để cấp cứu sốc phản vệ, nên thực hiện điều trị này ở khoa cấp cứu. Nếu xảy ra phản ứng phải lựa chọn điều trị ngay từ đầu.

Thường phải điều trị trong 4 tuần nhưng nó được kéo dài đến 6 tuần nếu như các triệu chứng tồn tại hơn 3 tháng hoặc có biến chứng. Cephalosporin không được sử dụng trong viêm nội tâm mạc do enterococus vì vi khuẩn này kháng thuốc cao.

Aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn đối với enterococcus chỉ khi khuẩn lạc bị ức chế bởi nồng độ 2000μg/ml.

Tuy nhiên hay gặp enterococcus kháng với 2000μg/ml gentamycin hơn trước đây. Một vài chủng kháng với gentamycin này thì bị ức chế bởi nồng độ 2000μg/ml của streptomycin, nhưng đa số kháng với nồng độ 2000μg/ml của tất cả các aminoglycosid. Đối với những chủng loại kháng aminoglycosid, có thể bỏ aminoglycosid ra khỏi phác đồ và kéo dài liều điều trị từ 6 đến 8 tuần. Tuy nhiên có thể có tái phát.

Viêm nội tâm mạc không do enterococcus streptococcus có NDƯCTT > 0,1 nhưng < 0,5μg/ml thì điều trị penicillin G với phác đồ 4 và lựa chọn các phác đồ cho streptococci có tính nhạy cảm cao (NDƯCTT ≤ 0,1μg/ml) và có kháng (NDƯCTT ≥ 0,5 μg/ml)

Tụ cầu. Tụ cầu vàng S.aureus và S.epidemidis nhạy cảm với Methicillin được điều trị bằng phác đồ I hoặc J. Tụ cầu kháng Methicillin kháng với tất cả Penicillin và cephalosporin. Trong các trường hợp này hoặc trong các trường hợp bệnh nhân có phản ứng với Penicillin và cephalosporin sẽ điều trị bằng Vanconcycin như trong phác đồ K và L. Một số các nhà chuyên khoa cho rằng phối hợp thêm gentamycin trong 3 đến 5 ngày đầu sẽ tăng độ diệt khuẩn mà không cần dùng gentamycin cho nên mức chuẩn điều trị là 4 tuần, nhưng nếu có áp xe di căn hoặc áp xe trong cơ tim hoặc diễn biến có biến chứng thì điều trị phải được kéo dài đến 6 tuần hoặc lâu hơn nữa.

Như đã nêu trong bảng 15-1. Viêm nội tâm mạc ở những bệnh nhân có van nhân tạo, điều trị phải kéo dài và thường xuyên kết hợp điều trị thêm amynoglycosid. Khi các trường hợp có van nhân tạo bị nhiễm S.epidermidis kháng với Methicillin, thì điều trị kết hợp thêm với rifapin mới có kết quả.

Các vi khuẩn khác. Đối với viêm nội tâm mạc do các vi khuẩn khác, các kháng sinh diệt khuẩn ưu thế là penicillin, cephalosporin và vancomycin, kết hợp hoặc không kết hợp với aminoglycosid phải được sử dụng để điều trị, và điều trị kéo dài trong 4 đến 6 tuần. Đối với trực khuẩn Gram âm penicillin và cephalosporin có khả năng lớn chống lại vi.khuẩn trong điều kiện vitro phải được sử dụng liều cao qua đường tĩnh mạch kết hợp với loại aminoglycoside mà vi khuẩn nhậy cảm (ví dụ ampicillin 2g cách nhau 4 giờ, piperacillin 3g cách nhau 4 giờ, cefotaxim 2g cách nhau 8giờ kết hợp với gentamycin 1,7/kg cách nhau 8giờ). Dùng ciproflocaxin đơn thuần có tác dụng diệt khuẩn đối với trực khuẩn Gram âm có tác dụng tốt. Nếu vi khuẩn kháng với penicillin, cephalosporin ciprofloxacin và vancomycin, điều trị sẽ có thể không có kết quả. Lúc đó phải điều trị bằng các thuốc diệt khuẩn có hoạt tính tốt nhất trong điều kiện invitro. Nếu đáp ứng chậm hoặc có tái phát thì biện pháp diệt khuẩn kết hợp với thay thế van sẽ có thể cần thiết.

ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA TRONG VIÊM NỘI TÂM MẠC

Khi điều trị diệt khuẩn không có tác dụng (như

https://tieulun.hopto.org

trong viêm nội tâm mạc do nấm) và cấy máu luôn dương tính hoặc có tái phát sau khi điều trị nội khoa thì cần phải thay thế các van. Tốt nhất phải tiến hành điều trị ngoại khoa sau vài ngày điều trị nội khoa có hiệu quả với những vi khuẩn có xu hướng tạo thành các ổ di căn, phải điều trị kéo dài đủ để hết hẳn các ổ này. Hiếm khi gặp nhiễm trùng dai dẳng cùng một loại vi khuẩn sau khi thay thế van. Sự thay thế van ngay lập tức (thậm chí sau khi điều trị nội khoa vài giờ) là cần thiết đối với các bệnh nhân tiến triển suy tim thứ phát tới hở van nặng. Điều trị ngoại khoa là cần thiết để tháo các ổ áp xe ở cơ tim và vòng van và phải được xem xét kỹ sự tắc tái phát mặc dù điều trị nội khoa thích hợp. Điều này cũng cần phải xem xét kỹ đối với những bệnh nhân đầu tiên viêm nội tâm mạc ở van động mạch chủ, sau đó có bloc nhĩ-thất. Ở một số trung tâm, khi có những đám sùi lớn trên hình ảnh siêu âm cũng là chỉ định để điều trị ngoại khoa.

Thay thế van nhân tạo thường là cần thiết cho các nhiễm trùng do các vi khuẩn không phải là Steptococcus, cho trường hợp rối loạn chức năng hoặc hở van và xâm nhập cơ tim. Xâm nhập cơ tim thường gặp với van nhân tạo và được gợi ý bằng sốt liên tục sau 10 ngày điều trị, xuất hiện tiếng thổi do hở van mới và (hoặc) rối loạn dẫn truyền nhĩ-thất.

DIỄN BIẾN

Hết sốt thường sau khi điều trị kháng sinh 3 đến 7 ngày. Cấy máu phải được làm thường xuyên trong quá trình điều trị và nói chung sẽ âm tính sau vài ngày điều trị. Không hết sốt và còn vi khuẩn huyết có thể liên quan với áp xe cơ tim hoặc áp xe di căn (đặc biệt là liên quan tới S.auseus).

Nguyên nhân hay gặp nhất của sốt dai dẳng hoặc sốt tái phát trong quá trình điều trị là phản ứng thuốc và hiếm hơn là tắc nghẽn. Nếu có nổi ban, điều trị có thể tiếp tục và cho kháng histamin thậm chí glucocorticoid để ngăn chặn phản ứng.

Phải thay đổi điều trị nếu có phát ban nặng. Sau hàng tuần điều trị có thể chưa có sự tăng cân và tăng hemoglobin. Trong quá trình điều trị có kết quả các chấm xuất huyết, nốt Osler hoặc nghẽn tắc có thể xảy ra. Phình mạch do nấm có thể thoái triển trong lúc điều trị hoặc có thể vỡ sau hàng tuần hoặc hàng năm sau. Trong quá trình điều trị hoặc sau đó có thể xuất hiện suy tim và là nguyên nhân chính gây nên tử vong. Điều trị các thuốc chống đông chỉ khi có chỉ định (như trong một vài trường hợp van nhân tạo, nhưng không có nhiễm trùng cục tắc nghẽn). Do tăng nguy cơ chảy máu (đặc biệt là xuất huyết nội sọ) Coumadin có ưu thế hơn heparin. 2 đến 4 tuần sau khi ngừng điều trị, cấy máu cho thấy khả năng tái phát lớn.

TIÊN LƯỢNG

Các yếu tố tiên đoán về tiên lượng xấu là:

1) Nhiễm trùng không do streptococcus, 2) Tiến triển đến suy tim; 3) Tổn thương van động mạch chủ; 4) Nhiễm trùng trên van nhân tạo; 5) Tuổi già; 6) Áp xe vòng van hoặc áp xe cơ tim. Tỷ lệ chữa khỏi viêm nội tâm mạc do Streptococcus là khoảng 90%. Tử vong không phải vì không kiểm soát được nhiễm trùng mà do suy tim, tắc nghẽn các phình mạch và suy thận. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân viêm nội tâm mạc do tụ cầu, không có tiền sử nghiện chích là 40%, và hầu hết tử vong do nhiễm trùng để quá mức hoặc suy tim. Ở những bệnh nhân nghiện chích bị viêm nội tâm mạc do tụ cầu trên van ba lá, tỷ lệ chữa khỏi trên 90% và điều trị có thể rút ngắn hai tuần bằng nafcillin phối hợp với aminoglycosid, trong trường hợp không có tắc nghẽn. Đối với những viêm nội tâm mạc do nấm và cầu khuẩn gram âm kháng với penicillin và cephalosporin kết quả điều trị rất hạn chế. Trên siêu âm nếu có những đám sùi lớn thì tiên lượng tồi hơn khi không có hoặc có những chỗ sùi nhỏ. Khoảng 10% bệnh nhân viêm nội tâm mạc bị các bệnh khác kèm theo.

Đối với trường hợp viêm nội tâm mạc trên van nhân tạo xảy ra sớm, thì tiên lượng xấu hơn so với viêm muộn, có tỷ lệ tử vong từ 40 đến 80% so với 20 đến 40%.

ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG VIÊM NỘI TÂM MẠC

Nên có điều trị dự phòng cho những bệnh nhân có tổ bẩm tổn thương tim đang điều trị bằng các phương pháp có thể gây nên nhiễm khuẩn huyết mặc dù nguy cơ viêm nội tâm mạc không cao vẫn còn chưa có những bằng chứng về hiệu quả. Những bệnh

https://tieulun.hopto.org

nhân có bệnh van tim hoặc bệnh tim bẩm sinh, (trừ thông vách liên thất không có biến chứng) , có van nhân tạo trong tim, bị phì đại vách ngăn không đối xứng và có tiền sử viêm nội tâm mạc từ trước phải được điều trị dự phòng. Sa van hai lá làm tăng nguy cơ viêm nội tâm mạc dẫn đến giãn khoang tim vừa hoặc nhẹ. Tuy nhiên, thông thường là dù không có nguy cơ hay không có hiệu quả thì vẫn dùng dự phòng cho mọi bệnh nhân có sa van này.

Vệ sinh răng miệng là cần thiết đối với bệnh nhân có tổn thương tim là yếu tố bẩm sinh của viêm nội tâm mạc, đặc biệt ở những người có van tim nhân tạo.

Tất cả những can thiệp trong mồm, mũi và họng gây nên chảy máu và chấn thương phải được điều trị dự phòng đối vớistreptococcusi viridan. Hội y tế Mỹ đề nghị phác đồ Penicillin V uống 2g trước khi làm thủ thuật 1 giờ và 6 giờ sau uống 1 g. Phác đồ lựa chọn có hiệu quả là một liều duy nhất 3 g amoxicillin uống trước khi làm thủ thuật 1 giờ. Khi có dị ứng với penicillin, thì điều trị bằng erythromycin 1 g, uống 1 giờ trước thủ thuật và sau 6 giờ dùng 0,5g ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (ví dụ những bệnh nhân có van nhân tạo). Phác đồ gồm có ampicillin 2g tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, phối hợp với gentamycin 1,5 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch trước 30phút, sau 6 giờ thì dùng 1g pecicillin V đường uống, nếu có dị ứng Penicillin thì dùng vancomycin 1g truyền đường tĩnh mạch trong 1 giờ và bắt đầu trước 1 giờ. Đối với những thủ thuật ở hệ sinh dục và tiêu hóa, gây chấn thương, (ví dụ đặc xông bàng quang, phẫu thuật tuyến tiền liệt, phẫu thuật ở đại tràng và túi mật) phải dự phòng chống entorococcus. Phác đồ gồm có ampicillin phối hợp với gentamycin như nêu trên. Khi có dị ứng penicillin dùng phác đồ với vancomycin như trên, nhưng thêm 1,5mg/kg gentamycin tiêm tĩnh mạch 1 giờ trước khi làm thủ thuật. Đối với những bệnh nhân có nguy cơ thấp mà được làm tiểu phẫu thì có thể dùng amoxicillin 3g uống trước đó 1giờ và sau 6 giờ uống tiếp 1,5g. Nội soi không có sinh thiết và thụt barit có nguy cơ thấp với viêm nội tâm mạc nên điều trị dự phòng khó chứng minh là đúng. Nếu được dùng cũng chỉ ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Diều trị dự phòng cho phẫu thuật tim để thay van nhân tạo hoặc là để chống tụ cầu và thường bao gồm 2g cefazolin tiêm tĩnh mạch phối hợp với 1,5mg/kg gentamycin tiêm tĩnh mạch, bắt đầu ngay lập tức trước khi mổ, và nhắc lại liều này sau 8 đến 16 giờ. Tuy nhiên, vi chủng S.epidermidis có thể kháng với methicillin, phải thay thế cefazolin bằng vancomycin với liều 15mg/kg truyền TM trong 1 giờ và bắt đầu 1 giờ trước khi mổ, 10mg/kg sau khi mổ xong và 7,5mg/kg cách nhau 6 giờ cho 3 liều là hợp lý. Vancomycin có thể dùng cho bệnh nhân có phản ứng với Penicillin và cephalosporin. Những bệnh nhân có nối tắt động mạch vành hoặc đặt máy tạo nhịp tại chỗ không cần điều trị dự phòng viêm nội tâm mạc hoặc nó được chỉ định cho những bệnh nhân có thông tim.

Bảng 15-1. Điều trị viêm nội tâm mạc do cầu khuẩn gram dương

STREPTOCOCCUS VỚI NDƯCTT 0,1μG/ML	PENICILLIN G
Phác đồ A:	Penicillin G 10-20 triệu đơn vị/ngày/TM cách nhau 4 giờ x 4 tuần hoặc:
Phác đồ B:	Penicillin như A kết hợp với Streptomycin 7,5mg/k TM cách nhau 12 giờ hoặc gentamycin 1mg/kg TM cách nhau 8 giờ, cả hai trong hai tuần hoặc:
Phác đồ C:	Penicillin + Streptomycin hoặc Gentamycin trong hai tuần như B với penicillin tiếp tục kéo dài thêm 2 tuần nữa hoặc:
Phác đồ D:	Cefazolin 1-2g TM hoặc TB cách nhau 6-8giờ x 4 tuần hoặc:
Phác đồ E:	Vancomycin 15mg/kg TM cách nhau 12 giờ x 4 tuần .

https://tieulun.hopto.org

ENTEROCOCCUS HOẶC STREPTOCOCCUS KHÁC CÓ NDUCTT >0,5 μG/ML PENICILLIN G.

Phác đồ F:	Penicillin G 20-30 triệu đơn vị/ ngày hoặc ampicillin 12 g/ngày tiêm TM cách nhau 4 giờ + gentamycin 1mg/kg TM cách nhau 8 giờ hoặc Streptomycin 7,5mg/kg TB cách nhau 12 giờ, cả hai trong 4-6 tuần hoặc:
Phác đồ G:	Vancomycin 15mg/kg TM cách nhau 12 giờ + gentamycin hoặc Streptomycin như phác đồ trong 4-6 tuần.

STREPTOCOCCI KHÔNG PHẢI ENTEROCOCCUS CÓ NDUCTT > 0,1 NHƯNG < 0,5μG/ML PENICILLIN G

Phác đồ H:	Sử dụng phác đồ C hoặc E nếu dị ứng với penicillin

S.AUREUS HOẶC S.EPIDERMIDIS NHẠY VỚI METHICILLIN.

Phác đồ I:	Nafcillin 2g TM cách nhau 4 giờ x 4-6 tuần kết hợp với hoặc không có gentamycin 1mg/kg TM cách nhau 8 giờ trong 3-5 ngày đầu hoặc
Phác đồ J:	Cefazolin 2g TM cách nhau 6 giờ x 4 -6 tuần kết hợp với hoặc không kết hợp với gentamycin như phác đồ I hoặc
Phác đồ K:	Vancomycin 15mg/k TM cách nhau 12 giờ x 4-6 tuần có thêm hoặc không có gentamycin như phác đồ I.

STAPHYLOCOCCI HOẶC CORYNEBACTRIM SP KHÁNG VỚI METHICILLIN

Phác đồ L:	Vancomycin kết hợp hoặc không kết hợp với gentamycin như phác đồ K.

VIÊM NỘI TÂM MẠC TRÊN VAN NHÂN TẠO

Phác đồ C:	nhưng thêm 20 triệu đơn vị Penicillin mỗi ngày và đợt điều trị penicillin kéo dài (cụ thể là 6 tuần).
Phác đồ D:	x 6 tuần với gentamycin hoặc streptomycin trong 2 tuần đầu .
Phác đồ E	x 6 tuần với gentamycin hoặc streptomycin x 2 tuần đầu.

Phác đồ F hoặc G x 6 tuần .

Phác đồ H nhưng tiếp tục penicillin trong 6 tuần

Phác đồ I, J hoặc K x 6-8 tuần với gentamycin trong 2 tuần đầu .

Phác đồ L x 6-8 tuần với gentamycin trong 2 tuần đầu.

Nếu có S.epidermidis phải dùng thêm rifampin 300mg, uống cách nhau 8 giờ x 6-8 tuần. Đối với tụ cầu S.aureus sử dụng rifampin.

* : Ngưỡng nồng độ huyết tương đối với gentamycin khoảng 3μg/ml. Ngưỡng của streptomycin khoảng 20μg/ml. Liều tối đa của vancomycin là 1g cách nhau 12 giờ.

+: Đối với nhóm A Streptococi hoặc S.emonia dùng phác đồ A.

https://tieulun.hopto.org

16. CÁC NHIỄM TRÙNG KHU TRÚ VÀ ÁP XE

NHẬN XÉT CHUNG

Trong khi nhiều vi khuẩn gây nên một hội chứng lâm sàng đặc thù thì trong một số trường hợp chính vị trí nhiễm trùng quyết định các biểu hiện lâm sàng hơn là bản thân vi khuẩn. Có thể nêu lên một số ví dụ sau: các ổ áp xe, các nhiễm khuẩn, các nhiễm khuẩn sinh mủ của hệ thần kinh trung ương, các nhiễm khuẩn tiết niệu, các ổ áp xe phổi, viêm trung thất, viêm ruột thừa và áp xe ruột thừa, viêm các túi thừa, viêm xương tủy, và các nhiễm khuẩn màng ngoài tim. Nhiều loại vi khuẩn có thể gây nên nhiễm trùng ở các vị trí này nhưng dựa vào hiểu biết các vi khuẩn thường gặp cho phép áp dụng một phương pháp điều trị thích hợp trước khi có kết quả nuôi cấy.

NGUYÊN NHÂN

Nhiễm khuẩn sinh mủ có thể phát triển ở bất cứ vùng nào hoặc cơ quan nào của cơ thể, có thể khởi đầu bởi một *chấn thương* và nhiễm khuẩn thứ phát. Nhiễm khuẩn cũng có thể do *thay đổi các điều kiện cụ thể* tại chỗ khiến một mô tế bào dễ nhậy cảm với các vi khuẩn vốn hiện diện như là bộ phận của "vi khuẩn chí bình thường" mà bình thường mô tế bào vẫn đề kháng lại các vi khuẩn này do *lan truyền kế cận* từ một tổn thương gần đó hoặc do các vi sinh vật được truyền đến bằng đường máu hoặc bạch huyết. Nhiễm trùng ở một số khu vực đường như gây nên bởi một số loại vi khuẩn nhất định như tụ cầu ở da, vi khuẩn dạng coli ở đường tiết niệu và một số chủng vi khuẩn đặc biệt gây nên những hình ảnh đặc biệt của phản ứng mô tế bào cho phép ta nhân biết chúng với một mức độ chính xác đáng kể. *Tụ cầu* gây hoại tử nhanh chóng và nung mủ sớm với một số lượng lớn mủ màu vàng sánh. Bệnh do liên cầu tan máu bê ta nhóm A có xu hướng nhanh chóng lan rộng qua các mô tế bào gây phù nề dữ dội và ban đỏ nhưng hoại tử lại tương đối ít và dịch rỉ viêm loãng như huyết thanh, các vi khuẩn kị khí có thể gây hoại tử và tạo ra rất nhiều mủ thối.

Nhận dạng vi khuẩn đóng vai trò quan trọng trong việc lựa chọn kháng sinh, tuy vậy nếu nhiễm trùng xảy ra ở một số vùng như các xoang cạnh mũi, các vết loét da hoặc vi khuẩn thấy ở trong đờm thì việc điều trị chưa chắc đã làm cho nuôi cấy âm tính. Ở những vị trí này, nuôi cấy nhiều lần trong quá trình điều trị kháng sinh không có lợi ích gì cả và trị liệu chủ yếu phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng.

SINH BỆNH HỌC

Các yếu tố gây nên sự khởi đầu và tồn tại nhiễm khuẩn ở một mô bao gồm chấn thương, bít tắc các đường dẫn bình thường (các tuyến mồ hôi, đường mật, phế quản, đường tiết niệu), thiếu máu (nhồi máu, hoại thư), kích thích bởi hóa chất (dịch dạ dày, mật hoặc các thuốc tiêm trong cơ); khối máu tụ, tích tụ dịch (tắc bạch mạch, phù do tim), dị vật (dạn, các mảnh vụn, chỉ khâu, và các yếu tố khác như ứ trệ hoặc rối loạn trong hệ thống mạch máu. Khi những điều kiện này làm tổn hại trầm trọng những đề kháng tại chỗ của vật chủ thì hầu như bất cứ một vi khuẩn thông thường nào cũng có thể gây nên một nhiễm khuẩn và các vi khuẩn thường là bộ phận của vi khuẩn chí bình thường của bề mặt da hoặc niêm mạc gần kề.

Nhiễm khuẩn mô mềm thường bắt đầu như là một *viêm mô tế bào*, một viêm nhiễm cấp tính, lan tỏa với sung huyết, phù nề, xâm nhập bạch cầu nhưng có ít hoặc không có hoại tử và nung mủ. Đối với một số vi sinh vật, theo sau là hoại tử, hóa lỏng, tích tụ bạch cầu và các mảnh vụn, nung mủ, ngăn cách mủ và hình thành một hoặc nhiều ổ *áp xe*.

Nhiễm trùng có thể lan rộng tại chỗ theo con đường có ít sức đề kháng nhất, dọc theo các lớp cân hoặc bởi hệ thống bạch huyết có thể dẫn đến viêm bạch mạch hoặc viêm hạch bạch huyết vùng, đôi khi mưng mủ. Khi các tĩnh mạch nhỏ và các tĩnh mạch lớn bị nhiễm khuẩn có thể gây nên viêm tắc tĩnh mạch nhiễm khuẩn dẫn đến vi khuẩn huyết, tắc mạch nhiễm khuẩn và lan tỏa nhiễm khuẩn ra toàn thân.

Tùy theo vi khuẩn và giải phẫu của vùng bị viêm, một áp xe nhỏ có thể tiêu đi hoàn toàn, mủ tích tụ được bọc lại dần dần, ổ bệnh tồn tại trong tình trạng im lìm hoặc thương tổn có thể khu trú lại và vỡ vào các mô kề cận hoặc ra bề mặt của cơ thể như thường xảy ra với các mụn nhọt. Các áp xe nông thường hết bằng vỡ tự nhiên. Mặc dù vậy nếu áp xe ở sâu và

https://tieulun.hopto.org

có vỏ bọc tốt thì có thể có một đường rò dai dẳng và hình thành một hốc được dẫn lưu, mạn tính.

Phát triển những hốc tồn tại dai dẳng trên bề mặt của một vùng mưng mủ gây ra bởi các vi khuẩn sinh mủ thông thường luôn luôn cho thấy có xương bị thương tổn ở dưới hoặc có dị vật. Các lỗ rò ra da, tất nhiên, sớm bị các vi khuẩn ở môi trường bên ngoài cư trú. Cấy vi khuẩn thường quy của dịch dẫn lưu hầu như bao giờ cũng cho thấy một vi khuẩn chí phức hợp và không đáng tin cậy để chẩn đoán nguyên nhân đặc biệt là trong các bệnh đặc hiệu dẫn đến việc hình thành các xoang tồn tại dai dẳng như trong bệnh lao và nấm.

BIỂU HIỆN

Các nhiễm trùng của da và mô dưới da hầu như bao giờ cũng gây nên các biểu hiện cổ điển: *đỏ, tăng nhậy cảm đau, nóng và sưng nề*. Những vệt đỏ lan rộng về phía trung tâm cùng với các hạch bạch huyết khu vực to lên và đau là biểu hiện của viêm bạch mạch. Các triệu chứng toàn thân có thể vắng mặt hoặc nhẹ hoặc cũng có thể có sốt, khó chịu, mệt lả và tăng bạch cầu.

Nhiễm trùng và nung mủ ở các mô sâu hoặc trong các khoang của cơ thể có thể gây đau và tăng nhậy cảm đau nhưng khu trú và xác định bản chất chính xác của thương tổn có thể khó khăn. Sờ nắn khối đau có thể có ích và dấu hiệu sóng vỗ chứng tỏ có dịch, thường là mủ nhưng co cơ và các cấu trúc xen vào giữa thường làm cho việc xác định vị trí bị nhiễu. Nghe có thể thấy có tiếng cọ trên một tạng của ổ bụng, ở màng phổi hoặc màng tim. Nên nghĩ đến một nhiễm khuẩn khi tràn dịch phát triển nhanh chóng ở màng tim, màng phổi, ổ bụng hoặc khớp.

Tương tự, dịch thấy qua soi các xoang cạnh mũi hoặc màng nhĩ có thể là dấu hiệu đầu tiên của nhiễm trùng.

Một áp xe có thể gây nên các dấu hiệu và triệu chứng do xâm phạm vào các cấu trúc lân cận. Bít tắc hô hấp có thể là dấu hiệu đầu tiên của áp xe trung thất, khó nuốt thường trước hết phải chú ý đến các áp xe quanh amydan hoặc sau thanh quản và chẹn tim đôi khi là manh mối đầu tiên của nhiễm trùng màng ngoài tim. Các dấu hiệu mất chức năng khu trú đặc biệt nổi bật và quan trọng với áp xe của não và tủy sống mặc dù áp xe não về lâm sàng có thể thầm lặng. Trong một số bệnh nhân, đau khu trú và tăng nhậy cảm đau hoặc các dấu hiệu của mất chức năng vắng mặt, nhẹ hoặc mập mờ trong khi đó sốt, mệt lả, mệt mỏi và sút cân lại chiếm ưu thế. Sốt có thể nhẹ nhưng thường là kiểu sốt nhiễm khuẩn với rét run và vã mồ hôi về đêm. Thường xuyên có thiếu máu và mệt mỏi. Sút cân có thể nhanh chóng tới mức hốc hác, xuất hiện chỉ sau vài tuần. Một bệnh nhân với các triệu chứng và các dấu hiệu này có thể có một áp xe mạn tính trong ổ bụng mà không có bất cứ một dấu hiệu thực thể nào có thể phát hiện được để chỉ ra vị trí khu trú của nó.

CÁC DẤU HIỆU CẬN LÂM SÀNG

Tăng bạch cầu đa nhân trung tính ở ngoại vi thường gặp trong các bệnh nhân có các ổ áp xe và tăng bạch cầu đáng kể không giải thích được ở bất kỳ bệnh nhân nào có thể chỉ ra một mưng mủ khu trú.

Tốc độ máu lắng thường cao trong các nhiễm trùng ở mọi giai đoạn nhưng "thiếu máu của một bệnh mạn tính" có thể xuất hiện trong những nhiễm khuẩn déo dài. Albumin niệu nhẹ đôi khi thấy ở những bệnh nhân có sốt, không có tầm quan trọng trong chẩn đoán.

Mủ và dịch thu được bằng chọc hút hoặc chích rạch các thương tổn nghi ngờ nên luôn luôn được nhuộm và soi trực tiếp cùng với nuôi cấy ái khí và yếm khí. *Không thấy vi khuẩn khi nhuộm gram là cản trở lớn nhất cho điều trị kháng sinh thích hợp.*

Cấy máu thường dương tính trong nhiễm trùng trong mạch máu như viêm tắc tĩnh mạch nhiễm khuẩn, và viêm màng trong tim và cũng có thể dương tính trong các áp xe khu trú, đặc biệt là khi di căn như trong vi khuẩn huyết do tụ cầu, liên cầu và salmonella. Hơn nữa, các thao tác bao gồm chích rạch trên bất cứ một nhiễm khuẩn khu trú nào cũng có thể gây nên vi khuẩn huyết thoáng qua.

Các kỹ thuật không gây chảy máu thường giúp ích trong chẩn đoán áp xe. X quang có thể cho thấy nơi khu trú mủ khi thấy có hơi không đặc hiệu, sự chuyển chỗ của các phủ tạng và đậm đặc của mô ở các vị trí bất thường. Siêu âm không chỉ giúp ích trong định khu ổ áp xe mà còn cung cấp các thông tin về kích thước của áp xe và sự hiện diện của nhiều ổ áp xe hoặc ngăn vách. Chụp vi tính cắt lớp (CT) là kỹ thuật chính xác nhất cho thấy các áp xe đặc

https://tieulun.hopto.org

biệt là các áp xe ở não và ổ bụng bao gồm cả áp xe sau phúc mạc. Chụp phóng xạ bằng các bạch cầu đánh dấu có thể hữu ích khi các kỹ thuật ghi hình khác âm tính hoặc mập mờ nhưng cũng có thể có sai lạc. Chụp ghi hình hấp thụ từ có thể được ưa dùng hơn khi có các dụng cụ gây nhiễm khuẩn là kim loại hoặc để định vị chính xác hơn áp xe não hoặc các áp xe lan vào mô mềm và xương tiếp giáp (Ví dụ: các áp xe thân đốt sống có chèn ép tủy).

QUAN ĐIỂM ĐIỀU TRỊ

Các triệu chứng được cải thiện rất rõ ràng sau khi dẫn lưu mủ thỏa đáng nhưng chích rạch mô nhiễm khuẩn trước khi hóa lỏng thường là có hại, không làm cho bệnh nhân hết khó chịu và thậm chí có những lúc còn làm cho nhiễm khuẩn lan rộng. Vì lý do này đôi khi phải đợi cho áp xe "chín" có nghĩa là khu trú và "có ngòi". *Chườm nóng* vào vùng viêm tấy nông có thể làm giảm đau và thúc đẩy sự thoái triển của viêm mô tế bào không mưng mủ. Nếu hoại tử mô đang diễn ra, chườm nóng hình như làm cho quá trình viêm khu trú và làm tích tụ mủ do đó chích rạch và dẫn lưu có thể thực hiện sớm hơn. Một thủ thuật khác làm giảm sưng nề và đau là *kê cao vùng bị viêm*.

Điều trị kháng sinh được dùng trong nhiều hình thái của áp xe. Một số kháng sinh đặc biệt là penicillin vẫn còn có tác dụng khi có mủ nhưng các loại khác ví dụ như aminoglycosid bị mất hoạt tính một phần. Mặc dù vậy, thuốc không thấm được vào vùng mưng mủ ít khi là lý do của thất bại điều trị. Mặc dù khả năng này có thể tồn tại trong một số nhiễm khuẩn ví dụ như trong viêm xương tủy nhưng nó được vượt qua khi tăng liều kháng sinh.

Dịch viêm xuất tiết là một môi trường tương đối nghèo nàn cho tăng sinh vi khuẩn nhanh chóng.

Bởi vì một số kháng sinh chỉ diệt khuẩn khi các vi khuẩn đang nhân lên vì vậy hiện tượng thuốc không loại trừ được một nhiễm khuẩn trong một áp xe có thể liên quan đến tình trạng chuyển hóa bất hoạt của các vi sinh vật. Bởi vì các thuốc kìm khuẩn chỉ ức chế chứ không giết vi khuẩn nên các vi khuẩn bị chết khi điều trị bằng các thuốc này phụ thuộc vào những cơ chế khác đặc biệt là thực bào. Trong các khoang chứa đầy dịch, đặc biệt là trong môi trường không thuận lợi cho chuyển hóa của một áp xe, thực bào có thể xuất hiện nhưng diệt vi khuẩn trong tế bào bị giảm xuống. Hậu quả là mặc dù tăng sinh vi khuẩn bị ức chế, các vi khuẩn có thể vẫn ngủ và sống sót trong một thời gian dài. Có thể sự kết hợp của hai hoàn cảnh này, giảm tăng sinh của vi khuẩn và giảm thực bào làm cho nhiễm khuẩn, ví dụ như nhiễm khuẩn các van tim đã tương đối kháng lại điều trị kháng sinh. Để điều trị khỏi, cần phải sử dụng các thuốc diệt khuẩn liều cao, kéo dài.

Các thuốc kháng sinh có thể ngăn ngừa mưng mủ nếu được sử dụng sớm hoặc có thể ngăn chặn các áp xe lan rộng nhưng thông thường không thể thay thế được dẫn lưu mủ. Thực tế dùng kháng sinh trên bề mặt của một thương tổn cần tháo mủ là một trong những sai lầm nghiêm trọng trong điều trị các nhiễm khuẩn sinh mủ. Trong viêm màng phổi mủ, viêm mủ màng ngoài tim hoặc viêm mủ khớp, chọc hút mủ và điều trị kháng sinh toàn thân đôi khi đạt được những kết quả điều trị tuyệt vời. Mặc dù vậy, thành công hoàn toàn phụ thuộc vào dẫn lưu thỏa đáng cũng như kháng sinh, nếu ngăn vách xuất hiện hoặc dịch tiết trở nên quá quánh thì dẫn lưu bằng ống thông hoặc bằng phẫu thuật có thể cần thiết. Vai trò thiết yếu của dẫn lưu bằng phẫu thuật có một ngoại lệ trong điều trị áp xe não, nếu áp xe nhỏ hoặc không tiếp cận được, điều trị kháng sinh kéo dài (>6 tuần) có đáp ứng tốt.

Trong viêm tắc tĩnh mạch nhiễm khuẩn, phẫu thuật làm gián đoạn tĩnh mạch bằng thắt hoặc lấy bỏ toàn bộ một đoạn bị nhiễm khuẩn trong một số trường hợp đôi khi được chỉ định để ngăn chặn sự lan truyền sang các phủ tạng khác do các nghẽn mạch nhiễm khuẩn.

HÌNH ẢNH LÂM SÀNG CỦA NHIỄM TRÙNG Ở CÁC VÙNG KHÁC NHAU.

CÁC ÁP XE NÔNG. Da và các mô dưới da

Chốc lở là một nhiễm khuẩn nông gây nên bởi liên cầu tan máu nhóm A, đôi khi kết hợp với tụ cầu vàng. Đây là một bệnh ở trẻ con, thường gặp ở khí hậu ấm đặc trưng bởi các thương tổn đỏ, ngứa, nhiều những thương tổn này có thể trở thành các mụn nước và lở hầu như thường xuyên là một biến chứng của viêm da mạn tính. Lan rộng tại chỗ xuất hiện qua vết gãi và giải phóng dịch từ các mụn nước nhiễm trùng. Các biến chứng nặng là các áp xe di

https://tieulun.hopto.org

căn và viêm cầu thận cấp. Điều trị bao gồm làm sạch da tại chỗ và toàn thân, sử dụng các kháng sinh toàn thân thích hợp và điều trị bất cứ bệnh da liễu nào.

Khoảng 1/4 số các áp xe da, nhất là các áp xe ở chi là do *tụ cầu vàng*. Số còn lại là do các vi khuẩn khác, thường là các vi khuẩn ái khí đơn độc hoặc là có sự kết hợp giữa các vi khuẩn ái khí và yếm khí. Vi khuẩn được phân lập thường là bộ phận của vi khuẩn chí bình thường ở vùng da mà áp xe phát triển. Các vi khuẩn này thường ít có độc lực với da nhưng khi được cấy truyền vao da hoặc mô dưới da do chấn thương hoặc do các cơ khác chúng có thể gây mưng mủ. Trong hầu hết bệnh nhân có sức đề kháng bình thường, điều trị thích hợp là chích rạch và dẫn lưu áp xe và đặt gạc lên vết thương. Nhuộm gram, nuôi cấy và điều trị kháng sinh không cần thiết trừ khi bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch hoặc có các biến chứng như viêm mô tế bào rộng, hoại tử da hoặc có các biểu hiện toàn thân của nhiễm khuẩn. *Viêm hạch bạch huyết* có mưng mủ hoặc không có thể là biến chứng của bất cứ một thương tổn mủ của da nào và thường nổi bật trong nhiễm liên cầu nông. Các bệnh đặc hiệu đặc trưng bởi viêm hạch bạch huyết vùng mưng mủ bao gồm bệnh Nicolas - Favre (lymphogranuloma venereum), bệnh do mèo cào, bệnh tularemia và dịch hạch.

NHIỄM TRÙNG BÀN TAY. Các nhiễm trùng này hầu như bao giờ cũng thứ phát sau chấn thương. Do nhiễm trùng có thể lan rộng nhanh chóng qua các khoang cân phức tạp của tay, cổ tay, cẳng tay và gây nên thương tổn chức năng không thể khắc phục được cho nên *bất cứ một nhiễm khuẩn sâu nào ở vùng này cũng nên được khám ngay lập tức bởi một thầy thuốc chuyên khoa*. Điều trị kháng sinh không hề làm giảm nhẹ sự chăm sóc này.

Viêm quanh móng là một nhiễm khuẩn nông của biểu mô phía bên móng, thường là hậu quả của một xước măng đô bị xé rách và hay do tụ cầu gây nên. Chườm nóng làm giảm viêm nhưng có thể xuất hiện các mụn nước mủ. Một đường rạch nhỏ hoặc đơn giản chỉ tách nếp móng khỏi móng sẽ làm thoát hết mủ. Nếu nhiễm khuẩn lan vào dưới móng để tạo nên áp xe dưới móng đau thì chích rạch và dẫn lưu đồng thời cắt bỏ một phần hoặc toàn bộ móng là cần thiết. Tái phát hay gặp nhất là ở những người hay cắn móng và nhiễm khuẩn dường như tâm thường này lại gây nên bất lực do đau đớn. Viêm quanh móng mạn tính thường do nấm candida xuất hiện ở những người hay ngâm tay hoặc ngâm tay lâu vào nước. Một nhọt nhỏ ở các màng ngón tay có thể gây nên một *áp xe kiểu cúc cổ áo* gồm một khoang sâu và một khoang nông thông với nhau bởi một đường thông nhỏ. Tháo thoát túi nông mà không dẫn lưu hết ổ áp xe ở sâu hơn có thể làm cho nhiễm khuẩn tồn tại dai dẳng. Đôi khi một u hạt kiểu dị vật hình thành ở trong da của các màng ngón tay. Điều này rất hay gặp ở những thợ cắt tóc, những người mà một sợi tóc là tâm của một u hạt kiểu dị vật thành nang lông giữa các ngón tay của họ.

Nhiễm khuẩn ở phía ngoại vi của ngón tay thường mắc phải do bị chọc hoặc do gai đâm, do bỏng hoặc do các mảnh vụn có thể dẫn đến việc hình thành một chín mé hoặc viêm đầu ngón tay. Đây là một nhiễm khuẩn mưng mủ trong một khoang xơ bị bọc kín của múp ngón tay có thể làm tổn hại cung cấp máu đầu tận do chèn ép vào động mạch ngón tay gây hoại tử da và viêm xương ngón tay. Các biểu hiện là sưng, đau nhức nhối và tăng cảm giác đau trên bề mặt các ngón tay phía gan tay. Điều trị là rạch ngay lập tức trực tiếp phía trên thương tổn để dẫn lưu mủ.

Viêm bao gân mưng mủ thường là một biến chứng của vết thương xuyên thủng, là một nhiễm khuẩn nặng của bàn tay đòi hỏi phải chẩn đoán và điều trị sớm để ngăn chặn mất chức năng do gân hoặc bao gân bị phá hủy.

Các biểu hiện chủ yếu của viêm bao gồm là: (1) Sưng nề lan tỏa ngón tay (2) Tăng cảm giác đau khi gấp bao gân (3) Ngón tay gấp (4) Đau nhức nhối nổi bật ở nền ngón tay khi duỗi ngón tay. *Rạch bao gân ngay lập tức* được chỉ định không chỉ để ngăn chặn hư hại gân mà còn để ngăn chặn quá trình viêm lan rộng lên phía trên vào các khoang cân quan trọng của bàn tay và cẳng tay. Nên điều trị kháng sinh tích cực kết hợp với phẫu thuật.

Vết người cắn có thể dẫn đến nhiễm khuẩn bàn tay, nếu bị sao nhãng hầu như bao giờ cũng gây nên một thương tổn hoại tử, phá hủy lớn và bị nhiễm bởi các vi khuẩn ái khí và yếm khí hỗn hợp. Cần mạnh có chủ ý ở tay hoặc một nơi nào khác, thường được

https://tieulun.hopto.org

nhận biết vì nhiễm bẩn nặng nhưng vết thương ở các khớp ngón tay gây nên do đập răng vào một bàn tay nắm chặt có thể không được nhận biết vì nguy hiểm tiềm tàng của nó. Nói chung các vết thương do cắn nên được rửa sạch và không nên khâu. Bệnh nhân nên được tiêm phòng uốn ván và dùng kháng sinh dự phòng, tốt nhất là amoxicillin/Clavulanic acid.

Loét da mạn tính Các loét da mạn tính từ các nguyên nhân khác nhau bao gồm bệnh mạch máu, bỏng, loét do nằm, hoặc các bệnh thần kinh thường bị các vi khuẩn cư trú hay gặp là một vi khuẩn chí hỗn hợp giữa các vi khuẩn ái khí và yếm khí, các vi khuẩn thường thấy là liên cầu, tụ cầu và trực khuẩn gram âm yếm khí. Các vi khuẩn này thông thường không làm chậm liền sẹo và có xu hướng tồn tại cho đến khi vết thương được biểu mô che phủ, ngay cả ở những bệnh nhân được điều trị kháng sinh tại chỗ hoặc toàn thân. Các loét da mạn tính không đòi hỏi nuôi cấy thường quy và điều trị kháng sinh, điều này chỉ dành cho các trường hợp viêm mô tế bào bao quanh trầm trọng, viêm xương tủy, có các dấu hiệu nhiễm trùng toàn thân hoặc hình thành các ổ áp xe, các ổ áp xe này nên được dẫn lưu.

NHIỄM KHUẨN ĐẦU VÀ CỔ

Các mụn mủ của mũi và môi trên có thể đặc biệt nguy hiểm vì chúng có thể lan rộng vào trong sọ qua tĩnh mạch góc vào xoang hang. Các thương tổn này nên được điều trị bảo tồn, chích rạch và sờ nắn nên hết sức tránh và nên điều trị kháng sinh toàn thân nếu có sưng nề hoặc tấy đỏ tại chỗ.

Viêm tuyến mang tai mưng mủ. Một cách đặc hiệu, viêm tuyến mang tai mưng mủ xuất hiện ở các bệnh nhân bị bệnh mạn tính và nhiều tuổi, những người bị khô miệng do uống ít, sau gây mê toàn thân và phẫu thuật hoặc do thuốc có tác dụng giống như atropine như là an tihistamin hoặc phenothiazin. Ở hầu hết bệnh nhân, đó là một nhiễm trùng ngược dòng do *tụ cầu vàng* có thể cư trú ở lỗ của ống Stensen. Đôi khi có một sỏi gây bít tắc. Khởi phát thường đột ngột, được báo trước bởi đau khu trú một bên và sưng, thường có sốt và ớn lạnh. Khi ấn thường thấy mủ chảy ra từ ống và khi soi có thể thấy các đám cầu khuẩn gram dương. Bản thân tuyến mang tai chắc, tăng cảm giác đau, da phía trên thường đỏ và nề. Điều trị bao gồm kháng sinh toàn thân với các loại penicillin kháng sinh penicilinaza hoặc một số thuốc khác kháng tụ cầu vàng, trừ các trường hợp một vi khuẩn khác được phân lập, kết hợp với uống nhiều nước và vệ sinh miệng. Xoa nắn tuyến và nước bọt ra giống như các giọt nước chanh giúp dẫn lưu qua ống. Phẫu thuật không cần thiết và chỉ dành cho những bệnh nhân không có cải thiện sau một số ngày điều trị nội khoa.

Các nhiễm khuẩn khác. Các kháng sinh đã làm giảm tỉ lệ của nhiều biến chứng mưng mủ của viêm họng do liên cầu. Mặc dù vậy, như là một kết quả của viêm họng do liên cầu, *nhiễm bacteroid* họng hoặc do vi khuẩn xâm nhập vào nền miệng hoặc thành họng do chấn thương, các áp xe ở trong các cấu trúc sâu của cổ vẫn còn xuất hiện. *Viêm hạch cổ mưng mủ* đã từng là một di chứng quá quen thuộc của viêm họng do liên cầu ở trẻ em hiện nay hiếm gặp. *Áp xe quanh amidan* biểu hiện bởi sốt, đau họng, sưng hạch bạch huyết cổ, đau một bên lan lên tai khi nuốt và amydal to cùng với vòm miệng mềm kề cạnh sưng và đỏ. Điều trị bằng penicillin và rửa huyết thanh ấm đôi khi là đủ nhưng nếu sờ bằng ngón tay thấy bùng nhùng thì nên chọc hút bằng kim. Cắt amydal chỉ dành cho những bệnh nhân bị viêm amydal tái phát. Các vi khuẩn phối hợp với áp xe quanh amydal bao gồm *liên cầu sinh mủ* và các vi khuẩn yếm khí ở miệng.

Quá trình nhiễm khuẩn sâu ở cổ phụ thuộc vào sắp xếp giải phẫu của các lớp cân. Nhiễm khuẩn ở vùng này trầm trọng, biểu hiện bởi sốt, mệt lả và tăng bạch cầu, thường gây ra bởi một phức hợp các vi khuẩn ái khí, nổi bật là liên cầu, và các vi khuẩn yếm khí đặc biệt là *peptostreptococus, fusobacterium và Bacteroide (chủ yếu là melanniogenicus).*

Nhiễm khuẩn các khoang *dưới lưỡi* và dưới hàm, còn gọi là viêm họng Ludwig gây nên cứng chắc vùng dưới hàm, phù nền miệng và lưỡi bị lồi lên. Các nhiễm khuẩn này thường có nguồn gốc từ các áp xe của chop răng hàm thứ hai và thứ ba; gây đau dữ dội, khó nuốt, chảy nước dãi, cổ cứng, và trong nhiều giờ, khó thở do tắc đường hô hấp. *Điều trị* bao gồm kháng sinh liều cao và theo dõi sát. Cần mở khí quản, đặt ống nội khí quản hoặc mở sụn nhẫn giáp khi tắc đường thở rõ rệt. Bởi vì nhiễm trùng đa số

https://tieulun.hopto.org

là một viêm mô tế bào nên chích rạch và dẫn lưu dành cho các trường hợp có chứng cớ của áp xe phát hiện thấy bằng khám lâm sàng hoặc X quang (đặc biệt là chụp vi tính cắt lớp).

Khoảng sau họng nằm giữa các cơ trước cột sống cổ và niêm mạc họng. *Áp xe sau họng*, trước đây phổ biến ở trẻ em, biểu hiện bởi nuốt khó, thở rít tăng dần, đau và sốt. Một khối vồng lên dễ dàng nhìn thấy và có thể bít tắc hoàn toàn đường thở trong một số giờ. Bắt buộc phải chích rạch và dẫn lưu, vỡ tự nhiên có thể gây chết do hít phải. Một biến chứng khác là nhiễm trùng lan rộng vào trung thất gây viêm trung thất sau, áp xe trung thất, có thể vỡ vào màng phổi hoặc màng ngoài tim, thường gây chèn tim. Thủng thực quản trong khi soi có thể dẫn đến một áp xe như là một biến chứng muộn. Áp xe do lao thứ phát sau lao cột sống đôi khi xuất hiện trong khoang sau họng, không gây đau và bít tắc được giải phóng sau khi chích rạch.

Các nhiễm khuẩn khoang bên họng xuất hiện trong phần bên của cổ giữa xương móng ở dưới và xương bướm ở trên có thể phát triển từ các nhiễm khuẩn ở khắp cổ bao gồm các nhiễm khuẩn của răng, hạch bạch huyết, họng và tuyến mang tai, bệnh nhân thường có sốt và tăng bạch cầu. Khi phần trước của khoang này bị viêm thì cứng hàm, phù cứng của góc hàm và thành họng phồng lên ở giữa là các biểu hiện đặc hiệu. Nhiễm khuẩn khoang sau gây ít triệu chứng hơn và bệnh nhân có thể chỉ có sốt. Biến chứng rất nguy hiểm của các nhiễm khuẩn ở khoang bên là thương tổn các mạch máu kề cận. Viêm tắc tĩnh mạch cảnh mưng mủ có thể gây vi khuẩn huyết, tắc mạch phổi nhiễm khuẩn, và huyết khối của xoang tĩnh mạch trong sọ. Nhiễm khuẩn sát động mạch cảnh có thể dẫn đến túi phình mạch và có thể chèn ép vào các cấu trúc kề bên gây nên hội chứng Horner hoặc liệt thần kinh sọ số 9 hoặc số 12. Các phình mạch này có thể vỡ gây chảy máu ào ạt.

Điều trị các áp xe ở đầu và cổ bao gồm chích rạch, và dẫn lưu, điều trị mở các vết thương nhiễm khuẩn và kháng sinh toàn thân nên gồm cả các kháng sinh chống lại vi khuẩn yếm khí. Penicillin thường là thuốc chọn lọc, clindamycin hoặc chloramphenicol có thể được sử dụng cho những bệnh nhân bị dị ứng với penicillin

CÁC ÁP XE TRONG Ổ BỤNG

Một phân loại hữu ích chia các áp xe trong ổ bụng, theo vị trí, làm 3 nhóm lớn, mỗi nhóm có một vài nhóm nhỏ: (1) trong phúc mạc, (2) Sau phúc mạc, và (3) các tạng. Các hình ảnh lâm sàng khác nhau nhưng thường bao gồm sốt, không có kiểu đặc hiệu (từ sốt nhẹ đến sốt kiểu nhiễm khuẩn), tăng bạch cầu và tốc độ máu lắng cao - Hay gặp, nhưng không phải là tất cả, là đau gần áp xe, biếng ăn, sút cân, buồn nôn, nôn và thay đổi trung đại tiện. Một khối tăng cảm giác đau có thể sờ thấy.

Phim chụp bụng thẳng có thể gợi ý một áp xe khi thấy tăng cảm quang của mô phần mềm, các phủ tạng kề cận bị đẩy hoặc có hơi ở ngoài ruột từ một tạng bị thủng hoặc do các vi khuẩn đang gây nhiễm trùng khoang phúc mạc.

Các kỹ thuật chẩn đoán vô hại và hữu ích nhất là siêu âm và chụp vi tính cắt lớp. Chẩn đoán siêu âm chính xác khoảng 80% các trường hợp và hầu hết có hiệu quả để phát hiện các áp xe ở hạ sườn phải, sau phúc mạc và tiểu khung. Siêu âm cho thấy một khối không cản âm, có thể có âm vang ở trong khi có lắng cặn và ngăn vách. Hình ảnh biểu hiện thường không thể phân biệt được với các khối khác bị lấp đầy dịch, nhưng bằng biểu hiện lâm sàng. Chọc hút nếu cần thiết sẽ phân biệt được các nguyên nhân. Vì hơi ngăn cản dòng âm nên siêu âm không có lợi ích khi có sự hiện diện của một số lượng lớn hơi như trong dạ dày và ở góc lách làm cho vùng hạ sườn trái khó kiểm tra bằng siêu âm. Tương tự như vậy, các quai ruột đầy hơi ngăn cản sự đánh giá vùng giữa bụng. Bởi vì đầu rò phải tiếp xúc tốt với da nên không thể kiểm tra được siêu âm trên các vết thương, lỗ rò, các miệng mở thông và các miếng gạc phẫu thuật.

Những yếu tố kể trên không ảnh hưởng đến chụp vi tính cắt lớp vì vậy kỹ thuật này đặc biệt hữu ích cho những bệnh nhân sau mổ khi không có các dấu hiệu hoặc dưới sườn trái, tụy hoặc vùng giữa bụng. Chụp vi tính cắt lớp dương tính trên 90% các bệnh nhân có áp xe, chỉ ra các khu trú dịch có thành rõ và càng rõ hơn sau khi tiêm chất cản quang vào mạch máu. Chụp hình ảnh cộng hưởng từ ưa thích hơn chụp vi tính cắt lớp nếu các cặp thép làm lu mờ hình ảnh do dụng cụ kim khí, nó cũng có thể tốt hơn để phát hiện các áp xe ở tiểu khung. Mặc

https://tieulun.hopto.org

dù vậy, trừ khi hơi nằm trong khối, những dấu hiệu này không thể phân biệt áp xe với các nang, các đám máu tụ lâu ngày hoặc các di căn nhầy. Hình ảnh lâm sàng hoặc chọc hút sẽ xác định chẩn đoán chính xác.

Điều trị có hiệu quả phải bao gồm các kháng sinh chống lại các vi khuẩn gây bệnh. Tuy vi khuẩn chỉ gây bệnh thay đổi nhưng nó thường bao gồm các vi khuẩn của đường ruột, một phức hợp các vi khuẩn ái khí và yếm khí bao gồm *Bacteroides fragilis*. Điều trị thích hợp ban đầu là kết hợp giữa một aminiglycosid như gentamycin và một kháng sinh chống lại vi khuẩn yếm khí như Clindamycin chloramphenicol hoặc metronidazole. Cefoxitin, cefotetan hoặc cefotaxime là những thay thế có hiệu quả nhưng nên phối hợp với một aminoglycosid nếu là nhiễm khuẩn mắc phải trong bệnh viện hoặc cho những bệnh nhân đã được điều trị kháng sinh trước đó.

Điều trị kháng sinh đơn độc đôi khi là đủ cho một số áp xe như áp xe ruột thừa, áp xe thận, áp xe gan, nhưng chữa khỏi thường cũng cần phải dẫn lưu mủ hoặc bằng phẫu thuật hoặc luồn ống thông qua da dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc chụp vi tính cắt lớp. Các tiêu chuẩn cho dẫn lưu bằng chọc qua da gồm (1) mủ loãng đủ để thoát qua ống thông; (2) Ít khoang áp xe hoặc ngăn vách; (3) Đường dẫn lưu không đi qua ruột, các tạng không bị lây nhiễm hoặc qua ổ bụng hoặc khoang màng phổi vô trùng. Không thể dẫn lưu bằng ống thông trong hầu hết các áp xe tiểu khung hoặc giữa các quai ruột vì không có đường đi an toàn và kỹ thuật này không hữu ích nhiều trong áp xe tụy vì không có khả năng lấy bỏ được các mảnh vụn hoại tử dày. Mặc dù vậy khi được chỉ định đúng, tỉ lệ thành công đạt đến khoảng 70% với các ống thông đặc hiệu để tại chỗ khoảng từ 10 - 20 ngày.

CÁC ÁP XE TRONG PHÚC MẠC

Các nhiễm khuẩn này thường bắt nguồn từ viêm phúc mạc lan tỏa do các tạng trong ổ bụng bị thủng, do vết thương thấu bụng hoặc do các nhiễm khuẩn sau mổ. Một số xuất phát từ viêm phúc mạc khu trú khi nhiễm khuẩn lan rộng từ một vị trí kề cạnh. Với viêm phúc mạc toàn thể, trọng lực, áp lực trong ổ bụng và các động tác hô hấp tạo điều kiện dễ dàng cho mủ khu trú ở vùng dưới hoành, tiểu khung, rãnh thành đại tràng trái và phải.

Áp xe dưới cơ hoành. Những áp xe này xuất hiện ở vùng dưới hoành, được xác định một cách võ đoán như nằm giữa cơ hoành và đại tràng ngang và có 4 khoang nhỏ. Các vùng *trên gan* và dưới gan nằm ở bên phải, ở bên trái chỉ có khoang *dưới hoành* cộng với *túi nhỏ hơn* một khoang ở sau dạ dày và phía trước tụy. Khoảng 55% các áp xe dưới cơ hoành nằm ở bên phải; 25% ở bên trái và 25% ở cả hai bên. Trên 90% là các biến chứng của phẫu thuật bụng đặc biệt là phẫu thuật đường mật, dạ dày và tá tràng. Nhiễm bẩn gây nên nhiễm khuẩn có thể xảy ra trong mổ hoặc sau đó, đặc biệt là do rò miệng nối. Các triệu chứng đặc hiệu bắt đầu 3-6 tuần sau phẫu thuật nhưng đôi khi có thể một tháng sau. Sốt, gần như phổ biến, thường nhẹ hơn là sốt kịch liệt. Đau bụng là thường xuyên nhưng tăng cảm giác đau khu trú ít phổ biến và ít khi sờ thấy một khối. Do kích thích cơ hoành, nhiễm khuẩn có thể lan rộng đến khoang màng phổi và thướng bụng, áp xe dưới cơ hoành thường gây nên các triệu chứng lồng ngực như ho, khó thở và đau ngực. Đau vai do cơ hoành bị kích thích và nấc đôi khi xuất hiện. Khi khám ngực thấy gõ đục, giảm rì rào phế nang, ran nổ ở đáy phổi và đôi khi có tiếng cọ màng phổi. Chụp ngực, thường không bình thường, cho thấy xẹp phổi cùng bên, tràn dịch màng phổi, vòm hoành cao và viêm phổi đáy.

Áp xe giữa bụng. Các áp xe này bao gồm các áp xe ở hố chậu phải, hố chậu trái và giữa các quai ruột. *Áp xe ở hố chậu phải* thường là biến chứng của viêm ruột thừa cấp nhưng đôi khi cũng do viêm các túi thừa của đại tràng. Bệnh Crohn hoặc thủng đường tiêu hóa trên cũng chảy xuống rãnh thành đại tràng phải. Hầu như phổ biến là sốt, đau hố chậu phải và một khối có thể sờ thấy xuất hiện sau các triệu chứng chỉ dẫn một viêm ruột thừa cấp. Đôi khi các áp xe này gây tắc ruột hoàn toàn hoặc bán phần. Đôi khi các áp xe có thể được điều trị chỉ bằng kháng sinh đơn độc. *Áp xe hố chậu trái* là biến chứng của thủng đại tràng trái, thường do viêm túi thừa đại tràng, ung thư hoặc bệnh Crohn và gây sốt, đau hố chậu trái và một khối có thể sờ thấy được. *Áp xe giữa các quai ruột* là những tập trung mủ giữa các bề mặt được gấp lại của ruột non và đại tràng

https://tieulun.hopto.org

và mạc treo của chúng thường bắt nguồn từ các bục miệng nối, thủng ruột hoặc bệnh Crohn. Hình ảnh lâm sàng thường rất kín đáo với sốt nhẹ có kèm theo các khó chịu mơ hồ ở bụng hoặc không. Tăng cảm giác đau ở bụng, tắc ruột cơ giới hoặc một khối sờ nắn được đôi khi xuất hiện. Chụp bụng thẳng có thể thấy thành ruột phù nề, ngăn cách giữa các quai ruột, liệt ruột khu trú và có những mức nước trên phim chụp tư thế đứng.

Áp xe tiểu khung. Các áp xe này là các biến chứng của viêm ruột thừa cấp, viêm túi thừa đại tràng hoặc viêm vòi trứng cấp tính. Những triệu chứng chính là sốt và khó chịu ở bụng dưới. Những áp xe sát cạnh đại tràng có thể gây ỉa chảy hoặc gây đái dắt và mót tiểu tiện nếu gần bàng quang. Hay gặp tăng cảm giác đau khi khám bụng nhưng các dấu hiệu phúc mạc như phản ứng thành bụng hoặc một khối có thể sờ thấy gặp không thường xuyên. Thăm trực tràng và âm đạo có thể sờ thấy một khối ở trước trực tràng hoặc trong túi cùng. Áp xe tiểu khung thường đòi hỏi phải mổ dẫn lưu nhưng những áp xe do viêm vòi trứng cấp tính có thể điều trị đặc hiệu bằng kháng sinh đơn độc.

Áp xe sau phúc mạc. Khoang sau phúc mạc là khoang nằm giữa phúc mạc sau và cân ngang đoạn sau của ổ bụng. Khoang *sau phúc mạc phía trước* nằm giữa phúc mạc sau và cân thận trước chứa phần ngoài phúc mạc của đường tiêu hóa; đại tràng lên và đại tràng xuống, quai tá tràng và tụy. Các áp xe ở khoang này thường do viêm tụy cấp hoặc thủng phần đường tiêu hóa ngoài phúc mạc. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là sốt, đau bụng hoặc mạng sườn, tăng cảm giác đầu và một khối sờ thấy được.

Khoang *quanh thận* nằm giữa các lớp trước và sau của lớp cân thận (Gerota) ở mỗi bên của cơ thể chứa thận, thượng thận và niệu quản. Áp xe quanh thận thường do áp xe nhu mô thận vỡ qua bao thận. Một áp xe như vậy có thể do tụ cầu truyền đến theo đường máu từ một vị trí khác, thường từ da, nhưng hay gặp hơn là do viêm thận bể thận thường kết hợp với bít tắc đường tiết niệu do sỏi, các khối u ác tính hoặc do các nguyên nhân khác. Áp xe quanh thận cũng có thể xảy ra sau phẫu thuật tiết niệu hoặc đôi khi mưng mủ có thể lan rộng từ các nhiễm khuẩn kề cận của đường tiêu hóa, gan, túi mật hoặc xương. Vì vậy các vi khuẩn gây bệnh thường là trực khuẩn gram âm ái khí, tụ cầu, một thiểu số là do nhiều vi khuẩn. Các triệu chứng chính là sốt, ớn lạnh và đau mạng sườn. Đái khó thường gặp và hầu hết bệnh nhân đều có tăng cảm giác đau ở mạng sườn cùng bên hoặc ở bụng và thường có một khối có thể sờ nắn được. Tăng bạch cầu là đặc hiệu, đái mủ và cấy nước tiểu dương tính xuất hiện ở khoảng 60% bệnh nhân. Cấy máu dương tính ở từ 20 - 40% số bệnh nhân. Về lâm sàng, áp xe quanh thận thường khác với viêm thận, bể thận không có biến chứng bởi thời gian có triệu chứng trước khi vào viện dài hơn (thường trên 5 ngày) và bệnh nhân không hết sốt trong 5 ngày sau điều trị kháng sinh. Chụp ngực thấy viêm phổi, xẹp phổi, tràn dịch màng phổi hoặc vòm hoành nhô cao cùng bên. Các dấu hiệu gợi ý trên phim chụp bài tiết hệ tiết niệu xuất hiện ở khoảng 60% các trường hợp bao gồm không nhìn thấy thận hoặc nhìn thấy không rõ, các đài thận bị xoắn vặn, thận bị đẩy ra trước và cố định được thấy rõ nhất khi soi hoặc trên phim chụp lúc hít vào thở ra ngay. Siêu âm thường cho thấy ổ áp xe nhưng kém tin cậy hơn chụp vi tính cắt lớp vi chụp vi tính cắt lớp hầu như bao giờ cũng dương tính. Điều trị bao gồm các kháng sinh toàn thân thích hợp, dẫn lưu mủ bằng đặt ống thông qua da hoặc mổ và giải quyết bít tắc đường tiết niệu, đôi khi cắt thận là cần thiết.

CÁC ÁP XE PHỦ TẠNG. Áp xe gan. Các áp xe này thường là do a_{p} míp hoặc vi khuẩn sinh mủ. Các áp xe gan do vi khuẩn thường phát triển bởi một trong năm cơ chế: (1) Vi khuẩn huyết của tĩnh mạch cửa bắt nguồn từ một vị trí trong ổ bụng bị nhiễm khuẩn như viêm ruột thừa, viêm túi thừa hoặc thủng ruột; (2) Vi khuẩn huyết toàn thân bắt nguồn từ một nơi xa làm cho vi khuẩn đến được gan bằng đường động mạch; (3) Viêm đường mật ngược dòng do tắc đường mật hoàn toàn hoặc bán phần do sỏi, các khối u ác tính hoặc do chít hẹp; (4) Lan rộng trực tiếp từ ổ kề cận ở ngoài đường mật như áp xe dưới cơ hoành; (5) Chấn thương, hoặc do xuyên thấu đưa trực tiếp vi khuẩn vào gan hoặc chấn thương gây tụ máu và nhiễm khuẩn thứ phát. Trong hầu hết các trường hợp, nguyên nhân của bệnh rõ ràng nhưng trong một số trường hợp sinh bệnh học của áp xe không giải thích được "nguồn gốc ẩn".

https://tieulun.hopto.org

Hầu hết bệnh nhân chỉ có một ổ áp xe, nhiều áp xe là đặc hiệu về vi thể và kết hợp với một vi khuẩn huyết toàn thể hoặc tắc hoàn toàn đường mật. Trong các trường hợp này, khởi phát cấp tính và hình ảnh lâm sàng của bệnh gây nên áp xe chiếm ưu thế.

Hầu hết các trường hợp áp xe gan khác có khởi phát bán cấp và bệnh kéo dài vài tuần là quy luật. Sốt hầu như luôn luôn có mặt và kết hợp với các triệu chứng không đặc hiệu như ớn lạnh, buồn nôn, nôn, chán ăn, sút cân và suy yếu. Đau ở hạ sườn phải hoặc tăng cảm giác đau có mặt ở một nửa số bệnh nhân vì gan to. Một số bệnh nhân có đau ngực kiểu viêm màng phổi. Vàng da rõ rệt chỉ khi có tắc đường mật.

Các dấu hiệu cận lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân bao gồm một hoặc hơn một các dấu hiệu sau: thiếu máu, tăng bạch cầu, tốc độ máu lắng cao, photphotaza kiềm tăng, albumin huyết thanh giảm và thường có tăng ở khoảng một nửa số bệnh nhân như xẹp đáy phổi phải, viêm phổi, tràn dịch màng phổi hoặc vòm hoành cao một bên.

Siêu âm thường dương tính và có thể phân biệt được một khoang dịch với một khối đặc giúp phân biệt được các thương tổn nhiễm khuẩn với các khối u. Chụp vi tính cắt lớp là phương pháp chính xác nhất cho thấy nhiều ổ áp xe.

Vi khuẩn trong áp xe gan phụ thuộc vào nguyên nhân. Tụ cầu hoặc liên cầu là phổ biến trong vi khuẩn huyết hệ thống. Mặc dù vậy áp xe bắt nguồn từ nhiễm khuẩn trong ổ bụng thường chứa các chủng gram âm ái khí đặc biệt là *E.coli* và *Klebsiella - Enterobacter*; Các vi khuẩn yếm khí đặc biệt là các cầu khuẩn gram dương yếm khí, *F.nucleatum* và *B.fragiles* hoặc hỗn hợp các vi khuẩn ái khí và yếm khí. Cấy máu dương tính ở khoảng nửa số bệnh nhân nhưng có thể không phải tất cả các vi khuẩn có trong ổ áp xe đều mọc.

Mặc dù một số bệnh nhân đáp ứng với điều trị kháng sinh đơn độc nhưng đa số bệnh nhân cần phải tháo mủ. Nếu về phương diện kỹ thuật có thể thực hiện được thì đặt ống thông dẫn lưu bằng chọc qua da được ưa thích hơn là phẫu thuật khi không có các chỉ định khác để mổ bụng thăm dò. Chloramphenicol hoặc kết hợp clindamycin với aminoglycosid có thể có hiệu quả khi không xác định được vi khuẩn gây bệnh. Kháng sinh được tiếp tục sử dụng vài tuần sau khi dẫn lưu.

Tỉ lệ tử vong khoảng từ 20 - 40% khi bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị đúng và cao hơn khi bệnh nhân có nhiều ổ áp xe so với bệnh nhân có một ổ áp xe.

Những bệnh nhân có các dấu hiệu lâm sàng và điện quang của một áp xe gan có thể trước đó đã có tiếp xúc với *Entamoeba histolytica* vì vậy cần phải phân biệt áp xe có nguyên nhân do vi khuẩn và áp xe do a míp vì áp xe do a míp ít khi cần phải dẫn lưu. Các biểu hiện gợi ý một áp xe do a míp là tuổi trên 50; một áp xe hơn là nhiều áp xe; biểu hiện cấp tính (các triệu chứng dưới 2 tuần), nam giới, có *E.histolytica* trong phân và không có điều kiện thuận lợi cho một áp xe do vi khuẩn. Điểm phân biệt hữu ích nhất trong gần như tất cả các bệnh nhân bị áp xe gan do amíp là có phản ứng huyết thanh dương tính với *E.histolytica*.

Áp xe lách. Hầu hết là nhiều ổ áp xe nhỏ, không có biểu hiện lâm sàng, được phát hiện tình cờ khi mổ tử thi hoặc xuất hiện như một biểu hiện cuối cùng của một nhiễm khuẩn ở một nơi khác.

Áp xe lách có ý nghĩa quan trọng về lâm sàng là áp xe nói chung đơn độc và bắt nguồn từ (1) Vi khuẩn huyết hệ thống có nguồn gốc từ một nơi khác như viêm màng trong tim hoặc bệnh Salmonella; (2) Nhiễm khuẩn có thể từ đường máu của một lách đã bị thương tổn do bị nhồi máu nhẹ (xuất hiện trong các bệnh huyết sắc tố, đặc biệt trong vệt tế bào hình liềm hoặc bệnh tế bào hình liềm), chấn thương hoặc vết thương (bội nhiễm của khối máu tụ dưới bao) hoặc các bệnh khác (sốt rét, nang nước) hoặc (3) Lan rộng từ một ổ nhiễm khuẩn kế cận như áp xe dưới cơ hoành. Các vi khuẩn hay gặp nhất là tụ cầu, liên cầu, vi khuẩn yếm khí và những vi khuẩn hình que ái khí gram âm kể cả *Salmonella*. Trong các bệnh nhân có bạch cầu thấp, nấm mà nổi bật là các chủng *Candida* có thể gây áp xe lách.

Khởi phát điển hình là bán cấp và các biểu hiện chủ yếu là sốt và tăng bạch cầu. Đau bên trái kiểu viêm màng phổi có thể xuất hiện ở bụng trên, ngực dưới hoặc mạng sườn trái và lách to là phổ biến nhưng ít khi nghe thấy tiếng cọ của lách.

Các dấu hiệu điện quang bao gồm (1) Một khối mô

https://tieulun.hopto.org

mềm ở hạ sườn trái; (2) Hơi ở ngoài đường tiêu hóa do các vi khuẩn yếm khí tạo nên trong áp xe; (3) Chuyển vị trí của các phủ tạng khác bao gồm đại tràng, thận và dạ dày; (4) Vòm hoành trái nhô cao; (5) Tràn dịch màng phổi trái. Siêu âm có thể dương tính trong các áp xe lớn nhưng chụp vi tính cắt lớp là test chẩn đoán tin cậy nhất.

Điều trị bao gồm kháng sinh toàn thân thích hợp và lấy bỏ mủ bằng đặt ống thông qua da, mở lách hoặc cắt lách, hiếm gặp nhưng áp xe lách nên được nghĩ đến như là một khả năng gây vi khuẩn huyết tiếp tục trong viêm màng trong tim cấp mặc dù đã được điều trị kháng sinh thích hợp và cắt lách có thể cần thiết để loại trừ hẳn nhiễm khuẩn. Điều trị thành công các áp xe lách do nấm ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch thường bao gồm cắt lách và dùng amphotericin B kéo dài nhưng một số bệnh nhân cũng có thể điều trị khỏi chỉ bằng kháng sinh chống nấm.

Áp xe tụy. Những áp xe này xuất hiện nơi tụy bị hoại tử sau viêm tụy cấp. Điển hình là bệnh nhân khá lên sau cơn tấn công của viêm tụy cấp nhưng khoảng từ 10 đến 21 ngày sau xuất hiện sốt, đau bụng, tăng cảm giác đau, buồn nôn, nôn và đôi khi liệt ruột dai dẳng. Các áp xe xuất hiện ngay sau tấn công của viêm tụy ít gặp hơn. Trong các trường hợp này, khi sốt dai dẳng, tăng bạch cầu và các dấu hiệu của bụng quá 7 đến 10 ngày nên nghĩ đến một áp xe tụy. Đôi khi sờ thấy một khối. Amylaza huyết thanh tăng không thường xuyên nhưng thường có tăng bạch cầu. Photphaataza kiềm có thể tăng và albumin giảm.

Chụp ngực thường thấy tràn dịch màng phổi trái, xẹp hoặc viêm phổi đáy và một bên vòm hoành nhô cao. Siêu âm rất hữu ích để phát hiện khối tụy chứa dịch nhưng không phân biệt được dịch nhiễm khuẩn và dịch không nhiễm khuẩn. Chụp vi tính cắt lớp là tốt, chính xác nhất cho áp xe và có thể chỉ ra hơi ở tụy, ngưng tập dịch quanh tụy hoặc là các khối quanh tụy nhưng chỉ có hơi ở tụy là chẩn đoán của nhiễm khuẩn.

Điều trị là kháng sinh và dẫn lưu mủ bằng ống thông qua da hoặc phẫu thuật. Dẫn lưu bằng ống thông thường thất bại vì không lấy bỏ được các mảnh hoại tử dày. Bởi vì vi khuẩn thường là dạng coli, tụ cầu, liên cầu và vi khuẩn yếm khí nên những phối hợp khác nhau giữa clindamycin và aminoglycosid là một chọn lọc hợp lý cho đến khi có kết quả nuôi cấy. Mặc dù được điều trị thích hợp, tỉ lệ tử vong vẫn vào khoảng từ 20 - 40% và các áp xe tái phát đòi hỏi phải dẫn lưu nhiều lần là phổ biến.

Áp xe thận. Áp xe đơn độc hoặc nhiều ổ áp xe của vỏ thận có thể là do tụ cầu di chuyển đến từ một ổ nhiễm khuẩn khác. Không có liên quan với các bệnh thận từ trước, nhiễm khuẩn xuất hiện ở những người trẻ tuổi hơn và thường ở bên phải hơn là bên trái. Nhiều bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng ngoài da như mụn nhọt. Áp xe tủy thận thường xuất phát từ viêm thận bể thận cấp tính khi ổ bệnh của tế bào xâm nhập vào trong khoảng kẽ để hình thành các khoang riêng biệt hoặc phức tạp.

Khởi phát có thể đột ngột với ớn lạnh, sốt và theo sau là đau sườn lưng và tăng cảm giác đau. Nếu áp xe ở vỏ thận thì nước tiểu *không có bạch cầu* nhưng áp xe tủy thận thường kèm theo đái mủ. Nhuộm cặn nước tiểu có thể thấy vô số cầu khuẩn gram dương trong các áp xe ở vỏ và các vi khuẩn gram âm trong các áp xe ở tủy. Đái máu vi thể hoặc đại thể thoáng qua có thể xuất hiện khi khởi phát. Số lượng bạch cầu thường tăng cao và >30.000/mm^3. Các triệu chứng thực thể thường khu trú ở vùng thận nhưng co cứng bụng có thể làm nhầm lẫn với viêm ruột thừa, viêm túi mật hoặc viêm tụy. Trong giai đoạn sớm, sỏi niệu quản, ứ nước thận cấp tính có thể được xem xét như là những chẩn đoán phân biệt. Nên nghĩ đến một áp xe vỏ thận nếu khởi phát đột ngột bằng *sốt, tăng bạch cầu* và *đau thận nhưng không có đái mủ*, đặc biệt khi bệnh nhân không có nhiễm khuẩn ở nơi khác. Tắc niệu quản do mủ hoặc các mảnh tế bào cũng gây cặn nước tiểu rải rác trong các bạch cầu và vi khuẩn.

Chụp bài tiết đường tiết niệu đặc hiệu cho thấy một khối trong thận và siêu âm hoặc chụp vi tính cắt lớp thường chỉ ra một áp xe như một chỗ khuyết lấp đầy dịch. *Điều trị* bao gồm kháng sinh thích hợp, bù dịch đầy đủ và giảm đau. Một áp xe có thể đột nhiên vỡ vào bể thận làm cho đau giảm và nước tiểu đục với vô số bạch cầu và vi khuẩn. Hồi phục nói chung xảy ra tức thì và ít khi có di chứng. Sau khi điều trị không hết sốt ngay gợi ý một chẩn đoán không chính xác hoặc cần thiết phải dẫn lưu bằng chọc hút, đặt

https://tieulun.hopto.org

ống thông qua da hoặc phẫu thuật.

CÁC ÁP XE KHÁC

ÁP XE SAU CÂN. Khoảng sau cân nằm giữa cân ngang và cân đái chậu chứa cơ đái chậu và cơ vuông thắt lưng. Các áp xe ở vùng này thường có nguồn gốc từ viêm cột sống, xương chậu và khớp cùng chậu. Các áp xe là sự lan rộng từ các áp xe ở khoảng sau phúc mạc trước ít gặp hơn. Đôi khi không có nguồn nhiễm khuẩn kề cận rõ ràng, các nhiễm khuẩn "tiên phát" này thường là tụ cầu và hầu như chắc chắn là có nguồn gốc đường máu. Các triệu chứng của áp xe sau cân là đau bụng ở xương chậu hoặc ở vùng bẹn, đặc biệt khi cơ đái chậu bị tổn thương, đau khớp háng, đùi sau và dị cảm. Sờ nắn cẩn thận vùng bụng dưới hoặc vùng đùi thường thấy một khối, thăm trực tràng hoặc âm đạo có thể thấy đầy và tăng cảm giác đau. Đau khớp háng khi cử động là phổ biến, háng gấp, khi duỗi hoặc xoay háng vào trong rất đau. Chụp bụng thẳng có thể thấy một khối hoặc mất bóng cơ đái chậu, chụp bài tiết hệ tiết niệu có thể thấy thận hoặc niệu quản bị đẩy hoặc vẹo cột sống với mặt lõm ở bên nhiễm khuẩn. Siêu âm thường thấy một khối của mô mềm nhưng chụp vi tính cắt lớp hoặc hình ảnh cộng hưởng từ đặc biệt cung cấp thông tin chính xác hơn bao gồm cả việc đánh giá các xương kề cạnh. Bệnh có thể khỏi đôi khi chỉ bằng điều trị kháng sinh thích hợp nhưng dẫn lưu bằng đặt ống thông qua chọc da hoặc bằng phẫu thuật mở thường cần thiết.

ÁP XE TUYẾN TIỀN LIỆT. Các áp xe này đặc hiệu ở các người ở tuổi trung niên, là các biến chứng của viêm tuyến tiền liệt, viêm bàng quang, viêm niệu đạo hoặc viêm mào tinh. Hầu hết bệnh nhân *không sốt*, đái dắt, bí đái hoặc đái khó. Đái máu, đau tầng sinh môn hoặc đái mủ ít gặp hơn. Một số bệnh nhân có nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát hoặc dai dẳng mặc dù điều trị kháng sinh có vẻ thích hợp. Thăm trực tràng thấy tuyến tiền liệt đau hoặc bùng nhùng nhưng đôi khi chỉ thấy tuyến tiền liệt thậm chí không thấy gì bất thường. Thường có đái mủ và cấy nước tiểu dương tính nhưng không phải bao giờ cũng như vậy. Nhiều trường hợp được phát hiện tình cờ khi phẫu thuật tuyến tiền liệt hoặc trong khi soi vì một phì đại tuyến tiền liệt lành tính bề ngoài. Điều trị bao gồm kháng sinh thích hợp và dẫn lưu mủ bằng rạch qua niệu đạo hoặc tầng sinh môn. Các vi khuẩn thường gặp là các vi khuẩn hình roi gram âm ái khí và ít gặp hơn là *Tụ cầu vàng*.

ÁP XE TRỰC TRÀNG. Hầu hết là các nhiễm khuẩn nông và bao gồm vùng quanh trực tràng và nhiều trường hợp kết hợp với rò. Nhiễm trùng trong các tuyến ly tiết (viêm tuyến mồ hôi) hoặc viêm nang trong vùng quanh hậu môn, lan rộng của viêm hốc hoặc tắc "tuyến hậu môn" thường mở vào các hốc Morgagni, nhiễm khuẩn của một tụ máu dưới niêm mạc, trĩ đã xơ hóa hoặc nứt kẽ hậu môn có thể dẫn đến việc hình thành các áp xe. Nguyên nhân nhiễm khuẩn không có ở hầu hết các bệnh nhân. Những áp xe này thường đau, dễ sờ thấy và có thể nhìn thấy được khi soi. Điều trị là chích rạch và dẫn lưu ngay cả khi bệnh nhân có hạ bạch cầu hoặc sờ nắn áp xe không thấy bùng nhùng. Ít khi cần dùng kháng sinh trừ khi có viêm mô tầng sinh môn lan rộng.

Chẩn đoán khó khăn hầu như gặp trong các trường hợp nhiễm khuẩn cao của trực tràng. Hầu hết các áp xe nằm trong vùng hố ngồi trực tràng nhưng những áp xe ở trên hoành tiểu khung, còn được gọi là áp xe trên cơ nâng, đặc biệt dễ bị bỏ sót. Những bệnh này thường có sốt, mệt mỏi và tăng bạch cầu vài ngày thậm chí hàng tuần trước khi có bất cứ một triệu chứng nào liên quan đến trực tràng. Bệnh nhân thấy khó chịu mơ hồ ở tiểu khung và giảm bớt khi đi đại tiện, táo bón ngắt quãng bởi các đợt ỉa chảy ngắn là phổ biến. Ở nam giới, viêm thường bao gồm cả phần đáy bàng quang nên mót đi tiểu hoặc bí tiểu có thể xuất hiện hướng sự tập trung nhằm vào đường tiết niệu như là nguồn gốc của sốt và mệt mỏi. Cuối cùng áp xe gây đau dữ dội, ớn lạnh và sốt, sờ nắn hoặc thăm bằng dụng cụ thấy sưng phồng trong bóng trực tràng. Một áp xe như vậy có thể bao quanh trực tràng và làm hẹp trực tràng, phân biệt với một khối u dựa vào niêm mạc vẫn còn nguyên vẹn. Một dấu hiệu hữu ích của áp xe trực tràng ở sâu là đau dữ dội dưới áp lực trong khu vực giữa hậu môn và xương cụt. Khoảng trên cơ nâng hậu môn liên tục với hố ngồi trực tràng với cả vùng mông và bịt và với khoang sau phúc mạc. Trong các trường hợp không được chú ý, áp xe có thể vỡ qua da tầng sinh môn, mông hoặc có thể lan rộng cao lên đến vùng quanh thận. Áp xe trực tràng thường

https://tieulun.hopto.org

xuất hiện ở những bệnh nhân đã có bệnh hậu môn trực tràng từ trước, đái đường, nghiện rượu và bệnh thần kinh, các nhiễm khuẩn ở vùng này cũng hay khác thường trong các bệnh nhân bị bạch cầu cấp, đặc biệt khi có hạ bạch cầu. Bởi vì bức tranh lâm sàng có thể là "sốt không rõ nguyên nhân" trong một thời gian dài cho nên cần thăm trực tràng bằng ngón tay và soi trực tràng cho những bệnh nhân bị sốt không giải thích được. Chụp vi tính cắt lớp và hình ảnh cộng hưởng từ là các phương pháp tốt nhất để xác định và khu trú áp xe. Các bệnh nhân bị nhiễm xeton-acid do đái đường nên được kiểm tra trực tràng cẩn thận vì áp xe trực tràng có thể là nhiễm khuẩn làm đẩy nhanh nhiễm xeton-acid.

Áp xe trực tràng có thể là hình ảnh đến sớm của cả viêm loét đại tràng và viêm ruột tịt và có thể xuất hiện hàng tháng hoặc hàng năm trước khi có biểu hiện rõ ràng khác của các bệnh này. Vì lý do này nên cần soi hậu môn xích ma, soi đại tràng; chụp đại tràng có bơm ba rít và chụp đường tiêu hóa trên khi có các thương tổn tái phát hoặc không liền được của trực tràng.

Điều trị áp xe trực tràng cao bao gồm chích rạch và dẫn lưu, giảm đau và các kháng sinh chống lại *E.coli, Klebsilla - Enterobacter, Bacteroides* và những chủng liên cầu khác nhau, đó là những vi khuẩn tạo nên một vi khuẩn chí phức hợp của các thương tổn này.

17. BỆNH TIÊU CHẢY NHIỄM KHUẨN CẤP VÀ NGỘ ĐỘC THỨC ĂN DO VI KHUẨN

Bệnh dạ dày và ruột cấp tính gồm nhiều hình thái từ rối loạn tiêu hóa nhẹ trong các kỳ nghỉ hè cho tới cac tình trạng mất nước nặng có thể gây tử vong trong vài giờ, bệnh đứng hàng thứ hai trong các bệnh hay gặp trên toàn thế giới, sau bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp trên cấp tính. Trẻ em dưới 5 tuổi ở các nước phát triển có tần số mắc bệnh từ 2 đến 3 lần trên mỗi trẻ trên một năm, tới mức cao 10 đến 18 đợt trên một trẻ ở các nước đang phát triển. Ở châu Á, châu Phi, châu Mỹ La Tinh bệnh tiêu chảy cấp không những dẫn đầu tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ em (gây khoảng một tỷ trường hợp bệnh trong một năm) mà còn là nguyên nhân gây tử vong chủ yếu - 4 đến 6 triệu tử vong trong một năm hoặc ít ra khoảng 12.000 tử vong trong 1 ngày. Ở một vài nơi, hơn 50% tử vong trẻ em liên quan trực tiếp tới các bệnh ỉa chảy cấp. Bệnh tiêu chảy cấp còn dẫn tới suy dinh dưỡng và làm giảm sức đề kháng với các tác nhân nhiễm khuẩn, nên nó còn là những yếu tố gián tiếp làm bệnh nặng thêm lên.

Một danh mục lớn gồm các biểu hiện lâm sàng phong phú quan sát thấy ở các bệnh dạ dày và ruột cấp tính tương ứng với danh mục gồm nhiều nguyên nhân nhiễm khuẩn khác nhau: virus, vi khuẩn và các ký sinh trùng có thể gây nên bệnh (bảng 17-1). Trong chương này sẽ đề cập tới những yếu tố là các nguyên nhân gây bệnh ở dạ dày ruột, nhận xét về cơ chế bảo vệ của vật chủ và trình bày những liệu pháp tiếp cận với chẩn đoán và điều trị các bệnh nhân bị tiêu chảy cấp. Những thảo luận chi tiết về từng nguyên nhân gây bệnh sẽ được trình bày ở những chương tiếp theo.

CƠ CHẾ BỆNH SINH. Các tác nhân gây bệnh ở ruột tìm mọi cách để chống lại sự phòng vệ của vật chủ và cuối cùng gây bệnh bằng một số cơ chế. Sự hiểu biết về các yếu tố độc hại được các vi khuẩn sử dụng rất quan trọng đối với chẩn đoán lâm sàng và điều trị bệnh này.

Liều nhiễm bệnh. Số lượng các vi khuẩn phải nuốt vào để đủ gây bệnh khác nhau nhiều, tùy theo chủng vi khuẩn gây bệnh. Ví dụ đối với E.Coli (Escherichia Coli), thương hàn (Salmonella), và phảy khuẩn tả (Vibrio cholerea) phải nuốt vào 10^5-10^8 vi khuẩn mới gây được bệnh. Trong khi đó đối với trực trùng lỵ (Shigella), roi trùng (Giardia lamblia) và ký sinh trùng lỵ (Entamoeba) chỉ cần 10 đến 100 vi khuẩn hoặc kén đã có thể gây nhiễm khuẩn. Khả năng các vi khuẩn vượt qua được sức chống đỡ của vật chủ có sự liên quan mật thiết đối với sự lan truyền bệnh.

Trực khuẩn lỵ (Shigella) ký sinh khuẩn lỵ (entamoeba) và roi trùng (Giardia) có thể truyền do tiếp xúc từ người sang người. Trong khi đó các vi khuẩn như thương hàn (Salmonella) phải phát triển ở thức ăn sau nhiều giờ trước khi đạt tới được liều gây nhiễm bệnh.

https://tieulun.hopto.org

Bám dính. Nhiều vi sinh vật phải dính vào niêm mạc dạ dày ruột như là bước khởi đầu trong quá trình bình thường trong ruột và xâm chiếm niêm mạc.

Các protein đặc biệt ở bề mặt tế bào có liên quan tới sự dính bám của vi khuẩn lên tế bào ruột là những yếu tố quan trọng quyết định tính độc. Ví dụ phảy khuẩn tả (V.Cholerae) dính vào diềm bàn chải của các tế bào niêm mạc ruột non nhỏ các chất dính bề mặt đặc biệt, gồm cột điều hòa độc tố (toxin coregulated pilus - TCP) và các yếu tố xâm nhập phụ khác. Vi khuẩn Coli sinh độc tố ruột sản xuất một protein bám dính gọi là kháng nguyên yếu tố định cư (Colonization Factor Antigen - CFA), chất này cần thiết đối với sự bám dính ban đầu ở phần trên ruột non và bắt đầu cho sự sản xuất ra các độc tố. Các chủng E.Coli gây bệnh ruột sản xuất các độc tố cho phép các vi khuẩn này dính và phá hủy diềm bàn chải của liên bào ruột non, trong khi đó các chủng coli gây chảy máu ruột (E.Coli enterohemorrhagic) sinh ra những lông bám (Fimbrea) đóng vai trò trung gian bám dính của vi khuẩn trên tế bào nuôi cấy.

Sản sinh ra độc tố. Sự sản xuất ra một hoặc nhiều ngoại độc tố là quá trình quan trọng trong bệnh sinh của nhiều vi khuẩn đường ruột. Những độc tố này gồm: độc tố ruột (enterotoxin), gây nên tiêu chảy phân nước bởi tác động trực tiếp lên cơ chế xuất tiết ở niêm mạc ruột non; độc tố tế bào gây nên sự phá hủy các tế bào niêm mạc và phối hợp với tiêu chảy viêm nhiễm và độc tố thần kinh tác động trực tiếp lên hệ thần kinh trung ương và ngoại biên. Một vài độc tố tác động bởi nhiều cơ chế. Ví dụ, trực trùng lỵ (S.Dysenteriae) typ I sản xuất ra một ngoại độc tố có cả tác dụng độc thần kinh, với ruột và với tế bào.

Độc tố ruột điển hình đầu tiên là độc tố tả, là một protein nhỏ phân tử nhị hợp gồm một đơn vị nhỏ A và 5 đơn vị nhỏ B. Phần đơn vị A có hoạt tính men của độc tố, còn phần B gồm 5 phân tử ganglioside GM bám dính độc tố lên bộ phận tiếp nhận bề mặt tế bào. Sau khi dính, một đoạn của đơn vị A di chuyển chui qua màng tế bào đi vào trong bào tương, ở đó nó làm xúc tác quá trình khử ADP của một protein gắn GTP và gây hoạt hóa Adenylate Cyclase. Kết quả cuối cùng làm tăng AMP vòng trong niêm mạc ruột non, làm tăng cường sự bài tiết clo và giảm hấp thu anion Na^+ dẫn tới mất dịch và gây nên tiêu chảy.

Chủng sinh độc tố ruột của E.Coli có thể sản xuất một protein gọi là độc tố ruột bị hủy bởi nhiệt (LT) tương tự, như độc tố tả và cũng gây tiêu chảy theo cùng cơ chế xuất tiết như tả. Xen vào đó các chủng E.Coli sinh độc tố ruột còn có thể sản xuất độc tố không bị hủy bởi nhiệt (ST) gây nên tiêu chảy bởi hoạt hóa Guamylate Cyclase và làm tăng GMP vòng trong tế bào. Một vài chủng E.Coli sinh độc tố ruột còn sản xuất cả độc tố bị hủy và không bị hủy bởi nhiệt (LT và ST).

Độc tố tế bào của vi khuẩn, ngược lại gây phá hủy tế bào niêm mạc ruột và gây hội chứng lỵ với phân có máu và các tế bào viêm. Các vi khuẩn ruột sinh ra các độc tố tế bào trên gồm: trực khuẩn lỵ S.Dysenteria, phảy khuẩn tả gây tan huyết (V.Parahemolyticus) và trực trùng clostridium (Clostridium difficile).

Các chủng E.Coli gây chảy máu ruột phần lớn chung một typ huyết thanh 0157:H7, đồng thời cũng sinh độc tố tế bào có liên quan chặt chẽ với độc tố Shiga của trực trùng lỵ và được xác định là độc tố tương tự như Shiga (SLTs - Shiga Like Toxins). Chủng E.Coli trên liên quan với các vụ dịch viêm đại tràng chảy máu và hội chứng huyết tán tăng urê huyết.

Độc tố thần kinh thường được sản xuất bởi các vi khuẩn ở bên ngoài cơ thể và do đó gây ra các triệu chứng sớm ngay sau khi ăn vào. Loại này gồm độc tố tụ cầu và Bacillus Cereus, tác động lên hệ thống thần kinh trung ương gây nôn.

Xâm nhập. Bệnh lý không những là hậu quả của sự sản xuất các độc tố tế bào, mà còn do sự xâm nhập và phá hủy các tế bào niêm mạc ruột. Ví dụ: nhiễm khuẩn do trực khuẩn lỵ (Shigella) và E.Coli xâm nhập ruột (enterovasive E.Coli) được đặc trưng bởi sự xâm nhập vào các tế bào niêm mạc, sự nhân lên ở trong lớp liên bào và sự lan tràn tiếp theo tới các tế bào tổn thương. Thương hàn (Salmonella) mặt khác cũng gây tiêu chảy viêm nhiễm bởi sự xâm nhập vào niêm mạc ruột nhưng thường không phối hợp với sự hủy hoại các tế bào ruột hoặc các hội chứng lâm sàng đầy đủ của bệnh lý.

Salmonella typhi (thương hàn) và Yersinia

https://tieulun.hopto.org

enterolityca có thể xâm nhập vào niêm mạc ruột đã tổn thương, nhân lên trong tế bào ở màng hạch lympho ruột, và lan tỏa khắp cơ thể theo giòng máu gây nên sốt do nguyên nhân tại ruột, một hội chứng đặc trưng bởi sốt, nhức đầu, tim đập chậm, đau bụng, lách to, giảm bạch cầu.

SỨC ĐỀ KHÁNG CỦA VẬT CHỦ. Thải ra một số lượng lớn vi khuẩn được ăn vào sau mỗi bữa ăn chứng tỏ rằng một cơ thể vật chủ bình thường phải có cơ chế phòng vệ có hiệu quả để chống chọi với các luồng xâm nhập hằng định của các tác nhân gây bệnh ruột tiềm tàng. Quan sát ở những bệnh nhân bị tổn thương cơ chế phòng vệ do các bệnh nhiễm khuẩn đã đưa ra những hiểu biết về các phương thức khác nhau của cơ thể vật chủ bình thường để có thể tự bảo vệ chống với bệnh tật.

Vi khuẩn chí bình thường. Một số lượng lớn các vi khuẩn bình thường cư trú trong ruột đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế phòng vệ cơ thể bằng cách đề phòng sự xâm chiếm bởi các yếu tố gây bệnh ở ruột tiềm tàng. Ở người có ít các vi khuẩn chí ruột như ở trẻ em, các vi khuẩn chí bình thường chưa phát triển đầy đủ hoặc ở những bệnh nhân sử dụng kháng sinh có nguy cơ lớn mắc các nhiễm khuẩn bởi các tác nhân gây bệnh đường ruột. Thành phần của vi khuẩn chí cũng quan trọng như số lượng các vi khuẩn có mặt. Trên 99% các vi khuẩn chí bình thường là các vi khuẩn kỵ khí, pH acid và các acid béo bay hơi được sinh ra bởi các vi khuẩn chí ở ruột bình thường dường như các yếu tố giới hạn sự chống cư trú.

Độ toan (pH) của dạ dày. Độ toan (pH) của dạ dày là một hàng rào quan trọng đối với các tác nhân gây bệnh đường ruột. Sự gia tăng tần suất nhiễm khuẩn thương hàn, l y, roi trùng và các loại giun sán đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân cắt dạ dày hoặc vô toan. Sự trung hòa acid dạ dày bởi các thuốc kháng acid hoặc thuốc ức chế H_2 thường hay xảy ra ở những bệnh nhân nằm viện dường như làm tăng nguy cơ của sự cư trú vi khuẩn tại ruột. Một vài vi khuẩn tuy nhiên vẫn có thể tồn tại với môi trường cực toan của dạ dày như Rotavirus có độ chịu đựng cao với acid.

Nhu động ruột. Nhu động ruột bình thường là cơ chế chủ yếu để loại trừ vi khuẩn khỏi hống tràng, mặc dù acid dạ dày và globulin miễn dịch bài tiết cũng đóng vai trò chính trong việc giới hạn số lượng các vi khuẩn. Nhu động ruột bị tổn thương bởi điều trị các dẫn chất thuốc phiện hoặc các thuốc làm giảm nhu động khác; Cấu trúc giải phẫu ruột bất bình thường (túi thừa, lỗ dò, hoặc *khúc ruột tứ đọng* sau các phẫu thuật), hoặc tình trạng giảm nhu động (như trường hợp bị đái đường hoặc cứng bì), tần suất của quá phát các vi khuẩn đường ruột và nhiễm khuẩn ruột non bởi các vi khuẩn ruột tăng nhiều. Một vài bệnh nhân bị nhiễm trực trùng lỵ được điều trị bằng diphenoxylat hydrochlorid, atropine (Lomotif) gây sốt kéo dài và sự bong ra của các vi khuẩn. Trong khi đó bệnh nhân viêm dạ dày ruột do Salmonella được điều trị bằng thuốc phiện gặp tỷ lệ nhiễm trùng huyết cao.

Miễn dịch. Cả quá trình miễn dịch tế bào và sản sinh ra kháng thể đóng những vai trò quan trọng bảo vệ sự dễ mắc bệnh của vật chủ đối với nhiễm khuẩn ruột sự dễ dàng nhiễm virus, vi khuẩn, ký sinh trùng và nấm ở những bệnh nhân bị hội chứng suy giảm miễn dịch cấp (AIDS) đã làm nổi bật tầm quan trọng của miễn dịch trung gian tế bào trong việc bảo vệ vật chủ đối với các yếu tố gây bệnh. Quá trình miễn dịch dịch thể ở ruột cũng đóng một vai trò quan trọng bao gồm cả hệ thống bài tiết IgG, IgM, IgA. Nhiều chứng cớ ủng hộ cho quan niệm hệ thống, miễn dịch chung ở niêm mạc bài tiết ra IgA làm gắn các kháng nguyên của vi khuẩn lên bề mặt ruột của những tế bào M ở hồi tràng và tiếp theo là sự xuất hiện các tổ chức lympho ở phía dưới liên bào dẫn tới sự tăng mẫn cảm các tế bào lympho, vận chuyển và cư trú ở tất cả tổ chức niêm mạc của cơ thể như các tương bào bài tiết IgA.

ĐÁNH GIÁ LÂM SÀNG

Bệnh sử. Những câu trả lời, những câu hỏi có giá trị có thể nhanh chóng hướng khu trú, nguyên nhân gây tiêu chảy và hỗ trợ cho việc xác định điều trị khi cần thiết gồm:

1. *Sự kéo dài của tiêu chảy*: Tiêu chảy là cấp tính tính hay mạn tính. Tiêu chảy kéo dài trên 2 tuần lễ thường được xác định là mạn tính; trong những trường hợp này không tương tự như nhiều nguyên nhân của tiêu chảy cấp và một loạt các nguyên nhân cần thiết được đề cập tới.

2. *Có sốt không?*: Sốt thường gợi ý là bệnh xâm nhập.

https://tieulun.hopto.org

Tuy nhiên sốt và tiêu chảy có thể là biểu hiện của một bệnh nhiễm khuẩn ngoài ruột như đối với sốt rét và những nguyên nhân sốt khác nhau ở trẻ em.

3. *Sự hiện diện của phân*: Phân có chứa dụng máu hoặc nhầy thể hiện loét ở đại tràng, phân nhiều và trắng chứng tỏ nguyên nhân là hiện tượng kém hấp thu của ruột non. Phân loãng "như nước gạo" biểu thị tả hoặc các quá trình nhiễm độc tố ruột tương tự.

4. *Số lần đi tiêu là bao nhiêu?*: Số lần đi tiêu vượt quá trong một giai đoạn thời gian nhất định cần lưu ý trước hết tới sự đe dọa tình trạng mất nước.

5. *Bệnh nhân có đau bụng không?*: Đau bụng có thể rất dữ dội và nặng trong các quá trình viêm nhiễm như đối với trực trùng lỵ, campylobacter và độc tố hoại tử. Cơn đau quặn bụng gây nên do mất điện giải có thể gặp trong những trường hợp bị tả nặng. Sưng phù hay gặp trong những trường hợp bệnh do Giardia.

6. *Có mót rặn không?*: (Cơn đau quặn cảm thấy ở trực tràng sau khi đi ngoài)? Triệu chứng mót rặn có thể xuất hiện khi có viêm nhiễm ở trực tràng gặp ở trường hợp lỵ trực trùng.

7. *Bệnh nhân có còn nôn không?*: Nôn thường là biểu hiện một nhiễm trùng cấp như do các chất độc trung gian hoặc ngộ độc thức ăn. Nhưng nôn cũng có thể gặp trong nhiều bệnh toàn thân (ví dụ như sốt rét) và tắc ruột.

8. *Có những chứng cứ lây nhiễm từ một ổ nhiễm trùng chung không?* Hỏi bệnh nhân xem có ai nữa bị ốm không? là một biện pháp có hiệu lực để nhận biết một ổ lây nhiễm chung rồi sau đó xây dựng một danh mục những thức ăn mới ăn. Nếu những thức ăn này tương tự và liên quan tới nguồn lây nhiễm chung thì sau đó cần phải thăm dò và xét nghiệm những thức ăn đặc biệt này.

Dịch tễ học. TIỀN SỬ DI DU LỊCH. Hàng năm có khoảng 12 đến 20 triệu người du lịch từ những nước công nghiệp hóa, ôn đới tới các vùng nhiệt đới ở châu Á, châu Phi và Trung Nam Mỹ, từ 20-50% số này đột nhiên đau quặn bụng, chán ăn và tiêu chảy phân lỏng gây nên "tiêu chảy của khách du lịch", một bệnh phổ biến liên quan tới du lịch. Bệnh thường bắt đầu từ 3 ngày đến 2 tuần lễ sau khi du lịch tới vùng nhiệt đới. Đa số các trường hợp bắt đầu từ 3 đến 5 ngày đầu tiên. Bệnh nói chung tự khỏi, kéo dài từ 1 đến 5 ngày. Tần số mắc cao ở khách du lịch tới những vùng kém phát triển liên quan tới ăn uống các thức ăn và nước bị ô nhiễm. Các vi sinh gây nên tiêu chảy ở khách du lịch thay đổi nhiều tùy theo từng nơi. Ở mọi địa dư. E.Coli sinh độc tố ruột là nguyên nhân phổ biến phân lập được ở những trường hợp có hội chứng tiêu chảy xuất tiết cổ điển ở khách du lịch, dao động từ tần số cao khoảng 50% ở châu Mỹ Latinh và thấp khoảng 15% ở châu Á. Trực tràng lỵ (Shigella), thương hàn (Salmonella) và Campylobacter cổ điển được coi như nguyên nhân ỉa chảy xâm nhập, gây bệnh lỵ hơn là E.Coli sinh độc tố ruột, tuy nhiên chẩn đoán phân biệt trên lâm sàng thường là khó. Trực trùng lỵ (Shigella), thương hàn (Salmonella) và Campylobacter được phân lập ở 10 đến 15% trường hợp tiêu chảy cùng với các vi khuẩn khác phổ biến hơn ở các nơi khác nhau. Các chủng phảy khuẩn (Vibio) đa số hay gặp ở châu Á. Tuy nhiên bệnh do phảy khuẩn tả đạt tới tỷ lệ gây dịch ở Trung Nam Mỹ vào năm 1991 và trở nên một vấn đề đang chú ý khi du lịch tới những vùng này. Ít phổ biến hơn là Aeromonas hydrophilia và Plesiomonas Shigelloides đã phân lập được ở khách du lịch tại Thái Lan. Các ký sinh trùng gây tiêu chảy cho khách du lịch gồm ký sinh trùng lỵ gây tiêu chảy tới 5% các trường hợp ở Mexico và Thái Lan và roi trùng liên quan tới nguồn cung cấp nước uống tự nhiên bị ô nhiễm tại nhiều nơi trên thế giới. Giardia được tìm thấy có liên quan với các ổ bệnh ở động vật ở miền Nam nước Mỹ và là yếu tố nguy cơ đối với những người đi hành quân và cắm trại uống nước từ các nguồn nước tự nhiên.

Sự liên quan chặt chẽ với nguồn cung cấp nước bị ô nhiễm cũng được thấy ở St.Petersburg. Cryptosporidium gây nên vấn đề khi khách du lịch tới những nước độc lập trong cộng hòa Anh, Mexico và châu Phi. Các virus như rotavirus và virus giống Norwalk phân lập được từ 12% khách du lịch tới châu Mỹ Latinh, châu Á và châu Phi.

NƠI LÂY BỆNH.

Các vườn trẻ là những nơi có tần số mắc bệnh cao. Rotavirus là nguyên nhân phổ biến nhất ở trẻ nhỏ

https://tieulun.hopto.org

dưới 2 tuổi với tần số mắc 75-100% những trẻ được theo dõi. Roi trùng phổ biến nhất ở trẻ lớn tuy nhiên với tần số mắc thấp hơn. Các nguyên nhân khác thường lây truyền bởi tiếp xúc phân - miệng như trực trùng lỵ (Shigella), Campylobacter Jejuni và Cryptosporidium. Một đặc điểm hình thái nhiễm khuẩn ở các trung tâm vườn trẻ là tần số mắc cao những trường hợp thứ phát đối với những người trong gia đình.

Tương tự như vậy, bệnh viện là nơi quy tụ các trường hợp nhiễm khuẩn đường ruột. Ở khoa cấp cứu hồi sức và khoa nhi, tiêu chảy là một bệnh nhiễm khuẩn tại bệnh viện cao nhất; C.Difficile và các chủng Salmonella là những nguyên nhân phổ biến gây lây chéo ở bệnh viện tại Hoa Kỳ; Virus gây bệnh, đặc biệt là Rotavirus có thể lây lan nhanh ở khoa nhi.

E.coli gây bệnh đường ruột thường phối hợp với các vụ dịch tiêu chảy tại các khoa sơ sinh. Nhưng 1/3 người già ở các nhà dưỡng lão mắc bệnh tiêu chảy hàng năm được phát hiện. Theo dõi kết quả cấy phân cho thấy 25% những người này có mang Clostridium difficile có sinh độc tố tế bào loại này gây nên hơn một nửa những trường hợp tiêu chảy ở tổng số này. Kháng sinh liệu pháp có thể dẫn đến viêm đại tràng có giả mạc do tổn thương các vi khuẩn chí ở đại tràng và làm cho các Clostridium difficile sinh sản.

TUỔI.

Da số tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong gây nên do các mầm bệnh ở ruột trẻ em dưới 5 tuổi. Trẻ em nuôi bằng sữa mẹ nhận được kháng thể từ mẹ bảo vệ chống lại với thức ăn và nước uống bị ô nhiễm, nhưng những nguy cơ nhiễm khuẩn đột ngột tăng lên khi chúng bắt đầu ăn thức ăn rắn. Trẻ bú mẹ và trẻ nhỏ dưỡng như nhạy cảm với Rotavirus hơn người lớn trong khi đó trẻ lớn và người lớn thường bị nhiễm Norwalk tương tự virus (Norwalk like virus). Các bệnh nguyên gây tiêu chảy ở trẻ em cao hơn người lớn bao gồm E.Coli sinh độc tố ruột và E.Coli gây bệnh, Campylobacter Jejuni và Giardia Lamblia.

Ở trẻ em tần số nhiễm Salmonella cao nhất ở trẻ em dưới 1 tuổi trong khi đó tần số nhiễm lỵ trực trùng cao nhất ở trẻ từ 6 tháng đến 4 tuổi.

Khám thực thể. Khám bệnh nhân để phát hiện các dấu hiệu mất nước sẽ cho biết những thông tin chủ yếu về mức độ nặng của bệnh tiêu chảy và sự cần thiết phải điều trị nhanh chóng. *Mất nước nhẹ* được xác định bằng khát, miệng khô, giảm mồ hôi nách, giảm bài xuất nước tiểu và giảm nhẹ trọng lượng cơ thể. Dấu hiệu của *mất nước vừa* gồm tụt huyết áp theo tư thế, giảm độ chun giãn da, mắt trũng hoặc ở trẻ em nhỏ thóp trũng. Dấu hiệu của mất muối nặng thay đổi từ hạ huyết áp và nhịp tim nhanh tới lú lẫn và sốc thật sự.

Tiếp cận chẩn đoán. Điều quan trọng với nhà lâm sàng là phải phân biệt giữa bệnh viêm nhiễm và không viêm nhiễm bằng cách khai thác bệnh sử và dịch tễ học sẽ giúp cho sự phân biệt này. Người thầy thuốc có thể nhanh chóng đánh giá sự cần thiết dùng những biện pháp để xác định nguyên nhân đặc biệt và sự cần thiết đối với những can thiệp điều trị. Khám xét mẫu phân là một bổ sung rất quan trọng cho bệnh sử. Máu đại thể hoặc phân nhầy chứng tỏ một quá trình viêm nhiễm, nhưng tất cả các mẫu phân đều nên tìm các bạch cầu trong phân bằng cách phết một lớp phân mỏng lên lam kính, nhỏ một giọt xanh methylen và xem tiêu bản tươi. Nguyên nhân của tiêu chảy nhiễm khuẩn cấp được chia thanh 2 loại: loại gây viêm nhiễm và loại không gây viêm nhiễm được liệt kê trong bảng 17-1.

NGỘ ĐỘC THỨC ĂN DO VI KHUẨN. Nếu bệnh sử và khám xét phân cho thấy là chảy do nguyên nhân loại không gây viêm nhiễm và có chứng cớ của một nguồn nhiễm bệnh gây dịch, câu hỏi cần đặt ra là tìm thức ăn đặc biệt đã ăn và thời gian bắt đầu bị tiêu chảy sau bữa ăn có thể cung cấp đầu mối về nguyên nhân vi khuẩn của bệnh. Những nguyên nhân có khả năng gây ngộ độc thức ăn do nhiễm khuẩn được trình bày ở bảng 17-2. Vi khuẩn gây bệnh bởi một độc tố ruột được bài tiết bên ngoài vật chủ như tụ cầu trùng vàng Staphylococcus aureus và Bacillus cereus có một thời gian ủ bệnh ngắn trung bình từ 1 giờ đến 6 giờ và bệnh thường kéo dài dưới 12 giờ. Da số các trường hợp ngộ độc thức ăn do tụ cầu được gây nên do lây nhiễm từ người lành mang vi khuẩn. Tụ cầu có thể sinh sản ở ranh giới nhiệt độ rộng do vậy nếu thức ăn để mát từ từ và giữ ở nhiệt độ phòng sau khi nấu, vi khuẩn có cơ hội để sản xuất độc tố ruột. Các vụ dịch xảy ra sau những kỳ cắm trại có ăn salat khoai

https://tieulun.hopto.org

tây, nước sốt và bánh kem là những ví dụ cổ điển về ngộ độc thức ăn do tụ cầu. Tiêu chảy, buồn nôn, nôn và đau quặn bụng thường hay gặp, sốt ít gặp hơn. B.Cereus gây nên cả hội chứng với thời gian ủ bệnh ngắn, thể gây nôn do độc tố ruột thuộc loại như độc tố tụ cầu và một thể ủ bệnh kéo dài (từ 8-16 giờ) thể tiêu chảy gây nên bởi một độc tố thuộc loại độc tố không chịu nhiệt của E.Coli trong đó tiêu chảy và đau quặn bụng là đặc điểm chủ yếu nhưng nôn ít gặp. Thể nôn của ngộ độc thức ăn do B.Cereus thường liên quan với cơm rang bị nhiễm khuẩn; Mầm bệnh thường ở cơm chưa rang và các nha bào kháng nhiệt vẫn tồn tại được khi soi. Nếu cơm rang không được làm lạnh ngay, nha bào có thể sống lại và sản sinh ra độc tố. Rang lại trước khi ăn không thể hủy được những độc tố chịu nhiệt đã được tạo thành trước đó.

Ngộ độc thức ăn do C.Perpringens cũng có thời gian ủ bệnh tương đối dài từ (8-14 giờ) và là hậu quả của sự hoạt động lại của các nha bào kháng nhiệt. Khi nấu thịt, gà vịt, hoặc rau chưa đủ chín, độc tố được sản sinh sau khi ăn vào ống tiêu hóa. Gây tiêu chảy, đau quặn bụng, ít khi nôn và sốt. Bệnh tự khỏi, hiếm khi kéo dài quá 24 giờ.

Không phải tất cả trường hợp ngộ độc thức ăn đều do nguyên nhân vi khuẩn, chẩn đoán có thể lầm với những trường hợp tiêu chảy ngộ độc thức ăn không phải do nguyên nhân vi khuẩn có thời gian ủ bệnh ngắn. Những trường hợp này gồm: ngộ độc thức ăn do hậu quả của chất Capcaisin thấy trong ớt và độc tố tìm thấy ở cá rô, hến.

ĐÁNH GIÁ CẬN LÂM SÀNG. Nhiều trường hợp tiêu chảy không gây viêm nhiễm thường tự khỏi hoặc có thể điều trị theo kinh nghiệm đối với những trường hợp này, nhà lâm sàng không cần thiết phải xác định bệnh nguyên đặc hiệu. E.Coli gây bệnh không thể phân biệt được với các vi khuẩn chí trong phân bằng kết quả cấy phân thường quy. Các xét nghiệm đặc biệt để phát hiện độc tố LT và ST không thể tiến hành được ở đa số các phòng xét nghiệm lâm sàng. Trong trường hợp nghĩ đến tả nên cấy phân trong môi trường thạch thiosulfate Citrate - muối mật - Sacrose (TCBS). Test ngưng kết lạnh latex cho phép phát hiện rất nhanh rotavirus trong phân ở nhiều phòng thí nghiệm nhưng kính hiển vi điện tử hoặc đo lường phản ứng huyết thanh bằng miễn dịch phóng xạ còn cần thiết phải nhận dạng được virus Morwalk like. Cuối cùng nên giữ 3 mẫu phân để tìm kén Giarlia hoặc nhuộm tìm Cryptosporidium nếu chẩn đoán lâm sàng hướng tới chẩn đoán này cao.

Tất cả bệnh nhân bị sốt và có triệu chứng viêm nhiễm đều cần cấy phân tìm Salmonella, Shigella và Campylobacter. Salmonella và Shigella có thể chọn lọc nhờ cấy trên thạch Mac Cenkeys vì các khuẩn lạc không lên men đường lactoze, ít bắt màu hoặc mọc trên thạch. Salmonella - Shigella mọc trên môi trường làm phong phú thêm bằng selenite, hai môi trường trên ức chế đa số các chủng khác trừ chủng gây bệnh trên.

Phân lập campylobacter đòi hỏi phải cấy phân tươi trên môi trường mọc chọn lọc và ủ ở nhiệt độ 42°C trong môi trường có áp suất và ái khí. Chủng E.Coli gây chảy máu ruột thuộc typ 0157:H7 có thể được phân biệt ở các phòng thí nghiệm đặc biệt bằng cách huyết thanh chẩn đoán nhưng cũng có thể đoán chừng bằng lên men đường lactose, khuẩn lạc dương tính với indole, không lên men đường Sorbitol (khuẩn lạc trắng) khi cấy trên đĩa Sorbitol - Mac - Cenkey. Phải xét nghiệm phân tươi để tìm kén amip và các ký sinh trùng đơn bào. Chủng gây bệnh clostridium difficile thường sản xuất ra 2 độc tố, độc tố A và B. Độc tố B có thể phát hiện bằng thử nghiệm cytotoxin, nếu có toxin một lớp tế bào sợi nuôi cấy sẽ có biểu hiện tổn thương tế bào trong từ 6 đến 24 giờ. Các phản ứng nhanh miễn dịch men và ngưng kết latex đối với cả độc tố A và độc tố B là một cách phát hiện hiện nay.

ĐIỀU TRỊ. Trong nhiều trường hợp những chẩn đoán đặc hiệu không cần thiết hoặc không có giá trị để hướng dẫn điều trị. Người thày thuốc có thể điều trị với những thông tin giá trị từ bệnh sử, khám phân và đánh giá mức độ nặng của tình trạng mất nước của bệnh nhân.

Điều trị không đặc hiệu. Đa số nguyên nhân của tiêu chảy không do viêm nhiễm đều có thể điều trị có hiệu quả bằng các phương pháp điều trị không đặc hiệu. Phương pháp điều trị chính yếu là bồi phụ đủ nước. Điều trị bệnh tả và các bệnh tiêu chảy mất nước khác có kết quả nhờ bắt đầu bằng các dung dịch bù điện giải uống xuất phát từ nguyên lý sự có

https://tieulun.hopto.org

mặt của độc tố tả không gây tổn thương sự hấp thụ Glucose kèm theo với Na và nước ở ruột non. Hiệu quả của các dung dịch bồi phụ nước bằng đường uống đã làm giảm tỷ lệ tử vong trong bệnh tả từ trên 50% những trường hợp không điều trị xuống dưới 1%. Tổ chức Y tế Thế giới đã khuyến cáo một dung dịch chứa 3,5g clorua natri, 2,5g bicacbonate natri, 1,5g clorua kali và 20g glucose (hoặc 40g sacrose) trong một lít nước.

Bệnh nhân bị mất nước nặng hoặc bị nôn không sử dụng được bồi phụ nước điện giải bằng đường uống phải được điều trị bằng dung dịch truyền tĩnh mạch như là dung dịch Ringer lactat.

Subsalicylat bismuth, có bán ở Hoa Kỳ với tên Peptobismol từ 1918, ở dạ dày thuốc được thủy phân thành acid falicylic và muối bismuth không tan. Thuốc này đã được báo cáo là một chế phẩm có tác dụng kháng vi khuẩn trong thực nghiệm và có tác dụng chống xuất tiết và chống viêm, không có ảnh hưởng đáng kể tới vi khuẩn chí bình thường ở ruột. Thuốc điều trị có hiệu quả đối với bệnh tiêu chảy ở khách du lịch khi cho uống với liều 2 viên (525mg) trong 30 phút đến 60 phút tới 8 liều tiếp nhau từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên. Thuốc không được dùng với các thuốc khác có chứa Salicylat.

Các thuốc chống nhu động như codein, diphenoxylat, hydrochlorid với Aspirin (Lomotil) hoặc loperamid (Imodium) cũng có thể làm giảm số lần tiêu chảy và giảm nhanh những triệu chứng trong trường hợp tiêu chảy ở khách du lịch. Loperamid ở liều 4mg khi bắt đầu có các triệu chứng và tiếp theo 2mg sau mỗi lần phân lỏng (không vượt quá 16mg/ngày) có tác dụng nhanh hơn là salicylat bismuth. Các thuốc chống nhu động không nên dùng ở những bệnh nhân bị viêm nhiễm vì chúng có thể làm kéo dài tiêu chảy khi bị nhiễm khuẩn do shigella hoặc các vi khuẩn xâm nhập khác.

Kháng sinh. Mặc dù đa số thể xuất tiết của tiêu chảy ở khách du lịch phần lớn đều do độc tố ruột của E.Coli đều có thể điều trị bằng điều trị không đặc hiệu. Thuốc kháng khuẩn có thể làm giảm thời gian kéo dài bệnh từ 3-4 ngày tới 24-36 giờ. Trimethoprim - sulfamethoxazole, doxycilin và ciprofloxacin cho mỗi đợt 3 ngày, tất cả đều thấy có hiệu quả. Bệnh nhân bị bệnh lỵ cần có những điều trị theo kinh nghiệm dựa vào những vi khuẩn gây lỵ thường gặp. Ampicillin, trimethoprim sulfamethoxazol và ciprofloxacin có hiệu quả khi điều trị lỵ, phụ thuộc vào đặc tính kháng sinh của các chủng gây bệnh tại địa phương. Nhiễm khuẩn bởi Campylobacter Jejuni có thể điều trị bằng Erythromycin. Điều trị viêm dạ dày ruột do Salmonella bằng ciprofloxacin có thể làm giảm phân bài xuất và thời gian kéo dài của bệnh, tuy nhiên các kháng sinh uống khác không biểu hiện rõ tác dụng và có thể kéo dài sự bài tiết vi khuẩn theo phân. Điều trị cần trực tiếp hướng tới các nguyên nhân khác nếu chúng cũng có thể gặp trong các vụ dịch. Ví dụ nhiễm phảy khuẩn tả có thể rút ngắn lại với điều trị bằng tetracyclin hoặc fluoroquinolon. Viêm đại tràng do Clostridium difficile có thể điều trị bằng ngừng các kháng sinh đã dùng và nếu cần thiết cho uống metronidazole hoặc vancomycin.

PHÒNG BỆNH. Nâng cao điều kiện vệ sinh làm giảm sự lây truyền bởi chu kỳ phân - miệng của các vi khuẩn gây bệnh đường ruột là điều cần thiết để làm giảm một cách đáng kể tần số mắc các bệnh tiêu chảy ở các nước đang phát triển. Khách du lịch có thể giảm các nguy cơ tiêu chảy bằng cách chỉ ăn thức ăn nóng, những thức ăn tươi nấu chín; tránh ăn rau sống, salat và hoa quả không bóc vỏ; và chỉ uống nước đun sôi hoặc nước cất và tránh ăn nước đá.

Bismuth subsalicylat là một biện pháp phòng bệnh rẻ tiền đối với tiêu chảy ở khách du lịch. Khi dùng với liều 2 viên (525mg) 4lần trong một ngày. Điều trị có hiệu lực và an toàn tới 3 tuần lễ. Phòng bệnh bằng các thuốc kháng khuẩn tuy cũng có hiệu lực, nhưng không được khuyến cáo để đề phòng tiêu chảy ở khách du lịch. Nguy cơ tác dụng phụ của thuốc và khả năng nhiễm khuẩn do một chủng vi khuẩn kháng kháng sinh phát triển lên hoặc với một chủng vi khuẩn xâm nhập nặng hơn đã làm rút ngắn đợt điều trị khi các triệu chứng đã quyết định một điều trị hợp lý.

Khả năng sử dụng một biện pháp chủ yếu tác động vào tỷ lệ mắc bệnh và tử vong của bệnh tiêu chảy trên toàn thế giới đã dẫn tới những hoạt động nghiên cứu tích cực để rút ra các vaccin có hiệu quả chống lại các vi khuẩn và virus chủ yếu gây bệnh tiêu chảy. Các vaccin có giá trị hiện nay đối với bệnh tả và sốt thương hàn có hiệu lực không cao lắm. Những nghiên cứu hiện thời đã cho thấy những hứa hẹn tiến bộ trong việc tìm ra những vaccin chống lại các vi khuẩn này cũng như chống lại rotavirus, Shigella và E.Coli sinh độc tố ruột.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 17-1. Bệnh nguyên dạ dày - ruột gây bệnh tiêu chảy cấp.

Cơ chế sinh bệnh	Vị trí gây bệnh	Bệnh mắc	Phân	Ví dụ các bệnh liên quan
Không gây viêm nhiễm	Ruột non gần (hỗng tràng)	Tiêu chảy phân lỏng-nước	Không có bạch cầu trong phân	-Phảy khuẩn tả -E.Coli sinh độc tố ruột (LT và hoặc ST) -Clostridium perfringens, bacillus cereus, staphylococus aureus, Aeromonas hydrophilia, Plesiomonas shigelloide -Rotavirus -Norwalk-like-virus -Enteric adenovirus, Giardia lamblia, Cryptosporidim
Gây viêm nhiễm (xâm nhập hoặc do độc tố tế bào)	Đại tràng	Lỵ	Bạch cầu đa nhân trung tính trong phân	-Shigella các chủng -Salmonella ruột -Campylobacter Jejuni - EColi gây chảy máu ruột -Ecoli xâm nhập ruột -Phảy khuẩn gây tan huyết -Clostridium difficile ?Aeromonas hydrophilia ?Plesiomonas Shigelloide Ký sinh trùng lỵ (Entamoeba histolytica)
Thấm qua	Ruột non xa (hồi tràng)	Viêm ruột-sốt	Bạch cầu đơn nhân trong phân	-Salmonella typhi -Yersinia enterocolitica

Nguồn: Aftor Gverrant trong Madell và cộng sự.

Bảng 17-2. Ngộ độc thức ăn do nhiễm khuẩn.

Vi khuẩn	Triệu chứng	Nguồn thức ăn ô nhiễm
Ủ bệnh 1 đến 6 giờ		
Tụ cầu vàng	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy	Dăm bông, thịt gia cầm, salat khoai tây, trứng, nước sốt, bánh kem
Bacillus cereus	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy	Cơm rang
Ủ bệnh 8 đến 16 giờ		
Clostridium perfringens	Đau quặn bụng. Tiêu chảy (hiếm khi nôn)	Thịt bò, thịt gia cầm, rau, nước thịt
Bacillus cereus	Đau quặn bụng. Tiêu chảy (hiếm khi nôn)	Thịt, rau, đậu hạt khô, ngũ cốc
Ủ bệnh trên 16 giờ		
Phảy khuẩn tả	Tiêu chảy phân nước	Sò
E.Coli sinh độc tố ruột	Tiêu chảy phân nước	Salat, fomat, thịt, nước
Salmonella các chủng	Tiêu chảy viêm nhiễm	Thịt bò, thịt gia cầm, trứng, sản phẩm chế từ bơ sữa
Shigella các chủng	Bệnh lỵ	Salat khoai tây và trứng, rau diếp, rau sống
Phảy khuẩn tan huyết (Vibrio parahemoliticus)	Bệnh lỵ	Động vật thân mềm, tôm cua (loài giáp xác)

https://tieulun.hopto.org

18. CÁC BỆNH LÂY TRUYỀN ĐƯỜNG TÌNH DỤC

Ở mọi xã hội, các bệnh lây truyền đường tình dục (sexually transmitted diseases - STDs) là loại bệnh trong số các bệnh nhiễm trùng thường gặp nhất. Ở các nước đang phát triển, ba bệnh STDs do vi khuẩn-lậu, nhiễm chlamydia và giang mai- nằm trong số 10 đến 20 bệnh mắc cao nhất gây ảnh hưởng đến chỉ số sức khỏe và sinh sản hàng năm do các biến chứng chủ yếu như viêm vòi trứng, vô sinh, chửa ngài dạ con và tử vong chu sinh. Trong số các STDs do virus, nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus - HIV) trở thành nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở một số nước đang phát triển trong thập kỷ qua, trong khi đó hai bệnh STD chủ yếu do virus khác là papillomavirus ở người (human papillomavirus - HPV) và virus viêm gan B (hepatitis B virus - HBV) là nguyên nhân chủ yếu gây carcinoma cổ tử cung và carcinoma tế bào gan. Còn một loại virus mới phát triển lây truyền đường tình dục là virus hướng lympho T ở người typ I (human T lymphotropic virus type I - HTLV- I) ở nhiều nước đang phát triển vùng châu Mỹ Latinh, châu Phi và các nước vùng Caribê. Mặc dù STDs do vi khuẩn vẫn còn rất phổ biến ở mọi khu vực trên thế giới song tỷ lệ mắc các bệnh này giảm rất nhanh ở các nước công nghiệp, trừ một số vùng ở Mỹ. Trung tâm kiểm soát bệnh tật và dự phòng ở Atlanta ước tính rằng ít nhất có khoảng 12 triệu cư dân Mỹ bị mắc STD hàng năm và một số tác giả còn ước tính là một nửa hoặc hơn một nửa người Mỹ bị mắc một bệnh STD đến độ tuổi 35. Ở các nước công nghiệp, tỷ lệ mắc bệnh cao vượt quá dự kiến của một số STD do virus không chữa được (như nhiễm HPV, nhiễm herpes sinh dục, nhiễm cytomegalovirus (cytomegalovirus - CMV) đang tăng lên rõ rệt. Ảnh hưởng rõ rệt làm nhiễm HIV liên quan với STDs loét sinh dục và STDs niêm mạc sinh dục làm trầm trọng thêm sự cấp thiết phải phòng và chống STDs.

PHÂN LOẠI VÀ CÁCH TIẾP CẬN CHUNG.

STDs có thể được phân loại dựa vào cả nguyên nhân và biểu hiện lâm sàng. Bảng 18-1 tóm tắt cách phân loại theo nguyên nhân của STDs. Một vài tác nhân gây bệnh được liệt kê còn là tác nhân lây truyền ngoài đường tình dục nhưng trong điều kiện phân loại theo đường lây truyền tình dục lại là quan trọng về mặt lâm sàng và dịch tễ học.

Không một STD nào có thể được coi là một vấn đề độc lập vì thường là nhiễm trùng nhiều tác nhân và biểu hiện có một hành vi tình dục có nguy cơ bị STD lại thường liên quan với nhiễm một loại khác nghiêm trọng hơn.

STDs không phải là bệnh nội sinh và nếu như không phải là tuyệt đối thì cũng không thể lây truyền qua đồ vật, thực phẩm, ruồi hay tiếp xúc thông thường. Tối thiểu thì một trong hai bạn tình là người đã bị nhiễm bệnh, còn một ngoại lệ nữa là một trong hai người bị nhiễm không biểu hiện lâm sàng lâu ngày. Do đó việc tìm hiểu bệnh sử về tình dục và quản lý những cặp tình dục là rất quan trọng. Nếu không xác định được hoặc không kiểm tra hay theo dõi người bạn tình bị lây nhiễm thì sẽ không quản lý được, cả hai đối tượng này đều là ở mức nguy cơ cộng đồng (vì là nguồn lây nhiễm không được phát hiện) và ở mức nguy cơ cá nhân người bệnh (vì không được đề phòng tái lây nhiễm).

Bảng 18-1. Các tác nhân gây bệnh lây truyền đường tình dục.

Vi khuẩn	Virus	Loại khác*
LÂY TRUYỀN Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH CHỦ YẾU DO GIAO HỢP		
Lậu cầu	HIV (HIV-1 và HIV-2)	Trichomonas sinh dục
Chlamydia trachomatis	Virus hướng lympho typ I (HTLV-1)	Rận mu
Xoắn khuẩn giang mai	Virus herpes simplex typ 2 (HSV-2)	
Calymmatobacterium granulomatis	Papillomavirus ở người (nhiều typ)	

https://tieulun.hopto.org

Ureaplasma urealyticum	Virus viêm gan B^+	
	Cytomegalovirus	
	Virus gây u mềm lây	

LÂY TRUYỀN ĐƯỜNG TÌNH DỤC ĐƯỢC NÓI TỚI NHƯNG KHÔNG XÁC ĐỊNH RÕ HOẶC KHÔNG PHẢI LÀ CÁCH CHÍNH.

Mycoplasma hominis âm đạo	Virus hướng lympho typ II (HTLV-II)	Candida albicans
Gardnerella và các vi khuẩn khác	(?) Virus viêm gan C, D	Cái ghẻ
ở đường âm đạo	Virus herpes simplex typ I (HSV-I)	
Liên cầu khuẩn nhóm B	(?) Virus Epstein - Barr (EBV)	

LÂY TRUYỀN QUA TIẾP XÚC TÌNH DỤC CÓ LIÊN QUAN VỚI TIẾP XÚC PHÂN - MIỆNG; CHỦ YẾU QUAN TRỌNG ĐỐI VỚI NAM GIỚI DỒNG TÍNH LUYẾN ÁI.

Trực khuẩn lỵ	Virus viêm gan A	Giardia lamblia
Campylobacter		Entamoeba histolytica

* Bao gồm nguyên sinh động vật, ký sinh trùng và nấm.
+ Trong số các bệnh nhân ở Mỹ, trừ những người biết chắc yếu tố nguy cơ còn lại hầu hết nhiễm virus viêm gan B là lây truyền đường tình dục.

Hầu hết những người bị xuất tiết quá mức đường sinh dục, có vết thương hoặc bị đau đều ngừng hoạt động tình dục và tìm đến y tế. Như vậy, những người lây truyền thường chỉ là một số ít những người bị nhiễm không có triệu chứng hoặc những người không hiểu hết ý nghĩa của các triệu chứng của họ và do đó vô tình không tìm đến y tế. Thầy thuốc cần thấy rằng những đối bạn tình đó cần được khám, điều trị hoặc tư vấn. Ở Mỹ, các cơ sở y tế khu vực thường hỗ trợ xác định một số bệnh chữa được (như giang mai, viêm do bệnh lậu ở vùng chậu và hỗ trợ việc thông báo cho các bạn tình của những người nhiễm HIV, và STDs, trách nhiệm này được chia sẻ cả cho người bệnh và thầy thuốc.

Nhìn chung, những người mới mắc STD có một *tiếp xúc nguồn*, từ lần tiếp xúc ấy mà họ bị nhiễm bệnh; ngoài ra họ còn có *tiếp xúc về sau* (còn gọi là *tiếp xúc lây lan* hay tiếp xúc gây lây tiếp). Việc xác định và điều trị cả hai loại tiếp xúc đó đều quan trọng nhưng là vì những lý do khác nhau. Nhận biết và điều trị tiếp xúc nguồn (thường là tiếp xúc tình cờ mà bị nhiễm bệnh) là quan trọng nhất trên quan điểm sức khỏe công cộng/cộng đồng vì từ đó có thể có các biện pháp ngăn chặn lây truyền tiếp. Nhận biết và điều trị tiếp xúc lây lan về sau (thường là vợ chồng hay bạn tình ổn định) sẽ giúp dễ phòng biến chứng nặng như bệnh viêm trong khung chậu do lậu.

Tầm quan trọng ngày càng tăng của STDs do virus vì hầu hết còn chưa chữa được và mắc bệnh suốt đời đã làm cho vấn đề dự phòng bước đầu đóng một vai trò trung tâm. Vì vậy tìm nguồn lây truyền và điều trị sớm có thể hạn chế sự lan tràn STDs do vi khuẩn, kiểm soát được STDs do virus dựa vào cách tránh tiếp xúc thiếu bảo vệ đối với những người đã nhiễm trừ cách duy nhất hiện nay là tiêm chủng chống nhiễm virus đối với HBV.

Vì STDs ảnh hưởng nhiều đến phụ nữ và trẻ sơ sinh nên vấn đề dễ phòng các bệnh này là quan trọng trong bảo vệ sức khỏe phụ nữ. Nhiều bệnh STDs lây truyền dễ hơn từ nam sang nữ so với từ nữ sang nam. Trong quá trình bệnh tiến triển, ban đầu phụ nữ có vẻ hay bị nhiễm trùng thể dưới lâm sàng hơn hoặc có các triệu chứng nhẹ, không điển hình - tình huống này có thể gây hậu quả chẩn đoán muộn. Do tính đặc hiệu lâm sàng kém hơn và độ nhậy của các test vi sinh học kém hơn ở phụ nữ làm chẩn đoán STDs ở phụ nữ khó hơn nam giới. Điều quan trọng nhất là người mẹ và trẻ sơ sinh có nguy cơ lớn hơn

https://tieulun.hopto.org

rất nhiều so với nam giới là bị bệnh sẽ kéo dài và hậu quả nặng nề.

STDs lan truyền chủ yếu trong quần thể những người thay đổi bạn tình thường xuyên và không có biện pháp hoặc chậm có biện pháp điều trị. Ở Mỹ, hầu hết các nhóm này chủ yếu gồm những người trẻ tuổi có tình trạng kinh tế - xã hội thấp. Những người này thường sinh sống trong một giới hạn, sa đọa, trong điều kiện thị thành chật hẹp đông đúc, mặc dù tỷ lệ bị STDs cũng cao ở các vùng nông thôn (ở các bang phía Nam). Các bệnh STDs do vi khuẩn chữa được như giang mai, lậu và hạ cam ở Mỹ tập trung chủ yếu ở "quần thể lõi" và tăng chủ yếu liên quan đến gái mại dâm và các bạn tình của họ cũng như những người liên quan đến tiêm chích chất kích thích, đặc biệt là thuốc "Crack", cocaine. Các đối tượng của "quần thể lõi" này khó có điều kiện được giáo dục và theo dõi quan hệ và vẫn có thể tiếp tục sinh hoạt tình dục mặc dù có các triệu chứng STD. Các STDs khác vẫn tiếp tục lây lan trong xã hội. Chẳng hạn, nhiễm Chlamydia và các bệnh STD dai dẳng do virus không chữa được (thường là không có triệu chứng) đang lan truyền rộng rãi trong nhân dân mà không có những đặc điểm như của nhóm lõi.

Nhiều STDs khác biệt nhau về mức độ lan rộng của nó và mức độ dai dẳng trong quần thể tùy thuộc vào mức độ thay đổi bạn tình. Nhìn chung, tốc độ lây lan ban đầu của một tác nhân gây STD trong quần thể tùy thuộc vào kết quả của ba yếu tố: tốc độ thay đổi bạn tình trung bình trong quần thể, thời gian lây truyền kéo dài trung bình của tác nhân gây bệnh và hiệu quả lây truyền trung bình của mỗi lần tiếp xúc của đối tượng nhạy cảm với người đã nhiễm. Đối với những bệnh có hiệu quả lây nhiễm cao và/hoặc có thời gian lây truyền kéo dài thì tốc độ thay đổi bạn tình không cao lắm đã đủ có thể trở thành yếu tố gây dịch bệnh. Đối với những STDs có hiệu quả lây truyền thấp (như nhiễm HIV) hoặc có thời gian lây truyền ngắn (như hạ cam) thì cần tốc độ thay đổi bạn tình cao mới đủ để trở thành yếu tố gây dịch bệnh. Cố gắng dề phòng và chống STDs gồm cố gắng làm giảm thời gian kéo dài lây truyền (thông qua chẩn đoán và điều trị sớm), giảm hiệu quả lây truyền (bằng cách vận động dùng bao cao su) và làm giảm tốc độ thay đổi bạn tình (bằng hình thức thông tin, giáo dục sức khỏe và tư vấn để cố gắng thay đổi chuẩn mực về hành vi tình dục).

XỬ TRÍ CÁC HỘI CHỨNG THÔNG THƯỜNG CỦA STD.

Bảng 18-2 liệt kê một số hội chứng lâm sàng thường gặp nhất của STD và các biến chứng kèm theo. Chiến lược xử trí một số hội chứng sẽ được trình bày dưới đây. AIDS được trình bày ở một phần riêng.

Một cách tiếp cận chung trong xử trí đối với người bệnh STD bắt đầu bằng đánh giá nguy cơ (của hành vi tình dục, tiếp xúc đặc biệt và ghi nhận nguy cơ về xã hội - nhân khẩu học và các nguy cơ khác) và đánh giá lâm sàng (phát hiện các triệu chứng và dấu hiệu đặc trưng của STD). Nhờ kết quả của các đánh giá nói trên mà có thể cần làm các test xác định chẩn đoán hay sàng lọc (như nuôi cấy, xét nghiệm tìm kháng nguyên, các xét nghiệm huyết thanh cơ bản). Ở các nước đang phát triển và trong thực hành ở hầu hết các nước công nghiệp phát triển điều trị thường dựa vào cơ sở triệu chứng (chẳng hạn hầu hết là chọn cách tác động vào hầu hết các nguyên nhân nghi ngờ) còn kết quả của test chỉ xác định trong khi chờ đợi mà thôi. Ở các nước phát triển một số hội chứng có thể được xét nghiệm nhanh để thu hẹp giới hạn điều trị lúc đầu (thí dụ làm xét nghiệm tươi chất tiết âm đạo của phụ nữ, nhuộm gram chất tiết niệu đạo của nam giới). Sau khi xác lập được điều trị hội chứng (hoặc điều trị đặc hiệu nếu đã xét nghiệm chẩn đoán nhanh) cần thực hiện giai đoạn đầu xử trí STD bằng việc xác định ba yếu tố: xác định tiếp xúc và điều trị; khuyến khích dùng bao cao su nếu thích hợp và tư vấn để dề phòng và hạn chế nguy cơ tiếp theo.

Cách tiếp cận trình bày dưới đây để giải quyết các hội chứng STD là dành cho các thầy thuốc lâm sàng ở các nước công nghiệp phát triển là nơi phổ biến rộng rãi các xét nghiệm chẩn đoán nhanh.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 18-2. Các hội chứng thường gặp của STDvà các tác nhân gây bệnh.

Hội chứng	Tác nhân lây truyền trước tiên theo đường tình dục
Viêm niệu đạo: nam	Lậu cầu, C.trachomatis, V.urealyticum, HSV
Viêm mào tinh	C.trachomatis, lậu cầu, các tác nhân không lây đường tình dục, các tác nhân gây bệnh đường tiết niệu
Nhiễm trùng đường sinh dục dưới: nữ	
Viêm bàng quang/Viêm niệu đạo	C.trachomatis, lậu cầu, HSV, các tác nhân đường tiết niệu
Viêm cổ tử cung nhầy mủ	C.trachomatis, lậu cầu
Viêm âm đạo - âm hộ	C.albicans, xoắn khuẩn giang mai, tác nhân đường tiết niệu, chất kích thích hóa học, chất dị ứng
Bệnh âm đạo do vi khuẩn	Các vi khuẩn liên quan đến bệnh ở âm đạo (xem bài)
Bệnh viêm ở khung chậu cấp tính	Lậu cầu, C.trachomatis, vi khuẩn liên quan bệnh âm đạo, tác nhân đường tiết niệu, vi khuẩn dạng coli
Tổn thương loét ở bộ phận sinh dục	HSV-1, xoắn khuẩn giang mai, H.ducreyi, C.trachomatis (chủng LGV); C.granulomatis, tác nhân đường tiết niệu, C.albicans; vi khuẩn sinh mủ
Viêm trực tràng	C.trachomatis, lậu cầu, HSV, xoắn khuẩn giang mai
Viêm ruột non, viêm ruột non - ruột già, viêm trực tràng - đại tràng	G.lamblia, Campylobater, trực khuẩn lỵ, E.histolytica, các vi khuẩn đường ruột khác
Viêm khớp cấp tính	Lậu cầu (như nhiễm lậu cầu lan tỏa), C.trachomaits (như hội chứng Reiter), HBV, HIV
Mụn cơm sinh dục và hậu môn	Papillomavirus người (typ sinh dục)
AIDS	HIV-1, HIV-2, có thể các vi khuẩn cơ hội
Hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân	Cytomegalovirus, HIV, EBV
Viêm gan virus	HBV, các tác nhân ngoài đường tình dục, HAV, HCN, HDV
Tân sản	
Ung thư tế bào vảy ở cổ tử cung, trực tràng, âm hộ, dương vật	Papillomavirus người (đặc biệt là các typ 16, 18, 31)
Sarcoma Kaposi	HIV, các loại khác (?)
Tân sản dạng lympho	HIV, HTLV-1
Carcinoma tế bào gan	HBV
Liệt nhẹ hai chi co cứng nhiệt đới	HTLV-1
Bệnh ghẻ	Cái ghẻ
Bệnh rận mu	Con rận mu

VIÊM NIỆU ĐẠO Ở NAM GIỚI. Viêm niệu đạo thường được coi là hội chứng STD ở nam giới. Trong thập kỷ trước, tỷ lệ mới mắc viêm niệu đạo do lậu ở nam giới giảm đột ngột ở hầu hết các nước công nghiệp trong khi đó tỷ lệ viêm niệu đạo không do lậu cầu (nongonococcal urethritis - NGU) vẫn cao - hình thái bệnh này chứng tỏ rằng các biện pháp hiện hành thời đó để kiểm soát NGU tương đối kém hiệu quả. Nhìn chung, bệnh lậu và NGU mắc với tần suất tương tự nhau ở nam giới ở các khoa điều trị STD ở Mỹ trong khi đó NGU có nhiều hơn vài lần so với lậu ở nam giới đến khám thầy thuốc trong những cơ sở khác.

https://tieulun.hopto.org

Khoảng 30 đến 40 phần trăm của NGU là do chlamydia trachomatis gây nên, tuy nhiên tỷ lệ này có thể giảm ở những quần thể có chương trình chống lại chlamydia. *Virus herpes simplex* (HSV) và *trichomonas vaginalis* đều gây một tỷ lệ nhỏ trường hợp NGU ở Mỹ. *Ureaplasma urealyticum* được ứng dụng trong các nghiên cứu ca bệnh - đối chứng như nguyên nhân gây nhiều trường hợp Chlamydia âm tính. Một số ít trường hợp là do vi khuẩn coli gây ra ở những nam giới giao hợp đường hậu môn không dùng bao cao su. Chẩn đoán viêm niệu đạo ở nam giới thường không có chẩn đoán đặc hiệu tác nhân gây bệnh trừ khi do *lậu cầu* và *C.trachomatis*. Tuy nhiên hiện nay xét nghiệm chẩn đoán C.trachomatis khá phổ biến, tác nhân này có thể phân lập được từ nuôi cấy mô tế bào hoặc có thể tìm được kháng nguyên hay các chất liệu di truyền của nó. Cần thực hiện các bước sau đây để đánh giá các triệu chứng xuất tiết niệu đạo và/hoặc bí đái ở nam giới ở độ tuổi hoạt động tình dục.

1. *Xác định có viêm niệu đạo*. Bước đầu tiên là khám tìm chất xuất tiết niệu đạo mủ hoặc nhầy mủ. Đôi khi niệu đạo tiết nhầy như sữa sau khi qua vài giờ bệnh nhân không tiểu tiện, thường là qua đêm. Dù có hay không có chất xuất tiết khác thường thì vẫn cần đánh giá tình trạng viêm bằng nhuộm gram phiến đàn sau khi lấy 2 đến 3 cm trong niệu đạo; nếu có 5 bạch cầu trung tính hoặc hơn trên 1000 tế bào trên kính soi chứng tỏ có viêm niệu đạo. Đôi khi cần xét nghiệm cặn lắng ly tâm của 20 đến 30 ml nước tiểu để tìm tế bào viêm hoặc bằng soi kính hiển vi hoặc bằng xét nghiệm esterase bạch cầu. Bệnh nhân có triệu chứng mà không đủ bằng chứng khách quan về viêm niệu đạo trong hai lần 1 tuần có thể là bị rối loạn chức năng nhiều hơn là thực thể và thường không cần dùng nhắc lại kháng sinh nữa.

2. *Đánh giá các biến chứng hay chẩn đoán khác*. Khi hỏi bệnh vắn tắt và khám nhanh cần loại trừ viêm mào tinh và các biến chứng toàn thể như hội chứng viêm khớp - viêm da do lậu cầu và hội chứng Reiter. Nên loại trừ viêm tuyến tiền liệt và viêm bàng quang do vi khuẩn bằng xét nghiệm thích hợp cho nam giới bị bí đái khi không có các dấu hiệu về viêm niệu đạo và ở nam giới hết tuổi hoạt động tình dục mà bị viêm niệu đạo.

3. *Đánh giá nhiễm trùng do lậu cầu và chlamydia*. Lậu được chẩn đoán khi tìm được song cầu nhuộm gram âm điển hình lẫn trong bạch cầu trung tính và chẩn đoán sơ bộ là NGU nếu không tìm được song cầu khuẩn nhuộm gram âm. Chẩn đoán viêm niệu đạo do lậu được chuyên gia đọc phiến đàn nhuộm gram là dương tính sẽ được xác nhận là đúng bằng cấy có kết quả. Cần nuôi cấy khi nhuộm gram cho kết quả không rõ rệt. Cần xét nghiệm chẩn đoán C.trachomatis mặc dù có kế hoạch điều trị theo kinh nghiệm nhiễm chlamydia vì kết quả điều trị quyết định tiên lượng và hướng dẫn việc tư vấn cho người bệnh và xử trí đối với một hoặc nhiều bạn tình của người bệnh.

4. *Điều trị viêm niệu đạo*. Trong lâm sàng, viêm niệu đạo được điều trị có hiệu quả bằng chế độ điều trị đối với NGU khi đã loại trừ bệnh lậu bằng nhuộm gram, thí dụ có thể dùng doxycyclin (100mg uống, ngày hai lần) hoặc tetracyclin (500mg uống, ngày bốn lần) trong bảy ngày. Nếu nhuộm gram có lậu cầu hoặc không làm xét nghiệm thì điều trị nên gồm chế độ điều trị một liều đối với lậu (xem chương Bệnh lậu) cộng với đợt 7 ngày dùng doxycyclin hay tetracyclin đối với nhiễm chlamydia. Bạn tình của người bệnh cũng nên được xét nghiệm tìm lậu và chlamydia và nên tiếp nhận chế độ điều trị.

VIÊM MÀO TINH. Viêm mào tinh cấp tính hầu như bao giờ cũng bị một bên và cần chẩn đoán phân biệt với xoắn tinh hoàn, khối u và chấn thương. Xoắn tinh hoàn là trường hợp cấp cứu ngoại khoa, thường gặp ở độ tuổi hai mươi hay ba mươi và biểu hiện bằng đau đột ngột, tinh hoàn nâng cao lên trong bìu, mào tinh xoay từ đằng sau lên đằng trước và không có dòng máu trong chụp Doppler hay chụp cắt lớp có ^{99m}Tc. Khối u tinh hoàn cần được nghĩ đến khi các triệu chứng dai dẳng sau đợt điều trị. Ở nam giới dưới 35 tuổi đang độ hoạt động tình dục viêm mào tinh cấp tính chủ yếu là do *C.trachomatis* và ít hơn là do lậu cầu, đồng thời bệnh thường liên quan với viêm niệu đạo rõ rệt hoặc dưới lâm sàng. Các thuốc chống vi khuẩn là thuốc chủ đạo trong điều trị. Điều trị hội chứng tốt nhất đối với viêm mào tinh do C.trachomatis và lậu cầu là ceftriaxon (tiêm bắp 250mg) sau đó dùng doxycyclin

https://tieulun.hopto.org

(100mg uống, ngày hai lần trong 10 ngày). Đôi khi ofloxacin (300mg uống, ngày 2 lần trong 10 ngày) có hiệu quả đối với cả lậu cầu và C.trachomatis cũng như đối với enterobacteria.

Viêm mào tinh cấp tính ở nam giới cao tuổi hoặc sau khi thông đường tiết niệu thường là do trực khuẩn gram-âm gây nên hoặc do các tác nhân khác ở đường tiết niệu. Tương tự, viêm mào tinh ở nam giới trẻ tuổi đồng tính luyến ái cũng thường do Enterobacteria gây nên. Viêm niệu đạo thường không có trong những trường hợp này nhưng lại có nhiễm vi khuẩn - niệu .

NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG TIẾT NIỆU - SINH DỤC DƯỚI Ở PHỤ NỮ. Nhiễm trùng ở đường tiết niệu dưới, cổ tử cung, âm hộ và âm đạo ở phụ nữ do nhiều sự kết hợp khác nhau của bí đái, kích thích âm hộ, giao hợp đau và tăng hoặc thay đổi xuất tiết. Sự nhầm lẫn chẩn đoán có thể do triệu chứng không đặc hiệu, xu hướng các tác nhân gây bệnh đặc hiệu làm viêm và gây các triệu chứng ở các vị trí liền kề nhau (chẳng hạn herpes sinh dục có thể gây bí đái, đau âm hộ và xuất tiết niệu đạo) đồng thời lại thiếu các xét nghiệm chắc chắn để chẩn đoán. Hai bước cần thiết trong chẩn đoán các triệu chứng ở đường tiết niệu - sinh dục dưới của phụ nữ là: (1) Phân biệt viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm âm hộ - âm đạo và viêm cổ tử cung; (2) Loại trừ các bệnh đường tiết niệu - sinh dục trên (như viêm thận - bể thận, viêm vòi trứng).

Viêm niệu đạo và hội chứng niệu đạo. *C.trachomatis, lậu cầu* và đôi khi cả *HSV* là những nguyên nhân gây viêm niệu đạo có triệu chứng, có thể kèm hoặc không kèm với viêm cổ tử cung ở phụ nữ. Viêm niệu đạo mắc phải do hoạt động tình dục ở phụ nữ thường biểu hiện dưới dạng *hội chứng niệu đạo* với đặc điểm là rối loạn tiểu tiện "bên trong" (thường không có mót vãi tiểu tiện và đái dắt) và mủ - niệu, có $\geq 10^2$ Escherichia coli hoặc các tác nhân đường tiết niệu khác trên 1ml nước tiểu. Hội chứng niệu đạo không có niệu-mủ thường là ngẫu phát, liên quan đến cả các tác nhân đường tiết niệu lẫn các tác nhân STD. Mặc dù rối loạn tiểu tiện gặp nhiều hơn trong nhiễm trùng đường tiết niệu (urinary tract infection - UTI) hoặc hội chứng niệu đạo do vi khuẩn so với trong nhiễm trùng âm hộ hay âm đạo song các triệu chứng này thường có thể quy cho viêm âm hộ - âm đạo vì trong nhiều điều kiện thì viêm âm hộ - âm đạo lại thường gặp hơn UTI. Rối loạn tiểu tiện liên quan với herpes âm hộ hay nhiễm nấm candida âm hộ- âm đạo (và còn có thể kèm nhiễm trichomonas) thường được mô tả là "bên ngoài" do gây đau khi nước tiểu tiếp xúc với môi sinh dục hay lỗ âm hộ.

Trong số phụ nữ bị đái buốt và đái dắt cấp tính, bước đầu trong chẩn đoán là loại trừ khả năng bị viêm thận - bể thận cấp tính (nếu có đau thắt lưng và nhậy cảm đau vùng đó và sốt). Xử trí nhiễm trùng đường tiết niệu do vi khuẩn được bàn ở chương riêng. Bước thứ hai trong chẩn đoán ở phụ nữ tuổi hoạt động tình dục là phân biệt viêm bàng quang với viêm niệu đạo hoặc với nhiễm trùng âm đạo. Ở những phụ nữ không có các dấu hiệu viêm âm hộ-âm đạo còn cần phân biệt nhiễm trùng đường tiết niệu với hội chứng niệu đạo bằng cách đánh giá nguy cơ, đánh giá hình thái của các triệu chứng và dấu hiệu cũng như bằng các xét nghiệm vi sinh đặc hiệu. Một căn nguyên STD cần được nghĩ đến khi tuổi còn trẻ, có trên một người bạn tình trong vòng một tháng trước hoặc đồng thời bị viêm cổ tử cung nhầy - mủ (xem thêm dưới). Viêm bàng quang do vi khuẩn được nghĩ tới khi bệnh xuất hiện đột ngột cấp tính, đái ra máu hoặc nhậy cảm đau vùng bàng quang trên mu. Nếu tìm thấy một tác nhân gây bệnh không bắt buộc đường tiết niệu như *E.Coli* hay *tụ cầu saprophyticus* trong cặn ly tâm nước tiểu giữa dòng của người phụ nữ có triệu chứng nếu mật độ $\geq 10^2$ trên 1ml thì chứng tỏ có bị nhiễm trùng đường tiết niệu còn nếu có mủ niệu mà mật độ $< 10^2$ vi khuẩn gây bệnh không bắt buộc trên 1ml nước tiểu (mủ - niệu "vô khuẩn") chứng tỏ là cơ hội chứng niệu đạo do C.trachomatis hay do lậu cầu. Bệnh lậu cần được đánh giá bằng nhuộm gram và cấy bệnh phẩm lấy từ cổ tử cung và niệu đạo. Nhiễm chlamydia cần được đánh giá bằng cấy và các xét nghiệm đặc hiệu khác tìm kháng nguyên chlamydia trong bệnh phẩm từ cổ tử cung và âm đạo. Điều trị bằng một thuốc nhóm tetracyclin (như doxycyclin 100mg, ngày hai lần trong 7 ngày) sẽ làm giảm đái buốt ở phụ nữ có mủ niệu "vô khuẩn" nhưng không đỡ ở phụ nữ không có mủ niệu hay ở phụ nữ phân lập được tác nhân đường tiết niệu.

https://tieulun.hopto.org

Nhiễm trùng âm hộ -âm đạo. Các triệu chứng âm hộ - âm đạo là những lý do thường gặp nhất làm phụ nữ trẻ tuổi đến thầy thuốc khám. Ngoài ra, nhiễm trùng âm hộ - âm đạo có thể gây hậu quả nghiêm trọng và có thể làm tăng sự lây truyền HIV; hiếm khi các triệu chứng này có thể biểu hiện nghiêm trọng ở đường sinh dục trên hay thành bệnh toàn thân.

Một nghiên cứu đa trung tâm mới đây (do Viện sức khỏe quốc gia chỉ đạo) về nhiễm trùng âm đạo ở phụ nữ có thai cho thấy rằng nhiễm trichomonas âm đạo và bệnh âm đạo do vi khuẩn trong thời kỳ đầu mang thai có liên quan đến khả năng bị đẻ non. Bệnh âm đạo do vi khuẩn còn biểu hiện như một yếu tố nguy cơ gây viêm nhiễm tiểu khung và có thể lôi kéo các tác nhân gây bệnh kỵ khí vào bệnh lý đường sinh dục trên. Bệnh do trichomonas có liên quan làm tăng khoảng gấp đôi nguy cơ nhiễm HIV trong một nghiên cứu ở gái mại dâm tại Zaire. Viêm âm đạo có thể là một hình ảnh sớm và nổi bật của hội chứng sốc nhiễm độc còn bệnh nấm candida tái phát hay mạn tính ở âm hộ - âm đạo sẽ phát triển kèm theo tăng tần suất bị các bệnh hệ thống toàn thân ở phụ nữ như bệnh đái tháo đường hay nhiễm HIV làm giảm miễn dịch (mặc dù là có tỷ lệ rất ít phụ nữ ở Mỹ bị bệnh nấm candida tái phát nhưng lại bị bệnh rất nặng). Chất xuất tiết âm đạo có thể là biểu hiện của viêm tổ tử cung mủ - nhầy do lậu cầu hay do nhiễm chlamydia và có thể phản ánh có bệnh viêm nhiễm tiểu khung.

Các triệu chứng và dấu hiệu ở âm hộ - âm đạo đòi hỏi sự đánh giá thận trọng và điều trị thỏa đáng vì vị trí giải phẫu đặc biệt của cấu trúc này và kiểu nhiễm trùng của nó. Khám cẩn thận tiểu khung thực chất là trong khuôn khổ hoạt động của thầy thuốc đa khoa và luôn cần đi trước các thủ thuật bên ngoài hay bên trong trong việc đánh giá các triệu chứng ở khung chậu hay ổ bụng của người phụ nữ có các triệu chứng âm hộ - âm đạo và thậm chí cả trong việc đánh giá một số bệnh hệ thống.

Bệnh âm đạo do vi khuẩn thường là nguyên nhân gây các triệu chứng âm hộ - âm đạo ở các khoa lâm sàng, sau đó đến bệnh nấm candida rồi mới đến bệnh do trichomonas. Nhiễm trùng âm đạo có thể có một hay nhiều đặc điểm sau: tăng lượng chất xuất tiết; chất xuất tiết màu vàng bất thường do tăng tỷ lệ bạch cầu nhân biến dạng, ngứa âm hộ, kích thích hoặc rát, thường kèm với đái buốt bên ngoài; giao hợp đau âm hộ và âm đạo hôi. Một thành phần quan trọng trong đánh giá lâm sàng chất xuất tiết âm đạo là xác định rõ bằng khám dùng mỏ vịt vừa lấy được chất xuất tiết từ âm đạo hay cổ tử cung và vừa thấy luôn bất thường. Đôi khi tăng xuất tiết âm đạo hoặc các dấu hiệu và triệu chứng ở âm đạo không liên quan với các dấu hiệu khách quan của viêm âm đạo hay viêm cổ tử cung. Chẩn đoán và điều trị cả ba thể của nhiễm trùng âm đạo được tóm tắt trong bảng 18-3.

NHIỄM TRICHOMONAS ÂM ĐẠO. (Xem thêm chương Nhiễm trùng nguyên sinh động vật đường ruột). Lây truyền đường sinh dục của *T.vaginalis* được nói rõ trong các tài liệu. Nuôi cấy thông thường cho thấy rằng nhiều phụ nữ bị nhiễm và hầu hết nam giới bị nhiễm không có triệu chứng. Tuy nhiên, điều trị các trường hợp nhiễm có cũng như không có triệu chứng là cần để làm giảm ổ trữ bệnh và nguy cơ lây truyền đồng thời ngăn ngừa các triệu chứng phát sinh về sau.

Nhiễm trichomonas có triệu chứng điển hình là gây xuất tiết âm đạo rất nhiều, màu vàng, có mủ, dạng đồng nhất và gây ngứa âm hộ. Biểu mô âm hộ và âm đạo thường bị viêm và soi cổ tử cung thấy các tổn thương đốm xuất huyết trên cổ tử cung ("cổ tử cung như quả dâu") ở khoảng 50% số trường hợp. Độ pH của dịch âm đạo thường là 5,0 hoặc hơn. Ở phụ nữ có các triệu chứng và dấu hiệu bệnh điển hình thì thường có thể xác định chẩn đoán bằng soi kính hiển vi chất tiết âm đạo hòa với nước muối thấy các con trichomonas di động và các bạch cầu có nhân đa dạng. Trong những trường hợp đó soi tươi nhạy ít nhất 80% như nuôi cấy. Tuy nhiên, ở phụ nữ không có dấu hiệu hoặc triệu chứng thường cần nuôi cấy để tìm vi sinh vật gây bệnh. Chẩn đoán nhiễm T.vaginalis ở nam giới khó hơn nhiều và đòi hỏi phải cấy cặn nước tiểu lấy vào lần tiểu tiện đầu vào sáng sớm ngủ dậy hoặc phải lấy ở bệnh phẩm thu được khi ngoáy niệu đạo trước khi tiểu tiện. Một số phương pháp mới nhận biết T.vaginalis là bằng miễn dịch huỳnh quang hay bằng thăm dò oligonucleotid còn đang được thử nghiệm và có thể có ích cho chẩn đoán đối với cả nam và nữ.

Nitroimidazole là thuốc duy nhất có hiệu quả ổn định trong điều trị bệnh do trichomonas. Vài nghiên

https://tieulun.hopto.org

cứu cho thấy rằng một liều 2,0g uống metronidazole ít nhất cũng có hiệu quả 90% như lịch trình điều trị liều kéo dài. Các thuốc khác của nhóm nitroimidazole như tinidazole và ornidazole có thời gian bán hủy dài hơn so với metronidazole nhưng lại không cho tác dụng tốt hơn rõ rệt trong bệnh do trichomonas. Cần điều trị cho cả đôi bạn tình để giảm nguy cơ tái nhiễm và ổ chứa nhiễm trùng. Điều trị tại chỗ âm đạo bằng metronidazole dạng keo 0,75%, tuy nhiên hiệu quả so với bệnh âm đạo do vi khuẩn kém hiệu quả đối với bệnh do trichomonas. Không nên dùng metronidazole trong ba tháng đầu có thai. Cần tránh uống rượu trong 24 giờ sau khi dùng thuốc vì đôi khi có tác dụng giống disulfiram. Trên thực tế người bạn tình của bệnh nhân mắc bệnh do trichomonas (hay bất cứ bệnh lây đường tình dục nào khác) cần gặp riêng và sau đó điều trị mà không cần phải khám hay tư vấn.

Bảng 18-3. Đặc điểm chẩn đoán và xử trí nhiễm trùng âm đạo.

Đặc điểm	Khám âm đạo thông thường	Nhiễm nấm cadida âm hộ-âm đạo	Viêm âm đạo do trichomonas	Bệnh âm đạo do vi khuẩn
Căn nguyên	Nhiễm trùng nhiều loại, chủ yếu là *Lactobacillus*	*Candida albicans* và men	*Trichomonas vaginalis*	Liên quan với *G.vaginalis*, nhiều vi khuẩn kỵ khí và mycoplasma
Các triệu chứng điển hình	Không có	Ngứa âm hộ và/hoặc kích thích, tăng xuất tiết	Tiết nhiều mủ-nhầy; ngứa âm hộ	Mùi hôi, hơi tăng xuất tiết âm đạo
Chất xuất tiết				
Lượng	Khác nhau, thường là ít	Ít đến vừa phải	Nhiều	Ít đến vừa phải
Màu*	Trong hoặc trắng	Trắng	Vàng	Trắng hoặc xám
Mật độ	Không đồng nhất, kết thành cục	Thành cục, dính thành mảng	Đồng nhất	Đồng nhất, hơi dính, có lớp ngoài là màng âm đạo
Viêm biểu mô âm hộ hay âm đạo	Không có	Viêm quầng biểu mô âm đạo, lỗ âm hộ, thường có viêm da âm hộ	Viêm quầng biểu mô âm hộ và âm đạo; viêm âm đạo dát	Không có
pH của dịch âm đạo+	Thường ≤4,5	Thường ≤4,5	Thường≥5,0	Thường >4,5
Mùi amin ("tanh mùi cá") khi trộn với KOH 10%	Không	Không	Có thể có	Có
Soi hiển vi	Các tế bào biểu mô bình thường, chủ yếu là lactobacilli	Bạch cầu, tế bào biểu mô, men, thể sợi nấm, giả sợi nấm trong 80% số trường hợp	Bạch cầu, trichomonas di động có trong 80% đến 90% bệnh nhân có triệu chứng, ít khi không có triệu chứng	Tế bào Clue, ít bạch cầu, không có lactobacilli do nhiều khuẩn chí. Hầu như luôn có G.Vaginalis và các chủng kỵ khí

https://tieulun.hopto.org

Điều trị thông thường	Không	Miconazole hay clotrimazole đặt âm đạo, mỗi đêm 100mg trong 3 đến 7 đêm	Metronidazole uống 2g (một liều duy nhất)	Clindamycin dạng kem bôi âm đạo 2%, ngày 2 lần trong 7 ngày
		Fluconazole, 150mg uống (liều duy nhất)	Metronidazole 500mg uống, ngày hai lần trong 7 ngày	Metronidazole 0,75% dạng keo bôi âm đạo, ngày hai lần trong 5 ngày. Metronidazole 500mg uống, ngày 2 lần trong 7 ngày
Xử trí đối với bạn tình	Không	Không; điều trị tại chỗ nếu có viêm da dương vật do candida	Khám tìm STD, điều trị bằng metronidazole 2g uống (liều duy nhất)	Khám tìm STD, không cần điều trị nếu thấy bình thường

* Màu chất xuất tiết xác định tốt nhất bằng nhìn trên nền trắng.

+ pH được xác định khi có máu sẽ không có ý nghĩa.

Để tìm các thành phần nấm thì dịch tiết âm đạo được trộn với 10% KOH trước khi soi hiển vi, để xác định các đặc điểm khác thì trộn (theo tỷ lệ 1:1) với nước muối sinh lý. Nhuộm gram rất tốt để tìm men và giả sợi nấm và để phân biệt vi khuẩn chí với hỗn hợp vi khuẩn gây bệnh âm đạo do nấm nhưng không hiệu quả kém hơn so với trộn nước muối để tìm T.vaginalis.

Tài liệu: của K.K.Holmes et al.

BỆNH ÂM ĐẠO DO VI KHUẨN. Xuất tiết âm đạo men hay nhiễm trùng cổ tử cung nếu không do T.vaginalis thì thường là do bệnh âm đạo do vi khuẩn. Hội chứng này (thường được gọi là *viêm âm đạo không đặc hiệu*, *viêm âm đạo kỵ khí* hay *xuất tiết âm đạo liên quan Gardnerella*) có đặc điểm là âm đạo hôi và tăng xuất tiết âm đạo mức độ từ ít đến vừa phải, chất xuất tiết âm đạo màu trắng, đồng nhất, hơi dính và bên ngoài có lớp bao trơn bằng nhầy âm đạo. Còn chưa rõ bệnh âm đạo do vi khuẩn có phải là STD hay không. Hội chứng có liên quan đến các yếu tố nguy cơ của STD như nhiều bạn tình, mới giao hợp với bạn tình song lại không xác định rõ được yếu tố nào gây bệnh lây đường tình dục. Điều trị kháng sinh cho bạn tình là nam giới có vẻ không có ảnh hưởng gì đến mức độ tái phát ở phụ nữ bị nhiễm. Bệnh được coi là yếu tố nguy cơ bị viêm vòi trứng cấp tính, đẻ non và các biến chứng sơ sinh và chu sinh.

Tăng tỷ lệ có và mật độ *G.vaginalis, Mycoplasma hominis* và một số vi khuẩn kỵ khí [như *Mobiluncus* spp., Prevotella spp. (rõ nhất là Bacteroides spp) và vài peptostreptpcoccus spp.] trong dịch âm đạo của phụ nữ bị bệnh âm đạo do vi khuẩn có thể quy kết chúng là tác nhân gây bệnh. Trong số vi sinh vật liên quan với bệnh âm đạo do vi khuẩn thì prevotella spp. và M.hominis có liên quan rõ rệt với đẻ non. Tuy nhiên không một vi sinh vật nào thấy đơn độc ở phụ nữ bị hội chứng này và G.Vaginalis phân lập được từ âm đạo tới 50% ở phụ nữ khỏe mạnh. Lactobacilus spp tạo hydroperoxide có ở trong vi khuẩn chí âm đạo bình thường (cùng với L.Acidophilus và L.Jeinsenii là chủ yếu) thường lại không có ở âm đạo bị bệnh do vi khuẩn. Lactobacillus tạo hydroperoxide có thể bảo vệ âm đạo khỏi một số tác nhân gây bệnh cho cổ tử cung và âm đạo và được giả thuyết cho rằng mất loại vi sinh vật này sẽ tạo điều kiện làm cho vi khuẩn kỵ

https://tieulun.hopto.org

khí G.Vaginalis và M.Hominis ở âm đạo phát triển quá mức.

Ở bệnh nhân có các triệu chứng xuất tiết âm đạo không bình thường và có mùi hôi hay có các dấu hiệu khách quan tăng xuất tiết âm đạo dạng đồng nhất thì có thể chẩn đoán bệnh âm đạo do vi khuẩn theo một số căn cứ dưới đây:

1. *Loại trừ viêm âm đạo do nấm candida và do trichomonas, viêm cổ tử cung nhầy - mủ.* Bước này cần gồm lấy bệnh phẩm cổ tử cung để xét nghiệm tìm C.trachomatis và lậu cầu.

2. *Thấy có mùi tanh như mùi cá ngay sau khi trộn chất tiết âm đạo với dung dịch 10% KOH.* Mùi này là do các amin dễ bay hơi (như trimethylamin, putrescin và cadaverin) trong dịch tiết âm đạo được tạo ra do chuyển hóa của vi khuẩn kỵ khí.

3. *Thấy độ pH của chất tiết âm đạo* >4,5. Độ pH tăng có thể phần nào do có các amin cũng như do tăng giải phóng ra lactat.

4. *Soi hiển vi thấy "các tế bào đầu mối" và biến đổi đặc trưng vi khuẩn chí của âm đạo.* Các tế bào đầu mối là các tế bào biểu mô âm đạo được bao bọc bởi các vi khuẩn trực-cầu khẩu.Khi soi tươi sau khi đã chuẩn bị bằng trộn chất tiết âm đạo với muối thông thường theo tỷ lệ xấp xỉ 1:1 thì các tế bào đầu mối có hình như những hạt và phân giới bằng đường viền. Các tế bào đầu mối còn có thể phát hiện được trên phiến đàn nhuộm Gram. Phiến đàn nhuộm Gram cho phép đánh giá thành phần vi khuẩn của âm đạo: thường là lactobacillus chiếm đa số (dạng những que rộng bản, gram-dương) và chủ yếu hoặc hầu hết bị thay thế bằng các typ hình thái của vi khuẩn gồm G.vaginalis và các vi khuẩn kỵ khí. Việc xác định được nhiều tế bào đầu mối nhờ soi tươi và mô tả đặc điểm thành phần vi khuẩn trên bản nhuộm Gram là tiêu chuẩn nhạy cảm, đặc hiệu và khách quan nhất để chẩn đoán bệnh âm đạo ở phụ nữ có các triệu chứng và/hoặc dấu hiệu của tình trạng này.

Việc cố gắng phân lập G.vaginalis, mycoplasma sinh dục hay các vi khuẩn kỵ khí ít có ứng dụng trong chẩn đoán bệnh âm đạo do vi khuẩn vì các vi khuẩn này là thành phần có trong vi khuẩn chí âm đạo ở nhiều phụ nữ không mắc hội chứng này. Tuy nhiên, các kỹ thuật ước lượng tìm mật độ cao G.vaginalis (tương đương $\geq 10^6$ vi sinh vật trên 1 ml) lại được đánh giá cao.

Chế độ điều trị chuẩn đối với bệnh âm đạo do vi khuẩn là dùng metronidazole (500 mg uống, hai lần mỗi ngày trong 7 ngày). Clindamycin (300 mg uống, ngày hai lần trong 7 ngày) cũng có hiệu qủa. Các số liệu mới đây đưa ra là điều trị bôi trong âm đạo kem clindamycin 2% (5g mỗi tối trong 7 tối) hoặc dạng gel metronidazole 0,75% (5g ngày hai lần trong 5 ngày) hiệu qủa tương đương với điều trị đường uống nhưng lại có ít tác dụng phụ hơn. Dùng kem clindamycin bôi âm đạo là cách điều trị lựa chọn đối với phụ nữ có thai bị bệnh âm đạo do vi khuẩn, uống amoxicillin được cân nhắc kỹ trên quan điểm điều trị song ít có hiệu qủa hơn nhiều so với dùng metronidazole hay clindamycin (có lẽ do nó có tác dụng chống Lactobacillus spp. do đó ngăn chặn sự thay đổi các vi khuẩn chí Lactobacillus có tác dụng bảo vệ) và không còn được khuyên dùng nữa. Các kem bôi âm đạo có chứa sulfonamide thường không có tác dụng có lẽ do sulfonamide không có tác dụng chống lại cả G.vaginalis lẫn nhiều loại kỵ khí khác ở âm đạo và không có ứng dụng gì. Điều trị bằng tetracyclin cũng không có hiệu qủa. Không có tài liệu ủng hộ việc dùng các thuốc đường âm đạo hay đường uống chống Lactobacillus spp. trong điều trị bệnh âm đạo do vi khuẩn.

Điều trị cho nam giới là bạn tình của phụ nữ bị bệnh có vẻ không có tác dụng ngăn ngừa tái phát ở các phụ nữ đó và vì vậy không có chỉ định này.

BỆNH NẤM CANDIDA ÂM HỘ-ÂM ĐẠO

Triệu chứng nổi bật trong bệnh nấm candida âm hộ-âm đạo là ngứa âm hộ. Thường không có mùi đặc biệt. thường có viêm quầng âm hộ. Chất tiết âm đạo đặc trưng là màu trắng dây rớt ra quần lót và đôi khi thành mảng như tưa hoặc giống như cục pho mát dính nhầy âm đạo. Nấm Candida albicans chiếm tới 80% các nấm phân lập được từ âm đạo, torulopsis glabrata và các loại khác ít hơn còn candida spp. thì thường xuyên thấy có. Hầu hết các trường hợp bệnh này là hậu qủa của tăng trưởng

https://tieulun.hopto.org

qúa mức các sợi nấm là những khuẩn lạc trước đó có ở âm đạo hay đường tiêu hóa. Tuy nhiên, một số trường hợp bệnh tái phát có thể do lây truyền đường sinh dục từ các khuẩn lạc của nam giới và đôi khi nam giới là bạn tình của phụ nữ bị bệnh sẽ bị viêm da dương vật do nấm biểu hiện có triệu chứng.

Chẩn đoán bệnh nấm candida âm hộ-âm đạo gồm tìm được nấm bằng cách soi hiển vi dịch âm đạo hòa với nước muối hay dung dịch KOH 10% hoặc bằng nhuộm Gram. Nếu thấy giả sợi nấm sẽ làm chắc chắn thêm chẩn đoán viêm âm đạo do nấm candida albicans. Thường còn có các tế bào bạch cầu nhân đa dạng. Soi hiển vi ít nhậy hơn so với nuôi cấy nhưng có tương quan so sánh với triệu chứng tốt hơn. Nuôi cấy thường tìm ra khuẩn lạc cộng sinh ở phụ nữ cần điều trị. Độ pH của chất xuất tiết âm đạo thường dưới 4,5 và không có mùi amin tạo ra khi trộn chất xuất tiết âm đạo với KHO 10%. Viêm âm hộ thường kết hợp với viêm âm đạo và có thể làm loét bề mặt hay các mép, cần phân biệt với herpes sinh dục hay các nguyên nhân khác gây loét sinh dục.

Trong hầu hết các trường hợp điều trị chống nhiễm nấm candida âm đạo chỉ chỉ định khi bệnh nhân có triệu chứng, nếu bệnh nhân có các dấu hiệu của viêm âm hộ-âm đạo hoặc nếu tìm được các tế bào viêm hay giả sợi nấm. Điều trị thường là bôi kháng sinh nhóm imidazole vào âm đạo (như miconazole hay clotrimazole) trong 3 đến 7 ngày. Gần đây có bán các thuốc này không cần đơn đã làm giảm giá thành và giúp điều trị cho các phụ nữ bị viêm âm hộ-âm đạo do nấm được dễ dàng thuận lợi hơn. Tuy nhiên, các triệu chứng bệnh không đặc hiệu và việc tự chữa nhiễm nấm theo dự đoán có thể làm chậm việc phát hiện và điều trị một số nhiễm trùng khác nghiêm trọng hơn. Vì vậy việc tự điều trị nên hạn chế đối với những phụ nữ có các triệu chứng cổ điển mà trước đó đã có những đợt bị viêm âm hộ-âm đạo do nấm để được thầy thuốc có kinh nghiệm theo dõi. Điều trị liều duy nhất bằng fluconazole (150 mg) cũng có hiệu qủa và được nhiều người bệnh ưa dùng. Điều trị đường uống kéo dài hoặc thành đợt định kỳ bằng fluconazole hay betoconazole có thể chỉ định cho những trường hợp tái diễn thường xuyên hoặc đặc biệt nặng hoặc cho những người không đáp ứng với điều trị trong âm đạo hay điều trị với điều trị liều uống duy nhất. Những bệnh nhân cần được xác định tìm đái tháo đường hoặc nhiễm HIV, tuy các bệnh hệ thống đó ít khi thể hiện bằng nhiễm nấm candida âm hộ-âm đạo tái phát. Điều trị cho bạn tình thường không cần, tuy nhiên hiệu qủa điều trị còn chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Viêm cổ tử cung nhầy-mủ là tình trạng viêm của biểu mô hình trụ và dưới biểu mô màng trong cổ tử cung và của biểu mô hình trụ tiếp nối bao phủ bên trong ở tư thế lạc chỗ trong cổ tử cung lộ ngoài. Viêm cổ tử cung nhầy-mủ ở phụ nữ có thể coi là "người bạn tình lặng lẽ" gây viêm niệu đạo ở nam giới vì bệnh thường gặp và cũng do cùng những tác nhân gây bệnh như nhau nhưng lại khó nhận biết hơn rất nhiều. Đây là hội chứng chủ yếu hay gặp nhất của STD ở phụ nữ, có thể là dấu hiệu báo trước hoặc là chính các dấu hiệu của bệnh viêm nhiễm tiểu khung và ở phụ nữ có thai có thể dẫn đến các biến chứng sản khoa. Việc cải thiện sự nhận biết và điều trị hội chứng này cần được chi tiết cụ thể thành công tác chống STD_s. Viêm cổ tử cung nhầy mủ chủ yếu do *C.trachomatis* gây nên và đôi khi do *lậu cầu*, tỷ lệ tương ứng mắc các bệnh do các vi khuẩn này tùy thuộc vào tỷ lệ hiện mắc trong cộng đồng. Tuy nhiên, tới một nửa số trường hợp không liên quan gì đến các vi khuẩn này và hiện cần được coi là ngẫu phát. Trên lâm sàng có thể phân biệt hội chứng này với viêm cổ tử cung do HSV, loại do HSV gây các ổ tổn thương trên cả biểu mô vảy ở cổ tử cung lẫn biểu mô trụ.

Chẩn đoán dựa trên việc tìm thấy chất xuất tiết nhầy mủ từ lỗ cổ tử cung hoặc tăng số lượng bạch cầu nhân đa dạng trên phiến đàn nhuộm Gram hay nhuộm Papanicolaou chất nhầy cổ tử cung. Nội mạc cổ tử cung lạc chỗ và chảy máu nội mạc tử cung khi lấy ngoáy bông nhẹ nhàng là các dấu hiệu thường gặp ở viêm cổ tử cung nhầy mủ do C.trichomatis. Có thể nhận thấy màu của chất nhầy cổ tử cung trên bông ngoáy trắng; nếu có màu vàng chứng tỏ có các

https://tieulun.hopto.org

bạch cầu nhân đa dạng. Chất nhầy cần được lăn phết dày trên phiến kính để nhuộm Gram. Mỗi vi trường trên phiến kính khi soi cần xác định xem có chứa chất nhầy cổ tử cung không, gồm có các tế bào biểu mô vảy của âm đạo hay vi khuẩn âm đạo. Nếu có 30 tế bào nhân đa dạng hoặc nhiều hơn trên 1000 tế bào của vi trường thì có thể nghĩ đến viêm cổ tử cung. Hình thái các tế bào viêm điển hình trên phiến đàn nội mạc cổ tử cung đôi khi được các nhà giải phẫu bệnh nghĩ đến nhiễm chlamydia. Tuy nhiên những dấu hiệu đó chưa đủ đặc hiệu để đảm bảo chính xác chẩn đoán nhiễm chlamydia, để xác định chính xác cần xét nghiệm đặc hiệu.

Viêm cổ tử cung mủ-nhầy đòi hỏi phải điều trị kháng vi khuẩn. Chẩn đoán căn nguyên cần thiết để hướng dẫn xử trí cho các đôi bạn tình nhưng điều trị cho những nam giới của các cặp này cần ngay từ đầu phải chống lại hầu như tất cả các vi khuẩn gây ra hội chứng này trong khi chờ kết qủa xét nghiệm.

Ở những nơi mà cả lậu và nhiễm Chlamydia là thường gặp thì điều trị cần gồm chế độ điều trị hiệu qủa chống lậu bằng một liều đơn, như ceftriaxone (125 mg tiêm bắp) sau đó doxycyclin (100 mg uống, ngày hai lần trong 1 tuần). Khi có chống chỉ định doxycyclin có thể tiếp tục bằng erythromycin kiềm hay muối stearat (500 mg, ngày bốn lần trong 7 ngày). Ofloxacin (300 mg uống, ngày hai lần trong 7 ngày) là một chế độ lựa chọn có hiệu qủa cả đối với lậu lẫn với nhiễm chlamydia. Ở những nơi lậu ít phổ biến hơn nhiễm chlamydia thì bắt đầu điều trị bằng chống nhiễm chlamydia thôi (thí dụ chế độ dùng doxycyclin, erythromycin hay azithromycin). Azithromycin liều duy nhất 1,0g uống có thể thay thế bằng đợt dùng doxycyclin hay erythromycin trong 7 ngày nhưng không áp dụng được đối với lậu. Một (hay nhiều) bạn tình của phụ nữ bị bệnh cũng cần được kiểm tra và dùng chế độ điều trị tương tự đã chọn dùng cho người phụ nữ đó cho đến khi kết qủa xét nghiệm cho phép thay đổi điều trị. Viêm cổ tử cung do lậu được chẩn đoán bằng nuôi cấy bệnh phẩm lấy từ cổ tử cung. Khi bệnh phẩm cổ tử cung được cán bộ chuyên môn có kinh nghiệm xem xét thì mặc dù nhuộm Gram là một xét nghiệm không nhạy cảm nhưng đặc hiệu cho nên nếu tìm thấy các song cầu gram-âm trong tế bào thì vẫn chứng tỏ có bệnh lậu mặc dù kết qủa nuôi cấy âm tính. Độ nhậy của một lần cấy nội mạc cổ tử cung đối với lậu cầu là 80 đến 90 phần trăm. Nhiễm chlamydia cổ tử cung có thể xác định bằng nuôi cấy, tìm kháng nguyên, thử nghiệm ADN hay xét nghiệm phóng đại ADN (xem chương riêng).

Lạc chỗ cổ tử cung Viêm cổ tử cung cần được phân biệt với *lạc chỗ cổ tử cung*, loại này dễ bị nhầm với "sướt cổ tử cung". Lạc chỗ có nghĩa là có biểu mô trụ một lớp dày lan từ nội mạc cổ tử cung ra tận ngoại cổ tử cung. Khi có lạc chỗ, lỗ cổ tử cung có thể có nhầy trong hoặc đặc thành cục nhưng thường không có mủ nhầy màu vàng. Soi âm đạo thấy biểu mô nguyên vẹn chứ không bị loét, lạc chỗ thường tìm thấy ở tuổi dậy thì sớm và giảm dần do thay thế biểu mô trụ lạc chỗ bằng loạn sản biểu mô vảy. Dùng thuốc tránh thai dạng uống làm kéo dài hoặc tái hiện lạc chỗ. Không nên đốt để làm hết lạc chỗ. Lạc chỗ có thể làm cổ tử cung nhạy cảm dễ hơn với *lậu cầu* hoặc với *C. trachomatis* do tiếp xúc với vùng biểu mô trụ rộng hơn. Đáng nói hơn cả là lạc chỗ có thể làm tăng nhạy cảm với nhiễm HIV. Nếu như viêm cổ tử cung nhầy mủ có nhiều tĩnh mạch thì vùng lạc chỗ lại bị phù nề và dễ bị thương tổn gây chảy máu khi thông ngoáy. Ngoài ra, phù cổ tử cung có thể làm lỗ cổ tử cung lộn ra làm rộng thêm bề mặt của lạc chỗ.

BỆNH VIÊM KHUNG CHẬU (PID) là một hội chứng bao gồm nhiều dạng phối hợp của viêm nội mạc tử cung, viêm vòi trứng và viêm phúc mạc vùng chậu do nhiễm trùng đi lên đường sinh dục thường là do viêm cổ tử cung do lậu hay do chlamydia và/hoặc do bệnh âm đạo do vi khuẩn lan ngược lên cao. PID và hậu qủa của nó chủ yếu tác động lên những phụ nữ trẻ và ở tuổi dậy thì có hoạt động tình dục, mà tối ít nhất 90% số các trường hợp bị bệnh là do mắc phải. Tuy nhiên trên lâm sàng đôi khi bệnh biểu hiện nặng khi có áp xe vòi trứng hay viêm phúc mạc còn hầu hết các trường hợp PID cấp tính lại khá nhẹ, thậm chí biểu hiện lâm sàng không rõ rệt nhưng những trường hợp đó lại làm tổn thương vòi trứng rất rõ mà được biểu hiện là những phụ nữ bị sẹo dính vòi trứng hay vô sinh hoặc chửa

https://tieulun.hopto.org

ngoài tử cung thường không có tiền sử PID hay đau ở vùng chậu mà xét nghiệm tìm chlamydia âm tính. Do đó, thầy thuốc lâm sàng cần sớm nghi ngờ PID trong chẩn đoán phân biệt đau bụng nhẹ hay thậm chí đau bụng không đáng kể ở phụ nữ trẻ tuổi. Cách tiếp cận là tăng nghi ngờ PID khi phụ nữ trẻ bị cảm thấy đau vùng hố chậu kèm theo sốt, tăng bạch cầu hoặc tăng tốc độ lắng hồng cầu.

Tỷ lệ các trường hợp bị bệnh do lậu cầu gần đây giảm xuống ở nhiều nước công nghiệp phát triển phản ánh bằng xu hướng giảm tỷ lệ mắc nhiễm trùng do lậu nói chung. C.trachomatis vẫn là nguyên nhân thường gặp gây PID ở nhiều nước. Nhiều tác nhân gây bệnh khác tham gia vào PID, gồm M.hominis và các loại vi khuẩn chí âm đạo kỵ khí được tìm thấy trong bệnh âm đạo vi khuẩn. Các tài liệu mới đây cũng đưa ra rằng thụt rửa âm đạo là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với nhiễm trùng khung chậu dẫn lên. PID được bàn luận chi tiết trong một chương riêng.

CÁC VẾT LOÉT Ở BỘ PHẬN SINH DỤC. Tỷ lệ mới mắc và căn nguyên của các vết loét ở bộ phận sinh dục là rất khác nhau giữa các vùng trên thế giới (bảng 18-4). Ở Châu Á và Châu Phi, các vết loét sinh dục gặp nhiều như bệnh lậu ở các phòng khám STD, hạ cam là nguyên nhân thông thường nhất còn herpes sinh dục thì khá hiếm gặp. Ở các nước công nghiệp phương tây, các vết loét sinh dục ít gặp hơn rõ rệt so với viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung nhầy-mủ và viêm âm đạo; herpes sinh dục là nguyên nhân hay gặp nhất còn hạ cam lại khá ít gặp. Giang mai là thể loét sinh dục thường gặp thứ hai ở hầu hết các vùng trên thế giới cho nên bao giờ cũng cần phải tiến hành loại trừ khả năng có giang mai. Bệnh hột xoài (bệnh Nicolas-Favre) và bệnh u hạt bẹn rất hiếm gặp ở Bắc Mỹ và Châu Âu. Các nguyên nhân khác gây loét sinh dục gồm bệnh nấm candida và mụn cơm sinh dục do chấn thương thường được nhận ra dễ dàng, các bệnh da lây truyền không qua đường tình dục.

Chấn thương là một nguyên nhân không hay gặp gây loét sinh dục trừ khi có tiền sử rõ ràng bị thương kèm chảy máu. Hạ cam, giang mai, herpes sinh dục đều có ảnh hưởng tăng hiệu qủa lây truyền đường tình dục và nhiễm HIV. Hơn nữa, các vết loét sinh dục, đặc biệt là hạ cam và giang mai lại hay gặp nhất ở quần thể dân sống ở thành thị có tình trạng kinh tế xã hội thấp kém và tỷ lệ cao là mại dâm và nghiện chích ma túy, đây chính lại là các yếu tố nguy cơ của nhiễm HIV. Vào cuối những năm 1980 ở Mỹ đã lan tràn hạ cam và giang mai thành dịch bệnh trong quần thể dân cư này, tuy nhiên tỷ lệ đó đã giảm vào đầu những năm 1990.

Bảng 18-4. Nguyên nhân của bệnh loét sinh dục ở các nước công nghiệp và các nước đang phát triển vùng nhiệt đới.

Chẩn đoán	Tỷ lệ trường hợp	
	Các nước công nghiệp	các nước đang phát triển vùng nhiệt đới
Herpes sinh dục	50-70	0-10*
Giang mai	10-20	10-20
Hạ cam	0-10+	50-60
Bệnh u hạt bẹn	<1	<1‡
Các bệnh khác/chưa rõ	10-20	10-30

* Tỷ lệ vết loét sinh dục do HSV tỏ ra tăng lên cũng như tỷ lệ hiện mắc của nhiễm HIV đang tăng lên ở các nước đang phát triển.

+ Biến đổi lớn, có thể tới >25% trường hợp ở một số thành phố ở Mỹ trong các đợt bùng phát hạ cam.

‡ Bệnh u hạt bẹn có tỷ lệ cao hơn ở một số vùng địa lý (như Nam Phi, Tây Australia, Papua Tân Ghi nê và tiểu lục địa Ấn Độ).

Ở các nước công nghiệp, chẩn đoán phân biệt các vết loét sinh dục thường gồm herpes sinh dục, giang mai và hạ cam. Các biểu hiện lâm sàng phát hiện được đôi khi là biểu hiện cuối cùng (thí dụ có các mụn nước do herpes) và phát hiện lâm sàng kết hợp với các cân nhắc dịch tễ có thể hướng dẫn bắt đầu điều trị trong khi chờ kết qủa tiếp theo. Thế nhưng hầu hết các vết loét sinh dục không được chẩn đoán trên lâm sàng. Điều rõ ràng là loại trừ giang mai bằng các xét nghiệm huyết thanh học thích hợp đối

https://tieulun.hopto.org

với mọi trường hợp. Mọi vết loét, trừ những vết loét đặc trưng rất cao đối với HSV, đều cần được xem xét trên màn tối hoặc bằng xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp tìm xoắn khuẩn giang mai. Phương tiện bổ sung một số chất có thể áp dụng trong phân lập Haemophilus ducreyi.

Trong xử trí các vết loét sinh dục nên tiến hành theo những hướng dẫn chung sau đây:

Tổn thương điển hình của herpes sinh dục. Ở các nước công nghiệp là nơi khả năng bị herpes cao thì chẩn đoán lâm sàng là herpes sinh dục có thể có căn cứ nếu có những mụn nước hay mụn mủ điển hình hoặc nếu có một đám nhiều vết loét đau mà trước đó là các tổn thương dạng mụn nước-mụn mủ. Những biểu hiện lâm sàng đó là đủ điển hình và được xác định chẩn đoán bằng phân lập được HSV, tìm được chất hóa học miễn dịch của virus hoặc bằng xét nghiệm huyết thanh học đặc hiệu typ có kết qủa. Xét nghiệm huyết thanh học đối với giang mai cần được thực hiện không phải với mục đích chẩn đoán ban đầu mà được chỉ định để sàng lọc mọi bệnh nhân được chẩn đoán STD lần đầu.

Các vết loét sinh dục cấp tính khác. Biểu hiện ngoài của tổn thương sinh dục do herpes biến đổi rất nhiều và chỉ trừ trường hợp giống như đã mô tả rõ ở trên còn lại cần phải làm xét nghiệm đặc hiệu tìm HSV. Cần cố gắng phân lập được HSV bằng nuôi cấy hoặc xác định miễn dịch hóa học các kháng nguyên của HSV hay các chất liệu di truyền, các xét nghiệm huyết thanh học đặc hiệu có thể có lợi trong một số trường hợp nhưng những loại test huyết thanh học hiện có trên thị trường lại không phân biệt được kháng nguyên của hai typ HSV và được ứng dụng rất ít. Các phương pháp tế bào học (chế bản Tzanck được nhuộm Wright-Giemsa hay papanicolaou) để tìm các tế bào đa nhân nhiễm HSV là rất nhậy trừ khi có các mụn nước được coi là bằng chứng chẩn đoán bệnh loét sinh dục. Cần cố gắng phân lập H.ducreyi nếu vết loét sinh dục gây đau và sưng hạch bẹn làm có hiện tượng chuyển sóng hoặc ban đỏ bên trên; nếu hạ cam có nhiều trong cộng đồng; nếu người bệnh có nguy cơ cao bị hạ cam (thí dụ thông qua tiêm chích ma túy hay "crack" cocain hay thông qua mua bán dâm) hoặc nếu người bệnh mới có tiếp xúc tình dục ở vùng có dịch hạ cam (thí dụ một nước đang phát triển hay một số thành phố ở Bắc Mỹ), hạch sưng to, có chuyển sóng thì cần được chọc hút để cấy và nhuộm Gram để tìm H.ducreyi và vi khuẩn sinh mủ. Cần loại trừ giang mai bằng soi dưới nền tối và xét nghiệm huyết thanh học và về sau nên nhắc lại sau 1 đến 2 tuần nếu kết qủa bước đầu âm tính và nếu không xác định được chẩn đoán khác.

Tổn thương điển hình đối với giang mai. Nếu tổn thương có mọi gợi ý cho giang mai (như không đau, không nhậy cảm, cứng) hoặc có các lý do dịch tễ để nghi ngờ giang mai (như mới có tiếp xúc) thì cần tiến hành soi trên nền tối và làm xét nghiệm huyết thanh học nhanh. Nếu kết qủa âm tính và bệnh nhân được theo dõi và tránh sinh hoạt tình dục thì cần hai lần soi trên nền tối trong những ngày trước khi tiến hành điều trị còn xét nghiệm huyết thanh học thì cần được nhắc lại sau 1, 2 và 6 tuần sau đó. Nhuộm huỳnh quang miễn dịch trực tiếp tìm xoắn khuẩn là đáng tin cậy và cần tiến hành nếu không có chuyên gia có kinh nghiệm làm được soi trên nền tối.

Loét sinh dục mạn tính Khi vết loét sinh dục kéo dài hơn diễn biến thông thường đối với herpes (2 đến 3 tuần) hoặc hạ cam hay giang mai (tới 6 tuần) và không hết sau điều trị chống vi khuẩn theo hội chứng thì khi đó ngoài việc tiến hành các xét nghiệm thông thường đối với herpes, giang mai và hạ cam còn cần chỉ định sinh thiết để loại trừ bệnh u hạt bẹn, carcinoma và các bệnh ngoài da không phải hoa liễu khác, cần làm xét nghiệm tìm HIV nếu như herpes sinh dục kéo dài, mạn tính vì khi nhiễm HIV thì herpes sinh dục dai dẳng do giảm số lượng tế bào CD_4.

Lý tưởng nhất là chưa điều trị đối với loét sinh dục chừng nào chưa chẩn đoán xong. Tuy nhiên đôi khi đối với loét sinh dục cấp tính thì cần điều trị hội chứng ngay lập tức (sau khi đã lấy các bệnh phẩm cho các xét nghiệm cần thiết) chẳng hạn khi cho rằng bệnh nhân có thể sẽ bỏ không quay lại điều trị. Trong những trường hợp đó cần bắt đầu điều trị rộng rãi gồm tiêm 2,4 triệu đơn vị benzathine penicillin G để phòng có khả năng bị giang mai tiên

https://tieulun.hopto.org

phát. Cần chỉ định điều trị theo kinh nghiệm ngay đối với hạ cam nếu bệnh nhân có tiếp xúc ở vùng có dịch bệnh hạ cam và đặc biệt nếu hạch lympho tại chỗ có biểu hiện nghi ngờ của bệnh. Điều trị kịp thời bằng acyclovir được chỉ định cho những bệnh nhân bị những đợt đầu herpes sinh dục hay hậu môn trực tràng. Cuối cùng là có thể phải chỉ định điều trị theo kinh nghiệm thuốc chống vi khuẩn nếu vết loét dai dẳng và chẩn đoán vẫn không rõ ràng sau 1 đến 2 tuần theo dõi và cần cố gắng làm lại chẩn đoán tìm herpes, giang mai và hạ cam.

VIÊM TRỰC TRÀNG, VIÊM TRỰC-ĐẠI TRÀNG, VIÊM TIỂU-ĐẠI TRÀNG VÀ VIÊM TIỂU TRÀNG. Viêm trực tràng lây do hoạt động tình dục hay viêm khu trú ở màng nhầy trực tràng là hậu qủa của tiêm nhiễm trực tiếp vào trực tràng bởi các tác nhân gây STD điển hình. Trái lại với viêm nhiễm lan từ trực tràng lên đại tràng (viêm trực-đại tràng) là tình trạng liên quan đến cả ruột non và ruột già (viêm tiểu-đại tràng) hay liên quan chỉ đến ruột non (viêm tiểu tràng) lại là hậu qủa của sự nuốt phải các tác nhân gây bệnh đường ruột điển hình thông qua tiếp xúc tình dục liên quan đến tiếp xúc phân-miệng. Đau hậu môn-trực tràng và chất xuất tiết trực tràng dạng nhầy mủ hay có máu gợi nghĩ tới viêm trực tràng hoặc viêm trực tràng-đại tràng. Viêm trực tràng thường liên quan với mót rặn (làm hay muốn đại tiện nhưng không phải là bị tiêu chảy) và táo bón, trong khi đó viêm đại tràng-trực tràng và viêm tiểu tràng-đại tràng lại thường gây tiêu chảy thực sự. Trong cả ba loại bệnh đó nếu soi trực tràng thường thấy màng nhầy bị viêm, có chất xuất tiết và dễ dàng bị chảy máu (đó là "test lau" dương tính). Có thể thấy các đốm xuất huyết hay vết loét màng nhầy. Lấy chất xuất tiết làm xét nghiệm vi sinh và nhuộm Gram. Soi đại tràng xích ma hay soi đại tràng nếu có thể được thì nên làm không cần thụt sẽ thấy viêm khu trú ở trực tràng (khi bị viêm trực tràng) hoặc lan ra ít nhất cũng tới đại tràng xích ma (khi bị viêm đại-trực tràng).

Hầu hết các trường hợp nhiễm trùng đường ruột lây truyền đường tình dục trước đây là ở người nam đồng tính luyến ái. Trong thế kỷ AIDS thấy tăng lên đáng kể cả về khía cạnh lâm sàng lẫn căn nguyên số trường hợp nhiễm trùng đường ruột ở nam đồng tính luyến ái. Số lượng nhiễm trùng đường ruột do vi khuẩn gây bệnh không bắt buộc tăng lên nhanh trong số những người bị AIDS. Trong khi đó số lượng nhiễm trùng đường ruột lây truyền đường tình dục (như mô tả dưới đây) lại giảm đi rất nhanh vì các hành vi tình dục có nguy cơ cao đã giảm trong nhóm này.

Hầu hết các trường hợp viêm trực tràng là do lậu cầu, HSV hay C. trachomatis; chúng lây nhiễm qua giao hợp đường hậu môn-trực tràng. Giang mai kỳ đầu và kỳ hai cũng có thể gây tổn thương hậu môn hay hậu môn-trực tràng có hoặc không có triệu chứng. Viêm trực tràng do lậu cầu hoặc do các chủng thường gặp của C.trachomatis điển hình gây tổn thương chủ yếu ở màng nhầy trực tràng đoạn dưới và các nếp gấp hậu môn, về lâm sàng có biểu hiện nhẹ, không có biểu hiện toàn thân. Trái lại, viêm trực tràng do HSV tiên phát và viêm trực-đại tràng do những chủng của C. trachomatis có thể gây bệnh hột xoài thì lại thường gây đau nhói hậu môn-trực tràng và gây sốt. Trong bệnh hột xoài hay giang mai có thể có các vết loét quanh hậu môn và sưng hạch bẹn, chủ yếu do HSV. Đau rễ dây thần kinh cùng thường biểu hiện bằng bí đái, giãn cơ co thắt hậu môn hay táo bón thường gặp trong viêm trực tràng tiên phát do herpes. Soi đại tràng xích ma thường thấy viêm loét trực tràng trong cả bệnh herpes lẫn bệnh hột xoài nhưng có thể thấy các tổn thương mụn mủ nước vẫn nguyên vẹn trong herpes hậu môn-trực tràng. Trong herpes, sinh thiết màng nhầy trực tràng thấy vết loét nhỏ và có thể thấy thể vùi trong nhân hay viền lympho bào quanh mạch máu. Đối với bệnh hột xoài, sinh thiết cho thấy các đám áp xe điển hình ở vách, các u hạt và các tế bào khổng lồ-nhờ đó mà phân biệt với các biểu hiện của bệnh Crohn. Giang mai cũng có thể gây u hạt trực tràng, thường kết hợp với thâm nhiễm tương bào hay các tế bào đơn nhân khác.

Tình trạng có tiêu chảy và đau bụng chướng hoặc đau thắt không kèm với các triệu chứng hậu môn-trực tràng và kết hợp với soi đại tràng xích ma và soi trực tràng có kết qủa bình thường là viêm

https://tieulun.hopto.org

ruột non (viêm tiểu tràng) hoặc viêm đại tràng trên. Ở nam giới đồng tính luyến ái không nhiễm HIV, viêm tiểu tràng khu trú ở ruột non thường là do G.lamblia. Viêm đại tràng-trực tràng lây truyền đường tình dục chủ yếu là do campylobacter spp., Shigella spp. hay E.histolytica.

NHIỄM PAPILLOMAVIRUS NGƯỜI VÀ MỤN CƠM SINH DỤC. Mụn cơm sinh dục và nhiễm papillomavirus người (HPV) đã được biết đến từ lâu nhưng là một tình trạng lành tính. Tuy nhiên, do có bằng chứng chứng tỏ một số chủng của HPV như typ 16, 18 và 31 là có liên quan chặt chẽ với (và có thể là nguyên nhân trực tiếp) loạn sản vừa và nặng biểu mô vảy và dẫn tới ung thư ở cổ tử cung, trực tràng, âm hộ, âm đạo và dương vật; do đó nhiễm virus này hiện nay được coi là một trong những STD_S quan trọng nhất. Số lần đến khám vì lý do mụn cơm sinh dục được ước tính khoảng trên 1,2 triệu lần mỗi năm ở Mỹ. Thế nhưng hầu hết nhiễm HPV lại không biểu hiện rõ lâm sàng và đòi hỏi xét nghiệm nhậy cao mới tìm được HPV (thí dụ phản ứng chuỗi polymerase) cho thấy rằng hầu hết nam và nữ trẻ tuổi đến khám STD đều có nhiễm HPV sinh dục, thường không có biến đổi rõ rệt trên lâm sàng. Điều trị nhiễm HPV hiện còn chưa có kết qủa thỏa đáng, các biện pháp như phá bỏ condyloma bằng áp lạnh hay các chất hóa học hoặc gây độc tế bào hoặc bằng ngoại khoa đều không giải quyết được tình trạng nhiễm dưới lâm sàng ở các mô lân cận. Hơn thế nữa, mục đích trước mắt của điều trị mụn cơm sinh dục là mục đích thẩm mỹ cho nên điều trị lại nên là biện pháp bảo tồn. Mặc dù mụn cơm sinh dục so với các STD khác chưa phải là bệnh tiền phát trước loạn sản cổ tử cung rõ rệt (vì các typ của HPV thường gây mụn cơm sinh dục không phải là typ có thể gây loạn sản rõ rệt hay ung thư xâm nhập) nhưng phụ nữ bị bất kỳ bệnh STD nào cũng nên được khám sàng lọc định kỳ bằng xét nghiệm tế bào học cổ tử cung.

VIÊM KHỚP CẤP TÍNH. Hội chứng viêm khớp - viêm da do lậu cầu và hội chứng Reiter là những thể hay gặp nhất của viêm khớp cấp tính ở người trưởng thành trẻ tuổi hoạt động tình dục. Hai hội chứng này cần được phân biệt với nhau và phân biệt với các thể viêm khớp nhiễm khuẩn khác, với nhiều bệnh liên quan đến lắng đọng phức hợp miễn dịch, với viêm khớp do tinh thể, với viêm khớp dạng thấp cấp tính và với các bệnh lý do thấp khác ít gặp như bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Nhiễm màng não cầu-huyết, nhiễm trùng Yersinia, bệnh sarcoid và giang mai là những nguyên nhân hiếm gặp khác gây viêm khớp cấp tính ở người trưởng thành trẻ tuổi.

Bằng nuôi cấy hay bằng phương pháp hóa miễn dịch đặc hiệu mà tìm thấy lậu cầu trong dịch khớp, máu, tổn thương ở da hay dịch não tủy thì có thể chẩn đoán nhiễm lậu cầu lan tỏa. Viêm khớp do lậu cầu vẫn có nhiều khả năng dù các xét nghiệm đó không tìm được lậu cầu nếu như phát hiện được lậu cầu từ một vị trí tổn thương của niêm mạc của người bệnh hay bạn tình của người đó và nếu có các tổn thương ở da điển hình dạng mụn mủ hay xuất huyết và phân bố trước chủ yếu ở các chi. Những trường hợp nghi ngờ hay chắc chắn bị nhiễm lậu cầu lan tỏa cần được điều trị kịp thời bằng kháng sinh chống lại lậu cầu và không bị kháng lậu cầu như ceftriaxone.

Hội chứng Reiter gặp rải rác (đôi khi lây truyền đường tình dục) và thường đi sau nhiễm chlamydia và trong thế sau lỵ thì thường đi sau nhiễm Yersinia, Campylobacter hay Shigella spp. Có tài liệu công bố có đợt bệnh dịch của thể sau lỵ.

VIÊM GAN VIRUS B, CYTOMEGALOVIRUS, VIRUS HƯỚNG LYMPHO T NGƯỜI. Virus viêm gan B (HBV) và cytomegalovirus (CMV) được vận chuyển trong máu và ẩn ở các chất tiết sinh dục nên có thể lây truyền qua đường tình dục và chu sinh cũng như qua tiếp xúc với máu. Lây truyền đường tình dục và chu sinh chủ yếu với virus hướng lympho T ở người typI (HTLV-I) trong khi đó lây truyền do tiêm chích ma túy ở người nghiện lại chủ yếu với HTLV-II. HTLV-II còn gây vụ dịch địa phương ở trong một số bộ lạc thổ dân Mỹ. Mọi tác nhân trên đều gây nhiễm tiên phát, thường không có triệu chứng, dẫn tới nhiễm trùng mạn tính hay tiềm tàng và có tiềm năng gây biến chứng hoặc lây truyền trong nhiều năm mà không hề được nhận biết.

https://tieulun.hopto.org

Nhiễm HBV lây truyền đường tình dục vẫn còn là một vấn đề rất hay gặp ở nam giới đồng tính luyến ái hoặc luyến ái lưỡng tính cho đến tận giữa những năm 1980 và lây do tiếp xúc đường tình dục ở nam giới đến nay vẫn còn tới 5-10 phần trong trong số người lớn nhiễm HBV ở Mỹ. Khoảng 25% trường hợp viêm gan B ở người lớn hiện nay được cho là lây truyền khác giới và 30% do dùng chung kim tiêm chích ma túy. Đường lây nhiễm không rõ trong 35-40% số trường hợp, trong đó nhiều trường hợp có thể do đường tình dục. Viêm gam B là bệnh STD duy nhất có thể có vaccin và hiện nay ở Mỹ được áp dụng rộng rãi cho trẻ nhỏ và các đối tượng đích là những thanh niên trong cộng đồng có nguy cơ cao, những người có nhiều bạn tình hoặc bị các bệnh STD_S, bạn tình của họ bị viêm gan B cấp tính và bạn tình của những người mang kháng nguyên bề mặt viêm gan B nhưng xét nghiệm huyết thanh âm tính.

Sự tiếp xúc tình dục là cách lây truyền quan trọng nhất đối với CMV ở một số nơi, trong số phụ nữ đến khám STD lần đầu có huyết thanh âm tính thì tỷ lệ mới mắc hàng năm theo biến đổi huyết thanh là 8 đến 30 phần trăm, CMV là nguyên nhân hay gặp nhất gây bất thường về phát triển thần kinh bẩm sinh và gây tỷ lệ bệnh tật nguy hiểm đối với bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch tế bào do HIV, khối u ác tính hay do hóa trị liệu. Chỉ đến khi có được vaccin có hiệu qủa thì việc dự phòng lây truyền CMV đường tình dục mới không còn là vấn đề quan tâm.

HTLV-I là virus dịch địa phương, lây truyền đường tình dục ở nhiều vùng tại khu vực Caribê, Mỹ La Tinh, Châu Á và Châu Phi và có liên quan với bệnh bạch cầu tế bào T cũng như với bệnh liệt nhẹ co cứng nhiệt đới (HTLV-I-liên quan bệnh não tủy). HTLV-II thấy có ở 15 đến 20 phần trăm số người nghiện tiêm chích ma túy ở Mỹ. Hậu qủa lâm sàng của nhiễm virus này còn chưa được xác định rõ.

DỰ PHÒNG VÀ KIỂM SOÁT STD_S

Việc kiểm soát STD_S do vi khuẩn thường xuyên phụ thuộc vào chẩn đoán và điều trị sớm. Tính cấp tính của STD_S do virus chưa chữa được đòi hỏi phải nhấn mạnh việc giáo dục sức khỏe và tăng cường sức khỏe là biện pháp khuyến khích dùng bao cao su và hạn chế các hành vi tình dục có nguy cơ cao. Các sinh viên y khoa và thầy thuốc cần được đào tạo về khai thác tiền sử tình dục, xác định được giới hạn mà người bệnh của họ (đặc biệt là thanh niên và người trưởng thành trẻ tuổi) có thể có nguy cơ bị STD_S, và biết cách tư vấn cho người bệnh một cách thỏa đáng. Giáo dục công cộng và tư vấn cá nhân cần được bắt đầu sớm từ tuổi thanh thiếu niên và cần nhấn mạnh đến hành vi tình dục có trách nhiệm (kiêng tránh, giữ cho mối quan hệ hài hòa); dùng bao cao su đối với người không kiềm chế được hoạt động tình dục hài hòa; tránh các hoạt động tình dục gây chất thương như giao hợp hậu môn; nhận biết được các triệu chứng và dấu hiệu sớm của STD_S và hiểu được tầm quan trọng cần điều trị sớm khi có các triệu chứng và dấu hiệu đó.

Việc có được kỹ năng lâm sàng trong nhận biết, chẩn đoán và điều trị STD_S là cực kỳ cần thiết đối với công tác phòng lây truyền STD và đề phòng biến chứng, các test sàng lọc bệnh lậu, nhiễm chlamydia, giang mai và nhiễm HIV cũng như xét nghiệm tế bào học cổ tử cung cần được làm rộng rãi và được thầy thuốc khu vực làm cho quần thể dân cư có nguy cơ cao. Thí dụ ở vùng Tây Bắc nước Mỹ, chương trình quốc gia chẩn đoán sàng lọc chlamydia đã tiến hành ở trên 150 gia đình và đã xác định làm giảm được tỷ lệ mắc chlamydia từ 10 xuống còn 5 phần trăm trong 5 năm từ 1987 đến 1992. Từ đó, đầu năm 1993 các vùng khác cũng áp dụng chương trình tương tự đối với các bệnh STD có thể đề phòng được. Các sở y tế cũng cung cấp các dịch vụ chất lượng cao ở các phòng khám STD và sàng lọc đối với nhóm nguy cơ cao; sở y tế còn có trách nhiệm giám sát STD và phối hợp với các biện pháp kiểm soát đối tượng đích đòi hỏi sự cố gắng và phối hợp của thầy thuốc trong từng trường hợp đăng ký. Nhận biết các bạn tình của người nhiễm bệnh chính là sự liên kết trách nhiệm của người bệnh và của thầy thuốc. Ở hầu hết các cộng đồng, sở y tế khu vực thường hỗ trợ nỗ lực đối với các trường hợp bị giang mai, một số trường hợp lậu và các trường hợp nhiễm HIV đang ngày càng tăng lên.

https://tieulun.hopto.org

19. BỆNH VIÊM VÙNG TIỂU KHUNG

ĐỊNH NGHĨA. Thuật ngữ *Bệnh viêm vùng tiểu khung* PID (pelvic inflammatory disease) thường quy về nhiễm khuẩn ngược dòng từ nội mạc tử cung và/hoặc từ các vòi trứng. Nhiễm khuẩn trong tử cung có thể là tiên phát (xảy ra bột phát và thường lan truyền theo đường sinh dục) hoặc thứ phát sau một số thủ thuật ngoại khoa tử cung (ví dụ, nong và nạo thai, đặt các dụng cụ tử cung hoặc chụp buồng tử cung-vòi trứng) hoặc sau đẻ. Viêm nội mạc tử cung hoặc viêm nội mạc-cơ tử cung rất hay xảy ra sau mổ đẻ.

Trong thời gian mang thai PID ít gặp. Sang tuần thai thứ 7 lỗ thông giữa tử cung-vòi trứng được bít lại và ở tuần thai 12-15 túi ối trở nên áp gần vào cổ tử cung làm khóa chặt buồng tử cung. Bởi vậy nhiễm khuẩn ngược dòng trong tử cung trước tuần thai thứ 12 có thể có kết hợp (có thể là nguyên nhân hoặc là hậu qủa) viêm nội mạc tử cung và sảy thai tự nhiên, trong khi đó nhiễm khuẩn ngược dòng sau tuần thai 12 có thể gây viêm túi ối. Hiếm khi nhiễm khuẩn lan thứ phát vào tiểu khung từ các ổ viêm phụ cận như viêm ruột thừa, viêm hồi tràng, viêm túi thừa hoặc phát tán theo đường máu như bệnh lao; hoặc như một biến chứng hiếm của một số bệnh nhiệt đới như bệnh sán máng.

PID bột phát có thể phân loại thành các thể mạn tính và cấp tính. PID mạn tính do lao hiện ít gặp ở các nước công nghiệp phát triển. Tuy nhiên các thể PID bán cấp hoặc mạn tính do Chlamydia trachomatis là vẫn còn hay gặp.

Hiện nay PID là một thuật ngữ được sử dụng để chỉ các trường hợp nhiễm khuẩn bột phát cấp tính ngược dòng từ cổ tử cung hoặc âm đạo. Chẩn đoán lâm sàng PID là không chính xác. Sinh thiết nội mạc tử cung cùng với soi ổ bụng cho phép chẩn đoán từ viêm cổ tử cung riêng rẽ đến viêm nội mạc tử cung, viêm vòi trứng, viêm phúc mạc tử cung, viêm vòi trứng, viêm phúc mạc tiểu khung, viêm phúc mạc toàn bộ, viêm vùng quanh gan hoặc áp xe tiểu khung. Trong chương này thuật ngữ PID được sử dụng để chỉ một hội chứng lâm sàng bao gồm mối trạng thái bệnh lý trên đây; thuật ngữ viêm vòi trứng chỉ hạn hẹp cho những trường hợp có viêm các vòi trứng được khẳng định bằng mô bệnh học hoặc bằng mắt nhìn thấy. Việc phân biệt giữa viêm nội mạc tử cung và viêm vòi trứng là cần thiết vì sau viêm vòi trứng hay có hậu qủa lâu dài. Những hậu qủa này bao gồm vô sinh do tắc vòi trứng hai bên, dính quanh vòi, chửa ngoài tử cung do tổn thương vòi không tắc, đau mạn tính vùng tiểu khung và PID tái phát nhiều lần.

Bảng 19-1. Các vi khuẩn vùng cổ tử cung và âm đạo thường gây PID cấp tính.

Vi khuẩn gây bệnh thuộc vùng cổ tử cung	Khuẩn chí âm đạo
N.Gonorrhoeae	***Vi khuẩn kỵ khí***
C.Trachomatis	Prevotella
	spp., Peptostreptococci
	Mobiluncus spp.,
	Actinomyces spp.
	Vi khuẩn không bắt buộc
	Enterobacteriaceae,
	H-influenzae, G.vaginalis,
	Nhóm B streptococcus.
	Mycoplasma
	M.hominis
	U.Urealyticum

BỆNH CĂN. Trong các nghiên cứu, bệnh căn của PID là rất đa dạng bởi nó liên quan đến cách chọn bệnh nhân cũng như phương pháp luận. Theo trình bày trên bảng 19-1, các vi khuẩn thường gây PID cấp tính bao gồm các khuẩn, hay gặp trong viêm cổ tử cung (Neisseria gonorrhoeae và C.trachomatis) và các khuẩn vẫn vốn được xem là khuẩn chí thường có tại âm đạo.

Ở Mỹ, trong nghiên cứu hợp tác đa trung tâm, vào những năm 70 lậu cầu phân lập được ở 44% phụ nữ bị PID cấp. Tại Seattle từ 1980 đến 1990 N. gonorrhoeae và C. trachomatis gặp ở 85% bệnh nhân có chẩn đoán xác định là viêm vòi trứng và viêm nội mạc tử cung, trong đó lậu cầu nhiều gấp 2 lần so với chlamidia. Tuy nhiên, tại các nước scandinavia nơi mà bệnh lậu được kiểm soát tốt hơn trong những thập kỷ gần đây nhiễm khuẩn nội mạc

https://tieulun.hopto.org

tử cung do lậu cầu chiếm tỷ lệ thấp dần trong số phụ nữ bị PID, trong khi đó nhiễm khuẩn do Chlamydia là vẫn hay gặp. Nhìn chung PID thường gắn với lậu cầu ở những nơi mà tỷ lệ bệnh lậu còn cao như ở các nước đang phát triển, ở các khu nghèo trong thành phố của các nước phát triển. Trong một số nghiên cứu về PID, trong số những người có bệnh phẩm lấy từ cổ tử cung dương tính đối với N. gonorrhoeae thì 2/3 là dương tính đối với khuẩn này theo bệnh phẩm lấy từ nội mạc tử cung, phúc mạc và vòi trứng. Tương tự, nghiên cứu trên phụ nữ với chẩn đoán PID chắc chắn cho thấy C.trachomatis (xác định bằng cấy hoặc nhuộm soi huỳnh quang miễn dịch) nếu thấy ở vùng cổ tử cung thì cũng sẽ thấy nhiều hơn ở nội mạc tử cung hoặc vòi trứng.

Trong các nghiên cứu ở Mỹ trên bệnh nhân PID, trong số các khuẩn phân lập được từ các bệnh phẩm lấy từ dịch phúc mạc hoặc vòi trứng qua soi ổ bụng, có tỷ lệ khác nhau giữa các vi khuẩn kỵ khí, kỵ khí tùy tiện (nhất là các chủng Prevolella, pepto streptococci, Escherichia coli, nhóm streptococci B) và các Mycoplasma sinh dục (genital mycoplasmas) chủ yếu theo tỷ lệ khoảng 1/4 - 1/3. Các khuẩn âm đạo này có thể gặp trên các phụ nữ bị lậu hoặc chlamydia, cũng như trên các bệnh nhân không có. Vai trò của khuẩm âm đạo trong viêm vòi trứng có thể được đánh giá qúa cao trong những nghiên cứu dựa vào cấy bệnh phẩm lấy ra từ hút dịch túi cùng hoặc hút nội mạc tử cung. Đây là những thủ thuật mà qúa trình lấy bệnh phẩm có thể nhiễm khuẩn chí từ âm đạo. Tuy nhiên các bệnh phẩm thu được qua soi ổ bụng cũng chứa khuẩn kỵ khí và kỵ khí tùy tiện ở một số bệnh nhân bị PID. Rất khó xác định chính xác loại vi khuẩn ở từng bệnh nhân PID vì thường có nhiễm khuẩn hỗn tạp, khó lấy bệnh phẩm từ chính vòi trứng và cần các kỹ thuật vi sinh phức tạp để xác định phân loại vi khuẩn gây bệnh đa dạng liên đới.

Nói chung, các đợt PID cấp đầu tiên thường là do N.gonorrhoeae và/hoặc C.trachomatis gây ra, nhưng các vi khuẩn truyền bệnh theo đường tình dục này lại ít liên đới với các đợt tái phát của PID cấp, các đợt viêm ở những người đặt dụng cụ tử cung, các đợt viêm sau các thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị nội tử cung. Những thủ thuật này thường dẫn đến nhiễm khuẩn ngược dòng bởi một số thành phần thuộc vi khuẩn chí âm đạo.

DỊCH TỄ HỌC. Khoảng giữa những năm 70 ở Mỹ số trường hợp PID hàng năm là khoảng 850.000. Ở Mỹ PID không phải là một bệnh phải báo cáo theo dõi của các bác sĩ ở khu vực tư nhân và tình hình ở bệnh viện cho phép nhận định tỷ lệ PID tăng lên trong khoảng từ giữa những năm 60 đến giữa những năm 70 sau đó thì giảm xuống. Trong quãng 1982 - 1990 việc nhập viện do PID cấp tính giảm xuống, nhưng tỷ lệ khám tại các cơ sở bác sỹ thì vẫn ổn định trong giai đoạn đó. Điều tra quốc gia về tăng trưởng gia đình năm 1988 cho thấy 11% phụ nữ đã được điều trị PID.

PID cấp hầu như là một bệnh dành riêng cho các phụ nữ hoạt động tình dục mạnh. Nguy cơ mắc của phụ nữ còn hoạt động tình dục có thể cao hơn so với phụ nữ già. Ngoài yếu tố tuổi trẻ, các yếu tố nguy cơ quan trọng khác bao gồm: tiền sử viêm vòi trứng, tiền sử mới đây có thụt âm đạo và sử dụng các dụng cụ đặt âm đạo nhất là vòng Dalkon. Trong hầu hết các nghiên cứu, nguy cơ tương đối bị PID trong số những người có đặt dụng cụ tử cung là cao hơn ở những người chưa sinh đẻ so với những người đã đẻ và cao nhất trong những tháng đầu tiên sau đặt. Trong số những người có đặt dụng cụ tử cung nguy cơ bị PID tăng rõ ở những đối tượng có nhiều bạn tình. Mặt khác, phụ nữ dùng thuốc tránh thai đường uống có nguy cơ bị PID thấp hơn. Phương pháp tránh thai bằng màng chắn cũng phòng được PID vì nó làm giảm nguy cơ nhiễm chlamydia và lậu cầu. Triệt sản bằng thắt vòi trứng làm giảm (nhưng không loại bỏ hoàn toàn) nguy cơ bị viêm vòi trứng do nó ngăn chặn lan truyền của vi khuẩn theo lòng ống vào vòi.

BỆNH SINH. Các yếu tố có khả năng ảnh hưởng tới sự lan truyền của lậu cầu và chlamydia từ cổ tử cung vào nội mạc tử cung và nội mạc vòi trứng bao gồm dịch nhầy vùng cổ chịu ảnh hưởng của estrogen (mỏng), vi khuẩn gắn theo tinh trùng để xâm nhập vào vòi trứng, đặt dụng cụ tử cung, thụt âm đạo và kinh nguyệt, khởi điểm xuất hiện các triệu chứng của PID liên quan với bệnh lậu và chlamydia thường xảy ra trong hoặc ngay sau thời kỳ kinh nguyệt. Trong nghiên cứu in vitro nuôi cấy với cơ quan là vòi trứng, các lậu cầu gắn vào bề mặt của các tế bào

https://tieulun.hopto.org

bài tiết hình trụ (chứ không phải là các tế bào có nhung mao) của nội mặc vòi. Các roi của lậu cầu và có thể cả các protein bề mặt khác có vai trò trong việc gắn này. Sau đó lậu cầu đi vào trong các tế bào bài tiết theo cách thức nhập bào. Chúng đi qua tế bào và có thể cả giữa các tế bào, vượt qua màng nền của tế bào để thâm nhập vào tổ chức liên kết dưới nhầy. Chuyển động của nhung mao dừng lại, các tế bào nhung mao mặc dù không bị tổn thương trực tiếp bởi lậu cầu nhưng bị tróc ra khỏi màng nhầy trong qúa trình trên: đây là yếu tố dẫn tới hệ qủa là các vòi trứng trở nên nhạy cảm hơn về mặt bội nhiễm bởi các vi khuẩn khác. Hiện cũng chưa rõ là việc mất các tế bào nhung mao này có tái hồi được không in vivo. Nội độc tố và peptidoglycan lậu cầu, một số cytokin dường như phối hợp trong PID có đặc tính kháng mạnh penicillin và ít thuộc vào thể Arg-Hyx-Ura auxotype so với các chủng gây lậu không có biến chứng.

Nghiên cứu trên cơ quan cấy (vòi trứng) cho thấy C.trachomalis cũng tác động lên các tế bào trụ của vòi trứng nhưng ít gây tổn hại lên cơ quan hơn. Có thể trong bệnh sinh viêm vòi trứng do Chlamydia phản ứng của cơ thể chủ là quan trọng hơn so với độc tính trực tiếp của các sản phẩm vi khuẩn. Trong viêm ổ tử cung nhầy-mủ do chlamydia (MPC-chlamydial mucopurulent cervicitis) kết qủa sinh thiết cho thấy có chlamydia trong các tế bào hình trụ; thâm nhập bạch cầu trung tính vào biểu mô hình trụ, thâm nhập vào dưới nhầy và màng đệm các tương bào, bạch cầu lympho, mô bào và các bạch cầu trung tính; các đám kết dính lymphoid chứa các tế bào lympho chuyển dạng. Sinh thiết nội mạc tử cung thông thường trên những phụ nữ sau xác định có MPC do chlamydia cho thấy có viêm nội mạc tử cung trong khoảng 1/2 số trường hợp. Mặc dù viêm nội mạc tử cung xác định bằng cách thức này đôi khi có thể kèm tăng nhạy cảm tử cung, rong kinh bất thường, tăng bạch cầu, nhưng các dấu hiệu đau bụng, sốt cũng như dấu hiệu tăng nhạy cảm phần phụ thường không có; do vậy làm bỏ sót bản chất dưới lâm sàng của nhiều trường hợp nhiễm khuẩn chlamydia tại đường sinh dục trên. Hiện vẫn chưa biết trong số những người bị viêm nội mạc tử cung thì tỷ lệ có viêm vòi trứng là bao nhiêu bởi vì soi ổ bụng chỉ có thể tiến hành khi có thêm các triệu chứng và dấu hiệu gợi ý về viêm vòi trứng. Tuy nhiên trong số phụ nữ bị MPC do chlamydia và các triệu chứng, dấu hiệu đòi hỏi như trên thì kết qủa sinh thiết nội mạc tử cung và soi ổ bụng cho thấy đa phần là có cả hai: viêm nội mạc tử cung và viêm vòi trứng. Phương pháp miễn dịch huỳnh quang trực tiếp cho phép phát hiện chlamydia trong các tế bào biểu mô hình trụ của nội mạc tử cung và vòi trứng. Sinh thiết nội mạc tử cung thường thấy thâm nhiễm bạch cầu trung tính trong biểu mô và tương bào trong màng đệm, những phát hiện này cũng thấy trong viêm nội mạc tử cung do lậu cầu nhưng không thấy trong nội mạc tử cung lành (không nhiễm khuẩn).

Những thay đổi viêm khác tương tự như những thay đổi ở cổ tử cung cũng thấy ở nội mạc tử cung trong nhiễm chlamydia. Thực nghiệm gây nhiễm vòi trứng ở loài gặm nhấm bậc thấp đã gây ra viêm vòi trứng cấp mức độ vừa và tróc nhung mao. Những biến đổi này là tạm thời và đảo ngược được. Tuy nhiên nếu thực nghiệm tiêm nhiễm vòi trứng tiến hành sau khi đã tiêm nhiễm nhiều lần vòi trứng hoặc cổ tử cung thì viêm vòi trứng sẽ xảy ra nặng hơn, tiến triển tới cả loét quanh vòi. Hiện tượng này cho phép giả định rằng trong đường sinh dục nữ, cũng như ở trong mắt, việc tiếp xúc nhiều lần với C.tracho matis dẫn tới viêm và tổn thương tổ chức nặng hơn.

Cơ chế bệnh sinh của PID do mycoplasma hoặc các vi khuẩn kỵ khí hoặc kỵ khí tùy tiện âm đạo khác còn ít được nghiên cứu. Có thể do nguyên nhân là các vi khuẩn âm đạo khác trong PID thường gây bệnh ở vòi trứng trên những phụ nữ vốn đã tổn thương vòi bởi các vi khuẩn lây truyền tiên phát theo đường tình dục (N. gonorrhoae hoặc C.trechomatis). Các vi khuẩn và mycoplasma gây PID tìm thấy tại âm đạo thường xuyên hơn và với nồng độ lớn trong viêm âm đạo không đặc hiệu, có dữ liệu dịch tễ cho thấy chính bản thân viêm âm đạo không đặc hiệu là một yếu tố nguy cơ của PID (cũng như vệ sinh răng miệng kém là yếu tố nguy cơ của viêm phổi hô hấp).

Một số các yếu tố khác do thầy thuốc như nong, nạo hoặc mổ đẻ làm tăng nguy cơ PID ở những phụ nữ đã có nhiễm khuẩn nội mạc cổ tử cung do lậu cầu và chlamydia. Kết qủa mới đây cho thấy trong

https://tieulun.hopto.org

số những phụ nữ mổ đẻ, sự có mặt của viêm âm đạo không đặc hiệu làm tăng rõ nguy cơ viêm nội mạc tử cung sau đẻ.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Viêm vòi trứng do lao. Khác với viêm vòi trứng không do lao, bệnh lao sinh dục thường xảy ra ở phụ nữ già: khoảng một nửa bệnh nhân là ở thời kỳ sau mãn kinh. Trong một nghiên cứu lớn về các trường hợp ở Thụy Điển, 38% bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh lao trước đấy. Các dấu hiệu thường biểu hiện nhất là rong kinh bất thường, đau (bao gồm cả thống kinh) và vô sinh. Khám tiểu khung bằng tay thấy hầu hết là bình thường, khoảng ở 1/4 là sờ thấy các khối phần phụ. Phương pháp chẩn đoán thông dụng nhất là sinh thiết nội mạc tử cung, nó cho thấy các hạt lao và thường kèm theo kết qủa cấy khuẩn dương tính.

Viêm vòi trứng không do lao. Tiến triển của các triệu chứng một cách kinh điển là bắt đầu bằng ra khí hư âm đạo dạng nhầy-mủ do viêm cổ tử cung (có thể có kết hợp đái khó do viêm niệu đạo hoặc đau trực tràng-hậu môn, cảm giác mót rặn, bài tiết trực tràng và chảy máu do viêm trực tràng) tiến tới đau bụng vùng giữa và chảy máu âm đạo do viêm nội mạc tử cung; tiếp theo là đau bụng dưới hai bên và tiểu khung do viêm các vòi trứng kèm buồn nôn và nôn; dấu hiệu thành bụng cứng tăng dần do viêm phúc mạc. Một số bệnh nhân có đau bụng lan tỏa do viêm phúc mạc toàn bộ hoặc đau mạn bụng trên bên phải dạng đau màng phổi do viêm quanh gan. Sự khác biệt về triệu chứng ở các bệnh nhân khác nhau còn có thể liên quan với nguyên nhân của PID.

Khởi bệnh của PID kết hợp UPI điển hình là từ từ, có thể trước đó đã có khí hư âm đạo nặng mùi đặc trưng cho bệnh do vi khuẩn. Khởi bệnh của PID do lậu cầu thường cấp tính hơn so với PID do chlamydia theo như một số (nhưng không phải là tất cả) các nghiên cứu; cả hai đều thường kết hợp với chu kỳ kinh nguyệt.

Đau bụng thường là nhức nhối, âm ỉ, trong một số trường hợp không có đau hoặc đau không điển hình, những thay đổi viêm có thể thấy trong những lần làm các thủ thuật không liên quan như thắt vòi trứng hoặc soi ổ bụng vì vô sinh chẳng hạn. Chảy máu tử cung bất thường có thể xuất hiện trước hoặc đồng thời với đau bụng trong 40% các trường hợp PID, các triệu chứng của viêm niệu đạo xảy ra ở 20%, còn các triệu chứng của viêm đại tràng đôi khi cũng có thể thấy ở những bệnh nhân bị nhiễm lậu cầu hoặc chlamydia.

Khám bằng dụng cụ mỏ vịt cho thấy có viêm cổ tử cung dạng nhầy-mủ trong đa số các trường hợp bị PID do lậu và chlamydia.

Khám bằng tay phát hiện thấy tăng nhạy cảm đáy tử cung do viêm nội mạc tử cung hoặc đau phần phụ bất thường do viêm vòi trứng (thường là) hai bên. Sưng nề phần phụ có thể sờ thấy ở khoảng một nửa số phụ nữ bị viêm vòi trứng cấp, còn đánh giá phần phụ ở những bệnh nhân có đau rõ là rất khó, thậm chí ngay cả với bác sĩ có kinh nghiệm. Nhiệt độ lúc đầu $30^{O}C$ chỉ gặp ở khoảng 1/3 số bệnh nhân bị viêm vòi trứng cấp do vậy dấu hiệu sốt ít giá trị.

Các xét nghiệm labo có thể cho thấy tăng tốc độ lắng máu ở 75% trường hợp, tăng bạch cầu ngoại vi ở khoảng 60% bệnh nhân bị viêm vòi trứng cấp.

Trong các nghiên cứu ở Thụy Điển, soi hiển vi tiêu bản dịch âm đạo tươi cho thấy có hơn một bạch cầu đa nhân trên một số tế bào biểu mô âm đạo hoặc có những dấu hiệu của viêm âm đạo không điển hình có ở tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán khẳng định viêm vòi trứng qua soi ổ bụng. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu ở Mỹ vẫn có nhiều ngoại lệ.

Một số biểu hiện lâm sàng của PID cấp có tương quan với yếu tố bệnh căn. Ví dụ khởi điểm của viêm vòi trứng là liên quan với kinh nguyệt ở những phụ nữ bị nhiễm lậu và chlamydia. Những phụ nữ bị viêm vòi trứng do lậu hoặc chlamydia là trẻ hơn rõ so với các phụ nữ bị viêm vòi trứng thể khác. Theo nghiên cứu ở Thụy Điển, những phụ nữ bị viêm vòi trứng do chlamydia phối hợp thường không có đau nhưng có các triệu chứng vừa phải và dai dẳng hơn nhiều, ít sốt hơn so với những người bị viêm vòi trứng do lậu. Có thể cho rằng bên cạnh các trường hợp viêm vòi trứng có triệu chứng do chlamydia và được nhận biết, có một số lượng tương tự các trường hợp viêm vòi trứng không đau dưới lâm sang, do chlamydia và không được nhận biết. Do vậy viêm vòi trứng dưới lâm sàng, mạn tính hoặc tái phát do chlamydia

https://tieulun.hopto.org

có thể là nguyên nhân chủ đạo gây vô sinh ở phụ nữ.

PID kết hợp với IUD trở nên hiếm từ khi vòng Dalkon bị loại khỏi thị trường. Thể PID này thường không đau, ít kèm sốt nhưng hay sờ thấy khối phần phụ so với PID trong những trường hợp không có đặt dụng cụ tử cung.

Viêm quanh gan và viêm quanh ruột thừa. Các dấu hiệu của viêm quanh gan bao gồm đau và tăng nhạy cảm mạn bụng trên dạng đau màng phổi, thường khu trú vùng hạ sườn phải và gặp ở 3-10% số phụ nữ bị PID cấp. Khởi điểm các triệu chứng của viêm quanh gan xảy ra trong hoặc sau khi bắt đầu các triệu chứng của PID và có thể biểu hiện trội hơn các dấu hiệu đau bụng dưới, dẫn tới chẩn đoán sai như viêm túi mật. Trong khoảng 5% các trường hợp viêm vòi trứng cấp, soi ổ bụng sớm phát hiện thấy các biểu hiện viêm từ mức độ phù nề và tấy đỏ bao gan cho tới tiết dịch kèm dính tơ huyết giữa lá thành và lá tạng của phúc mạc. Nếu điều trị muộn, soi ổ bụng cho thấy tình trạng dính dày đặc dạng "sợ dây đàn violon" trên bề mặt gan; chính những đặc điểm này gây triệu chứng đau ở vụng hạ sườn phải lúc nghỉ hoặc lúc vận động (lực treo dựa vào các đám dính). Mặc dù viêm quanh gan (còn gọi là hội chứng Fitz-Hugh-Curtis) từ lâu vốn chỉ gán cho PID do lậu cầu, nhưng những nghiên cứu mới đây cho thấy phần lớn các trường hợp là kết hợp với viêm vòi trứng do chlamydia. Ở bệnh nhân viêm vòi trứng do chlamydia nồng độ kháng thể vi miễn dịch huỳnh quang trong huyết thanh kháng C. trachomatis là cao hơn rõ khi có viêm quanh gan so với khi không có điều đó có thể giả định rằng nhiễm khuẩn chlamydia nhiều lần dẫn đến viêm quanh gan.

Các dấu hiệu phát hiện thấy khi khám bao gồm đau khi ấn vùng hạ sườn phải, đau vùng phần phụ và viêm cổ tử cung. Những dấu hiệu này có mặt thậm chí cả ở những bệnh nhân mà các bệnh cảnh chưa gợi tới viêm vòi trứng.

Các xét nghiệm về chức năng gan luôn gần như bình thường, bởi qúa trình viêm chủ yếu nằm ở bao gan, ít đụng chạm tới nhu mô. Chụp túi mật theo đường uống cho thấy túi mật không hoạt động nhưng siêu âm vùng bụng trên-phải cho kết qủa bình thường. Khi có viêm cổ tử cung dạng nhầy-mủ và đau tiểu khung ở một phụ nữ trẻ, đau vùng bụng trên phải bán cấp dạng đau màng phổi, còn kết qủa siêu âm túi mật bình thường thì cần chẩn đoán là viêm quanh gan.

Viêm quanh ruột thừa (viêm màng ngoài ruột thừa, không ảnh hưởng tới các lớp khác của thành ruột) gặp ở khoảng 5% số bệnh nhân bị mổ cắt ruột thừa nghi do viêm và nó có thể là một biến chứng của viêm vòi trứng do lậu cầu hoặc chlamydia.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán và điều trị sớm là rất cần thiết nhằm hạn chế tối thiểu tình trạng sẹo dính vòi trứng. Phải điều trị thích hợp ngay cả khi chẩn đoán còn chưa dứt khoát. Chậm điều trị có thể đẩy nhanh qúa trình sẹo dính vòi trứng bởi vậy tốt hơn hết là nên nghiêng về phía chẩn đoán qúa và điều trị qúa. Mặt khác cần phải phân biệt giữa viêm vòi trứng và các bệnh lý khác vùng hố chậu, nhất là các cấp cứu ngoại khoa như viêm ruột thừa và chửa ngoài tử cung.

Không có biểu hiện lâm sàng và labô nào là chính xác hơn soi ổ bụng trong chẩn đoán viêm vòi trứng, do vậy không nên ngần ngại sử dụng phương pháp này cho tất cả các trường hợp nghi ngờ viêm vòi trứng. Phần lớn bệnh nhân PID cấp là có đau bụng dưới tối thiểu trong 3 tuần, đau vùng tiểu khung khi khám bằng tay, biểu hiện rõ nhiễm khuẩn đường sinh dục dưới (ví dụ số bạch cầu vượt qúa các tế bào khác trong dịch âm đạo). Khoảng 60% những bệnh nhân như vậy là có viêm vòi trứng qua soi ổ bụng. Trong số bệnh nhân với những biểu hiện trên, nếu nhiệt độ đo ở trực tràng trên $38^{O}C$, sờ thấy khối phần phụ, tăng lắng máu trên 15mm/h thì càng có khả năng có viêm vòi trứng và chẩn đoán xác định tới 80% qua soi ổ bụng nếu có một trong ba biểu hiện thêm này, tới 90% nếu có hai trong ba biểu hiện đó và tới 96% nếu có từ trên 3 biểu hiện thêm. Tuy vậy cũng chỉ 17% bệnh nhân viêm vòi trứng khẳng định qua soi ổ bụng là có tất cả ba biểu hiện thêm ở trên.

Viêm cổ tử cung dạng nhầy-mủ trong PID có thể là nguyên nhân dẫn tới sự có mặt của các bạch cầu trung tính trong dịch âm đạo. Ở những phụ nữ có đau túc ở vùng tiểu khung nếu số bạch cầu càng tăng (≥30% trường hiển vi trong của dịch nhầy cổ tử cung) thì giá trị dự báo của chẩn đoán lâm sàng

https://tieulun.hopto.org

về PID cấp càng tăng.

Ngoài viêm cổ tử cung, một số dấu hiệu lâm sàng khác có thể giúp chẩn đoán PID cấp. Những dấu hiệu này bao gồm: khởi bệnh trùng với kinh nguyệt, tiền sử có chảy máu kinh mới đây, có đặt dụng cụ tử cung, tiền sử viêm vòi trứng cũ, quan hệ với nam giới bị viêm niệu đạo. Tìm thấy bạch cầu đa nhân trong dịch hút từ túi cùng làm tăng khả năng nghi ngờ có viêm vòi trứng. Viêm niệu đạo hoặc viêm trực tràng có thể xảy ra trong nhiễm khuẩn do chlamydia hoặc lậu cầu, nhưng cũng có thể là biểu hiện của nhiễm khuẩn đường niệu hoặc bệnh đường ruột. Buồn nôn và nôn sớm thường thiên về viêm ruột thừa hoặc các rối loạn khác.

Bảng 19-2. Kết quả soi ổ bụng trên bệnh nhân có chẩn đoán lâm sàng dương tính giả và âm tính giả về PID cấp.

Chẩn đoán lâm sàng dương tính giả		Chẩn đoán lâm sàng âm tính giả PID xác định bất ngờ qua soi ổ bụng	
Chẩn đoán qua soi ổ bụng	Tỷ lệ	Chẩn đoán lâm sàng	Tỷ lệ
Viêm ruột thừa cấp	24	U buồng trứng	20
Nội mạc tử cung lạc chỗ	16	Viêm ruột thừa cấp	18
Khối hoàng thể chảy máu	12	Chửa ngoài dạ con	16
Chửa ngoài dạ con	11	Viêm vòi trứng mạn tính	6
Dính tiểu khung đơn thuần	7	Viêm phúc mạc cấp	6
U lành buồng trứng	7	Nội mạc tử cung lạc chỗ	5
Viêm vòi trứng mạn tính	6	U cơ tử cung	5
Các bệnh khác	15	Đau tiểu khung không điển hình	6
		Các bệnh khác	6

Tài liệu: L.Jacobsen và L.Westrom. Am J. Obstet Gynecol 105: 1088, 1969.

Mất kinh thì nên tìm xem có chửa ngoài tử cung không. Các xét nghiệm nhạy cảm về gonadotropin beta-choriotic người thường là dương tính. Siêu âm đồ đôi khi có thể giúp chẩn đoán áp xe vòi trứng hoặc áp xe tiểu khung; siêu âm vòi trứng qua đường âm đạo được thông báo mới đây chỏ thấy tăng đường kính vòi, có dịch trong lòng vòi hoặc dày thành vòi trong viêm vòi trứng (còn cần phải nghiên cứu thêm để khẳng định).

Soi ổ bụng là phương pháp đặc hiệu nhất để chẩn đoán viêm vòi trứng. Mặc dù kết qủa của soi có thể là bình thường nếu qúa trình viêm chỉ khu trú ở nội mạc vòi trứng hoặc nội mạc tử cung, bệnh nhân với chẩn đoán PID nghi ngờ và soi ổ bụng bình thường có tiên lượng tốt hơn và ít (hoặc không có) hậu qủa hơn so với những bệnh nhân có kết qủa soi bất thường. Giá trị tiên quyết và không thể tranh cãi của soi ổ bụng đối với phụ nữ có đau bụng dưới là giúp loại trừ các vấn đề ngoại khoa khác. Bảng 19-2 cho thấy rõ ràng là các rối loạn thường gặp và trầm trọng nhất có thể nhầm lẫn với viêm vòi trứng hầu hết là một bên. Đau hoặc có khối vùng tiểu khung một bên, mặc dù chưa hẳn đã là PID, là chỉ định xác đáng cho soi ổ bụng trừ phi bệnh cảnh lâm sàng cho thấy cần phải mổ ngay. Những bệnh cảnh lâm sàng không đặc trưng như không có nhiễm khuẩn đường sinh dục dưới, mất kinh hoặc không đáp ứng với điều trị thích hợp là những chỉ định khá thường xuyên khác để soi ổ bụng.

Các tiêu chuẩn của soi ổ bụng được sử dụng để chẩn đoán viêm vòi trứng bao gồm (1) tấy đỏ vòi trứng, (2) phù nề vòi trứng và (3) xuất tiết mủ-thanh dịch

https://tieulun.hopto.org

hoặc mảng dính mới, để tiêu trên cấu trúc lông ria hoặc trên bề mặt thanh mạc của vòi trứng.

Sinh thiết nội mạc tử cung là phương pháp khá nhạy cảm và đặc hiệu cho chẩn đoán viêm nội mạc tử cung một khi đã có những biến đổi về phía nội mạc như mô tả ở trên và sự có mặt của viêm nội mạc tử cung là tương quan rõ với sự có mặt của viêm vòi trứng, viêm nội mạc tử cung gặp tối thiểu trên 3/4 phụ nữ bị viêm vòi trứng (khẳng định qua soi ổ bụng) và không gặp ở phụ nữ không bị PID cấp.

Chẩn đoán căn nguyên của PID có thể tiến hành tiếp bằng nuôi cấy và các test khác đối với bệnh phẩm lấy từ phết nội mạc vùng cổ, hút từ buồng tử cung hoặc trong khi thực hiện soi hoặc mổ vùng bụng. Bệnh phẩm lấy từ nội mạc vùng cổ có thể đem nhuộm Gram để phát hiện bạch cầu trung tính và song cầu khuẩn gram âm hoặc đem cấy để tìm N.gonorrhoeae. Độ nhạy cảm của phương pháp nhuộm gram là khoảng 60% và độ đặc hiệu là hơn 95% nếu so với cấy. Bệnh phẩm nội mạc vùng cổ cũng có thể mang xét nghiệm để tìm N.trac homatis bằng các phương pháp cấy, miễn dịch huỳnh quang hoặc xét nghiệm tìm ADN hoặc ARN thuộc chlamydia. Mặc dù sự phân lập được N.gonorrhoeae hoặc C.trachomatis từ vùng cổ vẫn chưa chứng minh được khuẩn nào là có mặt trong đường sinh dục trên, nhưng nó cũng làm cho chẩn đoán về PID có cơ chắc chắn hơn. Chẩn đoán lâm sàng PID của chuyên gia phụ so với soi ổ bụng hoặc sinh thiết nội mạc tử cung chỉ đúng khoảng 60%, nhưng đúng tới 90% nếu có kết qủa cấy dương tính N.gonorrhoeae hoặc C.trachomatis. Trong bệnh PID cấp vẫn chưa rõ tương quan giữa việc phân lập được từ vùng cổ hoặc âm đạo các vi khuẩn kỵ khí hoặc kỵ khí tùy tiện với sự có mặt của các khuẩn này ở đường sinh dục trên, bởi vậy vấn đề này vẫn còn nhiều nghiên cứu chưa được đầy đủ. Giá trị của cấy bệnh phẩm lấy từ cùng đồ hoặc hút dịch buồng tử cung vẫn còn đang tranh cãi vì nguy cơ nhiễm tạp khuẩn âm đạo vào bệnh phẩm. Khi tiến hành soi ổ bụng, bệnh phẩm có thể lấy trực tiếp từ túi cùng hoặc từ lỗ lông ria của vòi, hoặc bằng cách hút dịch từ vòi nếu có viêm vòi mủ. Những bệnh phẩm này đem cấy để xác định khuẩn kỵ khí và tùy tiện cũng như tìm N.gonorrhoeae và C.trachomatis.

ĐIỀU TRỊ. Cần phải cân nhắc nhập viện cho tất cả phụ nữ bị PID, nhất là khi (1) chẩn đoán chưa rõ ràng, (2) các cấp cứu ngoại khoa như viêm ruột thừa và chửa ngoài dạ con vẫn chưa được loại trừ, (3) nghi ngờ có áp xe tiểu khung, (4) tình trạng bệnh nặng không thể quản lý ngoại trú được, (5) bệnh nhân có thai, (6) bệnh nhân ở tuổi niên thiếu (các thiếu niên khó tuân thủ chặt chẽ chế độ điều trị), (7) bệnh nhân được đánh giá là không thể tuân theo hoặc không chịu được chế độ điều trị ngoại viện, (8) bệnh nhân không thấy đáp ứng với điều trị ngoại trú, (9) không theo dõi được về lâm sàng sau 48-72 giờ bắt đầu điều trị kháng sinh. Điều trị cần tập trung vào N.gonorrhoeae, C.trachomatis, các khuẩn gram âm tùy tiện (nhất là E.coli), các khuẩn kỵ khí âm đạo, liên cầu nhóm B. Không một thuốc nào một mình là đủ mạnh để chống lại tất cả các loại vi khuẩn (bảng 19-3). Rất nhiều phối hợp kháng sinh cho phổ kháng khuẩn rộng in vitro nhưng không phải tất cả là đã được đánh giá thỏa đáng về hiệu qủa lâm sàng đối với PID.

Một điều tra mới đây cho thấy việc dùng kháng sinh điều trị PID do bác sĩ chỉ định được cải thiện từ năm 1979 (khi chỉ có 32% bệnh nhân được dùng thuốc chống chlamydia) đến năm 1989 (có 74% bệnh nhân được điều trị trên). Tuy nhiên, trong năm 1989, chỉ có 21% bệnh nhân được điều trị bằng chế độ hai loại thuốc, trong đó có loại chống chlamydia.

Các ví dụ kết hợp thuốc có phổ rộng đối với các tác nhân gây bệnh chính trong PID. Các bác sĩ dùng rộng rãi chế độ điều trị hai thuốc nội viện như sau:

1. Doxycycline 100mg, 2 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch cùng với cefoxitin 2,0g 4lần/ngày, tiêm tĩnh mạch hoặc cefotetan 2,0g tiêm tĩnh mạch cách 12 giờ. Các thuốc này nên dùng tiếp đường tĩnh mạch tối thiểu là 48 giờ sau khi tình trạng bệnh nhân đã cải thiện. Doxycycline nên dùng 100mg tiếp tục theo đường uống, 2 lần/ngày sau khi xuất viện cho đủ 14 ngày điều trị. Phác đồ này có tác dụng tuyệt vời đối với N.gonorrhoeae bao gồm cả chủng tiết penicillinase và C.trachomatis.

https://tieulun.hopto.org

2. Clindamycin 200mg, 8 giờ một lần tiêm tĩnh mạch cùng với gentamycin 2,0mg/kg tiêm tĩnh mạch, sau đó là 1,5 mg/kg, 8 giờ một lần đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các thuốc này phải dùng tiếp tối thiểu 48 giờ sau khi tình trạng bệnh nhân cải thiện. Sau khi xuất viện, dùng tiếp tục doxycycline 100mg, uống 2 lần/ngày trong vòng 14 ngày. Phác đồ này có tác dụng rất tốt đối với các khuẩn kỵ khí và gram âm tùy tiện, và tốt đối với C.trachomatis và N.gonorrhoeae. Doxycycline có công dụng giải quyết cơ bản tình trạng nhiễm khuẩn chlamydia.

Bệnh nhân ngoại trú cũng có thể dùng kháng sinh kết hợp có phổ kháng khuẩn rộng như ceftriaxone 250mg tiêm bắp, sau đó dùng doxycycline 100mg, 2 lần/ngày, trong vòng 14 ngày. Cefoxilin, 2,0g tiêm bắp đồng thời với uống probenecid 1,0g có thể thay thế cho ceftriaxone. Cũng có thể dùng tetracycline với liều lượng 500mg, 4 lần/ngày thay cho doxycycline nhưng như vậy sẽ phải uống nhiều lần trong ngày bất tiện cho điều trị. Một phác đồ điều trị ngoại trú còn cần phải được đánh giá hơn nữa nhưng có phổ kháng khuẩn rộng là ofloxacin 400mg, 2 lần/ngày kèm thêm metronidazole 500mg, 2 lần/ngày hoặc clindamycin 450mg, 4 lần/ngày trong vòng 14 ngày.

Xử trí đối với bạn tình. Tất cả những người có quan hệ tình dục với bệnh nhân bị PID thì nên đi khám để tìm STD và được điều trị ngay tình trạng nhiễm lậu cầu hoặc chlamydia chưa biến chứng. Điều trị PID chưa được coi là thỏa đáng nếu bạn tình vẫn chưa được khám và điều trị.

Theo dõi. Tất cả bệnh nhân điều trị ngoại trú phải được khám lại sau 48-72 giờ điều trị. Những người có đáp ứng điều trị không tốt thì nên nhập viện. Tiến hành cấy tìm N.gonorrhoeae hoặc C.trachomatis để xem hiệu qủa điều trị đến đâu.

Lấy dụng cụ tử cung. Mặc dù vẫn chưa chứng minh được ích lợi của việc loại bỏ dụng cụ tử cung trong đáp ứng kháng sinh trị liệu và ngăn chặn nguy cơ viêm vòi trứng tái phát, người ta vẫn cho rằng nên lấy ra ngay sau khi bắt đầu dùng kháng sinh. Khi đã loại dụng cụ tử cung thì nên khuyên bệnh nhân dùng thuốc tránh thai đường uống.

Phẫu thuật. Giải pháp ngoại khoa đối với viêm vòi trứng thường hiếm khi áp dụng trừ khi tình trạng nhiễm khuẩn trở nên nguy hiểm cho tính mạng như vỡ hoặc đe dọa vỡ ổ áp xe buồng-vòi trứng hoặc cần thủ thuật ngoại khoa để dẫn lưu ổ áp xe. Siêu âm là phương pháp tốt để chẩn đoán và theo dõi áp xe tiểu khung. Nếu tiến hành điều trị ngoại khoa thì thường cũng chỉ cần phẫu thuật bảo tồn. Áp xe tiểu khung thường phải được dẫn lưu bằng đường rạch cùng đồ sau, nếu có viêm phúc mạc lan tỏa thì phải rửa phúc mạc.

TIÊN LƯỢNG. Trong nghiên cứu hợp tác ở Hoa Kỳ, 20% bệnh nhân điều trị PID ngoại trú bằng penicillin tiêm bắp, sau đó dùng ampicillin 10 ngày hoặc dùng đơn độc tetracyclin trong 20 ngày đều thất bại về lâm sàng.

Ở Thụy Điển, theo dõi dài hạn 900 phụ nữ trung bình 8 năm sau điều trị PID có hiệu quả cho thấy các hậu quả muộn gồm vô sinh do tắc vòi trứng hai bên, chửa ngoài dạ con do sẹo vòi trứng không tắc, đau kéo dài vùng chậu và viêm vòi trứng tái phát. Đau kéo dài hơn 6 tháng gặp ở 18% bệnh nhân, vô sinh do tắc vòi trứng gặp ở 17%: 4% các trường hợp có thai là ngoài dạ con tức là gấp khoảng 6 lần so với tần số chung. Tần số vô sinh sau viêm vòi trứng có mối liên quan với tuổi của bệnh nhân, thời gian tồn tại các triệu chứng khi bắt đầu điều trị, mức độ nặng của viêm vòi trứng xác định qua soi ổ bụng và số đợt viêm vòi trứng. Tỷ lệ vô sinh do tắc vòi trứng ở phụ nữ độ tuổi sinh đẻ là 14% đối với phụ nữ 15-24 tuổi, 26% ở độ tuổi 25-34; nguy cơ đối với phụ nữ mọi độ tuổi gộp lại là 11% sau một đợt viêm vòi trứng, 23% sau 2 đợt và 54% sau ≥ 3 đợt. Nguy cơ bị vô sinh sau viêm vòi trứng do lậu cầu là tương tự sau viêm vòi trứng do chlamydia theo một nghiên cứu hồi cứu nhỏ. Nghiên cứu về hậu qủa của PID ở trường tổng hợp Washington thấy sau PID tăng 7 lần nguy cơ chửa ngoài dạ con và 8 lần nguy cơ mổ cắt tử cung.

Mối liên hệ chặt chẽ giữa vô sinh do tắc vòi trứng và sự có mặt, nồng độ kháng thể chống C.trachomatis cũng đã được đưa ra tại một số quốc gia. Trong nhiều nghiên cứu thấy viêm vòi trứng tái diễn gặp ở khoảng 15-25% phụ nữ được điều trị viêm vòi trứng.

https://tieulun.hopto.org

PHÒNG NGỪA. Phòng ngừa PID phụ thuộc trước hết vào kiểm soát hiệu qủa nhiễm khuẩn do lậu cầu và chlamydia. Các phương pháp hiệu qủa bao gồm thay đổi hành vi tình dục, sử dụng biện pháp tránh thai loại chắn, áp dụng dễ dàng các phương pháp chẩn đoán hiện đại và điều trị hiệu qủa bạn tình để tránh lan truyền tiếp. Việc hạn chế sử dụng các dụng cụ đặt tử cung, nhất là ở phụ nữ độc thân, rõ ràng là làm giảm tần số mắc PID. Cũng có khả năng, nhưng chưa được chứng minh, là sử dụng thuốc tránh thai đường uống và tránh thụt rửa âm đạo có thể làm giảm nguy cơ bị PID.

Bảng 19-3. Hoạt tính tương đối của các thuốc kháng sinh thường được sử dụng nhất trong điều trị PID.

	N.gonor	C.trach.	Khuẩn kỵ khí âm đạo		GNR tùy tiện	M.Hominis
			GPC*	GNR+		
Ampicillin/amoxicillin	2+	2+	4+	2+	2+	0
Tetracycline HCL	2+	4+	4+	2+	2+	2+
Doxycycline	2+	4+	4+	3+	2+	2+
Cefoxilin, Cefotetan	3+	0	4+	3+	4+	0
Ceftriaxone	4+	0	3+	2+	4+	0
Gentamycin/Tobramycin	2+	0	1+	0	4+	2+?
Ofloxacin	4+	3+	1+	1+	4+	1+
Clindamycin	1+	3+	4+	4+	0	3+
Metronidazole	0+	0	4+	4+	0	0

* GDC = Cầu khuẩn gram dương (peptostreptococci)

+ GNR = Khuẩn gram âm (GNR kỵ khí bao gồm Prevotella; GNR tùy tiện bao gồm Enterobacteriaceae, H. influenzae.

Chú ý: không một thuốc nào riêng lẻ có hoạt tính trên mọi vi khuẩn, một số kết hợp (cefoxitin + doxycycline; gentamycin+clindamycin, ofloxacin+metronidazole) có hoạt tính hỗ trợ. Hoạt tính tương đối được tính theo bảng từ 0 - 4+.

Các biến chứng của viêm vòi trứng có thể hạ xuống tối thiểu bằng chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời. Mặc dù chưa được chứng minh nhưng có vẻ có lý là kháng sinh phổ rộng, có hiệu qủa trên tất cả các khuẩn gây PID, có thể làm cho tiên lượng tốt hơn. Tương tự, việc nhập viện nhằm đảm bảo nghỉ ngơi và tuân thủ điều trị chặt chẽ có thể cải thiện tiên lượng xa của chức năng vòi trứng. Một nghiên cứu có đối chứng placebo cho thấy liệu pháp chống viêm bằng prednisolone làm rút nhanh những biến đổi viêm nhưng không cải thiện hệ qủa cuối cùng (được xét bằng khả năng mang thai, kết qủa chụp tử cung-vòi trứng hoặc tình trạng đau mạn tính). Tuy nhiên giá trị của liệu pháp chống viêm vẫn còn phải được đánh giá một cách thỏa đáng.

https://tieulun.hopto.org

20. CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN ĐƯỜNG TIỂU VÀ BỆNH VIÊM THẬN-BỂ THẬN

ĐỊNH NGHĨA. Các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính ở đường tiểu có thể chia làm 2 nhóm theo giải phẫu: Nhiễm khuẩn đường tiểu dưới (thấp): viêm niệu đạo, viêm bàng quang, viêm tuyến tiền liệt và nhiễm khuẩn đường tiểu trên: viêm thận-bể thận cấp. Các bệnh nhiễm khuẩn tại các vị trí này có thể xảy ra đồng thời hoặc độc lập với nhau, và có thể không có triệu chứng hoặc có các hội chứng lâm sàng sẽ được mô tả dưới đây.

Về vi sinh học, nhiễm khuẩn đường tiểu hiện diện khi các vi khuẩn gây bệnh được phát hiện trong nước tiểu, niệu đạo, thận hoặc tuyến tiền liệt. Trong phần lớn trường hợp, lượng vi khuẩn $>10^5$/ml nước tiểu giữa giòng được lấy một cách vô khuẩn, thì được xem là có nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, lượng vi khuẩn niệu có ý nghĩa này có thể không có trong một vài trường hợp có nhiễm khuẩn đường tiểu thực. Đặc biệt ở các bệnh nhân có triệu chứng, số lượng vi khuẩn có thể ít hơn (10^2-10^4/ml nước tiểu giữa giòng) có thể kèm theo nhiễm khuẩn. Trong các mẫu nước tiểu được lấy qua chọc hút trên xương mu hoặc qua ống thông bàng quang, thì số lượng vi khuẩn từ 10^2-10^4/ml nói chung được xem như có nhiễm khuẩn. Ngược lại, số lượng khuẩn lạc quá 10^5/ml nước tiểu giữa giòng có khi lại do nhiễm bẩn từ ngoài.

Các nhiễm khuẩn hồi quy sau khi điều trị kháng sinh có thể do chủng vi khuẩn gây bệnh, được chẩn đoán bằng tip huyết thanh, kháng sinh đồ, hoặc tái nhiễm do một chủng mới. Các nhiễm khuẩn hồi quy do cùng một chủng xảy ra trong 2 tuần sau khi ngừng điều trị có thể do nhiễm khuẩn ở thận hoặc tuyến tiền liệt chưa được giải quyết hoặc do các vi khuẩn ở âm đạo chưa được giải quyết, dẫn đến nhiễm khuẩn ở bàng quang.

Các triệu chứng đái khó, đái buốt, đái rắt mà không kèm theo vi khuẩn niệu có ý nghĩa được gọi là hội chứng niệu đạo (urethral syndrome). Mặc dầu được sử dụng một cách rộng rãi, thuật ngữ này thiếu một sự chính xác về giải phẫu, vì nhiều trường hợp của hội chứng niệu đạo là nhiễm khuẩn ở bàng quang. Hơn nữa thường có thể nhận biết được tác nhân gây bệnh ở những bệnh nhân này, cho nên thuật ngữ "hội chứng" được ám chỉ không rõ nguyên nhân, là không thích hợp.

Viêm thận bể thận mạn tính đưa đến viêm thận kẽ mạn tính, là kết quả của nhiễm vi khuẩn ở thận. Nhiều bệnh không phải nhiễm khuẩn cũng có thể gây viêm thận kẽ, về phương diện bệnh học không khác biệt với bệnh viêm thận-bể thận mạn tính.

CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN CẤP TÍNH Ở ĐƯỜNG TIỂU: VIÊM NIỆU ĐẠO, VIÊM BÀNG QUANG VÀ VIÊM THẬN-BỂ THẬN.

DỊCH TỄ HỌC. Về mặt dịch tễ học, các bệnh nhiễm khuẩn đường tiểu cần được phân loại thành các bệnh do thông bàng quang (hoặc nhiễm khuẩn ở bệnh viện) và các bệnh nhiễm khuẩn không do thông bàng quang (hay mắc phải tại cộng đồng). Một phân loại khác: nhiễm khuẩn có triệu chứng và không có triệu chứng. Các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính ở những bệnh nhân không bị thông bàng quang, là rất thường gặp; đặc biệt ở phụ nữ, và ước tính có 6 triệu lượt người đến khám tại phòng khám hàng năm ở Mỹ. Các bệnh nhiễm khuẩn này xảy ra ở 1-3% số học sinh gái và sau đó tăng lên một cách rõ rệt khi bắt đầu hoạt động tình dục ở thanh niên. Tuyệt đại đa số nhiễm khuẩn cấp có triệu chứng xảy ra ở phụ nữ trẻ. Các bệnh nhiễm khuẩn cấp ở đường tiểu có triệu chứng ít gặp ở đàn ông dưới 50 tuổi. Vi khuẩn niệu không có triệu chứng cũng hiếm gặp ở đàn ông dưới 50 tuổi, nhưng lại thường gặp ở phụ nữ 20-50 tuổi. Vi khuẩn niệu không có triệu chứng thường hay gặp ở người già, nam cũng như nữ.

NGUYÊN NHÂN. Nhiều vi sinh vật khác nhau có thể gây nhiễm trùng ở đường tiểu, nhưng hay gặp nhất là các trực khuẩn gram âm. *E.coli* gây bệnh gần 80% trường hợp nhiễm khuẩn cấp tính ở những bệnh nhân không có bất thường hoặc sỏi ở đường tiểu. Các trực khuẩn gam âm khác, đặc biệt là *Proteus và Klebsiella* và đôi khi *Enterobacter*, *Serratia* và *Pseudomonas*, chiếm một tỷ lệ nhỏ hơn của các nhiễm khuẩn không có biến chứng. Những vi khuẩn này làm tăng khả năng nhiễm khuẩn hồi quy và các nhiễm khuẩn phối hợp với các thủ thuật tiết niệu, sỏi hoặc tắc. Chúng đóng vai trò quan trọng trong

https://tieulun.hopto.org

các nhiễm khuẩn ở bệnh viện hoặc do đặt ống thông (xem dưới đây).

Chủng *Proteus* nhờ sản sinh ureaza và chủng Klebsiella qua sản sinh polysaccharides và chất nhầy ở ngoài tế bào, là yếu tố tiền bẩm sinh sỏi và thường được phân lập ở những bệnh nhân bị sỏi tiết niệu. Các cầu khuẩn gam dương đóng vai trò thứ yếu đối với nhiễm khuẩn đường tiểu. Tuy nhiên, *tụ cầu hoại sinh*, loại tụ cầu đề kháng với novobiocin, và coagulase âm tính, chiếm 10-15% trường hợp nhiễm khuẩn cấp tính ở đường tiểu có triệu chứng ở phụ nữ trẻ.

Enterococci và tụ cầu vàng gây nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân bị sỏi thận hoặc bị can thiệp bằng dụng cụ trước đó. Sự phân lập tụ cầu vàng từ nước tiểu gợi lên mối nghi ngờ về nhiễm khuẩn ở thận.

Khoảng 1/3 phụ nữ bị đái khó và đái rắt có số lượng vi khuẩn niệu không có ý nghĩa hoặc hoàn toàn vô khuẩn, được gọi là có hội chứng niệu đạo. Khoảng 3/4 số phụ nữ này có đái mủ, trong khi 1/4 còn lại không có đái mủ và có rất ít bằng chứng nhiễm khuẩn. Ở phụ nữ đái mủ, hai nhóm tác nhân gây bệnh gặp trong đa số trường hợp. Số lượng thấp (10^2-10^4/ml) vi khuẩn gây bệnh đường tiểu như *E.coli, tụ cầu hoại sinh (S.saprophyticus)*, *Klebsiella* hoặc *Proteus* thường được tìm thấy trong các mẫu nước tiểu ở đa số phụ nữ này. Chúng có lẽ là các tác nhân gây bệnh ở những phụ nữ này vì chúng thường được phân lập từ nước tiểu hút qua chọc trên xương mu, thường kết hợp với đái mủ, và đáp ứng với liệu pháp kháng sinh thích hợp ở những phụ nữ khác với các triệu chứng tiết niệu cấp, đái mủ và nước tiểu vô khuẩn (ngay cả chọc hút trên xương mu), các tác nhân gây viêm niệu đạo lây qua đường tình dục như *Chlamydiatrachomatis*, *lậu cầu* và virus herpes là những nguyên nhân quan trọng. Các tác nhân gây bệnh qua đường tình dục này thường gặp ở các phụ nữ trẻ, có hoạt động tình dục với người bạn tình mới. Các virus có thể làm tăng tính cảm thụ của thận đối với các nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm. Ở người, các virus (chẳng hạn cytomegalovirus) thường hay được lấy lại từ nước tiểu mà không có những bằng chứng của một bệnh tiết niệu cấp, mặc dầu một số adenovirus có thể gây bệnh viêm bàng quang xuất huyết. *Candida* và các loại nấm khác có thể sinh trưởng trong nước tiểu của những bệnh nhân phải đặt ống thông hoặc bị bệnh đái tháo đường và ở một số bệnh nhân nhiễm khuẩn cấp có triệu chứng.

BỆNH SINH VÀ NGUỒN NHIỄM KHUẨN.

Đường tiểu cần được nhìn nhận như là một đơn vị giải phẫu đơn độc nối liền bởi một cột nước tiểu liên tục trải dài từ niệu đạo đến thận. Trong đại đa số trường hợp nhiễm khuẩn, vi khuẩn đến được bàng quang qua niệu đạo. Sự đi lên của vi khuẩn từ bàng quang sau đó có thể tiếp tục và có lẽ là đường nhiễm khuẩn ở nhu mô thận thường gặp nhất.

Đường vào âm hộ và niệu đạo xa thường là nơi ở của các chủng liên cầu, diphteroids, lactobacilli và tụ cầu, nhưng không phải của các trực khuẩn gram âm đường ruột, là những vi khuẩn thường gây nhiễm khuẩn đường tiểu. Ở nữ giới có khuynh hướng phát triển viêm bàng quang. Các vi khuẩn đường ruột gam âm lại định cư ở âm đạo, da quanh niệu đạo, và niệu đạo xa trước và trong giai đoạn vi khuẩn niệu. Các yếu tố tiền bẩm cho sự định cư quanh niệu đạo của các vi khuẩn gram âm còn chưa được biết rõ, nhưng có lẽ bao gồm các biến đổi của vi khuẩn chí bình thường ở tầng sinh môn bởi kháng sinh hoặc thuốc chống thụ thai, đặc biệt khi dùng màng ngăn hoặc thuốc diệt tinh trùng. Một số ít vi khuẩn quanh niệu đạo có lẽ vào được bàng quang ở một số phụ nữ một cách dễ dàng do sự xoa bóp niệu đạo trong khi giao hợp. Sau đó nhiễm khuẩn có xảy ra hay không tùy thuộc vào mối tương tác giữa tính gây bệnh của chủng vi khuẩn, mức độ sinh sản và các cơ chế đề kháng tại chỗ và toàn thể của vật chủ.

Trong điều kiện bình thường, vi khuẩn được đưa vào bàng quang bị thanh lọc một cách nhanh chóng. Đó là do một phần tác dụng pha loãng và dội sạch khi đái, một phần do tác dụng kháng khuẩn trực tiếp của nước tiểu và niêm mạc bàng quang. Do nồng độ urê và thẩm thấu cao, nước tiểu trong bàng quang của nhiều người bình thường có thể ức chế hoặc diệt vi khuẩn. Chất tiết của tuyến tiền liệt cũng có tính kháng khuẩn. Các bạch cầu đa nhân trong thành bàng quang hình như cũng có vai trò trong việc làm sạch vi khuẩn. Vai trò của kháng thể được sản xuất tại chỗ còn chưa rõ. Bệnh viêm thận-bể thận theo đường máu phần lớn xảy ra ở những người bị suy yếu do bị bệnh mạn tính hoặc do dùng các thuốc ức chế miễn dịch. Viêm thận-bể thận do tụ

https://tieulun.hopto.org

cầu có thể xảy ra sau nhiễm vi khuẩn máu từ một ổ nhiễm trùng ở da, xương, nội mạc hoặc một nơi nào khác.

CÁC ĐIỀU KIỆN THUẬN LỢI GÂY BỆNH

Giới và hoạt động tình dục: Niệu đạo ở phụ nữ có khuynh hướng đặc biệt cho sự định cư của trực khuẩn gam âm do nó gần hậu môn và ngắn (khoảng 4cm), và sự tận cùng của nó ở dưới môi âm hộ. Việc xoa bóp niệu đạo xảy ra khi giao hợp, là nguyên nhân làm cho vi khuẩn vào bàng quang và hình như rất quan trọng trong cơ chế sinh bệnh nhiễm khuẩn tiết niệu ở phụ nữ trẻ. Việc tiểu tiện ngay sau giao hợp đã làm giảm nguy cơ viêm bàng quang có lẽ do nó thúc đẩy sự tiệt khuẩn được đưa vào trong khi giao hợp. Thêm vào đó, việc sử dụng màng ngăn âm đạo và thuốc diệt tinh trùng đã làm biến đổi một cách đột ngột vi khuẩn chí bình thường ở âm đạo và làm tăng một cách đáng kể sự sinh sản E.coli ở âm đạo và nguy cơ nhiễm khuẩn.

Ở đàn ông, viêm tuyến tiền liệt hoặc tắc niệu đạo do phì đại tuyến tiền liệt là những yếu tố quan trọng đưa đến vi khuẩn niệu.

Đồng tính luyến ái cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ viêm bàng quang, có lẽ liên quan đến giao hợp qua hậu môn.

Thai nghén. Tùy thuộc vào tình trạng kinh tế xã hội, nhiễm khuẩn đường tiểu được phát hiện ở 2-8% số phụ nữ mang thai. Đặc biệt các bệnh nhiễm khuẩn đường tiểu trên có triệu chứng thường xảy ra nhiều hơn trong thời kỳ thai nghén; 20-30% phụ nữ có thai có vi khuẩn niệu không có triệu chứng sẽ trở thành viêm thận-bể thận. Khuynh hướng đưa đến nhiễm khuẩn đường tiểu trên trong khi có thai là do trương lực của niệu quản bị giảm, nhu động niệu quản giảm, và sự bất lực tạm thời của van niệu quản bàng quang trong khi có thai. Thông bàng quang trong và sau khi đẻ cũng làm tăng thêm nhiễm khuẩn. Viêm bàng quang và viêm thận bể thận cũng ít gặp ở những phụ nữ bị nhiễm độc thai nghén. Tỷ lệ đẻ non và tỷ lệ tử vong của trẻ sơ sinh tăng có thể do nhiễm khuẩn đường tiểu trong khi mang thai, đặc biệt ở những người bị nhiễm khuẩn đường tiểu trên.

Tắc đường tiểu. Bất kỳ một cản trở nào cho luồng nước tiểu - do khối u, do hẹp, sỏi hoặc phì đại tuyến tiền liệt - sẽ dẫn đến ứ nước ở thận và tần suất nhiễm khuẩn đường tiểu tăng lên nhiều. Sự bội nhiễm do tắc đường tiểu có thể đưa đến hủy hoại một cách nhanh chóng mô thận. Từ đó, điều hết sức quan trọng khi có nhiễm khuẩn cần phải sửa chữa ngay tổn thương do tắc. Mặt khác, nếu mức độ tắc nhẹ mà nó không tiến triển hoặc phối hợp với nhiễm khuẩn, cần thận trọng khi làm một phẫu thuật điều chỉnh. Việc gây ra nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân như thế có thể làm tổn thương nhiều hơn là cứ để nguyên một sự cản trở nhẹ, mà nó không làm tổn thương chức năng thận đáng kể.

Rối loạn chức năng bàng quang do thần kinh.

Sự trở ngại dây thần kinh chi phối bàng quang như do tổn thương tủy sống, tabes dorsalis (liệt tủy co thắt), xơ cứng nhiều nơi, đái tháo đường hoặc các bệnh khác, có thể phối hợp với nhiễm khuẩn đường tiểu. Nhiễm khuẩn có thể khởi đầu do đặt thông bàng quang và do sự ứ đọng nước tiểu kéo dài trong bàng quang. Một yếu tố phụ thêm thường có ở các bệnh nhân này là sự mất chất khoáng ở xương do bất động, gây tăng canxi niệu, tạo thành sỏi và gây tắc đường tiểu.

Luồng trào ngược bàng quang - niệu quản (hồi lưu BQ-NQ)

Hồi lưu BQ-NQ là luồng trào ngược nước tiểu từ bàng quang vào trong niệu quản, và đôi khi lên đến bể thận. Nó xảy ra trong khi đái hoặc khi tăng áp suất trong bàng quang. Trong thực tế, hồi lưu BQ-NQ có khi có thể chứng minh chuyển động ngược thuốc cản quang hoặc chất phóng xạ. Tuy nhiên, vì sự tiếp nối dịch giữa bàng quang và thận xảy ra thường xuyên trong hệ thống tiết niệu, trong khi nhiễm khuẩn một chuyển động ngược của vi khuẩn có thể xảy ra một cách bình thường mà không phát hiện được bằng kỹ thuật X quang. Một tổn thương về giải phẫu chỗ nối BQ-NQ sẽ tạo thuận lợi cho sự hồi lưu vi khuẩn.

Hồi lưu BQ-NQ thường gặp ở trẻ em có sự bất thường về giải phẫu ở đường tiết niệu và ở những trẻ bị nhiễm khuẩn đường tiểu. Ở nhóm sau, sự hồi lưu sẽ mất đi theo tuổi và có lẽ do một nguyên nhân khác hơn là do nhiễm khuẩn tiết niệu. Theo dõi những trẻ bị nhiễm khuẩn đường tiểu, mà ở chúng đã xác định là có hồi lưu BQ-NQ, thì tổn thương

https://tieulun.hopto.org

thận tương ứng với mức độ hồi lưu, chứ không phải với nhiễm khuẩn. Việc thăm dò thường quy đối với hồi lưu BQ-NQ cần được hỗ trợ với sự phát triển các thủ thuật không xâm nhập có thể áp dụng cho trẻ, nơi có nhu cầu nhiều nhất. Trong khi ấy, hình như hợp lý là thăm dò hồi lưu BQ-NQ ở một trẻ nào đó, có sự thiếu hụt tăng trưởng của thận hoặc có sẹo ở thận, mà không giải thích được; bởi vì nhiễm khuẩn đường tiểu chính nó cũng không đủ để lý giải các bất thường này. Mặt khác, người ta ngờ rằng tất cả những trẻ bị nhiễm khuẩn đường tiểu hồi quy nhưng đường tiểu bình thường khi chụp bể thận, là đối tượng để chụp bàng quang niệu quản trong khi tiểu tiện để phát hiện hồi lưu BQ-NQ, mà nó không thấy được khi chụp bể thận có thuốc cản quang đường tĩnh mạch.

Các yếu tố gây bệnh của vi khuẩn.

Các yếu tố gây bệnh của vi khuẩn là khả năng khi đưa vi khuẩn vào bàng quang sẽ gây ra nhiễm khuẩn đường tiểu. Không phải tất cả các chủng *E.coli* đều có khả năng gây nhiễm khuẩn đường tiểu như nhau. Phần lớn các chủng gây nhiễm khuẩn đường tiểu có triệu chứng ở những bệnh nhân không bị thông bàng quang thuộc vào một số ít typ huyết thanh (O, K và H) gây tan máu và có một số tính chất "gây bệnh tiết niệu". Sự bám dính của vi khuẩn với các tế bào biểu mô tiết niệu là bước quan trọng đầu tiên để gây nhiễm khuẩn cho cả *E.coli* và *proteus*, các lông (là phần phụ bề mặt giống như tóc) làm cho vi khuẩn gắn gián tiếp vào các thụ thể đặc hiệu trên tế bào biểu mô. Gần như tất cả E.coli gây viêm thận-bể thận ở bệnh nhân có đường tiết niệu bình thường về mặt giải phẫu có một pilus đặc biệt (P pilus hoặc gal-gal pilus), nó gắn gián tiếp với phần digalactosid của glycosphingolipids hiện diện trên liên bào đường tiểu. Các chủng gây viêm thận bể thận thường là những chủng sinh chất tán huyết, có aerobactin (là một siderophore để lọc sắt) và đề kháng với tác dụng diệt khuẩn của huyết thanh người. Vì đa số chủng gây viêm thận-bể thận cấp ở vật chủ nguyên vẹn có tất cả hoặc gần tất cả các yếu tố gây bệnh này; quan niệm này là do một số ít dòng (clones) gây bệnh tiết niệu gây nên hầu hết các trường hợp nhiễm khuẩn như vậy. Ở những bệnh nhân với những bất thường về cấu trúc hoặc chức năng ở đường tiểu, nhiễm khuẩn thường được gây ra bởi các chủng thiếu các tính chất gây bệnh tiết niệu, ám chỉ rằng những đặc tính này là không cần đối với nhiễm khuẩn ở đường tiểu.

Các yếu tố di truyền. Có nhiều bằng chứng cho thấy rằng các yếu tố di truyền ảnh hưởng đến tính cảm thụ đối với nhiễm khuẩn tiết niệu. Số lượng và kiểu loại các thụ thể trên các tế bào biểu mô tiết niệu để vi khuẩn bám dính vào đó, ít nhất cũng được quy định một phần bởi các yếu tố di truyền. Nhiều trong số các kháng nguyên này đã được tìm thấy ở cả hồng cầu và tế bào biểu mô đường tiểu. Ví dụ, sự gắn gián tiếp lông P (P-Fimbriae), E.coli vào hồng cầu có P(+) (P. Positive erythrocytes) có ở hầu hết các chủng gây viêm thận-bể thận cấp không có biến chứng. Ngược lại, những cá thể P(-), là những người thiếu những thụ thể này, ít có khả năng bị viêm thận-bể thận. Người ta cũng chứng minh rằng, những người không có kháng nguyên nhóm máu có thể có nguy cơ cao bị nhiễm khuẩn tiết niệu hồi quy.

ĐỊNH KHU CỦA NHIỄM KHUẨN. Các nhiễm khuẩn ở đường tiểu trên thường làm tăng cao các kháng thể trong huyết thanh kháng lại kháng nguyên O của các chủng gây bệnh. Nó cũng gây ra sự thiếu hụt tạm thời khả năng cô đặc của thận ở nhiều bệnh nhân và có thể phối hợp tạo nên các trụ bạch cầu.

Nhiễm khuẩn đường tiểu dưới ít gây hiệu giá bổ thể, sự thiếu hụt khả năng cô đặc hoặc trụ bạch cầu. Điều đáng tiếc là các phương pháp để phân biệt nhiễm khuẩn ở nhu mô thận với viêm bàng quang vừa không đáng tin cậy, vừa không tiện lợi cho việc sử dụng trong lâm sàng. Các test nhạy cảm hơn để phân biệt viêm thận-bể thận với viêm bàng quang (thông niệu quản 2 bên, kỹ thuật rửa bàng quang của Fairley) là những kỹ thuật xâm nhập vốn có và quá phức tạp cho thực hành lâm sàng thường quy. Việc phát triển một test đơn giản hơn và có thể áp dụng vào lâm sàng để phân tách nhiễm khuẩn đường tiểu trên và dưới dựa trên kháng thể bề mặt của vi khuẩn trong nước tiểu đã được nghiên cứu. Trong test này, vi khuẩn niệu của bệnh nhân bị viêm thận - bể thận biểu lộ những kháng thể phủ trên bề mặt của nó khi được đặt vào kháng globulin người được đánh dấu bằng huỳnh quang và được soi dưới kính hiển vi huỳnh quang. Không có kháng thể bề mặt có thể xem như vi khuẩn ở bệnh nhân bị viêm bàng quang. Đáp ứng kháng thể này chủ yếu là IgG. Test vi khuẩn được bao bọc kháng thể không đủ độ nhậy cảm và đặc hiệu cho việc xử trí lâm sàng thường quy

https://tieulun.hopto.org

đối với bệnh nhân. Protein C phản ứng (CRP) thường tăng trong bệnh viêm thận-bể thận cấp, và ít hơn trong bệnh viêm bàng quang; nhưng nó không đặc hiệu, và có thể xảy ra trong các bệnh nhiễm khuẩn khác.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng không đủ tin cậy để chẩn đoán nhiễm khuẩn đường tiểu một cách chính xác hoặc để xác định vị trí nhiễm khuẩn. Nhiều bệnh nhân với vi khuẩn niệu có ý nghĩa (bao gồm một số trường hợp nhiễm khuẩn đường tiểu trên) mà không có một triệu chứng nào cả. Ở những người có vi khuẩn niệu cao và các triệu chứng viêm bàng quang, thì khoảng 1/2 bị nhiễm khuẩn đường tiểu dưới và khoảng 1/2 bị nhiễm khuẩn đường tiểu trên nhưng về lâm sàng không rõ ràng. Các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng của bệnh viêm thận-bể thận thường chỉ có tính chất gợi ý, chứ không phải luôn chứng tỏ là nhiễm khuẩn đường tiểu trên.

Trong số những người phụ nữ bị đái rắt và đái khó cấp tính thì chỉ có 60-70% là có vi khuẩn niệu đáng kể, nhưng đa số những người không có vi khuẩn niệu có ý nghĩa thì cũng vẫn bị nhiễm khuẩn ở niệu đạo hoặc là ở đường tiểu.

Đếm số lượng vi khuẩn trong nước tiểu là một biện pháp chẩn đoán cực kỳ quan trọng. Trong các bệnh nhiễm khuẩn đường tiểu có triệu chứng thì số lượng vi khuẩn có trong nước tiểu rất lớn. Việc xác định số lượng vi khuẩn trong các mẫu nước tiểu như là một quy tắc giúp việc phân biệt vi khuẩn niệu thực sự và sự nhiễm bẩn từ ngoài vào, 10^5 (hoặc hơn) số vi khuẩn trên 1mL nước tiểu được xem như là một tiêu chuẩn có tính chất truyền thống để chẩn đoán. Tuy nhiên, ở những người phụ nữ có triệu chứng đái mủ thì số lượng 10^2-10^4 *E.coli, Klebsiella, Proteus* hoặc *S.saprophyticus* trong một mililít nước tiểu giữa dòng thường chứng tỏ bị nhiễm khuẩn chứ không phải là do nhiễm bẩn từ ngoài và không nên bỏ qua. Ở những bệnh nhân không có triệu chứng thì trước khi được điều trị cần lấy 2-3 mẫu nước tiểu liên tiếp để xét nghiệm về mặt vi khuẩn học, và với ≥ 10^5/ml một loại vi khuẩn đơn độc thì cần phải làm lại xét nghiệm một lần nữa. Vì một số lớn vi khuẩn trong nước tiểu ở bàng quang một phần là do sự sinh sản vi khuẩn trong khi cư trú ở bàng quang nên các mẫu nước tiểu lấy từ niệu quản hoặc bể thận mà có $<10^5$ vi khuẩn/ml nước tiểu vẫn được xem là nhiễm khuẩn. Tương tự như vậy, sự hiện diện vi khuẩn niệu khi chọc hút trên xương mu hoặc số lượng vi khuẩn $\geq 10^2$/ml nước tiểu lấy từ ống thông bàng quang thường cũng chứng tỏ là có nhiễm khuẩn.

Trong một số tình huống (dùng kháng sinh, nồng độ urê cao, áp lực thẩm thấu cao, pH thấp) thì nước tiểu sẽ kìm hãm sự sinh sản của vi khuẩn và làm cho số lượng vi khuẩn hiện có giảm đi. Vì lý do này không nên dùng các dung dịch sát khuẩn để rửa quanh niệu đạo trước khi thu nhận nước tiểu. Khi mà đái nhiều hoặc vừa đái xong thì số lượng vi khuẩn trong nước tiểu cũng giảm đi. Các phương pháp phát hiện nhanh vi khuẩn niệu cũng đã được phát triển để mà thay thế cho phương pháp nuôi cấy cổ điển. Chúng phát hiện sự sinh sản của vi khuẩn bằng quang kế, phát quang sinh học hoặc là các biện pháp khác cho kết quả nhanh thường trong vòng 1-2 giờ. Những phương pháp này nói chung đã đạt được độ nhạy từ 95-98% và trên 99% giá trị tiên đoán âm tính khi so sánh với phương pháp cấy nước tiểu có số lượng khuẩn lạc $>10^5$ml. Tuy nhiên, độ nhạy của test này sẽ giảm xuống 60-80% khi vi khuẩn niệu từ 10^2-10^4/ml. Xét nghiệm bằng kính hiển vi nước tiểu của những bệnh nhân có triệu chứng có thể có nhiều giá trị chẩn đoán. Soi kính hiển vi nước tiểu, và nhuộm gram vi khuẩn trong nước tiểu không ly tâm, có thể phát hiện được 90% số mẫu nước tiểu ở bệnh nhân có số lượng vi khuẩn $\geq 10^5$/ml nước tiểu; và là một xét nghiệm rất đặc hiệu. Tuy nhiên, không thể phát hiện được vi khuẩn niệu bằng kính hiển vi, khi số lượng vi khuẩn niệu thấp (10^2-10^4/ml). Sự hiện diện vi khuẩn bằng xét nghiệm nước tiểu với kính hiển vi là một bằng chứng chắc chắn cho nhiễm khuẩn, nhưng nếu âm tính thì cũng không loại trừ được chẩn đoán. Khi sử dụng phòng đếm, mủ niệu là một chỉ số có độ nhạy cao cho nhiễm khuẩn đường tiểu ở những bệnh nhân có triệu chứng. Không có nó thì việc chẩn đoán sẽ không chắc chắn. Phương pháp "dipstick" bởi esterase của bạch cầu kém nhạy hơn phương pháp vi thể để nhận biết mủ niệu, nhưng nó được sử dụng thay thế khi không có kính hiển vi.

Viêm bàng quang. Các bệnh nhân bị đái khó, đái rắt, đái buốt và đau trên xương mu thường là do viêm bàng quang. Nước tiểu thường đục, có mùi khó chịu và khoảng 30% trường hợp có máu. Khi xét

https://tieulun.hopto.org

nghiệm nước tiểu không ly tâm ở đa số bệnh nhân thường có nhiều bạch cầu và vi khuẩn. Tuy nhiên một số bệnh nhân nữ bị viêm bàng quang chỉ có 10^2-10^4 vi khuẩn/ml nước tiểu, và không thể phát hiện bằng phương pháp nhuộm gram nước tiểu không ly tâm. Khám xét thực thể nói chung chỉ thấy đau ở niệu đạo hoặc trên xương mu. Nếu có tổn thương ở bộ phận sinh dục hoặc có nhiều chất tiết âm đạo, đặc biệt vi khuẩn niệu $<10^5$/ml khi nuôi cấy, các nguyên nhân của viêm niệu đạo, viêm âm hộ hoặc viêm cổ tử cung như *C.trachomatis, lậu cầu, Trichomonas, Candida* và *Herpes virus hominis cần được xem xét.* Các biểu hiện hệ thống nổi bật như sốt >38°3, buồn nôn, nôn và đau ở góc sườn - cột sống thường chứng tỏ nhiễm khuẩn đồng thời ở thận. Tuy nhiên nếu không có những dấu hiệu này cũng không bảo đảm rằng nhiễm khuẩn chỉ khu trú ở bàng quang và niệu đạo.

Viêm thận-bể thận cấp. Các triệu chứng thường xuất hiện nhanh trong vài giờ đến 1 ngày với sốt cao >39°, rét run, buồn nôn, nôn và ỉa chảy. Các triệu chứng viêm bàng quang có thể có hoặc không. Ngoài sốt ra, còn có nhịp nhanh, đau mỏi cơ toàn thân, khám thực thể phát hiện thấy đau khi ấn sâu vào một hoặc hai sườn lưng hoặc ấn sâu vào bụng. Ở một vài bệnh nhân, các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm khuẩn gram âm chiếm ưu thế. Phần nhiều bệnh nhân có tăng bạch cầu, mủ niệu với trụ bạch cầu trong nước tiểu và nhuộm gam thấy có vi khuẩn trong nước tiểu không ly tâm. Dái mủ có thể gặp trong giai đoạn cấp của bệnh, nhưng nếu tồn tại sau khi các biểu hiện cấp của nhiễm khuẩn đã thuyên giảm, thì cần xem xét có sỏi, u hoặc lao không.

Ngoại trừ những người bị hoại tử nhú thận hoặc tắc đường tiểu, các biểu hiện của bệnh viêm thận-bể thận cấp thường giảm đi trong vài ngày, ngay cả khi không điều trị kháng sinh đặc hiệu. Tuy không có các triệu chứng, vi khuẩn niệu và mủ niệu vẫn còn. Với bệnh viêm thận-bể thận nặng, sốt giảm chậm hơn và có thể kéo dài nhiều ngày, ngay cả sau khi được điều trị bằng kháng sinh thích hợp.

Viêm niệu đạo. Gần 30% phụ nữ với dái khó cấp, dái rắt, dái mủ, nuôi cấy nước tiểu giữa dòng không có vi khuẩn mọc hoặc có ít. Về lâm sàng, những phụ nữ này có thể không phân biệt được với viêm bàng quang. Ở những phụ nữ này cần phân biệt với những người bị các chủng gây bệnh qua đường tình dục như *C.trachomatis, lậu cầu và virus herpes simplex* với những người có *E.coli,* hoặc nhiễm khuẩn do tụ cầu ở bàng quang và niệu đạo. Những phụ nữ bị bệnh khởi phát từ từ, không đái máu, không đau trên xương mu, và bệnh sử kéo dài trên 7 ngày, cần nghĩ đến nhiễm khuẩn do Chlamydia. Ngoài ra trong bệnh sử mới thay đổi bạn tình, đặc biệt nếu người bạn tình này gần đây bị viêm niệu đạo do Chlamydia hoặc lậu cầu, thì phải nghĩ nhiều tới các bệnh nhiễm khuẩn lây qua đường tình dục, cần tìm xem có bị viêm cổ tử cung mủ nhầy không. Đái máu đại thể, đau trên xương mu, khởi bệnh đột ngột, thời gian bị bệnh dưới 3 ngày và tiền sử đã bị nhiễm khuẩn đường tiểu, thì nhiễm khuẩn thường do tụ cầu hoặc E.coli.

Các nhiễm khuẩn đường tiểu liên quan với đặt xông bàng quang. Vi khuẩn niệu xảy ra ít nhất ở 10-20% bệnh nhân ở bệnh viện được đặt xông vào niệu đạo. Nguy cơ nhiễm khuẩn khoảng 3-5% cho 1 ngày đặt xông. *Proteus, Pseudomonas, Klebsiella* và *Serratia, E.Coli,* thường gây ra các nhiễm khuẩn này. Nhiều chủng gây bệnh tỏ ra kháng với thuốc kháng khuẩn một cách rõ rệt nếu so với các chủng gây bệnh ở cộng đồng. Các yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn bao gồm nữ giới, thời gian đặt ống thông, các bệnh nặng, chăm sóc ống thông không tốt, y tá chăm sóc được đào tạo tồi.

Nhiễm trùng xảy ra khi vi khuẩn vào bàng quang bởi một trong hai đường: di cư theo cột nước tiểu trong lòng ống thông (đường trong lòng ống) hoặc di chuyển theo bao niêm mạc ở ngoài ống thông (đường quanh niệu đạo). Vi khuẩn gây bệnh mắc phải ở bệnh viện đến được ống thông của người bệnh hoặc hệ thống góp nước tiểu từ tay của nhân viên bệnh viện, những dung dịch bị nhiễm bẩn để rửa vết thương hoặc qua dụng cụ bẩn. Đường vào của vi khuẩn vào trong hệ thống ống thông thường xảy ra ở chỗ nối ống thông và ống dẫn hoặc ở túi đựng nước tiểu. Sau đó vi khuẩn đi ngược lên bàng quang. Thường là những vi khuẩn ở ruột của người bệnh di chuyển đến da quanh tầng sinh môn và vùng xung quanh niệu đạo, rồi tới bàng quang qua bề mặt của ống thông. Con đường này đặc biệt thường gặp ở phụ nữ.

Phần lớn nhiễm khuẩn do ống thông thường lành tính. Chúng gây ra ít triệu chứng, không sốt và thường hết sau khi lấy ống thông. Tần suất của

https://tieulun.hopto.org

nhiễm khuẩn đường tiểu trên do đặt xông chưa biết rõ. Vi khuẩn máu gram âm, mà chúng xảy ra từ 1-2% vi khuẩn niệu phối hợp với đặt xông, là biến chứng được xem như quan trọng nhất của nhiễm khuẩn tiết niệu do đặt xông. Đặt xông tiết niệu nhiều lần là nguồn lây thường gặp nhất của nhiễm khuẩn máu do vi khuẩn gram âm ở bệnh viện. Người ta đã cho thấy rằng vi khuẩn niệu ở những bệnh nhân được đặt ống thông ở bệnh viện thường làm tăng nguy cơ tử vong gấp 3 lần so với bệnh nhân tương tự mà không có vi khuẩn niệu.

Nhiễm khuẩn đường tiểu do đặt xông ở các bệnh nhân bị đặt xông dưới 2 tuần, có thể ngăn ngừa được một phần nhờ sử dụng hệ thống thu góp nước tiểu kín và vô khuẩn, chú ý kỹ thuật vô khuẩn khi đặt xông và thuốc mỡ sát khuẩn ở lỗ sáo và các biện pháp làm giảm nhiễm khuẩn chéo. Mặc dầu vậy, những bệnh nhân phải đặt xông kéo dài trên 2 tuần sẽ xuất hiện vi khuẩn niệu. Chưa có biện pháp điều trị tối ưu cho họ.

Rút ống thông và đợt điều trị kháng sinh ngắn đối với các vi khuẩn cảm thụ, có lẽ là hành động tốt nhất để loại trừ vi khuẩn niệu. Nếu không bỏ được ống thông, thì việc điều trị bằng kháng sinh thường ít kết quả và có thể gây ra nhiễm khuẩn do các chủng đề kháng hơn. Trong trường hợp này, vi khuẩn niệu thường không được biết cho đến khi xuất hiện các triệu chứng hoặc có nguy cơ cao phát triển vi khuẩn huyết. Trong trường hợp này, dùng kháng sinh hệ thống hoặc các thuốc sát khuẩn bàng quang có thể làm giảm mức độ vi khuẩn niệu, cũng như nhiễm khuẩn máu. Ở các bệnh nhân đòi hỏi phải lưu xông dài ngày, cần thực hiện thay đổi ống thông một cách vô khuẩn do y tá hoặc tự người bệnh làm thì nhiễm khuẩn sẽ nhẹ hơn là đặt xông liên tục.

CHẨN ĐOÁN XÉT NGHIỆM.

Mặc dầu nhiều nhà chuyên môn có uy tín đã khuyến cáo rằng cấy nước tiểu và làm kháng sinh đồ cần được thực hiện ở mọi người bệnh bị nghi là có nhiễm khuẩn đường tiểu. Nhưng có lẽ có lợi hơn để xử lý những bệnh nhân có các triệu chứng và xét nghiệm đặc trưng cho viêm bàng quang cấp không có biến chứng là không cấy nước tiểu từ đầu. Chúng tôi đề nghị rằng, ở bệnh nhân với các triệu chứng và dấu hiệu của viêm bàng quang cấp mà họ không có các yếu tố gây biến chứng, thì cần xét nghiệm vi thể nước tiểu (có thể thay bằng test esteraza của bạch cầu hoặc test đổi màu nhanh). Nếu có mủ niệu, hồng cầu niệu, và hoặc vi khuẩn niệu, thì những test này đã cung cấp đủ những số liệu về nhiễm khuẩn, việc cấy nước tiểu hoặc kháng sinh đồ có thể bỏ qua và điều trị cho bệnh nhân theo kinh nghiệm. Tuy nhiên, cấy nước tiểu cần làm ở các bệnh nhân mà các triệu chứng và xét nghiệm nước tiểu nghi ngờ viêm bàng quang. Cấy nước tiểu và làm kháng sinh đồ trước khi điều trị là chủ yếu trong việc xử trí các bệnh nhân nghi bị nhiễm khuẩn đường tiểu trên và có các yếu tố gây biến chứng, vì trong tình huống này có thể có nhiều chủng gây bệnh, và việc điều trị kháng sinh tốt nhất là phải phù hợp với từng cá thể.

ĐIỀU TRỊ. Dưới đây là các nguyên tắc điều trị nhiễm khuẩn đường tiểu:

1. Trong hầu hết tình huống, cấy nước tiểu định lượng vi khuẩn, nhuộm gram(+) hoặc thay bằng các test chẩn đoán nhanh sẽ xác định được nhiễm khuẩn trước khi bắt đầu điều trị. Khi cấy vi khuẩn, sẽ làm kháng sinh đồ được sử dụng để điều trị trực tiếp.

2. Các yếu tố ảnh hưởng đến nhiễm khuẩn như tắc nghẽn, bàng quang, thần kinh, sỏi,v.v... cần được phát hiện và điều chỉnh nếu có thể.

3. Khỏi các triệu chứng lâm sàng không phải luôn luôn chứng tỏ là đã khỏi nhiễm khuẩn.

4. Sau khi hoàn thành việc điều trị, mỗi giai đoạn điều trị cần được phân loại: thất bại (không loại trừ được vi khuẩn niệu trong khi điều trị hoặc cấy ngay sau khi ngừng điều trị) hoặc khỏi (giải quyết các triệu chứng và loại trừ vi khuẩn niệu). Trường hợp nhiễm khuẩn tái phát cần được phân loại cùng một chủng hay do một chủng vi khuẩn khác, xuất hiện sớm hay muộn.

5. Nói chung, các nhiễm khuẩn không có biến chứng ở đường tiểu dưới đáp ứng với liều thấp và liệu trình điều trị ngắn, trong khi nhiễm khuẩn đường tiểu trên đòi hỏi liệu trình điều trị dài hơn. Sau khi điều trị, việc tái phát sớm do cùng một chủng vi khuẩn có thể do ổ nhiễm khuẩn trên chưa được giải quyết nhưng thường (đặc biệt sau liệu trình ngắn) do sự cư trú của vi khuẩn ở âm hộ hơn là do nhiễm khuẩn ở bàng quang. Nhiễm khuẩn này xảy ra sau hơn 2 tuần ngừng điều trị hầu hết là do tái nhiễm, ngay cả khi cùng một chủng.

https://tieulun.hopto.org

6. Các nhiễm khuẩn mắc tại cộng đồng, đặc biệt nhiễm khuẩn khởi đầu, hầu như do các chủng nhạy cảm với kháng sinh.

7. Các bệnh nhân bị nhiễm khuẩn tái phát, do can thiệp bằng dụng cụ, hoặc vừa mới nhập viện cần nghĩ đến các chủng kháng thuốc.

Định khu giải phẫu của nhiễm khuẩn đường tiểu ảnh hưởng lớn đến sự thành bại của thuốc điều trị. Viêm bàng quang thường được loại trừ bằng bất kỳ một thuốc kháng khuẩn nhạy cảm với vi khuẩn, như với một liều duy nhất Kanamyxin 500mg tiêm bắp đã làm mất vi khuẩn niệu ở bàng quang ở hầu hết bệnh nhân. Một liệu trình 7 ngày với các thuốc uống có lẽ thích hợp hơn. Với nhiễm khuẩn đường tiểu trên, thì một liều duy nhất sẽ thất bại trong đa số trường hợp, ngay liệu trình 7 ngày cũng không kết quả ở nhiều bệnh nhân. Thời gian điều trị dài hơn (2-6 tuần) nhằm loại trừ các ổ nhiễm trùng dai dẳng có thể cần thiết trong một số trường hợp.

Trong *viêm bàng quang cấp không biến chứng*, hơn 90% trường hợp là do E.coli và mặc dầu mô hình kháng thuốc thay đổi theo địa dư, hầu hết các chủng nhạy cảm với nhiều kháng sinh. Một liều duy nhất trimethoprim - sulfamethoxazole (4-6 viên), trimethoprim (400mg) và sulfa đơn thuần (2,0g) đã được sử dụng một cách kết quả để điều trị giai đoạn cấp của bệnh viêm bàng quang không có biến chứng. Một liều duy nhất 3g amoxicillin có thể làm giảm tỷ lệ khỏi bệnh hơn ba nhóm thuốc khác, đặc biệt ở các phụ nữ bị nhiễm khuẩn với các chủng kháng amoxicillin. Trong hầu hết các vùng, khoảng 1/3 chủng E.coli gây ra viêm bàng quang là kháng với amoxicillin. Ưu điểm của liệu pháp một liều duy nhất là ít tốn kém, phù hợp, ít tác dụng phụ và có lẽ ít đe dọa việc chọn lọc các chủng đề kháng của vi khuẩn chí ở ruột, tầng sinh môn hoặc âm hộ. Tuy nhiên hai nghiên cứu đã nêu lên rằng sự tái phát nhiều hơn với một cùng một chủng xảy ra ngay khi điều trị một liều duy nhất so với điều trị kéo dài và liệu pháp một liều không loại trừ một cách hiệu quả sự định cư ở âm hộ của E.coli. Mặc dù vậy, liệu pháp một liều duy nhất hình như an toàn và có hiệu quả cho những phụ nữ bị viêm bàng quang cấp không có biến chứng. Liệu pháp một liều duy nhất cần được sử dụng chỉ cho bệnh nhân chắc chắn được bảo đảm theo dõi sau khi điều trị và ở những bệnh nhân mà các triệu chứng tồn tại dưới 10 ngày. Liệu pháp ba ngày có thể giữ được tần suất thấp tác dụng phụ của liệu pháp một liều nhưng hiệu quả hơn. Liệu pháp một liều không nên sử dụng cho những phụ nữ có dấu hiệu và triệu chứng viêm thận-bể thận và ở những những người có dị dạng, sỏi hoặc cho các phụ nữ bị nhiễm khuẩn trước đó với các chủng kháng kháng sinh. Ở những người này, cần điều trị trong 7 ngày với các thuốc kháng khuẩn đã kể trên. Các kháng sinh phổ rộng như cephalosporin uống, norfloxacin, hoặc ciprofloxacin có thể sử dụng để thay thế. Nam giới bị nhiễm khuẩn đường tiểu thường do bất thường về tiết niệu hoặc do tuyến tiền liệt và vi khuẩn niệu với vi khuẩn được bao phủ kháng thể (+) và vì lý đo này không nên dùng liệu pháp ba ngày.

Điều trị viêm niệu đạo cấp ở phụ nữ phụ thuộc vào tác nhân gây bệnh. Trong nhiễm khuẩn do chlamydia nên dùng doxycycline (100mg/ngày uống trong 7 ngày). Phụ nữ bị đái khó, đái rắt cấp, cấy nước tiểu âm tính, không đái mủ thường không đáp ứng với các thuốc kháng khuẩn.

Viêm thận-bể thận cấp không kèm theo bằng chứng lâm sàng của sỏi hoặc bệnh tiết niệu, hầu hết là do E.coli. Mặc dầu chưa xác định được đường tối ưu và thời gian điều trị, một liệu trình 10-14 ngày với trimethoprim - sulfathoxazole, trimethoprim đơn thuần, một aminoglycoside hoặc một loại cephalosporin thường cho một điều trị thỏa đáng. Ampicillin hoặc amoxicillin không nên sử dụng để điều trị khởi đầu vì 20-30% E.coli hiện nay kháng lại trong ống nghiệm. Kháng sinh tiêm tĩnh mạch, tối thiểu trong những ngày đầu điều trị, có lẽ cần thiết đối với hầu hết bệnh nhân, nhưng với những bệnh nhân có ít triệu chứng có thể điều trị trong 2 tuần với kháng sinh uống. Một vài bệnh nhân tái phát trong khi điều trị và cần phải theo dõi để xác định có những ổ mủ mà chưa biết không, hoặc có sỏi hay dị dạng tiết niệu không. Nếu không, cần điều trị kéo dài 2-6 tuần để loại trừ ổ nhiễm khuẩn ở đường tiểu trên gây ra vi khuẩn niệu hồi quy.

Khi nghi ngờ *nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm* biến chứng viêm thận-bể thận cấp, cần phải nhập viện, tiêm tĩnh mạch aminoglycoside và các biện pháp hỗ trợ.

Khi có sẵn độ nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh, việc điều trị có thể được thay đổi với các thuốc ít độc hơn. Việc điều trị tương tự cần được

https://tieulun.hopto.org

áp dụng cho các bệnh nhân nhiễm khuẩn có sỏi hoặc dị dạng tiết niệu mà nghi có nhiễm khuẩn huyết.

Ở *phụ nữ có thai*, viêm bàng quang cấp có thể được điều trị bằng amoxicillin, nitrofurantoin hoặc cephalosporin trong 7 ngày. Sau điều trị, cần phải cấy nước tiểu để bảo đảm đã khỏi bệnh và hàng tháng phải kiểm tra lại. Viêm thận-bể thận cấp ở thai phụ cần được điều trị tại bệnh viện và kháng sinh tiêm, nói chung là một cephlosporin hoặc một penicillin phổ rộng. Tiếp theo dự phòng bằng liều thấp nitrofurantoin cho những người hay bị nhiễm khuẩn tái phát trong khi có thai.

Vi khuẩn niệu không triệu chứng được xác định tối thiểu 2 lần cấy trước khi điều trị. Bắt đầu cho uống một loại kháng sinh nhạy cảm với vi khuẩn trong 7 ngày. Nếu vẫn còn vi khuẩn niệu, có thể tiếp tục theo dõi mà không cần điều trị ở đa số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao vì giảm bạch cầu, sức đề kháng giảm, ghép thận hoặc trước đó bị viêm thận-bể thận hoặc vi khuẩn huyết, cần dùng kháng sinh uống trong 6 tuần hoặc 4-6 tuần vừa uống, vừa tiêm.

Hiện nay chưa có phác đồ điều trị tối ưu cho bệnh nhân bị *nhiễm khuẩn đường tiểu liên quan với đặt xông*. Những nhiễm khuẩn này thường giảm đi một cách tự phát hoặc với liệu pháp kháng sinh ngắn nếu bỏ ống thông đi. Nếu không thể lấy ống thông đi, dùng kháng sinh toàn thân hoặc thuốc sát khuẩn niệu có thể làm giảm vi khuẩn niệu, nhưng thường không loại trừ được nó. Vi khuẩn niệu không triệu chứng ở các bệnh nhân phải đặt xông trong đa số trường hợp có thể hết mà không điều trị, nếu họ không có nguy cơ bị nhiễm khuẩn máu, không dùng thuốc ức chế miễn dịch, không kèm theo các bệnh nặng, không già quá, không bị đái tháo đường hoặc không có thai nghén.

ĐÁNH GIÁ VỀ TIẾT NIỆU. Có rất ít phụ nữ bị nhiễm khuẩn đường tiểu tái phát có những tổn thương có thể sửa chữa được phát hiện khi soi bàng quang hoặc chụp bể thận có tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch và các thủ thuật này không thể thực hiện thường quy. Ở các phụ nữ được lựa chọn, như ở những người bị nhiễm khuẩn tái phát, có tiền sử nhiễm khuẩn từ thơ ấu, bị sỏi hoặc tiểu máu không đau, bị viêm thận-bể thận tái phát, thì cần đánh giá về tiết niệu. Tất cả nam giới bị nhiễm khuẩn đường tiểu cần được đánh giá về tiết niệu. Ở nam cũng như nữ hiện diện nhiễm khuẩn và các triệu chứng và dấu hiệu gợi ý một sự tắc nghẽn hoặc sỏi đều cần phải kiểm tra về tiết niệu, nói chung bằng phương pháp siêu âm.

TIÊN LƯỢNG. Ở bệnh nhân bị viêm bàng quang hoặc viêm thận-bể thận không biến chứng, việc điều trị thông thường sẽ làm mất hoàn toàn các triệu chứng. Thực vậy, các triệu chứng thường dịu đi ngay cả khi không được điều trị đặc hiệu. Nhiễm khuẩn đường tiểu dưới ở phụ nữ là đáng quan tâm chính vì chúng gây nên sự khó chịu, tỷ lệ mắc bệnh nhỏ hơn và mất thời gian làm việc. Viêm bàng quang cũng có thể gây ra nhiễm khuẩn đường tiểu trên hoặc nhiễm vi khuẩn máu (đặc biệt khi đưa dụng cụ vào), nhưng ít có bằng chứng, gợi lên rằng sẽ đưa đến tổn thương nhu mô thận. Khi các đợt viêm bàng quang xảy ra, chúng thường do tái nhiễm chứ không phải tái phát. Tại sao một bộ phận đáng kể phụ nữ phát sinh ảnh hưởng đưa đến nhiễm khuẩn tái phát nhiều lần là điều còn chưa biết rõ. Trong một số trường hợp, nước tiểu còn lại, hẹp niệu đạo hoặc có do đặc điểm giải phẫu, nhưng hầu hết phụ nữ bị nhiễm khuẩn tái phát không thể chứng minh được những sự bất thường như vậy. Các tế bào biểu mô niệu có khả năng tạo thuận lợi cho sự định cư thường xuyên của E.coli, tuy nhiên việc giải thích hiện tượng này còn chưa rõ.

Bệnh viêm thận-bể thận cấp ở người lớn ít khi tiến triển thành bệnh thận mạn tính và gây tổn thương chức năng thận. Nhiễm khuẩn đường tiểu trên tái phát thường là tái phát hơn là tái nhiễm và cần tìm một cách cẩn thận có sỏi niệu hoặc dị dạng tiết niệu hay không. Nếu không tìm thấy, hóa trị liệu trong 6 tuần sẽ có thể loại trừ ổ nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn đường tiểu có triệu chứng tái phát ở trẻ em và ở người lớn bị tắc nghẹn đường tiểu, bàng quang thần kinh, các bệnh nhu mô thận hoặc bệnh đái tháo đường thường tiến triển thành bệnh thận mạn tính. Vi khuẩn niệu không triệu chứng ở nhóm này cũng như ở người lớn không có bệnh tiết niệu hoặc tắc nghẹn, làm tăng giai đoạn nhiễm khuẩn triệu chứng nhưng không gây tổn thương thận.

PHÒNG BỆNH. Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn triệu chứng thường xuyên có thể thuận lợi cho việc dự phòng bằng liều thấp kháng sinh kéo dài. Một liều duy nhất trimethoprim và sulfathoxazole (80mg

https://tieulun.hopto.org

trimethoprim và 400mg sulfathoxazole hàng ngày), trimethoprim đơn thuần (100mg hàng ngày) hoặc nitrofurantoin (50mg/ngày) có hiệu quả đặc biệt. Phòng bệnh chỉ nên khởi đầu sau khi đã loại trừ được vi khuẩn niệu với phác đồ điều trị đầy đủ. Phụ nữ bị hơn 2 lần nhiễm khuẩn trong mỗi 6 tháng cần được xem xét để dự phòng bằng kháng sinh. Liều nhỏ kháng sinh (nitrofurantoin 50-100mg) sau khi giao hợp có thể có lợi để ngăn ngừa các nhiễm khuẩn triệu chứng. Ở bệnh nhân có thể cần phòng bệnh, gồm những người bị viêm tuyến tiền liệt mạn tính, sau khi cắt bỏ tuyến tiền liền liệt, cả trong và sau khi mổ, phụ nữ có thai với vi khuẩn niệu không triệu chứng. Tất cả thai phụ cần được xét nghiệm lâm sàng lọc vi khuẩn niệu trong 3 tháng đầu và phải điều trị nếu có vi khuẩn niệu.

VIÊM THẬN-BỂ THẬN MẠN TÍNH

Viêm thận-bể thận mạn tính do nhiễm khuẩn ở thận được gọi là *viêm thận-bể thận mạn tính*. Nó có thể xảy ra ở các bệnh nhân có những bất thường tiết niệu (tắc, hồi lưu bàng quang niệu quản, hoặc bàng quang thần kinh) hoặc ở những bệnh nhân mà đường tiểu bình thường.

Khác với nhiễm khuẩn đường tiểu cấp tính, có những tiêu chuẩn chẩn đoán đơn giản và những hội chứng lâm sàng đặc biệt, bệnh viêm thận-bể thận mạn tính không có những tiêu chuẩn bệnh lý giải phẫu, xét nghiệm và lâm sàng đặc hiệu của bệnh và hiện nay có ít số liệu đáng tin cậy về tỷ lệ mắc bệnh toàn bộ và mắc mới. Nhiều bệnh nhân có tổn thương thận thỏa mãn đầy đủ các tiêu chuẩn bệnh lý giải phẫu của viêm thận-bể thận mạn tính khi mổ tử thi, nhưng xét nghiệm nước tiểu vẫn vô khuẩn và không có biểu hiện lâm sàng của nhiễm khuẩn đường tiểu hoặc tắc nghẽn đường tiểu lúc sống. Những trường hợp như thế gợi lên rằng các thể tổn thương thận khác do những biến đổi về hình thái không thể phân biệt với những tổn thương do vi khuẩn. Ngược lại, một số tương đối ít người bị nhiễm khuẩn tiết niệu cấp tiến triển thành mạn tính và gây tổn thương thận tuần tiến. Phần lớn nó xảy ra ở những bệnh nhân có tắc nghẽn về mặt giải phẫu, liệt bàng quang do thần kinh hoặc có hồi lưu bàng quang-niệu quản.

Các bệnh nhân có nhiều đợt nhiễm khuẩn đường tiểu, chức năng thận bị tổn thương, đái mủ với trụ bạch cầu, vi khuẩn niệu, chụp bể thận thấy bờ bể thận không đều với những xẹp đài thận và sẹo ở phần vỏ và những biến đổi bệnh lý điển hình có thể chẩn đoán là viêm thận-bể thận mạn tính. Ở những bệnh nhân ít điển hình, mối liên quan của nhiễm khuẩn đối với tổn thương thận không chắc chắn và chẩn đoán không rõ.

HOẠI TỬ NHÚ THẬN

Nhú thận là một trong những yếu tố quan trọng trong bệnh sinh của viêm thận kẽ mạn tính và khi bị biến chứng nhiễm khuẩn, là viêm thận-bể thận. Điều rõ ràng là có nhiều bệnh có thể gây ra tổn thương nhú thận tiên phát có thể gây ra tổn thương thận của viêm thận kẽ mạn tính. Khi nhiễm khuẩn tiết niệu không xảy ra một cách bất ngờ, bệnh nhân có thể tiến triển một cách chậm chạp và âm ỉ cho đến lúc suy thận. Bệnh lý giải phẫu của tổn thương thận này có thể không phân biệt được với tổn thương của viêm thận-bể thận. Ngoài ra các bệnh thông thường như bệnh thống phong (bệnh gút) và đái tháo đường có thể gây tổn thương nhú thận; nhiều loại thuốc có thể đạt được một nồng độ lớn trong nước tiểu chảy qua nhú thận, có thể gây nhiễm độc vùng này của thận. Một thuốc được biết rõ nhất là hỗn hợp giảm đau có chứa phenacetin.

Vấn đề này đã được thừa nhận rộng rãi và khá phổ biến, cho nên việc chẩn đoán cần phải hỏi kỹ bệnh sử.

Hiện nay còn chưa biết có bao nhiêu các chất khác có vai trò trong bệnh sinh của bệnh nhú thận tiên phát. Tuy nhiên, dưới góc độ lành tính của nhiễm khuẩn tiết niệu ở những người không bị tổn thương nhú thận, thì một cách hợp lý là phải thừa nhận sự hiện diện của tổn thương nhú thận tiên phát ở bất kỳ bệnh nhân bị nhiễm khuẩn tiết niệu mà có sự phát triển hoặc tuần tiến đến tổn thương thận.

Khi có nhiễm khuẩn nặng ở các tháp thận phối hợp với bệnh mạch máu thận hoặc có tắc nghẽn đường tiểu thì sẽ bị hoại tử nhú thận. Những bệnh nhân bị đái tháo đường, bệnh hồng cầu hình liềm, nghiện rượu mạn tính và bệnh mạch máu đều cảm thụ đặc biệt với biến chứng này. Đái máu, đau bụng hoặc ở mạng sườn, sốt, rét run là những dấu hiệu thường gặp. Suy thận cấp với thiểu hoặc vô niệu đôi khi có thể xảy ra hiếm hơn, hoại tử nhú thận có thể không có triệu chứng ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu mạn tính và việc chẩn đoán được xác định chỉ

https://tieulun.hopto.org

khi có những mô hoại tử ở trong nước tiểu hoặc thấy những "hình vòng" trên phim chụp bể thận. Nếu chức năng thận bị suy biến một cách đột ngột ở bệnh nhân đái tháo đường, hoặc tắc nghẹn mạn tính, thì việc chẩn đoán hoại tử nhú thận cần phải chấp nhận, ngay cả khi không có sốt hoặc đau. Mặc dầu hoại tử nhú thận thường hai bên, khi chỉ có một bên thì việc cắt bỏ thận có thể cứu sống bệnh nhân khi có bội nhiễm.

ÁPXE THẬN VÀ QUANH THẬN (xem *Các nhiễm trùng khu trú và ápxe*)

VIÊM TUYẾN TIỀN LIỆT

Thuật ngữ *viêm tuyến tiền liệt* được sử dụng cho các tình trạng viêm ở tuyến tiền liệt, bao gồm các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính và mạn tính với những vi khuẩn đặc hiệu và thường nhất là các trường hợp có các triệu chứng và dấu hiệu của viêm tuyến tiền liệt nhưng không phát hiện được vi khuẩn đặc hiệu.

Để phân loại các bệnh nhân nghi có viêm tuyến tiền liệt một cách đúng đắn, mỗi một bệnh nhân cần được đánh giá mẫu nước tiểu đầu tiên và giữa dòng, nước ép tuyến tiền liệt (prostatic expressate) và mẫu nước tiểu sau khi xoa bóp tuyến. Tất cả các mẫu này đều được nuôi cấy để định lượng vi khuẩn, và số lượng bạch cầu. Dựa trên kết quả xét nghiệm này, có thể chia ra viêm tuyến tiền liệt cấp hoặc mạn tính do vi khuẩn, hoặc không do vi khuẩn hoặc rối loạn tiền liệt. Những bệnh nhân nghi có viêm tuyến tiền liệt thường đau vùng thắt lưng, khó chịu ở vùng đáy chậu, tinh hoàn, đái khó và các triệu chứng tắc ở đường tiểu dưới. Mủ niệu vi thể có thể là một biểu hiện khách quan của bệnh tuyến tiền liệt.

VIÊM TUYẾN TIỀN LIỆT DO VI KHUẨN CẤP TÍNH. Bệnh này nói chung ở những người đàn ông trẻ, có thể xảy ra một cách tự phát hoặc kết hợp với đặt xông bàng quang. Bệnh đặc trưng bởi sốt, rét run, đái khó, khám tuyến tiền liệt thấy căng hoặc mềm, đặc biệt rất đau mặc dầu khi xoa bóp tuyến tiền liệt thường thấy ra mủ với nhiều vi khuẩn khi nuôi cấy, vi khuẩn máu do các thao tác ở tuyến bị viêm. Vì lý do này và vì có thể tìm thấy vi khuẩn gây bệnh khi nhuộm hoặc cấy nước tiểu, nên việc xoa bóp tuyến tiền liệt cần tránh. Trong trường hợp không đặt xông nhiễm khuẩn thường do một trong các loại vi khuẩn gram âm hoặc *tụ cầu vàng*. Thoạt đầu, tiêm tĩnh mạch trimathoprim - sulfathoxazole, một cephalosporin hoặc aminoglycoside có thể có ích nếu tìm thấy trực khuẩn gram âm trong nước tiểu, và cephalosporin hoặc nafcillin nếu là cầu khuẩn gram dương. Mặc dầu những thuốc này không khuếch tán vào trong tuyến tiền liệt không bị viêm, đáp ứng đối với kháng sinh thường đột ngột, có thể vì các thuốc xuyên qua nhiều hơn trong tuyến tiền liệt viêm cấp. Trong trường hợp đặt xông, cần xem là có một phổ rộng vi khuẩn gây bệnh bao gồm các trực khuẩn gram âm ở bệnh viện và cầu khuẩn đường ruột. Trong trường hợp này, kháng sinh nhóm aminoglycosid hoặc cephalosporin thế hệ thứ ba cần được lựa chọn đầu tiên cho đến khi phân lập được vi khuẩn và xác định được kháng sinh đồ. Tiên lượng lâu dài tốt mặc dầu trong một số trường hợp nhiễm khuẩn cấp có thể gây ápxe, viêm mào tinh hoàn, viêm túi tinh, nhiễm khuẩn huyết và viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn. Nhờ có tiến bộ về kháng sinh, tần suất viêm tuyến tiền liệt do vi khuẩn đã giảm đáng kể. Nhiều trường hợp được gọi là viêm tuyến tiền liệt là có lẽ do viêm niệu đạo sau.

VIÊM TUYẾN TIỀN LIỆT DO VI KHUẨN MẠN TÍNH. Bệnh này là nguyên nhân chính của vi khuẩn niệu tái phát ở nam giới, nhưng chẩn đoán khó khăn, thường không có triệu chứng, sờ tuyến tiền liệt gần như bình thường, mặc dầu có nhiều bạch cầu niệu, kết quả của xét nghiệm vi khuẩn thường quy thường âm tính. Cấy nước tiểu sau khi xoa bóp tuyến tiền liệt hoặc dịch ép của nó có thể thấy vi khuẩn. Sự hiện diện của vi khuẩn chỉ có thể phát hiện bằng kỹ thuật định lượng một cách cẩn thận khi nước tiểu trong bàng quang vô khuẩn. Các triệu chứng đái khó, đái rắt, đái buốt có thể xuất hiện từng lúc, khi nhiễm khuẩn lan rộng đến bàng quang.

Những thể nhiễm khuẩn bàng quang ở nam giới với viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn, về mặt lâm sàng, rất khác với triệu chứng viêm niệu đạo - bàng quang tái phát ở nữ. Kháng sinh làm giảm một cách đột ngột các triệu chứng kết hợp với những đợt bột phát cấp tính, nhưng kém hiệu quả trong việc loại trừ các ổ nhiễm khuẩn mạn tính trong tuyến tiền liệt. Tính tương đối kém hiệu quả của các thuốc kháng khuẩn về quá trình điều trị dài ngày, một phần do hầu hết kháng sinh tán kém vào tuyến tiền liệt vì pH thấp rất phổ biến trong cơ quan này sẽ cản trở sự hòa tan của thuốc Macrolides

https://tieulun.hopto.org

(erythromycin) vào được trong dịch bài tiết tuyến tiền liệt, nhưng chúng nói chung kém hiệu lực với các vi khuẩn gram âm): sulfonamide - trimethoprim và fluoroquinolone được sử dụng có hiệu quả trong một số trường hợp, nhưng cần phải điều trị ít nhất trong 12 tuần mới có hiệu quả. Các bệnh nhân có nhiều đợt viêm bàng quang cấp cần được điều trị các thuốc kháng khuẩn kéo dài (thường là sulfonamide, trimathoprim hoặc nitrofurantoin), để ức chế các triệu chứng và giữ cho bàng quang vô khuẩn. Cắt tuyến tiền liệt toàn bộ chữa khỏi viêm tuyến tiền liệt mạn tính, nhưng thường có tỷ lệ mắc bệnh đáng kể. Cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo là an toàn nhưng chỉ chữa khỏi cho 1/3 số bệnh nhân.

VIÊM TUYẾN TIỀN LIỆT KHÔNG DO VI KHUẨN. Những bệnh nhân có các triệu chứng và dấu hiệu của viêm tuyến tiền liệt tăng bạch cầu trong dịch ép tuyến tiền liệt và nước tiểu sau xoa bóp và nuôi cấy vi khuẩn không mọc, được xếp loại là viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn. Sự viêm tuyến tiền liệt được nhìn nhận khi dịch ép tuyến tiền liệt và nước tiểu sau khi xoa bóp tuyến có số lượng bạch cầu ít nhất nhiều hơn 10 lần số bạch cầu có trong mẫu nước tiểu đầu tiên, hoặc khi dịch ép tuyến tiền liệt có ≥1000 bạch cầu/mm^3. Nguyên nhân của bệnh nhiễm khuẩn trước đó còn chưa biết. Bằng chứng cho vai trò gây bệnh của *ureaplasma urealyticum* và *chlamydia trachomatis* đã được đề xuất nhưng chưa được dứt khoát vì hầu hết các trường hợp viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn đều xuất hiện ở người trẻ, những người hoạt động tình dục mạnh mẽ, và vì nhiều trường hợp tăng lên sau một giai đoạn viêm niệu đạo không đặc hiệu, căn nguyên có thể do các tác nhân được lây truyền qua đường tình dục. Hiệu quả của các thuốc kháng khuẩn trong trường hợp này chưa rõ. Một số bệnh nhân được khỏi bệnh sau một đợt điều trị 4-6 tuần bằng erythromycin, doxycycline hoặc trimethoprim-sulfathoxazole, nhưng còn thiếu những nghiên cứu có đối chứng.

RỐI LOẠN TIỀN LIỆT. Những bệnh nhân có các triệu chứng và dấu hiệu của viêm tuyến tiền liệt nhưng không có bằng chứng viêm (số lượng bạch cầu bình thường), cấy nước tiểu âm tính thì được phân loại là rối loạn. Bệnh nhân không có nhiễm khuẩn ở tuyến tiền liệt và không cần dùng kháng sinh.

21. VIÊM KHỚP NHIỄM TRÙNG

VIÊM KHỚP NHIỄM KHUẨN KHÔNG DO LẬU CẦU

Viêm khớp cấp tính do vi khuẩn là một vấn đề y học phổ biến ở mọi lứa tuổi. Chẩn đoán và điều trị tức thì rất quan trọng để tránh tàn phế khớp vĩnh viễn.

Nguyên nhân, sinh bệnh học và các yếu tố thuận lợi.

Khoảng 75% các trường hợp mủ khớp không do lậu cầu là do cầu khuẩn gram dương, đặc biệt là do *tụ cầu trùng vàng*. Phế cầu, liên cầu tan máu nhóm A gặp trong gần nửa số trường hợp. Trong các cá thể bị suy giảm miễn dịch, liên cầu nhóm G là nguyên nhân thường gặp của viêm khớp nhiễm khuẩn còn *liên cầu nhóm B* là nguyên nhân quan trọng trong viêm khớp ở sơ sinh. *Tụ cầu epidermidis* là nguyên nhân gây nhiễm khuẩn khớp giả.

Trực khuẩn gram âm chiếm khoảng 20% các trường hợp, điển hình ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn gram âm trong máu trước đó. *Pseudomonas aeruginosa* là một nguyên nhân chủ yếu gây viêm khớp nhiễm khuẩn ở những người nghiện chích ma túy và trẻ sơ sinh. *Haemophilus Influenzae* nhóm B là vi khuẩn nổi bật gây viêm khớp ở trẻ em dưới 5 tuổi.

Viêm khớp nhiễm khuẩn thường do vi khuẩn được truyền trực tiếp đến bao hoạt dịch bằng đường máu.

Các điều kiện thuận lợi là trẻ nhỏ, điều trị ức chế miễn dịch, nghiện rượu, nghiện chích ma túy, một số bệnh hệ thống mạn tính, các bệnh huyết sắc tố, thiếu hụt bổ thể và globulin miễn dịch, mất chức năng thực bào, viêm khớp mạn, thương tổn khớp từ trước. Nhiễm khuẩn có thể là biến chứng của soi khớp, tiêm glucocorticoid vào khớp, phẫu thuật lắp các bộ phận giả của khớp. Tiền sử có chấn thương nhỏ là phổ biến nhưng nét đặc trưng này hay bị bỏ qua trong viêm khớp mủ. Ổ nhiễm khuẩn ngoài khớp có thể được nhận biết ở khoảng 25% số bệnh nhân. Điều này có thể có ích lợi cả trong việc xác định nguyên nhân và lựa chọn kháng sinh trước khi có kết quả nuôi cấy dịch khớp.

https://tieulun.hopto.org

Bao hoạt dịch được cung cấp mạch máu tốt và thiếu một màng nền hạn chế nên cho phép vi sinh vật xâm nhập khá tự do vào khoang khớp mỗi khi có tràn máu. Trong viêm khớp thực nghiệm, các vi sinh vật được tìm thấy rải rác ở toàn bộ bao hoạt dịch từ một đến hai giờ sau khi tiêm. Trong một đến hai ngày, xung quanh khớp, xâm nhập bạch cầu, tăng sinh các tế bào lót bao hoạt dịch biểu hiện nổi bật. Phản ứng của vật chủ có thể đủ để loại trừ nhiễm khuẩn trong một số trường hợp nhưng những thay đổi sớm thường tiến triển đến tràn máu kết hợp với hình thành các áp xe nhỏ trong bao hoạt dịch và xương dưới sụn. tăng áp lực trong khớp gây thiếu máu và làm thương tổn cơ chế sinh học và nuôi dưỡng của sụn, các men tiêu sụn được giải phóng từ bạch cầu đa nhân trung tính góp phần phá hủy sụn khớp, xương dưới sụn và bao khớp. Những thay đổi không thể đảo ngược có thể sinh ra do hậu quả của tăng sinh tế bào lót bao hoạt dịch, xâm nhập bạch cầu đơn nhân và xuất hiện tổ chức hạt; những thay đổi như vậy xảy ra sớm sau khi nhiễm khuẩn một tuần.

Những quan sát thực nghiệm và lâm sàng chỉ ra rằng các cơ chế miễn dịch của vật chủ đóng một vai trò tối quan trọng trong phát triển và duy trì viêm bao hoạt dịch. Các sản phẩm của vi khuẩn bao gồm ngoại độc tố, nội độc tố và peptidoglycan của thành tế bào gây nên viêm khớp cấp và mạn ở các súc vật thí nghiệm. Lắng đọng các phức hợp miễn dịch trong bao hoạt dịch và các mô quanh khớp có thể xảy ra sau viêm khớp vô trùng trong giai đoạn hồi phục của một số trường hợp nhiễm virus và vi khuẩn. Các cá thể bị viêm khớp sau nhiễm trùng hoặc hội chứng Reiter sau nhiễm *Campylobacter, Yersinia, Salmonella, Shigella* của đường tiêu hóa thường có các kháng nguyên hòa hợp tổ chức HLA-B27 hơn so với nhóm chứng.

Các biểu hiện Viêm khớp không do tụ cầu biểu hiện như viêm bao hoạt dịch một khớp thiên về các khớp rộng chịu trọng lực. Khớp gối hay bị nhất ở cả trẻ em và người lớn. Khớp cổ chân, cổ tay, khớp khuỷu, khớp vai, khớp ức đòn và khớp cùng chậu ít bị hơn. Các khớp đốt ngón tay hiếm khi bị, ngoại trừ những bệnh nhân bị viêm bao hoạt dịch do lậu cầu hoặc nhiễm mycobacterium. Viêm khớp do cầu khuẩn gram dương thường biểu hiện như một bệnh cấp tính với các triệu chứng toàn thân nặng nề kèm theo sưng, đau, nóng và hạn chế vận động khớp. Trong viêm khớp háng nhiễm khuẩn, có thể không nhận thấy tràn dịch và đau có thể ở bẹn, mông, bên đùi hoặc trước gối. Những bệnh nhân bị viêm mủ khớp thường đi khám bệnh trong vòng ba đến bốn ngày kể từ khi triệu chứng xuất hiện.

Các dấu hiệu có thể bị che lấp ở các bệnh nhân dùng glucocorticoid hoặc các thuốc ức chế miễn dịch và ở những bệnh nhân bị các bệnh suy nhược mạn tính. Những người có thấp khớp hoặc viêm khớp do bệnh gút kết hợp, thường quy các triệu chứng của họ cho các bệnh này, hậu quả làm cho đánh giá của thầy thuốc bị chậm trễ. Trong khung cảnh này, nghi ngờ là một sự bảo đảm và các nghiên cứu để loại trừ nhiễm khuẩn là quan trọng khi các triệu chứng khớp không đáp ứng với các thuốc chống viêm.

Trong giai đoạn sớm của bệnh nếu có sự chú ý của các thầy thuốc thì nguồn gốc của vãng khuẩn huyết thường được nhận dạng và vi khuẩn gây bệnh có thể được phân lập từ máu ở khoảng 50% số trường hợp.

Trái ngược với viêm khớp do cầu khuẩn gram dương, viêm khớp do trực khuẩn tram âm diễn ra ít rầm rộ hơn, với các triệu chứng toàn thân trung bình và đau khớp ít nổi bật hơn. Những khác biệt này góp phần làm cho thời gian chẩn đoán viêm khớp do trực khuẩn gram âm dài hơn (điển hình là ba tuần từ khi có triệu chứng). Và tỉ lệ của viêm xương tủy phối hợp cao ở thời điểm chẩn đoán. Ít gặp các trường hợp *tụ cầu trùng vàng* gây viêm khớp, có biểu hiện ít cấp tính hơn.

Nhiễm khuẩn khớp do các bộ phận giả kết hợp với các triệu chứng nhẹ và một quá trình không đau làm cho chẩn đoán bị chậm trễ từ hai đến tám tháng. *S.epidermidis* và *tụ cầu trùng vàng* là nguyên nhân của hầu hết các nhiễm khuẩn này nhưng các vi sinh vật phức tạp, trực khuẩn gram âm và các vi khuẩn yếm khí không phải là không hay gặp. Nhiễm khuẩn xảy ra ở 1-4% của các trường hợp lắp các bộ phận giả trong vòng mười năm sau, hay gặp hơn sau kiểm tra lại một khớp đã thay thế toàn bộ. Thường hay kết hợp với viêm xương ở nơi lắp các bộ phận giả. Để làm hết nhiễm khuẩn thường đòi hỏi phải lấy bỏ hết các bộ phận giả đã lắp. Một số vi khuẩn nhất định dường như gây nhiễm khuẩn ở những vị trí hiếm gặp. Viêm khớp cột sống rất hay kết hợp với viêm thân đốt sống lân cận. Nguyên nhân thường

https://tieulun.hopto.org

do *tụ cầu trùng vàng* nhưng *Brucella*, *Salmonella* và *trực khuẩn lao* cũng ưa dính líu vào cột sống. Ở những người nghiện tiêm chích đường tĩnh mạch, nhiễm *P.aeruginosa* có thể xuất hiện ở khớp ức đòn và khớp cùng chậu.

Các phát hiện labô và chẩn đoán. Xét nghiệm dịch bao hoạt dịch là công việc chủ yếu để đánh giá viêm khớp nhiễm khuẩn nghi ngờ. Chọc hút khớp qua da cho đủ dịch để phân tích toàn bộ. Cần chú ý không làm nhiễm khoang khớp do chọc kim qua vùng tế bào viêm hoặc qua một túi nhiễm trùng. Chọc hút khớp háng, khớp vai, cột sống và khớp cùng-chậu dễ dàng tiến hành dưới hướng dẫn của màn huỳnh quang. Khi chọc hút khó khăn thì mổ mở khớp có thể cần thiết để lấy dịch hoặc tổ chức bao hoạt dịch. Dịch bao hoạt dịch trong viêm khớp nhiễm khuẩn thường đục hoặc có mủ. Số lượng bạch cầu của dịch bao hoạt dịch lớn hơn 100.000/microlit (giao động từ dưới 10.000 đến trên 300.000/microlit) trong một phần ba đến một nửa số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu thấp, ngoài dự kiến trong lần xét nghiệm đầu tiên, chọc hút khớp lại sau 12 - 24 giờ hầu như thường xuyên cho thấy tăng bạch cầu. Đếm và phân loại bạch cầu dịch bao hoạt dịch là một phương tiện chẩn đoán có giá trị hạn chế vì kết quả trùng lặp đáng kể với nhiều loại viêm khớp khác. Mặc dù vậy đếm bạch cầu nhiều lần có giá trị để ghi nhận đáp ứng của bệnh nhân với điều trị.

Nhuộm gram dịch bao hoạt dịch là quan trọng để xác định nguyên nhân của viêm khớp mủ. Nhuộm dương tính từ 75% - 95% các trường hợp viêm khớp do cầu trùng gram dương và khoảng 50% các trường hợp do trực khuẩn gram âm. Ngoài nhuộm gram, dịch bao hoạt dịch nên được nuôi cấy ái khí và yếm khí để nhận dạng vi khuẩn đặc hiệu và xác định nhậy cảm với kháng sinh. Nuôi cấy dịch khớp dương tính ở hầu hết bệnh nhân bị viêm khớp nhiễm khuẩn không do lậu cầu. Nếu bệnh nhân đã uống kháng sinh trước khi chọc khớp cần phải báo cho phòng xét nghiệm biết vì vi khuẩn có thể mọc chậm hơn hoặc đòi hỏi phải có những xử lý đặc biệt. Nên cấy máu và tìm kiếm cẩn thận nguồn gốc vãng khuẩn huyết bị che lấp. Phát hiện kháng nguyên bằng điện di miễn dịch được chủ trương như một xét nghiệm chẩn đoán nhanh cho một số tác nhân gây bệnh (ví dụ như *Streptoicoccus pneumonia* và *H.influenzae*) nhưng không được sử dụng rộng rãi.

Trong viêm khớp nhiễm khuẩn, mức glucoza trong dịch bao hoạt dịch có thể thấp và acid lactic cao so với nồng độ tương ứng trong huyết thanh nhưng xét nghiệm không đủ nhậy cũng như đặc hiệu để có ích lợi trong chẩn đoán. Protein trong dịch bao hoạt dịch tăng và có ít cục mucin là chẩn đoán phân biệt không đặc hiệu.

Ngoại trừ viêm khớp do viêm xương tủy lân cận, căng phồng bao khớp và sưng tấy tổ chức phần mềm quanh khớp là những dấu hiệu điện quang duy nhất được mong đợi ở giai đoạn đầu. Tuy nhiên các phim sớm có ích lợi để xác lập cơ sở cho đánh giá về sau. Những thay đổi phá hủy ít khi thấy trên X quang trước tuần lễ thứ hai hoặc thứ ba của một nhiễm khuẩn không được điều trị. Ở giai đoạn này, bong màng xương, thưa xương cận khớp, ăn mòn xương trên diện khớp và hẹp khe khớp do sụn bị phá hủy có thể hiện diện. Trong nhiễm khuẩn khớp do các bộ phận giả, bằng chứng của các bộ phận giả bị nới lỏng và viêm xương thường nhìn thấy. Trong viêm khớp do trực khuẩn gram âm hoặc tụ cầu, chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ có ích lợi nhất là khi khớp ức đòn hoặc khớp háng bị. Các khớp này khó trông thấy được bằng các kỹ thuật thông thường nhưng chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ có thể làm lộ rõ các thương tổn xương rộng và các áp xe cạnh bao hoạt dịch mà các phim X quang thông thường không trông thấy được. Các dấu hiệu này có những gợi ý quan trọng cho can thiệp phẫu thuật và thời gian điều trị kháng sinh. Chụp nhấp nháy phóng xạ thiếu đặc hiệu để chẩn đoán vì có thể dương tính trong các bệnh viêm khớp không nhiễm khuẩn.

Những tình trạng khác cần được xem xét trong chẩn đoán phân biệt với viêm ít khớp bao gồm viêm các bao gân (thường ở mỏm khuỷu hoặc bao gân), viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên, viêm khớp trong bệnh vẩy nến, thấp khớp cấp, hội chứng Reiter bệnh khớp sarcoid, chấn thương, viêm bao hoạt dịch hạt-nhung mao, hoại tử vô khuẩn và ứ nước khớp từng đợt. Nhiễm trùng có thể hiện diện như viêm một khớp bao gồm bệnh Lyme và các nhiễm trùng do Mycobacterium và nấm gây ra.

Điều trị và kết quả. Điều trị tốt nhất cho viêm khớp mủ bao gồm kháng sinh tĩnh mạch, dẫn lưu khớp và bất động. Hầu hết các kháng sinh đạt đến ngưỡng điều trị trong các khớp bị nhiễm khuẩn sau

https://tieulun.hopto.org

khi tiêm tĩnh mạch. Không có các lý do để tiêm kháng sinh vào khớp và thực tế tiêm trực tiếp một số kháng sinh vào khớp có thể gây viêm bao hoạt dịch do hóa chất. Lựa chọn kháng sinh ban đầu được hướng dẫn và được xem xét lại khi có kết quả nuôi cấy. Các phác đồ kháng sinh cho các vi khuẩn đặc hiệu được trình bày ở các chương nói về các vi khuẩn này, ở các chương này sẽ trình bày chi tiết các thuộc tính của từng kháng sinh. Khi không tìm thấy vi khuẩn bằng nhuộm gram thì nên sử dụng phác đồ kháng sinh chống lại các vi khuẩn phỏng đoán dựa vào tuổi của bệnh nhân và vào khung cảnh lâm sàng. Trẻ dưới một tháng tuổi nên điều trị bằng penicilin bán tổng hợp và aminoglycoside để chống lại tụ cầu trùng vàng, trực khuẩn gram âm và liên cầu nhóm B. Trẻ dưới năm tuổi điều trị nên nhằm chống lại tụ cầu trùng vàng và *H.Influenzae* kháng lại ampicillin. Trẻ trên năm tuổi và người lớn nên điều trị bằng penicillin bán tổng hợp và aminoglycoside cho đến khi có kết quả nuôi cấy. Vancomycin là thuốc tốt nhất cho bệnh nhân có dị ứng nặng với penicillin và có thể cần đến trong viêm khớp có các bộ phận giả do *S.epidermidis* kháng lại methicillin. Mặc dù trên ống nghiệm có tác dụng nhưng thực tế kết quả điều trị viêm khớp do trực khuẩn gram âm bằng một kháng sinh đơn độc là không có kết quả. Vì tỉ lệ thất bại và tái phát cao, trong các trường hợp này nên điều trị bằng phối hợp các kháng sinh. Sau đáp ứng lâm sàng ban đầu (và nếu nhậy cảm trên ống nghiệm cho phép) nên thay thế bằng nhóm bêta-lactam mới hơn hoặc quinolone để tránh nhiễm độc do dùng aminoglycoside kéo dài.

Hầu hết các viêm khớp do liên cầu được điều trị khỏi bởi một đợt kháng sinh từ mười đến mười bốn ngày trong khi nhiễm tụ cầu và trực khuẩn gram âm phải điều trị lâu hơn, thường từ ba đến sáu tuần, đặc biệt là trong viêm xương tủy đang biến chứng. Dẫn lưu mủ khớp là biện pháp chủ yếu để giảm đau, giảm nguy cơ ngăn vách, hoại tử do áp lực và lấy bỏ các sản phẩm làm tiêu sụn, những chất gây phá hủy trong khớp.

Giống như nhiễm khuẩn ở các khoang bị bọc kín, dẫn lưu dịch mủ sẽ cải thiện hoạt tính diệt khuẩn của bạch cầu đa nhân trung tính và của các kháng sinh tác động lên vỏ của vi khuẩn và của các kháng sinh nhóm aminoglycoside. Chọc hút rửa khớp qua da hàng ngày hoặc hai ngày một lần trong đợt điều trị từ năm đến bảy ngày đầu tiên. Phát triển các khoang ngăn vách, nuôi cấy tiếp tục dương tính hoặc tiếp tục tràn mủ sau thời gian này là các chỉ định để soi khớp hoặc mổ dẫn lưu. Phẫu thuật được tiến hành ngay từ đầu khi khớp háng bị viêm, nhất là ở trẻ em, vì kỹ thuật chọc qua da khó khăn và nguy cơ hư hại các mạch máu do tăng áp lực trong bao khớp. Mổ khớp thăm dò sớm và dẫn lưu hở có lợi ích trong viêm khớp vai và khớp ức đòn nhiễm khuẩn. Nuôi cấy dương tính thường xuyên mặc dù đã dẫn lưu thỏa đáng là chỉ định nuôi cấy lại dịch để loại trừ các chủng kháng lại kháng sinh.

Trong giai đoạn cấp tính, nên bất động khớp để làm cho bao khớp bị ít căng nhất, thường là tư thế giữa gấp và duỗi tối đa. Tập thụ động từng bước nên bắt đầu khi viêm bao hoạt dịch cải thiện nhưng nên tránh mang nặng cho đến khi hết đau và hết các dấu hiệu viêm.

Hầu hết các viêm khớp do liên cầu khỏi không để di chứng nhưng viêm khớp do trực khuẩn gram âm và do tụ cầu nói chung kém thuận lợi hơn. Trong các trường hợp này khỏi bệnh chậm trễ do viêm bao hoạt dịch vô khuẩn sau nhiễm trùng. Mặc dù đã được điều trị khỏi nhiễm khuẩn nhưng những bệnh nhân này vẫn còn đau và hạn chế vận động. Một yếu tố quan trọng khác quyết định kết quả xấu là do không nhận biết điều trị được nhiễm khuẩn trong vòng bảy ngày đầu và khi khớp háng đã bị tổn thương. Ở trẻ em bị viêm khớp cổ chân và khớp háng ngắn chi và đi lại khó khăn ít gặp.

VIÊM KHỚP DO LẬU CẦU. Nhiễm lậu cầu là nguyên nhân hàng đầu của viêm khớp ở người trẻ tuổi và là hình thái phổ biến nhất của viêm khớp nhiễm khuẩn thấy ở các trung tâm y tế nông thôn.

Trong nhiễm lậu cầu đã lan tỏa, hội chứng viêm da - viêm khớp sớm là đặc trưng sau giai đoạn khu trú ở khớp. Giai đoạn sớm đặc trưng bởi các triệu chứng toàn thân, viêm bao gân, đau khớp di chuyển, các thương tổn mụn nước, mụn mủ ở da và tràn dịch nhẹ ở khớp. Các khớp hay bị là khớp gối, khớp vai, cổ tay và các đốt ngón tay. Trong giai đoạn này, cấy máu và các thương tổn ở da có thể dương tính trong khi đó cấy và nhuộm gram dịch bao hoạt dịch thường âm tính. Chẩn đoán phỏng đoán có thể được thành lập nếu lậu cầu được tìm thấy từ các ổ nguyên phát im lặng (ví dụ đường sinh dục tiết niệu, thanh quản hoặc trực tràng). Không điều trị, các triệu

https://tieulun.hopto.org

chứng toàn thân và viêm da thường giảm nhưng các khớp bị viêm thường tiến đến viêm mủ một khớp hoặc một vài khớp. Trong giai đoạn này, cấy dịch bao hoạt dịch có thể dương tính nhưng cấy máu thường âm tính. Khoảng 30-40% số bệnh nhân không thấy có hình thái hai pha của bệnh và một số bệnh nhân biểu hiện bởi viêm mủ một khớp và ít có biểu hiện toàn thân. Những thiếu hụt thành phần bổ thể cuối cùng, hành kinh và thai nghén làm cho lậu cầu lan tỏa rộng.

Các bệnh cần chẩn đoán phân biệt với nhiễm lậu cầu lan tỏa bao gồm thấp khớp cấp tính, hội chứng Reiter, nhiễm não mô cầu mạn tính và nhiễm *Streptobacillus moniliformis*. Trong hội chứng Reiter, nhiễm độc toàn thân thường ít rõ rệt, thường có tiền sử viêm niệu đạo, viêm kết mạc và những tổn thương da kín đáo nhưng dễ nhận thấy, viêm khớp cùng chậu, viêm gân Achille hay gặp nhưng ít khi có thương tổn ở chi trên, nhất là cổ tay.

Đáp ứng lâm sàng với kháng sinh (trong nhiễm lậu cầu) hoặc với salicylate (trong thấp khớp cấp) có thể giúp để phân biệt các hội chứng này.

Ở Hoa Kỳ, đa số các lậu cầu gây nhiễm khuẩn lan tỏa được phân lập đều nhạy cảm với penicillin nên điều trị có thể thực hiện bằng cho bệnh nhân uống thuốc ngoại trú. Nằm viện hoặc dùng kháng sinh đường tĩnh mạch dành cho những bệnh nhân không tin cậy được hoặc cho những bệnh nhân có viêm mủ một khớp hoặc chẩn đoán không chắc chắn. Trong trường hợp vi khuẩn kháng penicillin, Ceftriaxime hoặc spectinomycine có tác dụng. Các chủng kháng penicillin phổ biến ở Philipin, Đông Nam Á và Châu Phi.

VIÊM MỘT KHỚP MẠN TÍNH. Một số mycobacterium và nấm gây viêm ít khớp mạn tính có biểu hiện khác biệt về lâm sàng và tổ chức học với các hình thái khác của viêm khớp nhiễm khuẩn.

Viêm khớp do lao. Vi khuẩn lao gây viêm khớp tiến triển chậm và là viêm một khớp ở 90% số trường hợp. Với sự giảm xuống của lao sơ nhiễm ở các nước đã phát triển, lao cột sống ít gặp trong khi đó thương tổn của khớp gối, khớp háng, khớp cổ tay, khớp cổ chân hoặc các khớp nhỏ ở bàn tay hay gặp hơn. Các vị trí này bị nhiễm khuẩn do tái hoạt động của các ổ máu bạch huyết đã ngủ lâu ngày. Vỡ một số ổ như vậy (thường là ở vùng đầu của xương dài) vào trong khoang khớp gây tràn dịch khớp và phản ứng u hạt tiến triển của các màng hoạt dịch sụn khớp và cân. Đau khu khú có thể xuất hiện trước các dấu hiệu khác của viêm hoặc những thay đổi điện quang hàng tuần hoặc thậm chí hàng tháng. Bản chất thầm lặng của nhiễm khuẩn làm chậm chẩn đoán nhiều tuần hoặc nhiều tháng (trung bình là mười chín tuần từ khi khởi phát trong một thống kê). Quá trình tạo u hạt là kết quả cuối cùng đụng chạm đến khớp và các cấu trúc quanh khớp. Các áp xe lạnh và các hốc đang dẫn lưu có thể phát triển. Các triệu chứng toàn thân ít nổi bật và ít thấy lao phổi đang hoạt động. Hầu hết bệnh nhân có phản ứng tuberculin dương tính. Chụp X quang trong giai đoạn đầu thấy loãng xương dưới sụn và phá hủy xương quanh khớp với sự dày lên của màng xương bao quanh. Cuối cùng các thay đổi phá hủy trực tiếp thấy ở trong khớp. Đếm bạch cầu dịch bao hoạt dịch thấy số lượng từ 1.000 đến trên 100.000/microlit (trung bình khoảng 15.000/microlit) với bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế khi số lượng bạch cầu cao nhưng ít khi thấy có dịch mủ thực sự.

Trực khuẩn bền vững với acid thường không nhìn thấy trên kính phết của dịch bao hoạt dịch (chỉ thấy khoảng 20% các trường hợp) nhưng nuôi cấy dịch hoặc mô dương tính đến 80-90%. Sự thể hiện những thay đổi dạng u hạt đặc hiệu có hoặc không có bã đậu hóa trên sinh thiết bao hoạt dịch là bằng chứng đủ để bắt đầu điều trị chống lao trong khi chờ đợi kết quả nuôi cấy và kháng sinh đồ. Nhiễm khuẩn do mycobacterium không đặc hiệu (ví dụ *M.kanrasic, M.marium, M.avium-intracellulaire*) có thể gây viêm khớp u hạt mạn tính với những biểu hiện lâm sàng và tổ chức học tương tự.

Chẩn đoán chính xác và lựa chọn kháng sinh phù hợp phụ thuộc vào phân lập vi khuẩn từ dịch bao hoạt dịch hoặc từ các mô. Điều trị lao và nhiễm mycobacterium không phải lao xem ở các chương riêng biệt. Trong lao cột sống, phẫu thuật được sử dụng để dẫn lưu các ổ áp xe hoặc làm vững chắc cột sống và ít khi cần phải điều trị các khớp khác. Viêm khớp do *Brucella SP, Nocardia aseroides*, và nấm có thể giống như nhiễm mycobacterium.

Viêm khớp do nấm. Bất cứ một bệnh nấm xâm nhập nào cũng có thể gây nhiễm trùng xương hoặc các cấu trúc khớp. Ngoại trừ viêm khớp cấp do *Candida SP* hoặc bệnh do blastomyces, các viêm

https://tieulun.hopto.org

khớp do nấm có xu hướng tiến triển chậm chạp và có thể không được chẩn đoán chính xác trong nhiều tháng hoặc nhiều năm. Thương tổn thiên về các khớp rộng, chịu lực, nhất là khớp gối. Bệnh sử của một bệnh nặng ẩn dưới thường hay gặp trong viêm khớp do blastomyces nhưng lại vắng mặt trong viêm khớp do các loại nấm khác và nhiễm trùng thường xuất hiện mà không có biểu hiện rõ rệt của lan tỏa ngoài khớp.

Trong bệnh nấm *coccidioidomyces* cấp tính của phổi, viêm bao hoạt dịch vô khuẩn, lành tính, tự giới hạn như là một bộ phận của hội chứng tăng nhậy cảm cấp tính được hiểu như là "sốt sa mạc". Viêm bao hoạt dịch do nhiễm nấm coccidioidomyces có thể do nấm truyền trực tiếp đến bao hoạt dịch bằng đường máu hoặc do lan rộng từ ổ viêm xương lân cận. Trong trường hợp nấm được truyền trực tiếp bằng đường máu, bệnh có xu hướng theo sau một quá trình không đau với tràn dịch tái diễn, duy trì toàn vẹn và chỉ có tiến triển muộn đến viêm khớp dạng nhung mao-hạt với hình thành viêm hạch tuyến. Trong viêm khớp do lan rộng của ổ viêm xương lân cận, tràn dịch ít nổi bật hơn và những thay đổi phá hủy xương có xu hướng xuất hiện sớm hơn. Chẩn đoán phụ thuộc vào nuôi cấy và xét nghiệm tế bào của mô hoạt dịch, cấy dịch khớp dương tính ở dưới 5% các trường hợp.

Viêm khớp dạng *sporotrichotic* thường xuất hiện trong sự vắng mặt hoàn toàn của hội chứng da-lympho quen thuộc hơn. Tổn thương có ưu thế ở các khớp nhỏ của tay và cổ tay cùng với khớp gối. Bất lực khớp ít gặp cho đến giai đoạn muộn của bệnh. Tác nhân gây bệnh, *Sporoothrix schenckii* thường dễ dàng nuôi cấy từ dịch bao hoạt dịch. Đối lập với nhiễm sporotrichos da, bệnh khớp tương đối dai dẳng với điều trị bằng iôt và đáp ứng với amphotericin B có thể chậm chạp.

Thương tổn khớp biệt lập ít gặp trong nhiễm nấm *blastomyces* và bệnh thường biểu hiện với hội chứng "phổi, da, khớp" tiến triển nhanh. Thương tổn nhiều khớp là quy luật. Trái với các viêm khớp dạng u hạt khác, trong bệnh nấm do blastomyces của khớp, dịch khớp là mủ thực sự và vi sinh vật dễ dàng nhìn thấy trên kính hiển vi tiêu bản ướt của dịch hút từ bao hoạt dịch.

Viêm khớp do nấm *candida* thường do nấm truyền trực tiếp bằng đường máu vào bao hoạt dịch của những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ. Viêm khớp cấp tính có thể lan rộng đến xương lân cận.

Trong bệnh nấm *histoplasma*. viêm đa khớp di chuyển kết hợp với phát ban có thể giống với hội chứng quá mẫn cảm cấp tính của nhiễm nấm coccidicidomyces, thương tổn xương và khớp ít khi nổi bật.

Trong nhiễm nấm cryptococcus, thương tổn xương hay gặp nhưng viêm bao hoạt dịch không thường xuyên.

Điều trị thành công viêm khớp do nấm đòi hỏi phải dùng amphotericin B kéo dài, cắt bỏ mô hoại tử bằng phẫu thuật có ích trong hình thái co viêm hạch bạch huyết.

VIÊM KHỚP DO VIRUS. Viêm nhiều khớp tự giới hạn là biểu hiện thường thấy của nhiễm Rubella, viêm gan B, các bệnh do arbovirus không gặp ở bán cầu phía tây (chikungunya và Ó nyong-nyong ở châu Phi và viêm khớp sông Ross ở châu Úc). Viêm bao hoạt dịch ít gặp trong quai bị, thủy đậu, nhiễm adenovirus và parvovirus. Các thay đổi phá hủy ít thấy trong viêm khớp do virus, thậm chí khi bệnh tái phát.

Viêm khớp xuất hiện trong nhiễm *rubeon* tự nhiên và sau chủng virus rubeon đã làm giảm độc lực. Khoảng 15% phụ nữ sau tuổi dậy thì phát triển viêm khớp thực sự trong quá trình nhiễm rubeon. Các khớp lớn và các khớp nhỏ đều có thể bị nhưng các khớp nhỏ của bàn tay và cổ tay hay bị nặng nhất. Các khớp đốt ngón tay phía xa thỉnh thoảng bị viêm giúp phân biệt hội chứng này với cơn khởi phát của viêm khớp dạng thấp. Khởi phát của viêm khớp do rubeon xuất hiện cùng lúc hoặc ít ngày sau phát ban và hai đến mười tuần sau tiêm chủng. Viêm khớp do rubeon thường tự khỏi sau một đến hai tuần, các trường hợp dai dẳng đáp ứng tốt với salicylate. Các triệu chứng khớp có thể tái xuất hiện một năm sau hoặc lâu hơn nữa trong nhiễm rubeon tự nhiên nhưng ít khi do rubeon sau tiêm chủng.

Viêm bao hoạt dịch kết hợp với *viêm gan B* giống bệnh huyết thanh với khởi phát đột ngột bằng sốt và các triệu chứng của khớp. Viêm đa khớp đối xứng của các khớp nhỏ ở bàn tay có thể kết hợp với cứng đờ buổi sáng giống viêm khớp dạng thấp. Các khớp gối, vai, cổ chân, khuỷu và cổ tay bị thương tổn nhưng các khớp của bàn chân được đặc biệt miễn trừ.

https://tieulun.hopto.org

Viêm bao hoạt dịch thường kết hợp với nổi ban có thể là ban đỏ, dát sần hoặc đốm xuất huyết. Khả năng viêm khớp kết hợp với viêm gan ít được nghĩ đến trong giai đoạn đầu của bệnh vì viêm bao hoạt dịch xảy ra trong giai đoạn tiền triệu/không có vàng da. Trên 1/3 số bệnh nhân không bao giờ vàng da nhưng các xét nghiệm chứng tỏ có viêm gan.

Viêm khớp thường tự khỏi trong các trường hợp có viêm gan rõ ràng. Các phức hợp miễn dịch chứa đựng khánng nguyên viêm gan B có mặt trong huyết thanh và bao hoạt dịch trong giai đoạn tiền triệu của viêm gan ủng hộ thêm cho quan niệm cho rằng hình thái viêm bao hoạt dịch này là gián tiếp do miễn dịch.

Ngược lại với Rubeon, viêm khớp do *quai bị* có ưu thế gặp ở nam, thường xảy ra sau khi viêm tuyến mang tai ổn định hoàn toàn, có thể kết hợp với sốt cao và không đáp ứng với salicylate. Ở trẻ em và người lớn, *coxsakie* và *adenovirus* kết hợp với sốt hồi quy, viêm đa khớp và viêm đa màng giống với một hình thái của bệnh Still của viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên.

VIÊM KHỚP DO XOẮN KHUẨN. Bệnh khớp xuất hiện trong giang mai bẩm sinh, giang mai thứ phát và *giang mai* kỳ ba. Giang mai bẩm sinh kết hợp với viêm xương sụn ở hành xương của các xương dài và tự khỏi sau sáu tháng tuổi nhưng viêm quanh màng xương vẫn tiếp tục sau tuổi này. Ở tuổi dậy thì, viêm bao hoạt dịch hai bên không đau, đặc hiệu của gối và khuỷu (các khớp của Clutton) có thể phát triển. Dịch bao hoạt dịch có tăng bạch cầu lympho. Đau khớp, viêm khớp, viêm bao gân kết hợp với các triệu chứng cổ điển của giang mai thứ phát.

Viêm bao hoạt dịch gôm của các khớp lớn xuất hiện trong giang mai kỳ ba. Thoái hóa khớp thần kinh (khớp của Charcot) xuất hiện trong giang mai thần kinh. Biểu hiện khớp cũng xuất hiện trong bệnh xoắn khuẩn không hoa liễu.

Bệnh Lyme là một rối loạn nhiều hệ thống gây nên bởi xoắn khuẩn *Borellia burgdorferi* truyền do ve đốt hoặc có tiếp xúc với tic.

Dấu hiệu xác nhận bệnh là ban đặc thù, ban đỏ tồn tại lâu, di chuyển trong giai đoạn sớm của bệnh. Nhiều tuần hoặc nhiều tháng sau, các bất thường của tim và thần kinh xuất hiện kết hợp với đau nhiều khớp, viêm các bao gân. Biểu hiện khớp có thể tiến triển đến viêm khớp thực sự, đặc biệt là các khớp lớn và tái phát sau nhiều năm. Uống penicillin hoặc tetracyclin ngay lập tức làm hết ban và nói chung ngăn chặn được các biểu hiện muộn. Chẩn đoán bệnh bằng các nghiên cứu huyết thanh. Dưới 5% có huyết thanh âm tính nhưng phát triển các biểu hiện muộn, có khả năng liên quan đến tình trạng "tồn tại" xoắn khuẩn gây ra bởi dùng kháng sinh đường uống. Các biểu hiện muộn được điều trị khỏi bằng penicillin tĩnh mạch hoặc ceftriaxone. Đáp ứng với điều trị có khi phải vài tháng và điều trị nhắc lại có thể cần thiết.

22. VIÊM XƯƠNG TỦY

ĐỊNH NGHĨA

Viêm xương tủy là nhiễm trùng của xương, thường là của vỏ hoặc tủy xương. Nhiều loại vi sinh vật có thể gây viêm xương tủy, nhưng nguyên nhân thường là vi khuẩn.

SINH BỆNH HỌC

Nhiễm trùng các xương dài hoặc là do đường máu hoặc là do thứ phát từ ổ nhiễm trùng kế cận. Viêm xương tủy do ổ nhiễm trùng kế cận có thể được chia thành nhiễm trùng xương xảy ra ở bệnh nhân có tình trạng mạch máu tương đối bình thường và ở những bệnh nhân có sự thiếu cung cấp mạch máu lan rộng. Cả viêm xương tủy đường máu và viêm xương tủy do nhiễm trùng kế cận có thể là những quá trình cấp tính hoặc mạn tính.

Viêm xương tủy đường máu chủ yếu xảy ra ở trẻ nhỏ và trẻ em. Hành xương của những xương dài (xương chày, xương đùi) là những vị trí hay gặp nhất. Các mạch máu tận của sụn tiếp hợp hình thành các xoang lớn dễ dàng là mục tiêu của nhiễm trùng. Khởi đầu, nhiễm trùng cấp tính thường khu trú, dẫn đến sự bùng nổ bạch cầu, tăng áp lực xương, giảm pH và áp lực oxy. Những ảnh hưởng tích cực của những yếu tố sinh lý này làm tổn hại tuần hoàn tủy xương và làm cho nhiễm trùng lan rộng.

Cuối cùng, nhiễm trùng có thể lan rộng theo hệ thống ống Haversan và Volkmann chọc thủng vỏ xương và làm bong màng xương. Khi điều này xảy

https://tieulun.hopto.org

ra, cả tuần hoàn trong và quanh xương bị mất và hậu quả là hình thành mảnh xương chết lớn và thưa loãng xương. Trong viêm xương tủy đường máu thường tìm thấy một vi khuẩn đơn độc, và *Tụ cầu vàng* (staphylococcus aureus) là vi khuẩn thường gặp nhất.

Viêm xương đường máu cũng xuất hiện ở người lớn. Điển hình nhiễm trùng xương dài bắt đầu từ thân xương và lan rộng vào ống tủy. Viêm xương tủy đường máu ở người lớn thường hay gặp ở cột sống. Nhiễm trùng thường do một loại vi khuẩn đơn độc, trong đó tụ cầu vàng và các vi khuẩn hình que Gram âm ái khí chiếm tỷ lệ cao nhất. Bệnh nhân thường có tiền sử nhiễm trùng đường tiết niệu hoặc tiêm chích ma túy đường tĩnh mạch. Thân đốt sống lưng hay bị nhất, theo sau là đốt sống ngực, cổ, nhiễm trùng lan rộng đến các thân đốt sống kế cận có thể xảy ra nhanh chóng bằng các hệ tĩnh mạch phong phú trong xương sống.

Khi vi khuẩn đi vào xương bằng chấn thương trực tiếp hoặc do nhiễm trùng tổ chức phần mềm lân cận lan rộng dẫn đến viêm xương tủy do ổ kế cận. Gãy xương hở nhiễm trùng khớp và nhiễm trùng tổ chức phần mềm mạn tính là những nguyên nhân phổ biến. Viêm xương tủy cũng có thể xảy ra do nhiễm khuẩn trong mổ. Hầu hết nhiễm trùng của bộ phận giả của khớp và vật liệu làm bằng kim loại là do con đường này.

Không giống như viêm tủy xương đường máu, nhiều vi khuẩn thường được phân lập từ xương nhiễm trùng. Có nhiều loại nhưng *tụ cầu trùng vàng* và *tụ cầu Epidermidis* là những vi khuẩn gram âm ái khí và các vi khuẩn yếm khí cũng được tìm thấy.

Các xương nhỏ ở bàn chân là vị trí viêm xương tủy hay gặp do nhiễm trùng kế cận ở những bệnh nhân có bệnh mạch máu lan tỏa. Tưới máu mô không đầy đủ làm những bệnh nhân này bị nhiễm trùng do làm giảm đáp ứng viêm tại chỗ. Nhiễm trùng thường phát triển sau chấn thương nhỏ, viêm móng, viêm tế bào, hoặc loét da dinh dưỡng. Nhiều vi khuẩn ái khí và kỵ khí thường được phân lập từ xương nhiễm trùng.

SINH BỆNH HỌC

Viêm xương tủy có thể cấp tính hoặc mạn tính. Bệnh cấp tính đặc trưng bởi hình thành mủ và kèm theo phù, xung huyết và nghẽn mạch máu nhỏ. Cung cấp mạch máu cho xương bị thương tổn. Khi nhiễm trùng lan rộng tới tổ chức mô phần mềm xung quanh, các vùng rộng lớn của xương chết có thể được hình thành khi cung cấp mạch máu tủy xương và vỏ xương bị tổn hại. Mặc dù đáp ứng của vật chủ mạnh mẽ và được điều trị kháng sinh, các đám vi khuẩn còn sống có thể ẩn náu trong các xương đốt, tổ chức mô hoại tử và thiếu máu. Khi ngừng kháng sinh và đáp ứng của vật chủ giảm xuống, các vi khuẩn có thể lại tăng sinh dẫn đến nhiễm trùng tái diễn.

Tiêu chuẩn xác định của viêm xương tủy mạn tính là ổ xương chết nhiễm trùng, hoặc tổ chức sẹo, vỏ bọc mô mềm thiếu máu và tiến triển lâm sàng dai dẳng.

CÁC BIỂU HIỆN

Một số bệnh nhân, nhất là trẻ em bị viêm tủy xương đường máu, biểu hiện bằng sốt đột ngột, kích thích vật vã, mệt lả, với dấu hiệu nhiễm trùng tại chỗ trong ba tuần hoặc ít hơn. Mặc dù vậy 50% bệnh nhân có biểu hiện mơ hồ bao gồm đau khi bị bệnh một đến ba tháng và sốt nhẹ. Các biểu hiện lâm sàng lan rộng, thường dấu hiệu phần mềm trội hơn làm cho chẩn đoán và điều trị không đúng. Trừ khi viêm xương tủy được nghi ngờ tới bệnh nhân với viêm xương tủy cột sống đường máu có dấu hiệu và triệu chứng mơ hồ, đau lưng dai dẳng, âm ỉ, co thắt các cơ quanh cột sống, có điểm phản ứng trên vùng cột sống vị viêm, sốt nhẹ hoặc không.

Biểu hiện lâm sàng của viêm xương tủy do ổ kế cận bao gồm đau tại chỗ các hốc đang chảy dịch, phản ứng và có ban trên vùng xương bị viêm. Bệnh nhân thường không sốt. Trong các bệnh nhân có bệnh mạch máu, các biểu hiện lâm sàng tinh tế hơn thường kết hợp với loét bàn chân. Nhiễm trùng một bộ phận giả của khớp có thể hiện rõ một thời gian ngắn sau phẫu thuật. Đặc biệt nếu vi khuẩn gây nhiễm có độc tính. Ban đỏ và chảy dịch ở vị trí mổ là phổ biến. Thường gặp hơn khởi phát chậm với đau dai dẳng và nới lỏng các bộ phận giả phát triển từ ba đến mười hai tháng sau mổ. Các dấu hiệu nhiễm trùng tại chỗ không có. Phân biệt các nhiễm khuẩn với nới lỏng các bộ phận giả một cách cơ học có thể rất khó khăn. Và chỉ có thể được chứng minh bởi phân lập vi khuẩn qua chọc dò khớp hoặc nuôi cấy bằng phẫu thuật.

https://tieulun.hopto.org

CHẨN ĐOÁN

Viêm xương tủy nhiễm khuẩn được khẳng định bởi nhận dạng vi khuẩn gây bệnh từ xương hoặc máu. Mặc dù vậy viêm xương tủy mạn tính ít khi kết hợp với vãng khuẩn huyết. Trừ khi có sự lan rộng của nhiễm trùng vào mô phần mềm. Vì cấy đường rò không tin cậy trong nhận dạng; vi khuẩn sẽ được phân lập từ xương nhiễm trùng. Điều trị kháng sinh chỉ dựa vào nuôi cấy, sinh thiết sâu xương. Những thay đổi X quang trong viêm xương tủy đường máu cấp tính thường không rõ ràng. Những thay đổi X quang đầu tiên bao gồm sưng nề phần mềm, dày màng xương và bong màng xương, loãng xương tại chỗ.

Những quan sát tinh tế này có thể bị bỏ qua và xuất hiện ít nhất hai tuần sau khởi phát. Thay đổi tiêu hủy có tính chất kéo dài lâu hơn, và thường kết hợp với một nhiễm khuẩn thầm lặng trong vài tháng. Trong viêm xương tủy do ổ nhiễm trùng kế cận và viêm xương tủy mạn, các thay đổi điện quang thậm chí còn mơ hồ hơn và thường kết hợp với dấu hiệu X quang không đặc hiệu khác đòi hỏi phải đối chiếu cẩn thận với lâm sàng để có ý nghĩa chẩn đoán.

Chẩn đoán sớm hơn viêm xương tủy có thể đạt được bằng hình ảnh phóng xạ hạt nhân như là kỹ thuật 99m diphosphonate, galium - 67 citrate, hoặc cắt lớp indium - 111chlorua. Mặc dù những nghiên cứu này có thể tìm thấy sớm 48 giờ sau khởi phát nhiễm khuẩn, nhưng cũng có thể âm tính do lượng máu giảm. Những hình ảnh dương tính có thể khó cắt nghĩa và yêu cầu so sánh lâm sàng.

Hình ảnh chụp cắt lớp và cộng hưởng từ có thể ích lợi hơn kỹ thuật X quang thông thường để xác định mức phá hủy xương do viêm xương tủy. Phương pháp cộng hưởng từ đặc biệt có ích giúp xác định ổ áp xe và ảnh hưởng của cột sống trong viêm xương tủy đốt sống.

ĐIỀU TRỊ

Viêm xương tủy cấp tính theo đường máu.

Ở trẻ em viêm xương tủy cấp tính theo đường máu trước tiên là một bệnh nội khoa có thể điều trị được không cần phẫu thuật. Ở người lớn thường cần phẫu thuật loại bỏ ổ viêm. Nhận dạng vi khuẩn gây bệnh là điều thiết yếu. Nhiễm khuẩn sẽ đáp ứng với việc điều trị kháng sinh đặc hiệu. Việc điều trị không đúng kháng sinh, hoặc không đúng liều lượng dẫn đến lan rộng bệnh, hình thành xương chết và phát triển nhiễm khuẩn dai dẳng. Can thiệp ngoại khoa được chỉ định ở những bệnh nhân mà nhiễm khuẩn không đáp ứng với điều trị kháng sinh đặc hiệu trong 48 giờ hoặc những bệnh nhân có áp xe phần mềm, đã được khẳng định hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn khớp. Thăm dò ban đầu thu được chất liệu nuôi cấy thích hợp. Sinh thiết xương là thiết yếu trừ khi cấy máu dương tính và kèm theo dấu hiệu X quang, phóng xạ phù hợp với viêm tủy. Sau cấy dịch, chế độ kháng sinh tĩnh mạch được chọn để chống lại vi khuẩn bị nghi ngờ trên. Nhuộm gram có thể hướng dẫn lựa chọn kháng sinh ban đầu cho tới khi có kết quả nuôi cấy. trong trường hợp nhuộm gram âm tính, điều trị ban đầu thường bao gồm Penicillin kháng tụ cầu hoặc Cephalosporin có hoạt tính chống tụ cầu tốt. Khi vi khuẩn được phân lập, hoạt tính kháng khuẩn của các nhóm kháng sinh khác nhau có thể được xác định bằng các phương pháp nhạy cảm thích hợp. Việc điều trị kháng sinh tĩnh mạch thích hợp nên được thực hiện từ bốn đến sáu tuần kể từ điều trị ban đầu hoặc sau phẫu thuật lớn lấy bỏ tổ chức lần cuối cùng. Đôi khi điều trị kháng sinh đường uống có thể sử dụng để điều trị viêm xương tủy ở trẻ lớn. Người ta khuyên nên điều trị hai tuần kháng sinh tĩnh mạch trước khi chuyển sang kháng sinh đường uống.

Viêm xương tủy thứ phát do ổ nhiễm trùng kế cận, viêm xương tủy mạn tính.

Các loại này đều có các điểm chung là xương nhiễm khuẩn hoại tử và mô phầm mềm tưới máu kém che phủ, bao bọc quanh xương. Dẫn lưu triệt để, dọn sạch ổ viêm, lấy bỏ xương chết, lấp đầy chỗ trống che phủ vết thương bằng mô mềm có khả năng sống. Điều trị kháng sinh đặc hiệu là yếu tố chính để đạt được thành công.

Sau khi xem xét chẩn đoán nên tiến hành sinh thiết xương để nuôi cấy vi khuẩn ái khí và kỵ khí. Mặc dù vậy nếu cần phải tiến hành phẫu thuật dọn sạch ổ viêm thì cần dùng các kháng sinh chống lại vi khuẩn gây bệnh bị nghi ngờ cho tới khi có kết quả nuôi cấy vi khuẩn. Kháng sinh này có thể thay đổi nếu cần thiết sau khi có kết quả nuôi cấy vi khuẩn và kháng sinh đồ.

https://tieulun.hopto.org

Vùng bộc lộ phẫu thuật nên trực tiếp và được chọn nhằm tránh hủy hoại không cần thiết của xương và mô mềm, màng xương và can xương còn lại trong khoảng mổ. Sau phẫu thuật dọn sạch tổ chức viêm, phải được chảy máu đều để đảm bảo kháng sinh truyền đến, và tránh xương chết tiếp tục. Bắt buộc xử lý đúng khoảng chết tạo nên bởi phẫu thuật làm sạch tổ chức viêm là cần thiết làm ngưng bệnh và duy trì sự nguyên vẹn phần xương bị viêm. Mục đích của xử lý khoảng chết là thay thế xương chết và sẹo bằng mô được cung cấp mạch máu tốt. Nên tiến hành đóng kín hoàn toàn vết thương bất cứ khi nào có thể bằng vạt tổ chức tại chỗ, vạt tự do, ghép xương có mạch nuôi, ghép xương và gạc tẩm kháng sinh có thể sử dụng lấp đầy. Khoảng chết có thể đặt can xương dưới lớp mô được ghép. Khi cần phải tăng thêm cấu trúc. Cần lập kế hoạch cẩn thận trước mổ nhằm sử dụng hiệu quả nguồn can xương có hạn của bệnh nhân. Cuối cùng, chỉ vận động khi xương đã vững chắc. Điều này được thực hiện bằng bất động bên ngoài (Hoffmann; orthofix) cho phép tăng tổ chức mô hoặc cố định (Ilizarov). Cho phép cắt bỏ đoạn xương và ghép xương kể từ khi tổ chức phần mềm bao bọc quanh xương đã dọn sạch, cần ba đến bốn tuần để có mạch máu tân tạo sau phẫu thuật. Các kháng sinh được sử dụng để điều trị xương đã nhiễm trùng bảo vệ mô mềm và tái tạo mạch máu. Điều trị kháng sinh tĩnh mạch bốn đến sáu tuần sau phẫu thuật dọn sạch. Mặc dù vậy thời gian điều trị kháng sinh trong viêm xương tủy vẫn còn tranh luận. Đưa ống thông vào tĩnh mạch kéo dài có thể thực hiện ở bệnh nhân ngoại trú để giảm thời gian nằm viện. Điều trị bằng kháng sinh uống loại Quinolone là phổ biến đang được xem xét ở bệnh nhân là người lớn.

Nếu hiện tại xương ổn định vững chắc, điều trị viêm xương tủy kết hợp với tháo bỏ kim loại, làm sạch ổ viêm và điều trị kháng sinh. Nếu tình trạng xương không vững chắc, cần làm vững chắc xương, dọn sạch chất liệu đã nhiễm khuẩn cùng với kháng sinh cần thiết để củng cố sự liền xương. Khi xương đã vững chắc, có thể lấy bỏ bộ phận kim loại, dọn sạch xương và tiến hành liệu trình kháng sinh. Viêm xương tủy kết hợp với bộ phận giả của khớp đòi hỏi lấy bỏ vật liệu giả, làm sạch ổ viêm, và điều trị kháng sinh thích hợp.

Viêm xương tủy thứ phát do ổ nhiễm trùng kế cận với bệnh mạch máu.

Viêm xương tủy kết hợp với thiếu hụt mạch máu gây khó khăn cho điều trị bởi vì giảm khả năng của cơ thể với việc tham gia loại trừ nhiễm khuẩn. Hầu hết nhiễm khuẩn xảy ra ở chân của người bị bệnh đái tháo đường. Chúng được che lấp âm ỉ và bệnh nhân thường đến khám muộn. Nhiễm nhiều loại vi khuẩn là phổ biến và tại chỗ có mùi hôi hám hoặc sinh hôi quanh tổ chức phần mềm, chứng tỏ là nhiễm vi khuẩn kỵ khí. Cần phải đánh giá tình trạng mạch máu của tổ chức mô ở vị trí nhiễm trùng, vài phương pháp có thể xác định tưới máu đầy đủ. Dùng Doppler, đo nhiệt độ, chụp động mạch, đo áp lực mạch máu (chỉ số thiếu máu) đang được áp dụng. Áp lực oxy của da, áp lực mạch hay được sử dụng nhất. Áp lực oxy của da thu được bằng điện cực Clack cải tiến áp vào mặt da. Áp lực oxy có giá trị cung cấp hướng dẫn sơ bộ để xác định khu vực nào được tưới máu đầy đủ. Giá trị giúp xác định liệu phẫu thuật dọn sạch tại chỗ có nên tiến hành và xác định giới hạn phẫu thuật. Có thể xác định và lựa chọn giới hạn phẫu thuật để vết thương có thể lành. Liệu pháp oxy cao áp làm cho liền sẹo ở khu vực có áp lực ở mức giới hạn.

Điều trị kháng sinh, phẫu thuật dọn dẹp tại chỗ, hoặc phẫu thuật cắt bỏ có thể chỉ định trong những bệnh nhân được lựa chọn. Quyết định điều trị phải cân nhắc tới việc tưới ôxy tổ chức ở vị trí nhiễm trùng.

Mức độ lan rộng viêm xương tủy và ý kiến bệnh nhân ưu tiên phẫu thuật triệt để. Kết quả dẫn đến biến chứng hoặc tàn tật là không thể chấp nhận được.

Nếu bệnh nhân ốm yếu và ở tình trạng bệnh thì nên điều trị kháng sinh kéo dài ngày có thể có khả năng tốt hơn.

Đây cũng là một giải pháp khi bệnh nhân từ chối phẫu thuật cắt bỏ hoặc dọn sạch tại chỗ.

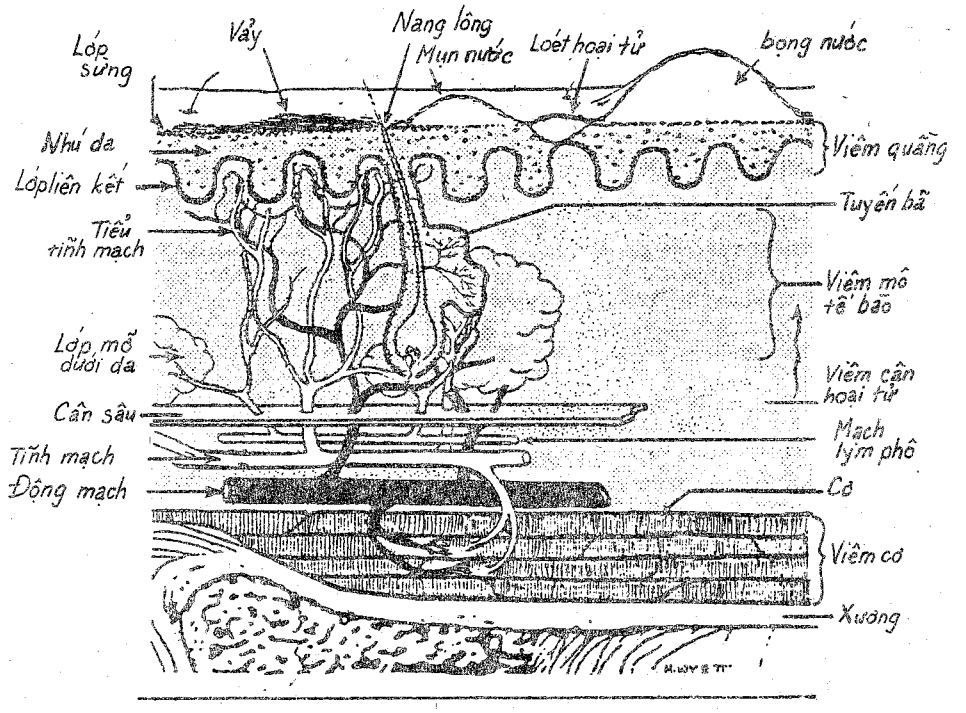
Mặc dù điều trị kháng sinh ngăn chặn song cuối cùng hầu hết bệnh nhân cần phải phẫu thuật cắt bỏ. Viêm xương tủy khu trú có tưới máu tốt, phẫu thuật dọn dẹp, điều trị bốn tuần kháng sinh có thể đủ. Viêm xương tủy lan rộng với tưới ôxy mô kém thì cần cắt cụt, nơi cắt cụt cần được chỉ định dựa vào tình trạng mạch máu ở mô trên vị trí nhiễm khuẩn.

https://tieulun.hopto.org

23. NHIỄM TRÙNG DA, CƠ VÀ MÔ MỀM

CẤU TRÚC GIẢI PHẪU: VẤN ĐỀ MẤU CHỐT ĐỂ CHẨN ĐOÁN NHIỄM KHUẨN MÔ MỀM.

Do không có mạch máu cho nên khả năng chống nhiễm khuẩn của biểu bì phụ thuộc vào hàng rào cơ học của nó là lớp sừng (hình 23-1). Khi lớp này bị tổn thương do các tác nhân như bỏng, rách, trầy, vật thể lạ... vi khuẩn có thể thâm nhập sâu vào các lớp bên trong. Nang lông cũng có thể là cửa ngõ cho khuẩn chí thường ở da (tụ cầu) hoặc khuẩn từ bên ngoài (Pseudomonas - gây viêm nang lông sau tắm nóng). Nhiễm khuẩn nội bào ở lớp biểu mô vảy kèm mụn nước có thể xảy ra do virus đến từ da (Herpes simplex 1), từ đám rối mao mạch của da trong tình trạng nhiễm virus máu (đậu mùa) hoặc từ tận cùng dây thần kinh (zona). Sau khi gây tổn thương biểu bì, vi khuẩn như Staphylococcus pyogenes có thể tiến vào các cấu trúc sâu bên trong theo đường lympho và gây bệnh viêm quầng nông lan nhanh. Các bạch mạch bị ứ trệ hoặc tắc nghẽn gây phù nhẹ biểu bì và đây là một dấu hiệu khác của viêm quầng. Dưới lớp nhú bì có nhiều đám rối mao mạch, chúng cung cấp dinh dưỡng cho lớp nhú mầm (tratum, germinaticum). Chính đáp ứng sinh lý của đám rối mạch dẫn tới biểu hiện nhiều dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng quan trọng, ví dụ viêm mạch nhiễm khuẩn tại các đám rối, làm xuất hiện các nốt xuất huyết, các hạt Osler, tổn thương



Hình 23-1. Các thành phần cấu trúc của da và mô mềm được phân biệt trên hình. Các nhiễm khuẩn bề mặt được chú thích phía trên hình còn các nhiễm khuẩn cấu trúc sâu hơn của mô mềm được chú thích ở lề bên phải. Mạng lưới mao mạch dày đặc bên dưới các nhú da đóng vai trò chủ chốt trong việc xác định khu trú nhiễm trùng và trong sự phát triển phản ứng viêm cấp tính.

https://tieulun.hopto.org

Janeway và ban đỏ nổi là những dấu hiệu quan trọng của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn di lạc vào đám rối cũng có thể là biểu hiện tại da của một số bệnh như: bệnh nấm lan tỏa, bệnh lậu , bệnh salmonella, nhiễm trực khuẩn mủ xanh - loét hoại thư, nhiễm trùng máu não mô cầu và nhiễm khuẩn tụ cầu. Đám rối này còn là chỗ qua đó vi khuẩn thâm nhập vào hệ tuần hoàn, tạo điều kiện lan truyền tại chỗ hoặc gây nhiễm trùng huyết. Trong đám rối,sau mao mạch là các tiểu tĩnh mạch - chính tại đây các bạch cầu đa nhân thoát ra, di động bằng giả túc, theo đặc tính hóa ứng động đi tới vị trí da bị nhiễm khuẩn. Khi các cơ chế sinh lý trên thể hiện qúa mức, dưới ảnh hưởng của qúa nhiều cytokine hoặc độc tố của vi khuẩn, sẽ xảy ra ứ trệ bạch cầu, tắc tĩnh mạch và phù tại chỗ. Hiện tượng phù kèm các bọng dịch thấm mầu hoặc bầm máu nói lên có tình trạng thoát máu và phải thăm dò các cấu trúc sâu hơn để phát hiện viêm cân hoại tử hoặc hoại tử cơ. Để chẩn đoán sớm, cần đặt ngay sự nghi ngờ trên những bệnh nhân có sốt không rõ nguyên nhân, đau và căng ở mô mềm cho dù thậm chí không có biểu hiện viêm cấp tính ở da.

NHIỄM KHUẨN CÓ MỤN NƯỚC (Bảng 23-1).

Mụn nước trong nhiễm khuẩn là do virus thâm nhập vào biểu bì. Trong bệnh đậu mùa, tình trạng nhiễm virus máu xảy ra trước khi có phát ban lan tỏa, các ban phát triển dần từ vết mụn nước, sau đó mưng mủ và cuối cùng là đóng vảy sau từ 1 đến 2 tuần. Các mụn nước của bệnh đậu mùa có dạng "hạt sương sớm", xuất hiện từng đám trên thân, chi và mặt trong vòng 3 đến 4 ngày. Herpes zoster xảy ra dưới dạng một u da (dermatome) đơn độc, cảm giác đau tồn tại vài ngày trước khi xuất hiện mụn nước. Bệnh zoster gặp chủ yếu ở người già và bệnh nhân AIDS, còn bệnh đậu mùa phần lớn xảy ra ở trẻ em. Các mụn nước của bệnh herpes simplex (HSV) khu trú trên môi hoặc quanh môi (HSV-1), hoặc quanh bộ phận sinh dục (HSV-2) nhưng cũng có thể xuất hiện trên đầu các đô vật trẻ (herpes gladitorum) hoặc trên ngón tay của các nhân viên chăm sóc y tế (herpes whitlow). Bệnh coxsackie A-16 có các mụn nước đặc trưng khu trú trên tay, chân và miệng trẻ em. Bệnh loét lây do một loại virus ADN (gần gũi với virus bệnh phó đậu) gây ra và thường gây tổn thương nhiều nhóm ở những người chăn dê, cừu.

NHIỄM KHUẨN CÓ BỌNG NƯỚC (Bảng 23-1)

Hội chứng bỏng da do tụ cầu (SSSS) ở trẻ sơ sinh là do tác dụng của độc tố của tụ cầu vàng thuộc nhóm thực bào II. Cần phân biệt SSSS với tình trạng hoại tử biểu mô độc tính (TEN) tình trạng này xảy ra trước hết ở người lớn, do thuốc gây ra và có tỷ lệ tử vong cao. Sinh thiết đông lạnh là cần làm để chẩn đoán phân biệt vì trong SSSS bề mặt tổn thương chỉ đến lớp sừng (hình 23-1) còn trong TEN tổn thương lấn sâu đến lớp mầm. Viêm cân hoại tử và hoại thư sinh hơi cũng tạo thành các bọng nước (xem phần viêm cân hoại tử) nhiễm khuẩn do phẩy khuẩn halophilic (vibrio halophilic) gây ra có thể tiến triển nhanh và kịch phát giống như viêm cân hoại tử. Mấu chốt cho chẩn đoán là tiền sử bệnh nhân có tắm tại vịnh Mexico hoặc bờ biển Đại tây dương hay không hoặc bệnh nhân xơ gan có dùng hải sản sống hay không.

Bảng 23-1. Nhiễm khuẩn da và mô mềm

Tổn thương	Vi khuẩn/hội chứng lâm sàng	Chương tham khảo
Mụn nước	Bệnh đậu mùa	147
	Bệnh thủy đậu	144
	Herpes zoster (bệnh zona)	144
	Herpes simplex thể I và II	143
	Coxsackie A-16 (vùng tay, chân, miệng)	154
	Bệnh loét lây (orf)	147
Bọng nước	Hội chứng bỏng da do tụ cầu	102
	Viêm cân hoại tử	128
	Hoại thư sinh hơi	108
	Nhiễm phẩy khuẩn halophilic	120
Tổn thương có vảy	Bệnh chốc	103
	Nấm da nông	169
	Bệnh nấm toàn thân biến dạng	162
	Bệnh leishmania da	175
	Candida da-màng nhầy	166
	Lao da	130
	Bệnh do Nocardia	126
Viêm nang lông	Tụ cầu vàng	102
	Trực khuẩn mủ xanh (viêm nang lông sau tắm nóng)	116
	Bệnh sán máng (ngứa sau bơi)	183
	Trứng cá bọc	51
Loét kèm	Bệnh than	104

https://tieulun.hopto.org

hoặc không	Bạch hầu da	104
kèm hoại	Bệnh tularemia thể loét tuyến	122
tử mô	Hạt xoài bệnh dịch hạch	123
	Mycobacterium ulcerans	132
	Mycobacteriums laprae (bệnh phong)	131
	Mycobacteriums tubesculosis (bệnh lao)	130
Viêm quầng	Streptococcus pyogenes	103
Viêm cân hoại tử	Streptoccoccus pyogenes	103
	Nhiễm khuẩn ưa khí-kỵ khí hỗn hợp	128
Viêm cơ	Viêm mủ cơ	102
	Viêm cơ hoại tử do liên cầu	103
	Hoại thư sinh hơi	108
	Viêm cơ không do clostridia (lép bép)	128
	Viêm cơ hoại tử kỵ khí hiệp đồng không do clostridia	128

NHIỄM KHUẨN CÓ TỔN THƯƠNG CÓ VẢY (Bảng 23-1)

Bệnh chốc lây (impertigo contagiosa) là do Streptoioccus pyogenes gây ra, còn bệnh chốc bọng là do staph aureus. Cả hai bệnh này trong giai đoạn sớm đều có thể bọng nước nhưng sau đó xuất hiện lớp vảy dày màu vàng nâu. Tổn thương do liên cầu hay gặp ở trẻ nhỏ từ 2 đến 5 tuổi và về dịch tễ thường xảy ra những nơi vệ sinh kém nhất là ở trẻ em tầng lớp dưới vùng khí hậu nhiệt đới. Cần phải lưu ý bệnh chốc lây vì nó có mối liên hệ với viêm cầu thận sau nhiễm liên cầu. Tổn thương nấm da bề mặt (hắc lào) có thể xảy ra ở bất cứ chỗ nào trên thân thể, chẩn đoán bằng cạo và soi các mảng vảy. Nhiễm nấm lưỡng hình tiên phát như Blastomyces và sporothrix schenkii lúc đầu có thể biểu hiện bằng các tổn thương da có vảy giống với hắc lào. Coccidioides immitis thể phát tán cũng có thể gây tổn thương da, cần thực hiện sinh thiết và nuôi cấy để chẩn đoán, nhất là đối với những bệnh nhân đến từ vùng dịch.

VIÊM NANG LÔNG (Bảng 23-1)

Nang lông là cửa ngõ cho rất nhiều vi khuẩn thâm nhập, tuy nhiên tụ cầu vàng là căn nguyên thường gặp nhất của viêm nang lông khu trú. Tuyến bã đổ vào nang và ống lông, khi bị tắc tạo thành nang bã giống với áp xe do tụ cầu hoặc nó cũng có thể bị nhiễm khuẩn thứ phát. Nhiễm khuẩn tuyến mồ hôi cũng khá giống với nhiễm khuẩn nang lông nhất là tại vùng nách, viêm nang lông mạn tính ít gặp trừ trường hợp trứng cá bọc trong đó có vai trò của khuẩn chí thường như Propriobacterium acnes.

Viêm nang lông lan tỏa xảy ra trong hai tình huống: "Viêm nang lông sau tắm nóng" do Pseudomonas aeruginosa gây ra khi dùng nước xử lý clo không đầy đủ ở nhiệt độ trong khoảng 37-40°C. Loại nhiễm khuẩn này thường chỉ khu trú, nhưng cũng đã có những thông báo về nhiễm khuẩn huyết và sốc. Bệnh ngứa sau bơi xảy ra khi da tiếp xúc với sán máng chim nước ngọt. Nước ấm và pH kiềm là những điều kiện thuận lợi cho loài nhuyễn thể vật chủ trung gian giữa chim và người. Ấu trùng sán máng bơi lội tự do, thâm nhập vào nang lông nhưng để rồi nhanh chóng bị chết và gây phản ứng dị ứng nhanh làm cho rất ngứa và nổi ban đỏ.

LOÉT KÈM HOẶC KHÔNG KÈM HOẠI TỬ MÔ

Bệnh than da khởi đầu bằng nốt sần ngứa, sau vài ngày phát triển thành vết loét có các mụn nước xung quanh, phù. Vết loét lan rộng để lại các mảng mô hoại tử đen. Bệnh bạch hầu da có thể gây các ổ loét mạn tính khó liền có màng mầu xám bẩn bên trên, bởi vậy tổn thương này khá giống với bệnh vảy nến, chàm hoặc chốc. Bệnh tularemia thể loét tuyến có thể kết hợp cả tổn thương loét da và tổn thương hạch khu vực gây đau. Trong bệnh dịch hạch, bên cạnh biểu hiện chính về da dưới dạng hạt xoài, tổn thương da trong 25% các trường hợp bao gồm cả các vết loét kèm hoại tử mô, mụn sần hoặc mụn mủ.

Mycobacterium ulcerans gây các ổ loét da mạn tính đặc trưng trên các chi của những người sống ở vùng nhiệt đới. M.leprae có thể gây các ổ loét da trên những bệnh nhân phong dạng củ, kết hợp với hội chứng Lucio hoặc trong diễn biến của phản ứng tái triển. M.tuberculosis cũng có thể gây ổ loét, mụn sần hoặc tổn thương dạng vết đỏ trên da trên bệnh nhân có miễn dịch bình thường hoặc miễn dịch suy giảm.

Những vết loét da do nằm lâu là hậu qủa của thiếu oxy mô thứ phát bởi tưới máu không đủ do chèn ép; chúng có thể bị bội nhiễm bởi các khuẩn chí da hoặc từ đường tiêu hóa, trong đó có cả khuẩn kỵ khí. Các tổn thương loét trước cẳng chân có thể do bệnh viêm da mủ hoại thư, cần chẩn đoán phân biệt với căn nguyên nhiễm khuẩn qua sinh thiết tổ chức.

https://tieulun.hopto.org

VIÊM QUẦNG (Bảng 23-1)

Viêm quầng là do S.pyogenes gây ra, đặc trưng bởi xuất hiện viêm tấy rất đột ngột, sưng đỏ vùng mặt hoặc ở các chi. Đặc tính riêng của bệnh này là có bờ ngoài rõ ràng, nhất là dọc theo rãnh mũi môi, tiến triển nhanh và rất đau nhức. Nốt phỏng mềm phát triển vào ngày thứ hai hoặc thứ ba của bệnh và ít khi lan sâu vào các mô mềm bên dưới. Điều trị khi lan sâu vào các mô mềm bên dưới. Điều trị bằng penicillin có hiệu qủa, dấu hiệu sưng vẫn có thể tiến triển mặc dù đã có điều trị thỏa đáng, và các dấu hiệu khác đã thoái lui như sốt, đau, đỏ da. Bong vảy lớp da bị tổn thương xảy ra trong những ngày thứ 5 đến thứ 10 của bệnh. Trẻ em và người già là những đối tượng hay bị mắc bệnh này nhất và mức độ nhiễm độc toàn thân là tùy thuộc.

VIÊM MÔ TẾ BÀO. Viêm mô tế bào là tình trạng viêm da cấp tính biểu hiện bằng đau khu trú, sưng, nóng đỏ. Vết rách da nhỏ thường hay dẫn tới nhiễm khuẩn liên cầu trong khi đó viêm mô tế bào do tụ cầu lại hay xảy ra đối với các vết thương, loét hoặc áp xe lớn. Tình trạng sốt thường nói lên nhiễm liên cầu. Viêm mô tế bào chi dưới thường hay gặp trong phù bạch huyết mạn tính, ứ trệ tĩnh mạch mạn tính và ở vị trí cho máu từ tĩnh mạch hiển. Vi khuẩn thường gặp là liên cầu nhóm A nhưng liên cầu nhóm C và G cũng có thể gây nhiễm khuẩn tại vị trí cho máu của tĩnh mạch hiển.

Viêm mô tế bào là tình trạng viêm da cấp tính biểu hiện bcho máu của tĩnh mạch hiểu. Nhiễm khuẩn S.agalactiae thường hay xảy ra ở những bệnh nhân bị bệnh tiểu đường hoặc bệnh mạch máu ngoại vi. Haemophilus influenza có thể gây viêm tổ chức quanh nhãn cầu ở trẻ em kèm với viêm xoang, viêm tai giữa hoặc viêm nắp thanh quản.

Vi khuẩn từ bên ngoài thâm nhập vào da theo các con đường khác nhau: Dasteurella multocide-vết mèo cào; staph. intermidius - vết chó cắn; Aeromonas hydrophila - vết cắt dính nước bẩn; P. aeruginosa - Vết thương do đi giày thể thao ẩm; Erysipelothrix rhusipathiae - viêm mô tổ chức ở người buôn cá; Mycobacterium marinum - ở người giữ thùng cá; và viêm mô tổ chức do vi khuẩn hình que gram âm qua các vật chủ tùy thuộc.

Trong giai đoạn cấp của viêm mô tổ chức, chẩn đoán vi khuẩn học là khó. Phương pháp dùng kim hút hoặc thậm chí chọc sinh thiết chỉ cho kết qủa cấy dương tính ở khoảng 20% các trường hợp. Tình trạng vi khuẩn chỉ có thể nhận dạng được với số lượng ít cho phép nghĩ rằng chính độc tố hoặc phản ứng của cơ thể đối với nhiễm khuẩn là yếu tố chủ yếu dẫn tới các dấu hiệu và triệu chứng của viêm mô tổ chức.

VIÊM CÂN HOẠI TỬ (Bảng 23-1)

Viên cân hoại tử (NF- necrotizing fasciitis) là tên gọi chính thức của hoại thư liên cầu, nó có thể do liên cầu nhóm A, vi khuẩn ưa khí - kỵ khí hỗn hợp hoặc là một biểu hiện trong bệnh hoại thư sinh hơi do Clostridium perfringens gây ra. Chẩn đoán sớm thường khó vì dấu hiệu lúc này chỉ gồm đau và sốt khó giải thích. Sau đó mới xuất hiện sưng và tiếp theo là phù cứng, phù nhũn. Theo diễn biến, vết chai đỏ sẫm của thượng bì xuất hiện cùng với nốt phỏng chứa dịch mầu xanh hoặc tím. Sau đó da trở nên bở và chuyển thành mầu xanh, nâu sẫm hoặc đen, trong giai đoạn này xảy ra huyết khối ồ ạt ở các mạch máu thuộc lớp nhú da (xem hình 23-1). Lan truyền nhiễm khuẩn vào tổ chức cân ở sâu thể hiện bên ngoài bằng mầu nâu - xám của bề mặt, qúa trình lan rộng nhanh chóng theo bề mặt của cân qua các đường tĩnh mạch và bạch mạch. Bệnh nhân trong giai đoạn cuối bị nhiễm độc tố, thường có biểu hiện sốc và suy chức năng nhiều cơ quan.

NF do khuẩn ưa khí - kỵ khí tùy tiện bắt đầu bằng việc phá vỡ hàng rào màng nhầy ở đường tiêu hóa hoặc đường tiết niệu sinh dục. Cửa vào của vi khuẩn có thể là khối u ác tính, túi cùng, trĩ, vết nứt hậu môn hoặc vết rách niệu đạo. Những yếu tố thuận lợi khác là bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh tiểu đường, phẫu thuật hoặc các vết thương xuyên sâu vùng bụng. Rò rỉ vào tầng sinh môn gây ra hội chứng hoại thư Fournier, đặc trưng bởi các dấu hiệu sưng mọng bìu và dương vật lan vào tầng sinh môn hoặc thành bụng và xuống chân.

NF do S.pyogenes càng gặp nhiều hơn và nặng hơn từ năm 1985. Nó thường bắt đầu từ trong râu tại những vị trí bị chấn thương nhỏ, không xuyên như vết bầm, chỗ giập cơ. cũng có thể là vị trí nhiễm khuẩn tại chỗ xuất hiện sau một nhiễm khuẩn huyết thoáng qua, dù rằng phần lớn bệnh nhân phủ nhận tiền sử nhiễm khuẩn liên cầu. NF do vi khuẩn ưa khí - kỵ khí tùy tiện gây ra có thể có biểu hiện có khí trong tổ chức râu, nhưng nếu nguyên nhân là S. pyogenes thì thường là không có khí. Tình trạng nhiễm độc nặng nề, suy chức năng thận có thể xảy

https://tieulun.hopto.org

ra trước khi phát triển tới sốc. Trong 20-40% các trường hợp có viêm cơ đồng hành và cũng giống như bệnh hoại thư sinh hơi (xem phần dưới) trị số của creatinin phosphorkinase trong huyết thanh có thể tăng vọt, xử lý phẫu thuật nhanh chóng sâu tới cùng cân và cơ là trước tiên. Tổ chức hoại tử cần phải cắt lọc. Cần tiến hành nhuộm Gram để xác định rõ căn nguyên là liên cầu nhóm A, vi khuẩn ưa khí - kỵ khí tùy tiện hay là chủng clostridium (xem phần điều trị dưới đây).

VIÊM CƠ (Bảng 23-1).

Tổn thương cơ có thể do virus cúm, dengue, coxsackievirus B (đau màng phổi) hoặc nhiễm ký sinh vật Trichinella spiralis (giun xoắn), taenia sohiun (sán lợn), Toxoplasma gondii (bệnh do toxoplasma). Mặc dù nhức cơ có thể có trong phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn này, nhưng đau cơ nặng là dấu hiệu điểm chỉ của đau màng phổi, giun xoắn và nhiễm vi khuẩn. Tình trạng tiêu cơ vân hay xảy ra trong viêm cơ do liên cầu và clostridium nhưng cũng có thể có trong nhiễm khuẩn do virus cúm, echovirus, coxsackievirus, virus Epstein-Barr và Legionelle.

Viêm mủ cơ thường do tụ cầu vàng, hay gặp ở vùng nhiệt đới và ít khi biết rõ được đường vào. Nhiễm khuẩn thường tại chỗ, sốc chỉ xảy ra khi vi khuẩn tiết độc tố toxin 1 và một số enterotoxin khác. Ngược lại S.pyogenes có thể gây viêm cơ tiên phát trong bệnh viêm cơ hoại tử liên cầu có kèm nhiễm độc nặng toàn thân. Các biểu hiện này là một phần trong hội chứng sốc do độc tố liên cầu.

Hoại thư sinh hơi thường xảy ra sau khi bị vết thương xuyên, nặng, làm mất dung nạp máu và có dính đất vào vết thương. Những trường hợp hoại thư sau chấn thương này thường do C. perfringens, C.septicum, hoặc C. histolyticum gây ra. Dạng hiếm gặp là hoại thư muộn hoặc hồi qui, có thể xảy ra hàng năm sau khi bị vết thương xuyên, nhiều khả năng là do các bào tử ngủ nằm lại trong vết thương cũ. Hoại thư tự phát không do chấn thương trên những bệnh nhân có giảm bạch cầu, bệnh ác tính đường ruột, túi thừa hoặc sau chiếu phóng xạ vùng bụng là do C. septicum gây ra loại khuẩn kỵ khí nay có khả năng chịu được ô xy, điều đó giải thích tại sao C.septicum có thể gây bệnh tự phát trong tổ chức bình thường trong cơ thể.

Hoại tử cơ do các khuẩn kỵ khí hiệp đồng không clostridium, hay còn gọi là viêm cơ da hoại tử và viêm tổ chức hoại tử hiệp đồng, là một thể của viêm cân hoại tử và do các khuẩn ưa khí và kỵ khí không clostridium gây ra (xem phần viêm cân hoại tử ở trên).

ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN MÔ MỀM NẰM SÂU

Xử lý ngoại khoa sớm và tích cực là giải pháp đầu tiên đối với các bệnh nhân nghi ngờ có viêm cân hoại tử, viêm cơ hoặc hoại thư. Mục đích của xử lý này là nhằm:

1. Xem xét các cấu trúc sâu
2. Lọc bỏ tổ chức hoại tử
3. Giảm áp lực chèn ép
4. Lấy bệnh phẩm cần thiết để nhuộm gram và cấy khuẩn ưa khí và kỵ khí.

Khi chưa có kết qủa nuôi cấy, điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm có thể theo 2 sơ đồ sau (A hoặc B)

A.1. Clindamycin 600-800mg tiêm tĩnh mạch 8 giờ một lần hoặc metronidazole 750 mg 6 giờ một lần.

2. Ampicillin hoặc ampicillin/sulbactam 2-3 g, tiêm tĩnh mạch 6 giờ một lần.

3. Gentamycin 1-1,5 mg/kg 8 giờ một lần.

hoặc B.

Ampicillin (sulbactam hoặc cefoxitin đơn độc)

Đối với nhiễm khuẩn liên cầu nhóm A và nhiễm khuẩn Clostridium tại các tổ chức cân và/hoặc cơ, tỷ lệ tử vong thường là 20-50% nếu điều trị bằng penicillin. Trên mô hình thực nghiệm bệnh viêm cân/cơ hoại tử do liên cầu và clostridium, clindamycin có hiệu qủa cao hơn nhưng chưa có những nghiên cứu so sánh tiến hành trên người. Điều trị bằng ô xy cao áp cũng có lợi trong hoại thư sinh hơi do chủng clostridia gây ra. Dùng kháng sinh phải kéo dài cho đến khi tất cả các dấu hiệu nhiễm độc toàn thân được giải quyết, các tổ chức chết được lọc bỏ và các tổ chức hạt phát triển.

Tóm lại, nhiễm khuẩn da và mô mềm là rất đa dạng về biểu hiện và mức độ nặng, là một thách thức lớn đối với bác sỹ lâm sàng. Chương này đưa ra cách tiếp cận cho chẩn đoán và kiến thức về các cơ chế sinh lý bệnh. Thông tin sâu hơn có thể tìm thấy trong các chương riêng.

https://tieulun.hopto.org

24. NHỮNG BỆNH NHIỄM KHUẨN Ở NGƯỜI NGHIỆN CHÍCH MA TÚY (KHÔNG KỂ AIDS)

Cùng với việc dùng heroin và cocain thành như những dịch liên tiếp, việc tiêm ma túy (TMT) quốc cấm, vốn dĩ lưu hành rộng khắp, nay tăng vọt lên từ những năm 50. Dân TMT phải làm giấu diếm vì hành vi của họ phạm pháp và không được xã hội tán thành. Vì không thể xác định chính xác số người nghiện tiêm ma túy (NgTMT) nên cũng không thể có tỷ lệ đích thực về những biến chứng nhiễm khuẩn đã xảy ra ở số dân này. Những năm thập kỷ 80, tổng số người nghiện ma túy ở Hoa Kỳ hàng năm ước tính là 500.000 người, tập trung nhiều ở thành thị, đặc biệt là ở miền Đông bắc. Số người TMT có thể gấp gần 3 lần con số này, nếu tính cả số người dùng cocain và những người thỉnh thoảng mới tiêm. Ngoài ra, còn có những số lượng lớn người TMT ở Châu Âu, những số người TMT đang tăng lên ở các nước đang phát triển, thường là những nơi sản xuất ra ma túy và dọc theo các trục đường buôn bán, phân phối ma túy.

Trước kia, khi chưa có dịch nhiễm HIV và AIDS đã có tài liệu dẫn chứng tỷ lệ chết tính theo độ tuổi ở nhóm người TMT cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ chết của dân số nói chung. Và ở New York City thời gian 1965-1972, tỷ lệ chết ở người nghiện heroin trẻ tuổi (20 - 54 tuổi) không theo các chương trình cai nghiện lớn hơn gấp 5 lần tỷ lệ chết của số thanh niên cùng trạc tuổi nhưng không nghiện heroin (28,2% so với 5,6%). Một phần quan trọng của tỷ lệ chết qúa đáng này là hậu qủa của những biến chứng nhiễm khuẩn do tiêm ma túy. Những số liệu từ tờ New York City Medical Examiner trong những năm 60 cho biết 27% số ca chết liên quan đến thuốc ngủ đã có những bệnh nhiễm khuẩn kèm theo. Trong thời kỳ này, hàng loạt những biến chứng nhiễm khuẩn do tiêm ma túy đã được miêu tả. Gần đây hơn, dịch nhiễm HIV dẫn tới hậu qủa là tỷ lệ chết nói chung của toàn bộ và tỷ lệ chết tính theo nguyên nhân, xảy ra sau AIDS và các bệnh nhiễm khuẩn, đã tăng lên đột ngột ở số dân nghiện này. Đã có báo cáo về tỷ lệ chết ở những người TMT bị nhiễm HIV: chết do AIDS là 3,41%, còn chết do nhiễm khuẩn xảy ra trước AIDS là 1,08%.

Hầu hết những biến chứng nhiễm khuẩn ở người TMT phản ánh những tình tiết xung quanh việc tiêm ma túy và những hậu qủa của cách sống kèm theo chứ không phản ánh những ảnh hưởng trực tiếp của bản thân những chất ma túy lưu hành trái phép. Ma túy được mua bán dưới dạng bột và thường chứa cả những chất giả ma túy (adulterants) như quinine, bột talc, và đường dextrose. Ma túy được hòa tan trong nước (lấy từ mọi nguồn sẵn có) hoặc có khi hòa với nước bọt, đựng trong nắp chai lọ hoặc một cái gì đó khác dùng để đun nấu, xong lọc qua bông hoặc gạc, rồi hút vào bơm tiêm tuberculin hoặc insulin, để tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da. Sát trùng da thường chỉ làm qua loa tối thiểu, và có thể chỉ dùng nước bọt bôi cọ da chỗ tiêm. Tiêm xong, có thể còn lại một chút cấn máu ở kim và bơm tiêm, cặn máu này được pha loãng đi khi rửa bằng nước máy hoặc dung dịch thuốc tẩy. Kim và bơm tiêm thường được người NgTMT dùng chung, hoặc đó là vài người bạn, họ hàng, hay là số đông khách nghiền không biết tên nhưng dùng chung kế tiếp nhau trong các vòm chích choác. Những ổ bí mật này, - chỗ lui tới của người TMT đến thuê dụng cụ tiêm và tiêm-, là những nơi lý tưởng cho sự lan truyền các vi khuẩn mang theo trong máu.

Trong khuôn khổ bối cảnh này, những đặc điểm của người TMT làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn là:

(1) Ở da, niêm mạc và mũi họng (người TMT) có tỷ lệ mang các vi khuẩn gây bệnh - đặc biệt là tụ cầu khuẩn - tăng hơn; (2) Kỹ thuật tiêm không vô trùng dẫn đến kết qủa là các vi khuẩn ở da hoặc ở mũi họng thâm nhập vào tổ chức phần mềm hoặc vào máu; (3) Dụng cụ tiêm hoặc chất ma túy bị ô nhiễm: có thể có siêu vi khuẩn, vi khuẩn và các vi sinh vật ký sinh ở máu còn lại trong dụng cụ tiêm chung, hoặc ở trong nước bẩn dùng để hòa tan thuốc, hoặc dùng để rửa dụng cụ sau khi tiêm xong; (4) Những khiếm khuyết về dịch thể, tế bào trung gian và thực bào do nhiễm HIV và/hoặc do dùng ma túy gây nên (ngay cả thời gian trước khi có bệnh dịch HIV/AIDS, người ta đã biết những người NgTMT có những thông số miễn dịch không bình thường, bao gồm globulin ở mức cao, các phản ứng huyết thanh với đa kháng nguyên cho kết qủa dương tính giả, và những hiện tượng thực bào không bình

https://tieulun.hopto.org

thường, - và những khiếm khuyết này lại trầm trọng lên rõ rệt do HIV làm chức năng tế bào B và T rối loạn); (5) Vệ sinh răng miệng kém, phản xạ ho và nôn ọe cũng yếu kém do ma túy gây nên; (6) Sự biến đổi trong khuẩn hệ bình thường do dùng kháng sinh thất thường, lúc dùng lúc không; (7) Hoàn cảnh kinh tế xã hội thấp kém, kéo theo là nguy cơ dễ bị mầm bệnh xâm nhập tăng lên (đặc biệt là Mycobacterium tuberculosis); (8) Cùng với nghiện ma túy, còn những thói quen khác như hút thuốc lá, nghiện rượu, trao đổi tình dục để có ma túy hoặc tiền, và (9) Ít đến và/hoặc chưa sử dụng thích đáng các cơ sở dịch vụ dự phòng và chăm sóc sức khỏe ban đầu, dẫn đến hậu quả là việc tạo miễn dịch và dự phòng đều ở mức thấp kém, việc chẩn đoán và điều trị những biến chứng nhiễm khuẩn nhỏ nhẹ bị chậm trễ.

NHỮNG NHIỄM KHUẨN ĐẶC THÙ XẢY RA Ở NGƯỜI NGHIỆN CHÍCH MA TÚY

NHIỄM KHUẨN DA VÀ TỔ CHỨC PHẦN MỀM

(Xem thêm chương trước). Nhiễm khuẩn da và tổ chức phần mềm là biến chứng nhiễm khuẩn thông thường nhất của tiêm ma túy và trước kia khi chưa có dịch AIDS, nó đã là nguyên nhân nhập viện thông thường nhất của người NgTMT. Hình ảnh lâm sàng của nhiễm khuẩn rất đa dạng, đơn giản như viêm mô tế bào và áp xe đến nguy hiểm chết người như viêm cân hoại tử (necrotizing fasciitis) và viêm tắc tĩnh mạch nhiễm trùng huyết. Nhiễm khuẩn da và tổ chức phần mềm thường rất hay gặp, có thể do nhiều yếu tố: thực hành tiêm ma túy dưới da, ma túy trào ra phần mềm trong khi tiêm tĩnh mạch, trong chất tiêm có những chất giả ma túy có thể làm hoại tử tổ chức, và bản thân da vốn mang chứa nhiều hơn các mầm gây bệnh.

Phần lớn các nhiễm khuẩn da và tổ chức phần mềm xảy ra ở tứ chi, nhưng đôi khi cũng ở cả những vị trí không điển hình (ví dụ như ở bụng hoặc lưng, háng, bìu và cổ), nguyên nhân do hậu quả tiêm ở tĩnh mạch đùi hoặc tĩnh mạch cảnh. Viêm mô tế bào có thể lan rộng ra từ một chỗ mới tiêm hoặc cũng có thể do từ một vết thương hở có từ trước bị bội nhiễm. Biểu hiện lâm sàng thường không điển hình vì là thương tổn mạn tính ở da và hệ tĩnh mạch-bạch mạch của chi trên và chi dưới với hậu quả là nề bạch mạch ở phần nền đáy thương tổn, hiện tượng da quá tăng sắc tố, hình thành sẹo và nổi hạch tại chỗ. Tuy nhiên, khám cẩn thận thường cho thấy những đặc điểm nóng, đỏ, đau và đau hạch bẹn hoặc hạch nách. Sốt có thể nặng, nhẹ, không nhất định, và vãng khuẩn huyết thì không thường gặp.

Viêm mô tế bào không có biến chứng thường hay gặp nhất do nhóm liên cầu khuẩn A, do những liên cầu khuẩn khác, hoặc do tụ cầu khuẩn vàng. Nếu không có một vết thương hở, chảy mủ kết hợp, hoặc nếu không có nhiễm khuẩn huyết, sẽ thật khó xác định chính xác loại vi khuẩn căn nguyên của bệnh. Với những áp xe khu trú, hoặc rò mủ, hoặc thành khối dịch bập bềnh dưới da, cần phải lấy mủ hoặc chất dịch hút được đem nhuộm gram và cấy khuẩn. Tuy những áp xe này căn nguyên là do tụ cầu khuẩn, nhưng có khi lại do một phức hợp nhiều loại khuẩn ái khí và kỵ khí. Một mùi thối và lấy mủ nhuộm giam sẽ cho ta nghĩ tới sự có mặt của phức hợp nhiều loại khuẩn.

Về điều trị, phần lớn trường hợp phải nhập viện, rạch tháo mủ nếu hình thành áp xe, và tiêm tĩnh mạch kháng sinh trị tụ cầu nhóm β-lactam như Oxacillin hoặc Nafcillin. Cũng có thể chọn dùng Cefazolin. Ở những nơi mầm gây bệnh chủ yếu là tụ cầu vàng kháng Methicillin, phải dùng Vancomycin một cách kinh nghiệm chủ nghĩa trong khi chờ kết quả thử kháng sinh đồ. Toàn bộ thời gian điều trị phải từ 10 đến 14 ngày, đoạn sau của qúa trình điều trị có thể dùng hay không dùng thuốc uống, tùy theo tiến triển lâm sàng của từng người. Đối với người NgTMT có một mối quan hệ chắc chắn với một nhà chuyên trách chăm sóc sức khỏe, có thể điều trị ngoại trú những nhiễm khuẩn nhẹ bằng thuốc uống: phải năng thăm bệnh nhân, luôn để theo dõi việc điều trị và xác định tình hình đáp ứng, biến chuyển của bệnh nhân.

Loét da không đau là một loại thương tổn thường gặp. Vết loét rộng, chai cứng và có thể bị bội nhiễm. Bệnh căn của những thương tổn này không rõ ràng nhưng có thể là kết qủa của những biến đổi viêm do các dị vật ngoại lai, hoại tử, và nhiễm khuẩn mức độ nhẹ. Loét da không đau thường chữa khỏi được bằng chăm sóc vết thương tại chỗ, và dùng kháng

https://tieulun.hopto.org

sinh uống hoặc bôi đắp tại chỗ. Cũng có khi có vết loét to đủ để cần chỉ định vá da. Sau khi khỏi, vết thương để lại sẹo lõm, thẫm màu.

Viêm cân hoại tử, viêm cơ và viêm tắc tĩnh mạch làm mủ là những biến chứng tại chỗ có nguy cơ chết người của nghiện TMT. Tuy ít xảy ra nhưng khi da và tổ chức phần mềm của người NgTMT bị nhiễm khuẩn, bao giờ cũng phải lưu tâm đến những biến chứng nguy hiểm đó. Cùng với viêm cân và viêm cơ là đau nhức và nhạy cảm mạnh tại chỗ tiêm, biểu hiện nhiễm độc, và trạng thái huyết động mất ổn định nặng không tương xứng với thương tổn tại chỗ. Sờ nắn vùng thương tổn có thể thấy tiếng lạo xạo và chụp X quang có thể cho thấy hình bóng hơi trong tổ chức phần mềm. Cần phải mổ thăm dò tức thì, rạch mở rộng dẫn lưu và cắt lọc tổ chức nhiễm khuẩn và hoại tử. Những nhiễm khuẩn này thường có căn nguyên do nhiều loại vi khuẩn, bao gồm tụ cầu vàng (S. aureus), các liên cầu khuẩn ái khí và yếm khí, các trực khuẩn đường ruột gram âm và những vi khuẩn yếm khí khác. Cần phải điều trị tiêm kháng sinh nhằm vào các vi khuẩn gram âm và gram dương và phải nhằm chống được cả các vi khuẩn yếm khí. Có nhiều chế độ điều trị có thể chỉ định gồm có Vancomycin hoặc Nafcillin, cùng với Metronidazole hoặc Clindamycin, và một Aminoglycoside, một Cephalosporin thế hệ ba, hoặc một Penicillin phổ rộng.

Viêm tắc tĩnh mạch làm mủ ở chi, ở tĩnh mạch cảnh hoặc tĩnh mạch đùi thường hay gây nghẽn mạch phổi nhiễm trùng. Bao giờ cũng có nhiễm khuẩn huyết, có thể ấn ra mủ từ những chỗ mạch máu tiêm bị nhiễm khuẩn. Chủ trương điều trị bằng tiêm kháng sinh, cắt bỏ tĩnh mạch viêm tắc (nếu về mặt kỹ thuật có thể làm được). Ý nghĩa giá trị của Heparin vẫn không chứng minh được, và nói chung là không nên dùng.

Những biến chứng khác của TMT trong điều kiện không vô trùng ít khi xảy ra, gồm có vết thương do Clostridium botulinum, uốn ván, sốt rét và bệnh nấm candida lan tỏa. Hai biến chứng đầu nói trên đã được một số ít thông báo, thường xảy ra ở những người nghiện lâu năm và hay gặp ở người TMT dưới da, còn sốt rét phát ra ở đây là do dùng chung kim tiêm lẫn máu đã bị nhiễm. Nhiễm độc do Cl. botulinum phải được nghĩ đến ở bệnh nhân có biểu hiện liệt dần dần một cách khác thường ở dây thần kinh-sọ não; phải cấy mủ vết thương tìm Cl.botulinum. Cần nghi ngờ uốn ván ở những người nghiện có cơn động kinh, cơ cứng đơ và tình trạng vận động tự động quá mức.

VIÊM NỘI TÂM MẠC (Xem chương riêng)

Tuy ở người NgTMT, viêm nội tâm mạc (VNTM) không thường xảy ra bằng các bệnh nhiễm khuẩn ở da và phổi, nhưng những biến chứng có khả năng đe dọa đến tính mạng của nó và sự cần thiết thường phải điều trị tiêm kháng sinh tĩnh mạch kéo dài thời gian ở bệnh viện làm nó thành một bệnh gây hậu quả nặng nề trong số dân nghiện này. Trong nhiều công trình nghiên cứu, các trường hợp nhập viện liên tiếp của bệnh nhân NgTMT thời gian trước khi có dịch AIDS, VNTM chiếm tỷ lệ 5% - 16% số nhập viện và 2% - 8% của tổng số tỷ lệ tử vong chung.

Vi khuẩn học. Tụ cầu vàng (S. aureus) là loại vi khuẩn chiếm ưu thế trong nguyên nhân gây ra VNTM ở người NgTMT, với tỷ lệ từ 60% đến trên 90% số ca. Trong một số vùng địa lý, một phần đáng kể (còn đang tăng) của những S. aureus được phân lập đã kháng Methicillin. Mặc dù thoạt đầu người ta đã tin rằng chính vi khuẩn S. aureus này đã làm ô nhiễm chất ma túy và dụng cụ tiêm, nhưng nay đã rõ rằng S. aureus là một bộ phận của chính hệ khuẩn chí ở người bệnh, chứa chất ở các lỗ tai, mũi, họng và da bệnh nhân, rồi được chuyển đưa vào dòng máu do tiêm không vô trùng. Theo các công trình nghiên cứu đã công bố, 60%-100% người NgTMT bị VNTM do S. aureus, khi vào bệnh viện đều có vi khuẩn gây bệnh giống nhau ở trong máu và ở một vài chỗ trong cơ thể như đã nói ở trên, trong khi đó lấy chất heroin và dụng cụ tiêm đem cấy thì kết quả S. aureus âm tính.

Một số loại vi khuẩn hay thường gặp ở VNTM phải hơn ở VNTM trái. Trên 80% số VNTM phải có căn nguyên do S.aureus, trong khi ở VNTM trái các vi khuẩn lập từ van động mạch chủ và van hai lá lại giống các vi khuẩn như thấy ở các bệnh nhân khác - Streptococcus và Enterococcus, gồm có α-hemolytic viridans Streptococcus và Enterococcus foecalis là những loại vi khuẩn vào hạng hai thường gặp, nhưng chỉ chiếm tỷ lệ 5-10% số ca VNTM trong từng số liệu nghiên cứu khác nhau. Những

https://tieulun.hopto.org

đám vi khuẩn gây nhiễm ít gặp đôi khi cũng có thông báo theo địa lý và thời gian như: Pseudsmonas aesuginosa đã cấy được từ những người NgTMT ở Chicago và Detroit trong những năm thập kỷ 70 và đầu thập kỷ 80 liên quan đến việc nghiện Pentazocine và Tripelennamine; Pseudomonas cepacia ở New York; Serratia marcescens ở San Francisco; Enterococci ở Cleveland; và mới đây, S. aureus kháng-Methicillin ở Detroit. Người ta cũng đã mô tả về một số ít ca VNTM hiếm có do Candida các chủng (Spp.), Bacillus các chủng, các khuẩn dạng bạch hầu (diphteroids) và cả do những vi khuẩn gram âm hoặc yếm khí phiền toái có trong khuẩn hệ ở miệng-họng gây nên. Bacillus các chủng là loại vi khuẩn thường hay làm ô nhiễm nhất cho các chất ma túy và dụng cụ tiêm. Cũng đã có tài liệu nói đến VNTM do nhiều loại vi khuẩn cả gram dương và gram âm gây nhiễm.

Bệnh sinh và bệnh cảnh lâm sàng. Việc dùng ma túy lâu ngày và tăng số lần dùng có liên quan làm nguy cơ bị VNTM càng thêm chồng chất. Phần lớn trường hợp là VNTM bên phải và van ba lá. Trong một thống kê nghiên cứu, 76% số ca bị ở người NgTMT là VNTM tim phải, trong khi ở số người không dùng ma túy VNTM tim phải chỉ có 9%.

Van ba lá thường hay bị viêm nhiễm, có thể vì vị trí van nằm gần chỗ tiêm, và do đó các phần tử nhỏ trong chất tiêm,- kể cả bột talc và bông-, đều đổn dập đổ lên nó. Ở người NgTMT, khám xét vi thể các mặt van ba lá không nhiễm khuẩn cho thấy lớp nội mô che phủ (vốn nhẵn) bị lỗ rỗ và rạn nứt. Những thay đổi này có thể tạo thuận lợi cho vi khuẩn gây bệnh bám trụ lại dễ dàng. VNTM tim trái có thể xảy ra riêng lẻ hoặc cùng cả với VNTM phải, và thường phát triển trong bối cảnh bệnh nhân vốn sẵn có bệnh van tim.

Tùy thuộc van tim bên nào bị thương tổn mà có những biểu hiện lâm sàng khác nhau. Trong VNTM-van ba lá, bệnh cảnh nổi lên và khởi phát bệnh đột ngột, sốt cao dai dẳng, phổi cũng nhiễm bệnh, và không có hiện tượng nghẽn mạch hệ thống hoặc hiện tượng vi mạch. Khoảng gần 50% số bệnh nhân đến với triệu chứng ho, đau ngực kiểu viêm màng phổi và một số có ho ra máu: những dấu hiệu và triệu chứng này là do có nhiều nghẽn tắc và nhồi máu phổi làm nhiễm trùng. Ở 50% số bệnh nhân có thể nghe thấy tiếng thổi đặc trưng do máu phụt ngược (regusgitation) ở van ba lá: một tiếng thổi âm trung, giữa thì tâm thu, ở bờ trái xương ức phía thấp, có cường độ tăng ở thì thở vào.

Đặc điểm là X quang lồng ngực cho thấy hình nhiều vệt hoặc nốt thâm nhiễm, diễn biến thành hang trong thời gian điều trị và cuối cùng sẽ tiêu biến. VNTM có thương tổn van động mạch chủ và van hai lá cũng có khởi bệnh cấp với sốt cao, tình trạng nhiễm độc và những dấu hiệu, triệu chứng do có nhiều cục nghẽn tắc hệ thống (bao gồm các nghẽn tắc động mạch và nhồi máu nhiễm khuẩn ở da, gan, lách, thận và hệ thần kinh trung ương). Bệnh lý não nhiễm độc, những biểu hiện thần kinh khu trú khác thường (do phình mạch hay áp xe não do nấm) và viêm màng não do vi khuẩn có thể từ đó phát sinh. Khoảng 50% số bệnh nhân có các đốm xuất huyết và lách to, còn hầu hết mọi trường hợp đều thấy có tiếng thổi phụt ngược ở van động mạch chủ và van hai lá.

Chẩn đoán. Chẩn đoán VNTM ở người NgTMT có thể thành vấn đề không dễ dàng, ngay cả ở phòng cấp cứu, phần lớn bệnh nhân nghiện ma túy bị sốt được khám xét ở đây và chẩn đoán này cũng còn đáng nghi vấn. VNTM tim phải có thể đặc biệt khó chẩn đoán vì thường không có hiện tượng nghẽn tắc hệ thống và tiếng thổi tâm thu. Chẩn đoán dựa trên một tập hợp các cứ liệu lâm sàng, vi khuẩn học, X quang, và chụp hình.

Những tiêu chuẩn lâm sàng bao gồm tình trạng nhiễm khuẩn huyết kéo dài do một loại vi khuẩn rất có thể là căn nguyên gây ra VNTM và những triệu chứng phù hợp thấy có ở phổi, ở một hệ thống, ở tim. Sử dụng một định nghĩa lâm sàng hữu ích, Marantz và cộng sự phân chia các trường hợp ra thành mấy loại: khẳng định (có xác nhận của giải phẫu bệnh), có nhiều khả năng (nhiều lần cấy máu kết quả dương tính, tiếng thổi tâm thu mới xuất hiện, hiện tượng tắc hoặc phổi hoặc ngoại vi) và khả nghi (cấy máu nhiều lần dương tính, ngoài ra không có nguồn căn cứ nào khác). Tuy nhiên, việc khám xét chẩn đoán VNTM của phòng cấp cứu đối với những người NgTMT bị sốt có một mức độ chính xác hoàn toàn thấp. Trong một số liên tiếp 87 người NgTMT bị sốt, cuối cùng 13% có chẩn đoán VNTM thuộc

https://tieulun.hopto.org

loại khẳng định hoặc có nhiều khả năng. Trong 12 trường hợp thuộc loại khả nghi chỉ có 4 trường hợp đúng là VNTM, trong khi 30 trường hợp nhập viện với chẩn đoán khác thì có 8 trường hợp cuối cùng lại được minh chứng là VNTM. Trong loạt bệnh nhân này, phế viêm do nhiễm khuẩn và các bệnh nhẹ lại hay gặp nhiều hơn. Kết luận của các tác giả là độ chẩn đoán chính xác của phòng cấp cứu không đủ để phân biệt VNTM với không phải VNTM và những người NgTMT bị sốt ở các phòng cấp cứu phải được nhập viện để theo dõi hoặc/và điều trị.

Người NgTMT có thể tự điều trị lấy bằng dùng kháng sinh uống.Tuy nhiên, điều không may là, trong bệnh sử không phải khi nào cũng phát hiện được cách làm này của bệnh nhân, mà điểm này có thể lại cực kỳ quan trọng trong việc xem xét bệnh nhân khả nghi VNTM vì cấy máu có thể cho kết qủa âm tính giả. Thêm nữa, một nghiên cứu có quy mô lớn ở Detroit đã nêu ý kiến là người NgTMT tự ý dùng kháng sinh không có đơn của thầy thuốc từ trước khi nhập viện là một yếu tố quan trọng để dự đoán VNTM do S. aureus kháng Methicillin ở người NgTMT.

Như bàn luận ở trên cho thấy, mọi người NgTMT có sốt phải được hỏi ghi bệnh sử cẩn thận, chú ý nhấn vào điểm kiểu tiêm và số lần tiêm ma túy, cùng với việc sử dụng kháng sinh của bệnh nhân. Khám thực thể phải lưu ý trọng tâm xem có nghẽn tắc nhiễm trùng ở da và niêm mạc và có tiếng thổi phụt ngược không? Sử dụng X quang lồng ngực để tìm những hình ảnh đặc trưng của nghẽn tắc nhiễm trùng hoặc những ổ nhiễm khuẩn có thể dẫn đến nhiễm khuẩn huyết. Điển hình là X quang cho ta thấy hình nhiều vệt hoặc nốt thâm nhiễm, tiến triển thành hình hang trong qúa trình điều trị, và cuối cùng tiêu biến - lý tưởng thì bệnh nhân phải được lấy máu cấy khuẩn ba lần, - mỗi lần cách nhau nhiều giờ, theo đòi hỏi của lâm sàng cho phép. Nhuộm gram dịch thương tổn ngoại biên và làm tiêu bản máu bệnh phẩm không nhuộm có thể giúp chẩn đoán nhanh hơn ở một số trường hợp nhiễm khuẩn. Nghiên cứu các hình ảnh của tim là một phương pháp có giá trị phụ trợ cho chẩn đoán, tuy nhiên nó thường không được thực hiện ngay khi khám bệnh nhân lần đầu, và độ nhạy cùng tính đặc thù của nó không ổn định: mắc bệnh ở tim phải hay có kết qủa âm tính giả, và cũng đã có tài liệu thông báo về trường hợp dương tính giả. Tâm thanh đồ có thể không còn giá trị theo dõi ở những bệnh nhân có thương tổn với thể nặng dễ mất ổn định (đó là tình trạng van bất lực, hoặc áp xe nội cơ tim).

Điều trị. Sau khi đã lấy máu cấy, phải điều trị ngay bằng kháng sinh theo kinh nghiệm nếu như bệnh tình nặng, nếu như có nhiều nghi vấn là VNTM bên trái, và/hoặc trên X quang đã thấy có hình ảnh nghẽn tắc phổi nhiễm trùng. Tuy nhiên, không cần thiết phải tiến hành điều trị VNTM cho mọi người NgTMT có sốt. Thực tế là giữ lại không dùng kháng sinh vội và theo dõi bệnh nhân cẩn thận cho tới khi biết được kết qủa cấy khuẩn cũng là thái độ hợp lý. Ta sẽ thấy một số bệnh nhân chỉ là mắc bệnh nhẹ thoảng qua hoặc chỉ là phản ứng gây sốt hoặc qúa mẫn đối với chất ma túy đã tiêm, những bệnh nhân này sẽ hết sốt trong vòng 24 giờ. Ở những bệnh nhân khác, việc hiển nhiên là phải làm một chẩn đoán loại trừ.

Điều trị thích hợp bằng kháng sinh theo kinh nghiệm thực tế là phải dùng kháng sinh tiêm và bao giờ cũng phải có một loại kháng sinh chống Tụ cầu khuẩn. Tùy theo kết qủa thử phản ứng mẫn cảm tại chỗ và mức độ nặng của bệnh, kháng sinh được lựa chọn thường là hoặc một kháng sinh β-lactam (như oxacillin hoặc nafcillin) hoặc vancomycin nếu như có nghi vấn nhiễm khuẩn do tụ cầu vàng kháng Methicillin. Nếu kết qủa thử phản ứng cho phép, kết hợp dùng một amynoglycoside để trị khuẩn gram âm có thể là thích hợp. Đối với VNTM do tụ cầu khuẩn vẫn chịu Methicillin, tiến hành điều trị theo thường quy gồm có bốn tuần oxacillin hoặc nafcillin cứ cách 4 giờ dùng 1,5 - 2g. Trường hợp VNTM nặng, một số nhà lâm sàng cho thêm một aminoglycoside, thông thường là gentamycin (1,5 mg/kg/mỗi 8 giờ) trong hai tuần đầu điều trị. Việc cho thêm aminoglycozide này có thể làm nhiễm khuẩn huyết hết nhanh hơn, tuy nhiên kết qủa cuối cùng thì chưa bao giờ tỏ ra là được cải thiện khá hơn. Trong những trường hợp có dị ứng với penicillin hoặc có nhiễm khuẩn tụ cầu vàng kháng Methicillin, ta cho Vancomycin (cứ 12 giờ cho 1g). Điều trị nhằm vào các loại vi khuẩn khác phải lựa chọn kháng sinh trên cơ sở kết qủa kháng sinh đồ. Không có gì chứng minh là điều trị thời gian 6 tuần

https://tieulun.hopto.org

chứ không phải 4 tuần thì kết qủa cuối cùng sẽ tốt hơn. Một vài công trình nghiên cứu cho biết đã điều trị có hiệu qủa VNTM tim phải chưa có biến chứng bằng 2 tuần dùng một kháng sinh β-lactam cùng với một aminogiycozide. Vì có khó khăn trong việc duy trì đường truyền tĩnh mạch trong suốt cả một thời gian dài, nên chế độ điều trị này có thể là một biện pháp điều trị thay thế có giá trị ở những ca bệnh có chọn lọc. Giá trị của nó đối với VNTM ở những người NgTMT nhiễm HIV còn là vấn đề tồn tại cần xác định. Phần lớn các chuyên gia chủ trương dùng đường tiêm kháng sinh trong suốt qúa trình điều trị, tuy nhiên quyết định này thường bắt buộc ta phải đặt một đường truyền trung tâm.

VNTM tim phải do Staphylococcus. Ở số dân NgTMT này có một tiên lượng rất tốt, hiếm có ca chết và ít có ca không đáp ứng với thuốc điều trị. VNTM do các loại vi khuẩn khác và VNTM tim trái có một tiên lượng nặng hơn với tỷ lệ biến chứng và tỷ lệ chết cao hơn. Ở một mức độ lớn những tỷ lệ này do van bị hư hại và những nghẽn tắc động mạch ngoại vi (vị trí, độ nặng) quyết định. Ở số dân nghiện này hay ở các nhóm dân cư khác bị VNTM, vai trò phẫu thuật còn là một vấn đề tranh cãi. Phải áp dụng cùng những tiêu chuẩn can thiệp phẫu thuật như nhau: suy tim khó chữa, áp xe cơ tim chưa vỡ mủ, và điều trị nội khoa đã thất bại, đặc biệt là ở những ca VNTM do candida hoặc nấm khác. Phương pháp phẫu thuật khác nhau tùy theo van thương tổn. Thủ thuật cắt lọc van đơn thuần tỏ ra đủ đáp ứng cho những ca VNTM van ba lá nặng. Trường hợp VNTM van hai lá và van động mạch chủ, đòi hỏi phải thay thế van và phẫu thuật thường được hoàn tất an toàn. Những lo ngại về hậu qủa nhiễm khuẩn tái diễn trong bối cảnh vẫn liên tục tiêm ma túy tiếp dẫn tới nhiều tranh luận sôi nổi và đòi hỏi phải có những ý quyết định chung của cả chuyên môn nội ngoại khoa và bệnh nhân.

VIÊM PHỔI (Xem thêm chương riêng về viêm phổi)

Viêm phổi nhiễm khuẩn mắc trong cộng đồng dân cư, phần nhiều do Streptococcus pneumonias và Hemophilus influenzae gây nên, đã được miêu tả ở những người tiêm ma túy trong hai thập kỷ 60 và 70. Tuy không có số liệu dịch tễ học theo nhóm dân cư, người ta vẫn cho rằng bệnh nhiễm khuẩn này hay xảy ra ở người NgTMT hơn là ở dân cư nói chung. Những nhân tố được coi là gây nên nguy cơ viêm phổi ở người nghiện ma túy gồm có: sự thở hít vào do ma túy dùng từng lúc qúa liều, chất thuốc phiện có tác dụng độc hại đến khả năng tự vệ của phổi và phản xạ ho, thông khí giảm do suy giảm hô hấp, và hút thuốc lá. Nhiễm HIV còn tác hại nặng nề hơn tất cả những nhân tố này, nó đã làm cho nguy cơ bị phế viêm nhiễm khuẩn tăng lên mạnh mẽ ở những người TMT. Bắt đầu theo dõi từ giữa thập kỷ 80, những số liệu dịch tễ học của New York City cho thấy tỷ lệ tử vong tăng lên ở người TMT mắc viêm phổi và mắc những nhiễm khuẩn khác, một hiện tượng gắn liền với nhiễm HIV. Trong một số trường hợp, người nghiện ma túy nhiễm HIV chết vì những bệnh nhiễm khuẩn ngay cả trước khi có chẩn đoán AIDS. Những công trình nghiên cứu về sau chứng minh cho thấy những người nghiện ma túy nhiễm HIV-ngay cả khi họ đã không thường xuyên tiêm ma túy vẫn có nguy cơ bị viêm phổi và nhiễm khuẩn (tới 10 ca trên 100 người/năm) 4-5 lần nhiều hơn nhóm đối chứng không nhiễm HIV. Trong số người nghiện ma túy bị sốt đến phòng cấp cứu, viêm phổi là bệnh chẩn đoán nhiều nhất, 38% số nhập viện. Định nghĩa bệnh AIDS được sửa lại năm 1993 ở Trung tâm kiểm soát và Dự phòng bệnh tật, coi bệnh viêm phổi tái diễn ở người nhiễm HIV là một điều kiện xác định AIDS: đưa tiêu chuẩn này vào chắc chắn sẽ làm tăng tỷ lệ số ca AIDS thông báo ở nhóm người NgTMT. Vi khuẩn gây bệnh viêm phổi ở người NgTMT nhiễm HIV nổi hẳn lên là những vi khuẩn đã nói tới ở trên, tức là S. pneumoniae và H.influenzae.

Bệnh cảnh lâm sàng, các phương cách để xác định chẩn đoán và điều trị viêm phổi ở người NgTMT cũng giống như ở các nhóm dân cư khác, tuy dù có một loạt các bệnh cần chẩn đoán phân biệt. Bệnh cảnh lâm sàng điển hình gồm có sốt, ho nhiều đờm, đau ngực kiểu viêm màng phổi và X quang lồng ngực cho thấy những hình đông đặc, và hình thâm nhiễm thùy hoặc phân thùy. Chẩn đoán bệnh căn đặc hiệu đòi hỏi phải lấy đờm và/hoặc máu cấy khuẩn. Điều trị nhằm trị S. pneumoniae và/hoặc H.influenzae dùng đường tiêm 10 ngày - 2 tuần với những thay đổi dựa trên kết qủa nhuộm gram, cấy máu và qúa trình diễn biến lâm sàng.

Các bệnh nhiễm khuẩn khác phải cân nhắc trong

https://tieulun.hopto.org

chẩn đoán phân biệt các thâm nhiễm phổi ở bệnh nhân nhóm dân cư này gồm có: nghẽn tắc phổi nhiễm khuẩn, lao phổi và viêm phổi nang do nhiễm Pneumocystis carinii (ở bệnh nhân nhiễm HIV). Những biến chứng phổi không nhiễm khuẩn ở người NgTMT cũng cần được cân nhắc. Thường gặp nhất trong loại biến chứng này là phù phổi do Heroin, hay xảy ra nhất ở những người mới dùng ma túy nhưng cũng phát triển cả ở những người nghiện từng trải nhưng dễ bị các sản phẩm đặc biệt mạnh của nha phiến tác động. Chết ngạt sẽ là kết thúc nhanh chóng nếu như không điều trị ngay kịp thời bằng một chất đối kháng thuốc ngủ như Naloxone và hô hấp hỗ trợ. Người đã cai nghiện heroin một thời gian nay nghiện trở lại và quay sang dùng tiêm ma túy đặc biệt tỏ ra có nguy cơ lớn dễ bị biến chứng này. Những biến chứng phổi không nhiễm khuẩn khác của tiêm ma túy gồm có: (1) u hạt mạch phổi hoặc u hạt bột talc, phát triển ở tỷ lệ dưới 5% số người NgTMT, nguyên nhân do đã nhiều lần tiêm tĩnh mạch những chất thuốc (ma túy) uống nghiền nhỏ hoặc đã tiêm bụi bông hoặc các phần tử nhỏ khác có thể làm ô nhiễm chất ma túy (là một hội chứng có nét đặc trưng là trên X quang lồng ngực có hình lưới - hạt tản mạn và hay có những triệu chứng bệnh tật của tăng áp lực động mạch phổi, (2) bệnh có bọng nước, hay nằm ở những vùng ngoại vi của thùy phổi trên, căn nguyên chưa rõ nhưng có thể là một biến chứng khác nữa của việc tiêm chất (ma túy) có chứa các tạp chất, (3) bệnh phản ứng đường hô hấp, có thể bị nặng thêm do dùng heroin hoặc do "crack" hay cocain và (4) những biến chứng cơ học như tràn khí màng phổi do cố thử tiêm vào tĩnh mạch sâu ở cổ hoặc (như gần đây hơn người ta đã mô tả ở người hút cocain) chấn thương khí áp phổi với chứng tràn khí màng phổi hoặc tràn khí trung thất do làm thao tác Valsara thật mạnh hoặc các thao tác khác sử dụng khi hít ma túy.

Cuối cùng, trên thực tế hầu như toàn thể các người tiêm ma túy đều nghiện hút thuốc lá nặng, điều này không những dẫn đến những di chứng hậu qủa thường gặp của nghiện thuốc lá mà còn làm cho chẩn đoán phân biệt các triệu chứng ở phổi thêm phức tạp (như ho, hơi thở ngắn, tăng tiết đờm dịch).

BỆNH LAO (Xem thêm chương riêng về lao).

Một bệnh nhiễm khuẩn phổi quan trọng khác được miêu tả ở những người NgTMT là bệnh lao. Thời gian trước khi chưa có dịch AIDS, đã có nhiều tài liệu về nhiễm khuẩn do M.tuberculosis ở người NgTMT, giải thích về tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ chết ở nhóm dân nghiện này lớn hơn là ở dân không dùng ma túy. Tuy nhiên có số tác giả thì cho ảnh hưởng tác hại lớn này là do tình trạng nghèo túng, nhà ở tồi tàn và những nhân tố xã hội, nhân khẩu học kết hợp với cả ma túy và bệnh lao, còn số tác giả khác lại thấy nguy cơ bệnh lao tăng lên ở những người nghiện ma túy ngay cả khi đã cố gắng điều khiển làm chủ được những yếu tố khác này. Hiện nay AIDS đã lấn át tất cả những nhân tố khác kia và hậu qủa dẫn tới là bệnh lao lại nổi lên thành dịch ở những người NgTMT và những người tiếp xúc với họ. Trong số người nhiễm HIV, những người NgTMT bị mắc bệnh lao qúa nhiều, tỷ lệ không cân xứng. Nhận xét này có thể phản ánh những mức độ cao hơn của nhiễm khuẩn lao tiềm tàng ở nhóm dân nghiện ma túy, các yếu tố môi trường kết hợp, hoặc là kết hợp của các yếu tố. Ở một số nơi đô thị vùng Đông Bắc Hoa Kỳ, 20% số người NgTMT rõ ràng có nhiễm lao tiềm tàng và 40% nhiễm HIV, hai bệnh nhiễm khuẩn địa phương này chồng chất lên nhau đã đưa tỷ lệ mắc bệnh lao tăng lên chưa từng thấy từ 1985. Phát hiện này nêu bật tầm quan trọng cần dùng Isoniazid làm thuốc tấn công dự phòng cho số dân cư này.

Ở người NgTMT bị phế viêm, bao giờ cũng phải nghi vấn xem có lao phổi không và phải đưa vào nội dung chẩn đoán phân biệt. Đặc biệt ở số người nhiễm HIV, số bệnh lao ở các bộ phận khác ngoài phổi đã tăng lên nhiều. Điều trị áp dụng cho người NgTMT cũng giống như cho mọi người khác, nhưng phải đặc biệt cố gắng đảm bảo cho chế độ điều trị được tuân thủ thời gian dài

NHIỄM KHUẨN Ở XƯƠNG. (Xem thêm chương viêm xương - tủy xương nhiễm khuẩn). Nhiễm khuẩn xương ở người NgTMT do cả theo đường máu và ít gặp hơn, là từ những chỗ viêm da và phần mềm mạn tính lây lan sang xương nằm ở dưới. Theo một số liệu nghiên cứu thống kê, nhiễm khuẩn xương chiếm 9% số bệnh nhân NgTMT nhập một bệnh viện lớn nơi đô thị. Có thể gặp viêm khớp làm mủ ở những khớp có bao hoạt dịch lớn trong qúa trình viêm nội tâm mạc do tụ cầu hoặc qúa trình nhiễm khuẩn

https://tieulun.hopto.org

huyết từ những ổ nhiễm khuẩn khác, và nó cũng có thể là biến chứng của bệnh lậu lan tỏa. Những khớp thường hay bị viêm nhất là khớp gối, khớp hông, khớp vai và khớp khuỷu, nhưng một số khớp thông thường không hay bị viêm lại là đối tượng của tính ưa mắc đặc biệt như cột sống, khớp xương mu, khớp đòn-ức, khớp sụn-ức và khớp cùng-chậu. Những nhiễm khuẩn này thường chỉ bán cấp và chỉ ở một bên, diễn biến lặng lẽ, từ từ với đặc điểm là có đau, hạn chế vận động và không sốt. Chẩn đoán dễ bị bỏ qua không phát hiện ra. Thường ta thấy rõ được điểm nhạy cảm đau ở khớp. Nhiễm khuẩn ở khớp xương ức hay có sưng phần mềm thành ngực và nhiễm khuẩn huyết. Viêm xương-tủy xương đốt sống có thể có kèm theo sưng u khối phần mềm bên gai sống, và trường hợp viêm xương-tủy xương phát triển ra sau sẽ hình thành áp xe ngoài màng cứng. X quang và phương pháp chụp hình có thể gợi ý cho chẩn đoán viêm xương-tủy xương đốt sống với những hình ảnh hết sức đặc biệt rõ ràng như: mất khoang đĩa liên đốt, mặt xương tiếp giáp bị hủy mòn, xương tân tạo hình thành, và có thương tổn ở nhiều đốt sống. Nhiễm khuẩn khớp cùng chậu và khớp xương mu dẫn đến hiện tượng khe khớp rộng ra và các mặt khớp bị hủy mòn.

S. aureus là loại khuẩn gây bệnh thường hay cấy được nhất từ các ổ nhiễm khuẩn xương nhưng cũng có nhiều tài liệu cho biết có cả những vi khuẩn gram âm như P.aeruginosa, Serratia marcescens, và các loại nấm. M. tuberculosis phải được đưa vào chẩn đoán phân biệt, đặc biệt trong những ca viêm xương tủy xương đốt sống. Vì các vi khuẩn gây bệnh và độ nhạy cảm với thuốc chống vi khuẩn của chúng khác nhau, nên phải cố hết sức làm sao cho có được kết qủa chẩn đoán vi sinh học chuyên biệt. Có thể tiến hành thủ thuật chọc hút để chẩn đoán hoặc làm sinh thiết (mở hoặc kín), dịch hút hoặc bệnh phẩm lấy được đem nhuộm hoặc cấy tìm vi khuẩn mycobacterium và nấm gây bệnh.

Điều trị gồm có dẫn lưu những túi dịch mủ trong bao hoạt dịch và tổ chức phần mềm kế gần và cho thuốc kháng khuẩn phù hợp dài ngày.`

BIẾN CHỨNG Ở HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG (TKTƯ)

Hệ thần kinh, đặc biệt là hệ TKTƯ, là một nơi quan trọng khác có những di hại của việc tiêm ma túy xảy ra. Ở người NgTMT, một số biến chứng không do nhiễm khuẩn có nguy cơ tăng, gồm có chảy máu trong não và những hội chứng đột quỵ khác (đặc biệt ở người nghiện cocain và amphetamine), nghẽn mạch não và tủy sống do vật thể hạt nhỏ, viêm mạch và những hậu qủa của chấn thương sọ não. Trong những biến chứng nhiễm khuẩn, thường hay gặp nhất là sự hình thành nghẽn tắc hệ thống mạch não do VNTM nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn huyết. Nội dung trạng thái bệnh lý này thường bao hàm nhiều nghẽn mạch nhiễm khuẩn nhỏ hình thành từ những tổ chức sùi ở van động mạch chủ hoặc van hai lá, và ngay cả trường hợp ta thường công nhận hơn là ở người NgTMT VNTM tim phải hay xảy ra hơn, thì những nghẽn mạch nhiễm khuẩn nhỏ hình thành từ những điểm rẽ tắt động-tĩnh mạch phổi hoặc từ nhiễm khuẩn huyết ở màng não-não, bệnh nhân có thể có những biểu hiện thương tổn thần kinh khu trú, cơn động kinh, rối loạn tâm thần và/hoặc phản ứng màng não. S. aureus và những loại vi khuẩn đã gây ra VNTM ở người NgTMT thường là những loại vi khuẩn hay gặp nhất ở những biểu hiện này. Phình mạch não và áp xe tủy sống và ngoài màng cứng cũng đã được miêu tả là biến chứng của VNTM trong số dân cư này. Người ta cũng đã nói tới nguy cơ người NgTMT bị áp xe não khu trú, thường ít gặp hơn, không liên quan tới VNTM, và do các mầm bệnh Aspergillus, Mucor, các loại nấm khác và Nocardida. Cũng có bằng chứng rõ ràng là viêm lao màng não và cả lao khu trú ở não có thể thường xảy ra ở người nghiện ma túy hơn ở những bệnh nhân lao khác, dù là có bị hay không bị nhiễm HIV. Sau cùng, những nhiễm khuẩn mắt, gồm có viêm trên củng mạc, viêm hắc - võng mạc và viêm toàn bộ trong nhãn cầu đã được miêu tả ở những người NgTMT, bao hàm những mầm gây bệnh như B.cereus, Aspergillus và Calbicans (loại sau này hay thấy cũng có mặt trong bệnh nấm Candida hệ thống) được miêu tả trong nhiều nhóm dân NgTMT ở Châu Âu vào những năm đầu thập kỷ 80 và kết hợp với heroin "nâu" và lấy nước chanh làm dung môi hòa tan ma túy.

VIÊM GAN. Ta đã biết từ lâu là người NgTMT dễ có nguy cơ bị viêm gan, chủ yếu do các tác nhân gây bệnh ở máu được truyền qua đường tiêm. Tỷ lệ mắc viêm gan B ở Hoa Kỳ đã tăng lên trong thập kỷ qua, và tổng số ca viêm gan B ở người NgTMT ở giữa thập kỷ 80 đã chiếm phần tỷ lệ từ 15% tăng lên tới gần 30%. Đối với phần lớn dân NgTMT, viêm gan B là sự kiện xảy ra tương đối sớm, thường

https://tieulun.hopto.org

vào những năm mới nghiện. Từ thập kỷ 70, những công trình nghiên cứu trên quy mô rộng lớn dân nghiện ma túy về tỷ lệ mắc huyết thanh học cho thấy 75%-90% người NgTMT có huyết thanh chứng tỏ tiền sử trước đây đã nhiễm mắc viêm gan B. Khoảng gần 5%-10% số này sẽ còn là người mang mạn tính kháng nguyên bề mặt viêm gan B, ở số còn lại hình thành miễn dịch với viêm gan, tạo ra kháng thể chống kháng nguyên nhân của viêm gan B, và/hoặc kháng thể chống kháng nguyên bề mặt của viêm gan B. Trong khi phần lớn người nghiện ma túy bị viêm gan B không có tiến triển sang thành các dạng lâm sàng viêm gan mạn tính hoặc xơ gan đáng kể, thì ít nhất có 40% số người của phần lớn những đợt theo chương trình cai nghiện cho thấy chức năng gan không bình thường. Thêm vào nguyên nhân nhiễm khuẩn là ảnh hưởng nhiễm độc của các chất phụ giả dùng trong việc sản xuất hàng ma túy lậu và ảnh hưởng nhiễm độc gan của rượu là chất phải chịu một phần trách nhiệm về tình trạng chức năng gan bất thường kia. Thực vậy, trong khi viêm gan mạn tính hoạt và viêm gan mạn tính dai dẳng đã được gắn với nguyên nhân do nhiễm virus viêm gan B và hành vi tiêm ma túy vẫn cứ tiếp diễn thì xơ gan ở người nghiện ma túy phần lớn thường hay có kèm với nghiện rượu.

Một tác nhân nhiễm khuẩn khác thường thấy ở người NgTMT là virus viêm gan D, trước đây được coi là tác nhân delta. Loại virus ARN khiếm khuyết và hướng gan này dựa trên sự cùng tồn tại của nhiễm virus viêm gan B để thể hiện và sinh sản. Virus viêm gan D được tìm ra trước tiên ở Ý vao giữa thập kỷ 70, rồi từ đó về sau nhiều công trình nghiên cứu lưu hành phổ biến trong huyết thanh ở người nghiện ma túy ở Hoa Kỳ, Châu Âu và Đông Nam Châu Á đã có tư liệu về virus viêm gan D này. Phần lớn các nghiên cứu này cho kết qủa tìm thấy kháng thể chống virus viêm gan D ở 10 - 15% số bệnh nhân có kháng thể chống kháng nguyên bề mặt hoặc kháng nguyên của viêm gan B, và ở 50 - 70% số bệnh nhân đã mang lâu năm kháng nguyên bề mặt viêm gan B. viêm gan B đột ngột bùng nổ có thể cho thấy đặc điểm mẫu hình bệnh hai pha trong tình huống bệnh nhân đồng thời mắc cả viên gan D. Ngoài ra, viêm gan D cũng đã được thấy cùng kết hợp ở người nghiện ma túy có viêm gan mạn hoạt tính và có những biểu hiện không bình thường dai dẳng trong chức năng gan. Ở người viêm gan B tại Hoa Kỳ, nhiễm khuẩn viêm gan D cùng tồn tại cho thấy nó cố hướng ưa thích đặc biệt với những người NgTMT và bệnh nhân bệnh ưa chảy máu nhiều hơn là với những người đồng tính luyến ái; như vậy tiêm có thể là đường làm lây truyền virus viêm gan D quan trọng.

Ở người NgTMT tác nhân gây ra viêm gan đáng chú ý thứ ba qua đường máu là virus viêm gan C. Loại virus này đã được định dạng trong những năm gần đây và được coi là nguyên nhân của phần lớn những ca viêm gan mà trước đây ta liệt vào loại viêm gan không phải A không phải B: loại virus này lưu hành rất phổ biến ở nhiều nhóm dân cư nghiện ma túy khác nhau. Các công trình nghiên cứu huyết thanh ở Hoa Kỳ và Châu Âu cho thấy, kháng thể chống virus viêm gan C đã được tìm thấy ở 70% số người NgTMT, - một tỷ lệ phản ánh một mức độ nhiễm khuẩn có thể so sánh với mức nhiễm khuẩn viêm gan B. Cũng như với viêm gan B, bệnh nhân mắc viêm gan C tương đối sớm trong thời gian mới bắt đầu tiêm ma túy. Trong khi viêm gan C đã hoạt động hiệp đồng với viêm gan mạn còn hoạt động, với những bất thường dai dẳng trong chức năng gan và với xơ gan, thì các công trình nghiên cứu trong tương lai phải làm sáng tỏ hoàn toàn cái lịch sử tự nhiên của bệnh nhiễm khuẩn này ở người nghiện ma túy. Những tài liệu nghiên cứu bước đầu gợi ý interferon α có thể dùng có lợi cho bệnh nhân mắc viêm gan B hoặc viêm gan C tuần tiến. Tuy nhiên cách điều trị này chưa được dùng rộng rãi cho người nghiện ma túy và thời gian điều trị cần thiết của nó cũng chưa được rõ. Những nghiên cứu theo dõi sơ bộ bước đầu có ý kiến là bệnh viêm gan sẽ lại nhanh chóng tái phát sau khi ngừng điều trị.

Tuy không được coi là bệnh nhiễm khuẩn truyền theo đường máu, viêm gan A cũng đã hiệp đồng với tiêm ma túy. Năm 1970, tại trung tâm cai nghiện liên bang ở Lexington, Kentucky, 60% của trên 1000 bệnh nhân theo một chương trình điều trị cai ma túy đã có bằng chứng xét nghiệm huyết thanh rõ ràng trước đây đã dính mắc viêm gan A. Khi không thể lấy tỷ lệ thanh huyết dương tính cao trong công trình nghiên cứu này đem so sánh với tỷ lệ kết qủa thử nghiệm làm cũng thời gian trong dân chúng nói chung làm cơ sở đối chiếu, thì từ đó tới nay đã có nhiều công trình khảo sát chỉ ra là những người NgTMT có thể dễ có nguy cơ bị viêm gan A tới 50

https://tieulun.hopto.org

lần cao hơn là những người không NgTMT. Thêm nữa, những vụ viêm gan A bùng phát ra gần đây đã có mối gắn kết với những nhóm người NgTMT ở cả Hoa Kỳ và Châu Âu. Trong khi ta chưa xác định được cơ chế lây lan chính xác thì công cuộc điều tra về những vụ viêm gan A này đã đưa ra ý kiến là những nhân tố có thể gần như chắc đúng hơn cả là sự lây nhiễm đường phân-miệng, sự cá nhân gần gụi tiếp xúc riêng tư, và kém giữ gìn vệ sinh: chất ma túy hay dụng cụ tiêm bị nhiễm là những nhân tố được coi là ít chắc đúng hơn nhưng cũng không thể loại trừ.

Những nhận xét trên đây gợi nên ý kiến là ở những người NgTMT lâu năm đã có tiền sử mắc viêm gan B và/hoặc viêm gan C rõ, thì viêm gan A (và cả viêm gan D-nếu là ở những người viêm gan B mạn tính) phải được cân nhắc nhấn mạnh khi chẩn đoán phân biệt trước những hội chứng viêm gan cấp mới khởi bệnh. Tình trạng mắc viêm gan lây truyền theo đường máu sớm ngay trong thời gian đầu mới nghiện TMT gợi cho ta suy nghĩ về tầm quan trọng của các chiến lược chăm sóc sức khỏe cộng đồng cần được phát triển nhằm thấu đạt tới số thanh niên và trung niên nghiện ma túy thông tin về những biện pháp can thiệp dự phòng (ví dụ như vaccin viêm gan B) và những nếp sinh hoạt làm giảm thiểu nguy cơ nhiễm viêm gan.

HTLV-I/II

Người NgTMT tương đối dễ có nguy cơ bị không những nhiễm HIV mà còn cả với Retrovirus hướng lympho T loại I và II của người (xem thêm chương nhiễm retrovirus ở người). Ở Hoa Kỳ hành vi NgTMT đã là yếu tố sinh hoạt quan trọng nhất có liên đới tới hiện tượng kháng thể của HTLV-I/II thấy có ở trong máu những người cho máu được khám nghiệm để phát hiện nhiễm Retrovirus. Những công trình nghiên cứu huyết thanh ở Hoa Kỳ đã cho biết trong một số nhóm dân nghiện ma túy, có trên 10% nhiễm HTLV-I/II; ở một số nơi tỷ lệ nhiễm HTLV còn cao vượt cả tỷ lệ nhiễm HIV. Nhiễm HTLV thường hay thấy ở người da đen, người già, và đã có một qúa khứ tiêm heroin. Xét về mặt địa lý thì tỷ lệ mắc nhiễm HTLV này cũng rất khác nhau. Những kỹ thuật của di truyền phân tử gần đây đã cho thấy là trên 3/4 số nhiễm HTLV ở người NgTMT là do loại HTLV II: sở dĩ có nhận xét này là có thể vì chỉ có một tỷ lệ tương đối thấp trong số bệnh nhân nhiễm mắc bệnh này đã được lâm sàng thông báo kịp thời ngay. Tuy nhiên, có hai công trình nghiên cứu đưa ra nhận xét là có thể đồng thời nhiễm cả HTLV-I/II và HIV, và ở đây, HIV có diễn biến nhanh hơn và tử vong sớm; nếu nhận xét này được chứng thực, nó có thể làm cho thử nghiệm huyết thanh tìm HTLV-I/II trở nên một lợi khí quan trọng cho tiên lượng đối với những người nghiện ma túy nhiễm HIV.

LÀM GIẢM TÁC HẠI CHO NGƯỜI NgTMT

Việc nghiện tiêm ma túy với bao nhiêu những hậu qủa mắc nhiễm khuẩn của nó đặt ra yêu cầu phát triển những biện pháp dự phòng, giảm bớt tác hại, dựa trên nguyên lý cơ bản là nếu người nào sắp bước vào tiêm ma túy, họ phải làm theo cách như thế nào để giảm thiểu tác hại cho họ và cho người khác. Mục tiêu chính đầu tiên là phòng ngừa những biến chứng nhiễm trùng do tiêm ma túy và giáo dục cách thực hành tiêm cho vệ sinh hơn. Chủ trương đề ra thay đổi bơm và kim tiêm là ví dụ rõ nhất của biện pháp giảm thiểu tác hại. Cùng với việc phân phát, thay đổi dụng cụ tiêm, những chương trình điển hình kiểu này bao gồm giáo dục về bệnh AIDS, phân phát bao cao su và đưa vào phục vụ trong các dịch vụ y tế xã hội.

Chuẩn bị cho các dịch vụ chăm sóc sức khỏe ban đầu gắn với việc điều trị cai nghiện là một cách thúc đẩy các chế độ dự phòng tăng cường hơn mặt giảm thiểu tác hại.

Dù trong bệnh cảnh lâm sàng nào đó thì người NgTMT đều phải được xét nghiệm thường quy về các bệnh viêm gan B, nhiễm lao tiềm ẩn, giang mai và các bệnh lây truyền theo đường tình dục khác. Họ phải được tạo miễn dịch với phế cầu, bệnh cúm, uốn ván và viêm gan B và (nếu thích hợp) được dự phòng bệnh lao và những biến chứng của nhiễm HIV.

Rõ ràng mục đích cuối cùng của các biện pháp giảm thiểu tác hại phải là sự giảm bớt hoặc sự phòng ngừa ngay chính bản thân việc dùng ma túy phạm pháp. Chúng ta phải dành ưu tiên cao cho việc phát triển các biện pháp làm giảm thiểu những hậu qủa bệnh tật trầm trọng do nghiện ma túy cũng như cho các biện pháp nhằm loại trừ được việc nghiện ma túy cùng những căn nguyên của nó.

https://tieulun.hopto.org

25. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO SÚC VẬT CẮN VÀ CÀO

Hàng năm có hàng triệu người bị động vật nuôi hoặc hoang dã cắn và cào. May mắn thay, chỉ có một số ít gây nhiễm trùng đáng kể.

CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO SÚC VẬT CẮN.

ĐỊNH NGHĨA. Là các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn chỉ ở miệng động vật được truyền tới mô bị thương qua vết cắn.

DỊCH TỄ VÀ NGUYÊN NHÂN BỆNH. Hơn một trăm triệu chó và mèo ở Mỹ gây ra từ một đến hai triệu vết cắn mỗi năm. Hơn 1% tất cả các lượt khám ở các phòng cấp cứu nhi là để điều trị các vết cắn do súc vật và các biến chứng của chúng và khoảng mười nghìn phải nằm viện. Chó cắn chiếm từ 75% đến 90%, mèo cắn 8 - 15%, số còn lại là do các loài gặm nhấm, khỉ và các động vật khác. Hầu hết các vết cắn do súc vật là do các vật nuôi được nạn nhân yêu mến. Trẻ em và người già hay bị cắn nhất. Ở trẻ em, 60-80% các vết cắn là ở đầu và cổ, ở người già 75% các vết cắn là ở các chi. Tỉ lệ nhiễm trùng cao nhất là ở các vết cắn vào tay; tỉ lệ đó cũng khác nhau theo loại động vật (5-15% do chó và 40 - 60% do mèo). Sự khác nhau được cho là do khác nhau về đặc điểm của vết cắn. Chó cắn gây xé rách và giập nát mô vì vậy hay được dọn sạch và rửa cẩn thận, các vết cắn do mèo dường như lúc đầu thấy tầm thường hơn và vết răng mèo ngập sâu xũng khó rửa sạch hơn. Chuột và khỉ cắn có vẻ ít gây nhiễm khuẩn nếu vết thương được chăm sóc tốt.

Các vi khuẩn hay gây nhiễm khuẩn nhất là *Pasteurella multocida*, *tụ cầu vàng*, các chủng liên cầu, các vi khuẩn yếm khí bắt buộc và tất cả vi khuẩn chí bình thường ở miệng mèo và chó. Thêm vào đó, các trực khuẩn gram âm phát triển chậm được đặt tên là DF-Z (vi khuẩn týp 2 lên men kém, phân loại CDC) có thể gây vi khuẩn huyết, đe dọa tính mạng, xảy ra sau khi chó cắn hoặc liếm.

P. multocida là một cầu trực khuẩn, gram âm, không di động, không bào tử, được tìm thấy ở 25-50% số vết chó cắn và lên đến 80% trong số các vết mèo cắn.

Vi khuẩn tạo nên các khuẩn lạc không tan máu, màu xám và nhỏ, mọc trên thạch máu và không mọc trên thạch Mac-Conkey, lên men hầu hết các loại đường trừ lactose và có men ureaza và catalaza. Nó có thể được định týp huyết thanh trên cơ sở của vỏ và các kháng nguyên thân, có thể được nước cấy như là một tác nhân gây bệnh đơn độc từ một viêm mô tiến triển nhanh phát triển trong vòng từ mười hai đến hai bốn giờ sau khi bị chó hoặc mèo cắn (xem phần dưới).

DF-2 là một vi khuẩn hình roi, gram âm, mọc chậm (bốn đến mười ngày) trên hầu hết các hệ thống cấy máu và trên thạch sô cô la hoặc thạch truyền vào tim có thêm 5% máu thỏ trong môi trường CO_2 tăng. Trong môi trường sau, các vi khuẩn dài 1 - 4μm và có thể uốn cong hoặc thành các sợi. Do khó khăn trong nuôi cấy nên tần suất phân lập 10% từ khoang miệng của chó có thể là một sự đánh giá thấp cũng như số lượng nhiễm khuẩn ở người đã được báo cáo.

Vi khuẩn này đã được nhận biết hầu như là nguyên nhân dành riêng cho nhiễm khuẩn máu và viêm màng não thường xuất hiện từ bốn đến tám ngày sau khi bệnh nhân bị chó, mèo cắn hoặc cào. Ở một vật chủ bình thường, vi khuẩn hình như có độc lực thấp bởi vì 90% các trường hợp đã báo cáo là những bệnh nhân có nguy cơ cao sau cắt lách, bệnh gan do rượu, bệnh phổi mạn tính hoặc là các tình trạng khác có làm tổn hại sức đề kháng của vật chủ.

Các vi sinh vật khác đôi khi được nhận dạng như là nguyên nhân của nhiễm khuẩn sau khi súc vật cắn hoặc cào: *Herpesvirus* (B.virus) được truyền do khỉ khỏe mạnh cắn gây viêm não tủy cấp tính thường có thể gây tử vong. Hai virus gây phát ban ở động vật là tác nhân gây bệnh ở người là *virus gây viêm miệng, ban sần của bò* , vi rus này gây viêm miệng và các tổn thương da ở các súc vật có sừng chẻ và gây các nốt sần nhỏ không đau hoặc các hạt cơm ở người và *virus Orf* gây các tổn thương nhú ướt trên các màng niêm mạc của dê, cừu và các tổn thương sần mụn nước đôi khi lan tỏa và tiến triển thành một khối quá sản ở vị trí truyền vào người. *Viêm màng não đám rối màng mạch lympho* có thể phát triển do sờ mó mèo hoặc chuột túi má. *Brucella* có thể truyền do sờ mó vào mô động vật bị nhiễm khuẩn và bệnh *tularemia* đã xuất hiện sau khi bị động vật đã bị nhiễm khuẩn cắn hoặc cào. *Bệnh do leptospira* có thể xuất hiện sau khi bị chó hoặc chuột cắn (mặc dù bình thường không tìm thấy vi khuẩn trong nước bọt). Bệnh *Erysipeloid* hoặc "bệnh của

https://tieulun.hopto.org

những người bắt cá" là một viêm mô tế bào cấp tính do *Erysipelothrix rhusiopathial* được truyền qua da bị cào trong khi làm thịt cá, đôi khi có thể tiến triển đến nhiễm khuẩn máu và viêm màng trong tim.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Các bệnh nhân bị động vật cắn nói chung có mặt ở hai thời điểm khác nhau sau khi bị thương, khám xét lâm sàng và điều trị khác nhau ở từng thời kỳ. Một nhóm đến khám sau khi bị cắn vài giờ, trước khi nhiễm khuẩn có thời gian phát triển, điều trị bao gồm cầm máu, rửa sạch, sửa chữa và dự phòng (xem phần sau).

Các bệnh nhân khác đến sau khi bị cắn tám giờ thậm chí hàng tuần hoặc lâu hơn với các biểu hiện rõ ràng của nhiễm khuẩn. Trong hầu hết các trường hợp, các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm khuẩn (sưng, đau, mất chức năng) chỉ hạn chế ở vùng bị thương.

Sốt và tăng bạch cầu chỉ xuất hiện ở 1/3 số bệnh nhân. Cấy máu thường âm tính. Nhiễm khuẩn do *P.multocida* đơn độc hoặc kết hợp với vi khuẩn chí ở miệng có thể nhanh chóng gây sưng, đau, mất chức năng và viêm bạch mạch kèm theo. Đặc biệt ở bàn tay, nhiễm khuẩn có thể nhanh chóng lan rộng theo bao gân và các diện cân làm phá hủy mô và gây tàn phế lâu dài.

Viêm bao gân, viêm khớp nhiễm khuẩn và viêm xương tủy là các biến chứng kết hợp. Trong các bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính, *P.multocida* cũng có thể gây vi khuẩn huyết và viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tự nhiên sau khi động vật cắn hoặc cào. Một ngoại lệ đặc biệt của loại viêm mô tế bào do bị cắn tại chỗ là biểu hiện toàn thân của các nhiễm khuẩn DF-2 với sốt cao, mệt lả, sốc, phát ban và viêm màng não, có thể nhanh chóng gây tử vong do đông máu rải rác nội mạch và vi khuẩn huyết, thường có ít hoặc không có chứng cớ của nhiễm khuẩn vết thương tại chỗ.

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ. Trong hầu hết các trường hợp, chẩn đoán nhiễm khuẩn vết thương là rõ ràng mặc dù những vết thủng nhỏ do mèo cắn có thể bị che dấu bởi viêm mô tế bào hoặc viêm bao gân. Chẩn đoán vi khuẩn đặc hiệu đòi hỏi phải cấy mủ hoặc mô tế bào tại chỗ. Ngược lại, các nhiễm khuẩn do DF-2 thường xuất hiện khá lâu sau khi bị thương đủ để làm lu mờ sự kết hợp này. Vì vậy vi khuẩn huyết do DF-2 nên được xem xét ở bất cứ bệnh nhân nào có biểu hiện sốc do vi khuẩn huyết xảy ra bất thình lình và có đông máu rải rác nội mạch mà những người này đã có tiền sử bị cắt lách, bệnh gan, bệnh phổi mạn tính hoặc suy giảm miễn dịch. Thường thấy vi khuẩn trên nhuộm gram nhưng phải mất từ bốn đến mười ngày để mọc khi cấy máu.

Điều trị các vết cắn và cào phụ thuộc vào thời gian đã trôi qua từ khi bị thương, vết thương mới (không có dấu hiệu nhiễm khuẩn) cần được rửa sạch cẩn thận bằng nước muối (các vết thương nên được bơm rửa bằng chọc kim), tiếp theo là thăm dò, dọn sạch mô hoại tử và lấy bỏ dị vật. Một số ý kiến khuyên không nên khâu kín vết thương vì có nguy cơ nhiễm khuẩn. Mặc dù vậy, nhiều phẫu thuật viên ưa thích khâu kín vết thương kỳ đầu ở mặt, cổ và các bàn tay vì tiềm năng gây biến dạng vết thương và nguy cơ nhiễm khuẩn thấp do kết hợp rửa thật sạch vết thương và dùng kháng sinh phối hợp. Chống chỉ định cố định bên trong các xương gẫy, các cân và thần kinh bị xé rách thường được sửa chữa trong kỳ hai. Nên tiêm phòng uốn ván nếu miễn dịch đã mất hiệu lực hoặc tình trạng miễn dịch không được biết rõ. Nếu bệnh nhân đến muộn khi đã có nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn thì cần phải rạch và dẫn lưu cùng với thăm dò các bao gân và những vị trí nhiễm khuẩn sâu hơn đã bị ngăn vách khác. Thường không nên khâu kín các vết thương này cho đến vài ngày sau. Kê các chi cao làm giảm sưng và kích thích liền sẹo.

Các kháng sinh phải lựa chọn thường dựa vào chứng có giả định: Procaine penicillin, 600.000đv tiêm bắp mười hai giờ/lần hoặc penicillin 500mg uống sáu giờ/lần được khuyên dùng như điều trị ban đầu cho *P.maltocida*, liên cầu và hầu hết các vi khuẩn yếm khí ở miệng. Nếu nhuộm gram cho thấy có tụ cầu thì nên cho thêm các thuốc nhóm penicillin chống lại penicillinaza, mặc dù vậy *P.multocida* kháng lại các penicillin chống lại penicillinaza do đó không nên sử dụng các kháng sinh này đơn độc. Một sự thay thế khác là kết hợp cố định giữa ampicilin và acid clavilinic có phổ hoạt động chống lại hầu hết các vi khuẩn hay gặp trong các vết thương bị cắn đã được sử dụng thành công như một thuốc điều trị duy nhất. Có thể sử dụng cefoxitin khi điều trị đường tĩnh mạch theo kinh nghiệm.

Thuốc được khuyên dùng cho các bệnh nhân bị dị ứng penicillin là tetracyclin nhưng các thuốc này không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em đang phát triển răng, trong những trường hợp này.

https://tieulun.hopto.org

erythromycin (mặc dù có đến 50% *P.multocida* không nhậy cảm) và cotrimoxazole dường như là những thay thế có tác dụng. Thời gian điều trị cần thiết không được xác định rõ, nên dùng từ một đến bốn tuần.

Thử nghiệm trên phòng xét nghiệm cho thấy DF-2 nhậy cảm với các penicillin, cephalosporin, tetracyclin, erythromycin và clindamycin và kháng lại các aminoglycosid. Truyền penicillin G với liều đến hai mươi triệu đv/ngày được khuyên cho những trường hợp nhiễm khuẩn máu đã được chứng minh hoặc nghi ngờ do loại vi khuẩn này.

DỰ PHÒNG. Không có các nghiên cứu về hiệu quả của các kháng sinh dự phòng có tính chất quyết định bởi vì số lượng nhiễm khuẩn đã gặp ít. Tuy nhiên do tiềm năng của các hậu quả nặng nề nên hầu hết đều khuyên nên điều trị tất cả trừ các vết xước hoặc xây xát đa nhẹ ở tay và mặt bằng các penicillin chống lại penicillinaza (có hoặc không kèm theo penicillin), ampicillin - clavulinic acid hoặc tetracyclin vài ngày.

SỐT DO LOÀI GẶM NHẤM CẮN

ĐỊNH NGHĨA. Sốt do loài gậm nhấm cắn (SDGNC) là một hội chứng đặc trưng bởi sốt tái phát, phát ban, đau khớp xuất hiện hàng tuần sau khi bị cắn.

NGUYÊN NHÂN VÀ DỊCH TỄ. Hội chứng này có hai nguyên nhân: *Streptobacilus moniliformis và Spirillum minus*, loại đầu là trực khuẩn đa hình mọc chậm trong môi trường lỏng tạo nên những khuẩn lạc kiểu "nấm trứng" đặc hiệu từ hai đến bảy ngày. Mọc trên thạch đậu trypticaza đòi hỏi phải làm giàu với 20% huyết thanh và ủ trong 8% CO_2. Hình thái đa hình của nó thấy rõ nhất trên nhuộm Giemsa bao gồm các roi ngắn, mảnh, cầu trực khuẩn và phồng lên giống loại nấm lên men bia, từ đó đặt tên cho vi khuẩn. Trong nuôi cấy yếm khí, nó có thể bị nhầm lẫn với các bacteroide hoặc các chủng Fusospirochetal. *Spirillum minus* là vi khuẩn hình xoắn ốc gram âm, cuộn chặt, dày và ngắn với các lông roi ở các cực làm cho chúng di chuyển đột ngột và nhanh khi soi dưới nền tối. Vi khuẩn không mọc khi nuôi cấy và phân lập tốt nhất bằng cấy truyền phúc mạc mô và máu đã bị nhiễm khuẩn vào chuột nhắt hoặc chuột bạch. Cả hai loại vi khuẩn là vi khuẩn chí bình thường ở chuột hoang và chuột trong phòng thí nghiệm. Các nhiễm khuẩn đã được báo cáo sau khi tiếp xúc với các loài gặm nhấm, lợn, sóc, mèo chó và là hậu quả của uống sữa đã bị nhiễm khuẩn. Nhiễm trùng là một rủi ro cho các công nhân ở phòng thí nghiệm. Nguy cơ nhiễm trùng do bị cắn thấp, trong một loạt năm mươi trường hợp bị chuột cắn được điều trị bằng làm vệ sinh tại chỗ chỉ có một trường hợp bị nhiễm khuẩn và không xuất hiện hội chứng sốt do gặm nhấm cắn. Tỷ lệ thực của bệnh không được biết rõ nhưng dường như không phổ biến ở Hoa Kỳ trong khi đó *Streptobacillus monifornis* đã được báo cáo là nguyên nhân thường gặp hơn (điều này có thể chỉ đơn giản cho thấy sự dễ dàng tương đối của việc tìm thấy hai vi khuẩn này trong mô và máu).

Ở Nhật bản, sốt do loài gặm nhấm cắn được hiểu là *sodoku (bệnh do chuột cắn), Spirillum minus* hay gặp hơn.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Đối với cả hai loại vi khuẩn, nhiễm trùng bắt đầu với chuột cắn thường từ mặt hoặc chi trên. Trong dạng liên trực khuẩn, vết thương liền không có gì đáng chú ý và thường không có hạch bạch huyết vùng nhưng khởi phát đột ngột với rét run, sốt cao, đau đầu, đau cơ và mệt lả sẽ xảy ra hai đến mười ngày sau đó. Vài ngày sau bệnh nhân bị mọc ban dạng sởi hoặc chảy máu ở chi (bao gồm bàn tay và lòng bàn chân) hoặc lan tỏa.

Cùng thời gian, trên 2/3 số bệnh nhân có đau khớp dữ dội hoặc viêm khớp thực sự, các khớp di chuyển hoặc viêm đa khớp. Nếu không được điều trị, các triệu chứng cấp tính giảm đi sau vài ngày và có thể tiếp theo bởi các kiểu sốt tái phát không đều đặn và các triệu chứng toàn thân khác kéo dài hàng tuần hoặc hàng tháng. Các biến chứng bao gồm viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm màng trong tim, viêm màng ngoài tim, viêm phổi và các áp xe di căn.

Trong xoắn khuẩn RBF, thời gian ủ bệnh dài hơn thường từ bảy đến hai mốt ngày. Vết cắn đã liền sẹo thường xuyên mưng mủ khi có các triệu chứng toàn thể và kết hợp với viêm bạch mạch và nổi hạch bạch huyết tại chỗ.

Ban bao gồm các dát màu nâu-đỏ, rộng và viêm khớp không thường xuyên. Không điều trị, quá trình sốt tái phát giống như trong hình thái liên trực khuẩn. Tỷ lệ tử vong là 10% đã được báo cáo nhưng tiên lượng cho những bệnh nhân đã điều trị kháng sinh rất tốt. Khi hình thái liên trực khuẩn xuất hiện mà không có tiếp xúc với động vật hoặc trong hình thái dịch bệnh được gọi là sốt Haverhill hoặc *dịch*

https://tieulun.hopto.org

khớp phát ban tên của vụ dịch năm 1920 gây nên do uống sữa chưa tiệt trùng nhiễm khuẩn.

CHẨN ĐOÁN. Các triệu chứng của sốt cắp tính và mệt lả vài ngày đến hàng tuần sau khi bị cắn cần phải nghĩ đến khả năng sốt do loài gặm nhấm cắn. Nếu thời gian ủ bệnh dưới một tuần và nếu hội chứng bao gồm các biểu hiện khớp nổi bật, liên trực khuẩn dương như là chắc chắn, thời gian ủ bệnh lâu hơn, đặc biệt nếu kết hợp với nung mủ ở nơi bị cắn đã liền sẹo, viêm bạch huyết và nổi hạch, ủng hộ cho thể xoắn khuẩn. *Streptobacillus moniliformis* có thể mọc từ dịch khớp, máu và các dịch khác khi nuôi cấy trên canh giàu huyết thanh. Môi trường nuôi cấy máu nên ủ với hai lần khối lượng bình thường của máu bệnh nhân (để làm giàu huyết thanh) và không nên cho nuôi chống đông polyathenol sulfonate vẫn thường được sử dụng vì nó ức chế vi khuẩn. Nhuộm gram dịch khớp có thể thấy các hình roi gram âm đa hình dáng. Phân lập *Spirillum minus* cần phải cấy truyền trong phúc mạc của máu hoặc các chất đã bị nhiễm khuẩn vào chuột nhắt hoặc chuột lang sau đó kiểm tra trên nền tối máu động vật hoặc dịch phúc mạc một đến ba tuần sau. Đôi khi các vi khuẩn có thể được nhìn thấy bằng soi trực tiếp trên nền tối của các chất từ nơi bị cắn, hạch tại chỗ hoặc máu. Trong cả hai loại, bạch cầu có thể bình thường hoặc tăng, xét nghiệm giang mai dương tính giả xuất hiện ở 25% của các trường hợp nhiễm liên trực khuẩn và đến hơn 50% trong các trường hợp xoắn khuẩn. Chẩn đoán phân biệt hội chứng sốt, phát ban, viêm khớp có thể rộng nhất là khi tiền sử bị chuột cắn không được làm sáng rõ như trong sốt Haverhill. Các nguyên nhân nhiễm khuẩn bao gồm sốt đốm vùng núi đá Rocky (đặc biệt khi ban khu trú ở chi), ngoại ban do virus, bệnh Lyme, viêm khớp do lậu cầu và thứ phát do giang mai, rối loạn miễn dịch bao gồm thấp khớp, bệnh lupút ban đỏ hệ thống và các phản ứng với thuốc.

ĐIỀU TRỊ. Cả hai vi khuẩn đều nhậy cảm với penicillin và liều 600.000đv procaine penicillin, mười hai giờ một lần, trong bảy đến mười ngày có thể chữa khỏi bệnh. Khi có viêm màng trong tim, hầu hết các chuyên gia đều khuyên sử dụng liều 15-20 đơn vị/ngày trong bốn ngày. Tetracyclin và streptomycin là các thay thế có hiệu quả khi không sử dụng penicillin. Mặc dù nguy cơ nhiễm khuẩn từ những người bị cắn là thấp, song uống kháng sinh dự phòng bằng penicillin trong một đến hai ngày có thể loại bỏ nhiễm khuẩn còn ở giai đoạn mới hình thành.

BỆNH DO MÈO CÀO

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh do mèo cào là một bệnh tự giới hạn, không đau đặc trưng bởi một nhiễm trùng tại chỗ ở nơi bị cào theo sau bởi nổi hạch vùng và các triệu chứng toàn thân khác nhau kéo dài hàng tuần đến hàng tháng. Tác nhân gây bệnh là vi khuẩn hình roi, gram âm, có vỏ bọc tốt, liên quan chặt chẽ với mèo.

NGUYÊN NHÂN. Từ nhiều năm qua, nhiều tác nhân đã được coi là nguyên nhân của bệnh do mèo cào bao gồm virus, chlamydiae, trực khuẩn và các vi khuẩn khác. Từ năm 1983 người ta đã tập trung sự chú ý vào trực khuẩn gram âm, đa hình dáng, nhỏ đã được nhìn thấy ở hạch bạch huyết, da và kết mạc của các bệnh nhân bị bệnh do mèo cào. Margileth và cộng sự đã tóm tắt bằng chứng ủng hộ cho vai trò gây bệnh của loại vi khuẩn này: (1) Vi khuẩn đã mọc trên môi trường truyền não-tim hai pha từ các hạch bạch huyết lấy ở mười trong số mười chín bệnh nhân có bệnh do mèo cào lâm sàng và không phải từ các bệnh nhân khác; (2) Các vi khuẩn có hình dáng tương tự nhìn thấy được nhờ nhuộm Warthin-Starry trong các hạch và thương tổn da của những bệnh nhân đã bị nhiễm khuẩn; (3) Các bệnh nhân có hàm lượng cao kháng thể kháng vi khuẩn; (4) Kháng thể tăng cao chống lại vi khuẩn ở thỏ đã tái hoạt động với trực khuẩn của bệnh do mèo cào trong các lát cắt mô của người; (5) Vi khuẩn gây các thương tổn da giống như những thương tổn sớm trong bệnh mèo cào. Một số dưới nhóm phân biệt về miễn dịch có thể tồn tại. Trong nuôi cấy vi khuẩn mỏng (0,2-0,5μm đường kính), ngắn (0,2-0,5μm), hơi cong với hai đầu phình to gắn liền với nhau thành một khối bởi các sợi mảnh. Chụp vi điện tử dẫn truyền cho thấy vi khuẩn trong nuôi cấy và trong mô thiếu một phần của màng tế bào, điều đó có lẽ góp phần làm cho nuôi cấy khó khăn. Mặc dù vậy, vi khuẩn không mọc hoặc không thấy khi nhuộm gram nhưng vi khuẩn trong một số lượng bệnh nhân lớn hơn đã chứng tỏ nó có thể là tác nhân thực sự gây bệnh do mèo cào.

DỊCH TỄ. Bệnh do mèo cào trước hết là một bệnh ở thiếu niên, đa số các trường hợp xuất hiện ở trẻ em dưới mười tuổi và hơn 90% là dưới 18 tuổi.

https://tieulun.hopto.org

Phạm vi của bệnh là toàn thế giới, tất cả các chủng tộc đều bị, mùa thu cuối hè là có thể thấy rõ ở vùng khí hậu ôn đới. 90% hoặc hơn số bệnh nhân có tiếp xúc với mèo, mặc dù các trường hợp có tính chất giai thoại gợi ra sự truyền bệnh qua các động vật có vú khác hoặc do các vết thương thủng do các đồ vật. Mèo truyền bệnh không bị ốm và thời gian nhiễm khuẩn không được biết. Nguyên nhân một phần là do bệnh không được thông tin, dưới 5% các gia đình bị bệnh có hơn một trường hợp. Bệnh không có biểu hiện lâm sàng có thể phổ biến, phản ứng với thử nghiệm da của bệnh do mèo cào là khoảng 20% ở các người chủ của mèo ngược với 1,5% ở những người chỉ có tiếp xúc rất ít với mèo.

SINH BỆNH HỌC. Biểu hiện vi thể của các hạch bạch huyết bị nhiễm khuẩn cho thấy có viêm hạt mưng mủ đặc trưng nhưng không đặc hiệu, các bệnh khác cũng gây biểu hiện bệnh lý tương tự bao gồm bệnh Nicolas-Favre, bệnh do tularemia, bệnh do brucella, bệnh dạng sarcoid, nhiễm trực khuẩn và thậm chí một số khối u lympho. Các vi khuẩn đa hình đặc trưng có thể thấy khi nhuộm bạc Warthin-Starry trong đa số các hạch bị nhiễm khuẩn.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán được gợi ý khi có hoặc không có các triệu chứng toàn thân, hạch bạch huyết khu vực nhậy cảm đau và một thương tổn phù hợp với vị trí bị thương trong vòng vài tuần sau khi tiếp xúc với mèo, đặc biệt là ở trẻ em. Chẩn đoán được xác định khi có các tiêu chuẩn ở bảng 25-1. Thử nghiệm da bệnh mèo cào mặc dù không tiêu chuẩn hóa và thương mại hóa nhưng có thể tin cậy với tỉ lệ âm tính giả và dương tính giả khoảng 5%. Kháng nguyên được chuẩn bị bằng mủ pha loãng hút từ hạch của bệnh mèo cào mưng mủ, ủ ấm ở 60°C trong tám giờ và thử nghiệm cho vô khuẩn và các kháng nguyên virus như viêm gan B và virus gây suy giảm miễm dịch ở người. Chẩn đoán rất không chắc chắn nếu quầng cứng ít nhất 5mm không phát triển sau tiêm vào da 0,1ml của chất này sau 48 - 72 giờ trong hai lần tiêm cách nhau ít nhất bốn tuần. Mặc dù chất thử phản ứng bản chất là thô nhưng không có các tác dụng phụ có hại nghiêm trọng nào được báo cáo.

Dường như là vi khuẩn gây bệnh đã được nhận dạng và dường như chắc chắn là kháng nguyên đặc hiệu của bệnh mèo cào sẽ cung cấp phản ứng da chuẩn hóa và đo lường đáp ứng kháng thể vì vậy làm cho chẩn đoán đơn giản. Sinh thiết chẩn đoán các bệnh bạch huyết hoặc các thương tổn da chỉ nên giới hạn trong các trường hợp không điển hình như các triệu chứng déo dài hoặc không có tiếp xúc với mèo. Kỹ thuật nhuộm bạc sẽ cho thấy vi khuẩn. Chẩn đoán phân biệt bao gồm các nguyên nhân nhiễm khuẩn của các bệnh hạch khu trú như tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, nhiễm mycobacterium, nhiễm liên cầu và tụ cầu, thương hàn, bệnh do tularemia, toxoplasma, bệnh xoắn khuẩn, các bệnh nấm khác và các rối loạn như u lympho, bệnh dạng sarcoid, các nang bẩm sinh và bệnh Kawasaki.

Bảng 25-1. Các tiêu chuẩn để chẩn đoán bệnh mèo cào.

Chẩn đoán xác định nếu ba trong bốn tiêu chuẩn đầu hoặc một trong bốn tiêu chuẩn đầu + tiêu chuẩn thứ 5 có mặt.

1. Có tiếp xúc với mèo có thương tổn mắt, da tiên phát hoặc có vết cào.
2. Phản ứng da của bệnh mèo cào dương tính.
3. Các nguyên nhân khác của bệnh hạch bạch huyết âm tính.
4. Hình ảnh tổ chức học đặc hiệu của các hạch sinh thiết.
5. Có mặt của vi khuẩn nhuộm bạc đặc hiệu trong các lớp cắt tổ chức học của hạch bạch huyết hoặc các thương tổn da hoặc mắt tiên phát.

ĐIỀU TRỊ. Điều trị kháng sinh chưa được nghiên cứu một cách hệ thống nhưng chứng cớ hồi cứu cho thấy là nó không có hiệu quả. Mặc dù vậy, trực khuẩn gây bệnh giả định dường như nhậy cảm với cefoxitin, cefotaxime và các aminoglycoside trong ống nghiệm. Bởi vì bản chất lành tính và tự giới hạn của bệnh nên điều trị nói chung chỉ là hỗ trợ. Hạn chế hoạt động khi có các triệu chứng toàn thân và sự ghi nhận theo thời gian sẽ giúp xác định khi nào cần chọc hút các hạch bạch huyết mưng mủ. Trong một nửa số trường hợp cần phải chọc hút lần thứ hai. Rạch và dẫn lưu hoặc sinh thiết các hạch bằng chích rạch không được khuyên làm một cách thường quy. Cách ly các bệnh nhân bị bệnh hình như không thích hợp bởi vì chưa chứng minh có sự lây truyền từ người sang người.

https://tieulun.hopto.org

Mục 3. Các bệnh do vi khuẩn: Nhận định chung

26. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ

Những thành tựu cơ bản mới đây trong sinh học phân tử đã làm đảo lộn hiểu biết của chúng ta về hóa học cơ sở của các vật sống. Những thành tựu này đã mang lại tiềm lực to lớn cho việc nghiên cứu các bệnh ở người nói chung và các bệnh nhiễm trùng nói riêng. Chương này duyệt xét lại các thành tựu liên quan đến việc nghiên cứu các vi khuẩn gây bệnh làm rõ bản chất và phạm vi tiến bộ trong lĩnh vực này.

Khái niệm nền tảng của sinh học phân tử là sự "kết hôn" giữa lập luận gen học với phương pháp luận sinh hóa học. Trong cách tiếp cận này, hiện tượng hóa sinh được đặc trưng bởi việc tách rời và nghiên cứu các vi sinh thể đột biến với các thương tổn gen học ảnh hưởng đến các hiện tượng này. Thoạt đầu, người ta tiến hành với các vi sinh đơn thuần, phần lớn là *Escherichia coli* và các thực khuẩn thể của nó. từ đó, người ta đã có thể mở rộng các nghiên cứu này sang các vi sinh cấp cao hơn, và tới các vật ký sinh và các virus gây nhiễm cho chúng. Như vậy, rõ là từ bước khởi đầu này, sinh học phân tử đã có một ảnh hưởng thiếu cân xứng đối với việc nghiên cứu các vi sinh vật.

Một thử thách to lớn đã được vượt qua vào giữa những năm 1970 khi phát triển kỹ thuật tạo ra đơn dòng (clone) và mô tả đặc điểm các đoạn ADN từ bất cứ vi sinh vật nào trong chủng E.coli. Kỹ thuật *tái tổ hợp ADN* này (rADN) tạo ra điều kiện thuận lợi sau này cho việc nghiên cứu các vi khuẩn gây bệnh và còn giúp cho cách tiếp cận các phương pháp chẩn đoán và trị liệu. Ảnh hưởng các thành tựu này đối với hiểu biết của chúng ta về nguồn gốc, bệnh sinh và điều trị các bệnh nhiễm trùng ở người sẽ được xem xét dưới đây.

GEN HỌC PHÂN TỬ VÀ SINH BỆNH HỌC

CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN. Tiến bộ mới đây trong hiểu biết bản chất của pha (phase) và biến thiên kháng nguyên trong lậu cầu cho ta một ví dụ tuyệt đẹp về sức mạnh của lập luận gen học để hiểu sinh bệnh học vi khuẩn. Các nghiên cứu ban đầu về lậu cầu khuẩn gây bệnh chỉ ra rằng các chủng có *dây dính* (pili) (nghĩa là những sợi protein tổ chức hóa vươn ra ngoài bề mặt gọi là *pili* đúng là có khả năng gây bệnh nhiều hơn các chủng không có, có thể vì chúng tỏ ra dính nhiều hơn vào các tế bào niêm mạc hoặc chống lại nhiều hơn hoạt động thực bào. Song nếu đem nuôi cấy bên ngoài vật chủ thì các chủng thường mất đi dây dính bề mặt, nếu nuôi cấy sang môi trường tiếp theo cũng vi khuẩn đó lại mọc lại dây dính. Người ta cho rằng đây là *biến thiên pha* dây dính. Điều có ý nghĩa còn quan trọng hơn: cấu trúc kháng nguyên của các dây dính này thường thay đổi triệt để khi vi khuẩn tăng trưởng, người ta cho rằng *biến thiên kháng nguyên* như vậy góp phần to lớn vào năng lực của vi khuẩn thoát khỏi các đáp ứng miễn dịch của vật chủ.

Kỹ thuật đơn dòng và mô tả đặc trưng dây dính cho thấy bộ gen của lậu cầu chứa các gen không hoàn chỉnh chứa mã hóa thông tin rời rạc đối với các đa peptit dây dính dưới một dạng gen câm, không được biểu hiện và chỉ có một (hoặc, hiếm, có hai) locut (locus) thôi, nơi đó các gen dây dính có thể biểu hiện một cách chủ động thành ARN và protein. Các biến thái dây dính phát sinh nếu các chuỗi mã hóa kéo dài ra từ locut dây dính câm tái tổ hợp thành vị trí biểu hiện. Kết quả của sự trao đổi gen học này

https://tieulun.hopto.org

là sự ra đời các chuỗi mới mã hóa dây dính. Nếu các chuỗi này không thể dịch mã được thì vi khuẩn mất đi hoàn toàn dây dính (pha biến thiên), nếu dịch mã được, chúng thường làm phát sinh biến thiên kháng nguyên. Các kết quả nghiên cứu này, chỉ ra rằng pha và biến thiên kháng nguyên diễn ra từ một cơ chế tái tổ hợp độc nhất và có những hệ quả to lớn cho việc thiết kế các chiến lược dùng vaccin.

Một ví dụ quan trọng khác về việc sử dụng các quy luật gen học để xác định các con đường gây bệnh là nghiên cứu các yếu tố gây bệnh kết hợp với plasmit. Ví dụ: cả *Yersinia enterocolitica* lẫn *shigella sonnei* đều gây ra nhiễm trùng ruột xâm lấn, và cả hai đều chứa chấp phân tử ADN lớn ngoài thể nhiễm sắc (các plasmit) sao chép bên ngoài bộ gen vi khuẩn. Trong cả hai trường hợp, các chủng con không có plasmit đều đã được phân lập.

Nếu so sánh với các chủng bố mẹ thì mỗi biến thể không có plasmit rõ là mất tính chất gây bệnh nếu đem nuôi cấy vào các vật chủ súc vật, điều này chỉ ra rằng các yếu tố gây bệnh quan trọng đã được mã hóa hoặc điều hòa bởi các chuỗi plasmit. Phát hiện này cắm một cái mốc cho việc nhận dạng các yếu tố nói trên bằng cách phân lập và mô tả đặc điểm của các thể plasmit đột biến không thể phục hồi khả năng gây bệnh nếu truyền cho các chủng không có plasmit. Theo cách này, có vô số các sản phẩm gen plasmit góp phần vào khả năng gây bệnh đã được nhận dạng ở cả hai loại vi khuẩn. Sự hiện diện của từng gen nói trên ở dạng đơn dòng ngày nay giúp ta có khả năng nghiên cứu chặt chẽ sinh tổng hợp và chức năng các sản phẩm của chúng.

Phân tích gen học các yếu tố gây bệnh của vi khuẩn không dừng lại nơi các yếu tố được plasmit đóng vai trò trung gian. Trong trực khuẩn *Yersinia*, chẳng hạn, tồn tại các locut nhiễm sắc thể quan trọng đóng vai trò trung gian cho các chức năng bổ sung trong sinh bệnh học. Người ta đã biết từ lâu có nhiều chủng Yersinia có thể xâm nhập và tái bản bên trong các tế bào không biệt hóa công khai cho quá trình thực bào. Có hai locut gen chi phối sự xâm nhập như vậy hiện nay đã được nhận dạng bằng cách tạo ra ADN yersinia đơn dòng trong E.coli và sàng lọc các vi khuẩn thể tái tổ hợp (mang các chuỗi đơn dòng) cho khả năng xâm nhập tế bào trong môi trường nuôi cấy. Hai gen riêng rẽ của Yersinia đã nảy sinh từ cách lựa chọn này, mỗi gen có thể đóng vai trò trung gian khi xâm nhập vào trong các tế bào vật chủ, mặc dầu hiệu quả khác nhau. Ít nhất một trong các gen này mã hóa một protein bề mặt liên quan đến sự bám dính và xâm nhập của tế bào. Tuy vậy, chẳng có gen nào cho phép E.coli tăng trưởng bên trong tế bào cả, điều này gợi ý rằng locut bổ sung đóng vai trò trung gian trong các chức năng nói trên.

Việc điểm lại vắn tắt các yếu tố gây bệnh của vi khuẩn được nhận dạng về mặt gen học là nhằm mục đích minh họa. Nhiều năm qua, có nhiều yếu tố khác quyết định khả năng gây bệnh không quan trọng đã được xác định nhờ các cách tiếp cận này. Đó là các độc tố ruột (trong *phảy khuẩn tả* và *E.coli sinh độc tố ruột*), các độc tố tế bào (trong trực khuẩn mủ xanh, Shigella và E.coli gây chảy máu ruột), các kết dính tố (trong E.coli gây bệnh đường tiết niệu và độc tố ruột), và các enzym proteaza IgA (trong Nesseriae gây bệnh), trên đây mới chỉ kể tới một số ít mà thôi.

TÁI BẢN VIRUS. Các virus đã chứng tỏ là các công cụ vô giá để nghiên cứu sự biểu hiện gen trong các tế bào có nhân điển hình cấp cao. Người ta đã học hỏi được nhiều điều thông qua việc nghiên cứu các virus của súc vật về sự sao chép, về quá trình chế tạo ARN, và sự dịch mã trong các tế bào loài có vú. Mặt khác, trong quá trình nghiên cứu, các yếu tố cơ bản của cấu trúc và tái bản virus cũng được làm sáng tỏ khá chi tiết, đánh dấu giai đoạn hiểu sâu hơn về sinh học và sinh bệnh học virus-vật chủ. Không có lĩnh vực nghiên cứu bệnh nhiễm trùng nào mà sinh học phân tử lại có ảnh hưởng sâu sắc đến như thế đối với sirus học.

Tiến trình nghiên cứu hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) là bằng chứng hùng hồn cho sự kiện này. Chỉ trong khoảng vài năm kể từ lần đầu tiên phân lập virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), bộ gen rirus đã được đơn dòng hóa và chuỗi nucleotit đầy đủ của nó đã được xác định. Điều này giúp ta nhận ra một số các gen mới của virus trước đây chưa được kể tới trong số các virus ARN (retrovirus) chuẩn ở động vật, bao gồm các gen dính líu đến sự điều hòa việc sao chép virus (*tat*) và quá trình chế tạo ARN (*rev*), cũng như các gen khác ảnh

https://tieulun.hopto.org

hưởng đến tính lây nhiễm và sự tạo hình thái của virus. Cơ sở phân tử của biến thiên kháng nguyên của các glycoprotein bề mặt virus cũng đã được xác định, và các vị trí được bảo tồn vững chắc trên phân tử protein này dính líu đến việc gắn thụ thể và hợp nhất màng. Các vùng này có một tầm quan trọng hiển nhiên trong việc thiết kế các chiến lược hữu hiệu cho dự phòng miễn dịch. Người ta đã nhận diện được thụ thể virus chính là phân tử protein CD_4 của bề mặt tế bào, và lập được bản đồ các vùng của thụ thể liên hệ tới việc gắn virus. Việc tạo ra đơn dòng của thụ thể cũng đã được hoàn tất, và người ta chứng minh các biến thái thể đột ngột biến của protein do các tế bào nuôi cấy chế tiết ra có khả năng ngăn chặn tính nhiễm trùng của virus. Các chế phẩm tái tổ hợp CD_4 này đã được dùng vào các thử nghiệm lâm sàng như những ứng cử viên chống virus.

Những thành tựu nói trên trong hiểu biết về HIV là đặc biệt hấp dẫn bởi vì nó cho thấy ta có được thông tin mau lẹ tới mức nào với các cách tiếp cận đương đại. Phần lớn các kỹ thuật này được phát triển thông qua nghiên cứu các virus khác trước khi phát hiện ra dịch bệnh AIDS. Chẳng hạn, dùng các phương pháp này, người ta đã nhận diện và chế tạo thành đơn dòng các thụ thể đối với nhiều virus, gồm virus Epstein-Barr, virus bại liệt, và rhinovirus. Đối với một số virus, kể cả virus bại liệt và virus cúm, người ta biết các chi tiết, cấu trúc bề mặt đơn vị nhỏ nhất của virus (virion) và vị trí gắn vào thụ thể được giải quyết ở tầm nguyên tử.

Kỹ thuật tái tổ hợp ADN cũng giúp cho việc nghiên cứu chi tiết nhiều khía cạnh của tái bản virus và biểu hiện gen mà không cần cấy virus trong môi trường để quan sát tăng trưởng. Kỹ thuật này được thực hiện bằng cách chuyển nhiễm (transfection) các gen virus đơn dòng vào các dòng tế bào nuôi cấy cũng như bằng cách phân tích virus ADN và virus ARN ở các mô bị nhiễm trùng của người hay súc vật. Kỹ thuật này cho phép mô tả đặc điểm các virus có ý nghĩa quan trọng về mặt y học không thể nghiên cứu được bằng các kỹ thuật cổ điển. Các virus viêm gan có một lợi thế quan trọng về mặt này. Người ta đã khám phá ra sự dính líu của sao chép ngược trong quá trình tái bản của virus viêm gan B (HBV), và xác định cơ chế của nó mà hoàn toàn không cần môi trường nuôi cấy tế bào. Chương trình tái bản virus viêm gan delta, một vệ tinh của HBV, cũng được làm sáng tỏ theo cách tương tự. Gần đây hơn, một ứng cử viên là bộ gen virus được chế tạo thành đơn dòng từ huyết thanh ở một người đã được truyền máu đã gây hậu quả truyền bệnh viêm gan không phải A, không phải B. Mặc dầu tác nhân này (tạm được mệnh danh là virus viêm gan C) cũng không phải tăng trưởng trong môi trường nuôi cấy, song các test chẩn đoán huyết thanh dựa trên tái tổ hợp các kháng nguyên hiện nay đã phát triển và phải có một ảnh hưởng tích cực to lớn đến sự an toàn trong truyền máu.

Các virus gây bệnh u nhú ở người (HPV- human papiloma virus) cũng không thể tăng trưởng trong môi trường nuôi cấy, song nhờ phân tích các mô bị nhiễm trùng bởi các cơ cấu thăm dò ADN của HPV đơn dòng mà người ta biết có sự kết hợp chặt chẽ giữa carcinoma cổ tử cung và đường sinh dục với nhiễm trùng do các typ sinh học HPV đặc nhiệm. Các u phát sinh trong bối cảnh nhiễm các virus này chứa chấp các chuỗi ADN virus được chỉnh hợp trong bộ gen vật chủ, kết quả phân tích ADN vật chủ luôn cho thấy tình trạng nguyên vẹn một số vùng của bộ gen virus trong khi các vùng khác lại bị mất đoạn một cách điển hình. Các nghiên cứu này cho ta các đầu mối rất quan trọng về các gen virus có dính líu đến sự chuyển thành ác tính.

Không thể có bàn luận đầy đủ về virus học phân tử đương thời nếu không ghi nhận việc sử dụng các virus động vật như các vectơ gen học trong việc đưa ADN lạ vào các tế bào thân. Các virus là những phương pháp tiện chuyên chở hấp dẫn đối với việc truyền gen như vậy là vì chúng gợi ra các cơ chế hữu hiệu trong việc đưa gen vào trong các tế bào vật chủ và tồn tại trong đó. Trong phần lớn các chiến lược dùng virus làm vectơ, thì trước hết các gen được lấy ra khỏi bộ gen virus và được thay bằng ADN được lựa chọn từ bên ngoài. Bộ gen tái tổ hợp như vậy, một khi được đóng gói bên trong phần tử virus đã được dùng gây nhiễm trùng cho tế bào vật chủ thích hợp. Việc đảm bảo trích các gen ra khỏi virus là không cần cho sự tái bản của nó; là vì bộ gen tái tổ hợp sẽ có đủ khả năng tái bản và bình thường bên trong vật chứa. Nếu các chuỗi bị đứt đoạn là cần cho tăng trưởng virus, thì thể tái tổ hợp sẽ trở thành khuyết tật (không thể sống được) và sẽ không lan truyền bên ngoài tế bào gốc bị lây nhiễm

https://tieulun.hopto.org

trừ phi được bổ sung bằng một virus hỗ trợ. Có nhiều typ virus đã được sử dụng như các vectơ gen, gồm polyomavirus, parvovirus, adenovirus, virus u nhú, retro virus, poxvirus và thậm chí cả virus herpes nữa. Tuy vậy chỉ có retrovirus, adenovirus và poxvirus là tỏ ra có triển vọng được dùng làm vectơ về mặt lâm sàng mà thôi, các retrovirus có khuyết tật ở chuột là vectơ chắc đúng nhất được sử dụng trong các nỗ lực ban đầu trong trị liệu gen thân thể, nhất là cho các bệnh dính líu đến các tế bào máu hoặc tủy xương (nghĩa là tình trạng thiếu hụt men adenosin - deaminaza). Các ưu điểm chính của virus này gồm khả năng gây nhiễm trùng hữu hiệu cho các tế bào tạo máu và chuẩn bị các kho vectơ không có năng lực tái bản không có virus hỗ trợ, nó đảm bảo sẽ không có sự bành trướng virus trong tế bào nhân của tủy xương được xử lý.

Trái lại, người ta lại cần có một số tình huống trong đó có một số lượng hạn chế virus tái bản trong vật chủ - chẳng hạn, trong việc thiết kế chế tạo các vaccin virus sống - trong đó nó được dùng để bắt chước nhiễm trùng tự nhiên và tạo ra tính miễn dịch cả thể dịch lẫn qua trung gian tế bào. Đối với các ứng dụng này, một poxvirus hay adenovirus không khuyết tật là một công cụ được ưa dùng. Các chủng virus sống giảm hoạt đã từng được dùng làm vaccin cho người hiện nay có sẵn đối với cả hai họ virus, các chủng này được dùng như chất liệu khởi đầu cho thiết kế tái tổ hợp. Các gen lạ mã hóa các kháng nguyên hiện được quan tâm được chế tạo thành đơn dòng đưa vào các vùng không phải then chốt của bộ gen virus và các thể tái tổ hợp được phân lập trong môi trường nuôi cấy thuần túy cho việc sử dụng kỹ thuật này được ứng dụng rất có hiệu quả trong việc chế tạo ngưu đậu (vaccinia), trong đó các thể tái tổ hợp được chế tạo có mang các kháng nguyên từ HBV, HIV, virus cúm và kể cả *Plasmodium falciparum* nữa. Giống tất cả các vaccin virus sống, các virus thể tái tổ hợp này đều mang theo nguy cơ gây bệnh ở những vật chủ thiếu hụt miễn dịch (cũng như các nguy cơ tiềm tàng khác), nên cần được nghiên cứu thận trọng về thực nghiệm và lâm sàng trước khi đem sử dụng rộng rãi.

KÝ SINH VẬT HỌC. Kinh nghiệm các nhà sinh học phân tử nghiên cứu các virus không thể nuôi cấy được cũng tỏ ra hữu ích trong nghiên cứu các động vật nguyên sinh và sinh vật đa bào không thể nuôi cấy được. Người ta đã đạt được tiến bộ ngoạn mục, chẳng hạn, trong nghiên cứu sinh học trypanosoma ở châu Phi, là tác nhân gây ra bệnh ngủ. Các vi sinh này tuân theo một chương trình nổi tiếng biến thiên kháng nguyên để thoát khỏi các đáp ứng miễn dịch của vật chủ trong suốt giai đoạn dài nhiễm trùng qua đường máu. Chương trình này bao gồm sự biểu hiện thành chuỗi các biến thái của một phân tử lớn glycoprotein bề mặt, như trong lậu cầu khuẩn, nhờ chuyển thông tin mã hóa từ các ổ chứa nhiễm sắc thể câm tới các vị trí biểu hiện chủ động.

Một tiến bộ không kém quan trọng là nghiên cứu ký sinh vật sốt rét. Các gen chi phối protein phân tử lớn bề mặt thoa trùng đã được chế tạo thành đơn dòng và được mô tả đầy đủ các đặc điểm và các sản phẩm protein của các thể tái tổ hợp đã được dùng thử làm ứng cử viên thành phần vaccin. Công trình tương tự được tiến hành để biểu diễn các thành phần kháng nguyên quan trọng của tiểu thể hoa cúc (trong dòng máu) và thậm chí cả các giai đoạn giao tử nữa. Trong khi còn chưa có được một vaccin có hiệu lực thì người ta làm sống lại hi vọng rằng một kỹ thuật tổ hợp các kháng nguyên như vậy ảnh hưởng đến một số các giai đoạn trong vòng đời phức tạp của ký sinh vật có thể vẫn tỏ ra có hiệu lực trong việc làm cho bệnh nhẹ đi và trong việc ngăn ngừa truyền bệnh.

Có lẽ kết quả gây ngạc nhiên và gây tranh cãi nhiều nhất là ở chỗ việc ứng dụng sinh học phân tử vào lĩnh vực ký sinh vật là mô tả các đặc điểm của Pneumocytis carini. Việc quan sát chuỗi ARN thể ribô từ vi sinh vật này đã mang lại điều phát hiện bất ngờ rằng tác nhân này được nhiều người xếp vào nhóm động vật nguyên sinh, thì gần loài nấm hơn, xét về mặt phân loại!

ỨNG DỤNG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

Mặc dầu các thành tựu nêu trên sẽ là cơ sở cho các tiếp cận chẩn đoán và điều trị trong tương lai, song có nhiều ứng dụng kỹ thuật rADN trực tiếp hơn đang đem lại lợi ích tức thì trong thực hành lâm sàng hiện nay. Một số ứng dụng được tóm tắt như sau:

CÁC KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN. Khi có một visinh

https://tieulun.hopto.org

nào đó với đủ số lượng và độ thuần nhất thì người ta có thể chế tạo các đơn dòng phân tử của bộ gen của nó bất luận nó có khả năng được nuôi cấy dễ dàng hay không. Các đơn dòng ADN này sau đó có thể được sử dụng làm các công cụ thăm dò lai giống để phát hiện bộ gen của vi khuẩn trong các mẫu phẩm lấy từ người bệnh. Hiện có đủ loại khuôn khổ các test lai giống ADN - ADN như vậy cả ở pha rắn (*lai giống qua lọc*) lẫn trong dung dịch. Các phương pháp này thậm chí còn được dùng để phát hiện các bộ gen hoặc các sao chép vi khuẩn trong các mẫu tổ chức học (*lai giống tại chỗ*). Ở đây, tuy không xem xét chi tiết các phương diện phương pháp luận (xem ch.81), song có thể tóm lược các ưu điểm của các test này như sau:

(1) Các test này có thể thực hiện được trên các vi sinh vật không thể nuôi cấy được cũng như nuôi cấy được; (2) Chúng có thể thực hiện mau lẹ hơn nhiều so với các kỹ thuật phải dựa vào nuôi cấy đối với các vi sinh vật khó nuôi cấy; và (3) chúng có thể thể hiện tính đặc hiệu lạ thường. Tuy vậy, test này không phải là một kỹ thuật chẩn đoán vạn năng. Việc sử dụng rộng rãi các test này đã bị giới hạn vì nhiều lý do. Muốn có độ nhạy tối ưu thì cần dùng các chất thăm dò có đánh dấu phóng xạ với các chất đồng vị có thời gian bán hủy ngắn; đặc biệt, nơi nào cần tới các chất phóng xạ để đánh dấu thì cần các thiết bị chuyên dùng cao cấp để đảm bảo an toàn cho môi trường khi phải tiến hành ào ạt các test tại các labô phục vụ cho lâm sàng. Sau chót, giống phần lớn các test sinh hóa, độ nhạy của các test lai giống qua lọc thường kém các test nuôi cấy, là vì kỹ thuật tái bản vi sinh vật cung cấp tín hiệu mau lẹ và khuếch đại nhiều lần. Những nhận xét này gợi ra rằng các test đó sẽ không thay thế kỹ thuật nuôi cấy đối với phần lớn các vi khuẩn thường gặp, song sẽ có công dụng vào bậc nhất trong chẩn đoán các vi sinh (như virus, chlamydia và các ký sinh vật) mà kỹ thuật nuôi cấy hoặc không thể thực hiện được, hoặc khó thực hiện hay không mang lại hiệu quả.

Gần đây, xuất hiện một kỹ thuật chẩn đoán có hiệu lực hơn dựa vào ADN, hứa hẹn giải quyết phần nào vấn đề độ nhạy nói trên. Đây là kỹ thuật dùng enzym khuếch đại ADN in vi tro, còn được gọi là phản ứng chuỗi men polymeraza. Về cơ bản thì kỹ thuật này sẽ sử dụng các enzym ADN polymeraza để khuếch đại tín hiệu phát ra từ các bộ gen vi khuẩn trong ống nghiệm, theo cách giống như kỹ thuật tái bản thực sự được tiến hành trong môi trường nuôi cấy. Kết quả là mỗi lần sao chép bộ gen vi khuẩn trong mẫu phẩm sẽ làm tái bản nhiều ngàn lần in vi tro trong khoảng thời gian ngắn (vài giờ) của phản ứng. Đoạn ADN được khuếch đại sau đó có thể được nhận diện bằng kỹ thuật lại qua lọc hoặc bằng các kỹ thuật khác. Phương pháp này có ưu điểm là có độ nhạy rất cao, chẳng thua kém độ nhạy của kỹ thuật nuôi cấy một số vi sinh. Những nhược điểm của nó là tốn kém và cần có trình độ kỹ thuật cao mới thực hiện được. Độ nhạy cao như vậy có thể cũng đưa ra một số giới hạn trong ứng dụng lâm sàng. Các kết quả dương tính giả đã từng xảy ra tại các labô được phát hiện thấy bị ô nhiễm ở trình độ quá tầm thường.

Một lĩnh vực khác, trong đó kỹ thuật học rADN đã có một ảnh hưởng là trong việc phát triển các phản ứng tố được cải tiến dùng trong thử nghiệm huyết thanh học. Việc làm biểu hiện các kháng nguyên lạ trong khuẩn E. Coli ngày nay đã trở thành thường quy và ngày càng được sử dụng nhằm tạo ra các kháng nguyên thuần khiết dùng vào huyết thanh học chẩn đoán. Kỹ thuật này đặc biệt có giá trị đối với các tác nhân khó nuôi cấy và khó thuần khiết. Chẳng hạn, lõi veryto thể tái tổ hợp và các kháng nguyên bề mặt của HBV và các kháng nguyên *nắp* và vỏ của HIV hiện nay được sử dụng phổ biến trong các bộ test bán trên thị trường.

CÁC KỸ THUẬT ĐIỀU TRỊ. Một lĩnh vực quan trọng khác trong đó kỹ thuật học rADN đã tác động đến thực hành lâm sàng là trong việc sản xuất ra các tác nhân trị liệu và vaccin. Lĩnh vực này hãy còn ở bước chập chững nhưng chắc chắn sẽ bành trướng mau lẹ trong tương lai. Việc chế tạo các vaccin virus sống dựa trên các vectơ virus đã được đề cập tới. Người ta dự đoán chắc chắn sẽ có thêm các vaccin quy ước gồm các kháng nguyên thể tái tổ hợp được tạo ra trong các vi khuẩn, nấm hoặc các tế bào nuôi cấy. Đã có một sản phẩm như vậy được cấp giấy phép là các kháng nguyên bề mặt viêm gan B thể tái tổ hợp (được sản xuất trong các tế bào nấm). Các chiến lược tương tự đang được phát triển nhằm chế tạo vaccin chống HIV, bệnh herpes simplex, bệnh dại và các tác nhân khác.

https://tieulun.hopto.org

Có đủ loại dapeptit có hoạt tính sinh học và hiệu lực trị liệu cũng đã được sản xuất ra bằng kỹ thuật học này, kể cả một số các yếu tố tăng trưởng, các hocmon và cytokin. Một số trong số này, như các yếu tố tăng trưởng của cơ quan tạo huyết giống GM-CSF có thể có công dụng trong việc sử rút ngắn các giai đoạn giảm bạch cầu trung tính do hóa trị liệu ung thư dùng thuốc gây độc tế bào gây ra, các đapeptit khác có hoạt tính điều hòa miễn dịch hoặc chống virus, như interferon hay các lymphokin khác chẳng hạn, cũng có thể có giá trị trị liệu.

Sau chót, việc làm biểu hiện các sản phẩm vi khuẩn bằng kỹ thuật học rADN với khối lượng lớn đã giúp cho việc xác định cấu trúc bằng kỹ thuật chụp tinh thể dùng tia X. Đối với các protein này (nghĩa là các enzym chuyển hóa hoặc các chất kết dính) là những mục tiêu tốt cho các thuốc kháng khuẩn, thì việc hiểu biết cấu trúc tinh tế của phân tử protein một ngày kia có thể giúp thiết kế hợp lý các chất ức chế làm mục tiêu "trúng đích" của vị trí có hoạt tính.

27. ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG NGỪA CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN

MỞ ĐẦU

Những thay đổi trong vật chủ, sự xuất hiện các vi khuẩn mới và sự đề kháng của các vi khuẩn gây bệnh mới và cũ đối với các kháng sinh vốn có trước đây cắt nghĩa sự ra đời nhiều tác nhân chống vi khuẩn. Những đổi thay nơi vật chủ bao gồm sự kéo dài cuộc sống của những người mắc các bệnh nguy kịch nhờ dùng hóa trị liệu chống ung thư, ghép phủ tạng và lắp các bộ phận giả. Nhờn kháng sinh đã từng là vấn đề nghiêm trọng do sự phát tán khắp thế giới các plasmid truyền đạt tính nhờn với rất nhiều các tác nhân chống vi khuẩn. Việc xem xét hiệu lực và độc tính đã là một mục tiêu quan trọng trong việc lựa chọn các thuốc kháng sinh, song giá tiền thì ngày càng gia tăng. Chương này bàn tới những nhận xét tổng quát về liệu pháp chống vi khuẩn và mô tả phần lớn các thuốc kháng sinh - Các khuyến nghị về trị liệu các bệnh nhiễm trùng được trình bày trong các chương nói về từng bệnh. Các bảng 27-1 và 27-2 tóm lược thông tin quan trọng về các thuốc được bàn tới trong chương này.

CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN VIỆC LỰA CHỌN CÁC KHÁNG SINH

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng trực tiếp đến việc lựa chọn một loại thuốc kháng sinh. Có thể chưa biết được loại vi khuẩn gây bệnh vào lúc phải bắt đầu điều trị. Liệu pháp kháng sinh được khởi sự theo kinh nghiệm trong nhiều tình huống. Việc lựa chọn theo kinh nghiệm một loại thuốc kháng sinh nào đó phải căn cứ trên sự hiểu biết các vi khuẩn chắc đúng là gây bệnh và tính nhạy cảm của chúng đối với kháng sinh. Chẳng hạn, nguyên nhân thường gặp nhất gây nhiễm trùng đường tiết niệu là *Escherichia coli*. Nếu là nhiễm trùng đường tiết niệu ở bệnh nhân ngoại trú thì nên chọn liệu pháp thích hợp với vi khuẩn gây bệnh trong trường hợp này, còn nếu là nhiễm trùng đường tiết niệu xảy ra tại bệnh viện, thì loại kháng sinh được chọn có thể hoàn toàn khác.

Bảng 27-1. Nồng độ huyết thanh và dịch cơ thể sau khi uống các loại kháng sinh.

Thuốc	Đơn vị liều* (uống)	Nồng độ tối đa trung bình, μg/mL Máu†	Nước tiểu‡	Mật§	Dịch não tủy¶	Thời gian bán hủy, giờ C>80 mL	C<10 mL	Liều thích nghi với suy thận
Amoxicillin	0,5g	10	1000	10	NA	1	6	Minor
Ampicillin	0,25g	1,5	50	5	NA	1	6	Minor
Cefaclor	0,5g	15	200	5	NA	1	2	No
Cephalexin	0,25g	8	500	3	NA	1	8-20	Major

https://tieulun.hopto.org

Cephradine	0,25	8	500	5	NA	1	8	Major
Chloramphenicol	1g	13	100	3	6	2	5	Minor
Ciprofloxacin	0,75g	4	300	8	1	3,5	5-10	Major
Clindamycin	0,15g	2	30	20	NA	2	6-10	Minor
Cloxacillin	0,5g	8	200	-	NA	1	4	Minor
Dicloxacillin	0,5g	15	200	-	NA	1	2-4	Minor
Doxycycline	100mg	2,5	100	15	NA	15-20	15-20	No
Erythromycin estolate	0,25g	1,4	200	800	NA	1,5-2	4-6	No
Indanyl carbenicillin	1g	15	600	NA	NA	1-2	15	Major
Metronidazole	0,25g	5	50	5	2	8	8	Minor
Minocycline	100mg	2,5	100	15	NA	15	15-25	Minor
Norfloxacin	500mg	4	200	2	NA	3	8-20	Major
Ofloxacin	400mg	6	500	5	NA	6	10-20	Major
Penicillin V	0,25g	2	300	4	NA	1	2	No
Rifampin	8mg/kg	10	50	100	0.5	1,5-5	1,5-5	No
Sulfadiazine	1,0g	25	100	25	15	10	12-25	Major
Tetracycline	0,25g	2,2	100	15	NA	6-8	30-50	Major
TMP/SMX	0,16gTMP+							
	0,8gSMX	1+30	10+100	3+30	0,5+15	10	25	Major

Chú thích.

* Các liều lượng liệt kê ở trên là những liều lượng thấp nhất được dùng cho người lớn và trẻ em nặng trên 32kg với chức năng thận bình thường để điều trị nhiễm trùng toàn thân.

† Nồng độ trong máu 1-2 giờ sau khi TB hoặc sau 20-30 phút tiêm nhỏ giọt TM. Trong phần lớn các trường hợp có thể đạt được các nồng độ huyết thanh cao hơn nhiều nếu dùng liều cao hơn. Chẳng hạn 2g Ampicillin sẽ cho một nồng độ tối đa trong máu là 70-90μg/mL. 2g cefoxilin cho một nồng độ đó là 120-140μg/mL.

‡ Nồng độ thuốc có thể thấp hơn có ý nghĩa nếu nước tiểu người bệnh rất loãng hoặc nếu độ thanh thải creatinin dưới 10mL/phút; Nồng độ dựa vào các nồng độ trung bình trong 4 giờ sau khi dùng thuốc.

§ Giả định chức năng gan bình thường.

¶ Viêm màng não; trong viêm màng não, có thể dùng các liều cao hơn bình thường và sẽ cho các nồng độ cao hơn trong dịch não tủy.

Ghi chú:

NA = Liệu pháp không thích hợp với viêm màng não

- dữ kiện chưa được cung cấp.

TMP/SMX = trimethroprim - sulfathoxazole

Major = đáng kể

Minor = không đáng kể

No = không điều chỉnh

https://tieulun.hopto.org

Bảng 85-2. Các nồng độ huyết thanh và dịch cơ thể sau khi tiêm các kháng sinh.

Thuốc	Đơn vị liều[a] (tiêm)	Nồng độ tối đa trung bình, μg/mL				Thời gian bán hủy, giờ		Liều thích nghi với suy thận	Ảnh hưởng của thẩm phân máu.
		Máu[b]	Nước tiểu[c]	Mật[d]	DNT[e]	C>780 mL	C<10 mL		
Amdinocillin	1,0g IV	70	>1000	20	1-5[f]	1	4	Minor	Có
Amikacin	5mg/kg IM or IV	25	200	5	5	2	30	Major	Có
Ampicillin	1,0g IV	35	500	10	3	1	4	Minor	Có
Azolocillin	3,0g IV	190	>2000	100	16	1	4	Minor	Có
Aztreonam	1,0g IV	160	>1000	20	1-5[f]	1.5-2	6	Minor	Có
Carbenicillin	4.0g IV	250	>1000	50	20	1	15	Major	Có
Cefamandole	1,0g IV	70	1000	100	NA	0.7	8	Minor	Có
Cefazolin	1,0g IV	110	>1000	50	NA	2	25	Major	Có
Cefoperazone	2,0g IV	250	>1000	>100	1-5	2	2-4	No	Không
Cefotaxime	1,0g IV	80	>1000	15	10	1	4	Minor	Có
Cefoxitin	1,0g IV	70	1000	100	1-5	0.8	10	Major	Có
Ceftazidime	1,0g IV	80	>1000	5-10	1-20[f]	1.8	1.5	Major	Có
Ceftizoxime	1,0g IV	80	>1000	30	1-10[f]	1.6	19	Major	Có
Ceftriaxone	1,0g IV	150	>1000	200	1-20[f]	8	16	No	Có
Cefuroxime	0,75g IV	40	>1000	10-30	1-20[f]	1.5	20	Major	Có
Cephalothin	1,0g IV	70	500	10	0.7	0.5	8	Minor	Có
Cephapirin	1,0g IV	70	500	10	NA	0.5	8	Minor	Có
Chloramphenicol	1,0g IV	15	100	3	10	1-2	3-5	No	Có
Ciprofloxacin	300mg IV	3	100	10	1	3-4	5-10	Yes	Có
Clindamycin	0,6g IV	15	30	40	NA	2	6-10	No	Không
Erythromycin	1,0g IV	10	20	80	1	1-2	4-6	No	Không
Gentamicin	1,5mg/kg IM or IV	6	50	2	1	1-2	4-6	major	Có
Imipenem	0,5g IV	30	100	10	1	1	6	Major	Có
Kanamycin	5,0mg/kg IM or IV	20	200	5	NA	2	35	Major	Có
Methicillin	2,0g IV	80	1000	30	5	0.5	4	Minor	Có
Metronidazole	8,0mg/kg IV	25	100	20	10	8	8	Minor	Có
Mezlocillin	3,0g IV	190	>2000	100	16	1	4	Minor	Có
Moxalactam	1,0g IV	100	>1000	60	1-30[f]	2	19	Major	Có
Nafcillin	1,0g IV	70	150	40	2	1	2	Minor	Không

https://tieulun.hopto.org

Oxacillin	1,0g IV	70	500	25	1	1	2	Minor	Không
Penicillin G	3milion units IV	115	300	15	6	1	4	Minor	Có
Piperacillin	3,0g IV	190	>2000	50	20	1	4	Minor	Có
Ticarcillin	3,0g IV	190	>2000	50	20	1	15	Major	Có
Tobramycin	1,5mg/kg IM or IV	6	50	2	1	2	35	Major	Có
Vancomycin	0,5g IV	30	100	3	3	6	120	Major	Không

a. Những liều liệt kê ở trên là những liều thấp nhất được tiêm trong điều kiện bình thường cho người lớn và trẻ em trên 32kg với chức năng thận bình thường trong điều trị các bệnh nhiễm trùng toàn thân.

b. Các nồng độ trong máu 1-2 giờ sau TB hoặc lúc 20-30 phút sau tiêm truyền TM. Trong phần lớn các trường hợp, có thể đạt tới các nồng độ cao hơn với liều tiêm cao hơn. Chẳng hạn, 2g Ampicillin có thể tạo ra một nồng độ tối đa trong máu là 70-90μg/mL. 2g Cefoxitim, cho một nồng độ 120-140μg/mL.

c. Các nồng độ thuốc có thể còn thấp hơn đáng kể nếu nước tiểu người bệnh rất loãng hoặc nếu độ thanh thải creatinin dưới 10mL/phút - Nồng độ này căn cứ vào các nồng độ trung bình trong 4 giờ sau khi tiêm.

d. Giả định không có tắc đường mật.

e. Viêm màng não trong viêm màng não có thể dùng các liều cao hơn các liều nói trên và đạt nồng độ cao hơn trong DNT. Chẳng hạn, thường dùng 2g Cefotaxim.

f. Giá trị ở liều cao hơn.

Ghi chú IV (TM) = tiêm tĩnh mạch

IM (TB) = tiêm bắp.

Minor = không đáng kể

Major = đáng kể

No = không điều chỉnh/không có

Các vi khuẩn khác E.coli chắc là gây ra nhiễm trùng tiết niệu, nhất là trong trường hợp đang đặt catête niệu đạo, và các vi khuẩn gây bệnh tại bệnh viện chắc là nhờn nhiều loại kháng sinh.

Vật chủ đóng một vai trò cực kỳ quan trọng trong việc lựa chọn một loại thuốc chống vi khuẩn. Các kháng sinh được chọn để điều trị một bệnh nhân sốt cao, giảm bạch cầu trung tính sẽ khác các kháng sinh dùng cho một người lành chỉ sốt nhẹ. Các yếu tố vật chủ cũng có một ảnh hưởng quan trọng đối với con đường dùng kháng sinh và với thời gian điều trị.

NHẬN DẠNG CÁC VI KHUẨN GÂY NHIỄM TRÙNG. Có một số các kỹ thuật nhận dạng nhanh chóng vi khuẩn gây bệnh. Kỹ thuật nhuộm Gram là một kỹ thuật đơn giản, không tốn kém và là một phương pháp nhận dạng mau lẹ nhiều vi khuẩn và nấm. Kỹ thuật này nên được áp dụng cho tất cả các dịch cơ thể như nước tiểu, dịch rỉ vết thương, dịch màng khớp, dịch màng phổi, dịch màng bụng và dịch não tủy. Trong các tình huống không có sẵn phương tiện để chẩn đoán thì sự hiểu biết những vi khuẩn được xem là chắc chắn gây bệnh nhất sẽ có lợi trong việc hướng dẫn lựa chọn thuốc kháng vi khuẩn. Chẳng hạn, nếu là do một súc vật cắn thì nên nghi một vi khuẩn như Pasteurella multicida. Viêm tổ chức tế bào ở bàn chân một bệnh nhân đái tháo đường sẽ hướng tới liên cầu tán huyết, *tụ cầu vàng* cũng như các vi khuẩn kỵ khí.

TÍNH NHẠY CẢM CỦA CÁC VI KHUẨN GÂY BỆNH. Có một số các phương pháp khác nhau xác định tính nhạy cảm của vi khuẩn với các thuốc kháng sinh. Các test nhạy cảm của virus và nấm thì ít phát triển hơn và rất ít labô có khả năng xác định tính nhạy cảm của các ký sinh vật với các thuốc chống ký sinh vật.

https://tieulun.hopto.org

Phương pháp thường được dùng để xác định tính nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh là phương pháp đĩa khuyếch tán, cho kết quả nội trong 24 giờ. Đây là một phương pháp bán định lượng, không dùng cho nhiều loại vi khuẩn mọc chậm hoặc khó tính và chưa được chuẩn hóa đầy đủ với các khuẩn kỵ khí. Với phương pháp đĩa khuyếch tán, người ta thường cho kết quả nhạy cảm (S), nhờn (R) và trung gian (M).

Một vùng *nhạy cảm* của sự ức chế tương quan với các nồng độ huyết thanh và nước tiểu sẵn sàng đạt được với các liều lượng chuẩn của loại kháng sinh đem ra thử. Nếu đọc là *nhờn* (kháng) thì có nghĩa là vùng ức chế, dùng phép phân tích hồi quy, nhỏ hơn vùng tương quan với một nồng độ có thể đạt được trong máu trong các điều kiện bình thường. Tính nhạy cảm *trung gian* nghĩa là vi khuẩn rơi vào loại cần thiết cho sự lan rộng phù hợp với kích thước của vùng có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC). Điều này đặc biệt đúng nếu vi khuẩn gây bệnh được tìm thấy trong một mẫu nước tiểu trong đó nồng độ kháng sinh có thể cao hơn nhiều nồng độ trong máu hoặc các mô tế bào.

Các dữ kiện định tượng về tính nhạy cảm của các vi khuẩn đặc thù có thể được xác định bằng các kỹ thuật pha loãng canh thang vi thể hay đại thể. Các phương pháp này phát hiện nồng độ kháng sinh thấp nhất khả dĩ ngăn chặn được sự sinh sản của vi khuẩn nhìn thấy được sau một thời kỳ nuôi cấy 18 giờ đến 24 giờ (MIC). Muốn hiểu các giá trị của MIC thì điều mấu chốt là phải hiểu các tính chất dược động học của kháng sinh. Nói chung, một vi khuẩn được xem là nhạy cảm nếu MIC không lớn hơn một phần tư nồng độ tối đa trong huyết thanh dễ dàng đạt tới được của kháng sinh. Còn có thể xác định được nồng độ diệt vi khuẩn tối thiểu (MBC = Minimal Bactrericidal Concentration) hoặc nồng độ gây chết tối thiểu (MLC = Minimal Lethality concentration). Nồng độ này được định nghĩa là nồng độ thuốc làm giảm môi trường nuôi cấy gốc tới 99,9% được đánh giá bằng nuôi cấy phụ (Subculture) trên môi trường không có kháng sinh. Việc xác định MBC chỉ cần thiết trong một vài tình huống, và sẽ được bàn tới ở phần sau.

Là vì có rất nhiều kháng sinh nên khó có thể đánh giá tính nhạy cảm của từng vi khuẩn với tất cả các kháng sinh được và người ta thường chọn loại kháng sinh tiêu biểu đại diện cho từng nhóm. Chẳng hạn, trong số các Cephalosporin thế hệ một thì Cephalothin là kháng sinh tiêu biểu, nó được sử dụng, hoặc bằng phương pháp đĩa khuyếch tán hoặc bằng canh thang pha loãng, làm đại diện cho tính nhạy cảm với Cephapirin, Cefazolin, Cephalexin, Cephradin và Cefactor. Đôi khi các test nhạy cảm lại cho thông tin không đúng. Chẳng hạn, *tụ cầu vàng* kháng methicillin tỏ ra nhạy cảm với các kháng sinh cephalosporin, nhưng thực ra là không. Phần lớn các test nhạy cảm không sẵn sàng nhận dạng được một quần thể nhỏ nhờn thuốc.

Một số các vi khuẩn vẫn còn nhạy cảm với cùng các thứ thuốc kể từ khi các kháng sinh được khám phá ra, và với các kháng sinh này sự xuất hiện nhờn thuốc là quá hiếm. Có thể dẫn ra các ví dụ: liên cầu nhóm A nhạy cảm với penicillin và cephalosporin. Do vậy phần lớn các labô không thông báo về tính nhạy cảm của liên cầu nhóm A. Tuy nhiên, liên cầu nhóm A có thể nhờn với erythromycin và nếu thấy cần dùng thuốc này thì việc làm test nhạy cảm có thể là cần thiết. Phần lớn các chủng *phế cầu* vẫn còn nhạy cảm với penicillin. Tuy nhiên, một số chủng được phân lập có tính nhạy cảm trung gian; điều này có nghĩa là MIC nằm ở giữa 0,1 và 1,0μg/mL. Mặc dầu một nồng độ penicillin như vậy có thể đạt được dễ dàng trong máu và phổi, song lại khó có thể đạt được các nồng độ cao gấp 10 lần nồng độ trên trong dịch não tủy. Vì vậy, phế cầu phân lập được từ dịch não tủy nên được làm test nhạy cảm với penicillin.

DƯỢC LÝ HỌC LÂM SÀNG. Sự hiểu biết dược lý học lâm sàng các thuốc chống vi khuẩn có vai trò quan trọng trong việc lựa chọn các chương trình trị liệu vừa có hiệu lực vừa an toàn. Các thuốc kháng sinh có thể được dùng bằng đường uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm vào màng bụng, hoặc dùng tại chỗ. Sau khi hấp thụ, chúng hòa tan trong huyết tương và gắn với protein huyết tương với mức độ khác nhau. Từ huyết tương, chúng được phân bố tới đủ loại các mô tế bào và dịch ngoài tế bào, nơi đó chúng có thể ở trạng thái tự do hay kết hợp. Là vì một kháng sinh được phân bố vào các khoang ngoài lòng mạch nên có một nồng độ giảm đầu tiên trong huyết tương. Các kháng sinh truyền nhỏ giọt tĩnh

https://tieulun.hopto.org

mạch sẽ đạt tới nồng độ tối đa lúc kết thúc tiêm truyền. Ngược lại sau khi tiêm bắp và sau khi uống, sẽ có một giai đoạn phân bố chậm ban đầu, nghĩa là một hiện tượng phối hợp vừa hấp thụ vừa bài xuất hay chuyển hóa đồng thời. Các kháng sinh uống thường sẽ đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh sau 1 đến 2 giờ. Sự giảm liên tục các nồng độ kháng sinh trong huyết thanh có liên quan đến sự bài xuất của thận và mật và đến chuyển hóa một số thuốc trong gan. Lượng kháng sinh tới được các mô tế bào ngoài lòng mạch là nơi hiện diện nhiễm trùng thì chẳng những tùy thuộc gradien nồng độ từ huyết thanh tới mô tế bào, mà còn tùy thuộc năng lực gắn với protein trong huyết thanh và các mô tế bào và tính khuyếch tán của thuốc. Khả năng khuyếch tán của các kháng sinh là một hàm số của kích thước phân tử, hằng số phân ly của chúng và của độ hòa tan vào chất béo.

Có nhiều chỉ số dược động học giúp ích vào việc điều chỉnh liều lượng các kháng sinh. Thời gian bán hủy của một kháng sinh là thời gian cần cho nồng độ huyết tương giảm xuống một nửa vì nó bị thải trừ khỏi cơ thể. Thời gian bán hủy là thời kỳ thải trừ thuốc sau khi hấp thu thuốc được hoàn tất và thuốc được phân bố vào toàn bộ thể tích phân bố. Người ta cho rằng mức tụt giảm nồng độ huyết tương diễn ra song song với sự tụt giảm lượng thuốc toàn phần trong cơ thể. Việc ngoại suy trực tiếp tần số liều lượng từ các dữ kiện thời gian bán hủy là không thích hợp hoàn toàn. Nồng độ ức chế tối thiểu vi khuẩn gây bệnh, nơi nhiễm trùng, và các cơ chế phòng vệ của vật chủ phải được cứu xét tới trong việc quyết định tần số liều lượng.

Một chỉ số dược động học khác khả dĩ giúp ích cho việc hướng dẫn trị liệu là thể tích phân bố (Vd). Đây là thể tích trong đó thể tích toàn phần của thuốc trong cơ thể lẽ ra được phân bố đồng đều để cho ta nồng độ huyết tương quan sát được. Một cách đơn giản hóa, thể tích phân bố được tính bằng công thức $Vd=A/C_p$ trong đó A là lượng thuốc đã được dùng và C_p là nồng độ trong huyết tương. Thể tích phân bố không tương ứng với một khoảng giải phẫu hay sinh lý thực sự. Nó giúp xác định các liều lượng khởi đầu hay liều lượng tấn công, và giúp xác định các nồng độ trị liệu trong huyết tương trong việc tính toán các liều lượng tiếp theo hay liều lượng duy trì để đảm bảo an toàn. Khi một liều thuốc được cho nhiều lần với các khoảng cách đều đặn thì nồng độ tối đa và nồng độ tối thiểu đôi khi đạt tới một trạng thái hằng định nếu không có thay đổi gì trong mức độ thải trừ thuốc cả. Với phần lớn các kháng sinh, không nhất thiết phải dùng một liều tấn công. Tuy vậy, nếu các kháng sinh như nhóm aminoglycoside chẳng hạn được dùng để xử lý các bệnh nhiễm trùng nặng như nhiễm khuẩn huyết hay viêm phổi thì một liều tấn công sẽ tạo ra một nồng độ khởi đầu trong huyết tương và mô tế bào hơn hẳn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) dùng chống lại các vi khuẩn nghi gây bệnh.

Các thời gian bán hủy của nhiều kháng sinh đã được xác định ở giới nam trẻ tuổi khỏe mạnh. Việc kéo dài thời gian bán hủy thường là do rối loạn chức năng thận hoặc gan. Thời gian bán hủy còn có thể chịu ảnh hưởng của tuổi tác và có thể được rút ngắn trong một số tình trạng bệnh. Các thuốc khác được dùng đồng thời cũng có thể hoặc kéo dài hoặc rút ngắn thời gian bán hủy của một loại kháng sinh.

CÁC YẾU TỐ VẬT CHỦ. Một số yếu tố vật chủ khác nhau đã có một ảnh hưởng đáng kể đến hiệu lực và độc tính của các thuốc kháng sinh.

Tiền sử dị ứng. Điều quan trọng là phải hỏi một tiền sử các phản ứng trước đây với các thuốc kháng sinh là vì các phản ứng tương tự có thể xảy ra với các thuốc cùng nhóm.

Tuổi. Một số các kháng sinh không được chỉ định cho một số cá nhân thuộc nhóm tuổi nào đó. Sulfonamit không được dùng cho phụ nữ có thai hoặc cho sơ sinh bởi vì nó gắn với albumin huyết thanh làm đẩy bilirubin, có thể đưa đến vàng da nhân. Trẻ đẻ non và sơ sinh tạo ra một lượng glucuronyltransferaza không đủ, nó là một enzym bất hoạt cloramphenicol, nên một số trường hợp trẻ sơ sinh được điều trị bằng kháng sinh này có thể xuất hiện "hội chứng xám sơ sinh", mà những nét đặc trưng là xanh tái tuần tiến, xanh tím, truỵ mạch và chết. Nhóm tetracyclin không được dùng cho phụ nữ có thai, cho trẻ mới đẻ hoặc cho trẻ em dưới 8 tuổi vì thuốc sẽ gắn vào xương đang phát triển và vào cấu trúc của răng có thể khiến răng chuyển thành màu nâu vĩnh viễn.

Chức năng thận. Nhiều kháng sinh được loại khỏi

https://tieulun.hopto.org

cơ thể bằng bài xuất qua thận. Các chức năng cầu thận và một số chức năng ống thận phải đợi ít nhất hai tháng tuổi mới phát triển như người lớn nên thuốc dùng cho trẻ đẻ non và sơ sinh phải theo liều lượng khác người lớn hay trẻ lớn. Tuổi càng cao thì chức phận thận càng giảm và chừng 1 phần trăm mức thanh lọc cầu thận mất đi mỗi năm kể từ năm 30 tuổi trở đi. Các kháng sinh thải trừ khỏi cơ thể thuần túy bằng chức năng lọc cầu thận sẽ tích lũy lại nếu lọc cầu thận giảm, gây nhiễm độc các cơ quan khác hoặc cho chính thận. Thậm chí các thành phần thải trừ khỏi cơ thể bằng con đường chế tiết ống thận cũng sẽ tích lũy lại nếu mức thanh lọc creatinin giảm xuống dưới 20mL/phút. Các nồng độ gây nhiễm độc có thể do một số kháng sinh gây ra như penicillin, aminoglycoside, tetracycline và quinolone nếu chức năng thận giảm rõ. Creatinin huyết thanh hoặc nitơ urê máu có thể là không phản ánh đúng thực trạng chức năng thận ở một người cao tuổi với trọng lượng nhỏ. Do vậy, trong việc tính toán liều lượng các kháng sinh thì nhất thiết phải xem xét các yếu tố tuổi, giới và trọng lượng cơ thể.

Chức năng gan. Một số thuốc kháng sinh được chuyển hóa và loại trừ khỏi cơ thể trước hết bằng các cơ chế gan. Các kháng sinh này gồm macrolids, rifamycin, imidazol, cloramphenicol, quinolon và các thuốc dạng lipco. Giảm liều có thể là cần thiết để tránh các nồng độ gây độc của các kháng sinh này. Cloramphenicol, Clindamycin, và tetracycline tích lũy ở các bệnh nhân có bệnh gan nặng. Thời gian bán hủy của cả rifampin lẫn isoniazid đều kéo dài ở các bệnh nhân mắc bệnh gan lan tỏa. Một số kháng sinh bài xuất theo đường mật lại cũng bài xuất qua đường thận nếu suy gan. Ngược lại, một số hợp chất bình thường ra được bài xuất qua thận giờ đây lại bài xuất trong mật nếu thận bị suy. Nếu cả gan lẫn mật đều bị bệnh thì có thể xuất hiện các liều độc. Các ví dụ là Cefoperazone chủ yếu bài xuất qua đường mật, và carbenicillin và ticarcillin chủ yếu bài xuất qua thận song nếu là trường hợp vừa suy gan vừa suy thận thì các kháng sinh này sẽ tích lũy trong huyết tương.

Có thai. Các kháng sinh vượt qua rau thai với mức độ khác nhau. Phần lớn các penicillin, cephalosporin, và erythromycin đều không có khả năng sinh quái thai, và an toàn đối với phụ nữ có chửa. Các tetracycline không nên dùng khi có thai, chẳng những vì nó làm hỏng răng thai nhi mà còn vì chúng đe dọa gây hoại tử thoái hóa mỡ ở gan, tụy và có thể gây cả thương tổn thận ở phụ nữ có thai. Nếu streptomycin được dùng để trị bệnh lao khi có thai thì nó có thể gây ra những dị thường chức năng tiền đình và sức nghe của đứa trẻ.

Các yếu tố gen. Một số các kháng sinh khác nhau có thể gây tiêu huyết ở những người bệnh có thiếu hụt men glucoza-6-photphat dehydrogenaza. Các thuốc này gồm: sulfonamid, nitrofurantoin, furazolin, cloramphenicol, pyrimethamin và các loại các sulfones.

Mức độ isoniazid bị quá trình acetyl-hóa trong gan làm bất hoạt là do yếu tố gen quyết định. Tại Hoa Kỳ và các nước Bắc Âu, có tới 50 đến 60% số người trong cư dân có enzym khử hoạt thấp đối với thú thuốc này. Bệnh viêm đa rễ thần kinh thường gặp nhiều hơn được xem là một biến chứng của liệu pháp isoniazid ở những người có tác nhân acetyl-hóa ở mức thấp.

Vị trí nhiễm trùng. Vị trí nhiễm trùng là một trong các yếu tố quan trọng nhất trong việc quyết định lựa chọn một liều lượng và đường dùng liệu pháp kháng sinh. Các nồng độ thỏa đáng của một kháng sinh phải đạt được tại nơi nhiễm trùng. Trong nhiều tình huống, nếu nồng độ tại chỗ của một kháng sinh bằng hay vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn gây bệnh thì bệnh sẽ khỏi, song chỉ diễn ra tại các vùng cơ thể có các cơ chế phòng vệ vật chủ thích ứng như các bạch cầu đa nhân, bổ thể và kháng thể. Nơi mà các yếu tố này không thỏa đáng hoặc thiếu vắng như trong dịch tủy sống hay trên các van tim thì cần thiết phải có các nồng độ ít nhất nhiều gấp bốn lần và thường là năm đến mười lần trên MIC, hoặc thậm chí tới liều MBC mới đạt hiệu quả điều trị. Ngay cả khi không đạt được nồng độ trên MIC thì vẫn sẽ có một tác dụng đối với vi khuẩn khả dĩ giúp vật chủ phản công lại. Các nồng độ dưới mức ức chế của các thuốc kháng sinh làm thay đổi các thuộc tính bám dính của các vi khuẩn do vậy sẽ làm giảm khả năng xâm lấn. Các nồng độ dưới mức ức chế còn làm hư biến các cấu trúc bề mặt, tăng cường thực bào. Các nồng độ dưới mức ức chế của các kháng sinh, bằng cách gắn vào bề mặt các vi khuẩn, sẽ tăng cường năng lực giết chết vi khuẩn bên trong tế bào nhờ các tế bào thực bào.

https://tieulun.hopto.org

Các yếu tố này có thể cắt nghĩa các tình huống không bình thường là các liều lượng kháng sinh có vẻ không thích đáng nhưng lại vẫn mang lại kết quả khỏi bệnh. Dẫu sao thì mục tiêu quan trọng của trị liệu là phải đạt tới các nồng độ cao hơn MIC trong hết thảy các mô tế bào.

Nói chung, các thuốc kháng sinh đều được phân bố rộng rãi và đạt tới các nồng độ thỏa đáng trong nhiều vị trí nhiễm trùng, gồm màng phổi, màng tim và các dịch khớp bị nhiễm trùng và các bệnh nhiễm trùng trong các cơ hay các cấu trúc da.

Có một ngoại lệ là các ổ sùi trên các van tim trong viêm nội tâm mạc. Mặc dầu các van tim được tiếp xúc với tuần hoàn song các vi khuẩn thường bị mắc kẹt sâu trong các ổ sùi tơ huyết. Các vi khuẩn sinh sản chậm hơn khiến chúng kém nhạy cảm với nhiều kháng sinh và chức năng thực bào không được thỏa đáng trong các nhiễm trùng tại van tim. Vì lý do các yếu tố nói trên, nên trị liệu viêm nội tâm mạc nhiễm trùng đòi hỏi phải dùng các kháng sinh diệt khuẩn dài ngày và như vậy sẽ đạt được các nồng độ cao trong máu đủ làm khuyếch tán kháng sinh tới tận các ổ sùi van tim.

Viêm màng não là một thí dụ khác nữa có nồng độ kháng sinh tại nơi nhiễm trùng là vấn đề mấu chốt. Có nhiều kháng sinh khó vượt qua hàng rào máu-não nên không tạo ra được các nồng độ thích đáng trong dịch não tủy, như aminoglycosides tiêm chẳng hạn. Các kháng sinh hòa tan trong chất béo có thể vượt qua hàng rào dịch tủy sống một cách dễ dàng, điều này giải thích tính hữu ích của cloramphenicol. Kháng sinh này đã được chứng minh là có hiệu lực mạnh trong trị liệu viêm màng não do *phế cầu*, *Hemophilus influenzae* và *màng não cầu* vì các nồng độ diệt khuẩn nó tạo ra trong dịch não tủy. Cloramphenicol lại không có tác dụng trong điều trị viêm màng não do *E.Coli* hay *Klebsiella Pneumoniae*, ngay cả trong trường hợp các vi khuẩn này tỏ ra nhạy cảm trong ống nghiệm là vì nó không có năng lực diệt khuẩn đối với các vi khuẩn này và không thể đạt được các nồng độ tám lần cao hơn MBC trong dịch não tủy. May thay, các kháng sinh như cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxone, ceftazidine và alactam... hết thảy đều tới được dịch não tủy với các nồng độ đủ điều trị được cả các nguyên nhân thông thường gây viêm màng não lẫn các vi khuẩn gram âm ít gặp hơn.

Một vị trí nhiễm trùng đặc biệt khó điều trị là các xương tại các vùng mà mô tế bào đã mất sức sống như trong bệnh đái tháo đường và các bệnh nhân khác mà mức tưới máu không đủ do thiểu năng huyết quản. Các kháng sinh có thể chỉ tới được bên lề vị trí nhiễm trùng hoặc tới không đủ. Do vậy, phải tạo ra được các liều cao kháng sinh trong nhiều ngày mới có được nồng độ thỏa đáng bên trong xương. Ngay cả trong trường hợp điều trị dài ngày, vẫn có nhiều ca viêm tủy xương mạn không bao giờ khỏi hoàn toàn cả, là vì một số vi khuẩn vẫn ở trạng thái bất động và không tiếp xúc được với kháng sinh.

Trong một số trường hợp, con dao nhà giải phẫu là cơ chế duy nhất theo đó một ápxe có thể được chữa khỏi. Trong các trường hợp khác, như ápxe phổi, có thể được xử lý không cần can thiệp mổ xẻ trong phần lớn các tình huống, là vì ápxe có thể được dẫn lưu qua phế quản và các kháng sinh thì giết chết vi khuẩn tại mô tế bào viêm chung quanh. Các ápxe phổi có đường kính 8 đến 10 cm thường không đáp ứng với một mình liệu pháp kháng sinh là vì kháng sinh không đủ khuyếch tán vào trong khoang nên các vi khuẩn vẫn tồn tại. Những ápxe khác có thể đáp ứng với một mình liệu pháp kháng sinh là những ápxe của buồng trứng, não và gan. Bằng các kỹ thuật chụp siêu âm, chụp cắt lớp dùng điện toán (CT) và chụp cộng hưởng từ (MRI) người ta đã phát hiện được các ápxe kích thước nhỏ hơn và điều trị có kết quả chỉ bằng liệu pháp kháng sinh không thôi. Nói chung, các ápxe tại các nơi khác trong khoang bụng thì cần được lưu ra ngoài là vì các kháng sinh riêng chúng không thể diệt khuẩn được trong phần lớn các trường hợp. Các ngoại lệ được ghi nhận với một vài vi khuẩn kỵ khí; các hợp chất như metronidazol khuyếch tán vào trong các ổ ápxe và hủy diệt được vi khuẩn kỵ khí.

Các yếu tố tại chỗ bên trong một ápxe có một ảnh hưởng quan trọng đến hoạt tính một số kháng sinh. Chẳng hạn, trong trường hợp một ápxe hỗn hợp ưa khí và kỵ khí thì các vi khuẩn kỵ khí có thể sinh ra men bêta lactamaza nó sẽ phá hủy thành phần bêta-lactam là chất liệu dùng để ức chế trực khuẩn gram âm ưa khí. Các kháng sinh thuộc nhóm aminoglycozide tỏ ra kém hiệu lực rõ rệt trong ápxe kỵ khí là vì chúng cần một môi trường ưa khí để

https://tieulun.hopto.org

phát huy hoạt tính kháng khuẩn. Chúng tỏ ra kém hiệu lực ở một trường pH acid hơn là môi trường pH 7,4. Gentamycin hoặc Tobramycin có thể ức chế một chủng *Klebsiella* với nồng độ 0,1μg/mL ở môi trường pH 7,4 song trong phối nhiễm trùng thì pH lại là 6,4 đến 6,5. Các aminoglycosides ở môi trường này thì hoạt tính giảm đi mười tới ba chục lần so với môi trường pH 7,4. Các sản phẩm tan rã của tế bào bạch cầu phức hợp với aminoglycozid và làm giảm hoạt tính của chúng. Trong một môi trường tăng thẩm thấu, một số các kháng sinh thuộc nhóm bêta-lactam có thể kém hiệu lực hơn vì chúng không giết chết được vi khuẩn. Các kháng sinh như methenamin, nitrofurantoin và clotetracyclin thì tác dụng mạnh hơn ở môi trường pH này; hoạt tính của erythromycin, clindamycin và aminoglycozid thì mạnh hơn trong một môi trường kiềm.

Các dị vật có một hậu quả cực kỳ quan trọng đối với đáp ứng của các kháng sinh. Các trường hợp van tim giả hay khớp giả bị nhiễm trùng thường không chữa khỏi được bằng kháng sinh mặc dầu các vi khuẩn gây nhiễm trùng dị vật có tính nhạy cảm cao với các kháng sinh. Người ta cho rằng một glycocalyx xuất hiện bám dính vào chất liệu dị vật và tạo ra một vỏ bọc vi khuẩn. Các vi khuẩn như *tụ cầu ngoài da* có bộ phận nhỏ vào trong các khuyết tật nhỏ của chất liệu polypropylen được dùng trong các catête và các cơ cấu ngoại lai khác. Chất methylinethacrylat được dùng trong các khớp giả tạo ra một số lớn các khe trong đó các vi khuẩn tránh không phải tiếp xúc với các kháng sinh. Các catête đặt trong niệu đạo là một ví dụ khác về dị vật khiến nó hầu như không thể tiêu diệt được các vi khuẩn gây nhiễm trùng. Trừ phi rút catête ra còn thì các vi khuẩn sẽ không bị tiêu diệt được. Sỏi, dù trong đường tiết niệu hay đường mật đều trở thành một "thiên đường" cho các vi khuẩn.

CÁC CÁCH PHỐI HỢP KHÁNG SINH. Mặc dầu phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn đều có thể điều trị được bằng chỉ một loại kháng sinh không thôi, song vẫn có những tình huống dứt khoát cần dùng phối hợp kháng sinh. Tuy vậy, trị liệu phối hợp kháng sinh lại thường được sử dụng nhiều hơn mức cần thiết và có thể gây ra tác hại.

Việc phối hợp hai hoặc ba kháng sinh có thể có một trong ba hậu quả khác nhau. Các thuốc được gọi là *cộng* vào nhau nếu hoạt tính của chúng trong phối hợp bằng tổng số hoạt tính riêng rẽ của các hoạt tính độc lập. Hoạt tính *hiệp đồng* hàm ý rằng hoạt tính của hai hoặc ba kháng sinh lớn hơn tổng số các hoạt tính riêng rẽ của mỗi loại. Các thuốc *đối kháng* nhau nếu hoạt tính của sự phối hợp không bằng tổng số các hiệu lực độc lập cộng lại.

Nhằm ngăn ngừa sự xuất hiện các chủng nhờn thuốc là một trong các dự định phối hợp kháng sinh thông thường nhất. Chẳng hạn, mycobacterium gây ra bệnh lao bao gồm một quần thể các vi khuẩn có tính nhạy cảm biến thiên với các thuốc chống lao. Số lớn các trực khuẩn trong một hang lao phổi có chứa các vi khuẩn mà bản chất là kháng với thuốc chống lao. Các hình thái đột biến kháng lại các thuốc chống lao xuất hiện với tần số một trong 10^{-6} vi khuẩn. Vì lý do đó, người ta thường dùng hai hoặc ba loại thuốc phối hợp nhau để điều trị bệnh này. Quan niệm dùng nhiều thuốc trong điều trị bệnh lao là đặc biệt quan trọng đối với các vi khuẩn nhờn isoniazid.

Chỉ dùng đơn thuần rifampin điều trị các bệnh nhiễm trùng do tụ cầu sẽ nhanh chóng làm xuất hiện các chủng nhờn kháng sinh. Việc phối hợp một aminoglycozid với một cephalosporin đã không được chứng ninh là ngăn ngừa sự xuất hiện hiện tượng nhờn kháng sinh trong các chủng *Enterobacter* hoặc *Citrobacter*.

Một lý do quan trọng thứ hai biện minh cho liệu pháp phối hợp kháng sinh là để điều trị các bệnh nhiễm trùng do nhiều vi khuẩn gây ra. Các nhiễm trùng trong phúc mạc và tiểu khung thường là do một vi khuẩn chỉ ưa khí và kỵ khí gây ra. Mặc dầu có một số kháng sinh ức chế cả các chủng ưa khí lẫn kỵ khí, song việc sử dụng các thuốc này không phải bao giờ cũng có tính khả thi về mặt lâm sàng. Liệu pháp phối hợp có thể gồm một kháng sinh chống lại vi khuẩn kỵ khí và một có hiệu lực chống trực khuẩn gram âm ưa khí. Các ápxe não thường do các *Bacteroides* và liên cầu, kỵ khí hay vi ưa khí gây ra. Metronidazole thâm nhập cực kỳ tốt vào trong ápxe và có hoạt tính tuyệt hảo chống lại các chủng bacteroides. Tuy vậy, nó có hoạt tính nghèo nàn chống lại các chủng liên cầu. Penicillin sẽ thâm nhập vào trong não đủ để giết các chủng liên cầu song không thể được dùng đơn độc là vì nó có thể

https://tieulun.hopto.org

bị phá hủy ở trong ápxe não bởi men bêta-lactamaza thường do các chủng bacteroides sản xuất ra.

Một lý do mang tính lý thuyết biện minh cho việc phối hợp kháng sinh là nhằm giảm nồng độ các thành phần có độc tính cao. Tuy vậy, không có bằng chứng lâm sàng nào hậu thuẫn cho việc sử dụng hai kháng sinh với nồng độ thấp hơn uống mà lẽ ra được sử dụng một cách bình thường.

Một trong các chỉ định chính dùng liệu pháp phối hợp kháng sinh là tạo ra một phổ rộng bảo vệ cho bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính và các cơ chế phòng vệ vật chủ đã bị tổn hại đáng kể. Trong thực hành, người ta thường dùng một penicillin có phổ rộng chống trực khuẩn mủ xanh hoặc cephalosporin phối hợp với một aminoglycoside như là liệu pháp khởi đầu cho người bệnh giảm bạch cầu trung tính có sốt. Sự gia tăng con số các bệnh nhiễm trùng do các chủng gram dương kháng bêta-lactam đã dẫn tới việc sử dụng vancomycin phối hợp với các bêta-lactam.

Mặc dầu tác dụng hiệp đồng có thể được chứng minh trong labô với nhiều cách phối hợp kháng sinh, song chỉ có một số ít cơ sở lâm sàng là chứng minh được rằng trị liệu phối hợp có hiệu quả hơn dùng một kháng sinh. Trị liệu phối hợp được chấp nhận rộng rãi nhất là penicillin hoặc ampicillin với một aminoglycozid, streptomycin hoặc gentamycin trong điều trị viêm nội tâm mạc do liên cầu ruột. Các thuốc này tăng cường tác dụng lẫn cho nhau, và cầu khuẩn ruột bị giết chết. Tác dụng hiệp đồng tương tự có thể có được giữa các penicillin bán tổng hợp kháng men penicillinaza như nafcillin hay oxacillin chẳng hạn, với gentamycin chống *tụ cầu vàng*.

Tuy vậy, các dữ kiện lâm sàng không chứng minh được rằng sự phối hợp này có ưu điểm hơn so với trị liệu một kháng sinh. Các trị liệu phối hợp dùng penicillin kháng trực khuẩn mủ xanh với aminoglycozid thì có tác dụng hiệp đồng chống nhiều chủng *Pseudomonas aeruginoza*. Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh tính hơn hẳn của cách phối hợp này ở những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính.

Phối hợp trimethropim với sulfamethoxazol sẽ ức chế hai điểm mấu chốt trong chu trình acid folic, là một bộ phận trong quá trình tái tạo ADN. Thực nghiệm trên súc vật và in vitro cho thấy phối hợp hai thứ này thì hiệu quả hơn dùng mỗi thứ riêng lẻ. Tình huống phổ biến cần dùng kháng sinh phối hợp là điều trị nhiễm trùng do pneumocystis carinii. Trong các bệnh nhiễm trùng tiết niệu thì trimethoprim dùng một mình cũng hiệu quả như dùng kháng sinh phối hợp.

Các ví dụ về tác dụng hiệp đồng của thuốc là các phối hợp giữa một kháng sinh có vòng bêta-lactam với một kháng sinh có tác dụng ức chế men bêta-lactamaza: amoxicillin với clavulanat (augmentin), tricarcillin với clavulanat (timentin), và sulbactam với ampicillin. Phối hợp một kháng sinh bêta-lactam nhạy cảm với men bêta-lactamaza với một kháng sinh có tính ức chế men bêta-lactamaza sẽ tăng cường phổ kháng khuẩn của một thứ thuốc mà bình thường ra có thể bị men bêta-lactamaza phá hủy. Cặp amoxicillin - clavunate và cặp sulbactam - ampicillin ức chế *hemophilus*, *branhamella*, *E.Coli*, *Salmonella*, *tụ cầu vàng*, *Fusobacterium, bacteroide, neisieria*, và *klebsiella* đều là các vi khuẩn nhờn với amoxicillin hoặc ampicillin cả.

Một dạng hiệp đồng khác được chứng minh bằng amdinocillin, nó gắn vào một phân tử protein đặc hiệu gắn penicillin khác các protein vốn được các penicillin và cephalosporin gắn vào. Khi phối hợp với đủ loại các bêta-lactam thì amdinocillin có tác dụng hiệp đồng ức chế một số vi khuẩn gram âm.

Các nhược điểm của phối hợp kháng sinh. Có một số ví dụ về tính đối kháng của các thuốc kháng sinh. Vào 1950, người ta đã chứng minh rằng chỉ riêng penicillin không thôi lại có hiệu lực hơn là phối hợp penicillin với clotetracyclin trong điều trị viêm màng não do phế cầu.

Liệu pháp phối hợp có thể dẫn tới bội nhiễm do các vi khuẩn khác, đặc biệt là nấm, là vì phối hợp kháng sinh sẽ làm tê liệt vi khuẩn chí bình thường có tác dụng bảo vệ của miệng hầu và ruột. Biến cố này có thể tránh được bằng cách ngừng liệu pháp kháng sinh phối hợp không cần thiết, theo kinh nghiệm, một khi chẩn đoán đã chắc chắn. Một tác hại khác của phối hợp kháng sinh có thể là các phản ứng thuốc hoặc các phản ứng phụ chuyển hóa gia tăng.

ĐƯỜNG DÙNG CÁC THUỐC KHÁNG SINH. Khi đã xác định thứ kháng sinh nào thích hợp nhất để điều trị một bệnh nhiễm trùng nào đó, thì đường

https://tieulun.hopto.org

dùng thích hợp nhất cũng phải được xác định. Việc lựa chọn thường là giữa đường uống và đường tiêm. Các kháng sinh uống thường được dùng cho những bệnh nhân nhiễm trùng nhẹ và điều trị ngoại trú. Là vì viện phí đã gia tăng nên việc xem xét lại quan niệm này là cần thiết. Một số các bệnh nhiễm trùng nặng lúc đầu có thể phải dùng kháng sinh tiêm song về sau có thể bổ sung bằng một kháng sinh uống. Các ví dụ có thể là: viêm tủy xương, viêm phổi, hoặc nhiễm trùng nặng ngoài da đã đáp ứng với kháng sinh tiêm. Khi dùng kháng sinh theo đường uống thì điều quan trọng là phải cầm chắc là người bệnh phải uống đủ thuốc theo một cách nào đó khả dĩ đạt được các nồng độ tốt nhất trong máu và các mô tế bào. Sự hấp thu nhiều loại thuốc kháng sinh rõ ràng là bị giảm do thức ăn. Tetracyclin tạo thành một chuỗi (chelate) hòa tan với magiê, canxi, nhôm hoặc sắt. Sự hấp thụ quinolon bị giảm bởi nhôm và magiê nhưng canxi thì không. Trong một số các bệnh nhiễm trùng, có thể cho uống kháng sinh hai lần trong ngày thay vì bốn lần. Điều này có thể có ý nghĩa quan trọng đối với sự thoải mái của người bệnh.

Tiêm là con đường dùng cho các thuốc không hấp thu được qua đường dạ dày-ruột, và đối với các bệnh nhiễm trùng nặng cần có ngay một nồng độ cao kháng sinh. Các ví dụ gồm: nghi nhiễm khuẩn máu, viêm màng não và viêm phổi do vi khuẩn gram âm. Phần lớn các kháng sinh đều được tiêm tĩnh mạch là vì nó tạo ra một nồng độ cao trong huyết thanh. Không có bằng chứng dứt khoát nói rằng tiêm cả liều, 3-5 phút "bắn" vào tĩnh mạch, tiêm chậm 15-30phút, hay truyền nhỏ giọt liên tục tĩnh mạch, cách nào hiệu quả hơn trong việc điều trị khỏi nhiễm trùng do vi khuẩn. Trong nhiều bệnh nhiễm trùng, kháng sinh tiêm bắp cũng đủ đạt được các nồng độ thỏa đáng trong huyết thanh. Với số kháng sinh có thời gian bán hủy cực kỳ dài thì có thể tiêm bắp ngày một lần cũng đủ giải quyết một bệnh nhiễm trùng nặng. Ít khi phải tiêm kháng sinh thẳng vào các khoang đã bị bệnh nhiễm trùng. Viêm phúc mạc ở những bệnh nhân được tiến hành thẩm phân màng bụng thì có thể đáp ứng tốt hơn với thuốc kháng sinh hòa vào dung dịch thẩm phân. VIêm màng não do *Coccidiodes immitis* và một số chủng gram âm thì có thể cần đưa kháng sinh vào não thất hay qua màng não.

GIÁM SÁT ĐÁP ỨNG CỦA NGƯỜI BỆNH. Với một số kháng sinh thì điều mấu chốt là phải giám sát các nồng độ trong huyết thanh. Với các kháng sinh thuộc nhóm aminoglycozid thì phải có được các nồng độ tối đa để xác định xem các nồng độ hữu hiệu có đạt được không và phải đo các nồng độ này để quyết định xem kháng sinh đang được tích lũy có gây nhiễm độc cho thận hoặc cho tai không. Trừ phi có suy thận còn thì không nhất thiết phải giám sát các nồng độ kháng sinh nhóm bêta-lactam trong huyết thanh.

Các hiệu giá diệt khuẩn của huyết thanh, được định nghĩa là độ pha loãng của huyết thanh sẽ giết chết vi khuẩn gây bệnh in vitro, đã được sử dụng rộng rãi để giám sát trị liệu viêm màng trong tim nhiễm khuẩn. Có một phạm vi biến thiên rộng trong việc đạt được các hiệu giá diệt khuẩn trong huyết thanh, song đã có các chỉ dẫn dùng vào việc sử dụng này. Nếu nuôi cấy vi khuẩn được chuẩn hóa trong sử dụng môi trường và kỹ thuật chuẩn thì các test sẽ giúp ích trong một số tình huống lâm sàng. Chẳng hạn, một hiệu giá diệt khuẩn tối đa của huyết thanh lớn hơn 1:64 tương quan với một xác suất 98% chữa khỏi viêm nội tâm mạc về mặt vi khuẩn. Tuy vậy, không thể đoán trước được kết quả điều trị trên lâm sàng là vì thương tổn van do viêm nội tâm mạc có thể để lại di chứng hở van tim cần phải tiến hành giải phẫu. Một hiệu giá diệt khuẩn tối đa của huyết thanh lớn hơn 1:8 tương quan với kết quả chữa khỏi viêm tủy xương, nhiễm khuẩn huyết, viêm khớp nhiễm trùng và tràn mủ màng phổi.

PHÒNG BỆNH BẰNG CÁC KHÁNG SINH. Phòng bệnh bằng kháng sinh phải nhằm vào việc ngăn ngừa bệnh nhiễm khuẩn đặc hiệu. Điều này có nghĩa là một chủng hoặc nhiều chủng vi khuẩn đặc biệt đã được chứng minh là gây ra nhiễm trùng và sẵn có một loại kháng sinh có hiệu lực và nguy cơ nhiễm trùng quan trọng hơn rủi ro do dùng kháng sinh. Kháng sinh phải đạt được các nồng độ thỏa đáng tại nơi bệnh nhiễm trùng có thể xảy ra và nó phải ngăn ngừa được sự cư trú hoặc loại trừ được các vi khuẩn khả dĩ gây ra nhiễm trùng. Trong trường hợp phòng nhiễm trùng do giải phẫu thì kháng sinh phải được đưa tới vị trí có khả năng nhiễm trùng đúng vào lúc ức chế vi khuẩn có thể cư trú vùng đó và gây sau đó gây nhiễm trùng, và kháng sinh phải được

https://tieulun.hopto.org

hiện diện nội trong 3 đến 4 giờ sau khi rạch đường mổ. Trong một số tình huống, ta có đủ khả năng giảm con số các vi khuẩn gây bệnh song không tiệt trừ được chúng. Thời gian phòng bệnh phải ngắn đặng tránh gây nhiễm độc và ngăn ngừa sự chọn lọc một vi khuẩn nhờn kháng sinh do loại trừ vi khuẩn chí bình thường.

Phòng bệnh có thể chia thành các tình huống nội khoa và ngoại khoa. Các tình huống nội khoa khả dĩ đem lại thành công gồm: viêm màng não do màng não cầu, viêm màng não do *Haemophilus influenzae*, đợt tái phát của bệnh thấp, sau giải phẫu cắt bỏ lách, bệnh nhiễm trùng do phế cầu hoặc Haemophilus, viêm mô tế bào có biến chứng phù bạch mạch, viêm bàng quang hồi quy, bệnh lao và viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Một vấn đề nội khoa đặc biệt là ngăn ngừa nhiễm trùng ở người bệnh giảm bạch cầu trung tính. Nhiều trường hợp nhiễm trùng máu ở những người bệnh giảm bạch cầu hạt có nguồn gốc từ đạ dày ruột nên việc dùng các kháng sinh có tác dụng loại trừ vi khuẩn chí ưa khí gram âm sẽ làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng máu do vi khuẩn gram âm.

Có vô số các tình huống giải phẫu cần được dự phòng - giải phẫu phần trên đường tiêu hóa, cắt bỏ túi mật, giải phẫu đại tràng, cắt bỏ ruột thừa, giải phẫu đầu và ngực, giải phẫu tim, giải phẫu thay khớp háng và các khớp khác, cắt bỏ tử cung và mổ lấy thai. Kháng sinh nào là tối ưu cho mỗi tình huống thì chưa được xác định.

Phòng bệnh vẫn có thể có hiệu quả dẫu không tiêu diệt được hết thảy các vi khuẩn tại một vùng. Dùng chế phẩm sulfadiazin bạc hoặc mafenide bôi tại chỗ các vết bỏng sẽ làm giảm con số các vi khuẩn tại vết bỏng xuống dưới 10^5 trong một gam mô tế bào. Điều này ngăn ngừa được nhiễm trùng máu trong bỏng và giúp vết thương chóng lành.

Các kháng sinh không làm hư biến một trạng thái sinh lý bệnh học. Trimethoprim - sulfamethoxazol (TMP-SMX) sẽ ngăn ngừa các bệnh nhiễm trùng tiết niệu tái phát ở phụ nữ có viêm bàng quang tái phát. Tuy vậy, thậm chí một người đã dùng TMP-SMX tới 6 tháng vẫn có thể bị nhiễm trùng tái phát khi ngừng kháng sinh nếu vùng đáy chậu của bệnh lại bị tái khư trú bởi E.Coli có lông ở rìa bám với các thụ thể đối với niệu đạo và bàng quang của người bệnh.

CÁC THUỐC KHÁNG SINH ĐẶC HIỆU

CÁC KHÁNG SINH BÊTA-LACTAM. Các kháng sinh bêta-lactam tác động vào quá trình sinh tổng hợp thành tế bào vi khuẩn bằng cách gắn vào các protein, được xem là các protein gắn penicillin (PBPs: penicillin - binding proteins), mà bằng cách chuyển peptid-hóa (transpeptidation) chúng tạo ra sự gắn chéo các chuỗi peptidglycan là thành phần cấu tạo vỏ tế bào vi khuẩn. Hình thái nhờn kháng sinh thường gặp nhất là do các men bêta - lactamaza. Trong tụ cầu, các men bêta - lactamaza là các enzym ngoại sinh qua vai trò trung gian là plasmit có ái tính trước hết với penicillin. Trong các chủng ưa khí và kỵ khí gram âm thì sự tổng hợp bêta-lactamaza diễn ra thông qua vai trò trung gian hoặc plasmit hoặc thể nhiễm sắc và các enzym là nằm trong khoang rìa tương bào. Các bêta- lactamaza của các vi khuẩn gram âm có thể có ái tính trước hết với các penicillin hoặc các cephalosporin, hoặc chúng có thể có khả năng phá hủy cả hai lớp hợp phần này.

Tính kháng lại bêta-lactam có thể do không gắn được với PBPs như từng xảy ra với tụ cầu kháng methicillin và phế cầu kháng penicillin. Sự nhờn kháng sinh này có thể do bêta-lactam không tiếp cận được với một thụ thể, ví dụ vượt qua thành tế bào vi khuẩn. Hiếm thấy, sự nhờn kháng sinh của các khuẩn gram dương đối với bêta-lactam là do không hoạt hóa được các enzym tự tiêu (autolysin).

PENICILLIN. Các penicillin có thể chia thành nhiều lớp dựa trên hoạt tính chống vi khuẩn.

Các penicillin tự nhiên. Penicillin G và penicillin V là hai penicillin tự nhiên. Penicillin G được cung cấp dưới dạng uống, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch. Penicillin kết hợp với procain với tỷ lệ 1:1 muối phân tử làm tăng thời gian bán hủy của thuốc, và kết hợp với benzathin tạo ra một kho dự trữ tác dụng lâu dài. Penicillin được cung cấp dưới dạng chỉ để uống. Hoạt tính chống vi khuẩn của penicillin G và penicillin V gồm phế cầu, liên cầu tan huyết bêta, liên cầu xanh và các liên cầu ưa khí và kỵ khí. Phần lớn các *tụ cầu vàng* và *tụ cầu ngoài da* đều sản xuất ra men bêta- lactamaza phá hủy cả penicillin G lẫn

https://tieulun.hopto.org

penicillin V. *Màng não cầu* nhạy cảm với penicillin G. Tại nhiều nơi trên thế giới *lậu cầu* sản xuất ra men penicillinaza và đây là một vấn đề có ý nghĩa. Penicillin G có hoạt tính tuyệt hảo chống lại các chủng clostridium và cũng ức chế nhiều chủng *bacteroides* trong miệng và các chủng *xoắn khuẩn hình thoi*. Penicillin V không có mấy hoạt tính chống các chủng như *Haemophilus* hoặc *Branhamella* là các chủng quan trọng gây viêm xoang, viêm tai, và các nhiễm trùng đường hô hấp khác. Các vi khuẩn hiếm gặp mà penicillin G còn giữ được hoạt tính tuyệt hảo là erysipelothrix, listeria, monocytogene, pasteurella multocida, streptobacillus, spirillum, xoắn khuẩn hình thoi, treponema pallidum và nấm actinomyces israelli cũng như borrelia gây ra bệnh Lyme.

Penicillin G không bền vững trong dịch dạ dày nên không nên dùng dưới dạng uống. Ngược lại, penicillin V được hấp thu 60% khi uống và thức ăn chỉ làm giảm hấp thu đôi chút. Penicillin V là một kháng sinh có hiệu lực trong điều trị các bệnh nhiễm trùng do liên cầu và bệnh viêm phổi nhẹ do phế cầu. Không dùng thuốc này chữa giang mai, lậu hoặc nhiễm trùng do Haemophilus. Penicillin G vẫn còn được lựa chọn trong điều trị viêm nội tâm mạc do liên cầu xanh và cho phần lớn các trường hợp viêm màng não do phế cầu và màng não cầu. Là vì penicillin G có một thời gian bán hủy ngắn do chế tiết nhanh qua ống thận nên phải được tiêm cách 4-6 giờ một lần. Chỉ cần điều chỉnh liều lượng chút ít cho đến khi thanh lọc creatinin xuống dưới 30mL/phút. Ngay cả trong trường hợp đang có suy thận thì các liều 400.000 đến 600.000 đơn vị trong một ngày vẫn có thể là an toàn. Penicillin benzathin, có thời gian bán hủy là một tuần, có thể điều trị bệnh viêm họng do liên cầu, dùng trong điều trị giang mai kỳ một sớm, và trong việc ngăn ngừa các đợt tái phát của bệnh thấp khi tiêm mỗi tháng một lần.

Các aminopenicillin. Các aminopenicillin có một nhóm amin trên chuỗi bên acyl-bêta của nhân penicillin. Hiện ta có một số số các hợp chất khác nhau. Về vi khuẩn học, chúng khác nhau không đáng kể. Ampicillin là aminopenicillin đầu tiên. Tiếp theo là amoxicillin và các chế phẩm khác như bacampicillin, cyclacillin, epicillin, hetacillin và pivampicillin đã được tổng hợp. Aminopenicillin vẫn giữ được hoạt tính của penicillin G in vitro. Ngoài ra, chúng ức chế nhiều chủng H.influenzae và có hiệu lực mạnh hơn chống enterococcus faecalis. Nhiều chủng E.Coli bị các aminopenicillin làm ức chế, proteus mirabilin cũng vậy. Tại Hoa Kỳ, nhiều chủng salmonella và shigella bị ức chế bởi ampicillin, song tại các nước đang phát triển phần lớn các chủng lại nhờm aminopenicillin. Aminopenicillin ức chế phần lớn các vi sinh vật ở miệng, song không ức chế được các chủng pseudomonas, klebsiella, enterobacter, và phần lớn các chủng bacteroides fragilis. Tại một số nơi ở Hoa Kỳ, 35% số các chủng H. influenzae có chứa một men bêta-lactamaza, khiến chúng trở nên nhờn aminopenicillin.

Amoxicillin và bacampicillin được hấp thu gần gấp hai lần ampicillin. Bacampicillin là một este của ampicillin được chuyển thành ampicillin tự do trong niêm mạc ruột và trong huyết tương. Dùng tiêm, ampicillin được phân bố trong phần lớn các khoang trong cơ thể nên đạt được các nồng độ điều trị trong dịch não tủy, dịch màng phổi, dịch khớp và dịch màng bụng nếu có tình trạng viêm. Trong nước tiểu các nồng độ ở mức cao. Mặc dầu ampicillin có thể dùng tiêm bắp, song amoxicillin dùng uống vẫn tạo được các nồng độ trong huyết thanh không kém so với khi tiêm bắp cùng một liều lượng ampicillin. Thông thường, ampicillin được dùng trong điều trị ngoại trú các bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu, các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp trên, bệnh viêm tai giữa, viêm xoang, các đợt vượng phát nhiễm khuẩn của viêm phế quản và bệnh viêm phổi mắc tại cộng đồng. Nó là liệu pháp có hiệu lực đối với viêm màng não do phế cầu và màng não cầu và được dùng trong trị liệu bệnh viêm nội tâm mạc do cầu khuẩn ruột, bao giờ cũng phối hợp với một aminoglycozid. Trong liệu pháp uống, phải dùng amoxicillin thay thế ampicillin vì nó được hấp thu tốt hơn. Có một tình huống lâm sàng trong đó amoxicillin kém tác dụng so với ampicillin là điều trị bệnh lỵ trực khuẩn. Amoxicillin và bacampicillin có thể cho uống ba lần trong ngày và vẫn đạt tới các nồng độ thỏa đáng trong máu, mô tế bào và nước tiểu nếu điều trị các vi khuẩn nhạy cảm.

Mặc dầu các phản ứng dị ứng typ tăng mẫn cảm đối với aminopenicillin có xảy ra với cùng tần số như với penicillin G và V, song lại có nguy cơ gia tăng

https://tieulun.hopto.org

ban ngoài da với ampicillin uống. Người ta ước tính 8 đến 10 phần trăm số người bệnh uống ampicillin thấy nổi ban ngoài da. Có tới 90% những người mắc bệnh nhiễm trùng tăng bạch cầu đơn nhân dùng ampicillin thấy xuất hiện ban dát sần bắt đầu vào khoảng 4 ngày sau khởi sự điều trị. Ban này không được xem là phản ứng dị ứng thực sự của penicillin và không có nghĩa là người bệnh từ nay không được dùng một penicillin nào nữa.

Các penicillin kháng penicillinaza. Một số penicillin kháng penicillinaza khác nhau thấy xuất hiện trong điều trị các bệnh nhiễm trùng do tụ cầu. Các thuốc này ức chế sự sinh sản của *tụ cầu vàng* và tụ cầu không có men coaglulaza, cũng như *liên cầu sinh mủ* và *phế cầu*. Không có một penicillin nào trong nhóm này lại có tác dụng chống E.faccalin hoặc chống các trực khuẩn kỵ khí gram âm cả. Methicillin là penicillin đầu tiên có men bêta - lactamaza ổn định chống tụ cầu.

Các tụ cầu nhờn với tất cả các bêta-lactam đều được xem là kháng methicillin. Các khuẩn phân lập này có một protein gắn penicillin đã bị hư biến, được xem là cơ sở của tính nhờn của chúng, và do vậy các tụ cầu vàng này và các chủng tụ cầu tương tự không có men coagulaza đều nhờn với tất cả các penicillin cũng như các cephalosporin. Các test tụ cầu nhờn methicillin in vitro chống cephalosporin có vẻ không đáng tin cậy và có thể cho thấy có tính nhạy cảm dương tính giả. Thuốc chọn lọc chống tụ cầu nhờn methicillin là vancomycin.

Methicillin có thể chỉ được sử dụng bằng cách tiêm là vì nó không ổn định trong môi trường acid, và thời gian bán hủy của nó ngắn, nên nhất thiết phải tiêm thẳng tĩnh mạch 4 giờ một lần. Là vì viêm thận kẽ là một phản ứng phụ tương đối hay gặp nên methicillin ngày nay ít được dùng.

Nafcillin có hiệu lực nội tại mạnh hơn methicillin chống lại cả tụ cầu lẫn liên cầu. Nó được bài xuất trước tiên qua gan và qua thận ở mức độ kém hơn. Nafcillin không nên cho uống là vì kém hấp thu qua ruột. Liều nafcillin thông thường là 4 đến 12g/ngày, tùy mức nghiêm trọng của bệnh, và 100 đến 200mg/kg/ngày cho trẻ em. Nafcillin tiêm tĩnh mạch có thể gây viêm tĩnh mạch nặng hơn các penicillin chống tụ cầu khác và dùng liều cao có thể dễ làm giảm bạch cầu trung tính nhiều hơn.

Các penicillin isoxazolyl gồm oxacillin chỉ dùng tiêm không thôi do hấp thu tồi qua đường tiêu hóa, và các dạng uống gồm cloxacillin và dicloxacillin. Tại nhiều nước, người ta có sẵn dạng uống là flucloxacillin, một số nơi có cả cloxacillin dạng tiêm. Mặc dầu dicloxacillin tạo ra các nồng độ trong máu cao hơn cloxacillin, song khả năng gắn protein tương đối tốt hơn cloxacillin, 96 so với 94 phần trăm. Các nồng độ kháng sinh có hiệu lực của hai kháng sinh này thì hoàn toàn giống nhau. Nói chung, cloxacillin hoặc dicloxacillin đều được dùng với liều 0,5 hoặc 0,25g 4 lần trong ngày.

Mặc dầu chỉ định đầu tiên dùng các penicillin chống tụ cầu là bệnh nhiễm khuẩn do tụ cầu tạo ra men penicillinaza, song chúng thường được dùng trước khi biết vi khuẩn gây bệnh. Các nồng độ trong máu của các penicillin kháng penicillinaza là thỏa đáng để chống lại *phế cầu*, ngoại trừ trong dịch não tủy và phần lớn các liên cầu tan huyết; do vậy không nhất thiết phải dùng đồng thời cả penicillin chống penicillinaza lẫn penicillin G. Tuy vậy, các bệnh nhiễm trùng do *E.faecalis* và *Neisseria* không đáp ứng với các penicillin nhờn penicillinaza nên ampicillin còn được sử dụng nếu nghi do các vi khuẩn này.

Các cacboxypenicillin. Carbenicillin là penicillin đầu tiên có hoạt tính chống *P.aerugirosa* và một số chủng *proteus* có nhân indol. Tircacillin cũng là một cacboxypenicillin, song tác dụng của nó mạnh gấp 4 lần cacbenicillin chống P.aeruginosa và đã thay thế cacbenicillin. Các hợp chất này bị phá hủy bởi men bêta - lactamaza của các vi khuẩn gram dương và gram âm song ít bị phá hủy hơn bởi các men bêta- lactamaza của các chủng như *trực khuẩn mủ xanh*, *enterobacter*, *morganella* và *proteus - providencia*. Carbenicillin và ticacillin tác dụng kém ampicillin đối với *liên cầu sinh mủ*, *phế cầu* và *E.faecalis*. Chúng có tác dụng tuyệt hảo đối với Haemophilus không sản xuất men bêta - lactamaza, màng não cầu và lậu cầu. Nói chung, hoạt tính chống khuẩn của cacboxypenicillin đối với các chủng E.Coli proteus, salmonella và shigella thì giống ampicillin. Chúng không có tác dụng với klebsiella là vì chúng bị men bêta - lactamaza của các vi khuẩn này phá hủy. Tricacillin có hoạt tính chống các chủng bacteroide trong miệng và ruột mặc dầu cần nồng độ cao hơn để ức chế các enterobacteriaceae.

https://tieulun.hopto.org

Tricarcillin tác dụng hiệp đồng với các aminoglycozid để ức chế P.aeruginosa. Các kháng sinh này ít khi dùng tiêm bắp thịt là vì các nồng độ đỉnh điểm trong huyết thanh không thỏa đáng đối với các bệnh nhiễm trùng mô tế bào do pseudomonas, song chúng cung cấp các nồng độ thỏa đáng trong nước tiểu. Tricacillin được dùng với liều 200 đến 300mg/kg/ngày, chia thành các liều cách 4 hay 6 giờ/lần trong ngày. Tricacillin được bài xuất qua ống thận và tích tụ lại nếu thận bị suy. Là vì thuốc có chứa 4,7 mmol natri, nên tổng liều 12 đến 30g/ngày có thể thúc đẩy suy tim xung huyết. Hạ kali-máu có thể xảy ra là vì phần anion không thể tái hấp thu được sẽ tích lại ở ống thận xa và tạo ra một quá trình trao đổi ion dẫn tới mất kali. Tricacillin và các penicillin khác gắn với các vị trí thụ thể ADP trên các tiểu cầu và ngăn chặn hiện tượng ngưng tập bình thường của tiểu cầu. Thời gian chảy máu kéo dài và các biểu hiện chảy máu trên lâm sàng có thể xảy ra nếu nồng độ các kháng sinh này ở mức cao trong huyết thanh. Tricacillin không được pha chung với dung dịch có aminoglycozid là vì nó kết hợp với aminoglycozid khiến nó trở thành mất tác dụng. Điều này, bình thường ra, không xảy ra trong cơ thể, ngoại trừ có suy thận, khi nồng độ rất cao các penicillin chống trực khuẩn mủ xanh tạo ra phức hợp với các aminoglycozid. Tricacillin đã được chứng minh là hữu ích trong trị liệu viêm phổi do hít tại bệnh viện, trong điều trị người bệnh sốt cao và giảm bạch cầu trung tính, trong điều trị bệnh nhiễm trùng trong khoang bụng và trong điều trị các bệnh nhiễm trùng phụ khoa.

Tại Hoa Kỳ, chỉ có một chế phẩm penicillin chống trực khuẩn mủ xanh dùng uống, gọi là *indanyl penicillin*. Nó là một alpha - carboxy este của carbenicillin mà tự thân nó không có hoạt tính, song được ổn định trong môi trường acid và được hấp thu tương đối tốt tại đường dạ dày-ruột, ở đó nó được thủy phân để tạo ra cacbenicillin tự do. Indanyl cacbenicillin không tạo được các nồng độ thỏa đáng trong huyết thanh hoặc các mô tế bào trong trường hợp nhiễm trùng toàn thân nên chỉ được dùng điều trị các bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu hoặc viêm tuyến tiền liệt mà thôi. Nếu giảm chức năng thận thì các nồng độ kháng sinh này trong nước tiểu có thể thấp hơn và có thể không đủ điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu do trực khuẩn mủ xanh, và phải thay bằng quinolone.

Các ureidopenicillin. Các thuốc nhóm ureidopenicillin như azlocillin mezlocillin và piperacillin, trái với các cacboxypenicillin, là các dẫn xuất của ampicillin trong đó có một chuỗi bên gắn vào nhóm amin trên vị trí cacbon alpha làm tăng các protein gắn penicillin và đi qua các kênh có lỗ thông nhanh hơn của các vi khuẩn gram âm. Ureidopenicillin bị phá hủy bởi các men bêta-lactamaza của tụ cầu vàng, E.Coli, klebsiella và các bacteroides. Azlocillin tác dụng mạnh gấp 4 lần so với tricacillin chống P. aeruginosa và tác dụng kém hơn với các chủng proteus có nhân nidol. Hoạt tính của nó giống ampicillin chống các chủng liên cầu. Thuốc không được hấp thu đường uống nên phải dùng tiêm tĩnh mạch mới tạo được các nồng độ thỏa đáng trong huyết thanh để điều trị các bệnh nhiễm trùng do pseudomonas. Là vì các ureidopenicillin không cho thấy phương trình tuyến tính dược động học, nên các thuốc này phải dùng liều cao cách 6 giờ một lần thay vì 4 giờ như với tricacillin. Azlocillin không tích lũy trong máu, trong trường hợp suy thận, tương tự như đối với tricacillin. Thời gian bán hủy của nó tăng tới một mức tối đa chỉ trong 4 giờ, ngay cả khi có thiểu năng thận, ít cần phải điều chỉnh lượng. Azlocillin ngấm vào dịch não tủy nếu có viêm màng não, song nồng độ chỉ đạt 10% so với nồng độ trong huyết thanh. Thuốc này trước hết được dùng điều trị các bệnh nhiễm trùng do pseudomonas, liều thường dùng là 12 đến 18g trong một ngày.

Mezlocillin là một ureidopenicillin khác tricacillin ở chỗ tác dụng mạnh hơn đối với liên cầu, nhất là cầu khuẩn ruột và nó ức chế chừng 60% *klebsiella pneumoniae* với một nồng độ 16μg/mL; hầu như không một chủng *klebsiella* nào bị tricacillin ức chế cả. Nó cũng có tác dụng mạnh hơn chống *B.fragilis và H.influenzae*. Mezlocillin có tác dụng chống *P.aeruginoza* tương tự như tricacillin. Mezlocillin có thể dùng 6 giờ một lần và chỉ cần giảm liều chút ít nếu chức năng thận giảm. Nó là một penicillin có phổ rộng mà ít làm thay đổi nhất các thời gian chảy máu, song ý nghĩa lâm sàng của điều này thì không được biết. Thuốc kháng sinh này tỏ ra có hiệu lực trong điều trị các bệnh nhiễm trùng hô hấp, tiết niệu, phụ khoa và nhiễm trùng do giải phẫu. Liều thường dùng là 12 đến 18g/ngày cho người lớn.

https://tieulun.hopto.org

Piperacillin có tác dụng tuyệt hảo với các chủng liên cầu, *neisseria*, và *haemophilus* và là thứ penicillin tốt nhất chống trực khuẩn mủ xanh. Giống các acyl ureidopenicillin khác, nó bị men bêta - lactamaza phá hủy. Nó ức chế một số các chủng *klebsiella* và *bacteroides* lây nhiễm tại cộng đồng, song không ức chế được nhóm enterobacteriaeae có chứa men plasmit bêta-lactamaza. Dược lý học của piperacillin ở người tương tự các acyl ureido penicillin khác. Phải dùng tới 12 đến 18g/ngày cách 6 giờ/lần.

Các penicillin khác. Amdinocillin là một penicillin chỉ có tác dụng với các chủng gram âm là vì nó không gắn vào các protein gắn penicillin của các vi khuẩn gram dương. Nó ít có tác dụng với haemophilus và neisseria song cực kỳ tác dụng với *E.Coli*, nhiều chủng *klebsiella, enterobacter* và các chủng *citrobacter*. Tác dụng của nó thay đổi với các chủng *proteus* và không ức chế *pseudomonas* hoặc *bacteroide fragilus*. Amdinocillin tác dụng hiệp đồng với các penicillin khác và đã được sử dụng theo cách này. Amdinocillin không bền vững trong môi trường acid nên không thể cho uống ngoại trừ dưới dạng pivolyl ester được hấp thu tốt và được thủy phân ngay tức thì và giải phóng các hợp chất tự do.

Những phản ứng bất lợi với penicillin. Các phản ứng bất lợi chính của các penicillin là các phản ứng tăng mẫn cảm, từ các ban nhẹ đến phản ứng phản vệ tức thì. Các phản ứng phản vệ và các phản ứng mày đay nổi nhanh là do kháng thể IgE. Người bệnh nào hay có những phản ứng như vậy thì không nên dùng penicillin. Sốt do thuốc hay gặp với tất cả các penicillin. Các phản ứng phụ đường ruột do penicillin gây ra là tiêu chảy hoặc các đợt viêm ruột non - ruột già, một số là do tăng sinh *clostridium difficile*. Giảm bạch cầu trung tính, rối loạn chức năng tiểu cầu, và thiếu máu tiêu huyết thấy xuất hiện sau khi dùng tất cả các loại penicillin. Tăng nhẹ men SGOT thường hay xảy ra nhất với oxcacillin, nafcillin hoặc carbenicillin. Các phản ứng phụ thần kinh dưới dạng co giật sẽ xuất hiện nếu penicillin G tiêm liều cao các bệnh nhân bị giảm chức năng thận.

Độc tính đối với thận biểu hiện từ viêm mạch máu dị ứng tới viêm thận kẽ phần lớn xảy ra với methicillin, song biến chứng này có thể xảy ra với tất cả các penicillin.

CÁC CEPHALOSPORIN. Cephalosporin khác penicillin ở chỗ có một vòng dihydrothiazin thay vì vòng thiazolidin nằm thành phần hợp nhất với vòng bêta -lactam bốn thành phần. Vì lý do cấu trúc bên ngoài của chúng nên có cephalosporin đã được sửa đổi về mặt hóa học để tạo ra các hợp chất có các thuộc tính khác nhau về vi sinh học và dược lý học. Người ta thường chia các cephalosporin thành cái gọi là các thế hệ. Trong một nhóm cephalosporin đặc thù nào đó, có thể có những khác biệt rõ trong hoạt tính vi sinh học và các thuốc tính dược lý học giống penicillin, các cephalosporin ức chế quá sinh sinh tổng hợp vỏ tế bào và đều có tác dụng diệt khuẩn.

Cephalosporin thế hệ thứ nhất. Cephalosporin thế hệ thứ nhất gồm một số chế phẩm chỉ có thể dùng tiêm và một số có thể uống. Các thuốc tiêm là cephalotin, cephapirin, cefazolin và cepharadine. Các dạng uống gồm: cephalexin, cephadin, cafadroxil và cefactor. Các cephalosporin thế hệ thứ nhất ức chế các liên cầu nhóm A, B, C và G và phần lớn nhóm liên cầu xanh. Chúng có tác dụng với phế cầu, tụ cầu vàng và tụ cầu ngoài da. Trong số các enterobacteriaceae thì E.coli, P.mirabili, và klebsiella là các chủng bị ức chế. Không có thứ nào trong thế hệ thứ nhất này lại ức chế được các chủng serratia, enterobacter, proteus sinh nidol, P.aeruginosa hoặc B.fragilus. Chỉ có *cefactor* mới có thể được xem là có tác dụng điều trị haemophilus; Trong thế hệ này, không có chế phẩm nào có tác dụng với các chủng neisseria cả, mặc dầu tất cả đều có tác dụng ức chế phần nào đối với các chủng này in vitro.

Tại một số bệnh viện, có tới 20 đến 30 phần trăm các chủng E.coli và klebsiella tỏ ra nhờn các cephalosporin thế hệ thứ nhất. Tuy vậy, một trong số này là *cefazolin* vẫn tiếp tục được sử dụng. Cefazolin có một thời gian bán hủy chừng 2 giờ nên có thể hoặc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Nó tích lũy trong cơ thể nếu chức năng thận giảm và thậm chí trong trường hợp này liều lượng cũng phải điều chỉnh. Bình thường ra, kháng sinh này được dùng với liều 0,5g đến 1g, 8 giờ một lần. Cefazolin đã tỏ ra có hiệu lực trong điều trị các bệnh nhiễm trùng hô hấp, ngoài da và đường tiết niệu, và điều trị viêm nội tâm mạc do liên cầu mủ xanh ở người bệnh dị ứng với penicillin. Nó cũng là liệu pháp thích hợp đối với viêm tủy xương do tụ cầu. Cefazolin còn là

https://tieulun.hopto.org

một kháng sinh hữu ích trong dự phòng lúc tiến hành giải phẫu chỉnh hình, giải phẫu lắp van tim và các phẫu thuật dạ dày-ruột. Cephalotin và cephapirin có thời gian bán hủy là 4 giờ và trong cơ thể được chuyển thành các dẫn chất khử acetyl có hoạt tính kém hơn. Các thuốc này phải được dùng 4 giờ một lần.

Cả *cephalexin* lẫn *cephradin* đều được hấp thu tốt sau khi uống, tạo ra các nồng độ đỉnh điểm trong máu từ 15 đến 20 μg/mL, sau một liều dùng 0,5g. Mặc dầu các cephalosporin này tác dụng kém với tụ cầu vàng so với cephalosporin dạng tiêm thế hệ thứ nhất, song các nồng độ trong huyết thanh và mô tế bào là đủ để điều trị nhiều bệnh nhiễm trùng nhẹ do tụ cầu ở những người bệnh dị ứng penicillin. Cả hai thứ kháng sinh này đều có thời gian bán hủy là 1 giờ nên thường được tiêm 3 hay 4 lần trong ngày. Các kháng sinh này được bài xuất hoàn toàn trong nước tiểu, tạo ra các nồng độ cao ức chế các vi khuẩn thường gặp gây nhiễm trùng tiết niệu.

Cefadioxil là một dẫn chất parahydroxy của cephalexin có thời gian bán hủy dài hơn, nên được dùng 2 lần trong ngày. Mặt khác, hoạt tính chống nhiễm khuẩn của nó giống cefalexin.

Cefactor đã thể hiện công dụng của mình trước hết trong điều trị các bệnh nhiễm trùng hô hấp trẻ em do *H.influenzae* hay các vi khuẩn nhạy cảm khác gây ra. Nó là một kháng sinh ổn định một phần với men bêta - lactamaza, song nồng độ trong dịch ở tai cũng đủ dễ tiêu diệt *H.influenzae* tạo ra men bêta - lactamaza. Kháng sinh này không được dùng cho các bệnh nhiễm trùng nặng do các chủng sinh men bêta - lactamaza gây ra và không có tác dụng trong các bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu do các chủng *E.coli* và *klebsiella* sinh men bêta -lactamaza gây ra.

Cephalosporin thế hệ thứ hai. Các cephalosporin thế hệ thứ hai có lẽ không nên xếp vào một nhóm là vì các thành phần trong nhóm này khác nhau rõ rệt về các thuộc tính kháng khuẩn và dược lý học. Chúng thường được dùng nhiều nhất bằng tiêm tĩnh mạch; chỉ có cefaroxim là dùng uống mà thôi. *Cefamandole* có tác dụng tuyệt hảo với các chủng liên cầu và tụ cầu, ngoại trừ *E.faecalis*. Nó tác dụng mạnh hơn các cephalosporin thế hệ thứ nhất đối với *E.coli* và *klebsiella* và hoạt tính gia tăng với *H.influezae*. Nó bị phá hủy bởi men bêta-lactamaza của một số chủng gram âm, và không có tác dụng với bacteroide hoặc *pseudomonas*. Cefamandol có một thời gian bán hủy tương đối ngắn, khoảng 0,7 giờ nên phải tiêm 4 đến 6 giờ một lần liều 1 đến 2g. Kháng sinh này không tạo ra các nồng độ thỏa đáng trong dịch não tủy và không nên dùng cho những người bệnh nghi viêm màng não. Vì độc tính với thận cao, kháng sinh này ít được dùng và được thay bằng các cephalosporin khác.

Cefuroxime là một cephalosporin không bị men bêta - lactamaza phá hủy, nó ức chế phần lớn các chủng liên cầu và tụ cầu, *H.influenzae*, *lậu cầu* sinh men penicillinaza, và các enterobacteriaceae tạo ra bêta - lactamaza. Nó không có tác dụng với *E.faecalis*, *bacteroide fragilus*, hoặc *trực khuẩn mủ xanh*. Cefuroxime có một thời gian bán hủy chừng 1,5 giờ, cho phép dùng các liều cách nhau 8 giờ. Nó thấm vào dịch não tủy với nồng độ đủ điều trị viêm màng não do *H.influenzae*, *phế cầu* và *màng não cầu*. Các nồng độ trong dịch não tủy không đủ để điều trị viêm màng não do *E.coli* hoặc *klebsiella*. Cefuroxime đã được dùng trong trị liệu các bệnh nhiễm trùng hô hấp, các bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu. Nó còn có thể được dùng trong trị liệu viêm màng não ở trẻ em và thanh niên. Cefuroxime acetyl là một dạng uống dùng cho các bệnh nhiễm trùng hô hấp, nhất là các trường hợp nghi do *H.influenzae* sinh men bêta - lactamaza và cho các bệnh nhiễm trùng ngoài da.

Cefonoxid là một cephalosporin có cấu trúc gần giống cefamandole. Tuy vậy, việc thay thế một nửa khác nhau tại vị trí 3 của vòng dihydrothiazin đã cung cấp thành phần có một thời gian bán hủy chừng 4 đến 5 giờ. Hoạt tính của cefonoxid tương tự hoạt tính cefamandole và cefunoxime, ngoại trừ tác dụng kém chống *tụ cầu vàng*. Cefonoxid đã được dùng với liều độc nhất hàng ngày tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch để điều trị các bệnh nhiễm trùng hô hấp, ngoài da, và tiết niệu do các vi khuẩn nhạy cảm. Kháng sinh này nên được sử dụng điều trị các bệnh nhiễm trùng màng não.

Cefoxitin là một cephalosporin có một nhóm methoxy gắn chặt vào vòng bêta - lactam tạo ra một sức đề kháng tuyệt hảo chống men bêta - lactamaza, song tác dụng lại giảm đối với các vi khuẩn gram

https://tieulun.hopto.org

đương như tụ cầu chẳng hạn. Cefotixin ức chế phần lớn các tụ cầu ở nồng độ 2 - 4 μg/mL, và *phế cầu* bị ức chế ở nồng độ tương tự. Nó không có tác dụng với *E.faecalis*. Cefotixin ức chế các chủng *E.Coli* và *klebsiella* nhờn với các cephalosporin thế hệ thứ nhất. Nó thiếu hoạt tính với các chủng *enterobacter* và *citrobacter* và không ức chế *pseudomonas*. Cefotixin có tác dụng tốt với *B.fragilis*, ức chế 85% các chủng phân lập từ người bệnh với nồng độ 16 đến 32μg/mL, dễ dàng đạt được ở người. Cefotixin có một chu kỳ bán hủy chừng 0,8 giờ. Nó không tạo được các nồng độ thỏa đáng trong dịch não tủy. Thuốc sẽ tích lũy nếu có giảm chức năng thận thành thử phải điều chỉnh liều lượng. Cefotixin đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh nhiễm trùng trong khoang bụng do hỗn hợp các vi khuẩn ưa khí với kỵ khí, và trong điều trị các bệnh nhiễm trùng phụ khoa. Cefotixin phối hợp với doxycycline có tác dụng điều trị bệnh viêm vùng chậu nhỏ. Cefotixin còn được dùng dưới dạng tiêm để dự phòng trong giải phẫu ruột kết, nhất là ở những bệnh nhân không thể dự phòng bằng cách cho uống được.

Cephalosporin thế hệ thứ ba. Các cephalosporin thế hệ thứ ba có thể chia thành nhiều nhóm. Nhóm thứ nhất là các aminothiazolyl iminomethoxy cephalosporin gồm cefotaxim, ceftizoxim, cefmenoxim và ceftriaxin. Các kháng sinh này có tác dụng tuyệt hảo, với *liên cầu dung huyết* và *phế cầu*, ức chế các chủng này ở nồng độ <0,1μg/mL. Chúng không ức chế được *E.faecalis*. Các thành phần này có hoạt tính mạnh với *H.influenzae*, *màng não cầu*, và *lậu cầu*. Kể cả các chủng sản xuất men bêta - lactamaza. Vì lý do ái lực cao của chúng đối với các protein gắn penicillin nên các thành phần này ức chế phần lớn các chủng enterobacteriaceae ở nồng độ dưới 4,0μg/mL, mặc dầu có một số chủng *enterobacter* và *citrobacter* nhờn các kháng sinh này. Bốn kháng sinh này không cho thấy có đủ hoạt tính chống lại *trực khuẩn mủ xanh* và *Acinetobacter*.

Cefotaxim có thời gian bán hủy chừng 1 giờ và khi chuyển thành một dẫn chất khử acetyl có thời gian bán hủy chừng 1,6 giờ. Mặc dầu dẫn chất khử acetyl tác dụng không bằng sản phẩm gốc song nó lại tác dụng mạnh hơn phần lớn các cephalosporin thế hệ hai và tác dụng hiệp đồng với kháng sinh gốc để ức chế một số vi sinh vật. Cefotaxim tạo ra các nồng độ trong dịch não tủy trong phạm vi từ 1 đến 30μg/mL, tùy thuộc mức độ viêm và liều dùng. Nó đã được chứng minh là có hiệu lực trong điều trị viêm màng não do liên cầu nhóm B, *E.coli*, *H.influenzae*, *màng não cầu*, *phế cầu* và *klebsiella*. Mặc dầu cefotaxim có một thời gian bán hủy tương đối ngắn song hoạt tính mạnh của nó và sự hiện diện của một sản phẩm chuyển hóa có tác dụng điều trị chỉ ra rằng có thể dùng 8 giờ một lần trong phần lớn các bệnh nhiễm trùng, ngoại trừ những bệnh nhân sốt có giảm bạch cầu trung tính.

Ceftizoxim có một thời gian bán hủy tương đối dài hơn cefotaxim ở mức 1,6 giờ nên có thể dùng 8 đến 12 giờ một lần trong phần lớn các bệnh nhiễm trùng.

Ceftriaxon khác các thành phần nói trên ở chỗ có thời gian bán hủy là chừng 7 giờ ở người bình thường. 60% ceftriaxon được thanh lọc qua thận, và phần còn lại được thải qua đường mật. Mặc dầu 95% ceftriaxon gắn với các protein huyết thanh song nó vẫn tạo ra được các nồng độ cao trong huyết thanh khiến lượng thuốc tự do đủ ức chế phần lớn các vi khuẩn gram dương và gram âm, ngoại trừ *E.faecalis*, *pseudomonas* và các *bacteroides*. Ceftriaxon ngấm vào dịch não tủy và bị loại khỏi dịch não tủy cực kỳ chậm. Các nồng độ cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu đối với phần lớn các vi khuẩn gây viêm màng não có thể đạt được 24 giờ sau khi tiêm một liều duy nhất. Ceftriaxon đã được dùng một hoặc hai lần trong ngày để điều trị nhiều loại bệnh nhiễm trùng và có khả năng chỉ tiêm một lần trong ngày vào bắp thịt trong điều trị tại nhà để bổ sung cho điều trị khởi đầu tại bệnh viện.

Moxalactam là một oxacephalosporin với phân tử oxy thay thế sunfua trong cấu trúc hai vòng. Kháng sinh này có một nhóm N - Methylthiotetrazol tại vị trí 3 của cấu trúc hai vòng. Cấu trúc này tạo ra hai phản ứng đối nghịch. Phản ứng thứ nhất là phản ứng disulfuram nếu có uống rượu. Sở dĩ có phản ứng này là do tác động với men alcohol deshydrogenaza và do tích lũy acetaldehyde. Phản ứng thứ hai là giảm prothrombin máu xảy ra có liên quan đến sự tạo thành nhị hợp của N-methylthiotetrazol ảnh hưởng đến quá trình sản xuất vitamin K. Moxalactam được dùng với liều trên 4g/ngày cũng sẽ gây rối loạn chức năng tiểu cầu là do tác dụng của nó đến các thụ thể ADP trên các tiểu cầu. Vì

https://tieulun.hopto.org

lý do các yếu tố này nên người bệnh nào dùng moxatactam phải dùng thêm vitaminK ít nhất hai lần trong tuần, và phải đánh giá chức năng tiểu cầu bằng thời gian chảy máu. Vì phải quan tâm tới vấn đề chảy máu nên việc dùng moxalactam bị hạn chế tại Hoa Kỳ.

Cefotetan là một 7-alpha- methoxy cephalosporin có hoạt tính in vitro tương tự cefoxitin chống lại các vi khuẩn kỵ khí và hoạt tính không bằng aminothiazolyl cephalosporin chống các cầu khuẩn gram dương và các chủng enterobacteriaceae. Kháng sinh này không ức chế các chủng pseudomonas. Cefotetan có một chu kỳ bán hủy chừng 4 giờ nên có thể tiêm 2 hoặc 3 lần trong ngày.

Các cephalosporin có tác dụng chống trực khuẩn mủ xanh. *Cefoperazone* ức chế các chủng enterobacteriaceae và phần lớn các vi khuẩn gram dương, và sẽ ức chế phần lớn các chủng *P.aeruginosa* ở nồng độ dưới 32μg/mL. Nó bị phá hủy bởi một số các chủng *E.coli*, *klebsiella* và *B.fragilis* sản xuất ra men bêta - lactamaza. Cefoperazone gắn vào protein chừng 85%. Sau một liều 2g thì sẽ đạt được các nồng độ đỉnh điểm trong máu là 250 μg/mL. Thời gian bán hủy của thuốc là chừng 2 giờ. Chỉ có 25% cefoperazone là bị loại khỏi cơ thể qua thận; phần còn lại qua đường mật. Cefoperazone được dùng với liều 2g hai lần trong ngày để điều trị các bệnh nhiễm trùng gram dương và gram âm. Liều cao hơn thường được dùng để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng do trực khuẩn mủ xanh là vì cefoperazone chứa một nhóm N-methylthiotetrazole, nên nó có thể gây ra các phản ứng disulfiram và kéo dài thời gian prothrombin. Do vậy phải cho vitamin K mỗi tuần một lần cho những bệnh nhân dùng kháng sinh này. Nó không làm tổn hại chức năng tiểu cầu.

Ceftazidime là một aminothiazolyl cephalosporin có chứa một nhóm propyliminocarboxy có tác dụng tuyệt hảo với trực khuẩn mủ xanh và nhiều chủng *P.cepacia* và *Acinetobacter*. Tác dụng của nó hơi kém cefotaxim đối với các chủng liên cầu và kém bốn tới tám lần đối với *tụ cầu vàng*, song tác dụng tương tự đối với các chủng *enterobactriaceae*. Ceftazidime không có tác dụng với B.fragilis và bị bất hoạt đối với nhiều chủng kỵ khí. Ceftazidime được thanh thải trước hết qua cầu thận và có thời gian bán hủy chừng 1,8 giờ. Nó thấm vào dịch não tủy với các nồng độ đủ ức chế phần lớn các vi khuẩn gây viêm màng não và đã được sử dụng thành công trong điều trị một số bệnh nhân viêm màng não do *Haemophilus*, *neisseria* và thậm chí do cả *trực khuẩn mủ xanh* gây ra. Ceftazidime sẽ tích lũy lại nếu có giảm chức năng thận nên phải điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân thực sự giảm chức năng thận. Ceftazidime đã tỏ ra là một kháng sinh điều trị thành công trong đủ loại các bệnh nhiễm trùng nặng, kể cả viêm phổi, vi khuẩn-máu, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm xương tủy và nhiễm trùng sâu trong da do enterobacteriaceae và trực khuẩn mủ xanh. Nó được dùng rộng rãi để điều trị bệnh nhiễm trùng nghi ngờ ở người bệnh giảm bạch cầu trung tính có sốt, dùng đơn thuần hoặc phối hợp với vancomycin.

CÁC KHÁNG SINH KHÁC CÓ VÒNG BÊTA - LACTAM. Đã thấy xuất hiện một số các kháng sinh mới thuộc họ bêta - lactam. Các kháng sinh này khác nhau xa về các thuộc tính kháng khuẩn và dược lý học.

Imipenem. Imipenem là một carbapenem có hoạt tính tuyệt hảo in vitro với các chủng gram dương ưa khí chẳng hạn như liên cầu tan huyết và *phế cầu*; nó ức chế *E.faecalis*, *tụ cầu vàng*, *tụ cầu ngoài da*, kể cả các chủng sản xuất men bêta - lactamaza và listeria monocytogenes. Phần lớn các enterobacteriaceae bị ức chế bởi nồng độ dưới 1μg/mL, cũng như đối với *H.influenzae* và *lậu cầu*, *trực khuẩn mủ xanh*, kể cả các chủng nhờn penicillin và các aminoglycozid đều bị ức chế bởi nồng độ 1 tới 8μg/mL. *P.cepacia* và *acinetobacter* thì bị ức chế song *P.maltophilin* thì lại nhờn. Imipenem ức chế phần lớn các chủng kỵ khí kể cả *B.fragilis*. Imipenem không được hấp thu sau khi uống do không được bền vững trong dịch vị. Nó được thủy phân trong thận bởi một men peptidaza gọi là men dehydropeptidaza-1, khu trú trên bờ bàn chải của các tế bào ống thận gần. Để khắc phục trở ngại này, người ta dùng cilastatin, một tác nhân ức chế men dehydropeptidaza đồng thời với imipenem.

Imipenem có một thời gian bán hủy tương đối ngắn, chừng 1 giờ. Các liều lượng từ 500mg đến 1g sẽ tạo ra các nồng độ trong huyết tương, nước tiểu đủ ức chế phần lớn các vi khuẩn. Imipenem đã được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn máu, các bệnh

https://tieulun.hopto.org

nhiễm trùng hô hấp, các bệnh nhiễm trùng trong khoang bụng, các bệnh nhiễm trùng xương và khớp, viêm nội tâm mạc và các bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu do các vi khuẩn nhạy cảm với nó và đã nhờn các nhóm bêta - lactam khác và nhờn aminoglycozid. Nôn đôi khi xảy ra sau khi truyền nhỏ giọt quá nhanh. Tác dụng nhiễm độc quan trọng nhất là co giật, xảy ra ở chưa tới 5% số bệnh nhân.

Các monobactam. *Aztreonam* là một kháng sinh có một vòng bêta-lactam chỉ ức chế các vi khuẩn ưa khí gram âm và không ức chế các vi khuẩn gram dương hoặc các khuẩn kỵ khí. Phần lớn các chủng enterobacteriaceae, *haemophilus* và *neisseria*, kể cả các chủng sản xuất men bêta - lactamaza đều bị ức chế bởi nồng độ dưới 1μg/mL. Phần lớn *P.aeruginoza* đều bị ức chế bởi nồng độ 16μg/mL. Aztreonam không được hấp thu sau khi uống. Nó có một thời gian bán hủy từ 1,5 giờ đến 2 giờ và sau khi dùng các liều 1g thì dễ dàng đạt được các nồng độ huyết thanh và nước tiểu trên mức MIC của phần lớn các chủng *enterobacteriaceae* và *pseudomonas*. Nó sẽ tích lũy nếu có suy thận và thời gian bán hủy tăng tới 6 giờ. Kháng sinh này đã được sử dụng để điều trị đủ các bệnh nhiễm trùng nặng do các chủng gram âm gồm *E.coli*, *klebsiella*, *serratia* và *pseudomonas*. Nó đã được sử dụng phối hợp với clindamycin, các penicillin kháng tụ cầu hoặc vancomycin trong các bệnh nhiễm trùng hỗn hợp với tư cách thay thế các aminoglycozid. Aztreonam ngấm vào dịch não tủy, song chỉ một số ít bệnh nhân viêm màng não được dùng kháng sinh này. Thuốc này không phản ứng chéo với penicillin và cephalosporin nên là kháng sinh an toàn đối với các bệnh nhân có dị ứng với các kháng sinh này.

CÁC THUỐC ỨC CHẾ MEN BÊTA - LACTAMAZA. *Clavulanate* là một chất ức chế men bêta - lactamaza mà bản thân nó có hoạt tính tối thiểu kháng vi khuẩn nhưng lại ức chế các men bêta - lactamaza của tụ cầu vàng, nhiều chủng enterobacteriaceae, bacteroids, klebsiella và branhamella. Clavulanate là một thuốc ức chế các men bêta - lactamaza mang tính tự sát. Kali clavulanate được hấp thu tương đối tốt ở đường dạ dày - ruột và có được các nồng độ đỉnh điểm trong huyết thanh gần như đồng thời với amoxicillin dùng phối hợp với nó. Dùng phối hợp clavulanate với amoxicillin (augmentin) không làm hại đến các thuộc tính dược lý của cả hai. Augmentin có thể cho 8 giờ một lần và đã được dùng điều trị các bệnh nhiễm trùng da và các vết thương do súc vật cắn nhiễm các vi khuẩn sản xuất men bêta - lactamaza, bệnh viêm tai giữa do *H.influenzae* và nhiễm trùng tiết niệu do *E.coli* và *Klebsiella* sản xuất ra men bêta - lactamaza. Nó cũng đã được sử dụng trong các bệnh nhiễm trùng sâu ở dưới da do các vi khuẩn kỵ khí và trong các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp trên mà *Branhamella* là một thành phần quan trọng.

Timentin là phối hợp 3g tricacillin với 100 hoặc 200mg clavulanate. Timentin làm tăng hoạt tính của ticacillin đối với tụ cầu vàng, các chủng *Haemophilus*, *Branhamenlla*, *Bacteroide* sản xuất men bêta - lactamaza, và *klebsiella* và nhiều chủng *E.coli* sản xuất men bêta - lactamaza. Timentin đã được dùng điều trị các bệnh nhiễm trùng hô hấp, ngoài da, phụ khoa và trong khoang bụng, viêm xương-tủy và các bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu, và được xem là liệu pháp phối hợp trong điều trị người bệnh giảm bạch cầu trung tính có sốt.

Sulbactam là một acid sulfone penicillanic ức chế các plasmid và ức chế các men bêta-lactamaza thông qua trung gian thể nhiễm sắc bị ức chế bởi clavulamate. Kháng sinh này đã được dùng phối hợp với ampicillin và với các nồng độ sulbactam 8μg/mL và ampicillin 16μg/mL, phần lớn các chủng tụ cầu, *klebsiella*, *haemophilus*, *branhamella*, *E.coli* và các *bacteroids* đều bị ức chế. Sulbactam dặc tính dược động học ở người giống ampicillin. Nó được dùng tiêm tĩnh mạch. Phối hợp ampicillin - sulbactam đã được sử dụng thành công trong điều trị các bệnh nhiễm trùng hô hấp, trong khoang bụng, da, phụ khoa, đường tiết niệu do các vi khuẩn sản xuất men bêta - lactamaza gây ra.

VANCOMYCIN. Vancomycin là một glycopeptid chỉ có tác dụng với các chủng gram dương. Người ta cho rằng nó có tầm quan trọng ngày càng gia tăng bởi lẽ ngày càng xuất hiện nhiều chủng tụ cầu nhờn methicillin và việc thừa nhận viêm ruột kết do *Cl. difficile* có liên quan đến dùng kháng sinh. Vancomycin ức chế quá trình tổng hợp thành tế bào nên có tính diệt khuẩn. Nó có tác dụng chống tất cả các chủng liên cầu tan huyết, nhóm *liên cầu xanh*,

https://tieulun.hopto.org

phế cầu, *L.monocytogenes* và các chủng *corynebacterium* nhờn các kháng sinh bêta-lactam khác. Đối với phần lớn các bệnh nhiễm trùng thì vancomycin được dùng tiêm tĩnh mạch. Nó được loại trừ khỏi cơ thể qua thận và có một thời gian bán hủy chừng 6 giờ ở những người thận hoạt động bình thường. Khi vô niệu thì thời gian bán hủy của nó có thể kéo dài từ 5 đến 9 ngày, và có thể được phát hiện thấy trong huyết thanh lâu tới 21 ngày sau khi tiêm một liều độc nhất 1g. Vancomycin không được hấp thu qua đường dạ dày - ruột. Trong điều trị viêm ruột non - ruột kết, có thể cho uống nhưng không tiêm là vì nó được chế tiết vào ruột. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 1g, người ta thấy các nồng độ đỉnh điểm trong huyết thanh từ 20 đến 125μg/mL, và nếu cho uống sẽ thấy nồng độ từ 100 đến 800μg/mL trong phân.

Vancomycin ít ngấm vào dịch não tủy. Có thể dùng một lần trong một tuần cho những người bệnh suy thận để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng do tụ cầu hoặc liên cầu. Thẩm phân máu không loại trừ được vancomycin. Truyền tĩnh mạch nhanh vancomycin có thể gây ra một hội chứng "người đỏ" do giải phóng histamin có kèm sốt, rét run và ban đỏ khắp người. Phản ứng này có thể được làm dịu đi bằng các thuốc kháng histamin, ví dụ diphenhydramine. Vancomycin còn gây nhiễm độc tai. Độc tính của nó với thận không đáng kể, song nếu dùng đồng thời với một aminoglycozid thì độc tính với thận và tai có thể tăng. Vancomycin là trị liệu ưu tiên đối với các bệnh nhiễm trùng do tụ cầu nhờn methicillin và bệnh viêm nội tâm mạc do E.faecalis ở những bệnh nhân dị ứng penicillin. Vancomycin cũng hữu ích trong dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn ở những người bệnh dị ứng với penicillin, đặc biệt những bệnh nhân có lắp van tim giả.

CÁC AMINOGLYCOZID VÀ SPECTINOMYCIN.

Các kháng sinh aminoglycozid được định nghĩa dựa vào sự có mặt của các đường amin liên kết bởi một glycozid gắn vào một vòng aminocyclitol. Hết thảy các aminoglycozid đều chứa các nhóm amin và các nhóm hydroxyl có vai trò quan trọng trong hoạt tính kháng khuẩn của kháng sinh này, cũng như là các vị trí của sự bất hoạt enzym do các enzym vi khuẩn tạo ra. Độc tính của thuốc đối với tai và thận cũng do các cấu trúc của chúng quyết định. Các aminoglycozid đều có khả năng diệt vi khuẩn là vì chúng gắn chặt vào các protein trong các thể ribosom và làm gián đoạn luồng thông tin di truyền. Sự sửa đổi về mặt enzym của các aminoglycozid do các enzym trong các vi khuẩn mang plasmit sẽ dẫn tới sự bất hoạt của chúng là vì các thành phần này đã bị adenyl-hóa, photphoryl-hóa, hoặc acetyl-hóa không gắn vào các ribosom nữa, không móc nối được với một phân tử protein tạo thuận lợi cho sự tiếp cận với vi khuẩn.

Hoạt tính kháng khuẩn của chúng là ở chỗ ức chế các thành viên của enterobacteriaceae, gồm *E.coli*, klebsiella, serriata, enterobacter, v.v... Gentamicin, tobramycin, amikacin, sisomicin và netilmicin, hết thảy đều ức chế P.aeruginosa nhưng kanamycin thì không. Không có thứ kháng sinh nào trong nhóm này có tác dụng với các chủng kỵ khí như clostridium hoặc bacteroid cả. Chúng không có tác dụng với một nhóm cầu khuẩn gram dương, kể cả phế cầu hoặc liên cầu dung huyết. Các aminoglycozid có tác dụng hiệp đồng với các penicillin để ức chế *E.faecalis* và với các penicilin kháng trực khuẩn mủ xanh (aztreonam, imipenem và cefatazidine) để ức chế pseudomonas. Chúng cũng tác dụng hiệp đồng với naficillin hoặc oxacillin chống tụ cầu vàng.

Các aminoglycocid dễ tan và bền vững trong nước trong môi trường có phạm vi pH rộng song tác dụng kém rõ rệt ở môi trường pH acid và hoạt tính của chúng giảm nếu có mặt các cation hóa trị hai như calci và magiê chẳng hạn. Một môi trường kỵ khí sẽ làm giảm hiệu lực của chúng đối với cả enterobacteriaceae lẫn tụ cầu. Chúng lại bất hoạt bởi các mảnh vụn acid nucleic từ các tế bào thối rữa.

Bình thường ra, các aminoglycozid không hấp thu qua ruột. Tuy vậy, những lượng nhỏ hấp thu được có thể vẫn đủ tạo ra độc tính ở người bệnh giảm chức năng thận rõ rệt. Điều này đặc biệt đúng nếu cho uống neomycin liều cao. Các kháng sinh này có thể được hấp thu nếu dùng tại chỗ nơi các vết bỏng hoặc sau khi tưới vào các ổ loét hay các vết thương khi dùng quá nhiều, do đó có thể gây nhiễm độc tai và thận sau khi dùng tại chỗ như vậy. Các aminoglycozid được hấp thu tốt sau tiêm bắp. Các nồng độ đỉnh điểm trong huyết thanh đạt được 30

https://tieulun.hopto.org

đến 90 phút sau một mũi tiêm bắp, và ở người bình thường với độ thanh thải creatinin>100mL thì thời gian bán hủy của chúng là chừng 2 giờ. Các aminoglycozid được phân bố trong dịch ngoài tế bào và thấm vào các màng dịch phổi, màng bụng và màng hoạt dịch. Chúng không thấm vào dịch não tủy hoặc vào mắt. Những nồng độ cực kỳ cao thường có ở trong mô tế bào vỏ thận và tồn tại ở đó cho tới nhiều tuần sau một đợt điều trị. Hết thảy các aminoglycozid đều bị loại trừ khỏi cơ thể bằng cơ chế lọc cầu thận. Các kháng sinh này không được chuyển hóa nên sự bài xuất qua đường mật là không đáng kể. Với tất cả các aminoglycozid đều thấy có một tình trạng tích lũy đáng kể nếu có giảm chức năng thận.

Thời gian bán hủy của thuốc nếu vô niệu, sẽ là 35 đến 50 giờ. Nồng độ trong nước tiểu ở người bình thường cao gấp 25 đến 100 lần nồng độ huyết tương. Tuy vậy, nếu có giảm chức năng thận thì chỉ một lượng nhỏ kháng sinh thải qua nước tiểu mà thôi.

Những tính chất dược động học của các aminoglycozid ở trẻ em và người già khác hẳn người lớn trẻ tuổi lành mạnh. Mặc dầu sự phân bố thể tích ở người già tương tự như người trẻ song các thời gian bán hủy dài hơn nhiều do giảm chức năng cầu thận. Chức năng lọc cầu thận ở người già có thể không nhất thiết được phản ánh qua nồng độ creatinin huyết thanh cao hơn vì lý do mức sản xuất creatinin giảm trong nhóm này. Do vậy, điều quan trọng là bao giờ cũng phải dùng một phép tính độ thanh lọc creatinin để ước lượng thời gian bán hủy của một aminoglycozid ở người già. Phương trình do Crockoft và Gault đề xuất để tính các nồng độ aminoglycozid có thể như sau:

$$C_{CT}(\text{phút}) \quad \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{thể trạng (kg)}}{C_r\ (\text{mg/dL}) \times 72}$$

Ở những người béo phì, thể tích phân bố các aminoglycozid là chừng 75 phần trăm của người bình thường. Khi tính toán liều lượng, điều này cần được xem xét. Ngược lại, ở những người thiếu dinh dưỡng protein thật sự thì thể tích phân bố có thể lớn hơn thành thử phải đem thể trạng toàn phần nhân với 120 phần trăm so với người bệnh bình thường.

Khi khởi sự liệu pháp dùng aminoglycozid, thì phải dùng một liều tấn công để đạt được một nồng độ điều trị trong huyết thanh càng sớm càng tốt. Các nồng độ huyết thanh hợp lý, 30 đến 60 phút sau liều đầu tiên, là từ 5 đến 10μg/mL đối với gentamicin, tobramycin, netilmicin và sisomicin, và từ 20 đến 40μg/mL đối với kanamycin và amikacin. Một liều tấn công 2mg/kg đối với gentamicin, tobramycin và netilmicin và một liều tấn công 8mg/kg đối với amikacin là thỏa đáng. Liều tấn công là như nhau bất luận sự loại trừ có bị thận làm ảnh hưởng hay không. Là vì các liều tấn công là tương đối lớn nên phải tiêm tĩnh mạch trong 20 đến 30 phút để tránh nguy cơ gây nhiễm độc thần kinh cơ. Ở những người có mức thanh thải creatinin>80mL/phút, thì một liều 1,5 đến 2mg/kg gentamicin, tobramycin hoặc netilmicin 8giờ một lần hoặc 5mg/kg amikacin 8giờ một lần sẽ tạo ra các nồng độ tối đa thỏa đáng. Liều aminoglycozid hằng ngày phải giảm bớt ở các bệnh nhân có rối loạn chức năng thận. Có một cách đơn giản tính tổng liều hàng ngày là tính độ thanh lọc creatinin của người bệnh dựa vào tuổi, giới, thể trọng và creatinin huyết thanh. Độ thanh lọc các aminoglycozid có liên quan tuyến tính với độ thanh lọc creatinin. Do vậy, tỷ số thanh lọc creatinin của người bệnh với một độ thanh lọc creatinin bình thường xấp xỉ bằng độ thanh lọc aminoglycozid. Một người có độ thanh lọc creatinin 30mL/phút hoặc 30 phần trăm sẽ phải nhận 30 phần trăm liều thông thường mỗi ngày. Thay vì 4,5 đến 6mg/kg mỗi ngày, liều lượng giờ đây phải giảm còn 1,5 đến 2mg/kg trong ngày. Liều này có thể cho hoặc như một liều giảm tối thiểu tại mỗi khoảng thời gian đều đặn 8 giờ, hoặc có thể tổng liều dùng theo các khoảng thời gian lâu hơn. Các nồng độ aminoglycozid dự toán sẽ cho các liều lượng hợp lý song vẫn phải định lượng các nồng độ trong máu, tối đa và tối thiểu, và theo đó mà điều chỉnh liều lượng.

Độc tính của aminoglycozid. Hết thảy các aminoglycozid đều có độc tính giống nhau. Tính tăng mẫn cảm là quá hiếm song tất cả các kháng sinh này đều cùng gây ra một độc tính như nhau đối với thận. Độc tính ban đầu đối với thận là suy thận không thiểu niệu. Có một tình trạng mất năng lực cô đặc nước tiểu, có protein và trụ trong nước tiểu và đái ra enzym do thận. Tiếp theo là creatinin huyết thanh và nitơ urê-máu tăng. Độc tính đối với

https://tieulun.hopto.org

thận dính liu tới các tế bào ống thận gần. Các yếu tố nguy cơ gây độc tính là tuổi già, giảm huyết áp đồng thời lúc bắt đầu liệu pháp aminoglycozid, cùng lúc dùng các thuốc khác gây độc cho thận, và có lẽ, có bệnh gan đồng thời. Độc tính của aminoglycozid thường nhẹ và có thể hồi phục. Tuy vậy, nó vẫn có thể gây suy thận và thậm chí cần tiến hành thẩm phân. Vì lý do này điều mấu chốt là phải theo dõi các nồng độ aminoglycozid trong máu ở những bệnh nhân dùng thuốc. Nhiễm độc tai có thể tập trung vào ốc tai hoặc tiền đình. Cơ chế gây nhiễm độc là sự hủy hoại các tế bào lông rung bên trong bộ phận Corti hoặc các tế bào trong mào hình bóng. Một khi các tế bào này bị tổn thương rồi thì chúng không thể tái tạo được nữa. Có tới 3 đến 5 phần trăm số người bệnh dùng thuốc có thể phát hiện được nhiễm độc tai. Mặc dầu ù tai hay một cảm giác tại bị đút nút có thể diễn ra trước khi mất sức nghe song đó không phải là một chỉ dẫn hữu ích về thương tổn thính giác. Là vì các âm sắc cao ngoài phạm vi các âm sắc nói chuyện bình thường bị ảnh hưởng trước hết nên nhiễm độc tai có thể không được cảm nhận ngay từ đầu. Các hình thái nhiễm độc ít gặp hơn do các kháng sinh này gây ra là sự phong tỏa thần kinh-cơ và kém hấp thu. Có bằng chứng cho rằng dùng tổng liều trong ngày một lần duy nhất cho những người bệnh không giảm bạch cầu trung tính sẽ tạo ra một đáp ứng tương tự mà ít bị nhiễm độc.

Từng loại aminoglycozid.

Streptomycin được dùng điều trị các bệnh lao có chọn lọc (mỗi tuần tiêm 2 lần), bệnh tularemia, dịch hạch và bệnh do brucella. Nó được dùng trong điều trị bệnh viêm nội tâm mạc do E. faecalis hoặc liên cầu xanh, miễn là chủng này nhạy cảm với nồng độ dưới 2000μg/mL.

Neomycin hiện nay được sản xuất dưới dạng uống trong giải phẫu đường ruột, phối hợp với erythromycin hoặc metronidazol.

Kanamycin đã được thay thế bằng các aminoglycozid khác.

Gentamicin vẫn còn giữ vị trí hàng đầu trong điều trị các bệnh nhiễm trùng gram âm, nhất là vì lý do tương đối rẻ.

Tobramycin tác dụng mạnh hơn gentamicin chống P.aeruginoza và tác dụng kém hơn chống các chủng serratia. Hiệu quả lâm sàng của nó tương đương gentamicin, song có một số bằng chứng nói rằng tobramycin có phần ít gây nhiễm độc thận hơn gentamicin.

Amikacin chắc là bị bất hoạt kém hơn bởi các enzym kháng thông qua vai trò plasmit và nên được dùng nhất là trong các trường hợp chắc có tình trạng nhờn aminoglycozid.

Netilmicin là một dẫn chất của gentamicin ít độc hơn với thận và tai. Đối với pseudomonas, tác dụng của nó kém gentamicin hoặc tobramycin, song nó ức chế một số chủng E.coli, klebsiella và serratia nhờn gentamicin và tobramycin.

Spectinomycin là một kháng sinh có vòng amino cyclitol đã được dùng với liều duy nhất 2g tiêm bắp để điều trị lậu cầu do các chủng sản xuất ra penicillinaza. Thuốc này đã được thay thế bởi các thành phần như ceftriaxone có thể dùng với liều 125 đến 250mg tiêm bắp để điều trị các chủng lậu cầu sản xuất men penicillinaza.

CÁC TETRACYCLIN. Tetracyclin là các tác nhân kìm khuẩn tức là ức chế quá trình sinh tổng hợp protein. Bằng cách gắn vào thể ribo 30s, chúng ngăn cản việc gắn của aminoacyl TRNA. Hiện tượng nhờn tetracyclin là do quá trình tổng hợp một protein thông qua vai trò trung gian plasmit khiến thuốc "bị tuôn ra". Vi khuẩn nhờn tetracyclin ít gắn với thuốc hơn: cái gì ngấm vào được thì lại bị bật ra bởi một quá trình tùy thuộc năng lượng chúng ức chế nhiều chủng gram dương và gram âm và có tác dụng chống lại các vi khuẩn quan trọng khác, kể cả rickettsi, *chlamydia* và *mycoplasma*. Chúng ức chế cả nấm *actinomyces*, song không ức chế nocardia. Hiện tượng nhờn tetracyclin đã thấy bộc lộ trong nhiều chủng. Một số chủng *phế cầu* và *liên cầu sinh mủ* nhờn tetracyclin. Nhiều tụ cầu nhờn tetracyclin cũng như nhiều chủng đường ruột như *shigella* chẳng hạn. Nói chung, các vi khuẩn nào đã nhờn một tetracyclin nào đó thì sẽ nhờn tất cả các thành viên trong nhóm. Có thể chia các tetracyclin thành ba nhóm dựa vào dược lý học. Nhóm có tác dụng ngắn gồm tetracyclin, clotetracyclin và oxytetracyclin.

https://tieulun.hopto.org

Nhóm có tác dụng ngay tức thì gồm demeclocyclin và methacyclin. Các tetracyclin không hấp thu được hoàn toàn ở đường ruột, và sự hấp thu thuốc gia tăng nếu uống lúc đói, hấp thu giảm do sữa, các sản phẩm sữa và các thuốc chống acid có chứa magiê và chế phẩm sắt. Hiện tượng gắn tetracyclin vào các protein huyết tương thay đổi tùy typ thuốc. Chúng ngấm vào dịch não tủy, song các nồng độ thì không đủ điều trị viêm màng não. Là vì các kháng sinh này vượt qua rau thai, nên không được cho các phụ nữ có thai dùng vì chúng bị kẹt lại trong các cấu trúc xương và răng có thể gây ra các dị thường. Người ta thấy các nồng độ cao của thuốc trong đường mật, và có một tuần hoàn gan-ruột có ý nghĩa. Minocyclin được bài xuất trong nước bọt và nước mắt tạo ra các nồng độ kháng khuẩn trong khu vực miệng họng; vì lý do đó, thuốc được dùng để dự phòng bệnh màng não. Tuy vậy, vì minocyclin có thể gây nhiễm độc tiền đình nên đã được thay thế bằng rifampin. Ngoại trừ doxycyclin và clotetracyclin, còn thì các tetracyclin đều được thải trừ khỏi cơ thể trước hết qua thận. Nếu có suy thận, thời gian bán hủy của tất cả các tetracyclin, ngoại trừ hai thứ này, đều gia tăng đáng kể.

Các tetracyclin có thể gây ban đỏ ngoài da, nhất là tại các chỗ hở. Ảnh hưởng tiêu hóa gồm buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Tiêu chảy có thể do nhiễm độc trực tiếp niêm mạc tiêu hóa, hoặc do viêm ruột kết màng giả. Nhiễm độc nặng ở gan đã từng xảy ra khi dùng điều trị dài ngày với liều cao, nhất là ở phụ nữ có thai. Ở một số người bệnh, thường là thiểu lực, có thể có các hậu quả dị hóa protein, sút cân và ứ đọng nitơ. Hậu quả của tetracyclin đối với vi khuẩn chí đường ruột là có thể kéo dài thời gian prothrombin.

Tetracyclin ít khi được chọn làm kháng sinh ưu tiên trong phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn trong số đông đảo các kháng sinh hiện có. Có các chỉ định đặc hiệu các kháng sinh này. Trong các bệnh nhiễm trùng do ricketsia như bệnh sốt vùng núi đá, sốt ricketsi chẳng hạn, tetracyclin vẫn là kháng sinh ưu tiên. Chúng là các kháng sinh ưu tiên trong điều trị các bệnh nhiễm trùng lây qua đường sinh dục do chlamydia và hữu ích trong điều trị các bệnh nhiễm trùng do *Mycoplasma*. Tetracyclin được chứng minh là có hiệu lực trong điều trị bệnh Lyme ở người lớn, bệnh do brucella, sốt tái phát do Borrelia và phối hợp với streptomycin để điều trị dịch hạch có biến chứng. Chúng còn được chứng minh là có hiệu lực trong điều trị các bệnh nhiễm trùng do nấm *actinomyces* và trong các bệnh nhiễm trùng do *Pasteurella multocida* ở những người bệnh có dị ứng penicillin. Tetracyclin đã được dùng trong một số hội chứng như trứng cá, các đợt vụng phát nhiễm khuẩn của viêm phế quản, hội chứng kém hấp thu và bệnh viêm xoang. Nó không phải là kháng sinh ưu tiên điều trị các bệnh nhiễm trùng do liên cầu hoặc phế cầu hoặc các nhiễm trùng kỵ khí trong khoang bụng.

CLORAMPHENICOL. Cloramphenicol gắn vào các thể ribo 50s ức chế sự tạo thành cầu peptit. Nó có tác dụng kìm khuẩn. Nhờn là do thuốc bị acetyl-hóa bởi men cloramphenicol transacetylaza qua vai trò trung gian plasmit. Acetyl-hóa nhóm OH của cacbon vị trí C-1 ngăn chặn việc gắn vào các thể ribo. Cloramphenicol cực kỳ có tác dụng với các vi khuẩn ưa khí và kỵ khí, *ricketsia, chlamydia, mycoplasma* và *xoắn khuẩn*. Các vi khuẩn thường gặp nhất gây viêm màng não ở trẻ em, *H.influenzae*, *phế cầu* và *màng não cầu* nhạy cảm mạnh với kháng sinh này và phần lớn các *bacteroid* bị kháng sinh này ức chế.

Cloramphenicol được hấp thu tốt ở đường ruột. Sau khi uống các nồng độ trong máu cao hơn so với tiêm tĩnh mạch là vì dạng cloramphenicol succinat ester có trong chế phẩm tiêm tĩnh mạch không được thủy phân hoàn toàn trong cơ thể. Cloramphenicol được chuyển hóa trong gan, ở đó nó liên kết với acid glycuronic và được thận bài xuất dưới một dạng bất hoạt. Nó khuyếch tán tốt vào nhiều mô tế bào và các dịch cơ thể và tạo ra các nồng độ tuyệt hảo trong dịch não tủy và mô tế bào não. Nếu có bệnh thận thì thời gian bán hủy của thuốc không tăng đáng kể. Ngược lại ở người có bệnh gan, các nồng độ trong huyết thanh có thể làm tăng các nồng độ khả dĩ ngăn chặn hoạt động của tủy xương.

Độc tính quan trọng nhất của cloramphenicol là đối với tủy xương. Chừng 1:25000 bệnh nhân dùng thuốc

https://tieulun.hopto.org

sẽ xuất hiện thiếu máu bất sản tủy. Đây là một phản ứng không tiên đoán được và là phản ứng đặc ứng. Còn có một tình trạng thiếu máu và giảm bạch cầu có thể đoán trước được liên quan đến liều dùng nếu nồng độ trong máu trên 25μg/mL. Độc tính này có thể đảo ngược được nếu ngừng thuốc. Cloramphenicol không được dùng cho trẻ sơ sinh là vì trẻ không có khả năng liên hợp với thuốc và độc tính xuất hiện là do nồng độ quá cao của thành phần tự do.

Tại Hoa Kỳ, cloramphenicol hiện nay ít được dùng. Các cephalosporin thế hệ mới ngấm vào dịch não tủy và tạo ra các nồng độ có hiệu lực với nhiều chủng gây bệnh. Hiện có sẵn metronidazole, clindamycin, cefoxilin và imipenem để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng do *B.fragilis*. Nhiều chủng *S.typhi* nhờn cloramphenicol nên phải dùng các kháng sinh khác như trimethoprim - sulfamethoxazol hoặc ciprofloxacin.

Cloramphenicol tương tác với khá nhiều thuốc khác. Nó kéo dài thời gian bán hủy của tolbutamide, clorpropamide, phenytion và warfarin bằng cách ức chế các enzym tiểu thể của gan.

ERYTHROMYCIN. Erythromycin là một kháng sinh macrolide tác động trước hết theo một cách kìm khuẩn bằng cách gắn vào các thể ribo 50s và ngăn ngừa quá trình chuyển peptidyl và chuyển vị. Nhờn là do methyl-hóa hai adenin nucleotid trong thành phần 2s của 505 ARN. Hiện tượng kháng thuốc bình thường ra bị trấn áp trong các vi khuẩn không nhờn thuốc và được khởi phát nếu có hiện diện một plasmid. Erythromycin ức chế *liên cầu sinh mủ, phế cầu, clostridium, listeria, treponema* và một số chủng cầu khuẩn kỵ khí và bacteroid trong miệng. Nó có tác dụng với viêm phổi do *Mycoplasma* và *legionella gây viêm phổi*.

Erythromycin được dùng bằng đường uống hay tiêm tĩnh mạch. Hiện có một số chế phẩm erythromycin khác nhau. Erythromycin dạng este và muối thì bền vững hơn trong môi trường acid. Các dạng erythromycin oazo và ethyl succinat được hấp thu tốt hơn nếu uống lúc đói. Dạng stearic được hấp thu tốt hơn nếu uống trong bữa ăn. Muối estolic liên quan với viêm gan ứ mật nhiều hơn các dạng khác. Thời gian bán hủy bình thường của erythromycin là 1,5giờ, nên các nồng độ huyết thanh đáng kể được duy trì ít nhất 6giờ. Do vậy, trong một số bệnh nhiễm trùng như viêm họng do liên cầu có thể dùng thuốc hai lần trong ngày. Ở những người bệnh vô niệu, nói chung không cần thiết phải giảm liều.

Erythromycin là một trong các kháng sinh an toàn nhất, và những phản ứng bất lợi cực kỳ ít gặp ngoại trừ viêm gan ứ mật. Phản ứng phụ hay gặp là cảm giác khó chịu vùng thượng vị và buồn nôn. Mất thính lực xảy ra nếu dùng liều cao cho người có thiểu năng thận. Erythromycin dùng đồng thời với theophyllin uống có thể làm tăng nồng độ theophyllin trong máu và làm tăng độc tính của theophyllin - Erythromycin còn làm tăng cateclolamin và 17-hydroxycorticoid trong nước tiểu. Erythromycin được sử dụng nhiều nhất trong điều trị viêm họng do liên cầu ở người bệnh dị ứng penicillin, hoặc trong điều trị viêm tai giữa phối hợp với các sulfonamid. Erythromycin còn có thể được dùng trong khi có thai để điều trị các bệnh nhiễm trùng da hoặc, với liều cao, điều trị giang mai khi có thai. Erythromycin với liều 0,5 tới 1g 6giờ một lần là trị liệu ưu tiên bệnh viêm phổi *legionella* và nó là kháng sinh ưu tiên chữa một số bệnh nhiễm trùng do *ureaplasma* và viêm phổi do *mycoplasma*.

LINCOMYCIN VÀ CLINDAMYCIN Các kháng sinh licosamide ức chế nhiều vi sinh vật như đối với erythromycin. Cơ chế tác dụng của chúng là ngăn chặn quá trình tổng hợp protein. Clindamycin kém chịu ảnh hưởng hơn đối với enzym methyl-hóa. Ý nghĩa lâm sàng trở thành hiển nhiên khi xuất hiện sự đề kháng lại của các bệnh nhiễm trùng do *tụ cầu vàng* nhờn erythromycin, nhạy cảm với clindamycin. Lincomycin ngày nay ít được sử dụng và clindamycin là kháng sinh hàng đầu thuộc loại này. Clindamycin ức chế *phế cầu, liên cầu sinh mủ* và *liên cầu nhóm xanh*. Nó mất hoạt tính với *E.faecalis*. Nhiều chủng tụ cầu vàng và tụ cầu ngoài da bị clindamycin ức chế và nó có tác dụng tuyệt hảo với hầu hết các chủng kỵ khí, kể cả clostridium và bacteroid. Nó cũng ức chế cả Chlamydia nữa.

Clindamycin được hấp thu tốt sau khi uống và còn có thể dùng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Thời gian bán hủy là chừng 2,5giờ và thuốc được chuyển hóa trước hết ở gan. Việc điều chỉnh liều lượng

https://tieulun.hopto.org

không đáng kể ngoại trừ có suy gan. Clindamycin tạo ra các nồng độ cao trong xương và được thấy ngấm vào các bạch cầu. Tác dụng nhiễm độc đáng kể nhất của thuốc là ỉa chảy, thường do viêm ruột kết màng giả liên quan đến *C.difficile*. Nếu xuất hiện tiêu chảy trong khi đang dùng clindamycin thì nên ngừng thuốc. Nếu tiêu chảy dai dẳng thì nên tiến hành soi trực tràng và thử nghiệm với độc tố *C.difficile* và bắt đầu cho uống vancomycin hoặc metronidazole.

Công dụng chính của clindamycin là điều trị các bệnh nhiễm trùng kỵ khí hoặc được phối hợp với một aminoglycozid hay aztreonam. Clindamycin có tác dụng đối với các chủng liên cầu, tụ cầu và các chủng kỵ khí còn vi sinh vật gram âm ưa khí thì dùng thuốc khác. Clindamycin được chứng minh là một kháng sinh tuyệt hảo dùng trong trị liệu bệnh phổi do vi khuẩn kỵ khí, nhất là ở những người bệnh không đáp ứng với penicillin. Các dung dịch bôi xoa clindamycin có công dụng trong điều trị bệnh trứng cá nặng. Clindamycin không được dùng để điều trị các bệnh nhiễm trùng do *tụ cầu* kháng erythromycin vì sẽ khiến tạo ra hiện tượng nhờn clindamycin. Hơn nữa, hoạt tính kìm khuẩn của nó đối với *tụ cầu vàng* khiến nó ít được ưa dùng so với các bêta-lactam có hoạt tính hoặc vancomycin.

RIFAMPIN. Rifampin là một kháng sinh có vòng lớn do nấm *streptomycin* sản xuất ra. Nó ức chế men ARN polymeraza nhắm vào ADN. Kháng thuốc là do thay đổi một acid amin trên đơn vị phụ bêta của men polymeraza khiến rifampin không gắn vào enzym. Mức độ đề kháng có liên quan đến mức độ enzym thay đổi. Kháng thuốc có thể xuất hiện trong khi đang điều trị do chọn lọc một bộ phận các vi khuẩn có chứa men polymeraza bị hư biến. Rifampin hiện chỉ có sẵn dạng uống tại Hoa Kỳ. Thuốc được dùng trước hết trong điều trị bệnh lao. Tuy vậy, rifampin ức chế nhiều vi khuẩn: tụ cầu có hoặc không có men đông huyết tương cũng như *màng não cầu, lậu cầu* và *H.influenzae*. Nó là kháng sinh mạnh nhất được biết là chống *L.pseumophila* và cũng có hiệu lực đối với *L.micdadei* và *L.dumoffei*. Nó ức chế *C.difficile* ở nồng độ dưới 1μg/mL và ức chế phần lớn liên cầu và *phế cầu* ở nồng độ dưới 0,1μg/mL. Mặc dầu rifampin ức chế nhiều chủng enterobacteriaceae và một số chủng *pseudomonas*, song hiện tượng kháng thuốc xuất hiện nhanh chóng. Thuốc ức chế *chlamydia*, song *ureaplasma, urealyticum* và *treponema pallidum* thường kháng lại.

Rifampin được hấp thu tốt ở đường dạ dày-ruột và sau khi uống 600mg ở người lớn hoặc 10mg/kg ở trẻ em, thì đạt được các nồng độ tối đa trong huyết thanh chừng 8μg/mL. Với các liều lặp lại, các nồng độ thuốc giảm đôi chút vì thuốc kích thích các enzym của gan có trách nhiệm với chuyển hóa của nó. Thuốc gắn với protein chừng 75 phần trăm. Rifampin vừa được chuyển hóa vừa được bài xuất tại gan. Dẫn chất khử acetyl không được tái hấp thu và được bài xuất trong phân; chỉ có 5 tới 30 phần trăm liều dùng được bài xuất trong nước tiểu. Nói chung, điều chỉnh liều lượng là không cần thiết trong suy thận song phải dùng một liều thấp hơn ở những người có rối loạn chức năng gan trầm trọng. Thức ăn có thể ảnh hưởng đến hấp thu rifampin, hạ thấp và làm chậm lại các nồng độ đỉnh điểm trong máu. Rifampin thấm vào tất cả các mô tế bào của cơ thể và ngấm vào các bạch cầu. Các nồng độ cao được tìm thấy trong nước mắt và nước bọt; thuốc ngấm tới tận xương. Nồng độ trong dịch não tủy có thể ở mức cao tới 1,3μg/mL trong điều trị viêm màng não. Các phản ứng bất lợi của rifampin ít thấy. Đôi khi có thể xuất hiện một hội chứng giống cúm ở những người dùng thuốc gián đoạn. Cũng có những báo cáo về viêm thận kẽ, giảm tiểu cầu và thiếu máu huyết tán. Rifampin gây trở ngại cho chuyển hóa một số thuốc; nó làm giảm tác dụng của các steroid ngoại sinh và ảnh hưởng đến thuốc tránh thai. Nó làm giảm một cách giả tạo nồng độ thyroxin trong huyết thanh nhưng nồng độ tri-iodothyronin vẫn bình thường. Nên báo trước cho người bệnh uống rifampin là nước tiểu có thể thành mầu đỏ và có thể khiến các thấu kính mềm tiếp xúc đổi màu vĩnh viễn. Rifampin đi qua rau thai và có thể gây quái thai ở loài vật gặm nhấm, song chưa quan sát thấy tác hại này ở người. Tuy vậy, khi có thai chỉ nên dùng thuốc này trong trường hợp lao nặng. Chỉ định chính của rifampin là điều trị lao ngắn hạn (6 đến 9 tháng) phối hợp với isoniazid. Nó còn được

https://tieulun.hopto.org

dùng nhằm phòng bệnh do tiếp xúc với những người mắc bệnh viêm màng não do não mô cầu với liều lượng 600mg trong 2 ngày ở người lớn và 20mg/kg trong 2 ngày ở trẻ em. Người ta còn khuyên nên phòng bệnh cho trẻ em dưới 4 tuổi đã tiếp xúc gần gũi với một đứa trẻ viêm màng não do *H.influenzae* typ B.Rifampin phối hợp với cloxacillin đã được chứng minh là có hiệu lực trong việc tiệt trừ nguồn lây qua đường mũi ở những người bị nhọt tái phát. Nó cũng được sử dụng để tiệt trừ tụ cầu kháng methicillin nếu phối hợp với vancomycin hoặc trimethropim - sulfamethoxazol. Rifampin cũng đã được dùng trong điều trị viêm màng trong tim do tụ cầu vàng có dung nạp và trong điều trị viêm nội tâm mạc do các chủng *Corynebacterium*. Nó có công dụng trong điều trị những bệnh nhân nhiễm trùng do *L.pneumophilia* đã thất bại với erythromycin. Rifampin cũng có thể hữu ích nếu phối hợp với naficillin hoặc vancomycin trong điều trị viêm tủy xương mạn tính do tụ cầu.

METRONIDAZOLE. Metronidazole là một nitroimidazole mà nếu bớt đi nhóm nitơ của nhóm nitrosohydroxyl amin sẽ làm gẫy vòng xoắn ADN. Người ta đã phát hiện thấy các plasmid ngăn cản việc giảm bớt các imidazole. Thuốc giết chết các vi sinh vật trong phạm vi pha loãng hai lần nồng độ ức chế: 99% *B.fragilis* bị ức chế bởi nồng độ 8μg/mL và 100% *vi khuẩn hình thoi* bị ức chế bởi nồng độ 4μg/mL. Phần lớn các chủng clostridium bị ức chế với nồng độ 4μg/mL. Tuy vậy, các cầu khuẩn gram dương kỵ khí có thể kém nhạy cảm hơn, cũng như nấm *Actinomyces* và *Arachnida*. Nó có tác dụng mạnh với *C.difficile*. *Vi khuẩn gây bệnh trứng cá* thì kháng lại còn *gardnerella vaginalis*, *campylobacter* gây bệnh thai nhi và các *xoắn khuẩn* trong miệng thì bị metromidazole ức chế.

Metromidazole uống sẽ được hấp thu mau lẹ và hầu như hoàn toàn. Nó cũng có thể được hấp thu khi đặt trong trực tràng và có cả dạng tiêm tĩnh mạch. Nó ít gắn vào protein; thuốc có thời gian bán hủy là 8giờ. Sự hấp thu metromidazole không bị ảnh hưởng bởi thức ăn mặc dầu các nồng độ đỉnh điểm chậm được đạt tới. Metronidazol được chuyển hóa trong gan thành các loại dẫn chất hydroxy và glucusonide. Cả metronidazole lẫn các sản phẩm chuyển hóa của nó đều bị thải trừ trong nước tiểu và trong phân; Liều lượng metronidazole không nhất thiết phải điều chỉnh trong suy thận, song thuốc sẽ được loại trừ nhanh chóng bằng thẩm phân máu. Do vậy, sau thẩm phân máu phải cho các liều bổ sung. Là vì thời gian bán hủy của thuốc kéo dài nên liều 500mg 8giờ một lần là đủ.

Có một số tác dụng bất lợi liên quan đến metronidazole. Các phản ứng hiếm nhưng quan trọng là các cơn co giật và hội chứng não, bệnh dây thần kinh ngoại vi, phản ứng kiểu disulfiram với cồn, khả năng gây ra các tác dụng của warfarin, và cực kỳ hiếm, là viêm ruột kết màng giả. Những vấn đề ít quan trọng do thuốc gây ra là rối loạn tiêu hóa, cảm thấy vị kim loại, ban dát sần và cảm giác bỏng ở âm đạo. Metronidazole có tính chất gây ra u ở chuột song không có bằng chứng có thể xảy ra ở người. Tuy vậy, không nên dùng thuốc này cho phụ nữ có thai trừ phi không còn thứ thuốc nào khác.

Metronidazole có hiệu lực trong điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng do vi khuẩn kỵ khí, không kể một vài ngoại lệ. Nó không có công dụng trong bệnh do nấm actinomyces và không tỏ ra thật sự có hiệu lực trong viêm phổi do hít có thể vì lý do có nhiều liên cầu được tìm thấy trong bệnh nhiễm trùng này. Thuốc đặc biệt có công dụng trong các bệnh nhiễm trùng trong khoang bụng là vì nó có khả năng thấm vào các ổ ápxe và giết chết các *bacteroid* bên trong các ápxe đó. Nó cũng được dùng trong các bệnh nhiễm trùng kỵ khí khác kể cả nhiễm khuẩn-máu, viêm nội tâm mạc, viêm tủy xương và các nhiễm trùng đầu và cổ. Metronidazole có thể được dùng trong điều trị viêm đại tràng màng giả do *C.difficile*, uống hoặc tiêm. Metronidazole có công dụng trong điều trị ápxe gan do amip, amip đường ruột, và viêm âm đạo do trichomonas. Nó có thể có tác dụng trong các bệnh nhiễm trùng do Blastocystin, hominis. Metronidazole đã được dùng phòng bệnh cho các cuộc giải phẫu ở đại tràng và phụ khoa hoặc lúc cắt bỏ ruột thừa khẩn cấp. Tuy vậy, nó lại không có tác dụng với các vi khuẩn ưa khí gram dương hoặc gram âm.

POLYMYXIN. Các thuốc polymyxin là các đa peptit

https://tieulun.hopto.org

kiềm có vòng. Hiện ta có trong tay hai chế phẩm: polymyxin B sulfat và polymyxin E hay colistin. Polymyxin chỉ có tác dụng với các vi khuẩn ưa khí gram âm, chẳng hạn như *pseudomonas* và các thành viên của nhóm entrerobacteriaceae. Các kháng sinh này không được hấp thu khi uống nên phải tiêm. Chúng nhanh chóng bị kẹt lại trong thận và gan, làm giảm giá trị lâm sàng của chúng. Cả hai kháng sinh này đều rất độc với thần kinh và thận. Nếu theo quan điểm có sẵn nhiều loại kháng sinh khác thì không có lý do gì dùng chúng cả.

SULFONAMID VÀ TRIMETHOPRIM. Sulfonamid là các hóa dược kìm khuẩn và tác dụng bằng cách ngăn chặn chuyển hóa acid folic trong các vi khuẩn. Sự kháng thuốc là do hiện diện một enzym dihydroteroic synthetaza mới hoặc bị hư biến nó gắn vào acid para-aminobenzoic (PABA) mạnh hơn sulfonamid. Chúng thường được xếp thành nhóm các sulfonamid có tác dụng, hoặc điều trị đường ruột, và sulfonamid dùng tại chỗ. Các sulfonamid ức chế một số vi khuẩn gram dương và các thành viên của nhóm enterobacteriaceae gồm *E.coli*, *klebsiella* và *proteus*. Chúng cũng có tác dụng với hemophilus, nhưng không tác dụng với *P.aeruginosa*. Vấn đề quan trọng đối với các sulfonamid là vi khuẩn trở nên nhờn dựa trên cơ sở tạo ra các enzym hư biến thông qua vai trò trung gian plasmid. Phần lớn các sulfonamid được dùng uống, mặc dầu sulfamethoxazole được sản xuất để tiêm tĩnh mạch. Sulfonamid được nhanh chóng hấp thu ở ruột non và dạ dày. Các thành phần này được phân bố khắp cơ thể và thấm vào dịch não tủy và các dịch khớp, màng phổi và màng bụng với các nồng độ xấp xỉ 80 phần trăm nồng độ trong huyết thanh. Sulfonamid được chuyển hóa trong gan bằng quá trình acetyl-hóa và glucuronyl-hóa. Chúng được bài xuất thông qua cầu thận có tái hấp thu một phần và qua chế tiết của ống thận. Các sulfonamid khác nhau nhiều về khả năng gắn vào protein, về thời gian bán hủy trong huyết tương, về chuyển hóa và tính hòa tan của chúng.

Sulfonamid có gây ra một số phản ứng phụ nghiêm trọng. Các phản ứng này gồm nổi ban trong 3 đến 5 phần trăm số người dùng (gặp nhiều hơn ở bệnh nhân AIDS), sốt, vàng da, hội chứng giống bệnh huyết thanh và huyết tán cấp ở người bệnh thiếu hụt men G6PD. Chúng cũng có thể gây chứng tiết bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, và giảm bạch cầu. Các sulfonamid không được dùng trong tháng có thai cuối cùng vì thuốc có thể vượt qua rau thai và khiến bilirubin tách khỏi albumin làm tăng nguy cơ vàng da nhân. Các sulfonamid tác dụng chậm thấy có liên quan đến các phản ứng tăng mẫn cảm làm chết người; tai biến này đã được ghi nhận đặc biệt với các sulfonamid tác dụng chậm dùng trong các chế phẩm chữa sốt rét. Bằng cách gắn vào các vị trí của phân tử albumin, sulfonamid có thể làm đổi chỗ của các thuốc như warfarin, methotrexate và các thuốc làm hạ đường huyết như clorpropamide chẳng hạn. Các nồng độ sulfonamid sẽ tăng lên do indomethacin, salicyl và probenecid. Ngày nay tai biến hoại tử ống thận ít xảy ra do lắng đọng các tinh thể sulfa bên trong thận.

Sylfadiazine là sulfonamid có tác dụng tốt nhất, đạt tới các nồng độ cao nhất trong máu và dịch não tủy. Song nó có chiều hướng dễ gây tinh thể niệu; do đó sulfisoxazol và sulfamethoxazole thường được dùng nhiều hơn. Hiện ta cũng có các hỗn hợp ba thứ sulfonamid và có thể được dùng điều trị bệnh do toxoplasma. Nên tránh dùng sulfonamid tác dụng chậm vì nguy cơ tai biến nặng do ban đỏ đa dạng. Các chế phẩm sulfonamid chẳng hạn như bạc-sulfadiazin hoặc mafenide có tác dụng ức chế chủng enterobacteriaceae, *P.aeruginosa*, tụ cầu và liên cầu và cực kỳ có công dụng làm giảm số các vi khuẩn trong các sẹo bỏng.

Trimethoprim là một hợp chất 2,4-diamino pyrimidine có tác dụng ức chế men dihydrofolate reductaza. Kháng thuốc là thông qua vai trò trung gian plasmid và transposon do sản xuất ra enzym dihydrofolate reductaza bị hư biến làm giảm rõ ái lực đối với trimethoprim. Trimethoprim có tác dụng với phần lớn các *cầu khuẩn gram dương* và *trực khuẩn gram âm* ngoại trừ *trực khuẩn mủ xanh* và *Bacteroid*. Tác dụng của nó tương đối kém so với các chủng *neisseria* và *Chlamydia*, *nocadia*. Nhờn trimethoprim thấy xuất hiện tương đối chậm. Tuy vậy, ở vùng Viễn Đông, các chủng *salmonella* và

https://tieulun.hopto.org

shigella đã thấy nhờn thuốc, và chủng E.Coli gây nhiễm độc phân lập được tại Trung Mỹ thấy nhờn trimethoprim và nhờn hỗn hợp trimethoprim với sulfamethoxazole.

Hiện ta có dạng trimethoprim đơn độc hoặc phối hợp với sulfamethoxazole theo tỷ lệ T:S là 1:5. Giống các sulfonamid, trimethoprim hấp thu tốt tại dạ dày-ruột. Phần lớn thuốc được bài xuất trong nước tiểu qua chế tiết của ống thận, nó có thời gian bán hủy trong huyết thanh là 9 đến 11 giờ ở người bình thường. Trimethoprim - sulfamethoxazole thường có thể cho những người bệnh có độ thanh thải creatinin lớn hơn 30mL/phút với liều thông thường và nửa liều đó cho những người bệnh mà mức thanh lọc creatinin từ 15 đến 30mL/phút. Trimethoprim bản thân nó có thể gây sốt, nổi ban và giảm bạch cầu và tiểu cầu. Chuyện rắc rối này có thể tránh được bằng cách đồng thời dùng acid folic. Viêm tiểu đại tràng màng giả có thể xảy ra sau khi dùng trimethoprim - sulfamethoxazole.

Trimethoprim - sulfamethoxazole đã tỏ ra công hiệu trong điều trị các bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu, các đợt vượng phát cấp nhiễm khuẩn của viêm phế quản mạn, viêm tai giữa và nhiễm trùng ruột do *Salmonella*, *Shigella* và *E.coli* gây nhiễm độc. Trimethoprim cũng công hiệu trong điều trị bệnh lậu và bệnh hạ cam. Nó có thể được dùng để điều trị viêm màng não do Listeria ở những người dị ứng penicillin. Nó có một số thành công trong điều trị *tụ cầu vàng* kháng methicillin. Trimethoprim - sulfamethoxazole được dùng liều cao, uống hoặc tiêm tĩnh mạch, trong điều trị nhiễm trùng do *pseumocystis carinii*. Trimethoprim - sulfamethoxazole cũng tỏ ra hữu ích trong phòng bệnh ở trẻ em giảm bạch cầu trung tính và trong các bệnh u hạt mạn lứa tuổi trẻ em. Tổ hợp này được thấy có giá trị đặc biệt trong dự phòng vi khuẩn niệu tái phát ở các phụ nữ có bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu tái phát.

CÁC QUINOLONE. Các quinolone được tổng hợp bằng kỹ thuật hóa học. Acid nalidixic có tác dụng ức chế các vi khuẩn gram âm chỉ được dùng điều trị các bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu. Quinolone gắn vào một enzym, men ADN gyraza, có dính líu đến việc sản xuất ra các phân tử ADN mới. Sở dĩ vi khuẩn kháng thuốc là do một men ADN gyraza của đơn vị phụ A bị hư biến nên không gắn được với thuốc vì mất lớp protein mặt ngoài màng vi khuẩn.

Các hợp chất này có thể được xem xét thành các nhóm: acid nalidixic, acid oxolinic và cinoxacin là một nhóm. Chúng ức chế phần lớn các chủng *E.coli*, *P.mirabilis*, *klebsiella* và *enterobacter* với nồng độ có thể đạt được trong nước. Các chủng *pseudomonas* kháng các thuốc này cũng như các vi khuẩn gram dương, *tụ cầu vàng*, *phế cầu* và *E.faecalis*. Hiện tượng kháng thuốc chéo xuất hiện giữa ba thành phần này. Các sản phẩm này đều được dùng uống và hầu như được hấp thu hoàn toàn ở dạ dày - ruột. Chúng được chuyển hóa trong gan thành các hợp phần có hạt không có hoạt tính sinh học và được bài xuất qua thận. Trở ngại chính về các thuốc này là nhanh chóng xuất hiện sự đề kháng đối với chúng; do vậy chúng đã tỏ ra không thật có hiệu lực với nhiễm trùng tiết niệu.

Các cacboxy fluoraquinolones: norfloxacin, enoxacin, pefloxacin, ofloxacin và ciprofloxacin khác các thuốc nói ở trên là vì chúng có một phổ rộng chống vi khuẩn. Tất cả các thuốc này hầu như ức chế toàn bộ các chủng enterobacteriaceae ở nồng độ dưới 1μg/mL. Tác dụng của chúng đối với pseudomonas thay đổi tùy theo từng thành phần riêng. Ciprofloxacin cực kỳ tác dụng với P.aeruginosa, ức chế các chủng phân lập được kháng lại bêta - lactam và aminoglycozid ở nồng độ ≤0,5μm/mL: các thuốc này cũng ức chế *Heamophilus*, *branhamella* và tụ cầu kháng methicillin. Chúng có chiều hướng tác dụng yếu hơn với *phế cầu* và liên cầu tan huyết và nói chung không ức chế các *bacteroid* và nhiều chủng kỵ khí trừ phi với nồng độ cao. Ciprofloxacin ức chế phần lớn các *phế cầu* và *liên cầu sinh mủ* ở nồng độ ≤2,0μg/mL.

Các thuốc này khác nhau về mặt hấp thu khi uống. Ofloxacin và enoxacin dễ được hấp thu hơn so với norfloxacin và ciprofloxacin. Hấp thu giảm rõ nếu có hiện diện các thuốc chống acid của nhôm và magiê; song không giảm nếu là các thuốc ngăn chặn H-2. Các thuốc này được phân bố rộng rãi trong cơ

https://tieulun.hopto.org

thể và được chuyển hóa thành các sản phẩm có hoạt tính lẫn không có hoạt tính trong gan. Phần lớn các sản phẩm bài xuất khỏi cơ thể qua thận hoặc mật. Ciprofloxacin ngấm vào dịch não tủy ở nồng độ điều trị với *H.influenzae*, *màng não cầu* và enterobacteriaceae, song không tác dụng với phế cầu. Các nồng độ cao thấy đạt được trong xương. Ciprofloxacin và norfloxacin có sẵn để sử dụng tại Hoa Kỳ. Ciprofloxacin đã được sử dụng trong điều trị các bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu, hô hấp, dạ dày-ruột do *Salmonella* và *Shigella* và *E.coli* gây bệnh và *campylobacter*. Ciprofloxacin và ofloxacin đã tỏ ra thành công trong điều trị viêm tủy xương và nhiễm trùng da. Ciprofloxacin tỏ ra cực kỳ có hiệu lực trong điều trị các bệnh nhiễm trùng do *pseudomonas*, kể cả nhiễm trùng xuất hiện trong bệnh xơ nang - norfloxacin không được dùng rộng rãi trong nhiễm trùng đường tiết niệu.

Các phản ứng nhiễm độc và bất lợi đối với các thuốc này thì ít gặp. Các phản ứng phụ đường ruột gồm buồn nôn, nôn, và đôi khi tiêu chảy. Các ban không đặc hiệu và mày đay đã thấy xuất hiện. Các phản ứng phụ về mặt nhãn khoa ít gặp. Các triệu chứng thần kinh được ghi nhận với acid nalidixic gồm nhức đầu, chóng mặt, co giật và loạn thần kinh song các phản ứng như vậy lại cực kỳ hiếm với ciprofloxin, norfloxacin và ofloxacin. Ciprofloxacin kéo dài thời gian bán hủy của theophyllin; tất cả các thuốc này đều làm tăng thời gian bán hủy của cafein.

CÁC THUỐC CHỐNG LAO Xem chương *Các thuốc chống mycobacterium.*

CÁC THUỐC CHỐNG NẤM Xem chương *Chẩn đoán và điều trị nhiễm trùng do nấm.*

CÁC THUỐC CHỐNG VIRUS Xem chương *Hóa trị liệu chống virus.*

CÁC THUỐC CHỮA KÝ SINH TRÙNG Xem chương *Điều trị các bệnh ký sinh trùng.*

CÁC LÝ DO THẤT BẠI CỦA LIỆU PHÁP KHÁNG SINH

Có một số ít các vi sinh vật, ngoại trừ nấm và virus, không nhạy cảm với một số kháng sinh nào đó. Tuy vậy, một số lớn bệnh nhân mắc các bệnh nhiễm trùng vẫn tiếp tục chết. Đối với các bệnh nhân này, các kháng sinh tỏ ra thất bại. Sự thất bại của hóa trị liệu thường dễ thấy hơn là thực tế, và có thể được quy cho một số nguyên nhân khác nhau, đó là:

Trước hết, bệnh nhiễm trùng đang được điều trị có thể lại không do một vi sinh vật có thể khống chế được mà do một virus không đáp ứng với các tác nhân hóa trị liệu đang dùng. Các kháng sinh không ngăn ngừa được các biến chứng nhiễm khuẩn của phần lớn các bệnh nhiễm trùng do virus.

Một nguyên nhân thứ hai thường gặp gây thất bại cho hóa liệu pháp là các bọc mủ không được dẫn lưu hoặc một ổ tắc nghẽn hay một dị vật đã không được tháo gỡ. Các kháng sinh tác dụng không tốt trong các trường hợp này.

Thứ ba, sốt có thể tiếp diễn, không phải do nhiễm trùng mà được xem là hậu quả của sự xuất hiện tính tăng mẫn cảm với một trong các kháng sinh đang được dùng để điều trị bệnh nhân. Sốt do thuốc đặc biệt hay gặp với các thuốc nhóm bêta - lactam và sulfonamid.

Đôi khi, liệu pháp kháng sinh thất bại vì chọn không đúng thuốc hoặc kết quả nuôi cấy bị nhận định sai. Điều này đặc biệt hay xảy ra với các bệnh nhiễm trùng hô hấp. Một trong các sai lầm phổ biến nhất là khi một bệnh nhân như vậy không thấy đáp ứng thì lại cho thêm các kháng sinh một cách không cân nhắc, nếu liệu trình đúng đắn bị gián đoạn và quan sát bệnh nhân.

Với nhiều kháng sinh mới, thì thất bại ít xảy ra hơn trước kia miễn là liều lượng dùng thuốc phải thỏa đáng. Tuy vậy, điều này vẫn có thể xảy ra trong một số bệnh nhiễm trùng mà kháng sinh không đủ ngấm vào một vùng đặc biệt nào đó trừ phi dùng liều cao.

Giờ đây, bệnh nhân ngày càng mất đi các cơ chế phòng vệ vật chủ, đó là những người già có các bệnh gây thoái hóa và gây ra thiểu lực, hoặc những bệnh nhân đã dùng rất nhiều thứ kháng sinh, các thuốc chống ung thư hoặc các thuốc làm suy giảm miễn dịch hoặc phải tiến hành các cuộc giải phẫu lớn. Những người này sẽ có nhiều khó khăn trong đáp ứng với liệu pháp kháng sinh hơn những người bình thường chưa có tổn hại gì, mà phần lớn trong số họ vẫn không mắc các bệnh nhiễm trùng nguy kịch.

https://tieulun.hopto.org

Mục 4. Các bệnh do vi khuẩn gram dương

28. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO PHẾ CẦU

NGUYÊN NHÂN BỆNH. Phế cầu (Streptococcus pneumoniae) là một cầu khuẩn gram dương có nang vỏ, thường sinh trưởng thành đôi hay chuỗi ngắn. Ở dạng song cầu các mép lề thì tròn và các đầu đối nhau hơi nhọn, khiến vi khuẩn có hình dao bầu. Trên các chế bản chất rỉ dịch nhuộm màu, đôi khi thấy các thể gram âm. Các khuẩn lạc được bao quanh bằng chỗ mất màu hơi xanh lục trên hoặc trong thạch máu và có lúc lẫn với các liên cầu tan huyết alpha mà chúng có nhiều liên quan chặt chẽ. Cho thêm 5 microgram gentamycin vào mỗi mililít môi trường thì phân lập chúng dễ dàng hơn trong dịch tiết hô hấp. Phế cầu có thể phân biệt được nhờ tính hòa tan của chúng trong mật hoặc nhờ độc tính với chuột nhắt hoặc nhờ tính định typ huyết thanh học. Một phương pháp khác đặc hiệu xấp xỉ 90 phần trăm vận dụng sự ức chế các phế cầu bởi đĩa giấy tẩm Optoclin thì ít phức tạp hơn.

Các chất nang vỏ là những polysaccharid phức hợp và là cơ sở để phân chia các phế cầu thành các typ huyết thanh. Các vi khuẩn hứng chịu kháng huyết thanh đặc hiệu typ thì có phản ứng kết tủa nang dương tính, phản ứng ức chế Neufeld; nhờ cách này, đã tìm ra 84 typ huyết thanh. Tất cả đều gây bệnh cho người nhưng các typ nhóm 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 và 12 là hay gặp nhất trên thực tiễn lâm sàng. Các typ nhóm 6, 14, 19 và 23 thường gây sưng phổi và viêm tai giữa ở trẻ em song ít thấy ở người lớn.

Việc định typ đặc hiệu các phế cầu có tầm quan trọng lớn trên lâm sàng nếu phế cầu được nhận dạng thường xuyên và việc nhận biết phế cầu đã giảm đi một cách đáng kể từ khi phần lớn các labô lâm sàng thôi không định typ vỏ nang nữa. Việc phát hiện các polysaccharid vỏ nang phế cầu trong đờm và trong các dịch khác của cơ thể bằng các phương pháp miễn dịch học như điện di miễn dịch đối lưu (CIE) hoặc ngưng kết latex là những kỹ thuật vi khuẩn học khác để chẩn đoán phỏng chừng nhiễm khuẩn phế cầu. Vì lý do các phản ứng chéo giữa các polysaccharid của phế cầu và các loài vi khuẩn khác nên việc chẩn đoán miễn dịch học ít đặc hiệu hơn chẩn đoán vi khuẩn học.

SINH BỆNH HỌC. Cơ chế theo đó các phế cầu gây thương tổn cho vật chủ có vú hiện chưa rõ và không có độc tố nào do vi khuẩn chế tạo ra đã được chứng minh là có vai trò chính sinh bệnh trong nhiễm phế cầu cả, mặc dầu các thành phần của thành tế bào đó có thể gây viêm.

Các polysaccharid vỏ, dù là không độc, song được biết là những yếu tố cần thiết tạo ra độc tính của vi khuẩn và có tác dụng phần nào bảo vệ vi khuẩn khỏi bị thực bào.

Mặc dầu viêm họng do phế cầu là một thực thể lâm sàng chắc chắn song sự xâm nhập mô mũi hầu có thể xảy ra ở trẻ nhỏ và có khi ở cả người lớn không có miễn dịch và sau đó lan tràn vào tuần hoàn qua hệ bạch mạch cổ. Đôi khi có thể có nhiễm khuẩn thứ phát ở những khoang thanh mạc không thấy có bằng chứng có ổ nhiễm khuẩn ở đường hô hấp trên hoặc dưới. Vi khuẩn sinh đôi dễ dàng in vivo và có thể gây ra viêm phổi cấp, viêm các xoang thanh mạc cấp và viêm màng trong tim cấp.

Đường hô hấp bình thường ở người có một loạt các cơ chế bảo vệ phổi tránh nhiễm khuẩn. Đường hô hấp dưới được thanh môn và hầu bảo vệ, vật chất nào đi qua hàng rào bảo vệ đó đều gây ra kích thích phản xạ ho để tống ra. Các tiểu thể ảnh hưởng tới thành khí quản và phế quản được loại bỏ dễ dàng nhờ lớp màng nhầy và vi khuẩn phát triển tới phế nang bình thường bị ức chế lại do ở đây tương đối khô và do hoạt tính thực bào của các đại thực bào

https://tieulun.hopto.org

phế nang. Bất kỳ một sự xáo trộn giải phẫu hoặc sinh lý nào của các cơ cấu bảo vệ phối hợp đó đều có khuynh hướng làm gia tăng sự nhạy cảm nhiễm khuẩn của phổi. Gây mê, say rượu, co giật hay rối loạn phân bố thần kinh họng đều ức chế phản xạ ho và có thể dễ hít phải chất gây nhiễm khuẩn. Sự hư hại bộ phận khí phế quản dẫn đến các biến đổi giải phẫu của lớp biểu mô hoặc dẫn đến tắc nghẽn tại chỗ đều làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn của phổi. Phù phổi cục bộ hay lan tỏa do nhiễm virus, do hít phải các khí kích ứng, do suy tim hoặc đụng dập ngực đều tạo ra tràn dịch trong phế nang khiến vi khuẩn phát triển và lan tỏa ra các miền tiếp giáp của phổi. Nhiễm virus biểu mô hô hấp cùng lúc với sự phá hoại các tế bào thành phần của nó sẽ ảnh hưởng đáng kể đến sự thanh thải vi khuẩn ra khỏi phổi, điều này phù hợp với tỷ lệ cao bệnh viêm phổi trong các vụ dịch cúm do virus và các biểu hiện lâm sàng hay xảy ra phối hợp với các bệnh nhiễm khuẩn hô hấp tiên phát do virus. Viêm phổi hay bắt đầu ở thùy dưới phải, giữa phải, hoặc thùy dưới trái, chắc là do ảnh hưởng của trọng lực khiến đờm dễ bị hít vào khi ngủ. Tắc phế quản do các chất tiết niêm mạc nhiễm khuẩn trong quá trình nhiễm trùng hô hấp trên dường như là yếu tố bắt đầu của nhiều trường hợp viêm phổi do phế cầu lúc đầu được bảo vệ khỏi bị thực bào nhờ chất liệu niêm dịch các vi khuẩn sinh sản và tại các phế nang đã bị nhiễm trùng, chúng tuôn ra chất dịch chứa đầy protein để vừa làm chất dinh dưỡng vừa làm vật chuyên chở chúng tràn sang các phế nang kề bên. Ngay sau đó, các bạch cầu nhân đa di chuyển từ các mao mạch phổi tới thực bào, một bộ phận quần thể phế cầu trước khi xuất hiện kháng thể có thể phát hiện được. Sự đáp ứng chậm trễ của bạch cầu đa nhân xảy ra khi say rượu và ở một số trường hợp gây mê khiến nhiễm khuẩn tràn lan. Các glucocorticoid cũng có thể ảnh hưởng đến sự di chuyển của bạch cầu. Sau đó khi tổn thương phổi tiến triển, các đại thực bào xuất hiện ở dịch rỉ và dọn sạch các mảnh vỡ fibrin và tế bào. Có thể là kháng thể của polysaccharid nang vỏ phế cầu xâm nhập xuất hiện tại chỗ trong phổi trước khi phát hiện được trong tuần hoàn. Kháng thể đó làm tăng hiệu lực thực bào lên xấp xỉ hai lần, gây ra các đám tụ tập của vi khuẩn và khiến chúng dính vào thành phế nang nên chúng chậm phát tán vào phổi. Như vậy hậu quả nhiễm khuẩn phụ thuộc vào mức độ vi khuẩn có thể sinh sản trong dịch phù, vào mức độ lan tỏa, và vào khả năng vật chủ bất động được chúng và phá hủy chúng bằng thực bào. Những cá thể giảm gamma globulin huyết và những người bệnh u tủy nhiều chỗ không có khả năng sản xuất kháng thể chống nang vỏ thì có khuynh hướng tái phát viêm phổi nhiều lần do phế cầu. Khi nhiễm nhiều lần một typ phế cầu thì luôn luôn cần xét nghiệm tìm rối loạn gammaglobulin huyết.

Sự suy giảm các các cơ chế bảo vệ tại chỗ trong phổi khiến các cầu khuẩn lan tràn theo đường bạch huyết tới các hạch bạch huyết rốn phổi. Trong các xoang hạch lympho, diễn ra một chuỗi các sự kiện giống như ở phổi. Nếu không kiểm soát được nhiễm khuẩn trên tuyến bảo vệ thứ cấp này thì vi khuẩn tìm được đường vào ống ngực và sau đó đi vào tuần hoàn. Mặc dầu có thể xuất hiện tạm thời nhiễm khuẩn huyết khi bắt đầu nhiều ca viêm phổi do phế cầu song chỉ có từ 20 đến 30 phần trăm số trường hợp được phát hiện nhiễm khuẩn huyết phản ánh sự bất lực của cơ thể không "cầm chân" được nhiễm khuẩn phổi, là dấu hiệu tiên lượng xấu và đem theo nguy cơ nhiễm khuẩn di căn. Tỷ lệ tử vong viêm phổi do nhiễm khuẩn phế cầu được điều trị và không được điều trị đều cao gấp bốn lần so với các nhiễm khuẩn không có nhiễm khuẩn huyết được điều trị tương tự. Nhiễm khuẩn di căn thứ phát do nhiễm khuẩn huyết có thể xảy ra ở màng não, khớp, màng bụng hoặc màng trong tim. Nhiễm khuẩn phổi có thể lan tỏa trực tiếp gây viêm mủ màng phổi hoặc viêm màng ngoài tim.

Sự hồi phục tự nhiên sau nhiễm phế cầu thường trùng hợp, tuy không nhất thiết, với sự xuất hiện kháng thể đặc hiệu typ phát hiện được trong tuần hoàn và thường kèm theo giảm thân nhiệt xảy ra bất thần và nguy kịch, gọi là cơn hạ nhiệt. Kháng thể hỗ trợ cho sự hồi phục bằng cách tăng hiệu lực thực bào và hạn chế sự phát tán vi khuẩn. Các thuốc kháng sinh kìm khuẩn như các sulfonamid chẳng hạn, tạo thuận lợi khống chế nhiễm khuẩn bằng cách hạn chế kích thước quần thể phế cầu, song cơ chế bảo vệ của vật chủ vẫn đòi hỏi phải loại trừ được vi khuẩn. Các tác nhân diệt khuẩn như penicillin, làm phế cầu chết trong phổi và có hiệu lực khi nào một vài cơ chế bảo vệ của vật chủ bị tổn thương. Khi nhiễm khuẩn ngừng lại, dịch rỉ phế nang loãng

https://tieulun.hopto.org

ra, các mảnh vỡ viêm bị dọn sạch do khạc ra và qua đường bạch huyết và phổi trở lại trạng thái bình thường. Hoại thư mô phổi là kết quả nhiễm phế cầu khuẩn, rất ít thấy. Ápxe phổi nguyên phát do phế cầu khuẩn là một thực thể lâm sàng hiếm gặp mặc dầu đôi khi chẩn đoán sai nếu nhiễm phế cầu khuẩn gây biến chứng ápxe phổi do các nguyên nhân khác.

Ngoài viêm phổi và các di chứng di căn của bệnh, phế cầu khuẩn còn có thể lan từ mũi hầu sang các cấu trúc gần kề, gây viêm tai giữa, viêm xương chũm, viêm xoang mũi hoặc viêm kết mạc. Các ápxe mô mềm tuy hiếm song vẫn có thể xảy ra.

VIÊM PHỔI DO PHẾ CẦU KHUẨN

Viêm phổi do phế cầu khuẩn là một bệnh khá đồng dạng, trái với các bệnh nhiễm khuẩn khác như thương hàn và lao. Bệnh do nhiều typ huyết thanh của phế cầu gây ra ít biến thiên về mức độ nặng nhẹ hoặc các biểu hiện lâm sàng. Tiên lượng viêm phổi phế cầu typ 3 thường được coi là xấu, có thể là vì các nhiễm khuẩn typ 3 rất hay xảy ra ở người già và ở các bệnh nhân có các bệnh gây thiểu lực khác như đái tháo đường, suy tim xung huyết ở người lớn. Tổn thương thường phân bố tại các phân thùy hay các thùy, song ở trẻ em và người có tuổi thì viêm phế quản phổi thường đặc trưng thành mảng.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Trước khi viêm phổi vài hôm thường xổ mũi hoặc một vài dạng bệnh phổi thông thường. Bệnh khởi phát thường rất đột ngột đến nỗi bệnh nhân nói được chính xác giờ bệnh bắt đầu. Hơn 80 phần trăm các ca thấy có *rùng mình, ớn lạnh* đột ngột và nhiệt độ tăng lên nhanh, tim đập nhanh tương ứng và tăng mức thở (thở nhanh). Phần lớn bệnh nhân viêm phổi do phế cầu khuẩn chỉ một lần rét run, trừ phi uống thuốc hạ nhiệt, và nếu rùng mình trở lại thì phải nghĩ đến nguyên nhân bệnh khác.

Khoảng 35 phần trăm bệnh nhân rất *đau màng phổi* và *ho*, khạc đờm nhầy màu hồng hoặc "màu rỉ sắt" trong vòng mấy giờ. Đau ngực muốn chết và thở nhanh, thở nông, rên rỉ khi bệnh nhân cố gắng ép phía bị bệnh. Nhiều người bị tím tái do thiếu oxy vì tỷ lệ V/Q (tỷ lệ thông khí - phát tán) do dị tật hoặc nối tắt, kèm theo rối loạn hô hấp, mới nhìn thấy cánh mũi giãn rộng. Bệnh nhân khó chịu tức thời; song buồn nôn, đau đầu mệt mỏi không rõ rệt, phần lớn người bệnh đều tỉnh táo. Đau màng phổi và khó thở là chủ yếu.

Bệnh không được chạy chữa thì nhiệt độ lên 39,2 đến 40,5°C (103 đến 105 độ F), tiếp tục đau màng phổi, ho, đờm; thường hay căng bụng. Herpes môi là biến chứng thông thường. Sau 7 đến 10 ngày có hiện tượng tháo mồ hôi, hạ nhiệt đột ngột, tình trạng tốt hẳn lên, đó là cơn "bệnh biến".

Trường hợp kết thúc tử vong, thường do tổn thương rộng khắp phổi, khó thở, tím tái, tim đập nhanh là nổi trội. Suy sụp tuần hoàn hoặc có một hình ảnh giống như hội chứng suy hô hấp cấp. Một số bệnh nhân chết do tích mủ màng phổi hoặc biến chứng mưng mủ như viêm màng não hay viêm màng trong tim.

Thăm khám thể trạng thấy cử động hạn chế ở vùng nửa phổi mắc bệnh. Sờ thấy thanh rung có thể giảm trong ngày bắt đầu bệnh song lại tăng lên khi đông đặc hoàn toàn. Khí quản lệch khỏi phía phổi đau cho ta nghĩ đến tràn dịch màng phổi hoặc tích mủ màng phổi. Tiếng gõ thì đục và nếu tổn thương ở thùy trên thì có thể thấy vận động của cơ hoành phía tổn thương bị rối loạn. Ngay lúc mới nhiễm khuẩn tiếng thở đã giảm, nhưng khi tổn thương tiến triển thì tính chất của chúng là thổi ống và phế quản, có thể luận ra tiếng phế quản và tiếng phổi rì rào. Đồng thời có tiếng ran nổ nhẹ.

TÁC DỤNG CỦA HÓA LIỆU PHÁP ĐẶC HIỆU

Viêm phổi do phế cầu khuẩn thường được cải thiện nhanh chóng khi cho dùng một thuốc kháng khuẩn thích hợp. Trong vòng từ 12 đến 36 giờ sau khi khởi đầu điều trị bằng penicillin, thì nhiệt độ, mạch đập và hô hấp đều giảm và có thể đạt được giá trị bình thường, bớt đau màng phổi, quá trình lan rộng viêm bị chặn lại. Khoảng xấp xỉ một nửa số bệnh nhân tuy vậy cần 4 ngày hoặc lâu hơn để nhiệt độ hạ xuống bình thường, và nếu nhiệt độ người bệnh không trở về bình thường được sau 24 đến 48 giờ thì không nên vội thay đổi liệu pháp kháng khuẩn nếu không có chỉ định gì khác.

BIẾN CHỨNG. Tiến trình điển hình của bệnh viêm phổi do phế cầu khuẩn có thể bị sửa đổi do sự phát sinh một hoặc nhiều biến chứng tại chỗ hay nơi khác.

Trong phổi XẸP PHỔI. Xẹp toàn bộ hay một phần thùy có thể xảy ra trong giai đoạn hoạt động

https://tieulun.hopto.org

mạnh của bệnh viêm phổi hoặc sau khi đã xác định việc điều trị. Bệnh nhân có thể kêu tái phát đau màng phổi đột ngột và thở nhanh. X.quang thường phát hiện những miền nhỏ xẹp mà không thấy triệu chứng. Các miền này thường thấy rõ khi ho hoặc thở sâu, song nhiều khi cần thiết phải hút nội soi phế quản. Nếu xẹp phổi còn kéo dài dai dẳng thì miền tổn thương sẽ hóa xơ và mất chức năng.

CHẬM TIÊU VIÊM Thường thì sau 2 đến 4 tuần lễ sau khi viêm phổi do phế cầu khuẩn tình trạng thực thể ở phổi trở lại bình thường. Tuy nhiên X.quang cho thấy đông đặc cặn ở phổi vẫn còn tồn tại lâu tới 8 tuần và các biểu hiện khác trên X.quang của nhiễm khuẩn (mất thể tích, bệnh màng phổi) còn kéo dài tới 18 tuần. Thời gian hết viêm còn phải dài hơn đối với người trên tuổi 50 và người có bệnh tắc đường thở hoặc nghiện rượu.

ÁPXE Ápxe phổi là hậu quả hiếm gặp khi nhiễm phế cầu mặc dầu viêm phổi do phế cầu là biến chứng không hiếm của ápxe phổi do những nguyên nhân khác. Bệnh biểu hiện bằng sốt liên tục và khạc nhổ nhiều đờm mủ. X.quang cho thấy một hay nhiều hốc. Biến chứng này hết sức hiếm ở bệnh nhân được điều trị bằng penicillin và rất hay đi theo sau nhiễm phế cầu typ 3.

Trong **các cấu trúc kề cận** TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI. Tràn dịch màng phổi có thể thấy khi chụp X.quang ngực tư thế nằm nghiêng ở xấp xỉ một nửa số bệnh nhân viêm phổi do phế cầu khuẩn và do bắt đầu chậm việc chữa trị và do nhiễm khuẩn huyết. Thường thì dịch tràn không có khuẩn và tự tiêu hết trong khoảng một hay hai tuần lễ. Tuy nhiên đôi lúc tràn dịch rộng và phải hút hoặc dẫn lưu.

VIÊM MỦ MÀNG PHỔI. Trước khi có hóa liệu pháp hữu hiệu thì viêm mủ màng phổi xuất hiện ở 5 đến 8 phần trăm bệnh nhân viêm phổi do phế cầu khuẩn; hiện nay còn thấy ở dưới một phần trăm các ca được điều trị. Bệnh biểu hiện bằng sốt kéo dài hoặc đau màng phổi cùng với các dấu hiệu tràn dịch màng phổi. Lúc mới đầu bề ngoài chất dịch nhiễm khuẩn không khác gì tràn dịch màng phổi vô khuẩn, sau đó chảy ra nhiều các bạch cầu đa nhân và fibrin gây tiết nhiều mủ đặc, màu lục nhạt chứa nhiều mảng fibrin. Lượng đờm tiết ra có thể nhiều đến mức chiếm chỗ hết các cấu trúc gian kẽ, trong các trường hợp *ít được lưu ý*. Quá trình này dẫn tới sẹo màng phổi rộng hạn chế động tác của ngực. Tự thủng và chảy tháo qua thành ngực xảy ra song hiếm. *Ápxe não* di căn là biến chứng đột xuất của bệnh tích mủ màng phổi mạn tính.

VIÊM MÀNG NGOÀI TIM. Một biến chứng đặc biệt nghiêm trọng là lan tràn nhiễm khuẩn tới túi màng ngoài tim. Tổn thương này có đặc trưng là đau ở vùng trước tim, cọ xát đồng thời với tim đập và căng các tĩnh mạch cổ, mặc dầu có thể không có một trong những phát hiện trên. Khả năng tồn tại viêm màng ngoài tim có mủ cũng cần xét đến một khi có bệnh nhân viêm phổi nặng tích mủ màng phổi.

Nhiễm khuẩn di căn. *Viêm khớp* thường xảy ra ở trẻ em hơn là ở người lớn. Khớp nhiễm bệnh sưng đỏ và đau, có chảy mủ. Bệnh thường lui nhanh nếu dùng penicillin toàn thân. Tuy nhiên hút và tiêm penicillin vào khớp có thể cần thiết đối với người lớn. *Viêm màng trong tim* và *viêm màng não* là những biến chứng viêm phổi do phế cầu khuẩn sẽ được nói đến sau.

Tắc ruột liệt. Căng bụng đầy hơi thường thấy và trong số các bệnh nhân rất nặng có thể coi tỷ lệ nặng này đúng với thuật ngữ tắc ruột liệt (paralytic ileus). Biến chứng này tiếp tục phá hoại động tác thở bằng cách nâng cao cơ hoành và trở thành một vấn đề khó khăn phải giải quyết. Giãn dạ dày cấp cũng là một biến chứng dạ dày ruột hiếm gặp hơn song còn nghiêm trọng hơn.

Chức năng gan bị suy giảm. Thường hư hại chức năng gan trong thời gian viêm phổi do phế cầu khuẩn và vàng da nhẹ hoàn toàn không hiếm. Sinh bệnh học của chính vàng da chưa hoàn toàn rõ ràng mặc dầu ở một số người bệnh dường như có liên quan đến sự thiếu hụt man glucose - 6 - phosphat - dehydrogenase.

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM LABÔ

Đờm cần được lấy trước khi thầy thuốc chỉ định uống thuốc kháng khuẩn để bảo đảm chất lượng. Mặc dầu hút qua khí quản hoặc chọc phổi có thể là cần thiết trong việc tìm nguyên nhân viêm phổi, nhưng theo thường quy thì không khuyến khích dùng các kỹ thuật này vì gây biến chứng mặc dầu hiếm. Khi nhuộm bằng phương pháp gram, trong

https://tieulun.hopto.org

đờm dãi có thấy các bạch cầu đa nhân, và nhiều cầu khuẩn gram dương với số lượng biến thiên, đơn độc hay cặp đôi. Chúng có thể được chia typ ngay nhờ kỹ thuật Naufeld, và quy trình này có thể được sử dụng để dễ cho chẩn đoán bất cứ lúc nào có thể. *Cấy máu* dương tính đối với phế cầu trong những ngày đầu bệnh chưa được chữa trị, ở 20 đến 30 phần trăm số ca. Đếm bạch cầu thường thấy bạch cầu đa nhân nằm trong khoảng $12x10^9$/L đến $25x10^9$/L (12000 đến 25000 tế bào trong một microlit). Thỉnh thoảng có thấy số lượng bạch cầu thông thường hoặc mất bạch cầu ở bệnh nhân bội nhiễm và nhiễm khuẩn huyết. Đôi khi có thể thấy trực tiếp phế cầu ở bạch cầu hạt của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết khi xét nghiệm bạch cầu sau khi nhuộm Wright. Các bệnh nhân này thường mất lá lách. X.quang ngực thường phát hiện mật độ đồng nhất trong miền nhiễm bệnh của phổi. Trong các ca xác định rõ mật độ có thể chiếm lĩnh cả một thùy hoàn chỉnh hoặc nhiều hơn. Mô hình không điển hình đông đặc có thể thấy ở bệnh nhân đang có bệnh phổi mạn tính.

NHIỄM PHẾ CẦU NGOÀI PHỔI

VIÊM MÀNG NÃO DO PHẾ CẦU. Trong bệnh viêm màng não có mủ ở người lớn phế cầu chỉ là nguyên nhân thứ hai sau màng não cầu; còn ở trẻ em thì viêm màng não do cúm Haemophilus influenzae cũng hay gặp hơn phế cầu.

Viêm màng não do phế cầu có thể phát ra như một bệnh "nguyên phát" không có dấu hiệu báo trước của bất kỳ nhiễm khuẩn nào ở chỗ khác; như một biến chứng của viêm phổi do phế cầu; đo lan tỏa từ viêm tai, viêm xương chũm hoặc viêm xoang hoặc tiếp theo một đứt gãy của sọ sinh ra một cửa mở giữa khoảng dưới nhện và hốc mũi hoặc xoang bên mũi. Bệnh nhân viêm màng trong tim do phế cầu khuẩn thường hay phát bệnh nhiễm khuẩn màng não. Bệnh nhân mắc nhiều u tủy và tế bào liềm dường như dễ nhiễm phế cầu ở màng não, như dễ bị viêm phổi.

Biểu hiện của bệnh giống như bất kỳ viêm màng não mủ nào bao gồm ớn lạnh, sốt, đau đầu, cứng gáy, dấu hiệu Kernig và Brudzinski, mê sảng và liệt các dây thần kinh sọ. Phải khám rơnghen và khám thân thể mọi bệnh nhân thật cẩn thận để phát hiện viêm tai, viêm xoang hay viêm phổi.

Dịch tủy sống cũng tăng áp lực, đục, thường có màu lục nhạt và chứa hàm lượng glucoza thấp và protein cao. Các tiêu bản nhuộm màu thường phát hiện các song cầu khuẩn gram dương và các bạch cầu đa nhân; Ở một số bệnh nhân, số lượng tế bào trong dịch tủy sống ít một cách đáng ngạc nhiên và có nhiều đám vẫn đục do chứa nhiều vi khuẩn. Có thể chẩn đoán ra nhanh chóng nhờ tìm thấy phế cầu trong dịch tủy sống bằng cách nhuộm gram. Các test miễn dịch (ngưng kết latex hay CIE) dương tính ở gần 80 phần trăm các ca nuôi cấy dương tính và có thể có nguyên nhân giả định nhiễm vi khuẩn ở một vài bệnh nhân mà dịch tủy sống không thấy vi khuẩn mọc lại. Với hóa liệu pháp thích hợp, 70 phần trăm số ca có hy vọng phục hồi; trẻ em thì tiên lượng tốt hơn trẻ nhỏ và người lớn. Có thể tái phát song ít thấy nếu đã điều trị thích hợp. Sự phong tỏa màng nhện do kết quả tích lũy lượng lớn chất bài tiết đặc quánh ở khoảng không gian màng não và ở đáy não là một biến chứng ít thấy.

VIÊM MÀNG TRONG TIM DO PHẾ CẦU. Viêm màng trong tim là biến chứng hiếm gặp của bệnh viêm phổi và viêm màng não. Hình ảnh lâm sàng giống như viêm màng trong tim cấp do vi khuẩn với sốt từng cơn, to lách, nhiễm khuẩn di căn ở phổi, màng não, khớp, mắt và các mô khác. Ít thấy đốm xuất huyết. Nhiễm khuẩn có thể tấn công các van bình thường và đặc biệt hay gặp trên van động mạch chủ. Nhiễm khuẩn van có tính chất phá hủy, tiếng róc rách to và suy tim phát ra nhanh chóng. Vỡ và thủng các núm hoặc thậm chí vỡ động mạch chủ có thể xảy ra. Nuôi cấy máu bao giờ cũng dương tính đối với phế cầu khi không điều trị bằng thuốc kháng khuẩn, đồng thời các kháng thể chống vi khuẩn gây nhiễm có thể được phát hiện trong máu, có khi có một kết hợp các phát hiện ngoại trừ viêm màng trong tim và nhiễm Brucella. Mặc dầu sự nhiễm khuẩn này dễ được chữa khỏi bằng penicillin, sau thương tổn cho lá van nhất là cho núm của van động mạch cảnh thường tiếp theo là tim tiến triển nhanh chóng. Tái tạo bằng phẫu thuật hoặc thay thế các cấu trúc van hư hỏng nên được tiến hành sớm trước khi suy tim trở thành bất trị.

VIÊM PHÚC MẠC DO PHẾ CẦU. Viêm phúc mạc do phế cầu là một bệnh hiếm và có thể là hậu quả nhiễm khuẩn huyết do phế cầu khuẩn tạm thời, tuy nhiên do bệnh có tần suất cao hơn ít nhiều ở các em gái nên có giả thuyết cho rằng vi khuẩn có thể vào được phúc mạc qua âm đạo và ống Fallop. Trước kia viêm phúc mạc là biến chứng thường gặp

https://tieulun.hopto.org

của hội chứng thận, nhất là ở trẻ em, song nay thì chỉ gặp với tần suất ít hơn hai phần trăm. Ở người lớn thì thấy bệnh kết hợp với xơ gan hoặc ung thư (Carcinoma) gan. Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm nước báng, cấy máu thường dương tính và nguyên tắc là có bạch cầu đa nhân.

ĐIỀU TRỊ

LIỆU PHÁP KHÁNG KHUẨN ĐẶC HIỆU. Mặc dầu trong quá khứ tính kháng của phế cầu đối với các thuốc chưa được coi là vấn đề đáng kể, đã phát hiện được một số ít nhưng đang tăng các chủng kháng với một hay tất cả các thuốc sau đây: penicillin, cephalosporin, tetracyclin, cloramphenicol, erythromycin, clindamycin, co-trimoxazole và các aminoglycosid. Vì lý do đó cần xác định tính chất nhạy cảm của các vi khuẩn đang nhiễm đối với các thuốc sẽ đem dùng, nhất là khi điều trị các nhiễm khuẩn ngoài đường hô hấp. Nếu không kháng hoặc nếu tăng nhạy cảm với thuốc này thì penicillin G (Benzyl penicillin) là thuốc được chọn trong tất cả các biểu hiện nhiễm phế cầu khuẩn. Thỉnh thoảng, người ta đã lấy được nhiều chủng phế cầu khuẩn có biểu hiện tăng kháng thuốc penicillin từ người, và mặc dầu mức kháng thuốc như vậy thường làm cho việc điều trị bằng thuốc kháng sinh này không bị loại trừ, mà cần phải biết trước hiện tượng này. Nếu không có ổ nhiễm khuẩn ngoài phổi thì một liều lượng 600.000 đơn vị mỗi ngày để điều trị cho người lớn có hoặc không nhiễm khuẩn huyết là đường ranh giới an toàn tốt, song sự xuất hiện các phế cầu khuẩn tỏ ra có tính kháng thuốc penicillin tăng thì bắt buộc phải bắt đầu liệu pháp bằng một lượng thuốc nhiều hơn mong muốn. Có thể khởi đầu với các liều 600.000 đơn vị penicillin G kết tinh trong nước hoặc penicillin procain dùng cách nhau 12 giờ liên tiếp cho đến sau khi người bệnh hết sốt từ 12 giờ đến 72 giờ. Viêm phổi do phế cầu khuẩn có thể điều trị bằng penicillin uống, tốt nhất là một thú penicillin uống không bị phá hủy ở acid dạ dày với liều tương đương từ 2,4 đến 4,8 triệu đơn vị penicillin G. *Viêm phúc mạc* do các chủng còn nhạy cảm gây ra sẽ đáp ứng thuốc trong 36 đến 48 giờ với liều từ 2 đến 4 triệu đơn vị penicillin mỗi ngày.

Viêm màng não do phế cầu ở người lớn nên được điều trị bằng liều 18 đến 24 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch mỗi ngày. Không nên dùng liều lớn hơn để tránh nhiễm độc thần kinh vì liều quá cao. Đưa penicillin vào trong tủy sống là không cần thiết và phụ thêm vào penicillin bằng các thuốc kìm khuẩn phổ rộng như tetracyclin có thể tác hại.

Tất cả các mẫu phân lập phế cầu khuẩn từ dịch não tủy đều cần thử nghiệm nhanh để xem tính nhạy cảm của chúng với thuốc kháng khuẩn như thế nào. Vancomycin là thuốc được chọn để điều trị viêm màng não do các phế cầu khuẩn kháng với nhiều chất kháng khuẩn.

Những liều vừa phải của penicillin G được dùng để điều trị viêm màng trong tim do phế cầu - 8 đến 12 triệu đơn vị hàng ngày tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch. Suy tim phát ra nhanh chóng như kết quả vết thương van và có khuynh hướng tạo ápxe cơ tim. Tuy nhiên, bệnh thường dẫn tới hậu quả tử vong dù cho đã dùng thuốc kháng sinh. Phẫu thuật tái tạo nhanh hoặc thay thế các van tim bị thương tổn cần được xét đến khi phát sinh suy tim.

Tiêm cephalosporin liều 1-2g mỗi ngày có công hiệu đối với viêm phổi do phế cầu khuẩn song phải cẩn thận đối với người mẫn cảm nhiều với penicillin. Nhiều thành viên của lớp thuốc betalactam này không dùng được để điều trị viêm màng não vì chúng ít có khả năng đi qua hàng rào máu - dịch não tủy. Một vài cephalosporin mới kể cả cefotaxim và ceftriaxon hy vọng có hiệu lực chữa viêm màng não do phế cầu song còn ít có kinh nghiệm. Tetracyclin với liều 1-2g hàng ngày, erythromycin 1,6g mỗi ngày hoặc clindamycin 1,2g mỗi ngày đều chữa trị có hiệu quả viêm phổi do phế cầu khuẩn nếu đó là một chủng còn nhạy cảm, tuy nhiên chỉ nên dùng cho bệnh nhân đã có phản ứng với penicillin hay cephalosporin. Mặc dầu có hiệu lực, nhưng không nên dùng cloramphenicol để điều trị nhiễm phế cầu khuẩn không phải viêm màng não ở bệnh nhân quá mẫn cảm với penicillin nhiễm một chủng còn nhạy cảm với thuốc. Đối với bệnh do các phế cầu khuẩn kháng nhiều thuốc thì vancomycin liều 2g mỗi ngày là thuốc được lựa chọn. Sulfonamid có ít vị trí trong việc điều trị hiện đại viêm phổi do phế cầu và vô ích đối với viêm màng trong tim và viêm màng não. Các aminoglycosid như gentamycin, toleramycin và amikacin không nên dùng để điều trị nhiễm phế cầu khuẩn.

Viêm khớp do phế cầu đáp ứng với penicillin toàn thân song có thể cần phải hút và nhỏ giọt thuốc vào nội khớp.

Tích mủ màng phổi cần được phát hiện và điều trị

https://tieulun.hopto.org

càng sớm càng tốt. Khi có tràn dịch thì phải lấy dịch ra và xét nghiệm tìm vi khuẩn, bạch cầu, nồng độ glucose và pH. Có vi khuẩn, có mủ và pH dưới 7,0 và/hoặc glucose trong dịch màng phổi dưới 2,2mmol/L (40mg/dL) là những chỉ định đặt dẫn lưu ống ngực kín. Thất bại trong việc chữa khỏi sớm tích mủ màng phổi có thể gây xơ màng phổi và cần có phẫu thuật tiếp theo bóc vỏ phổi để phục hồi chức năng phổi.

CÁC BIỆN PHÁP KHÁC. Thở oxy qua mặt nạ có thể dùng để điều trị tím tái, suy tim và mê sảng rõ rệt. Nếu có hội chứng suy hô hấp người lớn thì có thể chỉ định áp lực thở ra cuối thì dương tính. Codein 32 đến 64mg cứ 4 giờ một lần thường sẽ kiểm soát được chứng đau màng phổi. Khi đau nhiều thì có thể cần phong bế thần kinh liên sườn với procain 1 đến 2% để giảm đau.

TIÊN LƯỢNG VÀ DỰ PHÒNG

Mặc dầu từ khi sử dụng các thuốc kháng khuẩn thì tử vong viêm phế quản do phế cầu đã giảm đi đáng kể, song bằng chứng đầy đủ cho thấy tỷ lệ mắc bệnh đã thay đổi rất ít nếu không nói là chẳng thay đổi chút nào. Tỷ lệ chết của bệnh nhân trên 12 tuổi vì viêm phổi do phế cầu khuẩn có nhiễm khuẩn huyết được điều trị bằng một kháng sinh là 18 phần trăm và của bệnh nhân trên tuổi 50 và những người có bệnh toàn thân thì còn cao hơn nhiều.

Các dấu hiệu tiên lượng xấu trong bệnh viêm phổi bao gồm giảm bạch cầu, nhiễm khuẩn huyết, liên quan đến nhiều thùy, có bất cứ một ổ nhiễm phế cầu khuẩn nào ngoài phổi, đang có bệnh toàn thân từ trước, trụy tuần hoàn và bị nhiễm khuẩn trong năm đầu mới sinh hoặc trên tuổi 55. Nhiễm phế cầu khuẩn typ 3 có tỷ lệ tử vong cao hơn các typ phế cầu khuẩn khác. Thường hay tử vong nhất ở những cá thể đang có tổn thương sinh lý không hồi phục được từ giai đoạn sớm khi không còn xấu đi do liệu pháp kháng khuẩn. Cho đến khi hiểu được bản chất tổn thương do phế cầu khuẩn sinh ra và có biện pháp tái tạo nó, thì tiêm chủng vẫn là biện pháp chính để bảo vệ chống nguy cơ tử vong cao.

Một vaccin đa trị gồm 23 giá có chứa các polysaccharid vỏ của các phế cầu khuẩn typ 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F và 33F gồm các typ huyết thanh hoặc các nhóm chịu trách nhiệm 90 phần trăm các nhiễm khuẩn huyết ở Hoa Kỳ, nên được dùng để dự phòng nhiễm phế cầu khuẩn gây ra bởi các typ huyết thanh đó ở các bệnh nhân có nguy cơ cao tử vong. Người có nguy cơ cao hơn trung bình là những ai trên tuổi 55 và bệnh nhân có một trong nhiều bệnh mạn tính toàn thân khác nhau bao gồm bệnh tim, bệnh phổi - phế quản mạn tính, bệnh gan, thiểu năng thận, đái tháo đường và bệnh ác tính khác nhau. Bệnh nhân mọi lứa tuổi có bệnh tế bào liềm có nguy cơ cao phát bệnh nhiễm phế cầu và nên dùng vaccin cho những người có rối loạn đó trên 2 tuổi. Vì mất lách giải phẫu hay mất lách chức năng liên quan với nhiễm khuẩn phế cầu huyết tràn ngập bạo phát có đông máu rải rác trong mạch, phát sinh hình ảnh lâm sàng giống như hội chứng Water house - Friderichsen, những cá thể như vậy cũng cần tiêm chủng gây miễn dịch. Tuy nhiên vaccin không chứa kháng thể của tất cả các typ phế cầu khuẩn và đôi khi có thể gặp nhiễm khuẩn nguyên nhân là các typ không bao gồm trong các chủ thể được tiêm chủng gây miễn dịch. Thường không có hay chỉ có phản ứng nhẹ dẫu sao có những cá thể cá biệt có các phản ứng giống như phản ứng sau khi tiêm chủng vaccin chống thương hàn: đau tại chỗ, ban đỏ và tăng nhiệt độ. Vì các kháng thể phế cầu khuẩn còn dai dẳng sau khi tiêm một mũi vaccin duy nhất nên không cần thiết phải tiêm nhắc lại. Hiệu lực kết hợp của vaccin trong việc phòng ngừa nhiễm khuẩn huyết là 65 đến 70 phần trăm ở người lớn có miễn dịch đầy đủ. Ít khả năng bảo vệ nếu cho những người không có hoặc có rối loạn gamma globulin huyết hoặc những bệnh nhân vừa mới được sử dụng liệu pháp hóa học tăng cường chống u và được chiếu tia. Ở trẻ em, sự đáp ứng miễn dịch đối với các kháng nguyên nang vỏ khác nhau được triển khai ở những thời điểm khác nhau trước tuổi dậy thì như là kết quả của các đặc trưng trưởng thành của hệ miễn dịch của người ta và ở tuổi hài nhi có thể được biểu hiện chỉ do các kháng thể của lớp IgM.

Thông thường các vaccin polysaccharid nang vỏ kết hợp với các protein như độc tố bạch hầu, là kháng thể dành cho tuổi hài nhi, kém ứng dụng đối với quần thể trẻ em. Nếu hoàn cảnh bắt buộc thì có thể tiêm vaccin đồng thời với vaccin virus cúm miễn là mỗi vaccin được tiêm bằng ống tiêm riêng tiêm vào những chỗ cách biệt nhau.

https://tieulun.hopto.org

29. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO TỤ CẦU

Tụ cầu khuẩn, trong đó *tụ cầu vàng* là tác nhân gây bệnh quan trọng nhất ở người, là vi khuẩn gram dương có sức chịu đựng tốt, cư trú ở da của hầu hết mọi người. Nếu da hoặc các màng niêm mạc bị rách do phẫu thuật hoặc do chấn thương, tụ cầu có thể xâm nhập vào và tăng sinh trong mô dưới da, hình thành các ápxe nông khu trú đặc hiệu. Mặc dù những nhiễm khuẩn da này không có hại và tự giới hạn nhưng các vi khuẩn đang tăng lên có thể xâm nhập vào các đường bạch huyết hoặc máu gây nên các biến chứng trầm trọng của tụ cầu huyết máu. Các biến chứng bao gồm sốc nhiễm khuẩn không thể phân biệt được với nguyên nhân do vi khuẩn gram âm, các nhiễm khuẩn di căn nặng, bao gồm viêm nội tâm mạc, viêm khớp, viêm xương tủy, viêm phổi, và các ápxe trong hầu như bất cứ cơ quan nào. Một số chủng tụ cầu vàng sản xuất các độc tố gây ban ở da hoặc làm mất chức năng nhiều hệ thống trung gian như trong hội chứng sốc độc tố. Các tụ cầu không có men gây đông, đặc biệt *S.epidermidis* (tụ cầu trắng) là các tác nhân gây bệnh tại bệnh viện quan trọng với ưu thế đặc biệt gây nhiễm khuẩn các ống thông mạch máu và các dụng cụ giả. *S.saprophyticus* (tụ cầu hoại thư) là nguyên nhân phổ biến của nhiễm trùng tiết niệu.

BỆNH NGUYÊN VÀ VI SINH VẬT HỌC.

Tụ cầu là khuẩn gram dương, không di động, ái khí hoặc ái khí tùy lúc, tiết catalaza trong họ micrococcaeae.

Tên của vi khuẩn bắt nguồn từ hiện tượng các vi khuẩn tụ thành đám quan sát thấy trên kính hiển vi trong các mẫu nhuộm lấy từ các khuẩn lạc đã mọc trên môi trường đặc (tiếng Hy Lạp *staphyle* có nghĩa là chùm nho). Các tụ cầu gây bệnh được phân biệt với các cầu khuẩn không gây bệnh khác bằng khả năng của cầu khuẩn lên men glucoza yếm khí và nhạy cảm của nó với lysostaphin endopeptidase. *Tụ cầu vàng*, tác nhân gây bệnh quan trọng nhất trong loại này, được đặt tên vì các khuẩn lạc mọc ái khí trên môi trường đặc có màu vàng. Các yếu tố vi khuẩn bao gồm khả năng của tụ cầu sống được dưới các điều kiện ác nghiệt, các cấu tạo vỏ tế bào của vi khuẩn, sản xuất các men và độc tố thúc đẩy sự xâm nhập các mô, khả năng tồn tại trong tế bào trong một số thực bào và tiềm năng đạt được sức đề kháng với kháng sinh. Tất cả các chủng tụ cầu sản xuất men gây đông đều được gọi là tụ cầu vàng. Trái ngược với tụ cầu không sản xuất men gây đông, tụ cầu vàng lên men manitol, sản xuất men DN và biểu hiện khả năng nhạy cảm hơn với lysostaphin. Các chủng tụ cầu vàng nói chung làm tan máu khi cấy trên thạch máu và biểu hiện hoạt tính sinh hóa lớn hơn (sản xuất men gây đông, các độc tố, tan máu) so với các tụ cầu không có men gây đông.

Có 21 loài tụ cầu không có men gây đông đã được nhận biết. Mười hai loài là một bộ phận trong vi khuẩn chí bình thường ở người trong số đó *tụ cầu trắng* và *tụ cầu hoại thư* là các loài quan trọng nhất trong lâm sàng. Phân biệt trong số các chủng tụ cầu vàng hoặc tụ cầu trắng đã được sử dụng để xác định nguồn gốc hay gặp của các vụ dịch hoặc các đợt bùng nổ trong bệnh viện của bệnh tụ cầu. Có thể phân biệt các chủng bởi khả năng nhạy cảm với kháng sinh, kiểu phân giải bởi các thể thực khuẩn tụ cầu (phân nhóm theo thể thực khuẩn) và thử nghiệm sinh hóa (phân nhóm sinh hóa) và các phân tích phân tử của các plasmid hoặc của plasmid hoặc ADN của nhiễm sắc thể. Trong ba xét nghiệm này, thử nghiệm nhạy cảm với kháng sinh là xét nghiệm ít có khả năng nhất và phân tích phân tử là xét nghiệm có nhiều khả năng nhất để phân biệt.

DỊCH TỄ HỌC. Các tụ cầu không có men gây đông là bộ phận của vi khuẩn chí bình thường của da, các màng niêm mạc, và phần thấp của đường ruột. Tụ cầu trắng là chủng hay gặp nhất khi phân lập. Tụ cầu vàng cư trú thoáng qua ở các lỗ mũi trước trong 70-90% số người bình thường và có thể được thấy trong một giai đoạn tương đối dài trong 20-30% số người này. Vi khuẩn cư trú ở mũi thường kết hợp với cư trú thứ phát của da. Cư trú độc lập ở vùng tầng sinh môn xuất hiện trong 5-20% số người và cư trú ở âm đạo là 10% ở các phụ nữ đang hành kinh. Tỷ lệ mang tụ cầu vàng cao hơn đã được thấy ở các nhân viên bệnh viện (bao gồm cả bác sỹ và y tá), ở các bệnh nhân nằm viện, ở những người bị viêm da dị ứng và ở những bệnh nhân đòi hỏi phải tiêm chọc da thường xuyên như những bệnh nhân bị đái tháo đường phụ thuộc insulin, những bệnh

https://tieulun.hopto.org

nhân suy thận phải lọc máu hoặc những bệnh nhân phải tiêm giải mẫn cảm thường xuyên vì dị ứng.

Những người nghiện tiêm chích matúy cũng có tỷ lệ mang tụ cầu vàng tăng cao. Có thể những rối loạn hàng rào da tại chỗ cho phép tụ cầu vàng xác lập và duy trì cư trú.

Tụ cầu hoại thư có khả năng dính chặt với các tế bào lợp đường tiết niệu hơn so với tụ cầu trắng. Khoảng 5% số đàn ông và phụ nữ khỏe mạnh có tụ cầu hoại thư với số lượng thấp ở niệu đạo hoặc quanh niệu đạo.

Mặc dù tụ cầu có thể sống ở trong môi trường trong một thời gian dài và lan truyền vi khuẩn bằng đường không khí đã được thấy nhưng lây truyền từ người này sang người khác do tay bị nhiễm vi khuẩn là cơ chế lây truyền quan trọng nhất của các vi khuẩn này. Những bệnh nhân nằm viện bị nhiễm tụ cầu có hoạt tính hoặc những người bị tụ cầu cư trú nhiều (các vết mổ, bỏng, loét do nằm) là những ổ chứa lớn nhất gây nhiễm khuẩn mắc phải trong bệnh viện. Những bệnh nhân này gieo rắc một số lượng vi khuẩn khổng lồ và tay của các nhân viên bệnh viện chăm sóc dễ dàng bị nhiễm khuẩn.

Không sử dụng kỹ thuật vô trùng và quên rửa tay sẽ làm các vi khuẩn được truyền tới da của các bệnh nhân khác. Các chủng tụ cầu vàng và cả tụ cầu trắng có thể trở thành dịch trong khu vực bệnh nhân nằm viện có thiếu hụt da rộng, đặc biệt khi kháng sinh được sử dụng rộng rãi tạo nên các chủng kháng kháng sinh (các đơn vị điều trị bỏng, điều trị tích cực, các đơn vị ghép tủy xương). Mặt khác, các nhân viên bệnh viện mang vi khuẩn ở mũi gây các đợt bùng nổ ở bệnh viện ít gặp hơn. Khi kiểm tra cẩn thận, hầu hết những người này sẽ có các nhiễm khuẩn đa hoạt động trong giai đoạn truyền tụ cầu thực sự được chứng minh.

Nếu nhiễm khuẩn có nguồn gốc từ đường tiết niệu được loại trừ thì tụ cầu vàng cùng với tụ cầu trắng đã trở thành nguyên nhân hay gặp nhất trong nhiễm trùng bệnh viện ở Hoa Kỳ. Chúng là những tác nhân gây bệnh được phân lập thường xuyên nhất cả trong vi khuẩn huyết tiên phát và thứ phát và trong các nhiễm khuẩn vết mổ và da.

SINH BỆNH HỌC. Nhiễm tụ cầu thường là kết quả của sự kết hợp giữa các yếu tố độc lực của vi khuẩn và sự suy giảm sức đề kháng của vật chủ. Các yếu tố vi khuẩn quan trọng bao gồm khả năng sống được dưới các điều kiện khắc nghiệt, thành phần cấu tạo của màng tế bào, sản xuất các men và các độc tố khuyến khích sự xâm nhập các mô, khả năng tồn tại trong lòng tế bào trong một số thực bào và tiềm năng đạt được tính kháng kháng sinh. Các yếu tố quan trọng của vật chủ bao gồm hàng rào da và niêm mạc nguyên vẹn, số lượng đầy đủ các bạch cầu trung tính chức năng, việc loại bỏ các dị vật và các mô không còn sinh lực.

Các yếu tố vi khuẩn. Các thành phần tế bào của tụ cầu khuẩn bao gồm phức hợp peptidoglycan rộng làm cho vi khuẩn có tính bền vững và làm cho nó có khả năng sống dưới những điều kiện thẩm thấu không thuận lợi, một acid teichoic duy nhất gắn với pegtidoglycan và protein A đã được tìm thấy gắn với pegtidoglycan ở các phần ngoài cùng. Cả pegtidoglycan và acid teichoic đều có khả năng hoạt hóa dòng thác bổ thể bằng con đường luân phiên nhau. Mặc dù quan trọng cho việc cố định opsonin của vi khuẩn để tiêu hóa bởi các thực bào, hoạt hóa bổ thể có thể đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của sốc và đông máu rải rác nội mạch. Protein A gắn trong một phần sắt của một số nhóm IgG như là một thụ cảm sắt trên thực bào bạch cầu trung tính. Những thụ cảm đặc hiệu của laminin, một glycoprotein chủ yếu của màng nền của mạch máu có thể làm giảm bớt tiềm năng di căn rộng của tụ cầu vàng. Hoạt hóa yếu tố tổ chức (hoạt động tiền đông máu) xuất hiện khi các tế bào nội mạc và bạch cầu đơn nhân to được ủ với tụ cầu vàng. Một số chủng tụ cầu vàng mang một vỏ chống lại thực bào đòi hỏi phải có những kháng thể đặc biệt để tiêu hóa. Thành tế bào của một số chủng tụ cầu trắng cũng có khả năng hoạt hóa bổ thể, mặc dù ít gặp hơn tụ cầu vàng nhưng sốc và đông máu rải rác nội mạch do loại vi khuẩn này cũng đã được mô tả. Khả năng của tụ cầu vàng dính chặt với các ống thông trong lòng mạch máu và với các dụng cụ giả có thể giải thích xu hướng gây các nhiễm khuẩn do dị vật của các vi khuẩn này. Chúng gắn với fibronectin và các protein cơ bản khác phủ lên các ống thông và tiết ra chất nhớt exopolysaccharide tạo nên một lớp phim sinh học bảo vệ các vi khuẩn đang cư trú.

Một số men do tụ cầu vàng sản xuất có thể đóng

https://tieulun.hopto.org

một vai trò trong độc lực của vi khuẩn. Catalase thoái biến hydrogen peroxide và bảo vệ vi khuẩn trong khi thực bào khi nó phải chịu đựng với sự bùng nổ của thực bào. Men làm đông có mặt ở cả dạng hòa tan và dạng gắn với tế bào và làm cho huyết tương đông lại do hình thành các chất liệu giống như thrombin. Mối liên quan cao giữa sản xuất men làm đông và độc lực cho thấy men làm đông có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của nhiễm tụ cầu nhưng vai trò chính xác của nó như là một yếu tố xác định trong sinh bệnh học vẫn chưa được xác nhận. Nhiều chủng tụ cầu cũng sản xuất hyaluronidase, một men gây thoái biến acid hyaluronic trong khối mô liên kết và có thể kích thích sự lan rộng của vi khuẩn, men tiêu protein giống trypsine từ một số chủng làm tăng nhiễm virus cúm bằng cách tách dưới dạng tiêu protein tiền ngưng kết tố hồng cầu của vi khuẩn thành các mảnh hoạt động và có thể góp phần vào tỷ lệ mắc bệnh của những nhiễm trùng cùng lúc này. Tụ cầu hoại thư sản xuất men phân hủy urê, một men có khả năng chuyển urê thành ammoniac , làm kiềm hóa nước tiểu và kích thích hình thành sỏi san hô.

Tụ cầu vàng sản xuất rất nhiều độc tố ngoài tế bào. Biểu hiện của những độc tố phức tạp như trong trực khuẩn gram âm, được điều hòa phối hợp bởi một protein điều hòa gen phụ có lẽ để đáp ứng với các kích thích của môi trường hóa lý. Các độc tố có thể được mã hóa bởi nhiễm sắc thể hoặc ADN của plasmid. Bốn loại phân giải hồng cầu khác nhau được đặt tên là độc tố alpha, beta, gama và delta đã được nhận dạng. Độc tố alpha cũng gây hoại tử da khi tiêm vào dưới da súc vật. Độc tố delta ức chế hấp thu nước ở trong hồi tràng của chuột lang bằng cách nâng cao AMP vòng và có thể có vai trò trong ỉa chảy cấp tính thấy ở một số ca nhiễm tụ cầu khuẩn.

Leucoxidin làm tan các màng của thực bào và bạch cầu hạt bằng cách tạo ra các lỗ nhỏ cho phép cation đi qua.

Trong khi vai trò của các yếu tố đã nêu ở trên trong độc lực chưa được hiểu đầy đủ thì các tộc tố A và B, các độc tố ruột non của tụ cầu và độc tố của hội chứng sốc độc tố - TSST.1 có liên quan đến bệnh. Các độc tố gián tiếp bởi nhiễm sắc thể gây nên phân cách trong lớp biểu bì của da ở khối hạt nên dẫn đến hình thành các bọng nước và làm mất lớp phủ. Các kháng thể kháng độc tố có tác dụng bảo vệ cả ở người và súc vật. Năm độc tố ruột khác nhau (từ A đến E) có liên quan đến ngộ độc thức ăn do tụ cầu vàng. Các độc tố làm tăng nhu động ruột và hình như gây nôn do tác động trực tiếp lên hệ thần kinh trung ương. Độc tố B và C cũng gián tiếp gây hội chứng sốc độc tố (TSS) mặc dù hội chứng này thường do TSST-1 gây ra hơn, TSST-1 được sản xuất ra ở trên 90% số tụ cầu ở những phụ nữ đang hành kinh bị hội chứng sốc nội tố và trên 60% số phụ nữ không hành kinh. Hầu hết các chủng sản xuất TSST-1 sản xuất độc tố ruột B và ít khi sản xuất độc tố ruột C. TSST-1 là protein 22kDa gây hạ huyết áp, xung huyết kết mạc và da và gây sốt khi tiêm vào chuột, chết có thể do suy sụp nhiều cơ quan và giống như hội chứng sốc độc tố ở người. TST-1 là một kích thích mạnh để giải phóng cytokin từ các bạch cầu đơn nhân, yếu tố tiêu khối u interleukin 1 được bạch cầu đơn nhân giải phóng còn lymphotoxin IL-2, các yếu tố kích thích tại chỗ và interferon Y do tế bào lympho giải phóng. Các cytokin của vật chủ hình như gián tiếp gây nên những triệu chứng của hội chứng sốc độc tố. TSST-1 được mã hóa gen có mặt ở 5-25% của những phân lập lâm sàng của tụ cầu như là bộ phận của một yếu tố chuyên chở di động rộng lớn. Những thành phần tương tự mã hóa độc tố ruột B và các gene C giống như TSST-1, độc tố ruột B và C gây nên hội chứng giống như hội chứng sốc độc tố ở súc vật, gây sốt và là những tác nhân gây cảm ứng để sản xuất cytokin của các tế bào T và các thực bào ở người.

Kháng kháng sinh tạo điều kiện thuận lợi cho các cầu khuẩn tồn tại trong môi trường bệnh viện. Trên 90% các chủng tụ cầu cả trong bệnh viện và cộng đồng gây nhiễm khuẩn có thể kháng lại penicillin. Kháng thuốc là do vi khuẩn sản xuất các β-lactamase, thường là do các plasmid. Một phần nhóm của tụ cầu vàng sản xuất quá mức β-lactamase trong ống nghiệm và có nhậy cảm giới hạn với oxacillin nhưng nó sẽ mất đi khi thêm vào acid clavulanic (ức chế β-lactamase). Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn "kháng lại oxacillin mắc phải" này có thể điều trị an toàn bằng các kháng sinh β-lactam chống lại men phân giải penicillin. Tụ cầu vàng thực sự kháng lại penicillinase được gọi là các tụ cầu khuẩn kháng lại methicillin (MRSA) kháng lại tất

https://tieulun.hopto.org

cả kháng sinh nhóm β-lactam cũng như kháng lại các cephalorporin mặc dù thử nghiệm trên các đĩa chuẩn cho thấy có nhậy cảm với cephalosporin. Tính kháng thuốc của MRSA là trung gian qua nhiễm sắc thể và tham dự vào sản xuất một protein gắn penicillin (PBP 2a hoặc PBP2') với một ái lực gắn β-lactam thấp. MRSA có plasmid R gián tiếp gây nên một sự kết hợp nào đó của kháng erythromycin, tetracyclin, chloramphenicol, clindamycin và các aminoglycosid không phải là hiếm gặp. MRSA đã tăng lên trên phạm vi toàn thế giới, đặc biệt là trong các bệnh viện trung tâm. Ở Hoa kỳ, gần 5% các tụ cầu khuẩn được phân lập trong bệnh viện là MRSA, một phần ba số bệnh viện được nghiên cứu đã có nhiễm vi khuẩn máu do MRSA. Phân lập các vi khuẩn này vẫn còn tương đối hằng định kể từ năm 1980. Các đợt bùng nổ tiếp tục xảy ra từng lúc dưới dạng các vụ dịch trong bệnh viện. Tỷ lệ mang MRSA trong cộng đồng thấp mặc dù trong các nhóm bệnh nhân chọn lọc như những người nghiện thuốc tiêm chích đường tĩnh mạch có thể có MRSA khi nhập viện. Những vi khuẩn này được phân lập nhạy cảm với vancomycin.

Tính dung nạp của tụ cầu khuẩn với các β-lactam là một hiện tượng trên ống nghiệm đặc trưng bởi sự đề kháng lại tác dụng có thể gây chết của các kháng sinh bình thường. Mất cân đối rõ rệt giữa ức chế tối thiểu và nồng độ diệt khuẩn tối thiểu là đặc điểm. Cơ chế này có thể liên quan đến một thiếu hụt trong hoạt hóa các men tự tiêu của vi khuẩn bởi các kháng vi sinh vật tác động lên thành tế bào. Sự biểu hiện các nét đặc trưng này bị ảnh hưởng mạnh mẽ bởi các điều kiện lý hóa. Mặc dù sự dung nạp đã được báo cáo có ảnh hưởng có hại đến hậu quả của nhiễm tụ cầu nặng nhưng khó có thể quy cho sự dung nạp đối với β-lactam như là một nguyên nhân quan trọng gây mất tác dụng của kháng sinh. Điều này có thể phản ánh qua quan sát trong phòng thí nghiệm cho thấy tiếp tục điều trị bằng các β-lactam sẽ giết chết tụ cầu vàng dung nạp mặc dù diễn ra chậm chạp hơn.

Hầu hết các nhiễm tụ cầu trắng là mắc phải trong bệnh viện và biểu hiện sự biến đổi lớn hơn và mức độ kháng kháng sinh mạnh hơn so với tụ cầu vàng. Hầu như tất cả vi khuẩn phân lập đều chứa các plasmid R sản xuất β-lactamase và kháng penicillin. Gần một phần ba kháng lại các aminoglycosid và hai phần ba kháng lại tetracyclin, erythromycin, clindamycin và chloramphenicol. Các tụ cầu trắng phân lập được trong bệnh viện chứa đựng các plasmid kháng nhiều loại kháng sinh có thể là những nguồn quan trọng để cho tụ cầu vàng và các chủng cầu khuẩn có được tính kháng kháng sinh.

Kháng methicillin là phổ biến trong các chủng tụ cầu trắng, hơn 80% các vi khuẩn được phân lập từ các bệnh nhân viêm nội mạc do van nhân tạo kháng lại methicillin. Các điều kiện về nhiệt độ, pH, nồng độ thẩm thấu và sự có mặt của các tác nhân tạo chelat và kim loại nặng, tất cả có thể ảnh hưởng đến biểu hiện kháng thuốc. Các vi khuẩn được phân lập kháng lại methicillin có thể xuất hiện cảm thụ bởi thử nghiệm cảm thụ thông thường. Nhận dạng tin cậy nhất của các vi khuẩn này là sự phát triển của chúng từ một chất cấy truyền rộng (107 tế bào) lan rộng trên thạch chứa 6mg/ml oxacillin. Kháng chéo với các kháng sinh nhóm β-lactam và cephalosporin luôn luôn xuất hiện mặc dù khi sử dụng thử nghiệm với đĩa thông thường tụ cầu vàng kháng methicillin có thể có nhậy cảm với các cephalorpirin. Mặc dù tính kháng thuốc xuất hiện trong các chủng tụ cầu tan máu nhưng các chủng tụ cầu vàng và tụ cầu trắng vẫn còn nhậy cảm với vancomycin. Các kháng sinh nhóm quinolone chống lại các tụ cầu khuẩn kháng methicillin nhưng kháng thuốc vẫn xuất hiện khi chúng được sử dụng đơn độc.

CÁC YẾU TỐ THUỘC VỀ VẬT CHỦ. Các yếu tố thuộc vật chủ có vai trò quan trọng bởi vì một quan sát cho thấy cần phải có một số lượng rất lớn vi khuẩn để xác lập các nhiễm khuẩn trên người và súc vật. Các vị trí da và niêm mạc bị rách chính là cửa ngõ cho tụ cầu xâm nhập. Hơn 50% các trường hợp nhiễm tụ cầu của các mô sâu xuất phát từ các ổ nhiễm khuẩn ở da, một số lượng nhỏ hơn có nguồn gốc từ đường tiêu hóa, đường hô hấp và ít hơn nữa là từ đường sinh dục tiết niệu. Cấy truyền các vi khuẩn trực tiếp vào máu là một con đường nhiễm trùng quan trọng của các bệnh nhân nằm viện đặt ống thông tĩnh mạch và ở những người nghiện chích ma túy.

Các tụ cầu khuẩn thường thâm nhập vào các vỏ bọc bằng con đường nang lông bị nút tắc, các tuyến bã đậu hoặc các vùng bị thương tổn do bỏng, các vết

https://tieulun.hopto.org

thương, sẩy da hoặc viêm da. Cư trú và xâm nhập vào phổi có thể xuất hiện khi các cơ chế thanh lọc niêm dịch bình thường hoặc bị bỏ qua như xuất hiện trong đặt ống thông nội khí quản hoặc bị suy giảm như sau nhiễm virus phổi (Influenza) hoặc trong các bệnh nhân bị bệnh xơ nang hóa. Thương tổn niêm mạc đường tiêu hóa sau điều trị hóa chất độc hại cho tế bào hoặc chiếu tia X kích thích sự xâm nhập của vi khuẩn từ vị trí này.

Khi vỏ bọc bị phá hủy, các vi khuẩn được nhân lên tại chỗ kèm theo viêm và hoại tử mô ở vị trí nhiễm khuẩn. Các bạch cầu đa nhân trung tính nhanh chóng tiến vào vùng này và tiêu diệt phần lớn tụ cầu. Bít tắc các mao mạch bao quanh xuất hiện, lắng đọng fibrin ở ngoại vi và sau đó các tế bào xơ tạo nên tường thành tương đối vô mạch tại khu vực. Các áp xe do tụ cầu phát triển đầy đủ bao gồm một phần trung tâm chứa các bạch cầu và vi khuẩn đã chết và đang chết, hóa lỏng dần dần tạo thành mủ đặc sánh, đặc trưng bao quanh bởi một hàng rào sợi xơ. Khi các cơ chế đề kháng của vật chủ không thể kiểm chế được nhiễm khuẩn da hoặc dưới niêm mạc, tụ cầu khuẩn có thể xâm nhập vào bạch huyết và vào máu. Các vị trí thông thường của các di căn của vi khuẩn bao gồm các phần cuối của thân xương dài ở trẻ em, phổi, thận, các van tim, cơ tim, gan, lách và não.

Các bạch cầu đa nhân trung tính là cơ chế bảo vệ chủ yếu chống lại các bệnh tụ cầu. Những người có bạch cầu thấp hoặc có các khuyết tật di truyền hoặc mắc phải về hóa ứng động và tiêu hóa của các bạch cầu đa nhân trung tính hoặc bạch cầu đa nhân trung tính đang bị tiêu diệt, sẽ là những người đặc biệt nhạy cảm với các nhiễm tụ cầu khuẩn. Một số lượng nhỏ tụ cầu khuẩn có khả năng sống trong các thực bào, điều đó giải thích cho sự đáp ứng tương đối chậm với các kháng sinh và tiềm năng tái phát của nhiễm tụ cầu.

Mặc dù nhiễm khuẩn có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi nhưng các nhiễm khuẩn nặng hầu như hay xuất hiện ở người trẻ và người già, đặc biệt là ở những người có các bệnh suy nhược thể ẩn. Viêm phổi tiên phát do tụ cầu hay gặp ở trẻ em nhưng ít gặp ở người lớn. Viêm xương tủy cấp do tụ cầu hầu như chỉ là một bệnh xảy ra ở trẻ em. Bệnh mủ da nông do tụ cầu thường hay gặp hơn ở trẻ nhỏ trong khi đó các áp xe thật sự hay xuất hiện hơn ở người lớn. Trong khi các ví dụ này gợi ra một vai trò nào đó của miễn dịch trong đề kháng kháng lại tụ cầu thì lại không có đủ các bằng chứng thỏa đáng cho thấy rằng bệnh do tụ cầu khuẩn ở người xảy ra bởi một miễn dịch có hiệu quả hoặc là nhiễm khuẩn có thể bị thay đổi đáng kể nhờ tiêm chủng. Hầu như 100% số người lớn đều có các kháng thể chống tụ cầu trong huyết thanh của họ. Ngoại trừ hiệu lực của các kháng thể trung hòa độc tố trong các bệnh gián tiếp do độc tố tụ cầu gây ra, vai trò của miễn dịch thể dịch trong việc thay đổi hoặc bảo vệ chống lại tụ cầu không rõ ràng.

Có mặt các dị vật như chỉ khâu, các dụng cụ giả sẽ làm giảm đáng kể chất cấy truyền tụ cầu cần thiết để gây nhiễm khuẩn thực nghiệm. Khi nhiễm trùng loại này đã xuất hiện thì rất khó chữa khỏi nếu không lấy bỏ các dị vật. Các chủng tụ cầu trắng có khả năng dính chặt và xâm nhập vào các ống thông bằng chất dẻo và có khả năng tiết ra glycocalix bảo vệ phủ lên các vi khuẩn này. Chức năng của các bạch cầu đa nhân trung tính bị thay đổi khi có các dị vật, quá trình thực bào và giết các tụ cầu khuẩn bị giảm sút.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán tất cả các nhiễm tụ cầu được thực hiện bằng nhuộm gram và nuôi cấy mủ hoặc bằng chọc hút mủ hoặc lấy các mô bị thương tổn hoặc cấy các dịch trong cơ thể bình thường vô khuẩn. Các đám vi khuẩn đặc hiệu có thể không nhìn thấy trên các bệnh phẩm lâm sàng, các cầu khuẩn riêng lẻ hoặc thậm chí các chuỗi ngắn ba hoặc bốn vi khuẩn có thể hiện diện. Các vi khuẩn trong giai đoạn tĩnh hoặc ở bên trong bạch cầu có thể biểu hiện gram âm. Các bạch cầu đa nhân trung tính phong phú, nhiều vi khuẩn nằm trong tế bào thường có mặt trừ những bệnh nhân bị giảm bạch cầu đa nhân trung tính.

CÁC BỆNH ĐẶC HIỆU

Các nhiễm trùng nông. Nhiễm khuẩn các nang lông biểu hiện như là một tập hợp các nốt sần đỏ rất nhỏ không bao gồm da và các mô sâu được gọi là *viêm nang*. Nhiễm khuẩn các tuyến bã và các nang nặng và lan rộng hơn bao gồm một phần nào đó các mô dưới da được gọi là *nhọt*. Đau nhẹ và ngứa xuất hiện sau sưng và đỏ tại chỗ tiến triển, da phía trên

https://tieulun.hopto.org

trở nên rất đau khi ấn hoặc chuyển động. Giảm đau xuất hiện ngay sau khi dẫn lưu bằng phẫu thuật hoặc tự nhiên. Nhọt rất hay xuất hiện ở các vùng dễ bị lột da hoặc dễ bị chà xát, vệ sinh cá nhân kém hoặc bị trứng cá hoặc viêm da. Mặt, cổ, nách, mông và đùi là những vị trí thường gặp. Nhiễm tụ cầu có thể xảy ra ở các tuyến mồ hôi của nách hoặc bẹn (viêm mủ tuyến mồ hôi). Các nhiễm khuẩn này có thể ở sâu, chậm khu trú và dẫn lưu, có khả năng tái phát và thành sẹo. Nhiễm tụ cầu trong da không đàn hồi, xơ và dày ở gáy và phía trên lưng dẫn đến việc hình thành các *nhọt độc*. Lớp da phía trên dày và ít thấm làm cho nhiễm khuẩn lan rộng và ngăn vách sang bên và dẫn đến một thương tổn đau, chắc và rộng lớn với nhiều vị trí làm dẫn lưu không hiệu quả. Các nhọt độc gây sốt, tăng bạch cầu, đau dữ dội và mệt lả. Nhiễm vi khuẩn huyết là phổ biến.

Các tụ cầu thường cư trú ở các tổn thương chốc lở nhưng hầu hết các chốc lở là do liên cầu nhóm A. Mặc dù vậy, chốc lở do tụ cầu cũng xuất hiện và không phân biệt rõ với chốc lở do liên cầu bằng các hình ảnh lâm sàng, nó có xu hướng gây ra các thương tổn khu trú, nông ở các giai đoạn phát triển khác nhau, có váng màu xám hơn là màu vàng và ít khi gây sốt cao.

Điều trị đa số các nhiễm khuẩn nông không đòi hỏi dùng kháng sinh. Làm ấm, ẩm tại chỗ, chú ý đến vệ sinh cá nhân và rửa bằng các xà phòng diệt vi sinh vật để lại một lớp ức chế trên da (hexachlorophene, chlorhexidin, triclosan) thường là đủ. Khi bệnh tái phát hoặc nặng hơn, thì uống dicloxacillin hoặc cloxacillin (2g/ngày chia làm 4 lần) trong 7 đến 10 ngày sẽ có tác dụng tốt. Rạch dẫn lưu được sử dụng chọn lọc. Bệnh biểu hiện các triệu chứng toàn thân nổi bật hoặc nhiễm khuẩn ở phúc mạc hoặc ở mặt nên được điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch như đã chỉ dẫn trong phần nhiễm vi khuẩn huyết.

Các bệnh tụ cầu gián tiếP qua độc tố. HỘI CHỨNG TRÓC DA DO TỤ CẦU (HCTD DO TỤ CẦU) là một nhiễm khuẩn biến chứng viêm da bong vẩy lan tỏa do các chủng tụ cầu vàng sản xuất độc tố gây bong da gây nên. Bệnh xuất hiện đặc hiệu ở trẻ sơ sinh (hội chứng Ritter) và ở trẻ em dưới 5 tuổi và hiếm gặp ở người lớn. Các chủng tụ cầu vàng gây hội chứng này ở Hoa Kỳ thường là nhóm II. Bệnh bắt đầu bằng viêm da khu trú thường kèm theo tiền triệu nhiễm virus không đặc hiệu. Sốt và tăng bạch cầu nhẹ. Một ban dạng tinh hồng nhiệt bắt đầu ở quanh miệng sau đó lan tỏa ra thân mình và các chi và cuối cùng bong vẩy. Bệnh có thể bao gồm các ban đơn độc (sốt tinh hồng nhiệt do tụ cầu) hoặc các mọng nước nhẽo, rộng phát triển, có thể khu trú (thường hay ở người lớn) hoặc lan tỏa. Mụn nước vỡ làm cho da bị tróc vỏ, đỏ giống như một vết bỏng. Chà sát lên những vùng da lành làm cho da dúm lại và bong ra (dấu hiệu Nikolsky). Tụ cầu vàng thường tìm thấy ở da và vùng mũi họng. Hầu hết người lớn có HCTD do tụ cầu là những người bị suy giảm miễn dịch hoặc suy thận. Cấy máu thường dương tính và tử vong cao. Điều trị bao gồm kháng sinh chống tụ cầu và săn sóc da tại chỗ. Hồi phục thường xuất hiện ở trẻ còn bú và trẻ lớn.

Ở người lớn HCTD do tụ cầu được xếp cùng nhóm với các hội chứng bỏng nặng khác như tiêu hủy da nhiễm độc (bệnh Lyell). Phản ứng với thuốc là nguyên nhân hay gặp nhất của hoại tử tiêu da nhiễm độc ở người lớn và chỉ có thể phân biệt với HCTD do tụ cầu bằng sinh thiết da. Phân cách da trong hoại tử tiêu da nhiễm độc do thuốc xuất hiện trong lớp tế bào đáy làm cho lột da với toàn bộ chiều dày, có nguy cơ lớn bị bội nhiễm, mất dịch và mất điện giải nặng. Trong HCTD do tụ cầu sự phân cách xuất hiện trong biểu bì. Bệnh Kawasaki và hội chứng sốc độc tố cũng cần được xem xét trong chẩn đoán phân biệt với HCTD do tụ cầu.

HỘI CHỨNG SỐC ĐỘC TỐ.

Hội chứng sốc độc tố (HCSĐT) được mô tả năm 1978 như một bệnh của nhiều hệ thống biểu hiện bằng sốt cao, ban kiểu "bỏng nắng" kéo theo bong vẩy da sau đó và hạ huyết áp ở trẻ em có tụ cầu vàng nhóm I được phân lập từ các nơi bị bong hoặc từ niêm mạc. năm 1980, HCSĐT đã trở thành dịch trong những người trẻ tuổi, tiên phát ở những phụ nữ da trắng đang hành kinh. Người ta đã tìm thấy sự liên quan chặt chẽ giữa HCSĐT và tụ cầu vàng trong mẫu nuôi cấy lấy từ cổ tử cung hoặc âm đạo ở những người bị bệnh xuất hiện ban kết hợp với tụ cầu nhưng không thường xuyên có nhiễm vi khuẩn huyết đã gợi ý một bệnh kết hợp với độc tố. Về sau đã phân lập được độc tố đánh dấu, độc tố gây hội chứng sốc độc tố -1, độc tố gây ra hầu hết các trường

https://tieulun.hopto.org

hợp trong hội chứng này. Độc tố ruột B hoặc C của tụ cầu cũng có thể gây nên HCSDT. Sinh bệnh học của hội chứng này bao gồm thiết lập một dây chuyền sản xuất độc tố ở những cá thể không được miễn dịch trong những điều kiện thuận lợi để hình thành độc tố nghĩa là môi trường dinh dưỡng, ái khí khuyến khích sự phát triển tĩnh tại của vi khuẩn. Tỷ lệ tấn công của HCSDT là 10% ở những người không có đủ mức kháng thể kháng độc tố và đến 25% khi bị nhiễm các chủng sản xuất độc tố.

Về phương diện dịch tễ, HCSDT liên quan với việc đưa vào sử dụng một số loại băng vệ sinh có tính thấm cao. Sử dụng các băng này để lâu trong âm đạo làm tăng diện tích có không khí trong âm đạo làm thuận lợi cho tụ cầu vàng phát triển trong âm đạo và sản xuất độc tố, gây hội chứng sốc độc tố 1. Tiến hành giáo dục cho dân chúng và cấm bán những loại băng thấm nước quá mức làm giảm đáng kể số lượng người bị HCSDT. Đa số các trường hợp xảy ra ở phụ nữ đang hành kinh, song HCSDT ở những người không hành kinh chiếm 45% các trường hợp bị HCSDT ở Mỹ hiện nay. Chẩn đoán HCSDT dựa vào các tiêu chuẩn lâm sàng bao gồm sốt cao, ban lan tỏa và bong vảy ở các bàn tay và gan bàn chân sau một đến hai tuần, hạ huyết áp tư thế đứng và biểu hiện tổn thương ở ba cơ quan hoặc hơn. Các thương tổn hay gặp bao gồm mất chức năng đường tiêu hóa (nôn hoặc ỉa chảy), suy gan hoặc thận, xung huyết niêm mạc, giảm prothombin, đau cơ cùng với tăng phosphokinase creatin và chứng mất định hướng nhưng xét nghiệm dịch não tủy lại bình thường. Những hình thái nhẹ hơn của hội chứng này cũng đã được báo cáo.

Khởi phát cấp tính và xuất hiện đặc trưng quanh khi bắt đầu hành kinh ở phụ nữ trẻ tuổi có sử dụng băng vệ sinh hoặc các phương pháp tránh thai bằng màng ngăn. Niêm mạc âm đạo xung huyết và tụ cầu vàng có thể thấy trong nuôi cấy chất xuất tiết từ âm đạo. Cấy máu thường âm tính. Các biểu hiện lâm sàng tương tự ở những người bị HCSDT không hành kinh. Nhiễm trùng da, nhiễm trùng vết thương sau mổ đẻ hoặc nhiễm trùng âm đạo, các nhiễm khuẩn mô tại chỗ (các áp xe, ổ cặn màng phổi, viêm xương tủy) viêm phổi sau nhiễm virus cúm và hiếm khi có nhiễm vi khuẩn huyết do tụ cầu nguyên phát kết hợp với HCSDT. Các dấu hiệu nhiễm khuẩn có thể chỉ biểu hiện tối thiểu ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn vết thương sau mổ với sự khởi phát đặc hiệu vào ngày thứ hai sau phẫu thuật. Đã nói tới sự lây lan trong bệnh viện. Tỷ lệ tử vong của HCSDT là 3% và thường là do hạ huyết áp dai dẳng và xuất hiện hội chứng suy hô hấp ở người lớn, có hoặc không kèm theo đông máu rải rác nội mạch.

Điều trị nhằm chống sốc, chống suy thận, suy hô hấp và đông máu rải rác nội mạch. Nên sử dụng bằng kháng sinh bằng đường tĩnh mạch. Những nơi tập trung tụ cầu phải được dẫn lưu.

Vì các kháng thể trung hòa lan truyền rộng nên sử dụng gamma globulin dự trữ bằng truyền tĩnh mạch đang được nghiên cứu. Có đến 30% số phụ nữ đang hành kinh bị HCSDT có thể bị tái phát trong lần hành kinh thứ hai nhưng thường nhẹ hơn. Sử dụng kháng sinh và ngừng sử dụng băng vệ sinh làm giảm đáng kể tỷ lệ tái phát.

Chẩn đoán phân biệt HCSDT với sốt đốm vùng núi Rocky, nhiễm màng não cầu máu, sốt dạng tinh hồng nhiệt do liên cầu, hoại tử tiêu biểu bị nhiễm độc và hội chứng Kawasaki. Một hội chứng tương tự cũng đã được mô tả sau nhiễm liên cầu nhóm A.

Ngộ độc thức ăn do tụ cầu (xem chương riêng)

Các nhiễm tụ cầu xâm nhập VÃNG KHUẨN HUYẾT VÀ VIÊM NỘI TÂM MẠC. Vãng khuẩn huyết do tụ cầu vàng có thể bắt nguồn từ bất cứ một nhiễm khuẩn tại chỗ nào, hoặc từ các ổ ngoài mạch máu (các nhiễm khuẩn da, các vết bỏng, viêm tế bào, viêm xương tủy, viêm khớp) hoặc các ổ trong lòng mạch (các ống thông nội tĩnh mạch). Có đến 1/3 số bệnh nhân không xác định được ổ nhiễm khuẩn đầu tiên.

Ít có các bệnh nhân bị vãng khuẩn huyết chết trong vòng 12 đến 24giờ với sốt cao, nhịp tim nhanh, tím tái và trụy mạch. Đông máu rải rác nội mạch có thể gây nên một bệnh giống nhiễm màng não cầu máu. Nói chung, bệnh tiến triển chậm chạp hơn so với sốt kiểu nhiễm khuẩn và hình thành các áp xe di căn ở các xương, thận, phổi, màng tim, lách, não và các mô khác.

Một biến chứng quan trọng của nhiễm tụ cầu vàng

https://tieulun.hopto.org

huyết là viêm màng trong tim. Tụ cầu vàng là nguyên nhân thường gặp đứng hàng thứ hai của viêm màng trong tim và là nguyên nhân hàng đầu ở những người nghiện chích ma túy. Trong số những người không nghiện chích ma túy, thấy van tim thường bị thương tổn ở 30-60% trường hợp, những bệnh nhân hay phải nằm viện, bệnh nhân nhiều tuổi hơn thường hay bị nhiễm khuẩn nhất. Van hai lá, van động mạch chủ hoặc cả hai van này thường hay bị nhiễm khuẩn. Bệnh đặc trưng bởi một quá trình cấp tính biểu hiện bằng sốt cao, thiếu máu tiến triển và các biến chứng nhiễm khuẩn ngoài tim và tắc mạch thường gặp. Suy van tim tiến triển dẫn đến nghe được các tiếng thổi mạnh ở 90% số bệnh nhân. Tạo thành vòng van và áp xe cơ tim là phổ biến. Tỷ lệ tử vong chiếm tới 20% đến 30%. Nhiễm khuẩn van động mạch chủ, suy tim xung huyết không kiểm soát được hoặc có biểu hiện thương tổn ở hệ thần kinh trung ương là những dấu hiệu tiên lượng xấu, những bệnh nhân này thường đòi hỏi phải can thiệp ngoại khoa.

Trong số những người tiêm chích ma túy, tụ cầu vàng thường hay tấn công vào van ba lá. Bằng chứng của nguồn mạch phổi nhiễm khuẩn (đau ngực, ho ra máu, thâm nhiễm hạch) là phổ biến. Các tiếng thổi nghe thấy được và dấu vết ngoại vi của viêm màng trong tim ít gặp hơn ở những người không nghiện chích ma túy. Đau cơ và đau lưng là những triệu chứng chính và làm lu mờ chẩn đoán. Tỷ lệ tử vong từ 2% đến 10%. Chẩn đoán phân biệt giữa nhiễm vi khuẩn huyết với viêm màng trong tim có thể khó khăn. Những bệnh nhân có van tim bình thường có các ổ nhiễm khuẩn tiên phát có thể nhận biết được, dễ dàng lấy bỏ hoặc xử lý, điều trị bằng kháng sinh thích hợp sẽ có đáp ứng tức thì và không phát triển các biến chứng di căn trong hai tuần sau, được điều trị như một vi khuẩn huyết đơn độc. Những bệnh nhân có các rối loạn van, có tiếng thổi và trào ngược qua van, có bệnh mắc phải từ cộng đồng và không có ổ nhiễm khuẩn rõ rệt, nhiễm khuẩn thứ phát sau nghiện chích ma túy, có dấu hiệu nghẽn mạch hoặc thấy có các đám sùi trên siêu âm nên được điều trị như viêm màng trong tim. Sự có mặt của các kháng thể chống lại acid teichoic của màng tế bào của tụ cầu vàng sau hai tuần từ khi bị bệnh không có giá trị tin cậy để phân biệt viêm màng trong tim với vi khuẩn huyết có các ổ di căn và vi khuẩn huyết không biến chứng.

Ba lần cấy máu với bệnh phẩm được lấy cẩn thận đủ để chẩn đoán trong hầu hết các trường hợp, thông thường tất cả mọi lần cấy đều dương tính.

Có thể phải cấy nhiều lần hơn nếu bệnh nhân đã dùng kháng sinh. Nên nuôi cấy các thương tổn ở da có mủ và nước tiểu trước khi thiết lập chế độ điều trị kháng sinh. Cấy nước tiểu có thể dương tính đến 1/3 số trường hợp nhiễm tụ cầu huyết (với khuẩn lạc đặc hiệu thấp hơn 10^5/1ml), sự có mặt của tụ cầu trong khung cảnh này không phải là dấu hiệu chỉ điểm cho nhiễm khuẩn thận di căn. Nên bắt đầu bằng các thuốc không bị penicillinase phân hủy. Nafcillin (1,5g cứ 4 giờ tiêm một lần) và oxacillin (2g, 4 giờ một lần) được ưa dùng hơn methicillin bởi vì có tỷ lệ cao mắc viêm thận kẽ do methicillin. Gentamycin (1mg/kg, 8giờ một lần, điều chỉnh liều theo chức năng thận) thường được thêm vào 48giờ đến 72 giờ đầu vì có tác dụng hợp lực với các kháng sinh nhóm β-lactam và bệnh nhân có xu thế hết sốt nhanh và hết tụ cầu khuẩn trong máu sớm hơn. Thỉnh thoảng có những chủng được phân lập không sản xuất β-lactamaza nên điều trị bằng penicillin G tĩnh mạch (4 x 10^6 đơn vị, 4 giờ một lần). Các cephalosporin thế hệ thứ nhất (cephalotin, cefazolin) cũng đã được sử dụng thành công trong nhiễm tụ cầu vàng kháng penicillinase hoặc không. Các bệnh nhân bị dị ứng với penicillin nặng hoặc nhiễm khuẩn do các chủng tụ cầu kháng methicillin nên được điều trị bằng vancomycin, 30mg/kg một ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần, cần điều chỉnh liều theo chức năng thận.

Các trường hợp nhiễm tụ cầu vàng huyết không có biến chứng có thể được điều trị trong thời gian hai tuần. Các bệnh nhân này phải được theo dõi cẩn thận, nếu có tái phát phải được điều trị như viêm màng trong tim. Viêm màng trong tim phía bên phải không có biến chứng ở những người nghiện chích ma túy có thể điều trị khỏi bằng nafcillin cùng với tobramycin hoặc gentamicin trong hai tuần. Tất cả các trường hợp viêm màng trong tim khác nên được điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch từ 4 đến 6 tuần. Viêm màng trong tim do các van nhân tạo nên được điều trị bằng penicillin thích hợp hoặc vancomycin cùng với gentamicin kèm theo rifampin hoặc không trong 6 tuần. Hầu hết các trường hợp đều sẽ phải can thiệp phẫu thuật. Đáp ứng với kháng

https://tieulun.hopto.org

sinh trong viêm màng trong tim có thể chậm chạp. Sốt vẫn tiếp tục cho đến tuần thứ hai của điều trị. Khi sốt dai dẳng hoặc có các dấu hiệu nhiễm khuẩn phải tìm ngay các ổ áp xe di căn để dẫn lưu.

Tụ cầu trắng là vi khuẩn hay được phân lập nhất trong nhiễm vi khuẩn huyết tiên phát ở bệnh viện và là vi khuẩn hay gặp nhất gây nhiễm khuẩn các dụng cụ đặt tĩnh mạch. Vi khuẩn này cũng được biết như là một nguyên nhân quan trọng của nhiễm vi khuẩn huyết trong những bệnh nhân ung thư có giảm bạch cầu trung tính xuất phát từ các ống thông trung tâm để lâu ngày hoặc từ đường tiêu hóa. Sốt tiếp tục, nhiễm khuẩn tiến triển, nhiều ổ áp xe phổi và bệnh nhân có thể chết nếu không được điều trị biến chứng.

Mặc dù là nguyên nhân không phổ biến gây viêm màng trong tim có các van tự nhiên nhưng tụ cầu trắng lại là nguyên nhân thường gặp nhất của viêm màng trong tim khi có van nhân tạo (40%). Hầu hết các trường hợp là do truyền vi khuẩn trong khi mổ nhưng không có các biểu hiện lâm sàng cho đến tận một năm sau. Nhiễm khuẩn thường xảy ra ở vòng van và đòi hỏi phải can thiệp phẫu thuật. Trên 50% bệnh nhân chết.

Vì các tụ cầu không gây tan máu thường lây nhiễm khi cấy máu nên phân biệt nhiễm khuẩn với lây nhiễm có thể khó khăn. Các cấy máu dương tính đòi hỏi phải xem xét kỹ lưỡng các vị trí của các ống thông và cấy máu lại mặc dù không có triệu chứng ở những bệnh nhân có các ống thông để lâu, bệnh nhân có van tim nhân tạo hoặc ghép mạch máu. Nếu các lần phân lập đều chỉ ra sự hình thành một chủng mới thì cần phải phân tích plasmid.

Nên rút bỏ các ống thông tĩnh mạch và gửi đi nuôi cấy vi khuẩn mặc dù điều trị kháng sinh đơn độc có thể chữa khỏi nhiễm khuẩn.

Nhiễm tụ cầu trắng mắc phải trong bệnh viện thường kháng lại nhiều kháng sinh. Kháng methicilline là dị kiểu và khó loại trừ. Vì lý do này mà tất cả nhiễm tụ cầu trắng nên được điều trị bằng vancomycin với liều tương tự cho tụ cầu vàng. Viêm màng trong tim có van nhân tạo nên được điều trị bằng vancomycin và gentamicin có kèm theo rifampin hoặc không trong 6 tuần. Cần theo dõi chức năng thận và nhiễm độc thuốc.

VIÊM XƯƠNG TỦY. Tụ cầu vàng là nguyên nhân chủ yếu của viêm xương tủy cấp tính. Nhiễm khuẩn này chủ yếu xuất hiện ở trẻ em dưới 12 tuổi nhưng cũng có thể xuất hiện ở người lớn nhất là ở cột sống. Khoảng 50% bệnh nhân có các nhiễm tụ cầu ở mông hoặc có mụn nhọt trước khi bị viêm xương tủy. Ở trẻ em, vị trí thường xuyên ở cuối các thân xương dài được nghĩ là do tuần hoàn trong động mạch của các thân xương. Nhiều bệnh nhân có tiền sử chấn thương trên vùng xương bị viêm. Viêm xương đòn đã gây biến chứng huyết khối nhiễm khuẩn của tĩnh mạch dưới đòn được đặt ống thông.

Khi đã được xác lập, nhiễm khuẩn lan rộng qua xương cạnh đầu xương mới được hình thành để đến màng xương hoặc dọc theo ống tủy. Nếu nhiễm khuẩn lan đến khu vực dưới màng xương, màng xương bị bong, hình thành các áp xe dưới màng xương và khi vỡ ra có thể gây nhiễm khuẩn phần mềm. Hiếm khi bao khớp bị xuyên thủng gây viêm mủ khớp. Quá trình hình thành xương mới xảy ra sau khi có xương chết. Đôi khi nhiễm tụ cầu của xương thầm lặng có thể tồn tại nhiều năm với mô hạt dày đặc bao quanh một khoang hoại tử ở trung tâm còn được gọi là áp xe Brodie.

Viêm xương tủy ở trẻ em có thể biểu hiện như một quá trình cấp tính bắt đầu đột ngột bằng ớn lạnh, sốt cao, buồn nôn, nôn và đau tăng dần ở vị trí bị bệnh. Co thắt cơ quanh xương bị viêm là dấu hiệu sớm hay gặp và trẻ có thể không chịu vận động chi bị bệnh. Tăng bạch cầu là phổ biến. Cấy máu dương tính với tụ cầu vàng trong 50% đến 60% trường hợp trong giai đoạn sớm bị bệnh. Các mô phía trên xương bị viêm trở nên phù và ấm, da có màu đỏ. Thiếu máu phát triển trong quá trình của bệnh nếu không được điều trị.

Viêm cột sống do tụ cầu ở người lớn khác đáng kể so với viêm xương tủy ở trẻ em. Khởi phát ít đột ngột hơn, xu hướng dính xương và lấp tắc khe khớp lớn hơn. Các đốt sống lưng là vị trí hay gặp nhất.

Nên nghi ngờ viêm xương tủy ở bất cứ một trẻ nào bị sốt, đau chi, bạch cầu cao và ở một người lớn bị đau cổ hoặc lưng kèm theo sốt vì khả năng viêm cột sống có thể hiện diện. Tiền sử nhiễm khuẩn da, nhạy cảm đau tại chỗ phía trên xương và cấy máu có tụ cầu xác định chẩn đoán. X quang thường bình

https://tieulun.hopto.org

thường trong tuần đầu tiên nhưng chụp phóng xạ hạt nhân có thể có các hình ảnh bất thường. Loãng xương, bong màng xương và hình thành xương mới có thể nhìn thấy trong tuần lễ thứ hai. Chọc hút và sinh thiết xương nên tiến hành nếu cần thiết để biết được nguyên nhân chính xác trước khi điều trị kháng sinh. Trong viêm xương mạn tính thường có các đường rò nhưng nuôi cấy dịch từ các đường rò này không có giá trị chẩn đoán.

Nên bắt đầu điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch với penicillin bán tổng hợp bền vững với penicillinase như đã chỉ dẫn trong điều trị nhiễm vi khuẩn huyết và viêm màng trong tim và tiếp tục từ 4 đến 6 tuần. Các cephalosporin và clindamycin cũng đã được sử dụng. Viêm xương tủy không biến chứng ở trẻ em được điều trị bằng kháng sinh tĩnh mạch hai tuần và tiếp theo hai đến bốn tuần bằng đường uống. Vancomycin được sử dụng cho những bệnh nhân bị dị ứng với penicillin hoặc nhiễm các chủng kháng methicillin. Cần can thiệp phẫu thuật để lấy bỏ xương không còn khả năng sống, dẫn lưu mô mềm và các áp xe quanh màng xương. Các dấu hiệu thần kinh do áp xe ngoài màng cứng hoặc viêm đốt sống biến chứng chèn ép tủy cần phẫu thuật sớm hơn. Điều trị mạnh viêm xương tủy cấp làm giảm tỷ lệ viêm xương mạn tính với xu thế có các cơn bột phát và hình thành các xoang. Tỷ lệ chữa khỏi viêm xương tủy cấp là 90% và ít khi có tử vong.

VIÊM PHỔI. Tụ cầu vàng gây nên gần 1% các nhiễm khuẩn mắc phải ở cộng đồng. Bệnh xuất hiện rải rác trừ khi sau đợt cúm bùng nổ, khi đó viêm phổi do tụ cầu tương đối phổ biến hơn tuy nhiên vẫn ít hơn so với viêm phổi do phế cầu.

Viêm phổi tiên phát do tụ cầu ở trẻ em thường biểu hiện bằng sốt cao và ho. Nhiều ổ áp xe có thành mỏng hoặc các bóng hơi hiện diện trên phim chụp ngực. Viêm mủ màng phổi là phổ biến. Ho có thể không có đờm và cấy máu âm tính đòi hỏi điều trị dựa vào kinh nghiệm. Ở trẻ lớn hơn và người lớn khỏe mạnh, viêm phổi do tụ cầu thường theo sau một nhiễm trùng hô hấp giống cúm (cúm, sởi hoặc các virus khác). Khởi phát do tụ cầu thường đột ngột với ớn lạnh, sốt cao, khó thở tăng dần, tím tái, ho và đau màng phổi. Đờm có thể có máu hoặc chỉ là mủ thực sự.

Các tụ cầu thường cư trú ở các phế quản của trẻ em bị bệnh xơ hóa nang và có thể gây nên các đợt viêm phế quản phổi tái phát. Viêm phổi do tụ cầu trong bệnh viện điển hình xuất hiện ở các bệnh nhân đặt nội khí quản ở khoa điều trị tích cực và những bệnh nhân bị suy yếu phải nằm sấp để hút. Những bệnh nhân được chăm sóc tại nhà có thể có tỷ lệ bị viêm phổi do tụ cầu cao hơn. Nhiễm khuẩn ở phía xa đối với một ung thư phế quản bít tắc có thể gây ra bởi tụ cầu vàng. Các nhiễm khuẩn này có thể bắt đầu thầm lặng với sốt tăng lên, nhịp tim nhanh và thở nhanh là những dấu hiệu chỉ điểm của nhiễm khuẩn. Bệnh cũng có thể ít đột ngột hơn khi tổn thương phổi xuất hiện trong quá trình nhiễm tụ cầu huyết như trong những bệnh nhân bị viêm màng trong tim bên phải hoặc viêm tắc tĩnh mạch nhiễm khuẩn. Tạo hang và tràn dịch màng phổi là phổ biến nhưng ít khi có viêm mủ màng phổi. Quá trình viêm phổi do tụ cầu có thể dữ dội mặc dù được điều trị kháng sinh đầy đủ. Hết sốt dần bắt đầu sau điều trị kháng sinh từ 48 đến 72 giờ là điển hình.

Phải phân biệt viêm phổi do tụ cầu với các viêm phổi khác. Bệnh giống như cúm xảy ra trước, khởi phát nhanh của đau màng phổi, tím tái mệt là không tương xứng với các dấu hiệu thực thể gợi ý một viêm phổi tiên phát do tụ cầu. Nhuộm đờm theo phương pháp gram thấy các đám bạch cầu trung tính và các cầu trùng gram dương trong tế bào là chứng có ủng hộ cho chẩn đoán. Thường có tăng bạch cầu. Khi viêm phổi xuất hiện đột ngột hoặc âm ỉ ở những bệnh nhân bị suy nhược đang nằm viện thì khả năng do tụ cầu phải được xem xét.

Điều trị nên bắt đầu bằng đường tĩnh mạch với các kháng sinh chống tụ cầu như trong các trường hợp nhiễm vi khuẩn huyết và viêm màng trong tim nặng. Hai tuần điều trị kháng sinh tĩnh mạch thường là đủ nếu không có các biến chứng. Viêm mủ màng phổi thường cần phải dẫn lưu lồng ngực và có thể có các biến chứng như hình thành các ổ cặn hoặc rò phế quản màng phổi. Siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính có thể cần thiết để xác định vị trí ổ cặn để dẫn lưu.

NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG TIẾT NIỆU. *Tụ cầu trắng* là một trong nguyên nhân thường gặp nhất sau vi khuẩn *E.coli* gây nhiễm trùng đường tiết niệu không có bít tắc ở các phụ nữ trẻ đang còn hoạt

https://tieulun.hopto.org

động tình dục. Vi khuẩn này là nguyên nhân của nhiễm khuẩn chiếm từ 10%-20% các bệnh nhân ngoại trú khỏe mạnh. Các triệu chứng mót tiểu tiện, đái nhiều lần và bỏng rát giúp phân biệt với các nhiễm khuẩn do các nguyên nhân khác. Bệnh nhân không sốt hoặc sốt nhẹ. Mặc dù nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới là phổ biến nhưng viêm thận, bể thận cũng đã được báo cáo.

Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm cặn nước tiểu với các hình ảnh đặc hiệu gồm nước tiểu có mủ, máu vi thể và các cầu khuẩn xếp thành các khối. Vi khuẩn được nhận dạng bởi đề kháng với novobiocin và acid nalidixic. Vi khuẩn dễ mọc trên thạch máu nhưng kém hơn trên thạch MacConkey và có thể không mọc do các phương pháp chẩn đoán nhanh hiện nay phụ thuộc vào việc giảm nitrate và sử dụng glucoza. Tiêu chuẩn số lượng vi khuẩn phải lớn hơn 10^5/ml cho nhiễm trùng tiết niệu là không tin cậy.

Vi khuẩn nhạy cảm với hầu hết kháng sinh chống nhiễm khuẩn tiết niệu bao gồm ampicillin, trimethroprim, sulfonamide và nitrofurantoin. Nhiễm khuẩn tái phát sau điều trị kháng sinh thích hợp cần phải xem xét khả năng có sỏi thận nhiễm khuẩn được hình thành do vi khuẩn có khả năng sản xuất ra urease. Phân lập tụ cầu vàng từ mẫu nước tiểu đã được lấy cẩn thận nên nghĩ ngay đến tụ cầu huyết có thể có các biến chứng áp xe tuyến tiền liệt, quanh thận hoặc của thận.

CÁC NHIỄM KHUẨN KHÁC. Nhiễm khuẩn các vị trí vào mạch máu do tụ cầu vàng là nguyên nhân quan trọng của biến chứng và tử vong trong các bệnh nhân lọc máu. Người mang vi khuẩn mạn tính ở mũi là nguồn gốc của hầu hết nhiễm khuẩn.

Uống rifampin 5 ngày và bacitracin tại chỗ 3 tháng một lần làm giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm khuẩn và nên được xem xét trong các trung tâm lọc máu nơi mà những nhiễm khuẩn như vậy thành dịch. Tụ cầu trắng và tụ cầu vàng là nguyên nhân đứng hàng thứ nhất và thứ hai trong số các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn các dụng cụ giả và các mạch máu ghép. Các nhiễm tụ cầu trắng có xu hướng thầm lặng hơn và thường kéo dài với biến chứng cao một phần do việc cho rằng các nuôi cấy dương tính là do giây bẩn. Các biểu hiện lâm sàng tinh tế thường gặp. Nhiễm khuẩn khớp háng có bộ phận giả có thể biểu hiện bằng đau và nới lỏng bộ phận giả và nhiễm khuẩn dịch não tủy có thể có mặt như một viêm cầu thận giảm bổ thể do phức hợp miễn dịch lưu hành. Tụ cầu trắng là nguyên nhân phổ biến của viêm nội nhãn biến chứng của phẫu thuật mắt. Tụ cầu vàng là một nguyên nhân thường gặp của viêm vú ở các bà mẹ đang nuôi con.

KIỂM SOÁT CÁC ĐỢT BÙNG NỔ TRONG BỆNH VIỆN. Các đợt bùng nổ bệnh tụ cầu trong bệnh viện có thể xuất hiện nhanh chóng ở các đơn vị bỏng, điều trị tích cực, khoa sơ sinh và những khu vực để các bệnh nhân suy yếu dưới áp lực kháng sinh tiếp tục. Ca chỉ điểm thường là bệnh nhân vừa mới ra viện hoặc được chuyển đến từ một bệnh viện khác là nơi có dịch. Các chủng tụ cầu vàng thường kháng lại methicillin.

Việc kiểm soát đòi hỏi phải nhận dạng nhanh chóng nguồn bệnh nhân trong các đơn vị chăm sóc bị nhiễm bằng nuôi cấy các vết thương, mũi, tầng sinh môn, cấy nước tiểu ở những bệnh nhân có ống thông tiết niệu để lâu. Cách ly những bệnh nhân có nuôi cấy dương tính cùng với tăng cường kỹ thuật vô khuẩn thích hợp và rửa tay làm giảm sự lan truyền. Nên tiệt trùng khu nhà ở của những bệnh nhân có vi khuẩn cư trú bằng dung dịch phenol. Khuyến khích cho ra viện sớm các bệnh nhân đã có vi khuẩn cư trú. Bệnh án nên được dán nhãn đặc biệt và cách ly tuyệt đối khi bệnh nhân vào viện lại cho đến khi nuôi cấy âm tính.

Mặc dù những nhân viên bệnh viện mang vi khuẩn trong mũi có thể truyền bệnh nhưng gieo rắc vi khuẩn là do các bệnh ở da (chàm, viêm da dị ứng) có tụ cầu vàng cư trú. Những nhân viên như vậy không nên làm các nhiệm vụ ở bệnh phòng cho đến khi nuôi cấy âm tính hoặc sau khi điều trị hoặc hết tự nhiên.

Làm hết vi khuẩn ở da hoặc mũi của bệnh nhân hoặc nhân viên bệnh viện bằng rửa toàn bộ thân thể bằng xà phòng khử trùng, loại xà phòng này để lại một lớp cặn ức chế ở trên da - Hexachlorophene, Chlorhexidine hoặc triclosan. Các kháng sinh khu trú không có tác dụng. Uống kháng sinh có thể cần thiết để loại bỏ tình trạng mang vi khuẩn. Rifampin (600mg/ngày trong 5 ngày) đã được sử dụng thành công đơn độc hoặc kết hợp với trimethroprim, sulfamethoxuzale, doxycyclin hoặc dicloxacillin để ngăn chặn đề kháng rifampin phụ thuộc vào nhậy cảm kháng sinh của tụ cầu được phân lập.

https://tieulun.hopto.org

30. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO LIÊN CẦU

Liên cầu thuộc những vi khuẩn hay gặp nhất gây bệnh cho người, gây rất nhiều bệnh, bao gồm viêm họng, hạnh nhân, sốt ban đỏ, viêm tấy, chốc lở, viêm bạch mạch, nhiễm khuẩn chu sinh ở mẹ và con. Một số chủng là nguyên nhân chủ yếu nhất gây viêm màng trong tim và nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Ngoài việc gây nhiễm khuẩn sinh mủ, chủng streptococcus pyogenes còn để lại những di chứng chậm không sinh mủ trong thấp khớp cấp và viêm cầu thận cấp.

NGUYÊN NHÂN VÀ PHÂN LOẠI. Liên cầu có hình tròn hoặc bầu dục, phát triển thành đôi hoặc chuỗi có độ dài khác nhau. Hầu hết là kỵ khí tùy tiện gram dương không di động, không tạo nha bào và không tiết catalase. Không có hệ thống phân loại nào đủ để phân biệt nhóm những vi khuẩn không thuần nhất này. Đáng ra việc phân loại tùy thuộc sự kết hợp những đặc điểm bao gồm mẫu tan huyết trên thạch máu, cấu tạo kháng nguyên, đặc điểm sinh trưởng, phản ứng sinh hóa và nghiên cứu di truyền.

Khi nuôi cấy trên thạch máu cừu, các quần thể liên cầu có thể gây tan huyết hoàn toàn (bê ta), một phần (alpha) hoặc không (gamma). Thuật ngữ *liên cầu tan huyết* thường dùng cho chủng tan huyết bêta. Quần thể của chủng này có một vùng bao quanh sáng, không màu trong đó hồng cầu tan hoàn toàn. Mẫu tan huyết là đặc điểm của *S.pyogenes* và nhiều liên cầu khác gây bệnh cho người, quần thể liên cầu alpha có một vùng bao quanh xanh nhạt, do đó thường gọi là "viridans streptococci". Giống *S.pnemmonia* là tan máu alpha giống như nhiều liên cầu khác thường khu trú ở đường hô hấp trên và đường tiêu hóa.

Tuy cách phân loại liên cầu dựa trên phản ứng tan máu, rất có ích trong một số tình huống lâm sàng, việc xác định cụ thể hơn các liên cầu bằng phân biệt theo nhóm huyết thanh, như Lancebield đã mô tả từ đầu dựa trên kháng nguyên khác nhau ở carbohydrat màng tế bào hoặc acid teichoic. Phần lớn liên cầu tan máu bêta, tách riêng từ nhiễm khuẩn người thuộc nhóm A,D và G. Một số chủng tan máu alpha và không tan máu cũng có kháng nguyên đặc hiệu nhóm. Quan trọng nhất là nhóm liên cầu D bao gồm enterococci, trong này nhiều chủng không phải là tan máu bêta.

Tên chủng dựa trên đặc điểm sinh trưởng trong điều kiện khác nhau về nhiệt độ, pH và môi trường. Một số chủng không có kháng nguyên nhóm và một số nhóm huyết thanh không chứa đựng chủng nào đã được xác nhận.

Liên cầu kỵ khí bao gồm những thành phần thuộc họ Pegtococceae giống *Peptosteptoccus*, đã biết 4 loài phản ứng tan máu của các vi khuẩn này khác nhau, song chưa có phương pháp phân loại nào thỏa đáng

NHIỄM LIÊN CẦU KHUẨN NHÓM A

Liên cầu nhóm A của Lancefield (S.pyogenes) là quan trọng bậc nhất gây nhiễm khuẩn cho người và vai trò đặc biệt gây thấp khớp và viêm cầu thận.

NGUYÊN NHÂN. *Carbohydrat đặc hiệu nhóm* của nhóm strephtococci A là polyme của rhamnose và N-acetylglucosamine. Có khoảng 80 typ huyết thanh nhóm A được biết tạm thời. Hệ thống định typ dựa trên khác nhau về kháng nguyên ở màng tế bào gọi là *protein M* là nhóm có độc tính của nhóm vi khuẩn A. Các chủng giàu protein M kháng thực bào mạnh nhất ở bạch cầu đa nhân in vitro, có thể gây bệnh cho người và súc vật thí nghiệm. Các chủng không có protein M không gây bệnh. Tác dụng kháng thực bào của protein M một phần ít nhất là do khả năng ngăn ngừa opsonin của cơ thể thuộc hệ thống bổ thể. Tác dụng này tăng lên nhờ khả năng của protein M kết tủa firinogen trực tiếp trên mặt vi khuẩn. Người thu được miễn dịch với liên cầu dựa trên phát triển kháng thể opsonin chống lại khả năng chống thực bào của protein M. Miễn dịch là đặc hiệu typ và kéo dài nhiều năm, có lẽ suốt đời. Protein M của một số typ có chung kháng nguyên với một số thành phần của tim người bao gồm màng sarcolem và myosin tim.

Protein T là cơ sở của hệ định typ bổ sung có ích để phân loại những chủng không định typ được bằng hệ M: khác với protein M, kháng nguyên T có vai trò gây độc. *Acid lipoteichoic*, một chất có ái tính rõ rệt với các màng sinh học, có vai trò chủ yếu trong việc xâm chiếm bằng cách nối kết liên cầu

https://tieulun.hopto.org

nhóm A với fibrinectim trên mặt tế bào biểu mô của người. *Màng tế bào* liên cầu có chứa một số cấu trúc kháng nguyên, trong đó vài yếu tố có chung với tim người và màng đáy của cầu thận. Ở giai đoạn đáp ứng sớm, liên cầu bọc trong *màng bọc acid hyaluronic*, dùng làm thực bào chậm và do đó là yếu tố độc phụ. Các chủng liên cầu A có vỏ bọc dày sinh ra những quần thể mucoid trên thạch máu cừu. Các giống này thường thấy kết hợp với dịch thấp khớp.

Vì liên cầu sinh trưởng in vitro hoặc in vivo, chúng chế biến ra một số sản phẩm ngoại tế bào. Ngoại độc tố sinh mủ của liên cầu (độc tố hồng cầu) do lysogen cảm ứng với thực khuẩn tự chủ gây ra sốt ban đỏ. Có ba độc tố khác nhau về mặt huyết thanh, kháng thể có thể trung hòa tác dụng của chúng. Hai hemolysin được chế ra. Ngược lại *streptolysin O* bị oxy ức chế (do đó tác dụng trước tiên ở các quần thể dưới bề mặt) và ức chế không thể đảo ngược bằng cholesterol. Nó được sinh ra bởi hầu hết các chủng nhóm A cũng như nhiều nhóm C và O. Trên lâm sàng việc định chuẩn kháng thể kháng streptolysin 0 (ASO) trong huyết thanh người là phương pháp huyết thanh được dùng rộng rãi để phát hiện nhiễm khuẩn nhóm A.StreptolysinS khác với streptolysin O là ổn định với oxy và không có kháng nguyên, song cả hai đều có khả năng làm hỏng màng của bạch cầu đa nhân, tiểu cầu và các vi cấu trúc siêu tế bào. Một số sản phẩm ngoại tế bào khác có tác dụng giúp cho vi khuẩn sống in vivo bằng cách làm loãng mủ (streptokinase và desoxyribonuclease từ A, D) hoặc bằng cách lan rộng qua lớp mô (hyaluroridase và proteinase). Vai trò của chúng đối với độc tính của liên cầu chưa biết rõ.

Hai typ nhiễm khuẩn thường gặp nhất của liên cầu nhóm A là viêm họng và viêm mủ da: chúng khác nhau rõ rệt về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và vi khuẩn học.

VIÊM HỌNG DO LIÊN CẦU

Dịch tễ học. Tỷ lệ mới mắc của loại nhiễm khuẩn có ở mọi nơi này, cao nhất ở trẻ em 5-15 tuổi, nam nữ mắc như nhau. Đại đa số là liên cầu nhóm A, song những giống huyết thanh khác, nhất là nhóm C hoặc G, đôi khi cũng tham gia: Thông thường vi khuẩn truyền trực tiếp từ người này sang người kia qua giọt nước bọt; đám đông làm thuận lợi cho việc lây truyền này. Điều này có thể giải thích tỷ lệ mới mắc viêm họng do liên cầu tăng lên ở các vĩ tuyến bắc trong các tháng rét trong năm cũng như các vụ dịch tại các trại tuyển quân và những nơi đông người khác. Nguồn dịch viêm họng do liên cầu với tỷ lệ cao thông thường xảy ra sau khi bị nhiễm liên cầu tan máu bêta.

Bệnh nhân bị viêm họng cấp do liên cầu chứa nhiều vi khuẩn ở họng và mũi trước. Nếu không dùng kháng sinh, vi khuẩn có thể tồn tại dai dẳng ở đường hô hấp trên trong nhiều tuần tới nhiều tháng sau khi các dấu hiệu đã bớt. Tuy nhiên do thời gian mang vi khuẩn tăng lên, số lượng vi khuẩn giảm sẽ biến mất ở dịch tiết mũi và protein M không tìm thấy nữa. Cho nên người mang vi khuẩn đang khỏi bệnh ít lây hơn liên cầu nhóm A ở bệnh nhân cấp tính. Tỷ lệ mang vi khuẩn ở họng khác nhau tùy theo vùng địa lý, mùa trong năm và nhóm tuổi, trong các trẻ em thuộc tuổi đi học, 15-20% mang vi khuẩn, ở người lớn tỷ lệ mang khuẩn thấp hơn nhiều.

Triệu chứng Thời kỳ ủ bệnh thông thường của viêm họng do liên cầu là 2-4 ngày. Dấu hiệu kinh điển ở trẻ lớn và người lớn thường khởi đầu bằng đau bụng đột ngột, nhất là nuốt đau. Các dấu hiệu khác bao gồm nhức đầu, khó chịu, sốt nhẹ và biếng ăn. Rét run là dấu hiệu thường gặp song ít khi run rẩy. Buồn nôn, nôn và đau bụng thường thấy ở trẻ em.

Dấu hiệu thực thể Bệnh nhân ốm nhẹ, sốt thường trên 38,3^{O}C và mạch nhanh. Có nổi ban tỏa lan, phù và tăng sản lympho ở họng sau. Lưỡi gà thường sưng. Hạnh nhân to, đỏ, phủ chất tiết thành chấm hoặc thành đám màu vàng, xám hoặc trắng. Họng sau cũng có những chỗ xuất tiết bằng đầu đinh ghim nơi các bọc lympho to lên. Vòm miệng mềm, đôi khi có những bọc tổn thương nhỏ, đỏ, nhô lên, ở giữa màu vàng nhạt ("Tổn thương bánh cam vòng"). Hạch phía trước cổ mềm nơi góc hàm. Ho và khản tiếng nhẹ, và nếu không có các dấu hiệu trên thì không nên nghĩ đến chẩn đoán viêm họng do liên cầu. Viêm thanh quản và khản tiếng hoặc mất tiếng không phải là đặc điểm.

Hội chứng lâm sàng đầy đủ của viêm họng-hạnh nhân cấp tính thường thấy trong những vụ dịch liên

https://tieulun.hopto.org

cầu, đặc biệt những vụ nổ ra trong bệnh viện. Tuy vậy, trong những nhiễm khuẩn lưu hành, bệnh thường nhẹ hơn và khoảng nửa trẻ em có viêm họng, nuôi cấy nhóm liên cầu A dương tính, có xuất tiết hạnh nhân, 1/3 hoặc ít hơn có sốt trên 38,3°C hoặc tăng bạch cầu rõ rệt. bệnh nhân đã cắt hạnh nhân thường có hội chứng lâm sàng nhẹ hơn: Ở trẻ em nhiễm khuẩn liên cầu đường hô hấp trên ít khu trú rõ rệt ở mô lympho của mặt và họng sau. Nhiễm khuẩn ở tuổi này có đặc điểm sổ mũi, xước niêm mạc mũi, sốt nhẹ, biếng ăn, tiến triển lâm sàng kéo dài. Viêm họng xuất tiết ở trẻ em dưới 3 tuổi ít khi do liên cầu.

Tiến triển Tiến triển của viêm họng do liên cầu thường ngắn và tự khỏi. Sốt hết trong vòng một tuần, thông thường trong 3-5 ngày. Dấu hiệu thực thể và đau họng hết và bệnh giảm sau đó ít lâu. Tuy vậy phải nhiều tuần lễ hạnh nhân và nốt lympho mới trở lại bình thường.

TINH HỒNG NHIỆT. Khi viêm họng do liên cầu sinh độc tố gây sốt và khi vật chủ không có kháng thể trung hòa độc tố, thì tinh hồng nhiệt có thể diễn ra. Tình trạng trước đó quá mẫn với liên cầu có thể tạo điều kiện cho tinh hồng nhiệt phát triển.

Ban thường xuất hiện 2 ngày sau khởi phát viêm họng, trước hết ở cổ, ngực trên, lưng, rồi lan ra khắp người, tứ chi, trừ lòng bàn chân và bàn tay. Khó nhận biết ban ở bệnh nhân da đen. Đây là những ban đỏ tỏa lan, ấn lên sẽ nhạt màu, thành từng chấm đường kính 1 đến 2 milimét, nhô lên, làm cho da như "giấy ráp". Mặt không có tổn thương nhưng thường đỏ, ngược lại chung quanh miệng lại tái. Ban dày hơn ở nơi có nếp da như nách, hố trước xương trụ, ở đây thường làm thành những vệt chảy máu dưới da gọi là *đường Pastia* do mạch máu dễ vỡ hơn.

Ban của tinh hồng nhiệt thường kèm theo nội ban, thành từng chấm đỏ và chảy máu ở buồm vòm miệng. Lưỡi sớm có lớp trắng, qua đó các gai to lên nhô thành những đảo đỏ (lưỡi dâu trắng). Ít khi tinh hồng nhiệt có biến chứng vàng da sưng túi mật, tràn dịch màng phổi, đau khớp.

Ban thường kéo dài 4-5 ngày, sau đó bong da rộng rất sớm và kéo dài 3-4 tuần sau khi phát bệnh và đây là một đặc điểm lạ lùng của tinh hồng nhiệt.

Tuy bệnh thường tiếp theo nhiễm khuẩn đường hô hấp trên do liên cầu nhóm A, ít khi các nhóm liên cầu khác và một vài chủng tụ cầu sinh độc tố gây sốt. Tuy nhiên tinh hồng nhiệt có thể tiếp theo chốc lở do liên cầu hoặc nhiễm liên cầu thứ phát ở các vết xước nông hoặc vết rạch mổ. Phải phân biệt với nhiều ban ở trẻ em (chẳng hạn rubeon, rubella, ngoại ban đột ngột), hội chứng sốc nhiễm độc, bệnh Kawasaki, bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (khi bệnh này kết hợp với ban), bệnh kê, phát ban do thuốc. Chủ yếu là chữa thỏa đáng nhiễm khuẩn.

Ngoại độc tố liên cầu A gây sốt được biết có acid amin đồng đẳng với gần 50% độc tố ruột B của tụ cầu là một chất trung gian chính thức gây hội chứng sốc nhiễm độc ngoài kinh nguyệt. Việc này có thể cắt nghĩa hội chứng giống như sốc nhiễm độc do *S. pyogenes*. Các trường hợp này xảy ra ở người lớn, nhiều trường hợp viêm mô mỡ dưới da khu trú, hoặc nhiễm khuẩn mô mềm. Biểu hiện lâm sàng bao gồm đỏ da tỏa lan, hạ huyết áp, rối loạn hoạt động nhiều cơ quan.

Biến chứng. Viêm họng do liên cầu có thể gây những biến chứng sinh mủ, trong đó viêm tai giữa cấp và viêm xoang cấp hay gặp nhất. Viêm hạch cổ tạo mủ, viêm quanh hạnh nhân, áp xe quanh hạnh nhân, áp xe họng sau cũng có thể xảy ra. Tuy vậy bản thân các áp xe thường chứa nhiều vi khuẩn ở họng kể cả các vi khuẩn kỵ khí, có hay không có liên cầu nhóm A. Một số biến chứng khác trước đây thường gặp, ở thời đại kháng sinh không bao giờ thấy nữa: lan qua bản sàng mũi hoặc qua xương chũm, gây ra viêm màng não, áp xe não, tắc các xoang tĩnh mạch não; Nhiễm khuẩn huyết với những ổ nhiễm khuẩn di trú như viêm khớp mủ, viêm màng trong tim, viêm xương tủy, áp xe gan. Viêm họng do liên cầu kết hợp với hai di chứng chậm không sinh mủ: thấp khớp cấp và viêm cầu thận cấp, sẽ bàn đến ở các chương riêng.

Chẩn đoán Cần phân biệt viêm họng do liên cầu A với một số tác nhân khác. Hiếm gặp *bệnh bạch hầu* trong quần thể đã được miễn dịch. Bệnh này có đặc điểm là có màng rộng, trường hợp nặng có khó thở vì thanh quản bị liên lụy cũng như viêm cơ tim và bại dây thần kinh sọ não. Nuôi cấy trong môi trường Loeffler sẽ thấy *Corynebacterium diphteriae; C.hemolyticum* có thể gây viêm họng xuất tiết và nổi ban giống hồng nhiệt về lâm sàng khó phân biệt với

https://tieulun.hopto.org

ban do *S.pyogene*. Những nhiễm khuẩn này thường xảy ra ở thiếu niên và thanh niên. Khó nhận biết vi khuẩn trên thạch máu cừu. Nghĩ tới viêm họng-hạnh nhân do lậu cầu khi có lịch sử đồng tính luyến ái hoặc giao hợp đường miệng, và khẳng định bằng nuôi cấy. *Yersinia enterocolitica* hiếm gặp nhưng là mối đe dọa viêm họng chết người đối với người lớn. Một số bệnh nhân kết hợp với dấu hiệu dạ dày-ruột. *Viêm họng Vincent* (*viêm hạnh nhân màng do vi khuẩn hình thoi*) có đặc điểm là viêm họng xuất tiết hạnh nhân-họng. Khác với viêm họng do liên cầu, bệnh âm thầm, không có dấu hiệu thực thể, họng hay có loét, và tổn thương thường ở một bên.

Chẩn đoán hay nhầm nhất với nhiễm virus đường hô hấp trên hay gặp hơn nhiễm liên cầu. Nhiều trường hợp nghi nguyên nhân virus bởi có viêm long nổi bật, dấu hiệu như cảm lạnh thông thường. *Adenovisus* có thể gây viêm họng xuất tiết, về lâm sàng khó phân biệt với liên cầu nhóm A. *Bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn* cũng gây viêm họng xuất tiết nặng, có sốt và đôi khi kèm theo nổi ban dễ nhầm với tinh hồng nhiệt. Nổi hạch khắp người, lách to, sốt kéo dài, có lympho bào bất thường và kháng thể đa trị ở máu ngoại biên dùng để phân biệt bệnh này. Viêm họng do nhóm virus cosackie (*herpagina*) hoặc nhiễm khuẩn nguyên phát *herpes simphex* có đặc điểm là tạo thành các bọc, bọc vỡ và để lại loét nông. Virus cúm thường xảy ra thành dịch, kèm theo đau cơ nặng, thường có viêm phế quản và tuổi nào cũng mắc. Nhiễm *mycoplasma pneumoniae* thường gây ra viêm họng, đôi khi xuất tiết. Nếu có viêm màng nhĩ ướt, thì nên nghĩ đến chẩn đoán này.

Tuy dùng thuật toán kết hợp tài liệu dịch tễ, triệu chứng, dấu hiệu có thể làm tăng chẩn đoán chính xác, nhiều trường hợp vẫn không thể phân biệt liên cầu với không phải liên cầu nếu chỉ dựa trên lâm sàng không thôi. Vì thế, chẩn đoán chính xác cần phải xác định tác nhân gây bệnh ở họng, chắc chắn nhất là nuôi cấy. Khi nuôi cấy phải lấy bệnh phẩm cả ở hai hạnh nhân hoặc hố hạnh nhân, họng, hố mũi sau, lưỡi gà... Cấy lên thạch máu cừu để đánh giá mẫu tan huyết sau một đêm ủ. Nếu tách riêng được liên cầu tan máu bêta, có thể nghĩ tới nhóm A nếu sinh trưởng bị ức chế chung quanh đĩa bacitracin tiềm năng thấp (0,04 đơn vị). Có thể xác định rõ ràng bằng kháng thể huỳnh quang, ngưng kết hoặc kỹ thuật kết tủa. Một số nuôi cấy dương tính thu được nhất là với những mẫu cấy ít vi khuẩn có thể có ở những người mang liên cầu hơn là nhiễm khuẩn cấp tính. Không thể phân biệt với những ca mang vi khuẩn trên cơ sở nuôi cấy, song nuôi cấy có tác dụng loại trừ liệu pháp kháng khuẩn ở những bệnh nhân viêm họng nuôi cấy liên cầu tan máu bêta âm tính (khoảng 70%). Một số bộ sinh phẩm bán sẵn cho phép phát hiện nhóm kháng nguyên A từ bệnh phẩm lấy ở họng bằng phương pháp miễn dịch. Các bộ sinh phẩm này cho kết quả trong vòng 1giờ hoặc hơn. Test kháng nguyên trực tiếp rất đặc hiệu, thầy thuốc có thể tin cậy vào kết quả dương tính. Tuy các test miễn dịch nói chung rất nhạy, chúng không xác định một cách đáng tin cậy những bệnh nhân nuôi cấy dương tính nhẹ. Tuy vậy, nhiều bệnh nhân thuộc loại này mang vi khuẩn âm thầm. Dù sao vẫn nên khuyên khẳng định các test kháng nguyên trực tiếp âm tính bằng nuôi cấy bệnh phẩm họng. Điều này đặc biệt quan trọng khi có dịch. Trong đó có nguy cơ đáng kể bị thấp khớp cấp.

Khi chọn bệnh nhân để nuôi cấy họng hoặc làm test kháng nguyên, nên nhớ nhóm viêm họng do liên cầu A và thấp khớp cấp rất hiếm ở trẻ em dưới 3 tuổi ở Mỹ cũng thế thấp khớp cấp hiếm tấn công người đứng tuổi. Thủ tục chẩn đoán liên cầu đòi hỏi ít tốn kém hơn ở các nhóm này.

Thử dùng kháng thể huyết thanh với sản phẩm liên cầu ngoại tế bào (ví dụ ASO, kháng DNase B) khẳng định nhiễm khuẩn liên cầu mới ở bệnh nhân thấp khớp cấp hoặc viêm cầu thận cấp.

Điều trị. Điều trị viêm họng do liên cầu trước hết nhằm đề phòng thấp khớp cấp và các di chứng làm mủ. Chưa rõ điều trị nhiễm khuẩn liên cầu trước có ngăn ngừa được viêm cầu thận cấp hay không. Đề phòng thấp khớp cấp liên quan tới thanh toán vi khuẩn gây bệnh ở họng bằng chữa kháng sinh lâu dài. Penicillin là tốt nhất, không đắt và không độc. Toàn bộ nhóm liên cầu A rất nhạy cảm với thuốc này. Chỉ tiêm bắp 600.000 đơn vị benzathin penicillin G cho trẻ em nặng 27kg hoặc ít hơn và 1,2 triệu đơn vị cho mọi em khác bảo đảm duy trì penicillin-huyết lâu dài và đó là một dạng trị liệu hữu hiệu cao độ. Hiện nay chủ yếu chọn cách uống cho bệnh nhân. Cách này người ta thích hơn vì tránh được nguy cơ dị ứng so với tiêm bắp penicillin. Cần điều trị 10 ngày, tuy vậy thường khó thực hiện vì

https://tieulun.hopto.org

bệnh nhân thường không có dấu hiệu trước khi hết 10 ngày. Nếu uống thì dùng penicillin V 250mg, ngày 3 lần là tốt nhất.

Những người dị ứng penicillin có thể dùng erythromycin uống 20-40mg/kg cân nặng, mỗi ngày hoặc erythromycin 40mg/kg mỗi ngày, chia đều làm 4 lần. Liều toàn bộ không quá 1g/ngày. Điều trị tiếp tục 7-10 ngày.

Gần hầu hết nhóm liên cầu A ở Mỹ nhạy cảm với erythromycin song ở Nhật Bản báo cáo có kháng thuốc. Mặt khác, các loại kháng tetracyclin thỉnh thoảng gặp ở Mỹ, cho nên không dùng thuốc này. Sulfamid vô hiệu với liên cầu đã gây bệnh tuy có tác dụng dự phòng viêm phọng do nhóm liên cầu A và tái phát thấp khớp cấp.

Một tỷ lệ bệnh nhân, 5-30%, tiếp tục mang liên cầu nhóm A ở họng sau một đợt điều trị kháng khuẩn. Điều này có thể do không làm đúng, do tái nhiễm, hoặc điều trị không kết quả thật sự. Bởi bệnh nhân thuộc loại này thường mang vi khuẩn hơn những người bị nhiễm cấp tính và bởi vì nguy cơ thấp khớp ít hơn ở hầu hết cư dân Mỹ, cho nên không cần nuôi cấy sau đó ở những bệnh nhân âm thầm. Tuy vậy, loại trừ khi có tiền sử thấp khớp cấp trong gia đình hoặc tiếp xúc trong gia đình và những vùng ở Mỹ gần đây báo cáo có tăng thấp khớp.

Điều trị kháng sinh thích hợp có hiệu lực đề phòng thấp khớp cấp, ngay cả khi bắt đầu 9 ngày sau khi phát viêm họng cấp. Do đó không cần quan tâm đến khám bệnh nhân sớm, bắt đầu điều trị chậm vì chờ đợi nuôi cấy. Mặc dù điều trị làm hết sốt nhanh, đau họng và những dấu hiệu nhất loạt kết hợp với viêm họng do liên cầu, tác dụng của kháng sinh trong hầu hết trường hợp không nhanh chóng. Thực ra, vì bệnh tự hạn chế cho nên khó chứng minh bệnh khá lên về lâm sàng bằng trị liệu kháng sinh so với thuốc vờ nếu tiến hành điều trị 24giờ sau khi xuất hiện triệu chứng. Trừ khi bệnh nhân có sốt cao, nhiễm độc nặng hoặc có biến chứng làm mủ rõ ràng, nên bắt đầu điều trị kháng sinh khi có kết quả nuôi cấy họng.

Ở những bệnh nhân nặng hơn, có thể bắt đầu điều trị ngay sau khi lấy bệnh phẩm nuôi cấy. Nếu chọn kháng sinh uống thì nuôi cấy là hướng dẫn cần phải điều trị đủ 10 ngày, hoặc lần lượt gọi bệnh nhân trở lại để điều trị dứt khoát bằng penicilin G tiêm. Nếu có dấu hiệu thì test kháng nguyên trực tiếp dương tính bảo đảm cho trị liệu ngay khi đánh giá đầu tiên.

Bệnh nhân có biến chứng làm mủ như viêm xương chũm, viêm bản sàng, thì phải cần liều penicilin cao hơn dùng để chữa viêm họng. Khi viêm đường hô hấp trên do liên cầu có biến chứng áp xe kết hợp với viêm hạch mủ ở cổ, hoặc viêm mô mềm quanh hạnh nhân hoặc họng sau thì cần phải rạch và dẫn lưu.

Cắt hạnh nhân cho những bệnh nhân hay bị viêm họng tái phát hoặc để phòng thấp khớp cấp, vấn đề chưa dứt khoát. Sau khi cắt hạnh nhân, các đợt viêm họng lâm sàng ít hơn và có phần nhẹ hơn song làm cho việc phát hiện và điều trị thích hợp nhiễm liên cầu đáng kể về mặt miễn dịch học khó khăn hơn.

Tiếp xúc với bệnh nhân trong gia đình bị viêm họng do liên cầu thường dẫn tới nhiễm có triệu chứng hoặc mang vi khuẩn âm thầm ở họng. Những ca này nên điều trị thích hợp. Tiếp xúc âm thầm trong gia đình nên nuôi cấy trong điều kiện có nguy cơ cao. Điều này bao gồm khi trong gia đình có người bị thấp khớp, hoặc xác định thấp khớp cấp ở trong vùng. Khi nguy cơ ít hơn, không cần nuôi cấy.

NHIỄM KHUẨN DA DO LIÊN CẦU

Viêm quầng. Còn gọi là bỏng St Anthony, viêm quầng là một nhiễm khuẩn cấp ở da liên quan rõ rệt đến các bạch mạch dưới da, do liên cầu nhóm A gây nên, hiếm do những liên cầu khác hoặc *tụ cầu vàng*. Bệnh thường xảy ra ở trẻ em, trẻ nhỏ và người già. Vị trí hay bị nhất là mặt, nơi nhiễm khuẩn dưới da thường bắt nguồn từ đường hô hấp trên, có lẽ do các vết xước nhỏ hoặc không trông thấy ở da. Viêm quầng có thể là kết quả nhiễm liên cầu ở các vết thương, vết rạch mổ, ở những vùng da bị nấm, chỗ nào trên người cũng có thể bị. Bệnh thường khởi phát đột ngột, dấu hiệu ban đầu gồm khó chịu, rét run, sốt nhẹ, rức đầu và nôn. Vết thương da có thể bắt đầu bằng ngứa, hơi khó chịu nơi bị nhiễm, sau đó ít lâu là một vùng nổi đỏ to dần. Tổn thương lan rộng nhanh, lên đến tối đa trong vòng 3-6 ngày. Chỗ đó nóng, hồng cho đến đỏ sẫm, bờ nhô lên không đều vào da lành chung quanh. Có thể xuất hiện bọng hoặc mụn nước. Khi vỡ để lại vảy cứng trên mặt. Trong khi bờ nhô lên vẫn bị viêm. Phần

https://tieulun.hopto.org

da ở giữa có thể trở lại bình thường hoặc có sắc tố. Viêm quầng xảy ra có thể ít có giới hạn rõ hơn ở những chỗ da mềm, song bao giờ cũng có phù và nổi đỏ. Viêm quầng ở mặt thường lôi cuốn cả phần mũi, một hoặc hai bên má, phân bố giống như "hình con bướm".

Bệnh có thể kèm thêm sốt cao và nhiễm khuẩn huyết. Thường khỏi rõ rệt sau một tuần song tùy thuộc mức độ nặng nhiễm khuẩn. Tỷ lệ chết cao vì nhiễm khuẩn huyết ở giai đoạn trước kháng sinh, giảm đi rất nhiều khi có penicilin. Trẻ em những tháng đầu và người già, người ốm yếu, suy giảm miễn dịch có thể chết. Bệnh hay tái phát nhất là ở những chỗ tắc bạch mạch mạn tính. Chẩn đoán viêm quầng trước hết là lâm sàng. Đôi khi tách riêng được liên cầu nhóm A từ đường hô hấp, máu hoặc từ vết thương.

Viêm mủ da. Từ này chỉ một số nhiễm cầu khuẩn làm mủ ở da. Một số viêm mủ da là nhiễm khuẩn thứ phát vết thương hoặc bỏng. Tuy vậy phần nhiều từ này được dùng đồng nghĩa với chốc lở do liên cầu hoặc chốc lở truyền nhiễm chỉ các tổn thương làm mủ xuất hiện trước hết ở da. Chốc lở do liên cầu khác với viêm họng do liên cầu ở một số đặc điểm (bảng 30-1). Về mặt dịch tễ học, chốc lở thấy nhiều hơn ở những trẻ em thiếu thốn, sống ở những vùng khí hậu ẩm như vùng đông - nam Mỹ, hoặc các chí tuyến. Tuy vậy bệnh có thể xảy ra về mùa hè ở các vùng phía bắc như vùng của người da đỏ ở Minnesota. Mắc nhiều nhất là ở trẻ nhỏ (2-6tuổi). Chủng tộc, giới không có thiên hướng mắc.

Bảng 30-1. So sánh viêm họng và viêm mủ da do liên cầu nhóm A.

	VIÊM HỌNG	VIÊM MỦ DA
Phân bố nổi bật theo địa lý	Gần khắp nơi	Chí tuyến;gần chí tuyến
Mùa (vùng ôn đới)	Đông-xuân	Hè - thu
Nhóm tuổi cao nhất	5-15tuổi	2-5 tuổi
Kiểu lan truyền	Tiếp xúc trực tiếp (giọt nước bọt)	Chưa rõ (côn trùng?)
Bệnh lâm sàng	Cấp tính	Âm thầm
Typ liên cầu	Thường là typ M ít	Thường là typ M nhiều
Đáp ứng ASO	Tốt	Yếu
Đáp ứng kháng thể đặc hiệu type	Thường tốt	Khác nhau, thường kém
Di chứng không làm mủ	Thấp khớp cấp, viêm cầu thận cấp	Viêm cầu thận cấp

Kiểu lan truyền viêm mủ da do liên cầu chưa rõ song tiếp xúc người với người và vectơ côn trùng như ruồi *Hippelate* có lẽ đều quan trọng. "Giống da" của liên cầu nhóm A (ví dụ giống M và T, thường kết hợp với viêm mủ da) có thể lây cho da lành, từ đó chúng xâm nhập vào dưới da qua vết rạn, xước hoặc côn trùng đốt. Trẻ em bị chốc lở thường mang giống da ở mũi và họng, song không mang sau khi có trên da nhiễm khuẩn rõ ràng.

Mẫu đáp ứng miễn dịch với chốc lở do liên cầu khác với mẫu liên quan đến nhiễm khuẩn đường hô hấp trên. Đặc biệt đáp ứng ASO với chốc lở yếu, có lẽ vì steptolysin O bị mất hoạt tính do lipit có ở da. Tuy vậy đáp ứng kháng thể rất nhanh với kháng - DNase B và kháng-hyaluronidase cũng như với steptozyme thử ngưng kết máu. Đáp ứng đặc hiệu typ kháng-M khác nhau tùy theo một phần tính kháng nguyên của giống gây nhiễm, song nói chung,

https://tieulun.hopto.org

đáp ứng yếu hơn so với nhiễm khuẩn ở họng. Vai trò của kháng thể đặc hiệu typ để chống tái nhiễm trong viêm mủ da chưa được nghiên cứu thỏa đáng.

Chốc lở do liên cầu xảy ra ở những vùng thân thể để lộ, thường nhất là ở hai chân. Tổn thương khu trú rõ ràng song có nhiều. Bắt đầu là nốt rồi nhanh chóng biến thành bọng có một vòng đỏ bao quanh. Bọng khó nhận biết trên lâm sàng, trở thành nốt mủ, to dần rồi vỡ trong vòng 4-6 ngày, để lại vảy dày đặc biệt. Tổn thương khỏi chậm làm mất sắc tố. Loét sâu của chốc lở gọi là *ecthyma* (chốc loét). Tuy viêm bạch hạch khu vực có thể có nhưng không có toàn thân.

Ngoài chốc lở da không đau ở trẻ nhỏ, có một hình thái viêm mủ da nặng hơn và rộng hơn nhận thấy ở những bộ đội chiến đấu ở những vùng nóng, ẩm như rừng Đông-Nam Á. Thường thấy nhất là nhiều vết chốc loét ở mắt cá, mu bàn chân. Loét thường tròn, chụm vào nhau, đường kính 0,5-3cm, có bờ, chung quanh là một vùng đỏ. bên trong có mủ, vảy vàng xám, dính. Viêm mô mỡ và viêm hạch có thể xảy ra.

Chẩn đoán viêm mủ do liên cầu bằng nuôi cấy. Nuôi cấy thỏa đáng cần phải bóc mặt vảy đi để lấy bệnh phẩm ở đáy vết thương, S.pyogen là tác nhân gây bệnh nhiều nhất. Về mặt hình thái những vết thương đặc biệt đáp ứng tốt với penicilin ngay cả khi tụ cầu kháng penicilin đã hồi phục. Khác với chốc lở các tổn thương này thường do tụ cầu vàng chứ không phải liên cầu. Cho kháng sinh giống như trong viêm họng, penicilin G, penicilin V uống, erythromycin uống mang lại kết quả khỏi trên 95%. Các chất sát khuẩn tại chỗ và kháng sinh tại chỗ ít có giá trị. Đề phòng viêm mủ da tùy thuộc trước hết vào vệ sinh cá nhân, kỳ cọ da luôn luôn bằng xà phòng và nước.

Viêm mủ da không gây thấp khớp cấp, vì sao chưa giải thích được, cần có nhiễm khuẩn ở họng, nơi có mô lympho để khơi dậy sự kiện miễn dịch dẫn tới thấp khớp cấp. Mặt khác, nghiên cứu những quần thể có đồng thời thấp khớp cấp và viêm cầu thận cấp cho thấy giống liên cầu chịu trách nhiệm về mỗi hậu quả khác nhau và gợi lên rằng "giống viêm mủ da" của nhóm liên cầu A có thể không gây ra thấp khớp khi viêm mủ da do giống liên cầu gây viêm thận thuộc nhóm A, viêm cầu thận cấp có thể tiếp theo. Thực ra viêm mủ da là tiền sự hay gặp nhất của viêm thận sau liên cầu ở các vùng nhiệt đới và á nhiệt đới trên thế giới. Các giống thuộc số typ M (49, 55, 57 và những giống khác) liên quan với những ca tản phát và những vụ dịch lớn viêm thận, liên quan với nhiều vùng địa lý. Không có số liệu dứt khoát để nói chữa một ca viêm mủ da là để phòng được viêm cầu thận cấp không xảy ra ở bệnh nhân đó. Tuy vậy chữa như thế là quan trọng để thanh toán liên cầu gây viêm thận trong môi trường dịch trong đó các giống này là nổi bật.

Viêm mô tế bào Viêm mô mỡ do liên cầu có thể xảy ra ở những vùng tổn hại mô do chấn thương, phẫu thuật hoặc loét. Tuy các nhiễm khuẩn này thường do liên cầu nhóm A, liên cầu tan máu bêta song nhóm G, B hoặc C cũng có thể gây bệnh. Là một bệnh viêm cấp ở da và mô dưới da thể hiện bằng đau, nhạy cảm, nổi đỏ, sốt. Đôi khi nổi hạch khu vực, khác với viêm quầng bờ tổn thương không nhô cao, cũng không giới hạn rõ rệt với mô lành chung quanh. Hiếm khi tổn thương này tiến đến hoại thư thật sự. Một số bệnh nhân đã bị cắt tĩnh mạch hiển vì phẫu thuật vành đường vòng bị tái phát nhiều lần viêm mô mỡ do liên cầu tồn tại hàng tháng hoặc hàng năm sau phẫu thuật. Viêm mô mỡ bao giờ cũng lôi cuốn chỗ dưới mạch hiển. Thường thường bệnh nhân bị nấm tirea pedis, loại bỏ lớp mặt bị nhiễm nấm là nơi ổ quần tụ liên cầu có thể giúp bệnh hết tái phát.

Viêm mô mỡ quanh hậu môn có thể biểu hiện bằng đi ngoài đau, hoặc ngứa, vi khuẩn quần tụ ở hậu môn âm thầm là nguồn gốc nhiều vụ nhiễm liên cầu nổ ra ở bệnh viện. Nhóm liên cầu A quần tụ ở âm đạo có một số đặc điểm chung như nhiễm quanh hậu môn. Cả hai trường hợp có liên quan chặt chẽ dịch tễ học với nhiễm khuẩn đường hô hấp trên. Nhiễm khuẩn âm đạo và hậu môn có thể âm thầm hoặc có dấu hiệu. Các vụ nhiễm liên cầu nổ ra ở bệnh viện được qui do những người mang vi khuẩn âm thầm ở âm đạo.

VIÊM BẠCH MẠCH, NHIỄM KHUẨN HUYẾT VÀ NHIỄM KHUẨN HẬU SẢN. Chấn thương tại chỗ có biến chứng viêm mô mỡ thật sự hay không, có thể làm xuất hiện *viêm bạch mạch cấp*. Bệnh này có đặc điểm xuất hiện những vệt dài đỏ từ chỗ cửa vào tới các hạch dẫn lưu khu vực, hạch to lên và nhạy cảm đau. Các dấu hiệu toàn thân gồm run rét, sốt, khó chịu, rức đầu, quá trình có thể kèm theo

https://tieulun.hopto.org

nhiễm khuẩn huyết.

Nhiễm khuẩn huyết do bất kỳ nguyên nhân gì có thể gây ra những ổ di trú viêm nhiễm như viêm khớp mủ, viêm xương tủy, viêm khúc mạc, viêm nội tâm mạc, viêm màng não hoặc áp xe ở phủ tạng. Nhiễm khuẩn huyết do liên cầu có thể là biến chứng của nghiện chích ma túy, thường kết hợp với áp xe tại chỗ bị nhiễm và hoặc với viêm nội tâm mạc. Tiến triển lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết liên cầu có thể kịch phát, dẫn nhanh tới mệt lả, sốc, ban huyết sắc tố cấp, đông máu nội mạch rải rác và chết.

Nhiễm khuẩn hậu sản sau sẩy thai hoặc sau đẻ xảy ra khi liên cầu xâm chiếm nội mạc tử cung, các tổ chức chung quanh sau đó đi vào bạch mạch và dòng máu. Quá trình còn có thể biến chứng viêm mô mỡ ở vùng chậu, viêm tắc tĩnh mạch khung chậu, viêm phúc mạc hoặc áp xe khung chậu. Tác nhân gây bệnh có thể truyền trực tiếp cho thai phụ do nhân viên y tế hoặc người phục vụ. Nhóm liên cầu B chiếm chỗ của các vi khuẩn khác, là nguyên nhân thường gặp nhất nhiễm liên cầu chu sinh ở mẹ và con (xem ở dưới). Liên cầu kỵ khí cùng với những vi khuẩn kỵ khí khác cũng tham gia.

VIÊM PHỔI VÀ MỦ PHỔI. Viêm phổi do liên cầu nhóm A ít gặp và thường xảy ra sau cúm, sởi, ho gà hoặc thủy đậu. Bệnh xảy ra thành dịch ở các trại tuyển quân và có đặc điểm là sốt đột ngột, rét run, đau cơ, khó thở, ho, đau ngực và khái huyết. Người bệnh rất mệt và tím xám. Về giải phẫu bệnh và X quang, thường là phế quản phế viêm. Ít khi đông đặc một thùy phổi. Một đặc điểm của viêm phổi liên cầu là tích lũy nhanh chất dịch mủ, loãng huyết thanh. 10-15% bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết. Quá trình viêm phổi lan sang màng ngoài tim có thể làm xuất hiện viêm mủ màng ngoài tim và những biến chứng khác bao gồm viêm trung thất, khí thủng ngực, giãn phế quản. Điều trị phải cho 4-6 triệu đơn vị penicilin tiêm hàng ngày, (penicilin G, tiêm hàng ngày, 6-12giờ một lần tiêm bắp, hoặc penicilin G tiêm tĩnh mạch), dẫn lưu mủ phổi.

VIÊM CƠ, HOẠI THƯ VÀ VIÊM BAO HOẠT DỊCH NHIỄM TRÙNG

Viêm cơ do liên cầu nhóm A hiếm gặp, có đặc điểm đau dữ dội, dấu hiệu viêm tại chỗ rõ rệt. Thường có nhiễm khuẩn huyết, tiến triển lâm sàng rất nhanh và kịch liệt. Tỷ lệ chết rất cao. Cần phẫu thuật cắt lọc và dùng penicilin. *Hoại thư do liên cầu tan máu* có thể xảy ra sau chấn thương hoặc phẫu thuật, hoặc không có cửa vào thật sự. Đặc điểm là hoại thư mô da và dưới da lan rộng theo các lớp cân. Đây là một dạng viêm lớp cân gây hoại tử. Một bệnh cảnh tương tự có thể do nhiều loại kỵ khí và ái khí tùy tiện đôi khi kết hợp vào. *Viêm bao hoạt dịch nhiễm trùng* ở mỏm khuỷu thường do tụ cầu vàng, cũng có thể do liên cầu *S.pyoges*.

NHIỄM KHUẨN LIÊN CẦU NHÓM B

Liên cầu nhóm B được các nhà thú y quan tâm, bởi chúng hay kết hợp với viêm vú nên có tên gọi S.agalactine. Loại này thường là tan huyết bêta nhưng không giống nhau và kháng bacitracin. Thêm vào cacbohydrat nhóm B ở màng tế bào, có thể xác định *S.agalactime* bằng sinh hóa bao gồm sản xuất ra hippuricase và cái gọi là yếu tố CAMP, không thủy phân được thạch mật. Liên cầu nhóm B có thể chia thành những typ huyết thanh bằng polysacharid bề mặt và kháng nguyên protein. Kháng nguyên vỏ bọc là những yếu tố gây độc và miễn dịch là đặc hiệu typ.

Các giống liên cầu nhóm B ở người khác về mặt sinh học với các giống ở bò, thường quần tụ ở đường sinh dục nữ, họng và trực tràng. Tỷ lệ mang âm thầm ở âm đạo sau đẻ vào khoảng 6-25% tùy theo phương pháp vi khuẩn học được dùng và nơi cư trú của phụ nữ được chọn mẫu. Hầu hết nhiễm khuẩn B nặng xảy ra ở thời kỳ chu sinh. Nhiễm khuẩn ở mẹ bao gồm viêm màng - nước ối, xẩy thai và nhiễm hậu sản. Hiện nay *S.agalactine* cùng với *Escherichia coli* là một trong hai nguyên nhân hay gặp nhất của nhiễm khuẩn chu sinh và viêm màng não. Bệnh chu sinh là một trong hai hình thái. Bệnh sớm xảy ra trong 10 ngày sau khi đẻ, thường do vi khuẩn ở đường sinh dục mẹ. Nó gây bệnh trước hết ở phổi, có lẽ do hít phải nước ối bị nhiễm, song cũng có thể nuôi cấy từ máu, họng, da, cơ tim. Nhiễm khuẩn sớm do liên cầu nhóm B xảy ra khoảng 0,2% đẻ sống (đẻ khó hoặc kéo dài thì tỷ lệ mắc cao hơn) và tỷ lệ chết cao. Bệnh xảy ra chậm ở trẻ trên 10 ngày tuổi có thể mắc do lây liên cầu nhóm B ở bệnh viện, trước hết biểu hiện bằng viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết, tỷ lệ chết thấp hơn bệnh sớm.

https://tieulun.hopto.org

Tuy typ huyết thanh trong bệnh sớm khác nhau, typ III là nguyên nhân nhiều nhất của nhiễm màng não chậm. Kháng thể đi qua rau thai thu được với typ III có thể bảo vệ chống bệnh chậm: nó có ở huyết thanh hầu hết sản phụ đẻ con khỏe mạnh nhưng không có trong huyết thanh những người mẹ có con bị viêm màng não chậm do liên cầu typ III thuộc nhóm B.

Liên cầu nhóm B cũng gây nhiễm cho người lớn không liên quan đến chửa đẻ. Nhiễm khuẩn này thường nhân cơ hội ở những bệnh nhân yếu sức bị đái tháo đường, bệnh ác tính và những bệnh nặng khác. Nhiễm khuẩn người lớn do liên cầu nhóm B bao gồm đường tiết niệu, làm mủ mô mềm, nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc, viêm khớp mủ, viêm phổi, mủ phổi, viêm màng não và viêm phúc mạc. Tuy chiếm một số ít thuộc nuôi cấy họng, nhóm liên cầu B ít khi gây viêm họng lâm sàng có ý nghĩa. Mọi giống đều nhạy cảm với penicilin, là thứ thuốc tốt nhất tuy nồng độ ức chế tối thiểu với penicilin cao hơn nhóm A. Nguy cơ nhiễm nhóm B làm chết trẻ sơ sinh lúc đầu thường chữa bằng aminoglycoside cộng với liều cao penicilin bởi vì việc kết hợp có tác dụng hiệp đồng in vitro và tránh việc xảy ra ngẫu nhiên kháng penicilin của nhóm B. Mọi giống đều nhạy cảm với erythromycin, không nên dùng tetracyclin trước khi thử cảm thụ, bởi thường có kháng thuốc này.

NHIỄM CÁC LIÊN CẦU KHÁC

Tuy liên cầu nhóm C và G đều hội sinh ở người song cả hai đều có thể gây viêm họng và dịch bệnh ở đường hô hấp trên, đặc biệt sau khi ăn thực phẩm bị nhiễm bẩn. Cả hai đều sản sinh streptolysin O và viêm họng do các nhóm C và G làm tăng chuẩn độ ASO. Hai nhóm này nhạy cảm cao với penicilin.

Có nhiều đợt bùng nổ bệnh ở người do nhóm C do ăn sữa hoặc phomát không tiệt trùng hoặc tiệt trùng không thỏa đáng. Các biểu hiện lâm sàng gồm viêm họng, viêm hạch cổ, viêm mô sâu rải rác. Hai vụ bùng phát bệnh có những trường hợp viêm cầu thận sau liên cầu sau đó.

Nhiễm khuẩn huyết do liên cầu nhóm G thường xuất hiện do các ổ ở da như viêm mô mỡ khu trú, loét do nằm, tắc bạch mạch mạn tính và suy tĩnh mạch là những yếu tố tiền đề quan trọng. Bệnh nhân mắc thường có một bệnh ác tính, nghiện rượu, nghiện chích ma túy. Nhiễm khuẩn huyết có thể dẫn tới biến chứng chết người như viêm nội tâm mạc, viêm màng não hoặc viêm khớp do vi khuẩn.

Nhóm D trong phân loại Lancefield bao gồm cả hai loài enterococcus và nonenterococcus. Loại trên được biết là một giống riêng biệt trong đó gây bệnh cho người nhiều, nhất là *Enterococcus faecalis* và *E.faecium*. Enterococcus thường gây nhiễm đường tiết niệu ở người có dị tật đường tiết niệu và chiếm 10% hoặc hơn nữa các trường hợp viêm màng trong tim do vi khuẩn, giống này thường phân lập được từ các vết nằm bị nhiễm khuẩn và áp xe bên trong bụng, thường kết hợp với những vi khuẩn khác. Thường đây là giống tan máu alpha, hoặc không tan máu song cũng có thể là tan máu bêta. Điều trị nhiễm enterococcus nặng nhất là viêm nội tâm mạc rất khó, bởi vi khuẩn kháng nhiều loại kháng sinh và kháng tương đối penicilin. Điều trị viêm nội tâm mạc do enterococcus phải kết hợp tiêm tĩnh mạch penicilin G hoặc ampicilin liều cao cộng với một thuốc aminoglycosid bởi kết hợp như thế có tác dụng hợp đồng giết chết enterococcus. Trước đây streptomycin là aminoglycosid tốt nhất song kháng streptomycin cao (>2000 microg/ml) và kháng kanamycin thấy ở nhiều phân lập, và khi đó không có hiệp đồng tác dụng. Gentamicin là thuốc tốt nhất cùng với penicilin và ampicilin để chữa nhiễm khuẩn enterococcus kháng streptomycin cao độ. Kết hợp penicilin và tobramycin không giết được các giống *E.faecium* in vitro.

May thay, getamicin còn có hiệu lực hiệp đồng để chữa hầu hết nhiễm mô sâu do enterococcus ở Mỹ. Tuy vậy để chữa những ca cá biệt nên loại trừ có kháng gentamicin cao bằng thử in vitro. Rất khó chữa nhiễm enterococcus làm chết người cho những bệnh nhân không dung nạp penicilin. Cephalosporin và clindamycin không có giá trị, song vancomycin kết hợp với gentamicin có hiệu lực. Giống E.faecalis sản sinh ra bêta-lactamase đã được mô tả song hiếm thấy.

Nhóm nonenterococcus gây bệnh nhiều nhất là S.boris rất nhạy cảm với penicilin và chỉ có thể dùng penicilin để chữa cho giống này mà thôi. Nhiễm khuẩn huyết và viêm màng trong tim do S.bovis đã kết hợp với ung thư đại tràng. Có thể phân biệt

https://tieulun.hopto.org

enterococcus với nhóm liên cầu D nonenterococcus theo khả năng sinh trưởng trong Nacl 6,5% và PYR dương tính (pyroglutamyl-aminopepfidase).

Liên cầu thuộc mọi nhóm đã phân lập được từ các van tim, mô mềm bị nhiễm, áp xe phủ tạng. Nhiễm khuẩn này có thể có "nhân cơ hội" sau can thiệp phẫu thuật hoặc khi có một bệnh ác tính. Nhóm liên cầu F đôi khi kết hợp với áp xe và nhiễm khuẩn huyết, một số trường hợp viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết ở người do liên cầu nhóm huyết thanh R, một nhóm vi khuẩn thường gây bệnh cho lợn. Hầu hết các ca của người đều có lịch sử tiếp xúc với lợn.

Liên cầu viridans thường cư trú ở họng và đường tiêu hóa, là những tác nhân gây viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp ở van tim. Việc phân loại các vi sinh này còn rối rắm song sơ đồ phân loại công nhận 5 loại (thêm vào *S.pneumonae*) *salivarius, mitior, milleri, sanguis và mutans*. Tuy liên cầu viridans không gây bệnh cao độ, S.milleri có thể gây nhiễm khuẩn làm mủ nặng như áp xe gan, áp xe não, viêm phúc mạc và mủ phổi. Viêm nội tâm mạc do *S.milleri* thường hay biến chứng áp xe ở mô ngoại biên nhiều hơn so với các loài liên cầu viridans khác. Mọi chủng viridans kể cả *S.milleri* đều cảm thụ penicilin. Nồng độ tối thiểu ức chế tăng vừa phải của liên cầu ở miệng với penicilin sau khi uống thuốc kéo dài hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liên cầu kỵ khí có rất nhiều ở miệng, đường tiêu hóa và âm đạo. Đôi khi tìm thấy kết hợp với các kỵ khí và ái khí khác, ở các ổ áp xe khắp người. Ở đầu và cổ, liên cầu ái khí xảy ra tại các xoang tĩnh mạch quanh hậu môn, áp xe não, áp xe răng, họng sau hoặc họng bên cũng như viêm họng Ludwig. Ở ngực, các vi khuẩn này tìm thấy ở mủ áp xe phổi và mủ phổi. Áp xe gan hoặc các phủ tạng trong bụng khác, cũng như quanh hậu môn và ở khung chậu của phụ nữ có thể một phần do liên cầu pepto. Các vi khuẩn này có thể làm chết các cơ mất sinh lực, da và mô dưới da.

Viêm cơ do liên cầu kỵ khí có đặc điểm là gây phù rõ rệt, viêm cơ có tiếng lạo xạo, đau, có những chuỗi cầu khuẩn gram dương ở chất tiết huyết thanh mủ. *Hoại thư hiệp đồng tuần tiến* thường phát triển nhân một mổ rạch, làm thành một ổ loét, chung quanh là da bị hoại thư. Nhiễm khuẩn thường kết hợp với mũi khâu xuyên qua sau phẫu thuật bụng và có lẽ nhiều nhất do tác động hiệp đồng của *tụ cầu vàng*, liên cầu vi ái khí. *Loét ăn sâu mạn tính* là một viêm nhiễm mô mềm sâu do liên cầu vi ái khí gây nên ăn mòn các mô dưới da, làm xuất hiện loét ở xa; chữa nhiễm khuẩn liên cầu kỵ khí và vi ái khí phải dẫn lưu áp xe, cắt lọc mô mất sinh khí và dùng penicilin liều cao tiêm tĩnh mạch.

31. BỆNH BẠCH HẦU, CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN KHÁC DO CORYNEBACTERIA VÀ BỆNH THAN

BỆNH BẠCH HẦU

ĐỊNH NGHĨA. Bạch hầu là bệnh nhiễm khuẩn khu trú tại màng nhầy hoặc da và do Corynebacterium diphatheriae gây nên. Tại chỗ nhiễm khuẩn thường có giả mạc đặc trưng. Một số chủng C.Diphtheriae sản sinh ra độc tố bạch hầu - một protein có thể gây viêm cơ tim, viêm đa dây thần kinh và các dấu hiệu nhiễm độc toàn thân khác. Bệnh bạch hầu hô hấp thường do C.Diphtheriae tiết độc tố (tox^+) gây nên, còn bệnh bạch hầu da thường do các chủng không tiết độc tố (tox^-) gây ra.

BỆNH CĂN. C.Diphtheriae là vi khuẩn gram dương, ưa khí, không di động, không tạo thành bào tử, bắt màu không đều. Chiều dài của nó từ 2 đến 6 μm, chiều ngang từ 0,5 đến 1μm, hình gậy nhọn, thường xếp thành từng đám (hình chữ nhọ) hoặc dãy song song (hình bờ rào). C.Diphtheriae tạo thành các khuẩn lạc màu xám, đen trên môi trường chọn lọc có chứa telurit kali. Có ba thể sinh học (biotype) là gravis, mitis và intermedius, chúng được phân biệt trên cơ sở hình thể khuẩn lạc, hoạt tính tan huyết, phản ứng lên men đường và các test sinh hóa. Cả hai chủng tox^+ và tox^- đều gây bệnh trong đó cả ba thể sinh học của chủng tox^+ đều gây bệnh nặng. Trong mỗi thể sinh học, mỗi chủng C.Diphtheriae riêng biệt có thể nhận dạng được qua thể thức thực khuẩn, qua phân tích các thành phần polypeptid hoặc mẫu hình hạn chế của ADN, test lai ADN

https://tieulun.hopto.org

hoặc các phản ứng chuỗi polymerase với ống thử đặc hiệu, dạng ribosom và các phương pháp khác.

Gen qui định độc tốc bạch hầu nằm ở Corynephage đặc trưng. C.Diphtheriae không tiết độc tố có thể tiếp nhận khả năng tạo độc tố bạch hầu nếu nó được nhiễm với thực khuẩn tox^+, quá trình này được gọi là chuyển đổi thực khuẩn (phage conversion). Phát triển của C.Diphtheriae trong điều kiện có ít sắt, tương tự như trong môi trường của mô vật chủ, làm phát sinh tổng hợp độc tố bạch hầu và làm biểu thị hệ thống phụ thuộc sắt với đặc tính bắt ái lực cao đối với sắt.

MIỄN DỊCH. Xử lý độc tố bạch hầu bằng formaldehyd làm cho nó chuyển thành chất không độc là "biến độc tố bạch hầu" (diphtheriae toxoid). Dùng toxoid để tiêm chủng sẽ tạo ra kháng thể (antitoxin), kháng thể này trung hòa được độc tố và phòng ngừa bạch cầu. Antitoxin không phòng ngừa được quá trình khuẩn lạc hóa của C.Diphtheriae, và cũng không triệt tiêu được tình trạng mang khuẩn. Trong dân chúng nếu phần lớn là có miễn dịch chống độc tố thì tình trạng mang khuẩn .Diphtheriae chủng tox^+ giảm xuống mức thấp. Bởi vậy miễn dịch tập thể làm giảm nguy cơ cho những đối tượng không miễn dịch trong dân chúng đối với C.Diphtheriae chủng tox^+. Những đối tượng không miễn dịch sẽ bị bạch hầu nếu họ đến những vùng có bệnh hoặc nếu C.Diphtheriae chủng tox^+ được đưa vào trong cộng đồng của họ.

Không có mối tương quan giữa lượng kháng độc tố và khả năng bảo vệ tuyệt đối chống lại bạch hầu, tuy nhiên tỷ lệ mắc bệnh và tử vong đối với bạch hầu là thấp hơn nhiều trong số những người có trên 0,01 đơn vị kháng độc tố trong 1ml. Bởi vậy nồng độ kháng độc tố này thường được sử dụng như một chỉ số miễn dịch trong các nghiên cứu dịch tễ. Miễn dịch kháng độc tố còn có thể xác định được bằng test Schick: liều chuẩn của độc tố và biến độc tố bạch hầu được tiêm riêng rẽ vào trong da tại mặt trước cẳng tay. Tổn thương phồng, mềm, đỏ tấy biểu hiện tối đa vào ngày thứ 4-5 và chỉ có ở chỗ tiêm độc tố (phản ứng dương tính) là do tác dụng trực tiếp của độc tố bạch hầu và nó chỉ cho thấy đối tượng là chưa được miễn dịch. Nếu không có những biểu hiện như trên ở cả hai vị trí tiêm (phản ứng âm tính) thì chứng tỏ độc tố đã bị trung hòa bởi các kháng độc tố lưu hành và đối tượng đã được miễn dịch. Phản ứng giống tuberculin biểu hiện tối đa vào ngày thứ 2-3 sau đó lặn dần (phản ứng giả) chứng tỏ có tình trạng quá mẫn muộn (delayed hypersensitivity) đối với độc tố/biến độc tố ở đối tượng đã được chủng. Phản ứng tăng nhạy cảm muộn, biểu hiện tại cả hai chỗ tiêm kết hợp với phản ứng dương tính sau đó chỉ tại chỗ tiêm độc tố (phản ứng liên hợp) chứng tỏ tình trạng quá mẫn muộn ở đối tượng mà nồng độ bảo vệ của kháng độc tố ở họ là chưa đạt tới mức dự phòng.

DỊCH TỄ VÀ MIỄN DỊCH. Ổ dịch của C.Diphtheriae chính là người. Vi khuẩn lây truyền trước hết qua tiếp xúc gần gũi của những đối tượng nhậy cảm hoặc người mang khuẩn với bệnh nhân. Dĩ nhiễn nguy cơ lây truyền từ bệnh nhân là cao hơn nhiều so với từ những người mang khuẩn không triệu chứng. Lây truyền qua đồ dùng và theo đường gián tiếp là ít xảy ra mặc dù C.Diphtheriae có thể tồn tại hàng tuần cho tới hàng tháng trong môi trường xung quanh. Thời gian ủ bệnh của bạch hầu hô hấp là 2-5 ngày ít khi kéo dài tới 8 ngày. Bạch hầu da thường là bệnh nhiễm thứ phát, các dấu hiệu của nó phát triển trung bình trong 7 ngày (trong khoảng từ 1 cho đến 21 ngày) sau khi xuất hiện tổn thương da đầu tiên.

Ở vùng ôn đới, bạch hầu tiên phát thường xảy ra ở đường hô hấp quanh năm nhưng tỷ lệ cao nhất là vào những tháng lạnh và thường do loại C.Diphtheriae tox^+ gây ra. Trước đây khi chưa có tiêm chủng tích cực, bạch hầu thường là bệnh ở trẻ em và gây bệnh tới gần 10% trẻ em, đôi khi nó còn phát triển thành đại dịch. Trẻ sơ sinh thường miễn dịch do tiếp nhận được kháng độc tố IgG từ mẹ qua nhau thai, nhưng trẻ nhỏ 6-12 tháng tuổi trở nên nhạy cảm cho đến 10 tuổi khoảng chừng 75% trẻ em trở thành miễn dịch với nhiễm C.Diphtheriae có hoặc không có biểu hiện lâm sàng. Tỷ lệ tử vong là 30-40% nếu không điều trị, thậm chí đôi khi tử vong vượt quá 50% trong các đợt dịch. Dùng kháng độc tố điều trị làm giảm tử vong xuống còn 5-10%.

Việc tiêm chủng rộng rãi cho trẻ em ở Hoa Kỳ dẫn tới giảm rõ tỷ lệ bạch hầu và tăng số trường hợp bệnh trong nhóm lớn tuổi hơn nhưng tần số tử vong vẫn là 5-10%. Trong năm 1921 có hơn 206000 trường hợp bạch hầu, chỉ có 22 trường hợp được thông báo

https://tieulun.hopto.org

trong thời kỳ 1980-1987, 5 trường hợp trong năm 1991. 48% các trường hợp trong thời kỳ 1971-1980 là thuộc lứa tuổi trên 15. Tỷ lệ tiêm chủng ở trẻ trước khi đến trường là rất cao (96%), nhưng đối với nhóm nhi đồng tỷ lệ trên thực tế là thấp hơn. Nhiều người già (25-50%) nhạy cảm với bệnh bạch hầu. Có một số dịch khu trú khá lớn về bạch hầu đã xảy ra ở San Antonio, Texas (1969-1970, 201 trường hợp) và Seattle, Whashington (1972-1982, 1100 trường hợp). Nghiện rượu, địa vị kinh tế-xã hội thấp, điều kiện sống đông đúc và đặc điểm dân tộc Mỹ bản địa là các yếu tố nguy cơ trong các dịch trên đây và một số dịch khác bùng nổ mới đây. Một báo cáo mới đây của Anh cho thấy nhiễm khuẩn hầu họng bởi C.Diphtheriae tox^- phát triển chủ yếu ở các đối tượng đồng dâm nam và thường gây viêm hầu họng, đôi khi viêm amidal dạng tiết dịch trong.

Ở vùng nhiệt đới, bạch hầu da hay gặp hơn là bạch hầu hô hấp, xảy ra quanh năm và thường là một nhiễm khuẩn thứ phát sau những bệnh da khác. Chủng C.Diphtheriae phân lập từ tổn thương da thường là tox^+ nhiều hơn tox^-. Một nghiên cứu ở Rangoon, Burma cho thấy C.Diphtheriae (18,5% là chủng tox^-) có trong hơn 60% các tổn thương da nhiễm khuẩn ở trẻ em dưới 12 tuổi. 80% các khuẩn phân lập là từ bệnh ghẻ dạng chốc, đa phần còn lại là từ các tổn thương chàm dạng chốc hoặc chốc. Bạch hầu da ở vùng ôn đới có tăng lên trong hai thập kỷ gần đây, nó chiếm tới 86% trong số 1100 trường hợp ở Seatle.

Các nghiên cứu dịch tễ phân tử cho thấy là trận dịch ở Seattle bao gồm ba đợt bột phát kín đáo nhưng chồng lấn gồm các chủng intermedius, gravis và mitis tương ứng. Chủng intermedius (433 khuẩn tox^+ phân lập trong thời kỳ 1972-1977) và chủng gravis (8 tox^+ và 8 tox^- phân lập trong 1973-1976; 3tox^+ và 173 tox^-. Phân lập trong 1978-1982) là các dòng khác biệt của C.Diphtheriae trong đó loại tox^- của dòng gravis chiếm chủ yếu vào cuối trận dịch. Chủng mitis phân lập được trong một trận dịch, có 4 loại là tox^-, còn lại tất cả là hỗn tạp và đại diện cho nhiều dòng. Ở Thụy Điển đợt bột phát mới đây (1984- 1986) có tỷ lệ tử vong cao (hơn 20%) và được phát hiện là chỉ do một chủng tox^- mitis gây nên. Chủng này khác với chủng C.Diphtheriae phân lập cạnh tranh từ người mang khuẩn. Những quan sát này nói lên rằng các đặc tính của C.Diphtheriae không chỉ quyết định độc tính mà còn quyết định tính nhiễm bệnh. Tại Anh đã phát hiện thấy là một đợt dịch bắt đầu bằng hiện tượng chuyển đổi thực khuẩn của các chủng tox^+ sang tox^- ở trong cơ thể một đối tượng sau đó lan truyền sang các đối tượng mẫn cảm khác.

BỆNH HỌC VÀ SINH BỆNH HỌC. C.Diphtheriae gây bệnh tại màng nhầy mà chủ yếu là ở đường hô hấp; nó cũng thâm nhập vào những tổn thương da hở do côn trùng cắn hoặc do chấn thương. Trong thể bệnh do C.Diphtheriae tox^- gây ra, tình trạng phù và tấy đỏ ban đầu phát triển tiếp tục thành hoại tử biểu mô và viêm cấp. Dịch tiết đặc dạng sợi huyết-mủ bị đông kết tạo thành giả mạc, phản ứng viêm kèm ứ huyết lan vào các tổ chức nằm dưới. Giả mạc chứa rất nhiều các tế bào C.Diphtheriae, trong khi đó trong máu hoặc các nội tạng hiếm khi phân lập được vi khuẩn.

Độc tố bạch hầu có tác động tại chỗ và toàn thân. Chỉ một lượng nhỏ độc tố đã gây hoại tử da (giống như trong test Schick) và nó cũng tham gia vào hình thành giả mạc. Liều gây chết của độc tố bạch hầu đối với người không miễn dịch và động vật mẫn cảm cao là khoảng 0,1μm/kg cân nặng cơ thể. Độc tố được hấp thu có thể gây viêm cơ tim, viêm đa dây thần kinh, hoại tử ổ ở các cơ quan khác nhau như thận, gan và các tuyến sinh dục nam.

Tổn thương sớm của viêm cơ tim do bạch hầu là sưng phồng các sợi cơ và phù kẽ. Trong vài tuần các tổn thương trên tiếp tục phát triển sang trong suốt hóa và thoái hóa hạt các sợi cơ (đôi khi kèm thêm thoái hóa mỡ cơ tim), tiêu cơ và cuối cùng là thay thế các cơ chết bằng tổ chức xơ. Bởi vậy bệnh bạch hầu có thể gây thương tổn cơ tim vĩnh viễn. Trong bệnh lý viêm đa dây thần kinh do bạch hầu, những biến đổi bệnh lý bao gồm mất myelin theo mảng tại các sợi thần kinh ngoại vi và thực vật, nhưng các sợi thần kinh bị tổn thương sẽ phục hồi nếu bệnh nhân sống sót.

Độc tố bạch hầu do C.Diphtheriae tiết ra là một polypeptid ngoại bào. Chúng bị phân cắt bởi men protease thành thể độc tố ngắt đoạn bao gồm hai mảnh A và B liên kết với nhau bằng cầu disulfid. Mảnh B gắn vào thụ thể màng huyết tương (một

https://tieulun.hopto.org

protein nguyên màng tương đương với tiền chất của yếu tố tăng trưởng gắn heparin, tương tự như yếu tố tăng trưởng biểu mô) trên tế bào người hoặc động vật mẫn cảm, sau đó độc tố gắn này lặn vào trong bởi quá trình nhập nội bào (endocytosis) qua trung gian thụ thể. Mảnh A chuyển dịch qua màng nội thể (endosomal membrane) và nhập vào trong bào tương, tại đây nó xúc tác vận chuyển của nửa men adenosine diphosphate ribose từ nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) sang phần histidine đã biến đổi của yếu tố kéo dài 2, chính vì thế làm mất hoạt tính của yếu tố và ức chế tổng hợp protein. Trong bào tương, chỉ một phần tử của mảnh A cũng có thể tiêu diệt tế bào. Các rối loạn chuyển hóa khác trong tế bào bị nhiễm độc là thứ phát sau khi tổng hợp protein bị ức chế. Đối với tim bị nhiễm độc thấy có hiện tượng mất carnitine và đây có thể là yếu tố tham gia vào cơ chế bệnh sinh của viêm cơ tim bạch hầu. Độc tố bạch hầu và ngoại độc tố A của Pseudomonas aeruginosa (trực khuẩn mủ xanh) có đặc tính men giống nhau và cách thức xúc tác của chúng là đồng dạng. Tuy nhiên hệ quả tác dụng sinh học của chúng là khác nhau do chúng gắn lên các thụ thể bề mặt khác nhau trên tế bào và biểu hiện ái lực với các tế bào khác nhau.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Những người có C.Diphtheriae tại đường hô hấp được phân loại thành bệnh nhân nếu họ có các triệu chứng điển hình kèm nhiễm khuẩn tại chỗ và người mang khuẩn nếu họ không có triệu chứng bệnh. Các dấu hiệu và triệu chứng bệnh thay đổi tùy theo vị trí và mức độ nhiễm khuẩn tại chỗ, tuổi của bệnh nhân, có hay không các bệnh mũi họng trước đây hoặc các bệnh hệ thống đi kèm. Khởi bệnh thường từ từ nhưng phần lớn bệnh nhân phải đi khám vài ngày sau khi đổ bệnh. Đau họng là triệu chứng thường gặp nhất, tuy vậy trẻ em dường như ít đau họng hơn nhưng lại hay bị buồn nôn và nôn hơn so với người lớn. Nhiệt độ từ 37,8^{O}C đến 38,9^{O}C (100-102°F) và biểu hiện khó nuốt gặp ở một nửa số bệnh nhân, các triệu chứng ít gặp hơn là ho, khàn giọng, ớn lạnh chảy nước mũi. Biểu hiện toàn thân trước hết là do tác dụng của độc tố bạch hầu. Những bệnh nhân không bị nhiễm độc thì chỉ có biểu hiện khó chịu và mệt mỏi kèm nhiễm khuẩn tại chỗ, trong khi đó bệnh nhân nhiễm độc nặng có thể có biểu hiện lờ đờ, nhợt nhạt, nhịp tim nhanh và có thể tiến triển nhanh chóng thành trụy mạch.

Nhiễm khuẩn tiên phát đường hô hấp thường khu trú nhất vào vùng amidal - họng (1/2 - 2/3 số trường hợp), tiếp theo là các vùng hầu, mũi và khí - phế quản. Thường nhiều chỗ bị cùng lúc, nhiễm khuẩn lan truyền từ vùng họng lên màng nhầy mũi hoặc xuống hầu và các nhánh khí phế quản hay xảy ra hơn là nhiễm khuẩn tiên phát tại các chỗ này. Nhiễm độc toàn thân xảy ra nhẹ hơn trong bạch hầu vùng mũi nếu so với bạch hầu vùng amidal - hầu và nặng nhất khi các mảng giả mạc rộng lan từ amidal và hầu vào các vùng kề cận. Có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân mắc thể bệnh ác tính, còn gọi là "cổ bong bóng" với khởi bệnh đột ngột, hình thành giả mạc lan tràn, thở hôi, amidal và lưỡi gà sưng rất to, giọng khàn, sưng các hạch cổ, sưng nề mọng vùng dưới hàm và vùng cổ, tình trạng nhiễm độc nặng.

Trong thể bạch hầu amidal - hầu, có thể chỉ nhận thấy tấy đỏ lúc đầu, nhưng thường có đốm xám hoặc dịch tiết trắng. Chúng thường lan ra và hợp với nhau ngay trong ngày để tạo thành các đám giả mạc có bờ rõ ràng. Những giả mạc này trở nên càng dày và càng gắn chặt vào tổ chức bên dưới, màu thẫm lại. Khác với dịch tiết trong viêm họng do liên cầu, giả mạc bạch hầu thường lan quá bờ của amidal, vượt qua các cột của nó, hoặc lưỡi gà. Lột màng thường gây chảy máu. Tỷ lệ bệnh nhân bạch hầu họng có giả mạc đặc trưng giao động nhiều từ 1/3 cho đến hầu như tất cả các trường hợp. Những đánh giá cao hơn có thể là do thất bại trong cân nhắc và khẳng định chẩn đoán bạch hầu ở những bệnh nhân không có giả mạc. Bệnh nhân bị bạch hầu mũi thường có chảy nước mũi dạng huyết thanh - máu, một bên hoặc cả hai bên và có thể gây kích thích mũi hoặc môi. Bạch hầu thanh quản thường có ho và khàn giọng. Phát hiện các giả mạc qua soi thanh quản là cần thiết nhằm phân biệt bạch hầu với các bệnh viêm thanh quản nhiễm khuẩn khác. Bệnh bạch hầu tiên phát hoặc thứ phát có thể tác động tới các màng nhầy khác như kết mạc mắt, các màng ở đường tiết niệu - sinh dục và đường tiêu hóa.

Bạch hầu da thường do C.Diphtheriae gây ra ở những tổn thương da có sẵn, tần suất gặp theo thứ tự sau: chi dưới, chi trên, đầu và thân. Các dấu hiệu lâm sàng tương tự như bệnh nhiễm khuẩn da thứ

https://tieulun.hopto.org

phát. Tại vùng nhiệt đới, bạch hầu da đôi khi có hình thái khác biệt: các vết loét "tách ra" được phủ bởi màng hoặc màng hoại tử có bờ rõ ràng.

BIẾN CHỨNG. Giả mạc lan rộng, phù nề trong những ngày đầu hoặc giả mạc kết vảy trôi vào đường thông khí trong giai đoạn cuối của bệnh có thể gây tắc nghẽn đường hô hấp với các biểu hiện gồm thở nhanh, khó thở, thở rít, tím tái và phải sử dụng tới các cơ hô hấp phụ. Nguy cơ tắc nghẽn hô hấp càng lớn khi bệnh xảy ra ở thanh quản và các nhánh khí phế quản, nhất là ở trẻ em vì khẩu kính đường thông khí ở chúng còn nhỏ.

Viêm cơ tim và viêm đa dây thần kinh là những biểu hiện nhiễm độc nổi bật nhất của bệnh bạch hầu. Nguy cơ phát triển các biểu hiện này tương quan với mức nặng của biểu hiện bệnh tại chỗ và cả hai đều có thể xảy ra đồng thời trên cùng bệnh nhân. Viêm cơ tim có thể xảy ra ngay trong giai đoạn cấp của bệnh hoặc sau khi tổn thương tại chỗ đã được giải quyết hoặc bắt đầu ngấm ngầm vài tuần. từ 1/3 -2/3 số bệnh nhân bạch hầu điển hình có biểu hiện rối loạn chức năng tim với những bất thường trên điện tâm đồ, nhưng biểu hiện trên lâm sàng chỉ có ở 10-25% số bệnh nhân, và biểu hiện rành mạch nếu khởi điểm xuất hiện sớm. Các bất thường trên điện tâm đồ có thể là thay đổi đoạn ST và sóng T, Bloc dẫn truyền ở mức độ khác nhau, loạn nhịp bao gồm rung nhĩ, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất hoặc rung thất. Dấu hiệu lâm sàng bao gồm tiếng tim mờ, nhịp ngựa phi, tiếng thổi tâm thu và ít gặp hơn là suy tim cấp hoặc suy tim tiến triển âm thầm. Nồng độ aspartate aminotransferase huyết tương phản ánh mức tổn thương cơ tim và có thể sử dụng để theo dõi tiến triển.

Viêm đa dây thần kinh ít gặp trong bệnh bạch hầu mức độ nhẹ, trong bạch hầu mức độ vừa nó chiếm 10% và trong các trường hợp bạch hầu nặng nó chiếm tới 75%. Rối loạn chức năng hành tủy phát triển đặc biệt trong 2 tuần đầu. Trước hết thường là liệt vòm và liệt hầu. Nuốt khó, nói giọng mũi và trào ngược nước uống qua đường mũi. Trong tình huống nhiễm khuẩn vùng hầu một bên, liệt vòm đồng bên hay gặp hơn là đối bên hoặc hai bên. Các dấu hiệu hành tủy khác có thể phát triển sau vài tuần: liệt vận nhãn và liệt mi hay xảy ra hơn so với liệt mặt hoặc liệt thanh quản. Viêm đa dây thần kinh ngoại biên thường bắt đầu 1-3 tháng sau bắt đầu của bệnh, biểu hiện yếu chi bắt đầu từ gốc chi lan ra ngọn chi. Mức độ giao động từ yếu các cơ chậu làm cho dáng đi không vững tới mức liệt hoàn toàn bao gồm cả liệt cơ hô hấp. Có thể có dị cảm và thường phân bố ở các vùng bàn - ngón. Khoảng xấp xỉ một nửa số bệnh nhân bị tổn thương thần kinh trong bạch hầu là bị mất phân bố thần kinh phó giao cảm tim, trong đó một số nhỏ có chức năng thụ thể áp lực bất thường. Viêm đa dây thần kinh thường khỏi hoàn toàn nhưng thời gian hồi phục kéo dài ngang với thời gian từ bắt đầu mắc bệnh cho tới xuất hiện các triệu chứng. Tình trạng yếu cơ nặng có thể xuất hiện 1-2 tuần trước khi có các bất thường tối đa về tốc độ dẫn truyền thần kinh ngoại vi, điều đó phản ánh hiện tượng phân ly rõ rệt giữa các biểu hiện lâm sàng và điện sinh lý. Dịch não tủy thường có tăng vừa nồng độ albumin, đôi khi tăng rõ tế bào lympho nhưng những bất thường của dịch não tủy không có giá trị về mặt tiên lượng.

Trong các trường hợp tử vong do bạch hầu, có hơn nửa là có viêm phổi. Những biến chứng ít gặp hơn là suy thận, viêm não, nhồi máu não, nghẽn mạch phổi, nhiễm khuẩn máu hoặc viêm cơ tim do thâm nhập C.Diphtheriae. Điều trị bằng kháng độc tố có thể gây biến chứng huyết thanh.

DIỄN BIẾN VÀ TIÊN LƯỢNG BỆNH. Phần lớn các trường hợp bạch hầu là xảy ra trên các bệnh nhân không có miễn dịch. Tần số mắc, mức độ nặng và nguy cơ biến chứng là thấp hơn nhiều ở những bệnh nhân đã được tiêm chủng. Giả mạc vẫn có thể tiếp tục lan rộng trong những ngày đầu sau dùng kháng độc tố. Trong những ngày hoặc tuần tiếp theo giả mạc trở nên mềm hơn, ít dính hơn, ít phối hợp với nhau và biến mất để cho màng nhầy bình thường tái sinh lại. Trong thời kỳ chưa có kháng sinh C.Diphtheriae tồn tại trong họng khoảng 2 tuần ở một nửa số bệnh nhân và trên 1 tháng ở khoảng 1/5 số bệnh nhân. Tử vong tăng theo mức biểu hiện nặng tại chỗ của bệnh nhân, theo mức lan rộng của giả mạc và theo thời gian từ lúc khởi phát bệnh khu trú tới lúc dùng kháng độc tố. Tần suất tử vong cao nhất trong những trường hợp sau: trong tuần đầu của bệnh, bệnh nhân có "cổ bong bóng", bệnh nhân có viêm cơ tim kèm nhịp nhanh thất, rung nhĩ hoặc Bloc hoàn toàn, bệnh nhân thể bạch hầu thao túng

https://tieulun.hopto.org

cả thanh quản và khí phế quản, trẻ em và người già trên 60 tuổi, những người nghiện rượu. Đối với bạch hầu da, cả tử vong và nguy cơ về viêm cơ tim hoặc bệnh thần kinh ngoại biên đều thấp hơn rõ rệt so với bạch hầu hô hấp.

CHẨN ĐOÁN. Nghĩ tới bạch hầu khi có giả mạc đặc trưng trên màng nhầy vùng hầu - miệng, vòm mũi - hầu, mũi hoặc thanh quản, nhưng giả mạc không phải lúc nào cũng thể hiện đồng nhất. Cần phân biệt giả mạc bạch hầu với các tiết dịch khác vùng hầu họng, bao gồm các tiết dịch do nhiễm khuẩn liên cầu tan huyết bêta nhóm A, nhiễm khuẩn tăng bạch cầu đơn nhân, viêm hầu họng do virus, nhiễm thoi xoắn khuẩn và bệnh nấm candida. Cần nghi ngờ có bạch hầu ở những bệnh nhân có đau họng, sưng phồng hạch vùng cổ, sốt nhẹ, và nhất là khi những biểu hiện này kết hợp với tình trạng nhiễm độc toàn thân, khản giọng, thở rít, liệt vòm, và/hoặc chảy nước mũi trong lẫn máu kèm hoặc không có kèm các giả mạc. Điều trị bằng kháng độc tố bạch hầu phải tiến hành ngay sau khi có chẩn đoán lâm sàng.

Chẩn đoán xác định bạch hầu phụ thuộc vào việc phân lập được C.Diphtheriae từ tổn thương tại chỗ. Trên cơ sở nghi ngờ bạch hầu, xét nghiệm cần lưu ý sử dụng môi trường teclurite chọn lọc thích hợp nhằm phân lập chắc chắn C.Diphtheriae. Tất cả mẫu phân lập của C.Diphtheriae cần phải được thử nghiệm độc tính. Các mẫu phân lập sơ bộ có thể sàng lọc nhanh về sinh độc tính bằng phản ứng chuỗi polymerase mặc dù một số chủng C.Diphtheriae vãng lai mang gen độc tố bất hoạt có thể cho kết quả dương tính giả. Các test sinh hóa cần phân biệt C.Diphtheriae thuộc nhóm Coryne bacteria với khuẩn chí thường (giống bạch hầu) đòi hỏi phải vài ngày.

Liên cầu tan huyết A và tụ cầu vàng cũng thường phân lập được từ những bệnh nhân bạch hầu.

Như đã nói ở trên, mặc dù bạch hầu da có thể có ổ loét "tách ra" phủ màng đặc trưng, nhưng nó thường khó phân biệt được với các tổn thương viêm da khác. Chẩn đoán phụ thuộc vào mức độ nghi ngờ cao và cấy bệnh phẩm từ tổn thương da trong môi trường thí nghiệm thích hợp cho phân lập C.Diphtheriae. Nên cấy bệnh phẩm lấy từ họng của tất cả bệnh nhân bị bạch hầu da để xác định C.Diphtheriae.

ĐIỀU TRỊ. Việc quyết định dùng kháng độc tố bạch hầu (KĐTBH) phải dựa trên chẩn đoán lâm sàng, ngay cả khi chưa có khẳng định bằng xét nghiệm vì mỗi ngày chậm trễ làm cho xác suất tử vong cao lên. Do KĐTBH được tạo ra qua ngựa do vậy cần lưu ý tới khả năng bị dị ứng bởi huyết thanh ngựa. Cần tiến hành các test trên kết mạc, hoặc trong da với kháng độc tố pha loãng để xác định phản ứng quá mẫn tức thời. Cần có sẵn epinephrine để xử trí ngay cho những bệnh nhân có phản ứng dị ứng nặng. Những bệnh nhân có phản ứng quá mẫn tức thời cần được tiến hành giải mẫn trước khi dùng liều điều trị đầy đủ. Theo Ủy ban bệnh nhiễm khuẩn của Viện Nhi Hoa Kỳ, liều dùng KĐTBH hiện tại dựa vào vị trí của nhiễm khuẩn tiên phát, thời gian mắc bệnh và mức độ nặng của bệnh: 20.000 cho đến 40.000 đơn vị đối với bệnh bắt đầu dưới 48 giờ và khu trú ở hầu hoặc thanh quản, 40.000 đến 60.000 đơn vị đối với bạch hầu mũi - họng, 80.000 đến 100.000 đơn vị cho thể bạch hầu lan rộng đã có trên 3 ngày hoặc có kết hợp với phù cứng rõ vùng cổ trước.

Kháng độc tố dùng theo đường truyền tĩnh mạch trong dung dịch muối đẳng trương kéo dài hơn 60 phút nhằm trung hòa nhanh các độc tố tự do. Khoảng chừng 10% nguy cơ biến chứng huyết thanh là chấp nhận được vì giá trị điều trị của kháng độc tố đã được xác nhận làm giảm tỷ lệ tử vong do bạch hầu hô hấp. Trong giai đoạn đầu của đợt dịch ở Seattle tất cả những bệnh nhân bị bạch hầu da đều được dùng 20.000 đơn vị kháng độc tố. Sau đó, nết phần lớn các phân lập là tox^-, kháng độc tố ngừng dùng và chỉ dùng cho những bệnh nhân có các chủng tox^+ C.Diphtheriae qua phân lập. Các biến chứng toàn thân tiềm tàng của bạch hầu da phải cân nhắc kỹ vì điều trị kháng độc tố có khả năng có các tác dụng phụ.

Đối với bệnh nhân bạch hầu đã được dùng kháng độc tố, các kháng sinh ít có tác dụng tại chỗ nhiễm khuẩn. Bởi vậy việc dùng kháng sinh cho bệnh nhân hoặc người mang khuẩn có mục đích trước*hết là nhằm khử loại C.Diphtheriae và phòng nó lan truyền từ bệnh nhân sang những người tiếp xúc mẫn

https://tieulun.hopto.org

cảm. Các tác giả khuyến cáo dùng các loại như: Erythromycin, Penicillin G, Rifampin hoặc Clindamycin. Phác đồ điều trị chung cho người lớn bị bạch hầu hô hấp là dùng Erythromycin (500mg, 4lần trong ngày, dùng uống hoặc tiêm) hoặc penicillin G tiêm bắp (600.000 đơn vị cho mỗi 12 giờ) trong vòng 14 ngày. Bệnh nhân bạch hầu da hoặc người mang khuẩn có thể điều trị theo đường uống bằng erythromycin (500mg, 4lần trong ngày) hoặc rifampin (600mg, 1lần trong ngày) trong vòng 7 ngày. Nếu có vấn đề kháng thuốc thì có thể dùng liều duy nhất benzathine penicillin G (1,2 - 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp). Loại khử C.Diphtheriae có thể xác định được dựa trên kết quả cấy âm tính của các bệnh phẩm lấy trong 2-3 ngày liên tục và bắt đầu tối thiểu 24 giờ sau khi kết thúc điều trị kháng sinh. Một số tác giả còn khuyến cáo cấy nhắc lại bệnh phẩm lấy từ họng sau 2 tuần tiếp. Một số ít bệnh nhân sau điều trị vẫn tiếp tục bị nhiễm C.Diphtheriae thì nên uống thêm erythromycin hoặc rifampin trong 10 ngày nữa. Tình trạng C.Diphtheriae kháng erythromycin qua trung gian plasmid của thể MLS xuất hiện thoáng qua trong trận dịch Seattle, nhưng tần suất của tình trạng này giảm hẳn khi thôi dùng erythromycin tràn lan.

Bệnh nhân bị bạch hầu hô hấp và da do C.Diphtheriae tox^+ hoặc chủng không rõ về độc tính thì phải nhập viện; trước hết nằm tại giường, chú ý các biện pháp cách ly đối với vị trí nhiễm khuẩn và các biện pháp chăm sóc nếu cần. Phải theo dõi chặt chức năng tim và hô hấp. Đặt nội khí quản hoặc mở khí quản sớm là cần thiết khi thanh quản bị tổn thương hoặc khi có các dấu hiệu đe dọa tắc nghẽn đường thông khí. Các màng ở vùng khí phế quản đôi khi phải chú ý lột bỏ qua ống nội khí quản hoặc qua mở khí quản. Viêm phổi tiên phát và thứ phát phải được phát hiện và điều trị ngay. Không được dùng các thuốc an thần hoặc thuốc ngủ vì chúng có thể làm che khuất các triệu chứng hô hấp. Cần thiết phải theo dõi chặt về điện tâm đồ, điều chỉnh loạn nhịp và tạo nhịp khi có Bloc dẫn truyền. Tình trạng suy tim xung huyết có thể điều trị theo cách thức hướng dẫn điều trị suy tim. Các thuốc glucocorticoid không làm giảm được nguy cơ phát triển viêm cơ tim và viêm đa dây thần kinh. DL - Carnitine dùng đường uống (100mg/kg cân nặng/ngày, chia 2 lần và dùng trong 4 ngày) có thể là hữu ích đối với viêm cơ tim bạch hầu, nhưng đây vẫn chỉ được xem là thử nghiệm vì các dữ liệu lâm sàng còn chưa đầy đủ. Các tổn thương da dạng lở, loét có thể xử lý bằng dung dịch Burow thấm ẩm vào tấm gạc sau khi đã lọc bỏ các mảng hoại tử. Chú ý điều trị các biểu hiện phối hợp như bệnh chấy rận, ghẻ hoặc các bệnh da khác.

PHÒNG NGỪA. Tại Hoa Kỳ các vaccin dùng để tiêm chủng chống bạch hầu bao gồm biến độc tố bạch hầu và uốn ván và vaccin hấp phụ ho gà (DTP), biến độc tố bạch hầu và uốn ván hấp phụ (DT) (dùng cho nhi khoa), bạch hầu và uốn ván hấp phụ (Td) (dùng cho người lớn). Mỗi loại vaccin gồm một liều trong 0,5ml để tiêm bắp. Chất hấp phụ là phèn với chức năng như chất phụ gia đồng thời làm tăng đặc tính sinh miễn dịch của vaccin. Td chứa ít hơn biến độc tố bạch hầu so với DTP và với DT, do vậy nó ít gây tác dụng phụ hơn ở người lớn.

Tiêm chủng bạch hầu đòi hỏi phải thực hiện đầy đủ các mũi tiêm đầu tiên. Các liều tiêm củng cố phải tiến hành đều đặn suốt đời để đảm bảo khả năng miễn dịch. Để chủng cho trẻ em dưới 7 tuổi các mũi tiêm đầu bao gồm 4 liều DTP: mũi đầu tiên cho 6 tháng tuổi đầu hoặc lớn hơn, mũi thứ hai và thứ ba thực hiện tuần tự sau mũi đầu từ 4-8 tuần, còn mũi thứ tư tiến hành 6-12 tháng sau mũi thứ ba. Dùng DT thay cho DTP nếu vaccin ho gà là chống chỉ định. Nếu tiêm chủng lần đầu thực hiện ở trẻ em sau 7 tuổi thì các mũi tiêm đầu bao gồm ba liều Td, trong đó liều thứ hai sau liều thứ nhất 4-8 tuần, còn liều thứ ba sau liều thứ hai 6-12 tháng. Nếu quá trình tiêm chủng bị gián đoạn thì chỉ nên thực hiện nốt chứ không cần phải bắt đầu lại từ đầu. Sau khi hoàn thành tiêm chủng lần đầu, có thể tiến hành liều DTP củng cố cho trẻ em trước khi vào tuổi mẫu giáo với điều kiện là mũi thứ tư của tiêm chủng lần đầu đã được thực hiện sau sinh nhật lần thứ tư. Đối với người lớn không chắc chắn về tiền sử tiêm chủng thì có thể thực hiện các mũi tiêm chủng đầu tiên. Đối với bệnh nhân bạch hầu, sau khi phát hiện được bệnh thì có thể thực hiện tiêm chủng tích cực. Các liều chủng củng cố bằng Td cần thực hiện suốt đời với khoảng cách 10 năm và nên tiến hành vào giữa mỗi thập niên tuổi (15 tuổi, 25 tuổi, v.v...).

Những người tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân bạch hầu cần phải tiến hành cấy bệnh phẩm tìm

https://tieulun.hopto.org

C.Diphtheriae và được theo dõi chặt trong vòng 1 tuần; nếu nuôi cấy dương tính thì cần được điều trị bằng kháng sinh thích hợp. Những người tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân, nhưng đã được tiêm chủng trước kia, thì có thể tiến hành chủng cùng cố bằng biến độc tố bạch hầu nếu liều chủng cùng cố cuối cùng tiến hành đã hơn 5 năm. Nếu tình trạng miễn dịch không chắc chắn, người tiếp xúc cần dùng phác đồ kháng sinh thích hợp dành cho người mang khuẩn và các mũi tiêm chủng tiên phát thích hợp cho lứa tuổi của họ.

CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN KHÁC DO CORYNE BACTERIA (CB)

ĐỊNH NGHĨA. Các khuẩn coryne (Coryneform bacteria - trước kia được gọi là khuẩn dạng bạch hầu (diphtheroid)) có ý nghĩa đối với y học bao gồm những cá thể thuộc khuẩn chí thường có thể gây bệnh nhiễm khuẩn cơ hội ở người với độc tính tương đối thấp và gây bệnh có tính ngẫu nhiên ở động vật. Các báo cáo về bệnh nhiễm khuẩn do CB gây ra tăng rõ về số lượng trong hai thập kỷ gần đây. Các khuẩn phân lập thuộc *C.Jeikeium* và nhóm CB D-2 thường bền vững dưới tác dụng của nhiều kháng sinh.

BỆNH CĂN VÀ CÁC ĐẶC TÍNH LABO. Bởi các CB là tiềm tàng gây bệnh, do vậy không nên xem chúng chỉ là thành phần của khuẩn chí thường hoặc khuẩn ô (contaminant) khi tìm thấy chúng trong các bệnh phẩm lâm sàng. Phân dạng labo các CB là cần thiết khi chúng liên tục phân lập được, khi chúng có mặt trong mẫu cấy mủ hoặc có mặt với số lượng nhiều, hoặc khi chúng tạo thành các khuẩn lạc nhiễm sắc hoặc làm tan huyết.

Các CB có kích thước lớn, đa dạng về phân loại, đa hình, thuộc nhóm gram dương yếu, là các chủng hình que hoặc que-cầu không đều đặn và bề mặt giống với C.Diphtheriae. Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh (CDC) đưa phân loại các CB, chia chúng thành một số họ bao gồm *Actinomyces, Arcanobacterium, Corynebacterium, Oerskovia* và *Rhodococcus* cũng như thành một số nhóm mà hiện vẫn chưa xếp được vào họ và lớp nào.

SINH THÁI VÀ DỊCH TỄ HỌC. Người là một trong những vật chủ tự nhiên đối với *C.xerosis, C.pseudodiphtheritium* (trước kia gọi là *C.Hofmanii), C.Striatum, C.mimitissinum, C.Jeikeium* (trước kia gọi là CDC nhóm JK), *Arcanobacterium haemohyticum* (trước kia gọi là *C.haemolytium)* và các khuẩn thuộc các nhóm corynetheo CDC: A-4, D-2, G, I, 1 và 2. Động vật là vật chủ tiềm tàng tự nhiên đối với *Actinomyces pyogenes* (trước đây gọi là *C.pyogenes:* bò, cừu, lợn), *C.ulcerans* (bò, ngựa) và *C.pseudotuberculosis* (cừu, dê, ngựa). Nơi sinh tồn tự nhiên của *Rhodococcus* (trước đây gọi là *C.Equi*) là đất. Đối với các CB có ý nghĩa y học khác khu trú sinh thái của chúng vẫn chưa xác định rõ.

Các CB thường gặp trong thành phần của khuẩn chí thường bao gồm: *C.pseudodiphtherium* (hầu họng, da), *C.xerosis* (túi kết mạc, mũi, hầu, da) và *C.Striatum* (mũi trước, da). Những khuẩn thường lưu trú trên da của bệnh nhân trong bệnh viện là *C.Jeikeium* (nách, háng, đáy chậu) và nhóm CDC D-2. C.Jeikeium thường sinh sống trên bệnh nhân bị ung thư hoặc có suy giảm miễn dịch nặng nề. Nó còn có thể được phân lập từ môi trường (bề mặt không khí), trong bệnh viện và từ tay của những người ở đơn vị chăm sóc. Nhiễm khuẩn C.ulcerans thường do uống sữa tươi. Nhiễm khuẩn C.pseudotuberculosis thường do tiếp xúc với động vật hoặc các sản phẩm động vật hoặc do dùng sữa tươi.

BỆNH SINH VÀ BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Năm 1976 C.Jeikeium được nhận biết là nguyên nhân gây nhiễm khuẩn ở vật chủ bị suy giảm miễn dịch. Nó cũng có thể gây bệnh ở vật chủ có miễn dịch, nhưng thể bệnh nặng thường gặp nhất ở những bệnh nhân có bệnh máu ác tính và giảm bạch cầu. Thâm nhiễm da xuất hiện trước khi có biểu hiện lâm sàng. Những yếu tố nguy cơ phụ trợ cao nhiễm khuẩn gây bệnh C.Jeikeium bao gồm: nằm viện lâu dài, trầy da, đặt ống thông trong mạch máu lâu dài, và điều trị trước bằng các kháng sinh phổ rộng. Các biểu hiện khác của nhiễm khuẩn do C.Jeikeium bao gồm viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn trong các trường hợp dùng máy móc y học, thâm nhiễm phổi, tắc nghẽn mạch sau nhiễm trùng da, nhiễm khuẩn mô mềm, phát ban da. Viêm nội tâm mạc do C.Jeikeium xảy ra tiên phát ở những bệnh nhân có van tim nhân tạo. C.Jeikeium ít khi gây bệnh hệ thần kinh trung ương

https://tieulun.hopto.org

ở những bệnh nhân có thông luồng tâm thất.

CB nhóm D-2 được nhận biết năm 1985 như là nguyên nhân chủ dạo gây nhiễm trùng đường tiết niệu, bao gồm cả viêm bàng quang và viêm bể thận cấp và mạn tính. Các vi khuẩn này rất giống C.Jeikeium, chỉ khác ở chỗ là chúng tạo ra men urease và không chuyển đổi được glucose thành các chất chuyển hóa toan tính. Urease gây thủy phân urê làm kiềm hóa nước tiểu và tạo thành sỏi ammonium magnesium phosphate (sỏi san hô). CB nhóm D-2 gây viêm bàng quang phủ kiềm ở bệnh nhân đã có tổn thương bàng quang từ trước và đây là chỗ xảy ra lắng đọng các tinh thể sỏi san hô. Các yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn đường tiết niệu có triệu chứng bao gồm tình trạng suy giảm miễn dịch từ trước, các thủ thuật trên hệ tiết niệu mới đây (bao gồm cả ghép thận), các rối loạn âm ỉ tại đường tiết niệu - sinh dục, và tiền sử nhiễm trùng đường tiết niệu.

A.haemolyticum gây viêm hầu họng và 90% số trường hợp là xảy ra ở lứa tuổi 10-30. Trong nhóm tuổi này viêm hầu họng do A.haemolyticum gây ra chiếm tới 5-13% tương tự như tỷ lệ viêm hầu họng do streptococcus pyogenes gây ra. Phát ban đỏ có mặt trong 30-67% các trường hợp phát ban thường giống tinh hồng nhiệt và biểu hiện nhiều hơn cả ở các chi, đôi khi nó cũng giống với mày đay hoặc ban đỏ đa hình.

Phát ban thường hay gặp hơn trong nhiễm khuẩn do A.haemolyticum so với nhiễm khuẩn S.pyogenes, bởi vậy các trẻ nhỡ và người lớn có hội chứng sốt tinh hồng nhiệt dường như nhiễm cả A.haemolyticum và S.pyogenes. Nhiễm khuẩn do A.haemolyticum có thể có biểu hiện xuất tiết rộng vùng hầu họng giống như bệnh bạch hầu. Thỉnh thoảng A.haemolyticum cũng gây ápxe quanh amidal, hội chứng nhiễm trùng máu, viêm nội tâm mạc hoặc viêm màng não.

C.minutissimun thường phân lập được từ các tổn thương ban đỏ (erythrasma) - là một bệnh nhiễm khuẩn da nông thường gặp, đặc trưng bởi các mảng nâu đỏ, có vảy, ngứa, nằm ở các vùng kẽ, dưới ánh sáng cực tím những mảng này ánh lên màu đỏ san hô. Bệnh căn của ban bầm đỏ vẫn chưa xác định được rõ ràng, nhiễm khuẩn da do C.minutissimun xuất hiện sau khi đã có các biểu hiện mụn da, tạo vảy. Nhiễm khuẩn sâu do C.minutissimun là ít gặp, có thể biểu hiện dưới dạng ápxe, nhiễm khuẩn máu và viêm nội tâm mạc.

Trong số các CB gây bệnh ở động vật và đôi khi cả ở người R.equi là loại khuẩn cơ hội nội bào tiềm tàng gây bệnh ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Các trường hợp được báo cáo phần lớn là bệnh lý hô hấp giống như bệnh lao ở những bệnh nhân bị tổn thương nặng nề miễn dịch tế bào. Một số trường hợp nhiễm khuẩn R.equi đã phát hiện mới đây ở bệnh nhân AIDS.

A.pyogenes gây viêm vú ở bò, bệnh lây truyền qua trung gian là ruồi. A.pyogenes gây các đợt dịch loét cẳng chân xảy ra hàng năm tại Thái Lan trong số các học sinh ở thời kỳ 1979-1984, các vết loét này có thể là hậu quả của thâm nhập vi khuẩn qua các vết ruồi đốt. Các trường hợp nhiễm khuẩn do A.pyogenes ở người lớn tại Đan Mạch bao gồm ápxe, viêm bàng quang, nhiễm trùng ổ bụng, viêm tai xương chũm kèm nhiễm khuẩn máu. Bệnh nhiễm khuẩn do C.ulcerans gây ra ở người thường biểu hiện dưới dạng viêm họng giống như bạch hầu hô hấp, trong khi đó C.pseudotuberculosis gây những biểu hiện đặc trưng của viêm hạch mủ dạng hạt. C.ulcerans và C.pseudotuberculosis có thể bị tiêu sinh bởi thực bào tox^+ và có thể tạo ra độc tố bạch hầu. Nhiễm khuẩn ở người bởi các chủng tox^+ của C.ulcerans (chú không phải bởi các chủng tox^+ của C.pseudotuberculosis) đã được thông báo.

C.pseudodiphtheritium được xem là có độc tính thấp và là nguyên nhân ít gặp của viêm phổi trên bệnh nhân AIDS, viêm nội tâm mạc, viêm khí quản hoại tử, viêm khí-phế quản, nhiễm khuẩn đường tiết niệu trên bệnh nhân không có tổn thương miễn dịch. Tương tự, C.xerosis và C.striatum đôi khi cũng gây bệnh ở người.

CHẨN ĐOÁN. Các biểu hiện lâm sàng của nhiễm khuẩn C.Jeikeium là không đặc hiệu. Do vậy chẩn đoán phải dựa vào sự nghi ngờ cao, nhận dạng vi khuẩn qua nuôi cấy bệnh phẩm lâm sàng thích hợp và sau khi loại trừ các nguyên nhân nhiễm khuẩn khác.

Nhóm D-2 của CB thường không thấy được qua cấy nước tiểu bình thường, cần phải ủ mẫu cấy trong 24-48 giờ trên môi trường máu hoặc môi trường đặc

https://tieulun.hopto.org

biệt. Việc nuôi cấy phải kéo dài hơn trong những trường hợp đặc biệt, đó là những trường hợp (nhất là người già nam giới đã có các bất thường trên đường sinh dục tiết niệu) có sỏi urê magiê photphat, trực khuẩn gram dương trong nước tiểu hoặc cấy nước tiểu thông thường âm tính mặc dù lâm sàng rõ ràng có nhiễm khuẩn niệu. Các vi khuẩn khác có thể gây nhiễm trùng tiết niệu kèm kiềm hóa nước tiểu bao gồm proteus, ureaplasma và một số liên cầu, tụ cầu. Viêm bàng quang phủ kiềm là một chẩn đoán giải phẫu dựa vào soi bàng quang.

Chẩn đoán phân biệt viêm hầu họng kèm phát ban do A.haemolytium với các bệnh sốt tinh hồng nhiệt, bệnh rubella, hội chứng sốc nhiễm độc do tụ cầu và liên cầu, các bệnh do virus Epstein-Barr, cytomegalovirus và enterovirus (nhất là coxsackievirus), bệnh lậu lan tỏa, giang mai thứ phát và dị ứng thuốc. Các phương pháp chẩn đoán thường nhật dựa vào cấy bệnh phẩm từ hầu họng là không lý tưởng lắm để xác định A.haemolyticum, cũng như việc dùng các test nhanh chính ra là dành cho xác định A.pyogenes cũng trong tình trạng tương tự. Viêm họng do A.haemolyticum ở thiếu niên và người lớn dường như ít được chẩn đoán, tình hình sẽ cải thiện sau khi các test cải tiến được sử dụng ở các labô chẩn đoán.

Ban đỏ được chẩn đoán bằng lâm sàng. Do còn chưa chắc chắn về vai trò bệnh căn của C.minutissimun, việc nuôi cấy bệnh phẩm từ tổn thương ban đỏ hiện vẫn chưa sử dụng. Viêm họng do chủng tox^+ của C.ulcerans gây ra về lâm sàng là rất giống với bạch hầu. Các bệnh nhiễm khuẩn do các CB khác gây ra thường không được chẩn đoán; cần phải thực hiện nuôi cấy mới nhận định được loại khuẩn gây bệnh.

ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG NGỪA. Các chủng C.Jeikeium đặc biệt kháng với hầu như tất cả các kháng sinh, trừ vancomycin và đây là loại thuốc lựa chọn duy nhất. Một số khuẩn C.jeikeium phân lập mới đây có nhậy cảm hoặc chỉ kháng nhẹ đối với các kháng sinh bêta-lactam. Các nhiễm khuẩn do các chủng nhậy cảm hoàn toàn có thể điều trị được bằng một mình kháng sinh bêta-lactam, còn những bệnh do các chủng kháng thuốc nhẹ thì cần phải dùng phối hợp bêta-lactam và aminoglycosid. Các thuốc nhóm quinolon, nhất là ciprofloxaxin in vitro có tác dụng rất tốt chống C.Jeikeium nhưng những kết luận về hiệu quả lâm sàng của chúng hiện vẫn chưa có.

CB nhóm D-2 thường kháng với các kháng sinh vẫn hay được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Các phân lập trước kia đều nhậy cảm với quinolon và vancomycin nhưng những phân lập mới đây đã có biểu hiện tăng đề kháng với norfloxacin và ciprofloxacin, nhưng chúng thường nhậy cảm với erythromycin, rifampin, novobiocin và các tetracyclin. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu do các chủng thuộc nhóm D-2 gây ra thường khó điều trị; có khi phải một vài đợt kháng sinh trị liệu mới giải quyết được về mặt vi trùng học. Bệnh nhân bị viêm bàng quang phủ kiềm cần được xử lý bằng cắt lọc các tổn thương phủ và dùng kháng sinh hỗ trợ.

Các thử nghiệm điều trị nhiễm khuẩn do A.haemolytium gây ra hiện vẫn chưa được hoàn thành. Các test in vitro xác nhận có nhậy cảm với erythromycin, nhưng lại kháng hoặc tương đối kháng với penicillin. Những số liệu ít ỏi hiện nay chỉ cho phép nhận định là diễn biến lâm sàng của viêm họng do A.haemolytium sẽ rút ngắn hơn nếu điều trị bằng erythromycin.

Nhiễm khuẩn do C.ulcerans với biểu hiện giống bạch hầu hoặc nếu đã xác định được là do các chủng tox^+ thì nên điều trị như bạch hầu. Erythromycin dùng đường uống thường là có hiệu quả để điều trị ban đỏ. Việc bắt đầu điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các CB khác gây ra phải dựa trên việc xác định loại vi khuẩn và tính nhậy cảm của chúng đối với thuốc theo các tài liệu hiện có. Khi cần thì phải đổi thuốc dựa theo kết quả của kháng sinh đồ. Tất cả các phân lập của corynebacterium và coryneformbacteria theo thông báo hiện nay là nhậy cảm với vancomycin.

BỆNH THAN

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh than là bệnh nhiễm khuẩn cấp tính do Bacillus anthracis gây ra. Bệnh thường xảy ra ở động vật ăn cỏ. Người bị mắc bệnh khi các bào tử của B. anthracis thâm nhập vào cơ thể do tiếp xúc với súc vật bị bệnh hoặc các thực phẩm nhiễm khuẩn, do côn trùng cắn, do hít hoặc nuốt vào. Ở người thể bệnh hay gặp nhất là loại ở da (cutaneous anthrax), đặc trưng bởi một tổn thương da khu trú có loét ở trung tâm, xung quanh phù cứng rõ. Bệnh

https://tieulun.hopto.org

than do lây qua đường hô hấp (bệnh của người phân loại lông cừu) đặc trưng bởi viêm trung thất chảy máu, tiến triển nhiễm trùng toàn thân nhanh chóng và tỷ lệ tử vong rất cao. Bệnh than đường tiêu hóa là hiếm nhưng có tỷ lệ tử vong rất cao.

BỆNH CĂN. B.anthracis là loại vi khuẩn to (1-1,5μm và 4-10μm), không di động, có vỏ, tạo chuỗi, ưa khí và gram dương, nó tạo thành các bào tử hình ovan nằm ở trung tâm. Oxy là cần cho qúa trình bào tử hóa nhưng không cần cho qúa trình mọc mầm (germination) của bào tử; qúa trình bào tử hóa không xảy ra trong cơ thể động vật sống. Mỗi vi khuẩn có dạng hình vuông do vậy chuỗi các B.anthracis có vẻ ngoài như đoàn toa xe chở hàng. Trong môi trường agar máu, B.anthracis gây bệnh thường tạo ra các khuẩn lạc tan huyết hoặc tan huyết nhẹ, mầu xám nhạt, xù xì; các khuẩn lạc này có hình thù của các tua nhọn không đều nhau trông giống như đầu bạch tuộc; tuy nhiên nếu môi trường có chứa bicarbonat và qúa trình ủ tiến hành trong điều kiện không có qúa nhiều CO_2 thì các khuẩn lạc sẽ nhẵn và có dạng nhầy. Các chủng gây bệnh của B.anthracis gây bệnh cho các động vật bao gồm cả chuột nhắt và chuột lang. Các yếu tố gây bệnh được biết hiện nay bao gồm ba protein được gọi chung là độc tố bệnh than (anthrax toxin) và một polypeptid vỏ chống thực bào (antiphagocylic capsular polypepetide) chứa các di vết acid D-glutamic liên kết bởi các cầu peptid nhờ nhóm gamma carboxyl. Các gen quyết định việc sản xuất ra độc tố bệnh than và polypeptid vỏ nằm trên các plasmid riêng rẽ của B.anthracis. Xác định tính mẫn cảm đối với gamma globulin thực bào trực khuẩn và nhận dạng các kháng nguyên đặc trưng loài bằng các test kháng thể huỳnh quang trực tiếp hoặc các test ngưng kết máu là các xét nghiệm labô để nhận dạng B.anthracis. Các bào tử của B.anthracis có thể tồn tại hàng năm trong đất khô nhưng lại bị tiêu diệt trong 10 phút đun sôi hoặc dưới tác dụng của các chất oxy hóa như thuốc tím, nước oxy già hoặc formaldehyd loãng. Phần lớn các chủng của B.anthracis là nhậy cảm với penicillin.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh than phân bố trên toàn thế giới. Tất cả các động vật đều mẫn cảm với các mức độ khác nhau nhưng mắc bệnh thường xảy ra hơn ở các súc vật nuôi ăn cỏ (trâu bò, cừu, ngựa, dê) và các súc vật ăn cỏ hoang dã.

Động vật ăn cỏ bị nhiễm khuẩn khi dùng thức ăn tại những vùng có nhiễm các bào tử B.anthracis và có điều kiện khí hậu thích hợp. Bệnh than ở động vật ăn cỏ thường nặng và có tỷ lệ tử vong cao. Trong giai đoạn cuối có tình trạng nhiễm khuẩn máu nặng, động vật bị xuất huyết từ mũi, miệng và đường ruột, qua đó lại làm nhiễm đất và các nguồn nước bằng B.anthracis ở dạng thực vật, dạng này sau đó biến hình sang dạng bào tử và tồn tại lâu dài trong môi trường, xác chết của động vật bị nhiễm bệnh làm tăng thêm nguy cơ lây lan bệnh, vấn đề B.anthracis có nhân lên nhiều hay không trong đất hiện vẫn còn bàn cãi và các yếu tố môi trường ảnh hưởng lên xác suất mắc bệnh của động vật ăn cỏ trong vùng nhiễm khuẩn hiện vẫn chưa xác định được hoàn toàn, các đợt dịch ở động vật có thể lan truyền từ ổ dịch đầu thành cả một vùng dịch ổn định bởi sự di chuyển của động vật mắc bệnh. Ruồi cũng được qui tội như một tác nhân làm lan truyền bệnh than, các chim kền kền do tiêu thụ xác chết của súc vật bị nhiễm khuẩn cũng có thể tham gia vào việc lan truyền ngẫu nhiên bệnh than từ vùng nhiễm dịch sang vùng chưa nhiễm và có thể bằng cách làm ô nhiễm các bề mặt nước. Một ví dụ điển hình về ảnh hưởng của bệnh than lên động vật là sự phá sản của trại nuôi lợn ở vùng Bắc Wales năm 1989, tại đây người ta phải tiêu diệt và thiêu hủy 4492 con lợn, triệt khuẩn các chất thải, nhà cửa thiết bị, lối đi, đường xá và đất đai bằng formalin, các chất thải sau xử lý là những chất độc vô tích sự làm cho dân chúng phải hứng chịu hậu qủa.

Sự đề kháng tự nhiên đối với bệnh than ở người cao hơn so với ở động vật. Rất khó xác định tỷ lệ mắc bệnh than hàng năm trên thế giới vì rất nhiều trường hợp bệnh đã không được lưu ý về mặt y tế và không được báo cáo; ước tính hàng năm có khoảng từ 20.000 cho đến 100.000 trường hợp xảy ra. Các trường hợp bệnh ở người được phân loại thành loại nông nghiệp hoặc công nghiệp dựa vào hoàn cảnh dịch tễ mà bệnh xảy ra. Các trường hợp nông nghiệp thường xảy ra do tiếp xúc với động vật mắc bệnh than (trong lúc lột da, mổ xẻ và xả thịt...) do vết cắn của ruồi bị nhiễm khuẩn hoặc ruồi bệnh và hãn hữu có thể do dùng thịt bị lây nhiễm. Các trường hợp công nghiệp xảy ra khi tiếp xúc với da thú, lông cừu,

https://tieulun.hopto.org

len hoặc xương bị lây nhiễm. Bệnh than động vật là một vấn đề tồn tại ở Iran, Thổ Nhĩ Kỳ, Pakistan, Xu Đăng và rất nhiều khả năng các sản phẩm động vật (nhất là lông cừu) xuất phát từ những vùng này là bị nhiễm bởi các bào tử bệnh than.

Ở Hoa Kỳ từ 1984 đến 1988 chỉ có 4 trường hợp bệnh than ở người được báo cáo và cũng ở nước này chưa bao giờ thấy có bệnh than tiêu hóa. Những dịch bệnh than lớn đã xảy ra ở Liên Xô cũ tại Sverdlovsk năm 1979, ở Zimbabuê trong quãng 1978 và đầu những năm 80. Lúc đầu, những trường hợp ở Sverdlovsk là bệnh than da và tiêu hóa và có nguyên nhân là do dùng thịt của động vật mắc bệnh. Sự quan tâm của quốc tế đặc biệt mạnh mẽ khi có sự nghi ngờ B.anthracis thoát ra từ những cơ sở quân sự gần đấy và làm xuất hiện đợt bùng nổ dịch. Phân tích mới đây về 42 bệnh phẩm hoại tử từ vụ dịch Sverdlovsk, mà phần lớn là các trường hợp tử vong, cho thấy những kết qủa bệnh lý và thực tế bệnh than ở đây là loại nhiễm theo hô hấp (hít vào). Ở Zimbabuê dịch gây ra 97000 trường hợp bệnh than nông nghiệp. Dịch lớn này xảy ra trong thời kỳ chiến tranh, liên quan với tình trạng xuống cấp các kết cấu hạ tầng về y tế và vệ sinh, và việc ngừng các chương trình tiêm chủng phòng chống bệnh than (xem phần tiếp sau).

BỆNH SINH. B.anthracis là loại gây bệnh ngoại bào, không bị thực bào, không vào dòng máu, nhân lên nhanh chóng thành số lượng lớn trong cơ thể và tiêu diệt nhanh vật chủ. Polypeptid vỏ và độc tố bệnh than được thừa nhận là các yếu tố gây bệnh chính của B.anthracis. Vỏ của B.anthracis có chứa acid poly-D-glutamic, bền vững trước hiện tượng thực bào. Độc tố bệnh than bao gồm 3 protein được gọi là kháng nguyên bảo vệ PA (protective antigen), yếu tố gây phù EF(edema factor) và yếu tốgây tử vong LF (lethal factor). Sự có mặt của độc tố được chứng minh qua việc gây tử vong ở chuột lành khỏe sau khi truyền máu vô khuẩn của chuột lang bị chết do bệnh than.

PA, EF và LF được tinh chế, được tìm hiểu tính năng và đã phát hiện được các dòng và thứ tự cấu trúc gen của chúng. PA gắn vào màng bào tương của các tế bào đích và được tách ra thành hai mảnh dưới tác động của protease tế bào. Mảnh lớn nằm lại trên bề mặt tế bào và đóng vai trò là vị trí gắn cho các phần có mặt trong cả hai EF và LF, mảnh nhỏ hơn thì vào trong tế bào. Trên bề mặt tế bào mảnh lớn thể hiện như một thụ thể đặc hiệu, làm trung chuyển cho sự thâm nhập của EF hoặc LF vào trong tế bào đích theo cơ chế nhập bào qua thụ thể (receptor-mediated endocytosis). Những nghiên cứu mới đây cho thấy là PA cũng có thể tách mảnh trong máu của động vật nhiễm bệnh và mảnh PA lớn có thể tương tác với LF để tạo thành những phức hợp lưu hành. EF là men adenylate cyclase phụ thuộc calmodulin, hoạt tính của EF trong tế bào người hoặc động vật thể hiện theo cả hai cách thức: hoạt hóa calmodulin; chất ATP cho EF. Tác dụng sinh học của EF bao gồm gây phù ở các tổn thương bệnh than và ức chế chức năng bạch cầu đa nhân. Tác dụng này được trung chuyển nhờ AMP vòng là chất được tạo thành từ ATP dưới tác dụng dạng men của EF. Sự thâm nhập của LF vào tế bào mẫn cảm qua trung gian bởi PA gây tử vong tế bào, nhưng theo cơ chế như thế nào thì hiện nay vẫn chưa xác định được.

Bệnh than da bắt đầu bằng thâm nhập của các bào tử B.anthracis vào các vết thương hoặc vết đốt trên da. Trong vài giờ các bào tử nảy mầm, các tế bào thực vật nhân lên và tiết ra độc tố bệnh than. Về mặt mô học, tổn thương da trong bệnh than đặc trưng bởi các hiện tượng hoại tử, giãn mạch, chảy máu và phù keo. Số lượng các bạch cầu là qúa ít so với lượng tổ chức bị tổn thương. Mô tả lâm sàng tổn thương này bằng thuật ngữ "mụn nhọt ác tính" là không đúng với những phát hiện bệnh lý.

Trong bệnh than hô hấp các bào tử B.anthracis theo các bụi khí đường kính nhỏ hơn 5μm thâm nhập thẳng vào phế nang hoặc các ống phế nang. Chúng bị thực bào bởi các đại thực bào phế nang, một số được di chuyển và nảy mầm trong các hạch trung thất. Có thể phát triển nhanh chóng tình trạng hoại tử chảy máu các hạch, kết hợp với viêm trung thất chảy máu và nhiễm nặng B.anthracis vào máu. Viêm phổi thứ phát đôi khi cũng xảy ra.

Bệnh than tiêu hóa thường xảy ra do ăn thịt động vật bệnh nấu chưa kỹ. Trước hết bệnh có thể bắt đầu tại ruột bởi những khuẩn thoát được tác dụng của dạ dày, tuy nhiên cũng đã có trường hợp bệnh thể hiện ngay tại vùng miệng-hầu họng. Các tổn

https://tieulun.hopto.org

thương vùng họng hoặc ruột thường có kết hợp với viêm hạch chảy máu.

Nhiễm khuẩn máu bởi B.anthax có thể xảy ra với bất kỳ thể bệnh than nào và phần lớn đều gây tử vong. Mổ tử thi xác định thấy rất nhiều vi khuẩn trong mạch máu, trong các hạch lympho và ở nhiều cơ quan khác nhau.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Gần 95% các trường hợp bệnh than ở người là thể da và khoảng 5% là thể hô hấp. Bệnh than thể tiêu hóa hiếm gặp. Viêm màng não do bệnh than chiếm một tỷ lệ nhỏ và thường là biến chứng của nhiễm khuẩn máu nặng.

Bệnh than da Tổn thương da thường nằm ở các vị trí da hở. Trong đợt dịch ở Zimbabuê ở trẻ em dưới 5 tuổi tổn thương da thường gặp nhất là ở đầu, cổ, mặt và ít gặp ở chi trên hơn so với ở người lớn. Việc phân bố này tương ứng với thực tế là trẻ em ít tiếp xúc hơn với xác súc vật bệnh, chúng thường bị nhiễm bệnh qua các vết ruồi đốt.

Vài ngày sau khi bào tử B.anthracis vào da, xuất hiện nốt sần đỏ kích thước bé. Trong tuần lễ tiếp theo tổn thương tiến triển dần qua các giai đoạn mụn, phỏng nước, bọng nước và tạo thành ổ loét có vảy hoại tử màu đen, xung quanh ổ loét bao bọc bởi vùng phù nề rộng, màu nâu. Tổn thương ở giai đoạn đầu gây cảm giác ngứa, còn ở giai đoạn toàn phát thì gây đau. Các phỏng nước nhỏ có thể mọc xung quanh tổn thương đầu tiên. Viêm hạch lympho không đặc hiệu, đau ở vùng lân cận là thường có. Phần lớn bệnh nhân không sốt, ít hoặc không có dấu hiệu toàn thân; tuy nhiên trong trường hợp nặng dấu hiệu phù có thể lan rất rộng và kèm theo sốc. Liền sẹo tự phát xảy ra trong 80-90% các trường hợp không chữa trị, tuy nhiên dấu hiệu phù nề vẫn còn dai dẳng trong vài tuần. Trong số 10-20%, số bệnh nhân không điều trị bệnh nặng dần, xuất hiện nhiễm khuẩn máu, thường có sốt cao và tử vong nhanh. Cần chẩn đoán phân biệt với nhiễm khuẩn da do tụ cầu, bệnh tularemia, bệnh dịch hạch và bệnh viêm da do mủ cừu. Có thể nghi ngờ bệnh than da khi bệnh nhân có các ổ loét đau kèm theo phỏng nước và phù, và bệnh nhân có tiếp xúc với động vật hoặc sử dụng các sản phẩm động vật.

Bệnh than hô hấp. Các triệu chứng của bệnh than hô hấp thường giống với các bệnh virus nặng đường hô hấp, do vậy thường khó được chẩn đoán sớm sau 1-3 ngày, giai đoạn cấp xảy ra với các biểu hiện tăng sốt, khó thở, thở rít, thiếu oxy và tụt huyết áp, thường dẫn đến tử vong trong vòng 24giờ. Đôi khi bệnh biểu hiện bột phát nhanh, nặng. Hình ảnh X quang đặc trưng của viêm trung thất chảy máu là giãn rộng cân đối vùng trung thất.

Bệnh than tiêu hóa. Các dấu hiệu của thể bệnh này là đa dạng, bao gồm sốt, buồn nôn và nôn, đau bụng, ỉa chảy ra máu và đôi khi nhanh chóng xuất hiện cổ chướng, đôi khi ỉa chảy rất nặng nề, làm cô máu và giảm nặng dung tích trong lòng mạch. Các đặc điểm chính của bệnh than vùng miệng-hầu họng là sốt, đau họng, nuốt khó, tổn thương hạch lympho vùng, có đau, nhiễm độc máu, rối loạn hô hấp có thể xảy ra. Tổn thương đầu thường khu trú tại các amidan.

CHẨN ĐOÁN LABÔ. Trong tổn thương da, B.anthracis có mặt với số lượng nhiều và có thể nhận biết bằng nhuộm màu gram, nhuộm kháng thể huỳnh quang trực tiếp hoặc cấy bệnh phẩm trước khi dùng kháng sinh điều trị. Một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân bệnh than có nhiễm khuẩn máu và bệnh có thể tiến triển rất nhanh đến tử vong trước khi có kết qủa cấy máu. Bệnh nhân viêm màng não do bệnh than có dịch não tủy lẫn máu, chứa rất nhiều các tế bào B.anthracis và nhận biết được bằng nhuộm màu hoặc nuôi cấy, xác định khả năng gây bệnh của các B.anthracis phân lập được bằng cách gây nhiễm cho chuột lang, chuột chết trong vòng 24giờ và cấy máu lấy từ tim là dương tính. Bệnh nhân có bệnh mức độ vừa thường không có tăng bạch cầu, nhưng với thể bệnh lan tỏa thì luôn có tăng bạch cầu đa nhân. Test kháng thể đối với B.anthracis là cần làm để khẳng định chẩn đoán bệnh than. Phương pháp phản ứng chuỗi trùng hợp đặc hiệu và nhậy cảm là hữu ích để khám nghiệm nhanh các bào tử B.anthrax ở các động vật hoặc trong các nông sản.

ĐIỀU TRỊ. B.anthracis biến khỏi tổn thương da trong 5 giờ sau khi bắt đầu điều trị bằng penicillin G. Liều lượng cao, người lớn là 2 triệu đơn vị penicillin G cho mỗi 6 giờ cho đến khi dấu hiệu phù tiêu giảm, sau đó dùng tiếp penicillin uống cho đủ đợt điều trị gồm 7-10 ngày. Đối với người mẫn cảm với penicillin thì có thể thay bằng erythromycin hoặc tetracyclin (500 mg/6giờ). Chloramphenicol cũng được sử dụng có kết qủa. Các thuốc kháng sinh làm

https://tieulun.hopto.org

giảm phù tại chỗ và giảm ngộ độc toàn thân ở các bệnh nhân bệnh than da, nhưng không ngăn chặn được sự hình thành vảy. Tổn thương da cần được xử lý sạch và băng lại, có thể dùng mỡ tiệt khuẩn. Đối với bệnh than hô hấp, cần dùng penicillin liều cao (2 triệu đ.v/2giờ); đối với bệnh than tiêu hóa hoặc viêm màng não do bệnh than, chế độ điều trị cũng như vậy. Đối với bệnh nhân nặng có thể áp dụng tiêm chủng thụ động bằng kháng độc tố bệnh than kết hợp với kháng sinh, tuy nhiên loại kháng độc tố thích hợp hiện vẫn chưa có trên thị trường.

PHÒNG NGỪA. Bệnh than hô hấp được loại bỏ trước tiên tại nước Anh từ trước năm 1940 nhờ các phương pháp tiệt khuẩn cho len và lông cừu, cải thiện điều kiện làm việc cho những người tiếp xúc trực tiếp với các sản phẩm động vật.

Vaccin chết bao gồm các thành phần ngưng kết nhôm hoặc hấp phụ hydrocid nhôm ngoại bào của B.anthracis không tạo vỏ được sử dụng ở Anh và Mỹ cho các nhân viên nông nghiệp, nhân viên chăn nuôi và những người có nguy cơ nhiễm bệnh than. Thành phần hoạt động nhất của các vaccin này là PA vaccin sống bao gồm các bào tử B.anthracis được sử dụng cả ở các nước phát triển và đang phát triển để tiêm chủng cho các động vật nuôi ăn cỏ, các dạng bào chế này còn được dùng để chủng cho người ở Nga, còn ở Mỹ thì không dùng như vậy. Có khả năng cơ sở của việc làm yếu đi loại vaccin bào tử Pasteur nguyên thủy là làm mất một phần của plasmid - loại quy định mã cho độc tố bệnh than, trong qúa trình ủ lâu dài B.anthracis ở nhiệt độ 42°C. Cơ sở của việc làm yếu vaccin bào tử Pasteur hiện hành là làm mất plasmid mã hóa phân tử polypeptid vỏ.

Các vaccin bệnh than cho người còn cần được hoàn thiện vì những vaccin hiện nay là không tinh khiết và phức hợp về mặt hóa học, chỉ tạo ra miễn dịch bảo vệ yếu. Bên cạnh bệnh than nông nghiệp và công nghiệp, do khả năng sử dụng B.anthracis như một vũ khí sinh học, cho nên cần phải tạo ra loại vaccin hoàn thiện. Các phương hướng phát triển vaccin hiện nay là tinh lọc các kháng nguyên bảo vệ, lọc các kháng nguyên bảo vệ ra khỏi các vaccin vi khuẩn hỗn hợp và tạo các chủng B.anthracis sống, yếu hoàn thiện hơn. Thể biến dị của PA với đặc tính mất chuỗi nhạy cảm với protease và không bị biến đổi khi tương tác với EF và LF nhằm truyền đạt độc tính đã được sản xuất ra theo công nghệ di truyền và là một vaccin chống lại bệnh than.

Xác của súc vật chết do bệnh than phải được chôn hoặc thiêu nguyên vẹn. Cần tránh mổ tử thi hoặc mổ thịt các súc vật nhiễm bệnh vì qúa trình bào tử hóa của B.anthracis chỉ xảy ra khi có mặt oxy.

TIÊN LƯỢNG. Đối với bệnh than da, nếu không điều trị thì tỷ lệ tử vong là 10-20%, nhưng nếu điều trị thì tỷ lệ này rất thấp. Ngược lại tỷ lệ tử vong của bệnh than hô hấp đạt gần tới 100% và việc điều trị thường kém hiệu qủa. Đối với bệnh than tiêu hóa có điều trị, tỷ lệ tử vong xấp xỉ 50%. Biến chứng viêm màng não trong bệnh than thường dẫn đến tử vong.

32. CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN DO LISTERIA MONOCYTOGENES VÀ ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE

CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN DO LISTERIA MONOCYTOGENES

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh do Listeria, một bệnh gây ra bởi *L.monocytogenes* bao gồm nhiều hội chứng lâm sàng. Nhiễm khuẩn chu sinh mắc phải hoặc qua rau thai hoặc trong khi sinh đẻ là một thể bệnh do lestria hầu như duy nhất, trong khi viêm màng não là biểu hiện lâm sàng thường gặp hơn cả.

NGUYÊN NHÂN. *Listeria monocytogenes* là những trực khuẩn gram dương, chịu acid, hơi ái khí linh động tạo thành những đám trơn phẳng song không có hoặc có vỏ hoặc bào tử. Một vài typ huyết thanh đã được xác định trên cơ sở kháng nguyên O và H có sự giúp đỡ cần thiết về mặt dịch tễ học của trung tâm kiểm soát bệnh tật để chia typ. Trong số 17 typ thì các typ 1/2a, 1/26b và 4b chiếm hơn 70 phần trăm số ca bệnh trên toàn thế giới. Các trực khuẩn gram dương tan huyết yếu được coi là *L.monocytogenes* nếu chúng linh động (khi mọc ở

https://tieulun.hopto.org

20 đến 25°C), giảm 2,3.5-triphenyl tetrazolium hydroclorid, esculin thủy phân và bộc lộ tính chất gây bệnh cho súc vật điển hình: (1) Nghiệm pháp Anton – 3 đến 5 ngày sau khi ủ trong túi kết mạc thỏ hoặc chuột lang, *L.monocytogenes* gây ra viêm kết mạc-giác mạc; (2) Bệnh do listeria toàn thân (ủ trong tĩnh mạch hoặc trong màng bụng) gây ra tăng tế bào đơn nhân ở thỏ và hoại tử gan thành ổ ở chuột nhắt một cách điển hình.

DỊCH TỄ HỌC VÀ SINH BỆNH HỌC. Ở tất cả các đại lục trừ Nam Cực, *L.monocytogenes* khác với các trực khuẩn không tan huyết, không gây bệnh (chủ yếu thấy ở đất, các chất cặn và phân) được xác định là *L.innocua* hoặc đưa vào loài mới *Murraya. Listeria ivanovii và L.seeligeri* ít khi có liên quan đến bệnh ở người. Tuy nhiên *L.welshimeri* thì không; cả ba là biến thể phân biệt với *L.monocytogenes* bằng nghiệm pháp hóa học và tăng tan huyết (CAMP). Mặc dầu *L.monocytogenes* đã được phân lập từ phân ủ, mọi nguồn thực vật khác và 1 đến 5 phần trăm các mẫu phân người bệnh do listeria vẫn chưa phổ biến và chỉ xuất hiện rải rác với tần suất 3,6 ca trong một ngàn dân mỗi năm tại Hoa Kỳ. Bệnh do Listeria phổ biến hơn ở thành phố so với ở nông thôn và hay gặp trong tháng bảy và tháng tám (ở Bắc bán cầu). Ăn uống phải thực phẩm và đồ uống nhiễm *L.monocytogenes* thường là cách lây bệnh cho người lớn, như vụ bùng nổ do ăn uống xà lách, sữa hấp tiệt trùng, kem lạnh và phomát lạnh kiểu Mexico.

Nhiễm khuẩn do truyền trực tiếp *L.monocytogenes* gặp ở hai hoàn cảnh: (1) như là một tai biến nghề nghiệp ở công nhân giết thịt, lò mổ và nhân viên thú y; và (2) từ phụ nữ có thai sang con hoặc qua rau thai hoặc khi đẻ. Nhiễm khuẩn chu sinh qua rau thai gây bệnh listeria thai rải rác. Thai thường chết khi sinh hoặc bị đẻ non, thường là do bệnh listeria gây tử vong. Bệnh listeria mắc phải ở thai nhi trong khi đẻ điển hình không có bằng chứng về lâm sàng trong 1 hoặc 2 tuần sau khi đẻ và thường thể hiện dưới dạng viêm màng não.

Bệnh do listeria chủ yếu là bệnh ở người dưới 1 tuổi và trên 55 tuổi. Nhưng người bề ngoài có vẻ khỏe mạnh có thể đang phát bệnh listeria. Tuy nhiên các bệnh khác nhất là các bệnh giảm miễn dịch trung gian tế bào (listeria có thể sống sót giữa các tế bào), tạo thuận lợi cho bệnh listeria xuất hiện chẳng hạn các khối u tân sản (nhất là ở hệ lưới lympho) và mọi tình trạng cần phải điều trị bằng glucocorticoid, bằng chiếu tia, bằng các chất gây độc tế bào; nghiện rượu, bệnh tim mạch, đái tháo đường và lao.

CÁC BIỂU HIỆN. *Bệnh do listeria của trẻ sơ sinh* có thể gồm viêm màng não có biểu hiện lâm sàng trong vòng một tháng sau khi sinh cho đến phân bố bệnh rải rác ở thai bị xảy, trẻ đẻ non hoặc chết khi sinh và các trẻ sơ sinh chết trong vòng nhiều phút cho đến nhiều ngày sau khi sinh. Nếu như bệnh trên lâm sàng muộn từ 1 đến 4 tuần sau khi đẻ thì thường khu trú ở hệ thần kinh trung ương, thành lệ là khi trẻ từ 1 tháng đến 6 tuổi thì hay bị ảnh hưởng.

Trẻ nhỏ sinh ra có bệnh do listeria có thể sốt hoặc không, song trẻ đó ốm nặng, ức chế tim mạch, nôn mửa và tiêu chảy. Các nốt sần trên da đỏ sẫm thường gặp, đặc biệt ở các chi dưới. Gan lách có thể to. Thể này của bệnh listeria cũng được biết như một bệnh u hạt nhiễm khuẩn hay kê. Phát hiện ở tử thiết rất đặc trưng và giống y như những phát hiện thấy ở bệnh listeria của loài gậm nhấm: các áp xe rải rác diện rộng có kích thước biến đổi, thấy được bằng mắt thường hoặc phải soi kính hiển vi, theo trật tự tần suất giảm dần, thấy ở gan, lách, tuyến sinh dục, phổi, hầu, đường dạ dày ruột, hệ thần kinh trung ương và da. Các vết tổn thương điển hình là áp xe song có thể thấy u hạt cổ điển, chủ yếu phụ thuộc vào độ dài thời kỳ nhiễm khuẩn trước khi chết. Kính hiển vi tiêu bản phân xu nhuộm gram lấy từ trẻ sơ sinh bình thường không phát hiện được vi khuẩn. Bệnh do listeria ở bào thai làm phân xu nhiễm vi khuẩn bằng nhuộm gram và bằng nuôi cấy bất cứ lúc nào thấy nhiều nước ối lẫn phân xu quá sớm, hoặc sốt không rõ lý do của mẹ trước hoặc ngay khi trở dạ. Điều đặc biệt quan trọng về bệnh do listeria là ở phụ nữ có thai có thể không thể hiện triệu chứng hoặc có thể gây ra trạng thái bệnh nhẹ hoặc không điển hình. Một tuần lễ đến một tháng trước khi đẻ có thể mệt mỏi, rét run, ỉa chảy, đau lưng đau sườn và ngứa. Thậm chí nếu có triệu chứng bệnh cũng tự lành và chỉ tự giới hạn ở người mẹ, tuy nhiên mặc dù các triệu chứng có thể giảm nhưng có thể kém phát triển thai hoặc thậm chí sẩy thai. Có thể thấy nhiễm khuẩn bào thai sớm ở tháng thứ

https://tieulun.hopto.org

năm mang thai song hay thấy nhất ở ba tháng cuối kỳ thai nghén. Sau khi sinh, nếu trẻ có bằng chứng là bị listeria thì nuôi cấy cổ tử cung là âm tính hoặc sẽ sớm trở nên âm tính với *L.monocytogenes*; Sau đó việc thụ thai, mang thai và sinh nở đều bình thường.

Viêm màng não gặp ở ba phần tư các ca được xác nhận bằng nuôi cấy và đó là dạng lâm sàng chính của bệnh do listeria. Viêm màng não do L.monocytogenes gây ra không khác gì với viêm màng não do các vi khuẩn khác về cơ sở lâm sàng.

Bệnh do listeria ở hệ thần kinh trung ương không phải màng não thì đều có sốt, buồn nôn, đau đầu, nhiễm listeria huyết, dịch não tủy bình thường. Các dấu hiệu thần kinh khú trú có thể phát sinh (đặc biệt là dạng áp xe) bệnh cảnh là của viêm não.

Bệnh listeria kiểu thương hàn, là nhiễm listeria huyết mà không biết rõ nguồn và có sốt cao cũng như mệt lả, thường hay gặp nhất ở bệnh nhân ung thư và bị ức chế miễn dịch. Tuy nhiên nhiễm listeria huyết cũng có thể phát sinh ở bệnh nhân xơ gan, nghiện rượu, có thai và bệnh không rõ rệt.

Viêm màng trong tim do listeria thường là một quá trình mạn tính không có các biểu hiện riêng rẽ. Khoảng một nửa số bệnh nhân không thấy có bệnh tim trước đó.

Những dạng hiếm gặp khác của bệnh do listeria gồm nhiễm khuẩn mắt, viêm da, nhiễm các xoang thanh dịch và áp xe ở nhiều cơ quan khác nhau.

PHÁT HIỆN BẰNG XÉT NGHIỆM.

Mặc dầu *L.monocytogenes* mọc khỏe trên các môi trường nuôi cấy thông thường, việc chẩn đoán nguyên nhân sinh bệnh bằng cách phân lập và xác định có thể ngừng trệ và thất bại trong việc phân biệt với *corynebacterium spp, erysipelothrix rhusiopathiae* và *streptococcus spp*. Nhận biết các khuẩn lạc listeria trong một môi trường nuôi cấy hỗn hợp như có thể tạo ra với các mẫu âm đạo hoặc cổ tử cung là đều khó khăn và có thể được hỗ trợ nhờ sử dụng môi trường chọn lọc và hoặc nhờ các qui trình làm giàu.

Chẩn đoán huyết thanh học bằng thử nghiệm ngưng kết không có lợi ích gì vì hay phát hiện cái gọi là kháng thể tự nhiên. Những phản ứng không đặc hiệu như vậy có thể phản ánh mối quan hệ kháng nguyên đã biết giữa *Staphylococcus aureus* và một vài typ huyết thanh listeria hoặc sự tiếp xúc với *Listeria spp* hoặc *Murraya spp* không gây bệnh. Đáp ứng kháng thể thể dịch với bệnh listeria ở người hầu như duy nhất là IgM suốt quá trình bệnh, trong khi các staphylococcus thì còn có cả IgG cũng như IgM, tức là liệu pháp huyết thanh với 2 mercaptoethnol không loại trừ được tính chất phản ứng không đặc hiệu.

Trong bệnh do listeria của người, ít thấy tăng bạch cầu đơn nhân. Tế bào bạch cầu và bạch cầu trung tính giống như trong bất kỳ nhiễm khuẩn cấp tính nào, được thấy trong viêm màng não do listeria, nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương không phải màng não, nhiễm listeria huyết nguyên phát, viêm màng trong tim do listeria và áp xe ở vật chủ có thể nổi lên một đáp ứng bạch cầu hạt. Trong phần lớn các bệnh nhân viêm màng não do listeria, các phát hiện ở dịch não tủy không khác gì với các phát hiện ở các viêm màng não do vi khuẩn khác; tuy nhiên có thể thấy ở bệnh nhân ác tính tăng thêm một cách tương đối lượng tế bào đơn nhân.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Sảy thai, đẻ chết và tử vong sơ sinh thường rất hay xảy ra vì nhiều nguyên nhân khác không phải do listeria như bất đồng nhóm Rh, giang mai hoặc toxoplasma.

Ở bệnh nhân viêm màng não do leptospira, viêm kết mạc, viêm màng trong tim, nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm thanh mạc, thì các báo cáo về việc phân lập các "kiểu bạch hầu" hoặc "không gây bệnh" luôn luôn là thách thức. Cần xác định loại trừ *L.monocytogenes*

ĐIỀU TRỊ. *Listeria monocytogenes* nhạy cảm với một vài loại thuốc kháng khuẩn in vitro, kể cả penicilin G, ampicillin, erythromycin, rifampin, streptomycin, gentamicin, tobramycin, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole và tetracyclin. *Listeria* kháng với tất cả các lớp cephalosporin. Sự dung nạp, tức là ức chế ở nồng độ thấp với nồng độ cao hơn cần thiết nhiều để giết khuẩn, là đặc trưng với các penicillin, erythromycin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole và stretomycin. Như thế, cần liệu pháp phối hợp để

https://tieulun.hopto.org

điều trị diệt listeria tối đa, ví dụ penicillin G 150 đến 200mg (240.000 đến 320.000 đơn vị) cho một kilogam thể trọng mỗi ngày, tiêm tĩnh mạch, chia đều 6 lần để tiêm (cứ 4 giờ một lần) cộng với tobramycin (5 đến 6mg/kg mỗi ngày, tiêm tĩnh mạch, chia đều 3 lần để tiêm 8 giờ một lần). Ampicillin và gentamicin (liều như nhau) có thể thay thế song không có lợi ích hơn. Điều trị như vậy là thích hợp cho bệnh do listeria ở trẻ sơ sinh (2 tuần tuổi), nhiễm listeria huyết ở phụ nữ có thai (2 tuần), nhiễm lesteria huyết nguyên phát (4 tuần), viêm màng trong tim do listeria (4 đến 6 tuần) và bất kỳ thể bệnh listeria nào bên ngoài hệ thần kinh trung ương ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch (4 đến 6 tuần).

Vì gentamicin và tobramycin không chắc chắn đi vào hệ thần kinh trung ương, nên cách điều trị chủ yếu là dùng liều cao penicillin G (200 đến 300mg (320.000 đến 480.000 đơn vị) cho một kilogam thể trọng hàng ngày, tiêm tĩnh mạch chia 6 lần bằng nhau dùng cứ 4 giờ một lần. Có thể thay thế bằng ampicillin cùng liều lượng đó song không nên dùng cephalosporin ngay cả các dẫn chất mới nhất. Cách điều trị tối ưu của bệnh nhân dị ứng với penicillin là không chắc chắn, có thể sử dụng các thuốc kháng khuẩn như erythromycin (40 đến 50mg/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch chia đều 4 lần, cứ 6 giờ một lần), doxycyclin (3mg/kg) tiêm tĩnh mạch như một liều nặng, và 1,5mg/kg mỗi ngày, tiêm tĩnh mạch, chia đều hai lần (tiêm cách nhau 12 giờ để duy trì); trimethoprim/sulfamethoxazole (15/75mg/kg mỗi ngày, tiêm tĩnh mạch chia đều ba lần cách nhau 8giờ). Cần phải tiếp tục điều trị liều đầy đủ trên tĩnh mạch từ 14 đến 21 ngày sau khi hạ sốt.

TIÊN LƯỢNG. Điều trị kháng khuẩn nhanh chóng và mạnh đối với các thể cấp tính của bệnh do listeria, trừ bệnh listeria bào thai, thường thường đều chữa khỏi bệnh. Xác định trên cơ sở độ chuẩn ngưng kết tố, kháng thể đặc hiệu biến mất trong nhiều tháng sau khi điều trị. Tuy nhiên chưa thấy có báo cáo về tái nhiễm khuẩn.

NHIỄM KHUẨN DO ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE

ĐỊNH NGHĨA. Viêm quầng là thể bệnh hay gặp nhất và hầu như duy nhất của tình trạng nhiễm khuẩn ở người do *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Viêm màng trong tim và viêm khớp do nhiễm khuẩn là các dạng hiếm thấy của erysipelothrix ở người.

NGUYÊN NHÂN. Vì giống như các trực khuẩn ái khí gram dương, không di động, không có vỏ bao, không tạo nha bào, cho nên *E.rhusiopathiae* có thể bị lẫn lộn với *corynebacterium spp* và *Listeria monocytogenes* không sinh độc tính. Tuy nhiên *E.rhusiopathiae* không di động và không phát triển được ở môi trường chọn lọc cho *Corynebacterium spp* cũng không giống *L.monocytogenes*, *E.rhusiopathiae* hiếm khi gây ra viêm kết mạc, tiếp theo khi ủ vào kết mạc hoặc gây tăng bạch cầu đơn nhân sau khi ủ vào tĩnh mạch ở thỏ. Bởi vì hiện tượng tan huyết alpha thường thấy sau 48 giờ ủ *E.rhusiopathiae*, có thể có sự nhầm lẫn với streptococous. Các sản phẩm phân lập của *E.rhusiopathiae* có vẻ đồng nhất về huyết thanh học. Tuy có thể phân biệt về huyết thanh so với các trực khuẩn gram dương khác, nhưng ít phòng thí nghiệm có thể làm chẩn đoán huyết thanh học xác định.

DỊCH TỄ HỌC VÀ SINH BỆNH HỌC. *E.rhusiopathiae* phân bố rộng trên toàn thế giới. Người ta có thể bị nhiễm do ủ ở chấn thương da mà hậu quả là viêm quầng. Bệnh hầu như giới hạn hoàn toàn ở những người mà do nghề nghiệp phải quản lý những sản phẩm lấy từ súc vật chết ăn được hay không ăn được. Nếu không hạn chế được trực khuẩn trên da thì có thể nhiễm khuẩn vào máu và có thể viêm màng trong tim do nhiễm khuẩn, trong khoảng hai phần ba số trường hợp được báo cáo, không thấy chứng cớ là sẵn có bệnh van tim và van động mạch chủ liên quan đến khoảng 60 phần trăm các trường hợp.

Viêm khớp nhiễm khuẩn thường đầu tiên ở các khớp tổn thương cũng có thể đưa đến nhiễm khuẩn máu.

Tỷ lệ bệnh viêm quầng mắc phải theo mùa song song với bệnh viêm quầng của lợn cao nhất vào mùa hè và đầu mùa thu. Tuy nhiên, những người chăn lợn, ngay cả lợn ốm vì viêm quầng lợn lại không phải thường xuyên bị bệnh viêm quầng.

CÁC BIỂU HIỆN. Viêm quầng bắt đầu từ 2 đến 7 ngày sau khi chấn thương, luôn luôn xảy ra sau khi

https://tieulun.hopto.org

vết thương khởi đầu đã lành lặn. Lúc đầu ngứa, bỏng rát, kích ứng đau và luôn luôn đi theo biểu hiện ban dát sần không có mụn nước, xác định rõ ràng, phát triển, có vùng đỏ tía bao quanh chỗ vào, có sưng phồng tại chỗ, và thông thường, khi liên quan đến ngón tay hoặc bàn tay thì các khớp gần đó trở nên cứng và đau. Sự lan tỏa ly tâm từ vị trí ủ bệnh ra thể hiện trong một hay hai ngày. Tiến triển chậm chạp, 1 đến 2cm trong 24giờ là tối đa và ở gần thì nhanh hơn ở xa, ít khi thấy ảnh hưởng đến đốt xương tận cùng của ngón tay tuy nhiên lại hay lan sang các ngón khác và ở bàn tay vùng xa cổ tay. Cùng với sự lan rộng ra thì ổ trung tâm khởi đầu lại giảm đi mà không tróc vảy hoặc mưng mủ. Thường không có dấu hiệu hay triệu chứng toàn thân, hiếm có viêm mạch lympho khu vực và viêm hạch lympho. Không điều trị thì bệnh khỏi sau 3 tuần lễ ở phần lớn bệnh nhân, tuy nhiên đã thấy có tái phát.

Các biểu hiện viêm màng trong tim do *erysipelothrix* có thể mạn tính hay cấp tính phụ thuộc độc tính của chủng gây bệnh và tình trạng đề kháng của vật chủ. Thông thường không có các vệt tổn thương da trong viêm quầng cổ điển để gợi nghĩ đến bệnh đúng vào lúc mà viêm màng trong tim biểu hiện trên lâm sàng. Tuy nhiên, tiền sử mới bị bệnh viêm quầng có thể là thông tin có ích.

Viêm khớp do erysipelothrix không có đặc trưng lâm sàng song thường liên quan đến nhiễm erysipelothrix máu hoặc nhiễm khuẩn trong viêm quầng. Chưa phân lập được *E.rhusiopathiae* từ hoạt dịch.

CÁC PHÁT HIỆN BẰNG XÉT NGHIỆM. Các môi trường nuôi cấy thường dùng đủ thích hợp cho *E.rhusiopathiae* mọc. Tuy nhiên việc phân biệt với các vi khuẩn bạch hầu, listeria và streptococcus phụ thuộc trước hết ở thông báo của nhà lâm sàng cho phòng xét nghiệm về khả năng có bệnh do erysipelothrix. Trong viêm quầng thì *E.rhusiopathiae* được bình phục tốt nhờ ủ với nước canh thịt-glucose, sinh thiết dầy da, lấy toàn bộ từ mỏm đang tiến triển của vết tổn thương. Nuôi cấy dịch hút sau khi tiêm dung dịch tiệt khuẩn, không có chất trụ sinh nước NaCl 0,9% vào ngoại vi vết tổn thương thì ít sinh ra *E.rhusiopathiae*. Khi viêm màng trong tim và viêm khớp thì các phát hiện lấy cùng các hội chứng lâm sàng tương ứng và không đặc trưng cho *E.rhusiopathiae* ngược lại nuôi cấy chất tiết từ vết chầy xước lại có thể là điều đáng quan tâm.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Vẻ bề ngoài chỗ khu trú của viêm quầng, sự lan tỏa chậm và giới hạn của nó, sự thiếu các phản ứng thể trạng, tiền sử nghề nghiệp và thương tích đều cần đến để xác định bệnh này. Da bị *viêm quầng* thì đỏ, mặt và da đầu đều ảnh hưởng, có viêm mạch lympho và hạch lympho khu vực, tăng bạch cầu và mệt mỏi. Các tổn thương eczema có thể ngứa song chúng có các túi nước và mầu sắc hơi mất bình thường. Các ban đỏ khác khu trú ở các chỗ khác và thường không ngứa, không bỏng rát, thường có khuynh hướng trường diễn và không chuyển dịch.

ĐIỀU TRỊ. Penicillin, cephalosporin, erythromycin, clindamycin, tetracyclin và chloramphenicol đều ức chế *E.rhusiopathiae* với liều điều trị thông thường. Thuốc lựa chọn là penicillin G. trị viêm quầng bằng cách tiêm 1,2 triệu đơn vị benzathin penicillin G là đủ. Erythromycin (15mg/kg/ngày chia đều 4 lần uống trong 5-7 ngày) là thuốc thay thế. Có thể chữa khỏi viêm màng trong tim do erysipelothrix bằng liều tiêm hàng ngày 2 đến 20 triệu đơn vị penicillin hoặc cephazolin (65 đến 75mg/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch, chia đều 4 lần, cứ 6 giờ một lần) trong 4 đến 6 tuần; Liều này có thể theo dõi bằng cách xác định hoạt tính diệt khuẩn của huyết thanh lấy từ bệnh nhân chống lại chủng gây bệnh. Suy tim khó chữa, có thể phải rạch giải phẫu van nhiễm bệnh và lắp van giả. Viêm khớp do erysipelothrix thường đáp ứng với chọc hút khớp dẫn lưu kết hợp tiêm tại chỗ penicillin hoặc cephazolin với liều như với viêm màng trong tim. Liệu pháp kháng khuẩn phải tiếp tục ít nhất một tuần sau khi hết tràn dịch khớp.

TIÊN LƯỢNG. Dùng penicillin có hiệu lực tốt chữa khỏi nhiễm *erysipelothrix*. Như với viêm màng trong tim nhiễm khuẩn mọi nguyên nhân, tiên lượng chủ yếu là tổn thương nghiêm trọng chức năng van tim. Mặc dầu có dùng thuốc kháng khuẩn thích hợp, tử vong vẫn còn 30 đến 40 phần trăm, chẩn đoán sớm và giải phẫu sớm thay thế van tim nhiễm khuẩn có thể cải thiện kết quả.

https://tieulun.hopto.org

33. BỆNH UỐN VÁN

ĐỊNH NGHĨA. Uốn ván là một chứng bệnh rối loạn thần kinh, được đặc trưng bởi tăng trương lực cơ và các cơn co thắt, do tetanospasmin gây ra, là một độc tố protein mạnh do *clostridium tetani* phóng thích ra. Bệnh uốn ván xuất hiện trong nhiều hình thái lâm sàng gồm bệnh uốn ván toàn thể ở sơ sinh và bệnh uốn ván cục bộ.

VI KHUẨN HỌC. Vi khuẩn gây bệnh là một trực khuẩn gram dương di động, kỵ khí, có hình bầu dục, không có màu, nha bào ở phần cuối tạo ra một hình dạng giống một cây vợt quần vợt. Nó có mặt trong đất khắp nơi trên thế giới, tại môi trường vô tri vô giác, trong phân các súc vật và đôi khi trong phân người. Các nha bào có thể tồn tại hàng năm trong một số môi trường và nhờn với đủ loại thuốc khử trùng, và không bị diệt khi đun sôi 20 phút. Tuy vậy, các tế bào thực vật, dễ dàng bị khử hoạt tính và nhạy cảm với nhiều kháng sinh (penicillin, erythromycin và các kháng sinh khác).

Tetanospasmin được tạo ra trong các tế bào thực vật dưới sự kiểm soát của plasmid. Nó là một chuỗi đa peptit duy nhất. Khi tự dung giải, độc tố chuỗi duy nhất được phóng thích và tách ra để tạo thành một dime không đồng nhất (heterodimer) gồm một chuỗi nặng (93.000 mol trọng lượng) và một chuỗi nhẹ (52.000 mol trọng lượng) gắn với nhau bằng một cầu nối hai sulfua. Các cấu trúc acid amin của hai độc tố mạnh nhất đã biết là độc tố của botulinum và độc tố uốn ván, chúng tương đồng một phần.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh uốn ván xuất hiện tản phát và hầu như bao giờ cũng ảnh hưởng đến những người không được miễn dịch hoặc được miễn dịch một phần, hoặc những người được miễn dịch đầy đủ nhưng lại không giữ được tính miễn dịch thỏa đáng bằng các liều vaccin tiêm nhắc lại. Mặc dầu có thể hoàn toàn dự phòng được bằng tiêm chủng, song bệnh vẫn xảy ra tại nhiều vùng trên thế giới. Bệnh phổ biến ở nơi có đất trồng trọt, tại các vùng nông thôn, trong các vùng có khí hậu ấm áp, trong các tháng hè, và ở nam giới. Tại các nước không có các chương trình tiêm chủng mở rộng thì uốn ván sơ sinh và uốn ván ở người trẻ tuổi chiếm ưu thế. Trên thế giới ước tính có tới 800.000 sơ sinh chết mỗi năm vì uốn ván. Tại Hoa Kỳ và các quốc gia khác có chương trình tiêm chủng mở rộng đạt kết quả thì uốn ván sơ sinh hiếm xảy ra và bệnh ảnh hưởng đến các nhóm tuổi khác và những người trong các nhóm không được tiêm chủng đầy đủ, như những người không thuộc giống da trắng, chẳng hạn. Đặc biệt những người cao tuổi dễ bị mắc bệnh. Trong 100 ca được báo cáo hàng năm cho Trung tâm kiểm soát bệnh thì 95 phần trăm các trường hợp xuất hiện trong những người trên 20 tuổi và 71 phần trăm xảy ra ở những người trên tuổi 50.

Tại Hoa Kỳ, phần lớn bệnh uốn ván xảy ra sau một chấn thương cấp diễn như một vết thương chích vào da hay rách da và thường là xảy ra tại nhà, ở trong nhà hay ngoài sân, nhất là ở một khu vườn. Chấn thương có thể lớn, song thường không đáng kể thành thử không chú ý đi khám chữa. Bệnh có thể gây ra các biến chứng mạn tính như loét da, ápxe và hoại thư. Uốn ván còn kết hợp với bỏng, tê cóng, nhiễm trùng tai, giải phẫu, sảy thai, đẻ và ma túy, nhất là hiện tượng "nổ bốp" (popping) ngoài da. Ở một số người bệnh không thể xác định được đường vào.

BỆNH SINH. Thường là các vết thương bị nhiễm nha bào. Tuy vậy, sự sinh sản vi khuẩn và độc tố chỉ diễn ra nơi các vết thương có quá trình oxy hóa - khử ở mức thấp, chẳng hạn như những vết thương có chứa các mô tế bào đã mất sức sống, các dị vật hoặc nhiễm trùng đang hoạt động. *Clostridium tetani* bản thân nó không gây ra viêm.

Độc tố được phóng thích ra ở vết thương gắn vào các nơron vận động tận cùng ở ngoại biên, đi vào trục thần kinh rồi được vận chuyển tới thân tế bào thần kinh trong hệ thần kinh trung ương bằng con đường vận chuyển giật lùi vào trong các nơron. Sau đó, nó vượt qua khớp thần kinh để đi vào các khớp nơron ức chế. Nơi đó nó tác động để ngăn chặn sự phóng thích chất dẫn truyền thần kinh, làm tăng hoạt tính vận động. Các nghiên cứu trên súc vật gợi ra rằng độc tố được phát tán qua dòng máu để đi tới các nơron ngoại vi khác; các độc tố có trong máu không vượt qua hàng rào máu-não.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Uốn ván toàn thể là hình thái hay gặp nhất, được đặc trưng bởi trương lực cơ tăng và co cứng toàn thể. Thời gian khởi bệnh

https://tieulun.hopto.org

sau chấn thương trung bình là 7 ngày; 10 phần trăm số trường hợp xuất hiện nội trong 3 ngày và 10 phần trăm sau 14 ngày.

Trong trường hợp điển hình, trước hết người bệnh thấy trương lực tăng ở các cơ nhai (cứng hàm). Có thể đồng thời thấy nuốt khó, hoặc cứng hay đau các cơ cổ, vai, lưng. Chẳng bao lâu, các cơ khác cũng bị lôi cuốn vào gây ra cứng thành bụng và cứng các cơ thuộc gốc chi; bàn tay và bàn chân tương đối không bị ảnh hưởng. Tình trạng co cứng thường xuyên các cơ mặt tạo ra một vẻ mặt nhăn nhó hay kiểu "cười khẩy" (cười nhăn), và tình trạng co cứng các cơ lưng tạo ra một tư thế lưng cong (uốn lưng). Một số người bệnh, xuất hiện các cơn co cứng cơ toàn thân kịch phát, với cường độ mạnh, đau đớn có thể khiến bệnh nhân xanh tím và đe dọa ngừng thở. Các cơn này có thể lặp đi lặp lại, có thể là tự phát hoặc do kích thích, dù là nhẹ nhất, gây ra. Nguy cơ đe dọa thường trực trong lúc co cứng là giảm thông khí hoặc ngừng thở hoặc co thắt thanh quản. Bệnh có thể nhẹ (tình trạng cứng cơ hoặc chỉ có một vài cơn co cứng hay không có co cứng), vừa (cứng hàm, nuốt khó, cứng cơ và các cơn co cứng), hoặc nặng (nhiều cơn kịch phát mang tính bùng nổ). Bệnh nhân có thể sốt, mặc dầu phần nhiều không sốt; ý thức không bị ảnh hưởng. Các phản xạ gân sâu có thể tăng. Nuốt khó hoặc chướng bụng khiến bệnh nhân ăn uống khó khăn.

Tình trạng kích thích quá mức hệ giao cảm thường gây biến chứng cho nhiều trường hợp nặng mà đặc trưng là huyết áp tăng thất thường hoặc thường xuyên, nhịp tim nhanh, sốt cao, vã mồ hôi, loạn nhịp tim và tăng các nồng độ catecholamin trong huyết tương và trong nước tiểu. Các biến chứng muộn về tim mạch là hạ huyết áp và chậm nhịp tim dễ dàng được khắc phục. Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và sốt cao là các dấu hiệu xấu.

Các biến chứng gồm viêm phổi, gẫy xương, vỡ các cơ, ngạt thở và ngừng tim không lý giải được.

Uốn ván sơ sinh thường diễn ra dưới hình thái uốn ván toàn thể và thường làm chết người. Nó xảy ra ở những trẻ sơ sinh mà người mẹ không được tiêm phòng đầy đủ, thường là trong các trường hợp xử lý dây rốn hoặc cuống rốn không đảm bảo vô khuẩn thỏa đáng. Bệnh thường khởi phát trong 2 tuần sau đẻ. Bỏ bú, cứng cơ và các cơn co cứng xuất hiện.

Uốn ván cục bộ là một hình thái ít gặp mà biểu hiện chỉ giới hạn ở các cơ gần vết thương; tuy vậy, nó có thể tuần tự phát triển thành bệnh toàn thân. Tiên lượng rất tốt.

Uốn ván thể đầu là một hình thái hiếm gặp của uốn ván cục bộ, diễn ra tiếp sau chấn thương đầu hay nhiễm trùng tai. Cứng hàm và rối loạn chức năng một hoặc nhiều dây thần kinh sọ, thường là dây số bảy, hay được quan sát thấy. Thời gian ủ bệnh là chừng vài ngày và tỷ lệ chết cao.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán uốn ván hoàn toàn dựa vào các phát hiện lâm sàng. Phải tiến hành nuôi cấy bệnh phẩm lấy từ các vết thương.

Tuy nhiên, *C.Tetani* có thể phân lập được từ các vết thương của những người không mắc uốn ván, và thường thì vi khuẩn này chẳng bao giờ có thể phân lập được từ các vết thương những người mắc bệnh cả. Số lượng bạch cầu có thể tăng. Dịch não tủy bình thường. Điện cơ đồ có thể cho thấy hiện tượng phóng điện liên tục của các đơn vị vận động mà ít thấy hoặc không thấy khoảng yên lặng mà bình thường phải có sau hoạt động. Những thay đổi không đặc hiệu có thể thấy trên điện tâm đồ. Nồng độ các enzym cơ có thể tăng.

Cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh cũng gây ra cứng hàm như các áp xe nang, ngộ độc strychnin, các phản ứng làm tăng trương lực của thuốc (như phenothiazin và metoclopramid) và cơn tetani hạ canxi-máu. Một số bệnh khác có thể lầm với uốn ván là viêm màng não/não, bệnh dại và một bệnh cấp tính trong khoang bụng (vì lý do cứng cơ bụng). Tăng rõ trương lực các cơ trung tâm (mặt, cổ, ngực, lưng và bụng) đồng thời có các cơn co cứng toàn thể mà tay và chân thì ít bị ảnh hưởng là những triệu chứng có nhiều ý nghĩa gợi ý bệnh uốn ván.

ĐIỀU TRỊ

Các biện pháp chung. Các mục tiêu của trị liệu là loại bỏ nguồn gốc độc tố, trung hòa các độc tố còn lưu hành, ngăn ngừa các cơn co cứng và hỗ trợ, đặc biệt là hỗ trợ hô hấp cho đến khi hồi phục. Người bệnh phải được đưa vào một căn phòng yên tĩnh tại một đơn vị điều trị tích cực, để quan sát và giám sát tim phổi liên tục mà có thể giảm thiểu sự kích thích. Bảo vệ đường thở có ý nghĩa sống còn. Các vết thương phải được thăm dò, rửa sạch

https://tieulun.hopto.org

kỹ và lấy bỏ triệt để các dị vật.

Liệu pháp kháng sinh. Mặc dầu có ý kiến nghi vấn về hiệu quả, song người ta vẫn cho tiêm penicillin (10 đến 12 triệu đơn vị mỗi ngày trong 10 ngày) để tiêu diệt các nha bào, nguồn gốc của độc tố. Có thể thay thế bằng Clindamycin (150 đến 300mg 6 giờ một lần) hoặc erythromycin (500mg 6 giờ một lần) cho những bệnh nhân có dị ứng penicillin. Phải tiến hành trị liệu đặc hiệu đối với bệnh nhiễm trùng đang tiến triển do các vi khuẩn khác gây ra.

Kháng độc tố được dùng để vô hiệu hóa độc tố lưu hành trong máu và độc tố không được gắn tại vết thương, kháng độc tố đã làm giảm thực sự tỷ lệ chết; độc tố đã gắn vào các mô tế bào thần kinh rồi thì không bị ảnh hưởng. Globulin miễn dịch uốn ván (của người) là chế phẩm được chọn ưu tiên và phải được dùng kịp thời. Liều dùng là 3000 đến 6000 đơn vị tiêm bắp, thường chia ra nhiều liều vì thể tích lớn. Có thể tốt nhất là dùng kháng độc tố trước khi điều trị vết thương và nên tiêm một liều gần vết thương; giá trị ngấm qua vết thương thì không rõ. Các liều bổ sung là không cần thiết vì thời gian bán hủy của kháng độc tố khá dài. Kháng thể không vượt qua được hàng rào máu-não. Người ta đã thử tiêm vào dịch não tủy nhưng mới chỉ xem là bước thực nghiệm thôi. Kháng độc tố uốn ván của ngựa (TAT) cũng được cung cấp. Nó rẻ hơn, nhưng thời gian bán hủy ngắn hơn và tính tăng mẫn cảm và bệnh huyết thanh là phổ biến; người ta có thể cho liều 100.000 đơn vị, một phần tiêm bắp và một phần tiêm tĩnh mạch song liều 10.000 đơn vị là đủ.

Kiểm soát các cơn co cứng cơ. Có nhiều thuốc, dùng riêng rẽ hay phối hợp đã được sử dụng điều trị các cơn co cứng cơ, gây đau đớn và có thể đe dọa ngừng thở vì gây co thắt thanh quản hoặc duy trì tình trạng co cứng các cơ hô hấp. Trị liệu lý tưởng là hủy bỏ hoạt tính co cứng song không gây an thần quá mức hoặc làm giảm thông khí. Diazepam là một tác nhân làm mềm cơ do tăng cường sự ức chế trước khớp thần kinh đang được sử dụng rộng rãi. Liều dùng có thể tới 120mg/ngày hoặc cao hơn. Các bacbituric và clorpromazin cũng được sử dụng. Thuốc phong bế thần kinh - cơ (dùng bromua pancuronium hoặc một tác nhân tương đương) đồng thời với thở máy có hiệu quả cao đối với các cơn co cứng nặng, các cơn co cứng làm giảm thông khí, các cơn co cứng không đáp ứng với thuốc, hoặc đe dọa ngừng thở vì dùng thuốc an thần quá liều. Dantrolen và baclofen đang được thử nghiệm điều trị nhằm rút ngắn giai đoạn điều trị liệt.

Chăm sóc hô hấp. Đặt ống nội khí quản hay mở khí quản hoặc thở máy có thể cần để ngăn chặn tai biến hít vào phổi ở những bệnh nhân có cứng hàm, nuốt khó, hoặc co cứng thanh quản. Cần thấy trước nhu cầu và thủ thuật cần được chuẩn bị và thực hiện sớm.

Giảm hoạt tính hệ giao cảm. Trị liệu tối ưu nhằm giảm hoạt tính quá mức của hệ thần kinh giao cảm chưa được định rõ. Các thuốc ngăn chặn bệnh có hoạt tính phong bế anpha đã được dùng, mặc cầu có một vài báo cáo nói là có hạ huyết áp nghiêm trọng và tử vong. Một thuốc thay thế đơn giản là mocphin. Dùng mangiê- sunfat và gây tê ngoài màng cứng cũng đã được sử dụng. Hiệu lực tương đối của bốn phương thức trị liệu này không được rõ.

Vaccin. Phải tiến hành gây miễn dịch chủ động là vì tính miễn dịch không thể tạo ra được bằng một lượng nhỏ độc tố đã gây ra bệnh.

CÁC BIỆN PHÁP BỔ SUNG. Các biện pháp này gồm bù nước để kiểm soát các lượng dịch mất đi vô hình và do các nguyên nhân khác có thể là khá lớn, tăng các nhu cầu dinh dưỡng bằng truyền dịch hay đưa vào dạ dày, vật lý trị liệu để ngăn ngừa cứng cơ, dùng heparin để phòng tắc mạch phổi. Các chức năng ruột, bàng quang phải được giám sát. Chảy máu và loét đường tiêu hóa phải được đề phòng và phải điều trị nhiễm trùng gian phát.

DỰ PHÒNG

Gây miễn dịch chủ động. Tất cả những người đã được miễn dịch một phần và không được miễn dịch phải được tiêm vaccin khi bệnh đã hồi phục. Các liều đầu tiên cho người lớn là 3 liều: liều thứ nhất và liều thứ hai vào tuần thứ 4 và tuần thứ 8 riêng rẽ, và liều thứ ba tiêm 6 đến 12 tháng sau liều thứ hai. Sau đó cứ 10 năm lại tiêm nhắc lại, và có thể cho vào thời điểm giữa các thập niên như 35, 45 tuổi... Người ta thường cho tiêm kết hợp biến độc tố hấp phụ uốn ván với bạch hầu (Td) thay vì chỉ tiêm biến độc tố uốn ván không thôi cho những trẻ trên 7 tuổi.

https://tieulun.hopto.org

Xử lý vết thương. Xử lý vết thương đòi hỏi phải xem xét nhu cầu về (1) gây miễn dịch thụ động bằng globulin miễn dịch uốn ván của người (TIG: tetanus immune globulin) và (2) gây miễn dịch chủ động bằng tiêm vaccin, dùng Td cho trẻ trên 7 tuổi. Đối với vết thương nhẹ và sạch. Tiêm Td cho những người (1) không rõ tiền sử gây miễn dịch uốn ván, (2) tiêm chưa đủ ba liều biến độc tố uốn ván hấp phụ, (3) đã tiêm ba liều vaccin hấp phụ trở lên nhưng 10 năm nay chưa tiêm nhắc lại tính từ liều tiêm cuối cùng, và (4) đã tiêm ba liều vaccin dạng dịch (không hấp phụ). Các khuyến nghị đối với các vết thương nhiễm bẩn hoặc nặng thì cũng giống như trên, ngoại trừ vaccin phải tiêm cho những người đã được tiêm ba mũi hay nhiều hơn biến độc tố uốn ván hấp phụ, nếu 5 năm chưa tiêm lại kể từ mũi tiêm cuối cùng. Người ta khuyên không tiêm TIG cho những vết thương sạch, nhẹ song được tiêm cho những vết thương khác nếu tiền sử tiêm vaccin không rõ hoặc mới tiêm một phần. Liều TIG để gây miễn dịch thụ động cho các vết thương trung bình là tiêm bắp 250 đơn vị, tạo ra được một nồng độ kháng thể bảo vệ (0,01 đơn vị kháng độc tố cho 1ml) trong huyết thanh ít nhất được 4 đến 6 tuần; liều kháng độc tố ngựa là 3000 đến 6000 đơn vị. Vaccin và kháng độc tố uốn ván phải tiêm tại các vị trí khác nhau và dùng bơm tiêm khác nhau.

Uốn ván sơ sinh. Các nỗ lực dự phòng gồm vaccin, thậm chí trong khi mang thai, và các biện pháp nhằm gia tăng số lần đẻ tại bệnh viện và huấn luyện cho các bà mụ vườn.

TIÊN LƯỢNG

Việc ứng dụng các kỹ thuật hỗ trợ hô hấp đã cải thiện đáng kể tiên lượng trong uốn ván; tỷ lệ chết giảm xuống còn 10 phần trăm đã được báo cáo tại các đơn vị hồi sức chuyên chăm sóc những bệnh nhân này. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ tử vong tổng quát trong những năm 1985 đến 1986 là 31 phần trăm; tỷ lệ này là 42 phần trăm trong số các bệnh nhân trên 50 tuổi, song chỉ có 5 phần trăm cho những người dưới 50 (không kể uốn ván sơ sinh); tuy vậy, uốn ván sơ sinh không được điều trị cũng có tiên lượng tồi. Tiên lượng xấu ở những người có thời gian ủ bệnh ngắn kể từ khi khởi phát các triệu chứng tới lúc có cơn giật cứng đầu tiên (giai đoạn khởi phát). Bệnh uốn ván diễn biến 4 đến 6 tuần, và người bệnh cần được hỗ trợ hô hấp trong suốt 3 tuần của giai đoạn này. Tăng trương lực và các cơ giật cứng nhẹ có thể kéo dài nhiều tháng, song thường được hồi phục hoàn toàn.

34. NGỘ ĐỘC CLOSTRIDIUM BOTULINUM

ĐỊNH NGHĨA. Ngộ độc clostridium botulinum là một bệnh gây liệt, bắt đầu liệt từ dây thần kinh sọ não và tiến triển, cuối cùng là xâm phạm tới ngoại vi. Đó là do các độc tố thần kinh rất mạnh dạng protein của *clostridium botulinum* tiết ra. Các nguyên nhân có thể được phân loại thành (1) *ngộ độc clostridium botulinum qua thức ăn*, do tiêu hóa độc tố hình thành trong thực phẩm đã nhiễm C. botulinum, (2) *ngộ độc clostridium botulinum qua vết thương*, do độc tố tạo ra ở vết thương đã nhiễm vi khuẩn, (3) *ngộ độc clostridium botulinum ở trẻ nhỏ*, do tiêu hóa các nha bào và tạo ra độc tố trong ruột của nhũ nhi, (4) *ngộ độc clostridium botulinum ở trẻ em và người lớn*, cơ chế bệnh đối với trẻ lớn hơn và người trưởng thành cũng giống như ở trẻ nhỏ và (5) *thể trung gian*.

CĂN NGUYÊN. *C.botulinum* là một nhóm không đồng nhất các vi sinh vật kỵ khí gram-dương có thể tạo nha bào gần cuối, có trong đất và cát ở khắp nơi trên trái đất và tiết ra loại độc tố vi khuẩn mạnh nhất trong số đã biết. Các typ từ A đến G được phân biệt bằng các đặc điểm kháng nguyên của độc tố của chúng. Vài chủng hiếm gặp của các loài clostridium như *C.butyricum* và *C.baratii* còn thấy có thể tiết ra độc tố. Các typ của C.botulinum có hoạt tính thủy phân protein có thể tiêu hóa được thực phẩm và tạo ra một thể gây hại; các typ không thủy phân protein không làm biến đổi thực phẩm.

Đã mô tả 8 typ độc tố khác nhau (A, B, C_1, C_2, D, E, F và G). Tất cả chúng đều là độc tố thần kinh trừ C_2 là loại độc tố tế bào với biểu hiện không rõ vì sao chủ yếu làm tăng tính thấm của mạch và gây tử vong nhưng không có hoạt tính gây liệt. Độc tố thần kinh của botulinum dù là được tiêu hóa hay tạo ra trong ruột hoặc ở vết thương cũng đều đi vào

https://tieulun.hopto.org

hệ thống mạch máu và được vận chuyển đến các đầu tận của dây thần kinh tiết cholin ở ngoại vi, bao gồm cả các khớp thần kinh-cơ, các đầu tận của dây thần kinh phó giao cảm sau hạch và tới cả các hạch thần kinh ngoại vi. Hệ thần kinh trung ương không bị ảnh hưởng. Độc tố thần kinh hoạt tính (150.000 D_a) bao gồm một chuỗi cao phân tử (100.000 D_a) và một chuỗi thấp phân tử (50.000 D_a). Chuỗi cao phân tử đạt tới cảm thụ quan, và có khả năng vận chuyển chuỗi thấp phân tử đi vào tế bào thần kinh. Một khi đã lọt vào tế bào, chuỗi thấp phân tử làm tắc nghẽn không thể phục hồi sự tiết ra chất dẫn truyền thần kinh acetylcholine theo một (hoặc nhiều) cơ chế chưa được biết rõ, do đó làm ức chế phản ứng giải phóng chất dẫn truyền calci. Độc tố bền vững với acid và các men thủy phân protein nhưng bị khử hoạt bằng nhiệt ở 100°C trong 10 phút, bằng nấu nướng thông thường hàng ngày, trái lại, các nha bào rất chịu nhiệt, phải cần tới 120°C mới bị khử hoạt, đòi hỏi như khử trùng bằng hơi hay nồi áp suất.

Các typ độc tố A, B, E và hiếm khi cả F gây bệnh ở người; typ G có liên quan gây chết đột ngột ở một số ít bệnh nhân ở Switzerland còn typ độc tố C và D gây bệnh cho động vật.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh xảy ra trên khắp thế giới. Ở Hoa Kỳ, sự phân bố theo địa lý các trường hợp do typ độc tố tương đương với phân bố theo typ vi khuẩn tìm thấy ở môi trường. Typ A có chủ yếu ở phía Tây vùng núi Rocky; typ B nhìn chung phân bố rộng nhưng có nhiều hơn ở miền Đông; còn typ E chủ yếu tìm thấy ở vùng Tây Bắc Thái Bình Dương, Alaska và vùng hồ Lớn. Ở Hoa Kỳ thể ngộ độc C.botulinum do thức ăn có liên quan trước hết tới các đồ hộp đóng tại gia đình, đặc biệt là đồ hộp rau qủa và mứt, ít hơn là thịt và cá. Các đợt bùng nổ bệnh thường có liên quan với các thức ăn là cá. Các thực phẩm bán trên thị trường đôi khi gây đợt bệnh nhưng một số vụ này là hậu qủa của việc xử lý thực phẩm không hợp lý sau khi mua. Các đợt bùng nổ bệnh ở nhà hàng ăn uống, trường học và nhà trẻ tư được lần ra nguồn bệnh không hay gặp (bánh nhân thịt cá bán trên thị trường, bít tết bò, bắp cải cuốn thịt, hành muối, bánh khoai tây, tỏi ngâm dầu). Ngộ độc C.botulinum do thức ăn có thể xảy ra khi (1) thực phẩm bảo quản bị nhiễm nha bào, (2) bảo quản thực phẩm không khử hoạt nha bào, nhưng lại đã diệt các vi khuẩn gây thối rữa khác là những vi khuẩn có thể ức chế sự tăng trưởng của C. botulinum, và do đó tạo điều kiện kỵ khí ở một độ pH và nhiệt độ cho phép mầm bệnh phát triển và tạo ra độc tố, và (3) thực phẩm không được đun nóng tới nhiệt độ đủ có thể phá hủy độc tố trước khi ăn vào.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Ngộ độc C.botulinum do thức ăn. Sau khi tiêu hóa thực phẩm nhiễm độc tố, bệnh phát sinh rất khác biệt từ mức nhẹ không cần can thiệp y tế đến mức rất nặng gây tử vong trong 24 giờ. Thời kỳ ủ bệnh thường là 18 - 36 giờ nhưng còn tùy thuộc vào liều độc tố mà có thể thay đổi từ vài giờ cho đến vài ngày. Thể liệt kéo xuống hai bên đối xứng là thể điển hình và có thể dẫn tới suy hô hấp và tử vong. Dây thần kinh sọ não bị liên quan hầu như bao giờ cũng đánh dấu sự khởi đầu của các triệu chứng, thường là gây nhìn đôi, rối loạn vận ngôn và/hoặc khó nuốt, yếu cơ tăng dần, thường là tăng nhanh, bắt đầu từ đầu rồi liên quan tới cổ, cánh tay, lồng ngực và chân. Buồn nôn, nôn và đau bụng có thể xảy ra trước hoặc sau khi bắt đầu liệt. Chóng mặt, nhìn mờ, khô miệng và khô thậm chí loét họng là thường gặp. Đôi khi yếu cơ là không đối xứng. Bệnh nhân thường tỉnh táo và định hướng được nhưng có thể ngủ gà, kích động và mệt mỏi. Điển hình là không có sốt, sa mí thường gặp, phản xạ đồng tử có thể bị ức chế và giãn cố định đồng tử gặp ở một nửa số bệnh nhân, phản xạ nôn có thể bị ức chế, phản xạ gân sâu có thể bình thường hoặc giảm. Liệt ruột, táo bón nặng, bí đái là thường gặp.

Ngộ độc C. botulinum qua vết thương. Khi vết thương bị nhiễm nha bào C.botulinum thì các nha bào đó có thể kết đôi và sinh dưỡng tạo ra độc tố, tình trạng hiếm gặp này tương tự bệnh qua thức ăn trừ một đặc điểm là thời kỳ u bệnh dài hơn, trung bình khoảng 10 ngày, các triệu chứng dạ dày - ruột thì không có. Ngộ độc C.botulinum qua vết thương thấy có sau bị các vết thương nhiễm đất cát, gặp cả ở người nghiện chích ma túy lâu ngày và cả sau khi đẻ. Bệnh xảy ra cả khi đã dùng kháng sinh để đề phòng nhiễm trùng vết thương. Khi có sốt thì có lẽ sốt do nhiễm trùng đồng hành bởi vi khuẩn khác. Vết thương bề ngoài có thể lành tính.

https://tieulun.hopto.org

Ngộ độc C.botulinum ở trẻ nhỏ. Bệnh ở trẻ nhỏ là một thể bệnh hay gặp nhất, độc tố tạo ra và hấp thụ trong ruột của trẻ sau khi các bào tử đã bị tiêu hóa đã kết hợp. Mức độ nghiêm trọng biến đổi từ mức nhẹ tới mức nặng, gây liệt nặng kèm suy hô hấp và có thể gây chết đột ngột cho trẻ nhỏ nhưng tình trạng này còn đang gây tranh cãi. Việc ăn phải mật ong được xác định là nguồn nhiễm nha bào đã đưa đến khuyến cáo không nên cho trẻ dưới 12 tháng tuổi ăn mật ong. Hầu hết các trường hợp không tìm được nguồn thực phẩm đặc hiệu gây ra. Các yếu tố cho phép cấy chủng đường ruột C.botulinum còn chưa được xác định đầy đủ nhưng các trường hợp bệnh thường xảy ra ở trẻ dưới 6 tháng tuổi, độ nhậy cảm bệnh có thể giảm đi khi các vi khuẩn chí đường ruột phát triển.

Ngộ độc C.botulinum ở trẻ em và người lớn. Bệnh còn được gọi là *ngộ độc C.botulinum nhiễm khuẩn đường ruột ở người lớn hay ngộ độc C.botulinum nhiễm khuẩn ở người lớn không rõ nguồn bệnh*, bệnh tương tự ở trẻ nhỏ ở chỗ độc tố được tạo ra ở đường ruột của người có chủng gây bệnh. Độc tố và vi khuẩn có thể tìm thấy trong phân trong suốt một giai đoạn dài và thấy cả nhà bào nhưng có thể tìm thấy độc tố trong thực phẩm nghi ngờ, bệnh dạ dày - ruột và phẫu thuật có thể là yếu tố tiền tố của bệnh, chủ yếu những trường hợp này nên được phân loại là thể trung gian.

CHẨN ĐOÁN. Bệnh cần được nghĩ tới ở những bệnh nhân không sốt, tỉnh táo về tinh thần và bị liệt đi xuống đối xứng không có bất thường về cảm giác. Các tình trạng hay bị nhầm với ngộ độc C. botulinum gồm bệnh nhược cơ nặng (có thể loại trừ bằng ghi điện cơ, xét nghiệm kháng nguyên thích hợp), hội chứng Guillain-Barré có đặc điểm là liệt đi lên, có bất thường về cảm giác và tăng protein trong dịch não tủy. Biến thể Miller-Fisher của hội chứng Guillain-Barré với liệt đi xuống có thể khó phân biệt. Các tình trạng khác giống ngộ độc C.botulinum gồm bệnh bại liệt, liệt do ve, hội chứng bụng cấp, viêm hầu họng, tai biến mạch máu não, ngộ độc nấm, thuốc hoặc hóa chất.

Tìm thấy độc tố trong huyết thanh bằng xét nghiệm sinh học trên chuột là kết qủa xác định nhưng test này có thể âm tính, đặc biệt ở thể qua vết thương và ở trẻ nhỏ. Chỉ có thể xác định được bằng xét nghiệm labô đặc biệt mới có thể nhận biết được. Tìm thấy độc tố hoặc vi khuẩn trong dịch nôn, dịch dạ dày hay trong phân chỉ là giả định vì rất hiếm khi mang vi khuẩn trong ruột, phân lập được vi khuẩn trông thực phẩm mà không có độc tố là không đủ để chẩn đoán. Nuôi cấy từ các vết thương để tìm vi khuẩn là mơ hồ. Test edrophonium chlorua (Tensilon) tìm nhược cơ nặng có thể là dương tính giả trong ngộ độc C.botulinum nhưng thường ít nguy hiểm. Tốc độ dẫn truyền của dây thần kinh bình thường nhưng trên điện cơ đồ điện thế hoạt động bị giảm khi kích thích trên tối đa và biến đổi dễ dàng nhận thấy sau kích thích nhắc lại với tần số cao. Ghi điện cơ sợi đơn có thể có ích. Đếm bạch cầu và làm tốc độ lắng máu cho kết qủa bình thường.

ĐIỀU TRỊ. Cần cho bệnh nhân nhập viện và theo dõi chặt chẽ cả về lâm sàng, đo theo dõi chặt phế dung, oxy máu và khí máu động mạch để xác định suy hô hấp. Cần đặt nội khí quản và cho thở máy khi xác định chắc chắn dung tích sống dưới 30% đặc biệt khi liệt tăng nhanh và thiếu oxy máu kèm tăng thán khí tuyệt đối hoặc tương đối. Đo liên tục áp lực thở vào tối đa có thể có lợi trong xác định suy hô hấp.

Trong thể bệnh qua thức ăn, kháng độc tố ngựa tam liên (typ A,B và E) có thể cho dùng ngay càng sớm càng tốt sau khi lấy bệnh phẩm để gửi đi xét nghiệm. Xác định chẩn đoán bằng labô, có thể phải mất vài ngày, là không cần thiết trước khi bắt đầu điều trị. Sau khi thử xem có bị qúa mẫn với huyết thanh ngựa, cho dùng hai chai nhỏ, có thể cả hai đều tiêm tĩnh mạch hoặc một tiêm tĩnh mạch, một tiêm bắp, có thể nhắc lại liều sau 2 đến 4 giờ. Sốc phản vệ và bệnh huyết thanh là nguy cơ gắn liền với việc sử dụng huyết thanh ngựa, có thể phải điều trị giải cảm ứng. Nếu không có liệt ruột có thể dùng thuốc xổ hoặc thụt để lấy ra độc tố, dùng thuốc gây nôn hay rửa dạ dày cũng được chỉ định nếu thời gian tiêu hóa mới còn ngắn như mới sau vài giờ. Dùng kháng sinh để loại trừ nguồn bệnh thể ruột gây tiết độc tố tiếp tục và guanidine hydrochlorid và các thuốc khác để làm giảm liệt là không có ý nghĩa, Ở Hoa Kỳ, kháng độc tố và xử trí lâm sàng kèm xác định labô có thể có bất kỳ lúc nào bằng cách gọi điện thoại đến các Vụ bảo vệ sức khỏe quốc gia hoặc các

https://tieulun.hopto.org

Trung tâm kiểm soát bệnh tật.

Điều trị ngộ độc C.botulinum ở trẻ nhỏ đòi hỏi có chăm sóc hỗ trợ, cả kháng độc tố ngựa lẫn kháng sinh đều không đủ có giá trị và tác dụng của globulin miễn dịch của người với C.botulinum, một chế phẩm đang thử nghiệm, vẫn còn đang được nghiên cứu đánh giá. Trong thể bệnh qua vết thương đã dùng kháng độc tố ngựa. Vết thương cần được rửa kỹ và dùng một kháng sinh như penicillin để loại trừ C.botulinum ra khỏi vết thương, tuy nhiên ích lợi của việc này còn chưa được chứng minh rõ, kết qủa nuôi cấy từ vết thương sẽ hướng dẫn việc dùng tiếp các kháng sinh khác.

TIÊN LƯỢNG. Typ A của bệnh là thể bệnh thường nặng hơn typ B và có tỷ lệ tử vong cao hơn ở người trên 60 tuổi. Nhờ tiến bộ trong điều trị hô hấp và chăm sóc tích cực nên tỷ lệ trường hợp tử vong trong bệnh thể qua thức ăn đã giảm xuống còn khoảng 7,5% và là thấp trong thể bệnh ở trẻ nhỏ. Hỗ trợ hô hấp nhân tạo có thể cần trong vài tháng đối với trường hợp nặng. Một số bệnh nhân bị yếu cơ một thời gian và rối loạn các chức năng tự động tới một năm sau bệnh.

LIỆU PHÁP ĐỘC TỐ BOTULINUM. Độc tố botulinum được dùng để điều trị đối với lác, co thắt mi và các rối loạn trương lực khác, có biểu hiện hiệu qủa và an toàn.

35. HOẠI THƯ SINH HƠI VÀ NHỮNG NHIỄM TRÙNG KHÁC DO CLOSTRIDIA

ĐỊNH NGHĨA

Những vi khuẩn thuộc giống *Clostridium* nhất thiết phải là khuẩn kỵ khí, gram dương, tạo nha bào và có ở mọi nơi trong thiên nhiên. Người ta đã nhận biết được trên 60 chủng loại Clostridium, trong đó nhiều loại nói chung được coi là khuẩn hoại sinh. Một số loại gây bệnh cho người và súc vật, đặc biệt trong những điều kiện thế năng khử oxy bị giảm sút. Các loại khuẩn này gây ra những nhiễm khuẩn kể từ ô nhiễm vết thương khu trú đến bệnh lan tràn toàn thân. Bốn loại bệnh chính do Clostridia gây ra gồm có: đường ruột, nhiễm khuẩn mô sâu làm mủ, nhiễm khuẩn da và mô mềm, và vi khuẩn huyết (xem bảng 35-1). Các độc tố có vai trò chính trong một số hội chứng này.

Bảng 35-1. Phân loại các bệnh do Clostridia khác gây nên:

Các hội chứng đường ruột
A. Nhiễm độc thức ăn
B. Viêm tiểu tràng hoại tử
C. Viêm ruột kết do dùng kháng sinh
Các nhiễm khuẩn mô sâu làm mủ
A. Các nhiễm khuẩn do vi khuẩn hỗn hợp
B. Chỉ phân lập được vi khuẩn
Các nhiễm khuẩn da và mô mềm
A. Lây nhiễm đơn thuần
B. Nhiễm khuẩn tại chỗ không có dấu hiệu toàn thân
C. Viêm mô tế bào dưới da và viêm cân lan rộng
D. Hoại tử cơ
Vi khuẩn huyết
A. Vi khuẩn huyết nhất thời
B. Nhiễm trùng huyết

BỆNH CĂN

Ở người, bình thường Clostridia ở các đường dạ dày-ruột và sinh dục của nữ, tuy nhiên đôi khi có thể phân lập được ở da hoặc miệng. Cũng như những vi khuẩn kỵ khí khác, Clostridia hoàn toàn chịu được môi trường có không khí. Trong số loại khuẩn thuộc giống *Clostridium*, ít nhất có 30 loại đã được phân lập từ nhiễm khuẩn ở người. Clostridia có đặc điểm sinh nhiều hơi ở môi trường nhân tạo và tạo thành nha bào giai đoạn gần cuối. *C.perfringens*, một trong những loại quan trọng nhất, có nang bọc, không di động và ít khi hình thành nha bào trong môi trường nhân tạo; nha bào thường có thể bị hủy diệt bằng đun sôi. *C.tetani* và *C.botulinum* theo trình tự được bàn đến trong các chương riêng.

Clostridia có mặt trong khuẩn chí bình thường của ruột kết với mức độ tập trung từ 10^9 đến 10^{10} trong

https://tieulun.hopto.org

một gam. Trong số 30 loại hoặc hơn bình thường có khuẩn lạc ở người, thường thấy nhất là *C.ramosum*, sau tới C.perfringens. Những loại này có phổ biến ở đất, độ tập trung có tới 10^4/gam. Clostridia là khuẩn Gram-dương, nhưng trong những tiêu bản lâm sàng hoặc mẫu nuôi cấy ở kỳ dừng sinh sản, ta lại thấy nhiều loại thành Gram-âm. Bởi vậy khi nhuộm Gram vi khuẩn nuôi cấy hoặc tiêu bản lâm sàng cần phải dẫn giải hết sức cẩn thận.

C.perfringens là loại clostridium thường gặp nhất trong các loại phân lập được từ các nhiễm khuẩn mô và vi khuẩn huyết, tiếp sau là *C.novyi* và *C.septicum*. Trong hạng mục các nhiễm khuẩn đường ruột, *C.difficile* là một nguyên nhân quan trọng của viêm ruột kết do dùng kháng sinh, còn C.perfringens là nhân tố gắn liền với nhiễm độc thức ăn và viêm tiểu tràng hoại tử.

BỆNH SINH

Mặc dù có nhiều vết thương chấn thương nặng phân lập được các loại Clostridia, nhiễm khuẩn nặng do những khuẩn này có tỷ lệ thấp. Để phát triển thành nhiễm khuẩn nặng, cần thiết phải có mô hoại tử và một thế năng khử ôxy-hóa thấp. Để có thể phát triển tối ưu, C.perfringens cần đến khoảng 14 acid amin và thêm 6 hay 7 yếu tố sinh trưởng. Những chất nuôi dưỡng này tập trung không đáng kể ở các dịch thể của người bình thường, nhưng lại có nhiều hơn trong mô hoại tử. Khi C.perfringens phát triển trong mô hoại tử, độc tố vi khuẩn tiết ra làm thương tổn một vùng tổ chức giúp cho sự sinh trưởng dần tiến được. Ngược lại, khi chỉ có một ít vi khuẩn lọt được vào dòng máu từ một khuyết tật nhỏ ở thành ruột, vi khuẩn không có cơ hội tăng sinh nảy nở nhanh, vì môi trường phát triển lại là máu, thiếu một số tương đối acid amin và yếu tố sinh trưởng. Bởi vậy, ở một bệnh nhân không có mô hoại tử, vi khuẩn huyết thường nhẹ.

C.perfringens có 17 yếu tố có thể độc hại, trong đó có 12 độc tố mô và độc tố đường ruột. C.perfringens đã được phân chia thành năm typ (từ A đến E) trên cơ sở bốn độc tố chính: alpha, beta, epsilon và iota. Độc tố alpha là một men photpholipaza C (lecithinase), nó tách lecithin ra thành phosphorylcholine và diglyceride. Độc tố alpha là nhân tố gây ra hoại thư sinh hơi, nó có đặc tính gây huyết tán, phá hủy tiểu cầu và bạch cầu đa nhân, và làm mao mạch thương tổn lan rộng. Dem tiêm tĩnh mạch độc tố này sẽ gây nên hiện tượng huyết tán nội mạch ồ ạt và thương tổn ti lạp thể gan. Độc tố alpha có thể có vai trò quan trọng trong khởi đầu nhiễm khuẩn cơ và nhiễm khuẩn cơ này có thể phát triển tới hoại thư sinh hơi. Trên thực nghiệm, đậm độ độc tố alpha có trong dịch cấy khuẩn càng cao thì liều lượng C.perfringens phải có để gây ra được nhiễm khuẩn càng nhỏ. Tác dụng bảo vệ của thanh huyết kháng khuẩn (antiserum) tỷ lệ thuận trực tiếp với hàm lượng kháng độc tố alpha. Các độc tố beta, epsilon và iota cũng được biết là có đặc tính làm tăng tính thấm mao mạch.

C.difficile sinh ra hai độc tố chính, mang tên là độc tố A và độc tố B. Độc tố B là một độc tố tế bào và là độc tố dùng đo độ nhậy cảm của mô trong hệ thống cấy thử nghiệm, hệ thống này được dùng như tiêu chuẩn vàng trong nhiều labo lâm sàng để chẩn đoán ỉa chảy do dùng kháng sinh. Độc tố A là một độc tố đường ruột, được cho là có một vai trò quan trọng trong nguyên nhân gây ra ỉa chảy nhưng đo lường nó không đáng tin cậy trong các thử nghiệm thông dụng rộng rãi hiện nay. Bệnh ỉa chảy do C.difficile gây nên có độc tố làm trung gian. Lý giải về bệnh sinh của bệnh này, người ta đã tập trung nhấn mạnh vào hiện tượng C.difficile phát triển qúa nhanh trong khi thuốc kháng sinh triệt hãm khuẩn chí của ruột bình thường. Cơ chế có lẽ phức tạp hơn nữa, bởi vì nhiều loại kháng sinh gây ra bệnh này cũng có tác dụng chống C.difficile hiệu qủa như đối với các vi khuẩn đường ruột khác, và nhiều bệnh nhân đường ruột nhiễm khuẩn lạc C.difficile lại vẫn không bị ỉa chảy. Những nét đặc biệt cần bàn trong bệnh sinh của bệnh này là những cơ chế sản sinh độc tố và tác động qua lại của C.difficile với những loại khuẩn khác ở ruột. Một số kháng sinh thực sự có thể làm cho vi khuẩn sinh ra độc tố. Ngược lại, các loại khuẩn khác trong khuẩn chí lại có thể kìm hãm hoặc ức chế sự sinh sản độc tố. Ví dụ, *C.sordelli* vô hiệu hóa được độc tố tế bào B trong ống nghiệm. Ngoài ra, khi các kháng sinh loại trừ càng nhiều vi khuẩn đường ruột nhậy cảm với thuốc thì càng nhiều vi khuẩn kháng thuốc có thể sản sinh ra các men như Beta - Lactamaza có thể khử hoạt tính của thuốc kháng sinh và tạo thuận cho C.difficile phát triển.

https://tieulun.hopto.org

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Những bệnh đường ruột.

NHIỄM ĐỘC THỨC ĂN. *C.perfringens* đứng hàng thứ hai hoặc ba trong những nguyên nhân hay gây nhiễm độc thức ăn nhất ở Hoa Kỳ. Thông thường bệnh phát sinh do có vấn đề trong việc giữ thức ăn nguội và lưu trữ cả khối lượng lớn thức ăn nấu chín. Nguồn thực phẩm chủ yếu hay bị dính phải là thịt, các thành phẩm làm bằng thịt, và gia cầm. Nói chung, thịt liên can đã được đun nấu, để nguội đi, rồi ngày hôm sau lại đem ra hâm lại. Những chủng của C.perfringens đã xâm nhập miếng thịt từ trước nay xoay xở để tồn tại sống qua khỏi lần nấu đầu. Trong khi hâm nóng lại, vi khuẩn hình thành bào tử và sản sinh. Bệnh có tỷ lệ cơn bột phát cao tới 70%. Triệu chứng nhiễm độc thức ăn do các chủng typ A bắt đầu phát triển từ 8 đến 24 giờ sau khi ăn phải thức ăn đã bị ô nhiễm nặng. Những triệu chứng chủ yếu là đau vùng thượng vị, buồn nôn và ỉa chảy trong khoảng thời gian 12 đến 24 giờ. Sốt và nôn không thường có. Thông thường các triệu chứng kéo dài không tới 24 giờ. Gây ra ỉa chảy là do một loại độc tố đường ruột có protein kém chịu nhiệt. Độc tố đường ruột ức chế vận chuyển glucoza, làm thương tổn biểu mô ruột và làm thất thoát protein vào lòng ruột.

VIÊM TIỂU TRÀNG HOẠI TỬ. Viêm tiểu tràng hoại tử (Pigbel), do những chủng typ C của C.perfringens gây nên, đã là nguyên nhân làm ruột non bị hoại tử và chết người, xảy ra ở trẻ em và người lớn sau một bữa tiệc ở New Guinea. Một bệnh tương tự, darmbrand, đã phát thành dịch ở Đức sau Đại chiến thế giới lần thứ hai và cũng đã có báo cáo về dịch bệnh ở một trại tị nạn trên biên giới Thái-Campuchia. Những nét lâm sàng đặc thù gồm có đau bụng cấp, ỉa chảy có lẫn máu, nôn, choáng và viêm phúc mạc. Tỷ lệ bệnh nhân chết là 40%. Về giải phẫu bệnh, đây là một qúa trình loét cấp, hạn chế chỉ ở ruột non. Niêm mạc bị tách rời khỏi lớp dưới niêm mạc, hình thành những mảng bóc trần lớn. Có màng giả là thông thường, hình thành từ biểu mô bị tróc bong ra, và hơi có thể luồn lọt vào lớp dưới niêm mạc. Nguồn vi khuẩn có thể từ khuẩn chí đường ruột của bản thân bệnh nhân, vì lấy thịt lợn bệnh nhân đã ăn vào còn sót lại đem cấy khuẩn thì kết qủa lại không đương tính. Dùng kháng độc tố chống độc tố B của C.perfringens đã có lợi ích đáng kể trong việc thay đổi qúa trình diễn biến của bệnh, và trong một đợt thử nghiệm quy mô lớn, dùng biến độc tố beta của C.perfringens tạo miễn dịch đã giúp trẻ em phòng vệ được đối với bệnh.

VIÊM ĐẠI TRÀNG RUỘT KẾT DO DÙNG KHÁNG SINH. Những chủng của C.difficile sản sinh ra các độc tố có thể phát hiện thấy ở phân đã được định dạng là nguyên nhân chính gây ra viêm ruột kết ở bệnh nhân ỉa chảy do dùng kháng sinh. Để chẩn đoán loại viêm ruột kết này, phải không phát hiện ra được một nguyên nhân nào khác gây ỉa chảy và khởi đầu các triệu chứng phải xảy ra hoặc trong thời gian đang dùng thuốc kháng sinh, hoặc trong vòng 4 tuần sau khi đã ngừng thuốc có liên quan. Bất kỳ một thuốc kháng sinh nào thực chất cũng có thể gây ra hội chứng này, và ngay cả Metronidazole và Vancomycin, thuốc dùng để điều trị bệnh này, cũng được coi là nhân tố căn nguyên trong một số trường hợp. Trên cơ sở kinh nghiệm sử dụng, Clindamycin, thuốc kháng sinh đã được mô tả đầu tiên là nguyên nhân gây ra bệnh này, cũng là loại kháng sinh nguyên nhân thường gặp nhất. Nhưng từ khi ở Hoa Kỳ người ta hay kê đơn các kháng sinh khác hơn là Clindamycin thì hiện nay Cephalosporins là những kháng sinh phổ biến thường hay gây ra viêm ruột non - ruột kết do C.difficile nhất, sau đó là Penicillin các loại.

Dựa trên trạng thái thương tổn của ruột kết, có thể chia ỉa chảy do dùng kháng sinh ra làm 4 loại: (1) niêm mạc ruột kết bình thường, (2) ban đỏ và phù nề nhẹ, (3) niêm mạc nổi hạt, bở mủn hoặc xuất huyết, và (4) có hình thành màng giả. Ở phần lớn bệnh nhân ỉa chảy do kháng sinh, ruột kết có niêm mạc bình thường, ban đỏ chỉ tối thiểu cùng phù nề nhẹ. Đôi khi ruột kết viêm nặng hơn với đặc điểm niêm mạc nổi hạt, bở mủn hoặc xuất huyết. Thử nghiệm phân ở những bệnh nhân này có thể cho thấy rất nhiều hồng cầu và một số bạch cầu. Sinh thiết cho thấy phù nề dưới biểu mô cùng với sự thâm nhập của tế bào tròn và lá chính (lamina propria) và những tụ điểm hồng cầu thoát khỏi mạch. Độc tố tế bào B của C.difficile đã được tìm thấy trong phân của khoảng 15 đến 46% số bệnh nhân ba loại đầu, điều này gợi ý là trong bệnh sinh của ỉa chảy do dùng kháng sinh có hoặc toxin A hoặc những

https://tieulun.hopto.org

nhân tố khác. Viêm ruột kết do dùng kháng sinh mà nhân tố gây bệnh là C.difficile có hình thái đặc thù nhất là viêm ruột kết thể màng giả. Trên 95% số bệnh nhân có tài liệu minh chứng là viêm ruột kết thể màng giả cho thấy những mảng xuất tiết, lốm đốm, nổi cao từng khoảng cách quãng hoặc thấy niêm mạc phù nề xung huyết. Khi bệnh ở giai đoạn sau muộn, những mảng này có thể to rộng ra, nối liền với nhau trên những đoạn ruột lớn. Về lâm sàng, viêm ruột kết thể màng giả do dùng kháng sinh có nhiều hình ảnh khác nhau. Nét chung là ỉa chảy, thường đi ra nhiều nước và không có nhiều máu hoặc nhầy. Phần lớn bệnh nhân có đau quặn bụng và nhạy cảm đau, sốt và bạch cầu tăng. Tuy nhiên, các triệu chứng có thể thay đổi khác nhau khá nhiều. Ở một đầu của phổ triệu chứng là những bệnh nhân bị ỉa chảy quấy rầy nhưng không có triệu chứng hoặc dấu hiệu toàn thân, còn ở đầu kia của phổ bệnh nhân có hiện tượng nhiễm độc toàn thân nặng, sốt cao tới 40 hoặc 40,6^{O}C (104 hoặc 105 F) và xét nghiệm máu ngoại vi cho kết qủa bạch cầu tăng cao tới 50.000/microlit. Xét nghiệm phân hay phát hiện thấy có bạch cầu. Không có điều trị đặc hiệu, diễn biến của bệnh rất khác nhau. Ở một số bệnh nhân, các triệu chứng hết nhanh sau khi ngừng dùng thuốc, còn ở một số bệnh nhân khác, ỉa chảy khối lượng nhiều kéo dài tới 8 tuần, dẫn tới hậu qủa giảm albumin huyết và mất cân bằng điện giải. Đã có thông báo về những bệnh nhân bị nặng với chứng ruột kết to nhiễm độc và thủng ruột kết. Trong số mắc bệnh nặng, tỷ lệ tử vong có thể cao tới 30%, còn phần lớn bệnh nhân có rất ít triệu chứng thì chỉ ngừng dùng kháng sinh là bệnh khắc hết. Ở đa số bệnh nhân, triệu chứng bệnh bắt đầu khoảng 4-10 ngày sau khi bắt đầu điều trị kháng sinh. Tuy nhiên, ở khoảng 25% số bệnh nhân không có triệu chứng xuất hiện cho tới khi ngừng dùng loại kháng sinh liên quan, thậm chí tới 4 tuần sau nữa. Một số ca đã được thông báo bệnh xuất hiện chỉ ít giờ sau khi bắt đầu điều trị kháng sinh hoặc chỉ sau một liều kháng sinh duy nhất dùng với mục đích dự phòng cho phẫu thuật.

Chẩn đoán bệnh nhân mắc viêm ruột kết màng giả phải có xét nghiệm phân tìm độc tố tế bào của C.difficile. Tuy nhiên xét nghiệm có thể dùng được, nhưng cấy mô là nghiệm pháp thiết thực và nhậy hơn cả. Làm thử nghiệm bằng cách ủ dịch lọc của phân cùng với tế bào mô cấy và theo dõi tác động gây bệnh đối với tế bào, tác động này có thể bị kháng độc tố chống C.sordelli (loại khuẩn này có phản ứng chéo với C.difficile nhưng không gây ra viêm ruột kết màng giả) hoặc chống C.difficile làm vô hiệu hóa. Phương pháp nội soi, tuy dùng có ích để khẳng định là có viêm ruột kết màng giả, nhưng không giúp khẳng định được căn nguyên bệnh và phải dành phương pháp này cho những biểu hiện bệnh nghiêm trọng hơn để làm chẩn đoán loại trừ. Tách riêng C.difficile từ môi trường nuôi cấy phân là một việc khó, và lại C.difficile có thể hiện diện như là một thành phần trong khuẩn chí bình thường ở những bệnh nhân không có triệu chứng bệnh, đặc biệt là ở trẻ nhỏ.

Nhiễm khuẩn mô sâu làm mủ. Từ những bệnh làm mủ khác nhau, người ta hay tìm thấy Clostridia cùng với những vi khuẩn kỵ khí và ưa khí khác, nhưng cũng có thể chỉ thấy riêng chúng tách biệt. Những trạng thái bệnh này có hiện tượng viêm tại chỗ nặng nhưng thường không có dấu hiệu toàn thân do độc tố Clostridia. Những nhiễm khuẩn này bao gồm nhiễm khuẩn trong ổ bụng, viêm mủ màng phổi, áp xe hố chậu, áp xe dưới da, cóng lạnh có hoại thư sinh hơi, mỏm cụt nhiễm khuẩn ở người cụt chi, áp xe não, áp xe tiền liệt tuyến, áp xe quanh hậu môn, viêm kết mạc, cacxinôm tế bào thận nhiễm khuẩn và mảnh ghép động mạch chủ bị nhiễm khuẩn.

Đã phân lập được Clostridia trong khoảng xấp xỉ 2/3 số bệnh nhân có nhiễm khuẩn ổ bụng do thủng ruột. *C.ramosum, C.perfringens, và C.bifermentans* là mấy loại thường hay phân lập được nhất. Các loại Clostridia có mặt không ảnh hưởng gì đến biểu hiện lâm sàng hoặc hậu qủa kết thúc sau này của những nhiễm khuẩn này.

Một mối liên kết đã hình thành giữa tính chất ác tính và C.septicum phân lập được trong trường hợp không có vết thương sâu ô nhiễm nặng do chấn thương. Nơi chủ yếu cho những trường hợp ác tính này là đường dạ dày-ruột, đặc biệt là ruột kết. Người ta cũng đã lưu ý đến một sự kết hợp với bệnh bạch cầu hoặc với những u rắn chắc khác. Một số trong những bệnh nhân này đến với tình trạng nhiễm vi khuẩn C.septicum huyết và có một diễn biến lâm

https://tieulun.hopto.org

sàng rất nhanh (bàn luận đến ở dưới). Những bệnh nhân khác có nhiễm khuẩn làm mủ khu trú trong ổ bụng hoặc thành bụng mà không có vi khuẩn huyết. Có thể đúng là nhiễm khuẩn ở đây đã phát sinh từ một lỗ thủng thầm lặng dẫn đến hình thành áp xe trong ổ bụng.

Clostridia đã phân lập được từ những nhiễm khuẩn làm mủ ở đường sinh dục nữ, đặc biệt là ở vòi - buồng trứng và áp xe trong khung chậu. C. perfringens đã là loại khuẩn liên quan chủ yếu. Phần lớn những ca nhiễm khuẩn này làm mủ nhẹ và không có dấu hiệu chứng tỏ là có hoại thư dạ con. Có báo cáo cho biết là đã phân lập được C.perfringens ở 20% những túi mật bệnh lý trong khi mổ. Có một hội chứng lâm sàng là viêm túi mật khí thũng, nguyên nhân do các loại clostridia gây nên. Bệnh chiếm tỷ lệ tối thiểu là 50% số ca. Ở hội chứng này có hiện tượng sinh hơi trong các nhánh đường mật và trong thành túi mật. Hội chứng này thường hay thấy nhất ở bệnh nhân đái tháo đường. Tuy tỷ lệ tử vong ở bệnh này cao hơn so với những thể viêm túi mật khác thường gặp, nhưng không có gì chứng tỏ là có hoại tử cơ.

Clostridia ở trong số nhiều loại vi khuẩn phát hiện thấy trong dịch mủ màng phổi hoặc phân lập được bằng hút mủ áp xe phổi qua khí quản. Trên lâm sàng không có biểu hiện đầu mối nào để xác định sự có mặt của Clostridia (được coi là đối lập với các vi khuẩn khác) trong các nhiễm khuẩn này. Đã có báo cáo C.perfringens là một nguyên nhân của mủ màng phổi phát sinh từ phế viêm do hít phải, nghẽn mạch phổi và nhồi máu. Tuy nhiên, đa số ca tràn mủ màng phổi do clostridia là thứ phát sau chấn thương.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm. Các nhiễm khuẩn vết thương chấn thương do clostridia đã được miêu tả thành nhiều loại khác nhau: ô nhiễm đơn giản, viêm mô dưới da kỵ khí, viêm cân có hoặc không có biểu hiện toàn thân, và viêm hoại tử cơ kỵ khí.

LÂY NHIỄM ĐƠN GIẢN. Clostridia thông thường hay cấy được nhất từ những vết thương không có dấu hiệu lâm sàng của nhiễm trùng huyết. 30% vết thương chiến tranh có thể bị nhiễm khuẩn clostridia mà không có dấu hiệu làm mủ, và 16% vết thương xuyên thấu bụng cấy khuẩn có clostridia mặc dù đã có điều trị Cephalothin và Kanamycin. Ở những ca chấn thương, clostridia tách lập được đều có mức độ hay gặp như nhau, dù là vết thương làm mủ hay vết thương liền tốt. Trên cơ sở những phát hiện này, chẩn đoán nhiễm khuẩn clostridia phải dựa trên lâm sàng hơn là trên vi khuẩn học.

NHIỄM KHUẨN DA VÀ MÔ MỀM KHU TRÚ, KHÔNG CÓ DẤU HIỆN TOÀN THÂN. Trạng thái bệnh lý này từ khởi đầu đã được quy vào là *viêm mô tế bào kỵ khí*. Đó là một nhiễm khuẩn khu trú ở da và mô mềm gây nên do clostridia thuần loại hay hỗn hợp. Không có dấu hiệu nhiễm độc toàn thân, tuy ở tại chỗ nhiễm khuẩn có thể lan tỏa, gây hoại tử. Những nhiễm khuẩn này có khuynh hướng diễn biến tương đối trầm lặng, và lan tỏa chậm ra vùng lân cận. Các nhiễm khuẩn khu trú có khuynh hướng tương đối không đau và sưng nề. Có lẽ vì không có phù nề nên hơi giới hạn trong vết thương và mô ngay sát quanh vùng khám có thể thấy rõ hơn là trong hoại thư sinh hơi. Ở những nhiễm khuẩn khu trú này không bao giờ thấy có hơi nội cơ. Viêm mô tế bào, áp xe quanh trực tràng, và loét bàn chân ở người đái tháo đường là những nhiễm khuẩn điển hình có thể phân lập được clostridia. Nếu điều trị không thích đáng đầy đủ, những nhiễm khuẩn khu trú này phát triển rộng qua mô dưới da và các lớp cân để thâm nhập vào cơ, và có thể gây thành bệnh toàn thân nặng với những dấu hiệu nhiễm độc máu.

Một thể viêm cơ làm mủ khu trú đã được miêu tả ở những người nghiện heroin. Ở những bệnh nhân này có đau tại chỗ và nhạy cảm đau ở từng vùng riêng (đặc biệt ở đùi và cẳng tay), tiếp sau là dấu hiệu chuyển sóng và lạo sạo xuất hiện đòi hỏi cần phải mổ dẫn lưu thoát dịch. Nét lạ ở những nhiễm khuẩn này là nhiễm khuẩn vẫn giữ tính chất khu trú tại chỗ, không có dấu hiệu toàn thân của nhiễm độc huyết. Hơn nữa, những vùng khu trú tại chỗ này không nhất thiết phải là chỗ có chấn thương hay là chỗ có tiêm heroin. Về tổ chức bệnh học, có những áp xe dưới da, viêm cơ làm mủ, và viêm cân, từ những ổ nhiễm khuẩn này clostridia đã được tách cấy thuần chủng (pure culture); đôi khi đã phát hiện được nhiễm khuẩn hỗn hợp cả vi khuẩn ưa khí lẫn kỵ khí.

https://tieulun.hopto.org

VIÊM MÔ TẾ BÀO VÀ VIÊM CÂN LAN RỘNG CÓ NHIỄM ĐỘC TOÀN THÂN. Đây là trường hợp viêm mô tế bào và viêm cân lan tỏa rộng, nhưng không có hoại tử cơ, và chỉ thấy có viêm nhẹ ở cơ. Những bệnh nhân này đến với một hội chứng có khởi phát đột ngột và diễn biến nhanh chóng qua các lớp cân trong ít giờ. Khi mủ và hơi đã có ở mô mềm và nhiễm độc huyết đã tràn ngập mạnh mẽ, nhiễm khuẩn nhanh chóng dẫn đến tử vong. Khám thực thể thấy có lạo xạo dưới da nhưng tại chỗ chỉ đau ít. Ở đây không có gì chứng tỏ được là phẫu thuật có giá trị, vì không có những vùng mô thương tổn ranh giới tách biệt rõ khả dĩ có thể mổ cắt bỏ như có thể có trong trường hợp hoại tử cơ. Tuy nhiên, vẫn phải rạch mở vùng thương tổn, vì trong trường hợp viêm cân phát triển nhanh nó vẫn là nền tảng của điều trị. Thương tổn tại chỗ đầu tiên có thể hoàn toàn vô hại và phát sinh từ một vùng có u hoặc một nhiễm khuẩn khác mà không phải từ bị thương. Tác hại của nhiễm độc toàn thân là huyết tán và thương tổn màng mao mạch. Thông thường loại nhiễm khuẩn này đều dẫn đến tử vong trong vòng 48 giờ mặc dù có điều trị tập trung tích cực, gồm cả kháng độc tố (antitoxin) và tiêm truyền thay thế. Hội chứng này thường gặp nhất ở bệnh nhân bị cácxinôm, đặc biệt ở ruột xích ma và manh tràng. có thể đúng là u xâm lấn tới cân và chất chứa trong ruột kết rò rỉ vào thành bụng. Những bệnh nhân này đến với tình trạng nhiễm độc cực nặng và đôi khi có dấu hiệu lạo xạo khắp người. Hội chứng này phân biệt với viêm cân hoại tử do những vi khuẩn khác gây nên ở ba điểm: (1) chết nhanh, (2) xâm lấn mô nhanh chóng, và (3) những tác hại toàn thân của độc tố với nét điển hình là huyết tán ồ ạt.

VIÊM HOẠI TỬ CƠ DO CLOSTRIDIA (HOẠI THƯ SINH HƠI). Viêm hoại tử cơ do clostridia xảy ra khi vi khuẩn xâm lấn vào cơ lành từ cơ hoặc mô mềm sát cạnh bị chấn thương. Nhiễm khuẩn bắt nguồn từ một vết thương ô nhiễm clostridia. Mặc dù có sự kiện là trên 30% các vết thương sâu ô nhiễm clostridia, tỷ lệ viêm hoại tử cơ do clostridia vẫn hoàn toàn rất thấp. Những nhiễm khuẩn loại này xảy ra trong khung cảnh môi trường quân sự hoặc dân sự. Một nhân tố thiết yếu trong căn nguyên của hoại thư sinh hơi là yếu tố chấn thương, đặc biệt trường hợp những vết thương sâu có rách nát cơ. Viêm hoại tử cơ do clostridia tương đối hiếm sau những vết thương xuyên đơn giản do đạn thẳng không làm gẫy nát xương và tương đối thường xảy ra ở những vết thương do mảnh đạn pháo, đặc biệt có khi có thương tổn các cơ trong sâu. Ở dân sự, hoại thư sinh hơi có thể xảy ra sau tai nạn chấn thương, phẫu thuật hoặc tiêm bắp thịt. Không nhất thiết phải là chấn thương nặng, tuy nhiên vết thương phải sâu, có hoại tử và không có sự thông thoáng với bề mặt bên ngoài.

Thời kỳ ủ bệnh của hoại thư sinh hơi thường ngắn: hầu như bao giờ cũng ít hơn 3 ngày và thường chỉ trong vòng 24 giờ. 80% số ca do C.perfringens gây ra, hầu hết số còn lại là do *C.novyi, C.septicum* và *C.histolyticum.* Trong trường hợp điển hình, hoại thư sinh hơi khởi đầu bằng triệu chứng đau xuất hiện đột ngột ở vùng vết thương, triệu chứng này giúp phân biệt với viêm mô lan rộng. Một khi thành định rồi, đau ngày càng thêm nặng nhưng vẫn khu trú tại vùng nhiễm khuẩn, và lan rộng theo sự lan rộng của nhiễm khuẩn. Sớm ngay sau khi đau phát triển, sưng nề tại chỗ xuất hiện, kèm theo vết thương chảy dịch rỉ loãng hay có lẫn máu. Ở những bệnh nhân này thường hay có chứng mạch nhanh rõ rệt, nhưng nhiệt độ có thể chỉ tăng chút ít. Thường ở giai đoạn sớm này, triệu chứng không rõ ràng và có thể là hoàn toàn chưa thấy có. Có thể phát hiện thấy dịch rỉ ở vết thương có sủi bọt. Da căng, trắng bệch, hay có nổi vân xanh, và lạnh hơn bình thường. Các triệu chứng diễn biến nhanh chóng: sưng nề và nhiễm độc huyết tăng, và vết thương chảy nhiều mủ thành dịch có mùi ngòn ngọt đặc biệt. Lấy dịch rỉ của vết thương nhuộm Gram cho thấy nhiều vi khuẩn hình que Gram dương cùng với tương đối ít tế bào viêm.

Trên bàn mổ, cơ có thể tái nhợt vì phù nề, nhưng không co rút khi thử bằng dao mổ. Khi tách cắt, cơ đỏ sậm, không còn sự sống và có thể biến thành mầu đen, nát bở và hoại thư. Cần thiết xác định sớm chẩn đoán, tốt hơn hết là bằng phiến cắt sinh thiết cơ đông lạnh.

Mặc dù huyết áp thấp, suy thận, và hay có cả dấu hiệu lạo xạo toàn thân, bệnh nhân bị viêm hoại tử cơ hay có một nhận biết tỉnh táo hơn về sự vật quanh mình tới lúc trước khi chết là lúc bệnh nhân rơi vào tình trạng mê sảng nhiễm độc và hôn mê. Ở những trường hợp không được điều trị, khi vết

https://tieulun.hopto.org

thương tại chỗ phát triển, da trở nên đen sạm mầu đồng thiếc: các nốt phỏng xuất hiện, trong chứa đầy dịch đỏ nâu, kèm theo là những mảng thâm đen của da hoại tử. Hơi xuất hiện ở những giai đoạn muộn, nhưng có thể không dễ thấy rõ ràng như trong viêm mô tế bào do khuẩn kỵ khí. Hiếm thấy có vàng da ở trường hợp vết thương hoại thư sinh hơi (ngược lại với các nhiễm khuẩn tử cung), và khi có vàng da xuất hiện, hầu như bao giờ cũng có hemoglobin-niệu, hemoglobin-huyết và nhiễm khuẩn huyết đi cùng. Đã có những báo cáo về viêm hoại tử cơ do clostridia mà không có nhân tố chấn thương trong bệnh sử. Những bệnh nhân này có những nốt phỏng và lạo xạo ở da: bệnh nhân đến với một biến chuyển nhanh chóng xấu đi, kể cả tình trạng hoại tử cơ, đặc biệt ở chi.

Vi khuẩn huyết và nhiễm khuẩn clostridia huyết. Hiện tượng vi khuẩn huyết thoáng qua nhất thời do clostridia là một thực thể bệnh tương đối thông thường có thể phát sinh ở bất kể một bệnh nhân nội trú nào, nhưng thường gặp nhất là ở bệnh nhân có sẵn một ổ tiền định ở đường dạ dày-ruột, đường mật hoặc ở dạ con. Sốt hết trong vòng 24-48 giờ không cần điều trị.Tuy vi khuẩn clostridia-huyết được phát hiện thấy ở những vụ sẩy hay phá thai bị nhiễm khuẩn và hay tách cấy được clostridia từ sản dịch, ở hầu hết những bệnh nhân này không có gì chứng tỏ là có nhiễm khuẩn huyết. Trong một loạt 60 bệnh nhân bị vi khuẩn clostridia-huyết, một nửa số ca có thể quy kết nguyên nhân cho một chỗ nhiễm khuẩn, còn một nửa có những bệnh hoàn toàn không liên quan, như phế viêm lao, viêm màng não hoặc viêm dạ dày-ruột lành tính. Có chuyện hay xảy ra là, trong khi chờ được kết qủa cấy máu thì bệnh nhân đã hoàn toàn bình phục và có khi đã được cho xuất viện. Bởi vậy khi cấy máu cho kết qủa clostridia dương tính, ta cần dựa trên lâm sàng mà xác định bệnh chứ không điều trị bệnh nhân đơn giản chỉ vì kết qủa cấy máu dương tính.

Là một bệnh hiếm có nhưng gần như ca nào cũng tử vong, nhiễm khuẩn clostridia-huyết xảy ra sau nhiễm khuẩn do clostridia chủ yếu ở dạ con, ruột kết hoặc đường mật. Thực thể bệnh này phải được phân biệt với vi khuẩn clostridia-huyết nhất thời, là loại bệnh thường hay xảy ra hơn nhiễm khuẩn clostridia-huyết nhiều. Phần lớn những ca nhiễm khuẩn clostridia-huyết cũng như phần lớn những ca vi khuẩn clostridia-huyết đều có nguyên nhân do *C.perfringens* gây ra. Hầu hết số còn lại là do *C.septicum, C.sordellii và C.novyi.* Ở những trung tâm bệnh viện lớn, clostridia chiếm 1 - 2,5% tổng số trường hợp cấy khuẩn dương tính.

Phần lớn số ca nhiễm khuẩn clostridia-huyết bắt nguồn từ đường sinh dục nữ sau khi sẩy phá thai bị nhiễm khuẩn. Thọc đưa một vật lạ ở ngoài vào là một sự việc thường thấy trong bệnh sử. Trong dạ con có thể còn sót lại những mô của bào thai và rau thai hoại tử cùng nội mạc tử cung bị chấn thương là những điều kiện cho phép clostridia phát triển. Chỉ có một phần nhỏ (1%) số ca sẩy thai bị nhiễm khuẩn tiếp theo lại mắc luôn nhiễm khuẩn nặng.

Ở những bệnh nhân này, hiện tượng nhiễm khuẩn, sốt và ớn lạnh bắt đầu sau khi có hành động phá thai từ 1 đến 3 ngày. Những dấu hiệu ban đầu là cảm giác khó chịu trong người, nhức đầu, đau nhiều ở các cơ, đau bụng, buồn nôn, nôn mửa, và có khi cả ỉa chảy. Hay thấy có dịch mủ đường âm đạo, mầu nâu hoặc lẫn máu. Có thể nhanh chóng phát sinh chứng giảm niệu, huyết áp hạ, vàng da và hemoglobin-niệu. Hiện tượng huyết tán thứ phát do độc tố alpha của C.perfringens làm cho da bệnh nhân có mầu đồng thiếc đặc biệt. Cũng như viêm hoại tử cơ, trạng thái tinh thần của những người bệnh đã nặng ở đây có nét đặc trưng là tỉnh táo linh hoạt hơn lên. Thăm khám tại chỗ cho thấy dịch mủ hôi thối ở cổ tử cung, có khi có lẫn cả hơi. Hay thấy rõ cả những vết rách quanh cổ tử cung hoặc lỗ thủng ở đoạn tiếp giáp ngay cổ tử cung. Nếu nhiễm khuẩn phạm tới cả lớp cơ tử cung hoặc lan tỏa tới phần phụ, bệnh nhân có nhậy cảm đau cực mạnh, che chắn bảo vệ và có thể phát hiện thấy một tụ khối ở phần phụ.

Nghiên cứu xét nghiệm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết cho thấy bạch cầu tăng và huyết tương có thể mầu hồng nhuốm màu hemoglobin. Tình trạng thiếu máu tỷ lệ cân xứng với mức độ huyết tán, và thể tích huyết cầu (hematocrit) có thể cực kỳ thấp. Tiểu cầu có thể giảm và hay có rõ hiện tượng đông máu nội mạch tràn lan. Giảm niệu hoặc vô niệu, huyết áp thấp cứ tụt dần thêm, và hiện tượng chảy máu, bầm tím da có thể phát sinh.

Clostridia có thể vào dòng máu từ đường dạ

https://tieulun.hopto.org

dày-ruột hoặc đường mật. Trường hợp này xảy ra nguyên do có thương tổn loét hoặc tắc ở ruột non hay ruột kết, một u ác tính hoại tử hoặc thâm nhiễm, phẫu thuật ở ruột, hoặc những tai biến nội tạng bụng khác nhau. Bệnh nhân có thể đến với bệnh tình sốt cấp, có những cơn gai rét và sốt, nhưng không có những dấu hiệu khác của nhiễm khuẩn tại chỗ. 50% số ca có huyết tán nội mạch. Những triệu chứng đường mật hoặc dạ dày-ruột, nếu có, có thể là đầu mối duy nhất cho hướng về bệnh căn. Kết qủa cấy máu dương tính là chỗ dựa quyết định cho chẩn đoán.

Bệnh nhân có bệnh ác tính cũng có thể nhanh chóng bị nhiễm khuẩn clostridia-huyết chết người, đặc biệt từ một ổ đường dạ dày-ruột. Trong tình huống này, loại vi khuẩn thường gặp nhất là C.septicum. Dấu hiệu và triệu chứng đặc thù gồm có sốt, mạch nhanh, huyết áp hạ, đau bụng hoặc nhạy cảm đau, buồn nôn, nôn mửa và trước khi bệnh nhân tắt thở có hôn mê. Mạch có thể nhanh qúa, không tương xứng với mức độ sốt. Huyết tán chỉ có ở khoảng 20-30% số bệnh nhân. Hội chứng này có nét đặc biệt nổi bật là bệnh nhân chết nhanh chóng, hay xảy đến trong vòng không đầy 12 giờ.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán bệnh do Clostridia chủ yếu phải dựa trước hết trên những phát hiện thấy ở lâm sàng. Vì ở nhiều vết thương đều có clostridia, nên chỉ phân lập được clostridia từ một chỗ nào đó, kể cả ở máu, cũng không nhất thiết nói lên được là bệnh nặng. Lấy dịch rỉ vết thương, mủ cổ tử cung hay nạo tử cung lấy bệnh phẩm làm phiến kính có thể cho thấy rất nhiều vi khuẩn hình que Gram dương cùng những vi khuẩn khác. Khuẩn nuôi cấy phải đặt ở môi trường chọn lọc và ủ theo cách kỵ khí để định dạng clostridia.

Trong nước tiểu bệnh nhân nhiễm khuẩn clostridia-huyết nặng có thể có protein và cặn lắng trụ, và một số bệnh nhân có thể có urê huyết nặng. Ở bệnh nhân nhiễm độc huyết nặng, hồng cầu trong máu lưu thông thấy có những biến đổi sâu sắc. Bệnh nhân bị thiếu máu do huyết tán là một dạng thiếu máu phát triển cực kỳ nhanh, đồng thời có hemoglobin-huyết, hemoglobin-niệu và bilirubin mức cao trong thanh huyết. Người ta đã miêu tả chứng hồng cầu hình cầu, chứng hồng cầu dễ vỡ tăng về mặt cơ học và thẩm thấu, chứng thực bào hồng cầu và chứng methemoglobin-huyết. Có thể thấy đông máu nội mạch tràn lan ở bệnh nhân có nhiễm khuẩn nặng. Ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng, lấy máu ngoại vi đem nhuộm Wright hoặc Gram hoặc làm phiến không nhuộm có thể cho thấy clostridia.

X quang đôi khi cung cấp một đầu mối quan trọng cho chẩn đoán như hình ảnh có hơi trong cơ, trong mô dưới da hoặc trong tử cung. Tuy nhiên phát hiện thấy có hơi không phải là dấu hiệu đặc trưng cho nhiễm khuẩn clostridia. Những vi khuẩn khác, đặc biệt là các loại kỵ khí, hỗn hợp cùng với vi khuẩn ưa khí cũng có thể sinh hơi.

Có thể xác định chẩn đoán viêm hoại tử cơ do clostridia bằng làm sinh thiết cơ phiến đông lạnh. Chẩn đoán viêm ruột kết do C.difficile được xác định bằng phát hiện thấy độc tố của C.difficile trong phân.

ĐIỀU TRỊ. Đối với nhiễm khuẩn clostridia, điều trị tốt nhất là cho Penicillin G 20 triệu đơn vị một ngày đối với người lớn. Trường hợp qúa mẫn hoặc dị ứng với Penicillin, sẽ tính đến dùng các kháng sinh khác, nhưng tất cả đều phải làm kháng sinh đồ thử hiệu lực, vì đôi khi ta cấy lập được những chủng đã kháng thuốc. Chloramphenicol, 4g/ngày, thường là một kháng sinh thay thế có hiệu qủa. Thông thường trong ống nghiệm clostridia mẫn cảm với Cefoxitin, Carbenicillin, Clindamycin, Metronidazole, Doxycycline, Minocycline, Tetracycline, các Céphalosporin thế hệ ba và Vancomycin, nhưng không phải bao giờ thử cũng đều như vậy. Đối với những nhiễm khuẩn clostridia nặng, phải làm kháng sinh đồ trước khi dùng một loại kháng sinh mà ta chưa thể biết trước về độ nhậy cảm của nó. Đối với một vết thương nhiễm clostridia đơn giản, không được dùng kháng sinh điều trị. Nhiễm khuẩn khu trú ở da và mô mềm, có thể điều trị bằng rạch rộng cắt lọc mà không dùng kháng sinh toàn thân. Cần phải dùng thuốc khi nhiễm khuẩn lan rộng vào các mô lân cận, hoặc khi bệnh nhân có sốt và những dấu hiệu toàn thân của nhiễm khuẩn huyết. Phẫu thuật là một trụ cột quan trọng trong điều trị hoại tử cơ do clostridia hoặc hoại thư sinh hơi. Đối với

https://tieulun.hopto.org

nhiễm khuẩn lan rộng nhanh ở một chi, có thể cần phải cắt cụt chi. Trường hợp viêm hoại tử cơ tử cung cần phải mổ cắt bỏ tử cung. Trường hợp viêm hoại tử cơ thành bụng, làm đi làm lại nhiều lần phẫu thuật cắt lọc tất cả những phần cơ hoại tử là cần thiết, vì ở đây hoại tử cơ thường tiếp diễn, bất chấp can thiệp mổ cắt lọc và thuốc kháng sinh ban đầu.

Nhiễm khuẩn làm mủ phải được điều trị bằng các thuốc kháng sinh. Thường hay phải dùng các kháng sinh phổ tác dụng rộng vì những nhiễm khuẩn này có khuẩn chí hỗn hợp. Trường hợp những nhiễm khuẩn hỗn hợp, aminoglycosid có thể được dùng cho các vi khuẩn ưa khí Gram-âm.

Dùng kháng độc tố hoại thư sinh hơi đa trị vẫn còn được một số chuyên gia khuyên nên dùng. Hiện nay, ở Hoa Kỳ không còn sản xuất thanh huyết kháng độc tố nữa, và đa số các trung tâm điều trị đã thôi không dùng để chữa cho bệnh nhân nghi bị hoại thư sinh hơi hoặc nhiễm khuẩn huyết do clostridia sau sẩy phá thai vì hiệu qủa còn nghi vấn chưa rõ và vì thực tế nguy cơ lớn bị phản ứng qúa mẫn đối với huyết thanh ngựa.

Việc sử dụng oxy cao áp trong điều trị hoại thư sinh hơi cũng còn những ý kiến khác nhau. Những nghiên cứu trên người không phải là hoạch định giúp trả lời tốt được những câu hỏi về tác dụng hiệu qủa của trị liệu, nhưng nhiều tác giả am hiểu rộng tin rằng dùng oxy cao áp điều trị đã góp phần cải thiện rõ rệt bệnh tình trên lâm sàng. Tuy nhiên dùng nó cũng có thể có cả những ảnh hưởng phụ bất lợi do độc tính của oxy và áp suất không khí cao mà ra. Một số trung tâm không có buồng oxy cao áp đã báo cáo đạt được những tỷ lệ tử vong có thể chấp nhận được, điều đó chỉ ra rằng điều trị ngoại khoa và nội khoa điêu luyện và kiềm chế được các biến chứng có lẽ là những yếu tố quan trọng nhất trong điều trị hoại thư sinh hơi.

Điều trị viêm tiểu-kết tràng do C.difficile. Điều trị viêm ruột kết do C.difficile đòi hỏi phải đình chỉ ngay thuốc kháng khuẩn đã gây nên bệnh. Ở một số bệnh nhân, các triệu chứng sẽ tiêu tan trong vòng 2 tuần. Tuy nhiên, điều trị đặc hiệu rút ngắn thời gian các triệu chứng. Thuốc dùng rộng rãi nhất trong điều trị ỉa chảy do dùng kháng sinh và do khuẩn C.difficile gây nên là Vancomycin uống. Hầu hết các chủng C.difficile đều chịu tác dụng của Vancomycin uống với các nồng độ có thể thực hiện được. Loại kháng sinh này hấp thụ kém qua đường uống và còn với mức độ cao ở trong phân. Liều dùng bắt đầu là 125 mg uống bốn lần một ngày, thời gian 7 - 10 ngày, nhưng có thể tăng liều dùng lên tới 500 mg uống bốn lần một ngày. Một thử nghiệm trên những đối tượng ngẫu nhiên so sánh vancomycin với metronidazole cho thấy hai phác đồ điều trị có hiệu qủa ngang nhau. Liều dùng Metronidazole là 250mg uống bốn lần một ngày, tuy rằng liều 500 mg dùng ba lần một ngày cũng hiệu qủa tương đương. Cả hai phác đồ đều có tỷ lệ tái phát là 8-9%. Vì metronidazole giá rẻ đáng kể so với vancomycin nên phải bắt đầu điều trị bằng metronidazole. Nếu ỉa chảy vẫn tiếp diễn, chuyển sang điều trị bằng vancomycin. Ở bệnh nhân có sốt và những triệu chứng bệnh dai dẳng khó trị mà cả hai phác đồ đều không chuyển thì thêm rifampin vào với vancomycin đã giúp ích trong một số trường hợp. Vì có thể phát sinh hiện tượng kháng rifampin, không được dùng rifampin đơn độc. Một số bệnh nhân đã khỏi bệnh sau lần điều trị đầu lại đến với những triệu chứng tái phát và thử nghiệm toxin lại dương tính. Ta có sẵn sàng một số biện pháp để lựa chọn dùng. Một số bệnh nhân được chứng minh là đã mắc phải một chủng C.difficile khác, tuy bề ngoài có vẻ như là bệnh cũ tái phát. Những bệnh nhân này lần thứ hai lại đáp ứng tốt với thứ thuốc đã dùng điều trị cho lần đầu. Cũng có cách thay thế là bệnh nhân trước đã dùng vancomycin thì đợt tái phát có thể điều trị bằng metronidazole và ngược lại. Một số tác giả có báo cáo cho thấy kết qủa tốt bằng các phác đồ dùng vancomycin giảm dần liều, cho hàng ngày hoặc cách ngày trong hai tuần để tránh tái phát. Nhựa cholestyramine hấm giữ được độc tố tế bào của C.difficile và đã được dùng để điều trị những ca nặng đạt một số kết qủa. Vì cholestyramine hấm giữ cả vancomycin, nên không được dùng hai thuốc này kết hợp. Người ta cũng đã cố gắng tìm cách khôi phục lại khuẩn chí bình thường trong trường hợp bệnh tái phát. Trong một thử nghiệm uống viên nhộng chứa men *saccharomyces boulardii* cho thấy có ít nhiều hứa hẹn.

https://tieulun.hopto.org

Mục 5. Các bệnh do vi khuẩn gram-âm

36. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO MÀNG NÃO CẦU

ĐỊNH NGHĨA. *Màng não cầu* (Neisseria Meningitidis) là một vi khuẩn thông thường cư trú trong họng-miệng ở người, có thể gây ra đủ loại bệnh, đáng chú ý nhất là vi khuẩn huyết và viêm màng não. Khả năng sinh bệnh của nó có thể được biểu hiện thành bệnh dịch hoặc những trường hợp lưu hành ở địa phương và những ổ dịch bùng nổ.

BỆNH CĂN. Màng não cầu là khuẩn đơn độc hay song cầu gram âm bẹt ở hai bên kề nhân. Chúng sinh sản tốt trên môi trường thạch máu hoặc huyết thanh giữa 35 và 37°C trong không khí ẩm, giảm oxy và chứa 5 đến 10 phần trăm CO_2. Vi khuẩn này dễ được phục hồi nếu các mẫu phẩm tươi được cấy trong thạch ấm có Sôcôla và ủ 18 đến 24 giờ trong một vại nến hoặc dụng cụ khác tạo ra một môi trường thích hợp.

Neisseria sản xuất ra men cytochrome oxidaza tạo nên test "oxidaza" dương tính, các chủng thường được phân biệt dựa vào khả năng sử dụng các loại đường đơn giản hoặc hợp chất là nguồn năng lượng. Trong trường hợp điển hình, màng não cầu sử dụng cả đường glucoza lẫn maltoza. Màng não cầu khác Neisseria ở chỗ chúng có một "lớp vỏ" polisaccarit bao quanh.

Màng não cầu được chia thành các nhóm huyết thanh dựa trên các khác biệt kháng nguyên trong số các lớp vỏ polisaccarit của chúng. Các nhóm A, B, C, W và Y gây ra những bệnh nặng nhất; các nhóm khác thường cư trú vùng miệng họng song chỉ rất ít khi phát tán mà thôi. Các nhóm huyết thanh còn được chia thành các typ huyết thanh và các typ phụ dựa vào các khác biệt kháng nguyên độc lập trong số các thành phần protein và glycolipit của lớp màng phía ngoài.

DỊCH TỄ HỌC. Nơi cư trú tự nhiên của màng não cầu là họng ở người. Việc truyền từ người sang người là thông qua hít phải các giọt chứa các chất chế tiết ở miệng-họng đã bị nhiễm trùng. Nếu chỉ cư trú không thôi hiếm khi thấy phát triển thành bệnh vì lý do các kháng thể đặc hiệu và bổ thể làm dung giải các vi khuẩn khi chúng đi vào dòng máu và do vậy, tạo ra một hàng rào hữu hiệu cho sự phát tán. Tỷ lệ nhiễm trùng phát tán biến đổi theo chu kỳ với các đỉnh điểm gia tăng tần số xuất hiện 10 đến 15 năm một lần và kéo dài 4 đến 6 năm.

Mỗi chu kỳ bành trướng một cách chậm chạp và được gọi là "làn sóng bệnh địa phương lan rộng" để phân biệt với bệnh địa phương thực sự xuất hiện giữa hai đợt. Các đợt bệnh địa phương lan rộng thường bị ngắt quãng bởi những đợt bùng nổ có trọng tâm. Các vụ dịch lan rộng đã thấy vắng bóng ở những vùng ôn đới trên thế giới kể từ cuối thế chiến thứ II; các đợt bệnh địa phương lan rộng vẫn tiếp tục xuất hiện, lần cuối cùng vào năm 1981. Tỷ lệ bệnh địa phương giữa hai đợt tại các vùng khí hậu ôn đới là khá hằng định: 1 trong 100.000 ngàn dân mỗi năm. Sự lưu hành bệnh nhiễm trùng do màng não cầu cũng chịu ảnh hưởng các mùa; tỷ lệ thấp nhất xuất hiện giữa mùa hè và cao nhất trong mùa đông-xuân.

Khi bung ra thành dịch thì bệnh gây chú ý mạnh nhất cho công chúng. Một vụ dịch bắt đầu được xem là một cuộc bùng nổ có trọng điểm tại một cộng đồng riêng rẽ về mặt dân số học trong đó một chủng của một typ huyết thanh độc nhất, "chủng gây dịch", xuất hiện từ trong số các chủng gây bệnh địa phương. Tại các nước kém phát triển thì dịch lan truyền nhanh chóng, gây ra các tỷ lệ mắc cao, và lôi cuốn nhiều màng dân cư rộng lớn trong cộng đồng. Nó được duy trì tại nhiều ổ hoặc mang một bộ mặt tương tự như các đợt bệnh địa phương lan rộng. Mỗi vụ dịch địa phương phát sinh, nhiều ổ kéo dài 1 tới

https://tieulun.hopto.org

3 năm còn vụ dịch được xem là toàn thể thì có thể kéo dài 5 năm hoặc lâu hơn. Tại các nước phát triển, ổ dịch thường lôi cuốn các bộ phận cư dân mức sống thấp và không lan rộng hay phát triển thành các đại dịch.

Các chủng nhóm A gây ra phần lớn các vụ dịch tại Hoa Kỳ nửa đầu thế kỷ này; từ thế chiến thứ II, các màng não cầu nhóm B và nhóm C đã gây ra các vụ dịch cả trong quân đội lẫn dân thường. Các đợt bệnh địa phương lan rộng do các nhóm B, C và W gây ra, là một bộ phận nhỏ của các typ huyết thanh. Các chủng nhóm A không chung typ huyết thanh với các nhóm khác và không gây ra các đợt bệnh địa phương lan rộng. Các chủng nhóm W chỉ thấy kết hợp với bệnh địa phương và bệnh địa phương lan rộng mà thôi. Các chủng nhóm Y chỉ gây ra bệnh tản phát ở trẻ lớn và tuổi chưa thành niên. Bệnh địa phương chủ yếu do các khuẩn nhóm B typ huyết thanh khác nhau gây ra.

Tỷ lệ mắc bệnh địa phương do màng não cầu cao nhất trong lứa tuổi trẻ em 6 đến 36 tháng. Phân bố tuổi các ca dịch địa phương bao giờ cũng chuyển dịch tỷ lệ với những người có tuổi, song có thể dính líu đến bất cứ tuổi nào. Tỷ lệ mắc do tiếp xúc trong gia đình các trường hợp tản phát có thể nhiều gấp 1.000 lần so với tỷ lệ mắc chung bệnh địa phương và có thể tới 15.000 lần so với dân số chung trong các thời gian có dịch.

Người lành mang bệnh. Giữa các vụ dịch, có tới 2 đến 30 phần trăm số người, tùy lứa tuổi, mang màng não cầu trong họng. Khi xuất hiện bệnh tản phát, tỷ lệ người lành mang bệnh trong hoàn cảnh tiếp xúc gần gũi có thể lên tới 40 phần trăm, và trong các dân cư sống gần nhau hoặc trong các vụ dịch, có thể lên tới 100 phần trăm. Mặc dầu tỷ lệ người lành mang bệnh cao như vậy, song tỷ lệ chung mắc bệnh do màng não cầu không thể gán cho tỷ lệ người lành mang bệnh chiếm ưu thế, vì lý do chỉ có một bộ phận nhỏ màng não cầu có trong họng những người cùng chung môi trường với bệnh nhân là cùng một *typ đơn dòng* với typ ở bệnh nhân và có khả năng gây bệnh. Hiện tượng truyền bệnh từ ca này sang ca khác là hiếm; những người lành mang bệnh, không phải bệnh nhân, chính là ổ từ đó bệnh lan truyền. Mặc dầu có một số người mang màng não cầu trong nhiều năm, song nhiễm trùng miệng-họng thường là thoáng qua, và ở 75 phần trăm người lành mang bệnh vi khuẩn sẽ biến mất nội trong vài tuần tới vài tháng.

Tính miễn dịch. Sự xuất hiện bệnh có triệu chứng lâm sàng phần lớn tùy thuộc tình trạng miễn dịch của vật chủ. Tính miễn dịch tự nhiên thường mang tính đặc hiệu typ và xuất hiện ở phần lớn các cá nhân nội trong hai thập niên đầu của cuộc đời. Gây miễn dịch tự nhiên có thể do cư trú tại họng trong vài năm đầu của cuộc đời một vi khuẩn có quan hệ gần gũi, *chủng Neisseria lactamica.* Các chủng N.Lactamica khác nhau về mặt gen học song lại cùng chung phân tử quan trọng là protein màng ngoài (của vỏ vi khuẩn) và các kháng nguyên lipooligosaccarit với các chủng có độc lực của N.Meningitidis. Chúng không có vỏ bọc do vậy không tồn tại lâu trong dòng máu đặng phát tán thành bệnh. Trong đời người *N.Lactamica* cư trú tại họng sớm hơn so với *N.Meningitidis;* các trẻ còn bú có cư trú vi khuẩn sẽ tạo các kháng thể diệt vi khuẩn làm khởi phát quá trình dung giải, thông qua vai trò trung gian là bổ thể, cả một loạt các màng não cầu có tiềm năng sinh bệnh.

Sự cư trú của *N.Meningitidis* dần dần thay thế sự cư trú của *N.Lactamica* khi đứa trẻ lớn lên, nên tuổi chưa thành niên rất hiếm có cư trú N.lactamica, và tỷ lệ người lành mang bệnh lứa tuổi này chỉ chiếm 15 đến 25 phần trăm, bất luận vào mùa nào. Người lành mang màng não cầu sản xuất ra các kháng thể chống lại các chủng gây bệnh cũng như các chủng khác, nhờ đó tăng cường và mở rộng tính miễn dịch mắc phải. Có nhiều vi khuẩn đường ruột có các vỏ bọc cấu trúc hóa học giống màng não cầu. Sự cư trú vi khuẩn không có triệu chứng có thể tạo ra kháng thể đặc hiệu nhóm. Những đợt mắc bệnh màng não cầu thứ hai sẽ có cuộc đọ sức giữa kháng nguyên và kháng thể. Tình trạng thiếu hụt một trong các thành phần bổ thể C_6, C_7, C_8 hoặc C_9 là một nguy cơ cho các đợt vi khuẩn huyết Neisseria gây bệnh lặp đi lặp lại nên bao giờ cũng phải được tìm kiếm ở những người bệnh có các đợt thứ hai.

SINH BỆNH HỌC. Nhiễm trùng màng não cầu bắt đầu tại miệng-họng. Trong phần lớn các trường hợp nhiễm trùng này không có triệu chứng lâm sàng song đôi khi cũng thấy xuất hiện các triệu chứng nhẹ. Sự phát tán là đi từ họng tới dòng máu và nói chung tiếp theo có các biểu hiện lâm sàng. Viêm màng não

https://tieulun.hopto.org

mủ, biểu hiện thường gặp nhất, có thể chiếm ưu thế, hoặc nó có thể đi kèm các dấu hiệu hoặc triệu chứng màng não cầu - huyết. Hiếm thấy quá trình viêm lan rộng lại có thể gây ra một viêm não cấp lan tỏa.

Có một tương quan giữa tính nhạy cảm với bệnh màng não cầu với tình trạng thiếu hoạt tính diệt khuẩn qua vai trò trung gian là bổ thể trong huyết thanh. Hết thảy các cơ chế bệnh sinh khả dĩ cắt nghĩa các hình thái dịch tễ học khác nhau của bệnh do màng não cầu đều ảnh hưởng đến sự phát sinh hoạt tính diệt khuẩn phức tạp do bổ thể tấn công màng (C5-9). Giảm gamaglobulin - máu, thiếu hụt các thành phần bổ thể và việc ảnh hưởng bởi các polisaccarit vỏ vi khuẩn đến sự tác động hữu hiệu của phức hợp tấn công vào màng ngoài, sự thể này giải thích tính chất dịch bệnh địa phương. Thiếu hụt riêng rẽ IgM tiên phát là một nguyên nhân hiếm hoi gây ra tính nhạy cảm dễ được phát hiện nhưng ít được báo cáo. Những tình trạng thiếu hụt các thành phần bổ thể gặp nhiều hơn ở người bệnh so với người thường, nói chung. Những thiếu hụt này có thể là tiên phát hoặc thứ phát. Khoảng chừng 1 trong số 1.000 người có một tình trạng thiếu hụt như vậy trong số 5 thành phần đầu mút của bổ thể. Các bệnh nhiễm trùng lan tỏa do màng não cầu hoặc lậu cầu thấy tần số gia tăng ở những người bệnh này. Tình trạng thiếu hụt propecdin và hoạt tính vô hiệu của bổ thể là các bệnh di truyền có gắn với giới tính. Những thành viên giới nam trong các phả hệ này có nguy cơ cực kỳ cao đối với bệnh nhiễm trùng do màng não cầu thể tối cấp. Nhiều bệnh toàn thân có thể đưa tới các thiếu hụt thứ phát các thành phần bổ thể, trước hết là những thành phần bổ thể ban đầu của con đường kinh điển, và bệnh nhiễm màng não cầu tản phát. Những người mất chức năng lách cũng có nguy cơ gia tăng dễ bị nhiễm trùng tản phát do màng não cầu mặc dầu bệnh do phế cầu là một biến chứng thường gặp hơn nhiều.

Việc phát sinh các đợt bệnh địa phương lan rộng vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ. Một đáp ứng "ngoài pha" đối với những hiện tượng giao động trong các nồng độ kháng thể trong cộng đồng cư dân là một cơ chế có khả năng. Các vụ dịch trọng điểm trong những đợt bệnh địa phương lan rộng có thể tương quan với sự hiện diện các nồng độ cao của IgA đặc hiệu chủng trong máu lưu hành, nó ngăn chặn sự khởi phát quá trình dung giải thông qua vai trò trung gian là bổ thể bởi IgM hoặc IgG, song sự góp phần đích thực của tính nhạy cảm qua vai trò trung gian IgA với các đợt bệnh địa phương lan rộng thì chưa rõ. Khi một bộ phận cư dân khá lớn đã xuất hiện IgA huyết thanh có tác dụng ngăn chặn, thì các điều kiện được thiết lập cho một vụ dịch xuất hiện. Những yếu tố môi trường khả dĩ làm tăng nồng độ IgA trong vụ dịch chưa được biết chắc chắn, song bệnh dịch được chứng minh là có tương quan với sự cư trú ưu thế trong ruột các vi khuẩn phản ứng chéo. Phạm vi phát sinh IgA ngăn chặn trong trọng điểm dịch có thể giải thích cường độ của dịch cũng như các ổ dịch không lan tràn thành các đại dịch. Tình trạng mất chức năng lách và các bệnh trùng hợp khiến cản trở sự thanh thải IgA bình thường qua gan, như ở người nghiện rượu, bệnh đường mật, các bệnh hemoglobin và bệnh nhiễm sắc tố sắt chẳng hạn, đã làm tăng tính mẫn cảm bên trong ổ dịch.

Màng ngoài của màng não cầu chứa các phân tử lipopolisaccarit tương tự như các lipopolisaccarit nội độc tố của các trực khuẩn ruột về hóa học và sinh học. Chúng tạo ra các yếu tố hoại tử u (TNF) và interleukin I (IL-1) là các yếu tố có thể có trách nhiệm gây hạ huyết áp và trụy mạch quan sát thấy trong nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu thể tối cấp và gây ra tử ban và các xuất huyết nội tạng đi kèm vi khuẩn huyết do màng não cầu. Nghẽn các tĩnh mạch nhỏ dưới da, các xoang thượng thận, và các mao quản cầu thận là thường thấy nhất ở các bệnh nhân chết vì nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu thể tối cấp. Năng lực tạo ra lông và phóng thích nội độc tố từ màng ngoài thấy tương quan với "độc lực" và là một tiên lượng tồi.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Trong số những người mắc bệnh do màng não cầu thì 90 tới 95 phần trăm có nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu và/hoặc viêm màng não.

Nhiễm khuẩn máu do màng não cầu. Ba mươi tới năm mươi phần trăm số người bệnh có biểu hiện bệnh rõ thì bị nhiễm khuẩn huyết mà không bị viêm màng não. Bệnh có thể khởi phát đột ngột, song người bệnh thường có các triệu chứng sớm không điển hình như ho, nhức đầu, đau họng sau đó xuất hiện đột ngột sốt cao vọt, rét run, đau các khớp và đau các bắp thịt. Bệnh nhân thường lâm vào một

https://tieulun.hopto.org

tình trạng suy sụp nhanh. Ngoài sốt cao, nhịp tim nhanh và nhịp thở nhanh có thể có hạ huyết áp mức độ nhẹ. Tuy vậy, hội chứng sốc không xuất hiện, trên lâm sàng trừ phi bạo phát nhiễm khuẩn máu do màng não cầu thể tối cấp. Trong tiến trình nhiễm khuẩn huyết, chừng ba phần tư số bệnh nhân xuất hiện một thể tử ban đặc trưng. Các thương tổn thường rải rác, và những vị trí thường có liên quan nhiều nhất là nách, mạn sườn, cổ tay và mắt cá chân. Thường thì các chấm máu khu trú trong trung tâm các dát màu sáng và chúng có thể trở thành cục khi bệnh tiến triển. Chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu đôi khi có thể xác định bằng cách chứng minh sự hiện diện của song cầu gram âm trong các mẫu phẩm trích ra từ các thương tổn cục này. Trong các trường hợp nặng, thấy xuất hiện các chấm tử ban hoặc các mảng bầm máu rộng, và sự xuất hiện chấm máu hoặc tử ban gợi ra bệnh tối cấp. Tuy vậy, nếu không có ban xuất huyết cũng không nhất thiết sẽ là bệnh nhẹ. Nồng độ nội độc tố lưu hành hoặc nồng độ các cytokines tạo ra là những dấu tích nhạy bén chỉ ra sự phát sinh bệnh tối cấp và một tiên lượng tồi.

Nhiễm khuẩn máu tối cấp do màng não cầu, hoặc hội chứng Waterhouse - Friderichsen, là nhiễm khuẩn máu có kèm suy sụp vận mạch và sốc. Nó xảy ra trong 10 đến 20 phần trăm số người bệnh có nồng độ nội độc tố lưu hành tăng. Bệnh khởi phát đột ngột và tình trạng toàn thân suy sụp nhanh nội trong vài giờ. Chấm máu và tử ban lan rộng mau lẹ và xuất huyết dưới da có thể ào ạt. Khi mới bắt đầu giai đoạn tiền sốc thì có hiện tượng co mạch toàn thân; người bệnh tỉnh táo và xanh tái, tím quanh môi và lạnh các đầu chi. Tuy vậy, khi bắt đầu vào giai đoạn sốc thì cung lượng tim giảm và huyết áp tụt; tinh thần sa sút và có thể xuất hiện hôn mê. Dẫu có điều trị thỏa đáng, song 40 tới 60 phần trăm số bệnh nhân vẫn chết vì suy tim và/hoặc suy thở. Những người bệnh may mắn sống sót có thể có những mảng mục ở da hoặc mất các ngón vì hoại thư.

Nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu kín đáo là một hình thái hiếm gặp ở trẻ em 3 đến 24 tháng. Đặc điểm của nó là sốt và vi khuẩn huyết mà không có nguồn gốc rõ ràng. Bệnh thường kết thúc mà không cần điều trị gì song có thể dẫn tới viêm màng não hoặc một nhiễm trùng di căn khác.

Nhiễm khuẩn huyết mạn tính do màng não cầu là một thể rất hiếm kéo dài hàng tuần hoặc hàng tháng với các triệu chứng sốt, nổi ban, và viêm khớp hoặc đau khớp. Trong trường hợp điển hình, sốt mang tính gián cách, và trong các giai đoạn không sốt, có thể kéo dài nhiều ngày, bệnh nhân có vẻ thật dễ chịu. Thông thường ban dát sần hoặc đa định hình nổi lên rồi lặn đi theo nhiệt độ. Các thương tổn chấm máu hoặc cục đôi khi xuất hiện. Khớp có dính líu trong hai phần ba số trường hợp, lách được phát hiện trong chừng 20 phần trăm.

Nếu việc điều trị bị chậm trễ thì có thể xảy ra viêm màng não, viêm tim hoặc viêm thận.

Viêm màng não. Viêm màng não là một hình thái thường gặp của bệnh do màng não cầu xuất hiện trước hết ở trẻ em từ 6 tháng đến 10 tuổi. Sốt, nôn, nhức đầu và lú lẫn hay ngủ lịm là các triệu chứng thường gặp nhất; trong chừng một phần tư số người bệnh, các triệu chứng khởi sự đột ngột và nhanh chóng trở thành nặng. Tuy vậy, bệnh nhân điển hình hơn có các triệu chứng nhiễm trùng đường hô hấp trên và sau đó tiến triển trong nhiều ngày. Hai mươi đến bốn mươi phần trăm số bệnh nhân có viêm màng não mà không có biểu hiện lâm sàng nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu, nên chẩn đoán phải dựa vào việc tìm vi khuẩn trong dịch não tủy. Tuy vậy, nếu viêm màng não thấy kết hợp với một ban chấm máu hay tử ban thì dự đoán bệnh do màng não cầu là đảm bảo vì lý do kiểu bệnh này chỉ thấy rất ít trong các bệnh nhiễm trùng khác.

Các biểu hiện hiếm gặp. Màng não cầu có thể gây viêm kết mạc mủ hoặc viêm xoang. Viêm phổi tiên phát hiếm xảy ra, song viêm phổi thứ phát không phải hiếm gặp tiếp theo các nhiễm trùng hô hấp do virus, đặc biệt là cúm. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, viêm màng ngoài tim tiên phát, viêm khớp và viêm tủy xương cũng đã được báo cáo. Màng não cầu còn có thể gây nhiễm trùng bộ phận sinh dục mà về mặt lâm sàng thì không thể phân biệt với bệnh do lậu cầu, kể cả viêm niệu đạo và viêm nội mạc tử cung.

CÁC PHÁT HIỆN LABÔ. Ngoài dữ kiện vi khuẩn học ra, còn các nghiên cứu labô ít có giá trị trong chẩn đoán đặc hiệu nhiễm trùng do màng não cầu. Số lượng bạch cầu đa nhân thường tăng song vẫn có thể bình thường hoặc thấp trong nhiễm khuẩn

https://tieulun.hopto.org

huyết do màng não cầu; thường có hiện tượng chuyển sang trái. Những bệnh nhân có các biểu hiện xuất huyết có thể có số lượng tiểu cầu thấp và giảm nồng độ các yếu tố đông máu lưu hành, được xem là hội chứng đông máu nội quản rải rác. Trong viêm màng não, áp lực dịch não tủy tăng, dịch não tủy thường chứa 10.000 đến 40.000 bạch cầu đa nhân trong một microlit; nồng độ protein tăng và nồng độ glucoza giảm.

Màng não cầu thường có thể được tìm thấy trong mẫu phẩm cấy máu hoặc dịch não tủy, đôi khi có thể thấy trong dịch hút ở các thương tổn da hay khớp. Ngoài ra, song cầu gram âm có thể thấy trên các tiêu bản nhuộm bệnh phẩm lấy từ chấm máu cục, hoặc lớp ngoài cục máu đông ở những bệnh nhân có nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu. Trong viêm màng não do màng não cầu, tiêu bản nhuộm dịch não tủy có giá trị chẩn đoán trong chừng một nửa số bệnh nhân song chỉ cho thấy vài vi khuẩn nằm bên trong tế bào, khó định vị, nhất là khi mới bị nhiễm trùng, lúc mà vi khuẩn có thể hiện diện nhưng không có thay đổi dịch não tủy. Các vi khuẩn gây bệnh làm tung ra các phân tử polisaccarit của lớp vỏ, thường có thể phát hiện được trong dịch não tủy, dịch khớp, huyết thanh hoặc nước tiểu bằng cách sử dụng các kháng thể có giá trị đặc hiệu cao với kỹ thuật điện di - miễn dịch - đối lưu (CIE) hoặc ngưng kết Latex (LA). Tính nhạy của các thử nghiệm này tùy thuộc các kháng thể được sử dụng và thấp nhất với nhóm B; Kỹ thuật LA có phần nhạy hơn và dễ thực hiện hơn. Nói chung, các thử nghiệm miễn dịch nhạy hơn so với nuôi cấy đơn thuần và nếu kết hợp với nhuộm gram sẽ cho kết quả chẩn đoán dương tính hơn 98 phần trăm các trường hợp. Các kỹ thuật này đặc biệt hữu ích khi nhiễm trùng mới bắt đầu và cả khi bệnh nhân đã được điều trị kháng sinh dễ gây kết quả nuôi cấy âm tính.

BIẾN CHỨNG. Nhiễm trùng mép do herpes xảy ra trong 5 đến 20 phần trăm các bệnh nhân có bệnh do màng não cầu. Các biến chứng khác, bắt nguồn từ thương tổn thần kinh hoặc từ một ổ nhiễm trùng thứ phát thường ít xảy ra nếu điều trị đúng đắn và thường chỉ thoáng qua. Các cơn co giật và điếc xảy ra trong 10 đến 20 phần trăm số bệnh nhân trong các giai đoạn cấp diễn của viêm màng não, song động kinh sau viêm màng não thì hiếm gặp và tần số các thương tổn thần kinh vĩnh viễn có lẽ chưa tới 5 phần trăm. Có một số người bệnh phàn nàn là đau đầu tái phát, dễ xúc cảm, mất ngủ, đau lưng, mất trí nhớ và khó tập trung tư tưởng nhiều tháng sau một đợt viêm màng não. Các triệu chứng này thường biến mất một hoặc hai năm sau.

Viêm khớp nhiễm khuẩn không phải là một biến chứng hiếm của nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu, có thể xuất hiện sau viêm màng não hoặc như một biểu hiện đi căn độc nhất. Dịch khớp thường chứa nhiều bạch cầu hạt, nhưng ít khi phân lập được màng não cầu. Có thể chẩn đoán dựa vào nhuộm gram, CIE hoặc LA hoặc nuôi cấy. Việc điều trị giống như trong viêm màng não; bệnh hồi phục thường không để lại di chứng.

Viêm khớp do phức hợp miễn dịch xuất hiện trong khoảng 10 phần trăm số người bệnh ở thời kỳ lại sức. Thông thường có nhiều khớp thương tổn, trước hết là các khớp lớn. Quá trình viêm xuất hiện từ ngày thứ 7 đến 15 sau điều trị, khi mà các kháng thể mới được sản xuất ra tạo thành các phức hợp không hòa tan với phân tử polisaccarit của vỏ vi khuẩn. Không có điều trị đặc hiệu, hiếm có di chứng ở khớp.

Các biến chứng sinh mủ khác đã trở nên cực kỳ hiếm là vì người ta đã sử dụng kháng sinh nhất loạt. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn hoàn toàn hiếm, song có một tỷ lệ cao số bệnh nhân chết vì nhiễm trùng do màng não cầu đã bị viêm cơ tim. Tiếng cọ màng ngoài tim hoặc những thay đổi điện tâm đồ của viêm màng ngoài tim thấy trong chừng 5 phần trăm số bệnh nhân; hiếm gặp viêm mủ màng ngoài tim.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán bệnh do màng não cầu tùy thuộc kết quả phân lập *N.Meningitidis* hoặc phát hiện thấy các kháng nguyên trong máu, dịch não tủy, dịch khớp, nước tiểu hoặc vết chấm máu còn sót lại hoặc rời rạc ở bệnh nhân có bệnh cảnh lâm sàng điển hình. Các polisaccarit vỏ của các nhóm huyết thanh A, B, C, Y và W có thể phát hiện thấy trong các dịch bằng kỹ thuật LA hoặc CIE. Phân lập được màng não cầu trong họng cũng không khẳng định được chẩn đoán bệnh do màng não cầu. Không có chỉ định cấy dịch họng. Một số bệnh được cứu xét một cách nghiêm túc trong chẩn đoán phân biệt với bệnh do màng não cầu. Nếu không kèm nổi ban

https://tieulun.hopto.org

hoặc các biểu hiện khác của vi khuẩn huyết thì không thể phân biệt viêm màng não do màng não cầu với các vi khuẩn khác. Đôi khi có thể lầm nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu với các ngoại ban thường gặp do virus, bệnh do mycoplasma, bệnh sốt vùng núi đá và tử ban do viêm mạch máu.

ĐIỀU TRỊ. Nếu không phải là nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu tối cấp thì việc điều trị bệnh do màng não cầu không mấy khó khăn và tỷ lệ chết không thể vượt quá 5 phần trăm. Trị liệu cơ bản cần bắt đầu càng sớm càng tốt. Penicillin G là kháng sinh được chọn ưu tiên và phải tiêm tĩnh mạch. Liều thông thường điều trị viêm màng não ở người lớn chức năng thận bình thường là 12 đến 14 triệu đơn vị trong ngày (2 đến 4 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch cứ 4 giờ một lần) và với trẻ em, 300.000 đến 400.000 đơn vị cho một kilogam trong ngày, tiêm tĩnh mạch 4 giờ một lần. Nếu điều trị tiếp tục ít nhất 7 ngày, hoặc 4 đến 5 ngày sau khi hết sốt thì bệnh tái phát cực kỳ hiếm. Cloramphenicol đúng là cũng có hiệu lực như penicillin và có thể là kháng sinh ưu tiên cho các nước kém phát triển. Phải dùng cloramphenicol nếu bệnh nhân dị ứng với penicillin, với liều 50mg/kg hoặc, ở người lớn 2,0 đến 4,0g/ngày, tiêm tĩnh mạch 4 giờ một lần cho đến khi bệnh nhân có thể uống được. Một số cephalosporin thế hệ ba, như cefotaxime, ceftriaxone, hoặc cefuroxime chẳng hạn cũng có hiệu lực và thường được dùng lúc bắt đầu trị liệu khi chưa rõ nguyên nhân gây viêm màng não. Một tỷ lệ đáng kể màng não cầu nhờn với sulfonamid, thành thử các thuốc này không nên dùng thường quy trừ phi vi khuẩn gây bệnh được chứng minh là có nhạy cảm. Sulfadiazine (liều khởi đầu 2 đến 3g, sau đó 1g cứ 6 giờ một lần tiêm tĩnh mạch cho đến khi bệnh nhân uống được) là cách điều trị có hiệu quả đối với các chủng nhạy cảm. Các liều lượng phải giảm bớt nếu có suy thận và ở trẻ em, tùy theo tuổi.

Những bệnh nhân bị nhiễm trùng do màng não cầu cần được điều trị hỗ trợ ngoài liệu pháp kháng sinh. Việc duy trì cân bằng nước và điện giải và ngăn ngừa các biến chứng hô hấp ở các bệnh nhân hôn mê là mối quan tâm hàng đầu. Khi sốc xuất hiện, phải giúp cải thiện tưới nước cho các nội tạng. Các thuốc hoạt mạch nên được dùng tùy theo các rối loạn sinh lý bệnh học. Nếu xác định có đông máu nội quản rải rác thì nên thử dùng heparin, máu toàn phần hoặc fibrinogen, song hiệu quả thì không thật chắc chắn.

TIÊN LƯỢNG. Trước thời kỳ có kháng sinh, viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu đã hầu như chẳng bao giờ cứu được. Với liệu pháp hóa dược thực hiện kịp thời và thỏa đáng thì tỷ lệ chết do viêm màng não không có nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu thể tối cấp, đã giảm xuống dưới 10 phần trăm tại Hoa Kỳ, và di chứng thần kinh cũng hiếm gặp. Tỷ lệ chết trong thể tối cấp vẫn còn cao trước hết vì lý do các bệnh nhân đã lâm vào tình trạng sốc không hồi phục rồi mới được điều trị. Phần lớn các tử vong xảy ra nội trong 24 đến 48 giờ sau khi vào viện, và khả năng màng não cầu có thể giết chết một người vốn trước đó khỏe mạnh nội trong vài giờ vẫn còn là một đặc điểm đáng kinh sợ của bệnh này.

DỰ PHÒNG. Các phân tử polisaccarit chiết từ vỏ các vi khuẩn nhóm huyết thanh A, C, Y và W tạo ra các đáp ứng kháng thể diệt khuẩn mang tính đặc hiệu nhóm sau khi tiêm dưới da. Một vaccin hóa trị bốn chứa các kháng nguyên này hiện có sẵn để phòng ngừa hoặc kiểm soát các vụ dịch. Gây miễn dịch thường quy cho các tân binh đã loại bỏ gần như các bệnh này trong quân đội, song tại Hoa Kỳ, việc tiêm chủng thường quy chỉ được khuyến cáo với các khách du lịch tới các vùng có bệnh dịch đang xảy ra và với những người có các thiếu hụt bổ thể hoặc loạn chức năng lách. Hiện chưa có một vaccin hữu hiệu đối với nhóm B. Nên thực hiện dự phòng bằng hóa dược cho những người tiếp xúc gần gũi (thường là trong gia đình) của các ca tản phát. Nếu vi khuẩn phân lập được từ bệnh nhân nhạy cảm với các sulfonamid thì nên dùng các thuốc này dự phòng trong hai ngày. Nếu không rõ tính nhạy cảm hoặc vi khuẩn nhờn sulfonamid thì nên dùng rifampin với liều 600g cứ 12 giờ một lần trong 2 ngày cho người lớn và 5 đến 10mg/kg 12 giờ một lần cho trẻ em là có thể loại trừ tận gốc tình trạng người lành mang mầm bệnh tạm thời và giảm tối mức tối thiểu sự lan truyền màng não cầu. Việc tiêm vaccin có hiệu lực trên 99 phần trăm nhằm ngăn ngừa các trường hợp thứ phát (so với gần 89 phần trăm hiệu lực dự phòng bằng rifampin) và tiêm vaccin cho những thành viên trong gia đình hoặc những người tiếp xúc gần gũi khác, là một việc nên khuyến khích.

https://tieulun.hopto.org

37. NHIỄM LẬU CẦU KHUẨN

ĐỊNH NGHĨA

Bệnh lậu (gonorrhea) là nhiễm khuẩn biểu mô trụ và biểu mô chuyển tiếp do Neisseria gonorrhoeae gây nên và là bệnh có thể lây truyền thông thường nhất ở Mỹ. Những chỗ trong cơ thể có thể trực tiếp bị nhiễm lậu cầu gồm có niệu đạo, trực tràng, kết mạc, họng và trong cổ tử cung. Những biến chứng tại chỗ gồm có viêm trong tử cung, viêm vòi tử cung, viêm phúc mạc và viêm tuyến Bartholin ở nữ, ápxe quanh niệu đạo và viêm mào tinh hoàn ở nam. Những biểu hiện toàn thân của nhiễm lậu cầu huyết (gonococcemia) gồm có viêm khớp, viêm da, viêm màng trong tim và viêm màng não cũng như viêm cơ-màng ngoài tim và viêm gan.

BỆNH CĂN

Neisseria gonorrhoeae là một cầu khuẩn Gram âm, thường nằm sóng đôi một, có cạnh tiếp giáp nhau dẹt phẳng, hình thành những khuẩn lạc oxidaza dương tính và phân biệt được với các Neisseria khác bằng khả năng sử dụng glucoza nhưng không sử dụng mantoza, sucroza, hoặc lactoza; bằng thử nghiệm acid nucleic và bằng những phản ứng miễn dịch chuyên biệt.

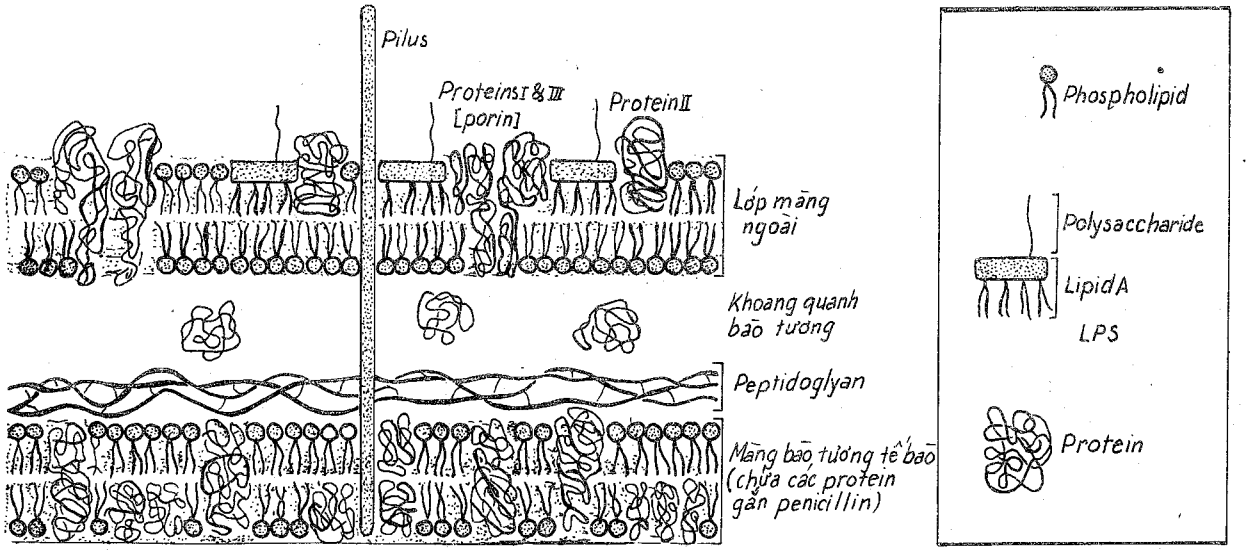
Ở những khuẩn lạc được xem xét trong vòng 20 giờ kể từ khi lấy mẫu bệnh phẩm lâm sàng đem cấy, các vi khuẩn có lông tua bao phủ. Lông tua làm trung gian cho vi khuẩn bám vào các tế bào biểu mô và cản trở sự thực bào của bạch cầu đa nhân. Mỗi lông tua bao gồm nhiều đơn vị nhỏ peptid (pilin) tiếp nối nhau và có trọng lượng phân tử khoảng 20.000. Đơn vị nhỏ pilin có những vùng tồn nguyên và những vùng có thể thay đổi. Lông tua phải chịu cả *biến đổi về kháng nguyên* và *giai đoạn phát triển*. Những sắp xếp lại của nhiễm sắc thể làm hiện lộ bất kỳ một gen nào trong số lớn những gen không hoàn chỉnh của pilin cũng là dẫn đến sự biến đổi về kháng nguyên trong lông tua. Nếu sự sắp đặt lại này lại động đến một gen khuyết tật của pilin, lậu cầu có lông tua (pil dương tính) sẽ sản sinh ra những biến thể không lông tua (pil âm tính), qúa trình này được coi là một biến đổi giai đoạn. Lậu cầu có lông tua, sau khi xâm nhiễm vào niệu đạo người nam giới tình nguyện thử nghiệm, sẽ gây ra nhiễm khuẩn và viêm niệu đạo, còn lậu cầu không có lông tua thì không gây bệnh. Sự biến đổi kháng nguyên của pilin có thể cho phép lậu cầu bám vào bề mặt của các dạng biểu mô khác nhau và tránh né được sự chống trả của kháng thể chủ đối với pilin. Sự biến đổi giai đoạn từ pil dương tính sang pil âm tính có thể cho phép lậu cầu tách ra và tạo thuận cho khuẩn lan rộng.

Màng ngoài ba lá của lậu cầu chứa đựng nhiều loại protein, gồm có protein I, II, và III, và lipopolysaccarid (hình 37-1). Cũng như lông tua, protein II (hiện nay được coi là *protein cho tính mờ đục của màng ngoài*, hoặc OPAS) được cho là có chức năng như một ligand, làm trung gian cho lậu cầu bám vào các loại tế bào khác nhau của con người. Một lậu cầu có thể có khoảng một tá gen OPA và có thể cùng lúc biểu hiện từ không đến ba OPAs hoặc hơn. Có một số OPAs làm sở hữu, lậu cầu bám dính vào bạch cầu đa nhân người và bị bạch cầu đa nhân thực bào trong tình huống không có huyết thanh. Một số OPAs có thể chịu trách nhiệm về hiện tượng lậu cầu kết khối thấy rất rõ trên tấm kính phết dịch rỉ niệu đạo nhuộm Gram.

Các khuẩn lạc mờ đục có chứa đựng vi khuẩn biểu hiện OPAs chiếm ưu thế trong các mẫu phân lập lấy từ niệu đạo nam giới và từ cổ tử cung vào thời kỳ giữa chu kỳ kinh nguyệt. Các khuẩn lạc trong suốt thường không có OPAs và chiếm ưu thế trong các mẫu phân lập ở nữ giới đang có kinh nguyệt và các mẫu phân lập lấy từ máu, từ dịch màng hoạt dịch hoặc từ vòi tử cung.

Về định lượng thì protein I là protein chính của màng ngoài: trong cùng một chủng, phân tử lượng protein I chênh lệch trong khoảng từ 34.600 đến 37.700 Da. Các phân tử protein I kết hợp với nhau theo một cấu trúc tam phân trùng hợp, hình thành những lỗ qua màng có tính chọn lọc anion, cho phép trao đổi các phân tử ưa nước qua màng ngoài. Protein I còn tác động qua lại với những thành phần khác của màng ngoài, như protein III và lipopolysaccharid (LPS), để tạo thành những cấu trúc phức hợp của màng ngoài. Người ta đã cho thấy các phân tử protein I di chuyển nhanh từ màng ngoài của lậu cầu tới màng bào tương lỏng dịch hơn của tế bào người để hình thành các lỗ tại đây. Tiến

https://tieulun.hopto.org



Hình 37-1: *Sơ đồ lớp vỏ của lậu cầu cho thấy các cấu trúc có ảnh hưởng đến bệnh sinh, tính nhạy cảm kháng sinh và tính kháng nguyên.*

https://tieulun.hopto.org

trình này có thể mở đầu cho hiện tượng lậu cầu vùi trong tế bào, bước đầu của lậu cầu xâm nhập vào biểu mô.

Trong LPS của lậu cầu có lipit A và một oligosaccharid. Những nét phân biệt LPS của lậu cầu với LPS của khuẩn ruột non là ở chỗ cấu trúc oligosaccharid phân nhánh rất cao và không thấy có những đơn vị nhỏ O-kháng nguyên lặp lại nhiều lần. Vì những điểm này mà LPS lậu cầu hay được nhìn nhận là *lipoligosaccharid* (LOS). Lậu cầu sản sinh ra nhiều thành phần LOS riêng biệt. Typ LOS được sinh ra có thể bị làm biến đổi do một cơ chế chưa rõ. Lậu cầu có thể sử dụng cytidine monophospho-N-acetylneuraminic của tế bào chủ để sialylat hóa thành phần oligosaccharid của một trong số LOS của nó. Hiện tượng sialylat hóa này dẫn đến kết qủa làm biến đổi một vi khuẩn nhạy cảm với huyết thanh trở thành một vi khuẩn kháng huyết thanh, và làm giảm rõ rệt những tác động qua lại phi opsonic của lậu cầu có OPA biểu hiện với bạch cầu đa nhân của người. Theo dõi trong dịch rỉ niệu đạo thấy lậu cầu được sialylat hóa. Điều đó cho thấy là hiện tượng sialylat hóa có xảy ra trog cơ thể sống (in vivo). Những phân tích cấu trúc và hóa miễn dịch gần đây về LOS lậu cầu cho thấy tính kháng nguyên và tính sinh miễn dịch của LOS là phức tạp, một phần do cấu trúc của oligosaccharid giống cấu trúc của glycosphingolipit ở tế bào chủ. Đã không phân lập được polysaccharid vỏ nhưng polyphosphat ở bề mặt có phân tử lượng cao đã được chứng minh là có thể có những chức năng giống như của polysaccharid vỏ ở các vi khuẩn khác.

Phân loại lậu cầu. Các chủng lậu cầu có thể được phân loại trên cơ sở những nhu cầu dinh dưỡng (phân loại theo sự tăng trưởng) hoặc trên cơ sở những khác biệt về kháng nguyên của protein I (phân loại theo huyết thanh), khác với lông tua và protein II, protein I biểu hiện của riêng bất kỳ một chủng lậu cầu nào đều ổn định về tính kháng nguyên, tuy nhiên nhìn giữa các chủng với nhau thì tính kháng nguyên của protein I lại không đồng nhất đáng kể. Về mặt cấu trúc, protein I có hai dạng, IA và IB, và mỗi chủng riêng biệt chỉ chứa đựng một trong hai dạng, không có cả hai. Gen của protein IA và IB là alen của cùng một gen. Có thể dùng những kháng thể đơn dòng chống lại các epitope khác nhau của protein IA và protein IB để phân loại các lậu cầu đưa vào một số lớn các biến thể huyết thanh, đặt tên là các biến thể huyết thanh từ IA1 đến IA24 và từ IB1 đến IB32.

DỊCH TỄ HỌC

Đối tượng tự nhiên duy nhất bị N.gonorrhoeae xâm nhiễm là con người. Ở Mỹ, tỷ lệ mắc bệnh lậu hàng năm tính theo tuổi tăng gấp ba lần kể từ 1963 đến 1975, với tổng số trên một triệu ca có báo cáo và có thể cũng chừng ấy ca không có báo cáo. Trong thời kỳ bệnh lậu lây lan thành dịch này, tỷ lệ mắc bệnh tăng nhanh nhất ở nữ thanh niên da trắng. Tỷ lệ bệnh lậu đã giảm từ một điểm cao 473 ca/100.000 năm 1975 xuống còn khoảng 277 ca/100.000 năm 1990.

Tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ toàn bộ bệnh lậu đều được biết là có liên quan đến tuổi,giới tính, sự hoạt động tình dục, chủng tộc, hoàn cảnh kinh tế xã hội, tình trạng hôn nhân, cuộc sống nơi đô thị và trình độ giáo dục, đó là những yếu tố nguy cơ có ảnh hưởng đến tập tính tình dục, thái độ khi mắc bệnh và sự tiếp cận của công tác y tế. Trong số người hoạt động tình dục mạnh, có những tỷ lệ bệnh cao nhất là ở số thanh thiếu niên mới lớn, ở người da màu, ở người nghèo và ít được giáo dục, ở những thành phố lớn, và ở những người không lập gia đình - đặc biệt là những người sống độc thân. Những người như thế gom thành một "nhóm nòng cốt", "những người truyền bệnh đắc lực" với một vai trò không cân xứng trong việc reo rắc lan tràn bệnh lậu. Từ 1985, tỷ lệ mắc lậu đã tiếp tục hạ xuống ở nam nữ da trắng và gốc Tây Ban Nha, nhưng vẫn giữ ngang mức ở nam nữ da đen. Có một số thực chứng hiển nhiên là, cũng như các bệnh giang mai và hạ cam, bệnh lậu lan truyền rộng có nguyên nhân kết hợp do dịch nghiện "crack" cocain và do số nữ trao đổi tình dục để lấy ma túy bất hợp pháp như cocain. Tỷ lệ mới mắc lậu cao nhất ở nam giới, còn tỷ lệ toàn bộ lậu lại cao nhất ở nữ giới. Ở Mỹ, nữ có tỷ lệ toàn bộ về lậu giữ cao đến mức đã phải có chủ trương cấy thường quy niêm dịch trong cổ tử cung để phát hiện lậu ở phụ nữ độ tuổi từ 30 trở xuống, không có triệu chứng bệnh nhưng được coi là dễ có nguy cơ mắc, vì tập tính tình dục hoặc vì những yếu tố nhân khẩu học kể trên. Tuy nhiên, lời khai báo của bạn tình

https://tieulun.hopto.org

(lần lại qua tiếp xúc) phải là chỗ dựa tin cậy nhiều hơn, vì nó giúp kiểm soát được bệnh lậu hiệu qủa hơn nhiều so với cấy khuẩn trong cổ tử cung thường quy, là một biện pháp đắt tiền mà không tập trung được vào trọng điểm những người dễ có thể truyền bệnh nhất. Về dịch tễ học bệnh này, chỉ có một điều quan trọng hiển nhiên là *bệnh lậu thường được lan truyền rộng là do những người mang mầm bệnh không có triệu chứng hoặc không biết đến các triệu chứng của bệnh*. Những bệnh nhân nam hay nữ có triệu chứng bệnh thường là mới bị những người mang mầm bệnh như vậy "đổ bệnh" cho, rồi đến lượt những người này cũng phải được phát hiện và điều trị để phòng tránh tái nhiễm. *Bao giờ cũng phải gặp, hỏi những bệnh nhân nam nữ bị lậu có triệu chứng để tìm ra những người đã tiếp xúc tình dục gần đây, và phải khám và điều trị cho họ nếu họ đã bị nhiễm khuẩn*. Các bệnh lậu, giang mai và hạ cam ngày càng gia tăng kết hợp nguyên nhân với việc đổi chác tình dục lấy ma túy như "crack" cocain, đây là một thách thức mới có một không hai đối với việc kiểm soát các bệnh lây truyền đường tình dục và đòi hỏi cần có những nỗ lực tăng cường và đổi mới trong việc kiểm soát bệnh.

Về hiện tượng kháng thuốc kháng sinh của N.gonorrhoeae, có những khác biệt theo vùng lý thú. Năm 1976, những chủng N.gonorrhoeae tiết penicillinaza (PPNG), hoàn toàn kháng penicillin và ampicillin, xuất hiện gần như cùng lúc ở hai vùng trên thế giới: ở Anh, khuẩn có thể đã được nhập từ Tây Phi, và ở Mỹ là nơi khuẩn đã từ Philipin du nhập vào. PPNG, sau khi đã định cư, bắt đầu lan truyền ra các vùng trên thế giới mà ở đó mại dâm là một chuyện đặc biệt thông thường và sự điều trị chống khuẩn không khỏi hẳn là một điều không có hạn chế. Hiện nay, ở nhiều vùng châu Phi và châu Á có tới 50% hoặc hơn các chủng lậu cầu là PPNG, và PPNG cũng đã cắm vững chắc trên nhiều địa bàn ở Mỹ và châu Âu.Kháng thuốc Penicillin do plasmid là kết qủa của một gen TEM-typ β-lactamaza có mặt trên một trong số sáu yếu tố R nhỏ cấu thành một gia đình họ nhà plasmid có liên hệ rất chặt chẽ với nhau. Kháng thuốc tetracyclin do plasmid (TRNG) là kết qủa của yếu tố quyết định tính kháng của liên cầu khuẩn là tetM đã xâm nhập vào N.gonorrhoeae và trụ lại trên một plasmid có phần bắt nguồn từ một plasmid tiếp hợp của lậu cầu. Plasmid mới này có tính tự truyền và vẫn giữ khả năng huy động một số plasmid beta-lactamaza. Trên lâm sàng TRNG kháng tetracyclin, minocyclin và doxycyclin. Những chủng có plasmid kháng cả penicillin và tetracyclin có tỷ lệ toàn bộ bệnh đang tăng lên ở một số vùng trong nước, và một trong hai typ plasmid có mặt ở khoảng 1/5 số mẫu lậu cầu đã phân lập trong năm 1992 ở Mỹ. Sự lan truyền rộng lậu cầu kháng penicillin và tetracyclin do nhiễm sắc thể làm trung gian cũng quan trọng không kém. Những chủng này được quy vào là N.gonorrhoeae kháng thuốc do trung gian nhiễm sắc thể (CMRNG). Phân loại theo tăng trưởng và phân loại theo biến thể huyết thanh do tác động của kháng thể đơn dòng cho thấy trong một đô thị cỡ vừa, có tới 60 đến 100 chủng lậu khác nhau lưu hành, và còn những chủng mới đang tiếp tục được đưa vào. Ngược lại với bối cảnh cư bản đó, có những nơi PPNG, TRNG, hoặc CMRNG bung ra được nhận dạng là đơn thuần thuộc một typ tăng trưởng thuộc một loại biến thể huyết thanh, và những cố gắng của y tế công cộng có những khi đã thành công trong việc tập trung kiểm soát những chủng đó.

Những công trình nghiên cứu dịch tễ học gần đây cho thấy những mối quan hệ đáng quan tâm giữa bệnh lậu và nhiễm HIV. Bệnh lậu ở gái mại dâm đã là nguyên nhân kết hợp của sự tăng cảm thụ nhiễm HIV: viêm niệu đạo lậu cầu đã là nguyên nhân kết hợp để HIV đổ vào dịch tiết niệu đạo của người có huyết thanh HIV dương tính; và nhiễm HIV ở gái mại dâm là nguyên nhân kết hợp làm tăng cả hai nguy cơ tái nhiễm lậu và những dấu hiệu lâm sàng của viêm vòi tử cung khi có nhiễm lậu cầu xảy ra.

MIỄN DỊCH HỌC VÀ BỆNH SINH

Những số liệu dịch tễ học đưa ra rằng chỉ khoảng 1/3 số người tiếp xúc mắc bệnh sau một lần tiếp xúc độc nhất với N.gonorrhoeae, và trong những điều kiện thực nghiệm, cấy truyền 10^3 khuẩn lậu là cần thiết để tạo dựng được nhiễm khuẩn niệu đạo ở 50% số nam giới tình nguyện thử nghiệm. Những yếu tố có thể tạo sức đề kháng chống nhiễm khuẩn không được xác định rõ. Tuy nhiên, những thành phần của khuẩn chí ở niệu đạo hay âm đạo, như *Candida albicans, Staphylococcus epidermidis* và một vài typ *Lactobacilli* có thể ức chế N.gonorrhoeae in vitro, và có thể cung cấp một sức

https://tieulun.hopto.org

đề kháng tự nhiên nào đó in vivo.

Trong cơ thể người, phần lớn sắt ngoài tế bào được những protein gắn sắt chính là transferrin và lactoferrin gắn giữ lại. Kết qủa dẫn đến là nồng độ sắt tự do (10^{-18}M) qúa thấp để có thể hỗ trợ cho lậu cầu phát triển. Trong điều kiện hạn chế sắt này, lậu cầu sản sinh ra protein có thể áp chế sắt để làm chức năng rút bỏ sắt khỏi transferrin và lactoferrin. Lậu cầu chỉ gắn giữ transferrin và lactoferrin của người. Tính chuyên biệt này đã được dùng để lý giải tại sao lậu cầu bó buộc là tác nhân chỉ gây bệnh cho người. Dúng là lậu cầu tranh giành với lactoferrin có ở bề mặt niêm mạc để chiếm lấy sắt là chất cần thiết cho sự sinh trưởng của vi khuẩn. Những chủng lậu cầu mà sự sinh trưởng cần phải có arginin, hypoxanthin và uracil (AHU) nói chung không có khả năng rút bỏ sắt khỏi lactoferrin, hiện tượng này có thể giải thích tại sao những chủng này có khuynh hướng gây ra nhiễm khuẩn niêm mạc không triệu chứng.

Lậu cầu gây ô nhiễm bề mặt biểu mô tiết dịch nhày, và dịch nhày làm thành một hàng rào vật lý hoặc làm một chất cùng gây ức chế. Lậu cầu bám vào tế bào niêm mạc một phần có lông tua và protein II làm trung gian. Kháng thể tại chỗ chống lông tua hoặc protein II có thể ngăn chặn được một phần sự bám dính của vi khuẩn. Lông tua cũng cản trở sự thực bào lậu cầu của bạch cầu đa nhân, và kháng thể chống lông tua (cũng như kháng thể chống protein II) có tính chất opsonic.Khuẩn gây bệnh Neisseria sinh sản ra men proteaza IgA1 là loại men khử hoạt tính của sIgA1 và cũng có thể gây trở ngại cho hoạt động chống bám do trung gian IgA, kết qủa là làm tăng cường sự bám gắn của khuẩn.

Sau khi đã bám được vào biểu mô trụ và biểu mô chuyển tiếp, lậu cầu thâm nhập xuyên qua hoặc theo khe liên bào để vào mô liên kết dưới biểu mô. Protein I của lậu cầu di chuyển sang tế bào chủ có thể là khởi đầu cho hiện tượng vùi tế bào do các tế bào mô. LOS của lậu cầu gây thương tổn cho niêm mạc vòi tử cung trong nuôi cấy cơ quan.Những minh chứng gần đây cho thấy rằng LOS lậu cầu kích thích sản sinh ra yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor - TNF) ở trong nuôi cấy cơ quan vòi tử cung; ức chế TNF bằng huyết thanh đặc hiệu phòng tránh được cho mô khỏi bị thương tổn. Những mảnh peptidoglycan cũng độc hại cho niêm mạc vòi tử cung và có thể góp phần gây những phản ứng viêm mạnh là đặc điểm của bệnh lậu. Lậu cầu cũng sản sinh ra nhiều proteaza, peptidaza và phospholipaza là những men có một vai trò trong bệnh sinh. Ở dưới biểu mô cũng như ở máu, lậu cầu tác động qua lại với kháng thể trong huyết thanh, gồm có kháng thể tự nhiên IgM chống kháng nguyên LOS, cùng với sự phát sinh yếu tố hóa ứng động C5a và sự hình thành phức hệ tấn công diệt khuẩn C5b-C9. Phức hệ tấn công này gắn vào màng ngoài của lậu cầu còn nhậy cảm với huyết thanh dẫn tới kết qủa làm tiêu tan tế bào lậu cầu, làm cho kháng thể chống LOS (cũng như kháng thể chống protein I) có tính diệt khuẩn. Khi huyết thanh tác động qua lại với lậu cầu có đặc điểm kháng huyết thanh vững chắc, tuy cũng có hình thành một phức hệ tấn công, nhưng sự cắm gắn của phức hệ vào màng ngoài lậu cầu có một hình dạng bất thường và kết qủa là không làm tiêu tan nhanh được tế bào khuẩn. Ngoài ra, huyết thanh người cũng có thể còn chứa kháng thể IgG có định bổ thể nhằm chống epitope có trên protein III, những epitope này ngăn chặn không cho các kháng thể diệt khuẩn hướng tới chống các kháng nguyên khác. Protein III có sự tương đồng rộng lớn với protein OmpA của khuẩn đường ruột và protein loại 4 của màng não cầu khuẩn. Vì Enterobacteriaceae và N.meningitidis đều là những khuẩn cộng tồn thông thường, có thể kháng thể ngăn chặn protein III là kết qủa của sự tiếp xúc từ trước với những protein phản ứng chéo từ những loại vi khuẩn khác.

Tiếp theo sự thực bào của bạch cầu đa nhân, những cơ chế kháng khuẩn độc lập với oxy góp một phần có ý nghĩa vào việc diệt lậu cầu ở trong bạch cầu. Mặc dù diệt lậu cầu ở trong bạch cầu tỏ ra có hiệu qủa trong các thử nghiệm in vitro, vẫn còn một số lậu cầu sống sót, ít nhưng có thể lại sinh sản được. In vivo lậu cầu có sống sót trong bạch cầu đa nhân hay không vẫn là một đề tài còn tranh luận.

Sự lan tỏa của lậu cầu từ cổ tử cung vào màng trong tử cung và vòi tử cung có thể tăng lên ở phụ nữ có sử dụng biện pháp dụng cụ bên trong tử cung. Kinh nguyệt làm tăng thêm nguy cơ lậu cầu từ cổ tử cung lan vào trong sâu và cũng tạo hướng thuận cho nhiễm lậu cầu huyết.

https://tieulun.hopto.org

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Hình ảnh lâm sàng của nhiễm khuẩn lậu cầu tùy thuộc vào chỗ bị xâm nhiễm, thời gian nhiễm khuẩn, khả năng gây bệnh của chủng gây nhiễm, và sự lan nhiễm tại chỗ hay toàn thân của khuẩn có hay không có. Ảnh hưởng của kích thước xâm nhiễm, những thay đổi khác nhau trong tính mẫn cảm của bệnh nhân, và sự bội nhiễm cùng với C.trachomatis hoặc những khuẩn gây bệnh đường sinh dục khác, những yếu tố này đã có ảnh hưởng thế nào đến biểu hiện lâm sàng đã không được xác định rõ.

Bệnh lậu ở nam giới. Thời kỳ ủ bệnh của viêm niệu đạo do lậu ở nam giới thường từ 2 đến 7 ngày kể từ sau khi tiếp xúc với mầm bệnh, tuy nhiên không hiếm trường hợp thời gian ủ bệnh kéo dài hơn, và ở một số người không bao giờ thấy có triệu chứng xuất hiện. Theo một công trình nghiên cứu, một typ phân loại theo tăng trưởng với những nhu cầu dinh dưỡng đặc biệt đã là nguyên nhân kết hợp trong 96% những ca nhiễm khuẩn không triệu chứng và chỉ có trong 40% những ca nhiễm khuẩn có triệu chứng. Triệu chứng của viêm niệu đạo gồm có chảy mủ đường niệu đạo, thường có kết hợp với đái buốt và ban đỏ lỗ tiểu. Khoảng 90-95% người bị nhiễm khuẩn do lậu đường niệu đạo có chảy mủ niệu đạo, và phần lớn bệnh nhân có triệu chứng tìm cách điều trị và thoát khỏi ổ nhiễm khuẩn. Số người còn lại là số bệnh nhân không bao giờ có triệu chứng xuất hiện hoặc giả cố ý không biết đến triệu chứng, chiếm khoảng 2/3 số người bị nhiễm khuẩn vào bất kỳ thời điểm nào, và họ là nguồn lây truyền nhiễm khuẩn chính cho phụ nữ. Trước kia khi chưa có điều trị bằng kháng sinh, triệu chứng viêm niệu đạo kéo dài trung bình khoảng 8 tuần, và viêm mào tinh hoàn một bên xảy ra ở 5-10% số người không điều trị. Ngày nay, viêm mào tinh hoàn là một biến chứng ít có (xem ở dưới) và viêm tuyến tiền liệt do lậu hiếm khi xảy ra, nếu không phải là không hề có. Những biến chứng tại chỗ khác của viêm niệu đạo do lậu mà nay cũng không thường có là viêm hạch bạch huyết vùng bẹn, phù nề dương vật do viêm bạch huyết hoặc viêm tĩnh mạch huyết khối phần mu dương vật thâm nhiễm mềm thành ống niệu đạo do viêm dưới niêm mạc áp xe hoặc dò quanh niệu đạo, viêm một bên hoặc áp xe tuyến Cowper (tuyến này nằm giữa ngón cái và ngón trỏ bàn tay, khi ngón trỏ đặt trong ống hậu môn và ngón cái đặt ở phía trước của đáy chậu, và hiếm khi là viêm túi tinh.

Ở những người tình dục đồng giới, tần số mắc lậu hạ xuống còn 90% hoặc hơn trên toàn nước Mỹ trong những năm 1980, là thời gian đầu của kỷ nguyên AIDS, nhưng bệnh lậu lại nổi lên một cách đáng lo ngại ở những người tình dục đồng giới trẻ tại một vài thành phố trong những năm đầu thập kỷ 90. Những mẫu lậu cầu phân lập từ những người tình dục đồng giới có khuynh hướng kháng thuốc kháng sinh nhiều hơn là những mẫu khuẩn phân lập từ những người tình dục khác giới. Nguyên nhân có thể là do một số chủng nhạy cảm cao với thuốc nào đó đã bị các muối mật và acid béo trong phân nhanh chóng diệt trừ, và hiếm có những chủng này gây nhiễm khuẩn ở người tình dục đồng giới, trong khi những lậu cầu có một gen cho tính kháng với nhiều loại thuốc thì sức chống lại muối mật và acid béo tốt hơn, và lậu do những chủng này xảy ra với nhịp độ tăng lên ở người tình dục đồng giới. Nhiễm lậu cầu có thể không có triệu chứng ngay từ đầu hoặc có thể làm đau, ngứa, buồn mót hậu môn-trực tràng và trực tràng có chảy dịch mủ nhầy lẫn máu. Cần phải soi trực tràng và những khảo nghiệm labo thích hợp để loại trừ nhiều bệnh nhân khác cũng gây ra những triệu chứng tương tự. Những triệu chứng này có thể giảm đi mà không cần phải điều trị, để lại một tình trạng mang mầm bệnh mạn tính không có triệu chứng. Nhiễm lậu cầu ở họng xảy ra ở xấp xỉ 20% số người tình dục đồng giới hoặc ở số phụ nữ tình dục khác giới đã dùng thủ pháp miệng - sinh dục của người nam bị lậu niệu đạo, và với một tỷ lệ ít hơn ở số nam tình dục khác giới đã dùng kiểu để lưỡi tiếp xúc âm hộ. Họng bị nhiễm khuẩn do lậu có thể sinh ra viêm amidan rỉ dịch nhưng thường không có triệu chứng. Nhiễm lậu cầu ở họng không triệu chứng thường tự nhiên hết sau nhiều tuần,ngay cả khi không điều trị.

Bệnh lậu ở nữ giới. Lậu cấp không biến chứng ở nữ thường hay gây ra chứng khó đái, âm đạo chảy nhiều dịch hơn do viêm trong cổ tử cung rỉ dịch, kinh nguyệt ra máu khác thường do viêm màng trong tử cung, và cảm giác khó chịu ở vùng hậu môn-trực tràng. Nếu như chứng khó đái ở nam giới trẻ làm cho ta nghĩ ngay đến viêm niệu đạo do lậu cầu, thì chứng khó đái ở phụ nữ trẻ lại hay tự được

https://tieulun.hopto.org

quy cho "viêm bàng quang". Thực sự là trong những người không có khuẩn niệu, một số có niệu đạo bị nhiễm khuẩn lậu cầu hoặc chlamydia. Phụ nữ trẻ có chứng khó đái phải được khám xét toàn bộ khung chậu. Ấn ép niệu đạo qua thành trước của âm đạo vào xương mu có thể lấy được dịch rỉ niệu đạo để khám nghiệm bằng nhuộm Gram hoặc nuôi cấy. Những phụ nữ trẻ có triệu chứng "mủ niệu vô trùng" (tức là ≥10 bạch cầu đa nhân trên 100 trong vi trường trong cặn lắng li tâm của nước tiểu lấy sạch ở quãng giữa dòng niệu) phải được ước định là nhiễm khuẩn lậu cầu và chlamydia. Những triệu chứng viêm niệu đạo lậu cầu cấp ở nữ có thể giảm rút tự động hoặc sau điều trị không triệt để bằng sulfonamid hoặc thuốc sát trùng đường tiết niệu. Tỷ lệ số nữ bị lậu mà không hề có triệu chứng xuất hiện đã không được xác định rõ.

Lậu không triệu chứng ở nữ có ở trong cổ tử cung, niệu đạo, ống hậu môn và họng, xếp theo trật tự tần số mắc giảm dần. Ít nhất 15% số nữ bị lậu có nhiễm khuẩn lan rộng từ trong cổ tử cung đến vòi Fallop.Sự lan rộng này có khuynh hướng xảy ra sớm sau khi mắc bệnh hoặc trong khi có kinh nguyệt, và kết qủa là bệnh nhân bị viêm màng trong tử cung cấp với chứng kinh nguyệt ra máu khác thường, đau và nhậy cảm đau ở vùng bụng giữa - dưới rốn, tiếp theo là *viêm vòi tử cung cấp*, biến chứng chính của bệnh lậu. Nhiễm C.trachomatis kết hợp có thể làm tăng tỷ lệ bệnh viêm ở vùng chậu hông.Nhiễm khuẩn lan ra chậu hông có thể phát sinh những dấu hiệu viêm phúc mạc chậu hông, kèm theo buồn nôn và nôn, và có thể dẫn tới áp xe túi cùng Douglas. Điều trị kháng sinh sớm, trước khi phát triển thành khối u ở phần phụ, phục hồi được chức năng bình thường của vòi tử cung và khả năng sinh sản ở hầu hết các trường hợp viêm vòi tử cung do lậu. Tuy nhiên, nếu phần phụ đã sưng nổi thành khối trước khi điều trị bắt đầu thì 15-25% số ca sẽ bị thương tổn ở cả hai vòi.

Lậu cầu hoặc chlamydia lan rộng vào khoang bụng trên có thể gây ra hội chứng viêm quanh gan (hội chứng Fitz-Hugh-Curtis), triệu chứng biểu hiện là đau và nhậy cảm đau ở vùng hạ sườn phải hoặc toàn bộ vùng bụng trên, và đôi khi có cả triệu chứng cọ xát gan.

Viêm tuyến Bartholin cấp thường bị một bên và hay do nhiễm khuẩn lậu cầu gây nên. Ống tuyến nhiễm khuẩn có một vầng đỏ bao quanh và chảy mủ ra ở 1/3 sau môi sinh dục lớn. Ống tuyến bị chít tắc dẫn đến hình thành áp xe ở tuyến Bartholin. Những nang ở tuyến Bartholin mạn tính hiếm khi do nhiễm khuẩn lậu cầu hoạt tính gây nên.

Có minh chứng là nhiễm khuẩn lậu cầu trong cổ tử cung lúc gần sinh đẻ là nguyên nhân kết hợp của rách màng ối qúa sớm, đẻ non và viêm màng trong tử cung sau đẻ.

Bệnh lậu ở trẻ em. Trong lúc sinh đẻ, trẻ sơ sinh có thể bị lậu cầu xâm nhiễm vào kết mạc, họng, đường hô hấp hoặc ống hậu môn. Nguy cơ nhiễm khuẩn sẽ tăng nếu thời gian màng ối rách kéo dài. Để tránh khỏi viêm mắt lậu cầu, dùng nitrat bạc 1% nhỏ mắt dự phòng hoặc các thuốc pha chế cho mắt có erythromycin hoặc tetracyclin là một biện pháp hiệu qủa được dùng ở hầu hết các nơi trên thế giới, kể cả ở Mỹ. Tuy nhiên, đối với TRNG phát sinh, không biết chắc liệu dự phòng bằng tetracyclin tra mắt có tác dụng phòng tránh được viêm mắt ở trẻ sơ sinh bởi những chủng lậu cầu như vậy hay không. Vì thiếu kháng thể diệt khuẩn IgM để chống N.gonorrhoeae, trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ có thể có nhiều nguy cơ bị lậu cầu huyết hơn. Trong năm đầu tuổi đời, nhiễm khuẩn do lậu thông thường xảy ra do tình cờ mắt hoặc âm đạo trẻ bị một người lớn làm ô nhiễm. Từ năm tuổi thứ hai đến tuổi dậy thì, nhiều trường hợp nữ mắc lậu đường âm hộ-âm đạo là do nguyên nhân bị quấy rối tình dục, những nhận định về pháp y cần có một chẩn đoán vi khuẩn học và thăm khám sức khỏe cho trẻ đầy đủ. Xác định typ tăng trưởng và typ huyết thanh ở mẫu phân lập lấy từ nạn nhân bị cưỡng dâm và từ người bị tố giác đã được dùng làm bằng chứng để tòa án xét xử.

Nhiễm khuẩn lậu cầu phát tán. Tỷ lệ nhiễm khuẩn lậu cầu phát tán tùy thời gian và địa điểm liên quan đến tỷ lệ nhiễm khuẩn tại chỗ do những chủng lậu cầu có thiên hướng gây ra vi khuẩn huyết. Xấp xỉ 2/3 số bệnh nhân nhiễm khuẩn lậu cầu phát tán là nữ, và triệu chứng vi khuẩn huyết thường hay bắt đầu-vào thời gian có kinh nguyệt. Số lớn nam nữ bị lậu cầu huyết không có triệu chứng của nhiễm khuẩn lậu cầu đường tiết niệu-sinh dục, hậu môn-trực tràng hoặc ở họng.

https://tieulun.hopto.org

Bệnh nhân điển hình đến với triệu chứng và dấu hiệu hoặc của lậu cầu huyết hoặc của viêm khớp làm mủ ở một hai khớp. Lậu cầu huyết khởi phát có những nét đặc trưng là sốt, đau ở nhiều khớp và những thương tổn ở da như nổi sần, đốm xuất huyết, mụn mủ, chảy máu hoặc hoại tử. Thường ở phần xa của chi xuất hiện khoảng chừng 3-20 thương tổn như vậy. Có thể chứng minh có lậu cầu bằng huỳnh quang miễn dịch ở khoảng hai phần ba những thương tổn lậu ở da. Đặc điểm lúc khởi đầu là bệnh giới hạn trong viêm bao gân cơ ở nhiều khớp không cân đối. Hay bị nhất là ở khớp cổ tay, ngón tay, khớp gối và cổ chân. Một số công trình nghiên cứu đã chứng minh ở giai đoạn này của nhiễm khuẩn có các phức hệ miễn dịch lưu hành. Bổ thể huyết thanh vẫn ở mức bình thường (không kể ở những người vốn thiếu hụt bổ thể), và vai trò của những phức hệ miễn dịch, nếu có thì cũng không lấy gì làm chắc chắn. Trường hợp không điều trị, lậu cầu huyết có thời gian dài ngắn khác nhau: biểu hiện toàn thân của vi khuẩn huyết có thể tự khắc giảm rút hết trong một tuần. Còn một cách diễn biến khác là viêm khớp làm mủ tiếp đó xuất hiện với những tiền triệu hay có như sốt, đau các khớp hoặc những thương tổn ở da. Rồi sưng đau tăng lên ở một khớp hoặc hãn hữu ở nhiều khớp hơn, cùng với dịch mủ tích tụ trong bao hoạt dịch, dẫn đến tình trạng khớp bị phá hủy dần nếu điều trị bị chậm trễ.

Chống lại LOS lậu cầu là kháng thể IgM, có ở trong huyết thanh người bình thường và mang tính diệt khuẩn đối với phần lớn các chủng lậu cầu khi bổ thể có mặt. Lậu cầu phân lập ở bệnh nhân nhiễm khuẩn lậu cầu phát tán mang tính kháng vững chắc đối với huyết thanh người bình thường. Những chủng này thường có protein IA ở màng ngoài và nhậy cảm cao với Penicillin. Chúng hay cần có arginin, hypoxanthin và uracil để phát triển và thuộc typ tăng trưởng AHU. Ở Mỹ, trong hai thập kỷ vừa qua những chủng này có tỷ lệ dương tính giảm xuống cùng với sự giảm sút rõ rệt của tỷ lệ số nhiễm khuẩn lậu cầu phát tán. Những bệnh nhân thiếu các thành phần bổ thể C5, C6, C7 và C8 đặc biệt dễ mắc nhiễm lậu cầu huyết và nhiễm màng não cầu huyết vì họ không thể tự tạo cho mình một huyết thanh diệt khuẩn ứng đối lại lậu cầu và màng não cầu. Tuy có thể là 5% số bệnh nhân ở thời kỳ đầu của nhiễm lậu cầu huyết hoặc nhiễm màng não cầu huyết có thiếu hụt bổ thể, tỷ lệ thiếu hụt này cao hơn ở số bệnh nhân bị tái nhiễm lậu cầu huyết hoặc màng não cầu huyết. Những chủng khuẩn phân lập từ những bệnh nhân này có thể không kháng huyết thanh người bình thường, nhưng lậu cầu phân lập từ những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn lậu cầu phát tán mà không thiếu hụt bổ thể lại kháng với huyết thanh dự trữ lấy của người bình thường. Những mẫu khuẩn phân lập ở bệnh nhân bị viêm bao gân và thương tổn ở da lại có tính kháng huyết thanh cao hơn là những mẫu phân lập ở bệnh nhân viêm khớp làm mủ, hiện tượng này gợi cho ý rằng bằng những đặc điểm của khuẩn gây bệnh, có thể phân định hai hội chứng nhiễm khuẩn lậu cầu phân tán khác nhau.

Xác suất cấy máu dương tính giảm đi sau 48 giờ kể từ lúc mắc bệnh, và xác suất tìm thấy lậu cầu trong hoạt dịch khớp tăng lên theo thời gian kéo dài của bệnh. Không hay tìm thấy lậu cầu ở những ca mới xuất hiện tràn dịch có dưới 20.000 bạch cầu/1 microlit, nhưng thường tìm thấy lậu cầu ở những tràn dịch có trên 80.000 bạch cầu/1 microlit. Ở cùng một bệnh nhân, hiếm có trường hợp tìm thấy lậu cầu cả ở máu và ở hoạt dịch.

Những biểu hiện thông thường khác của nhiễm khuẩn lậu cầu phát tán gồm có viêm cơ màng ngoài tim nhẹ và viêm gan "nhiễm độc". Viêm màng trong tim và viêm màng não ít xảy ra nhưng lại là những biến chứng nặng. Phải nghĩ đến khả năng có viêm màng trong tim nếu thấy tim có tiếng thổi bệnh lý hay tiếng thổi biến đổi, hiện tượng nghẽn mạch lớn, viêm cơ tim nặng, chức năng thận bị hư hại hoặc những thương tổn da với một số lượng lớn khác thường.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Nhiễm khuẩn lậu cầu sinh ra nhiều hội chứng lâm sàng, những hội chứng này lại có thể từ nhiều căn nguyên hoặc rất giống trạng thái bệnh khác. Đặc biệt dịch tễ học và biểu hiện lâm sàng của nhiễm khuẩn chlamydia trachomatis và của nhiễm lậu cầu khuẩn rất giống nhau. Chẩn đoán phân biệt viêm niệu đạo, viêm mảo tinh hoàn và viêm trực tràng ở nam, viêm âm đạo và viêm cổ tử cung ở nữ, và viêm khớp cấp ở người trẻ tuổi được bàn luận ở chương riêng. Chẩn đoán phân biệt bệnh viêm tiểu khung được bàn luận ở chương riêng.

https://tieulun.hopto.org

CHẨN ĐOÁN LABÔ

Có thể chẩn đoán chắc chắn là bệnh lậu nếu thấy có song cầu khuẩn gram âm nội bào bạch cầu ở dịch rỉ niệu đạo hay chất tiết cổ tử cung trên kính phết nhuộm Gram. Chẩn đoán chưa chắc chắn nếu chỉ thấy có song cầu khuẩn gram âm ngoài tế bào hoặc không điển hình, và chẩn đoán sẽ âm tính nếu không thấy có song cầu khuẩn gram âm. Với nhà vi sinh vật học có kinh nghiệm thì sử dụng nhũng tiêu chuẩn này bằng nhuộm Gram dịch rỉ niệu đạo có độ nhậy và tính đặc hiệu đạt xấp xỉ 100%. Ta không thể chẩn đoán chắc là bệnh lậu dựa trên cơ sở có song cầu khuẩn gram âm kính phết dịch họng vì có những loại Neisseria khác lại là khuẩn chí bình thường ở họng. Ở những nơi có lậu cầu kháng thuốc, cần phải nuôi cấy khuẩn và làm kháng sinh đồ cho các mẫu phân lập được. Nhuộm Gram dịch mủ cổ tử cung có tính đặc hiệu cũng cao, nhưng độ nhậy chỉ đạt khoảng 50%. Môi trường nuôi cấy chọn lọc là môi trường Thayer-Martin (TM), môi trường TM cải tiến và môi trường Martin-Lewis, đó là những môi trường có chứa các thuốc kháng sinh nhằm ức chế một cách có chọn lọc phần lớn những vi khuẩn khác, và cũng là những môi trường giúp ích hơn cả để tìm lại lậu cầu từ dịch rỉ niệu đạo, trong cổ tử cung và họng. Những mẫu bệnh phẩm lấy ở trực tràng được nuôi cấy ở môi trường TM cải tiến hoặc các môi trường tương đương, có chứa trimethoprim lactat để loại trừ các vi khuẩn đông đúc như các loại Proteus. Nồng độ Vancomycin trong môi trường chọn lọc không được qúa 3 g/ml và ngay với nồng độ này đã có thể ức chế một tỷ lệ nhỏ lậu cầu. Sau khi đã cấy truyền môi trường phải được đặt vào buồng ủ 70% độ ẩm và không khí có 3-10% anhydrit cacbonic là những yếu tố cho phép lậu cầu sinh trưởng. Có thể thực hiện được việc này trong một bình nến tạo ra anhydrit cacbon bằng phương pháp hóa trong những túi gắn kín sau khi cấy truyền, hoặc trong tủ ủ CO_2 đặc biệt. Phải ủ môi trường đã cấy truyền ở nhiệt độ 35-37°C thời gian 24 - 48 giờ, và những khuẩn lạc được coi là lậu cầu phải được xác nhận bằng phản ứng oxidaza, nhuộm Gram, và/hoặc bằng các thử nghiệm sử dụng đường, các thử nghiệm nhanh về men, thăm dò acid nucleic, hoặc là làm những phản ứng ngưng kết sử dụng các kháng thể chuyên biệt cho N.gonorrhoeae. Bốn thử nghiệm sau cùng đặc biệt quan trọng cho các mẫu phân lập từ họng và trực tràng, cho những nuôi cấy lấy từ những dân cư có tỷ lệ toàn bộ bệnh lậu thấp như các trẻ em mắc trước khi sinh và cho những mẫu phân lập từ các nạn nhân bị hiếp dâm hoặc trẻ em bị lạm dụng tình dục.

Ở người không có dịch rỉ do đang ở trong giai đoạn ủ bệnh, hoặc do có nhiễm khuẩn niệu đạo mạn tính không triệu chứng, hoặc với mục đích muốn thử nghiệm lại sau điều trị, phải đặt một miếng bông hút rất mảnh vào đoạn niệu đạo trước sâu 2 cm, dùng để cấy truyền môi trường TM hoặc các môi trường nuôi cấy chọn lọc khác. Đối với người tình dục đồng giới nghi lậu, cần phải nuôi cấy khuẩn lấy từ họng và trực tràng bệnh nhân.

Thử nghiệm phát hiện bệnh lậu ở nữ giới có hiệu qủa nhất là nuôi cấy khuẩn từ bên trong cổ tử cung, kết qủa dương tính với chỉ một lần thử đạt tới khoảng 80-90% số người bị lậu. Chẩn đoán còn có thể cho kết qủa cao hơn bằng nuôi cấy khuẩn từ trong cổ tử cung lại lần hai và nuôi cấy khuẩn cả từ trực tràng, niệu đạo và họng.

Môi trường canh nuôi cấy máu chuẩn mực (có trypsin đậu tương Columbia, nước tim-não hãm) phải được dùng để cấy máu và còn được khuyên nên dùng để cấy hoạt dịch. Hộp đựng canh phải có lỗ thông thoáng và ủ dưới áp suất CO_2 nâng cao. Hoạt dịch có thể cấy vào thạch sôcôla thích hợp hơn là vào một môi trường chọn lọc vì nó không có vẻ gì là bị các khuẩn cộng tồn làm ô nhiễm. Có thể dùng phương pháp nhuộm huỳnh quang miễn dịch để phát hiện N.gonorrhoeae trong mủ các thương tổn da, nhưng thử nghiệm này ít được thực hiện. Các phương pháp kỹ thuật dùng để phát hiện nhiễm khuẩn lậu cầu bằng thử nghiệm nguyên một huyết thanh tìm kháng thể chống N.gonorrhoeae đã có những hạn chế vì không thể phân biệt được kháng thể do bệnh lậu cũ với kháng thể do nhiễm khuẩn hiện thời, và còn vì những kết qủa dương tính giả do kháng thể chống N.meningitidis có phản ứng chéo gây nên. Vì những lẽ đó, những thử nghiệm huyết thanh phát hiện bệnh lậu có giá trị chẩn đoán bệnh rất thấp và không được dùng trong thực tiễn lâm sàng.

Một phương thức chẩn đoán khác là phát hiện kháng nguyên lậu cầu trong dịch tiết niệu đạo hoặc cổ tử cung bằng thử nghiệm hấp thu miễn dịch gắn

https://tieulun.hopto.org

men (ELISA). Ở nam giới viêm niệu đạo do lậu, nhuộm Gram vừa chính xác vừa nhanh chóng và rẻ hơn. Ở nữ giới những thử nghiệm như vậy có thể là một giải pháp thay thế chấp nhận được để chẩn đoán nhiễm khuẩn lậu cầu trong cổ tử cung ở những tình huống không thể thực hiện việc nuôi cấy khuẩn được. Tuy nhiên, giá trị chẩn đoán bệnh dương tính của những thử nghiệm phát hiện kháng nguyên đòi hỏi phải có nghiên cứu cẩn thận, đặc biệt ở số người có tỷ lệ toàn bộ bệnh lậu thấp. Thăm dò acid nucleic cũng đã được dùng để phát hiện lậu cầu ở các tiêu bản lấy từ niệu đạo và cổ tử cung. Tuy vậy, vẫn cần làm một số thử nghiệm khác để xác định thêm. Một chẩn đoán bệnh lậu dương tính giả có thể dẫn đến những liên quan về mặt pháp y và tâm lý xã hội, gây phiền hà rắc rối cho cả người thày thuốc và bệnh nhân.

ĐIỀU TRỊ

Cho tới 1986, những thuốc được ưa chuộng dùng cho nhiễm khuẩn lậu là Penicillin G, Ampicillin hoặc Amoxycillin, Tetracyclin hydroclorid và Spectinomycin. Tuy các dạng Penicillin tác dụng thời gian dài (như benzathin penicillin G) có hiệu qủa trong điều trị giang mai, nhưng lại không hề có vị trí sử dụng trong điều trị lậu. Penicillin V và isoxazolyl penicillin được khuyên là không nên dùng để điều trị nhiễm khuẩn do lậu cầu. Cephalosporin thế hệ I cũng vậy, không dùng cho bệnh lậu. Năm 1986 các trung tâm kiểm soát bệnh tật đã công bố những hướng chỉ đạo mới cho điều trị bệnh lậu. Trong chương này sẽ trình bày những hướng chỉ đạo công bố năm 1986, nhưng các tác giả có sửa đổi đưa thêm những chế độ điều trị uống một liều duy nhất là những phác đồ mới hơn và là biện pháp điều trị thay thế có hiệu qủa cao. Những hướng điều trị lậu công bố năm 1986 dựa trên cơ sở những nhận xét sau: tầm quan trọng của hiệu qủa điều trị dùng một liều duy nhất; Tỷ lệ nhiễm khuẩn tăng do các chủng N.gonorrhoeae kháng thuốc kháng sinh, gồm có PPNG, TRNG và các chủng kháng với nhiều loại thuốc kháng sinh do có nhiễm sắc thể làm trung gian; nhiễm khuẩn chlamydia đồng tồn thường rất hay xảy ra ở bệnh nhân bị lậu; Ta chưa có một thử nghiệm phát hiện nhiễm khuẩn chlamydia nhanh và rẻ; Và những biến chứng nặng nề của nhiễm khuẩn do lậu cầu và nhiễm khuẩn chlamydia. Hướng chỉ đạo điều trị không đại diện cho một danh mục toàn diện của tất cả các chế độ điều trị. Như ở bảng 37-1 đã cho thấy, một chế độ điều trị phối hợp một liều 125 mg Ceftriaxone duy nhất tiêm bắp cùng với một đợt 7 ngày tetracyclin hoặc doxycyclin được giới thiệu dùng cho nhiễm khuẩn lậu cầu không biến chứng ở niệu đạo, trong cổ tử cung, trực tràng hoặc họng ở người lớn tình dục khác giới. Chế độ điều trị phối hợp này có thể hy vọng là một điều trị thích hợp cho bệnh lậu ở bất kỳ chỗ nào trong cơ thể và sẽ loại trừ được cả nhiễm C.trachomatis cùng tồn tại. Tetracyclin hydroclorid, 500 mg uống ngày 4 lần

Bảng 37-1. Phương thức điều trị nhiễm khuẩn lậu cầu nên dùng

Chẩn đoán	Điều trị tốt nhất
Nhiễm khuẩn không có biến chứng, ở niệu đạo, trong cổ tử cung, trực tràng hoặc họng	Ceftriaxone, 125mg liều duy nhất, tiêm bắp kết hợp với Doxycyclin, 100mg ngày uống hai lần, thời gian 7 ngày
Điều trị thất bại	Với chế độ điều trị như trên, điều trị thất bại rất hiếm xảy ra, nếu không phải là chưa hề xảy ra. Hãy đánh giá lại xem có phải là tái nhiễm, hoặc phải nghĩ đến một chẩn đoán khác
Những chế độ điều trị thay thế (đều cho kèm với 7 ngày doxycyclin)	Cefixim, 400mg làm một liều uống duy nhất. Ofloxacin, 400 mg làm một liều uống duy nhất Spectinomycin, 2g một liều duy nhất tiêm bắp. Ciprofloxacin, 500mg làm một liều uống duy nhất

https://tieulun.hopto.org

Bệnh lậu khi mang thai	Ceftriaxone, 125mg liều duy nhất, tiêm bắp kết hợp với Erythromycin bazơ, 500mg ngày uống bốn lần, thời gian 7 ngày. Có thể dùng Erythromycin stearat liều tương đương (500mg) hoặc ethylsuccinat (800mg)
Nhiễm khuẩn lậu cầu phát tán	Nên cho bệnh nhân nhập viện. Ceftriaxon 1g tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 24 giờ một lần hoặc Ceftizoxim 1g tiêm tĩnh mạch, 8 giờ một lần hoặc Cefotaxim 1g tiêm tĩnh mạch, 8 giờ một lần (về thời gian nằm nội trú và điều trị ngoại trú tiếp theo xin xem trong bài)
Bệnh viêm nhiễm tiểu khung do lậu cầu	Nên cho bệnh nhân nhập viện. Xem chương riêng về cách điều trị
Viêm mào tinh hoàn do lậu cầu	Xem chương riêng
Nhiễm khuẩn lậu cầu ở trẻ em	
Trẻ nhỏ	Ceftriaxon, 25-50mg/kg, ngày một lần hoặc Cefotaxim, 25mg/kg ngày hai lần. Thời gian điều trị thường là 7 ngày (thời gian điều trị dài hơn đối với viêm màng não hoặc viêm màng trong tim)
Trẻ lớn	Trẻ em có trọng lượng cơ thể 45 kg nên dùng liều như người lớn; trẻ em chưa tới 45kg dùng theo liều trong bài

có thể thay thế được cho Doxycyclin. Trường hợp phụ nữ mang thai và những người không thể dung nạp được doxycyclin hoặc tetracyclin, có thể dùng erythromycin bazơ hoặc stearat, 500mg ngày uống 4 lần, thời gian 7 ngày, hoặc erythromycin ethylsuccinat, 800mg ngày uống 4 lần thời gian 7 ngày, kèm theo với Ceftriaxon. Mọi loại tetracyclin đều không có tác dụng trong điều trị lậu bằng một liều duy nhất, và ngay cả dùng tetracyclin thời gian 7 ngày cũng đã không còn công hiệu đối với ngày càng nhiều hơn số bệnh nhân bị lậu do TRNG lan truyền rộng và do những chủng có nhiễm sắc thể kháng tetracyclin chiếm tỷ lệ cao. Ceftriaxon có thể pha với lidocain 1% làm dung môi (chỉ dùng để tiêm bắp) để giảm đau do tiêm. Những kháng sinh beta-lactam tiêm bắp khác (cefotaxim, cefuroxim, ceftizoxim) điều trị bệnh lậu đã có kháng thuốc cũng đều rất công hiệu, nhưng vì ceftriaxon có thời gian bán hủy dài cùng với hoạt tính in vitro nên được coi là thuốc tối ưu cho phương thức điều trị lậu bằng một liều duy nhất. Trường hợp bệnh nhân không thể dùng ceftriaxon, thuốc thay thế được ưa chuộng là Spectinomycin, 2g tiêm bắp thịt làm một liều duy nhất. Tuy hiện tượng kháng Spectinomycin đã rộ lên ở những nơi spectinomycin được dùng phổ biến để trị bệnh lậu (như ở Anh và Hàn Quốc) nhưng ở Mỹ còn hiếm thấy. Những thuốc thay thế thích hợp khác cho ceftriaxon để điều trị lậu không biến chứng ở niệu đạo, trong cổ tử cung hoặc trực tràng gồm có Cefixim, 400mg uống một liều duy nhất, Ofloxacin 400mg uống một liều duy nhất, hoặc Ciprofloxacin 500mg uống một liều duy nhất. Tuy các fluoroquinolon ofloxacin và ciprofloxacin vẫn còn hiệu qủa cao đối với bệnh lậu, nhưng đã thấy có hiện tượng lậu cầu giảm tính nhạy cảm đối với những thuốc này ở Châu Á, và gần đây ở Anh, Canada và Mỹ.

Mọi bệnh nhân bị lậu, trong thời điểm chẩn đoán bệnh phải được làm một thử nghiệm huyết thanh phát hiện giang mai, và kín đáo làm thử nghiệm tìm HIV. Đối với những bệnh nhân bị giang mai thời kỳ ủ bệnh mà phản ứng huyết thanh âm tính và không có dấu hiệu lâm sàng, rất có thể chữa khỏi giang mai bằng chế độ điều trị ceftriaxon-doxycyclin. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân lậu có cả giang mai hoặc đã rõ là có tiếp xúc tình dục với người bị giang mai, cần phải bổ sung điều trị cho phù hợp với giai đoạn của bệnh giang mai (xem chương riêng về

https://tieulun.hopto.org

giang mai).

Công việc theo dõi và thất bại trong điều trị. Điều trị bằng phương pháp phối hợp Ceftriaxon-Doxycyclin cực kỳ hiếm có ca thất bại; bởi vậy cấy khuẩn để theo dõi kết qủa điều trị là không cần thiết. Khuyên bệnh nhân phải trở lại khám nếu vẫn còn có triệu chứng dai dẳng hoặc có triệu chứng tái phát sau khi đã điều trị xong. Những triệu chứng hay dấu hiệu của bệnh dai dẳng hai tái phát sau đợt điều trị cần phải được xem xét đánh giá bằng nuôi cấy khuẩn phát hiện N.gonorrhoeae và bằng một thử nghiệm chuyên biệt tìm nhiễm khuẩn chlamydia. Mọi mẫu phân lập lậu cầu phải được làm kháng sinh đồ. Phải điều trị bổ sung trường hợp bệnh dai dẳng hay tái phát bằng Ceftriaxon, 250mg tiêm bắp hoặc spectinomycin, 2g tiêm bắp thịt (trừ ở những vùng đã có hiện tượng kháng spectinomycin). Nếu sau khi dùng chế độ điều trị như trên mà nhiễm khuẩn lậu cầu tái phát thì hầu như chắc chắn là do tái nhiễm, hiện tượng này nói lên cần có tìm hiểu thêm về bạn tình và giáo dục bệnh nhân tốt hơn.

Viêm niệu đạo sau lậu thường sẽ rõ ràng vào khoảng 2-3 tuần sau khi điều trị lậu bằng một loại penicillin hoặc cenphalosporin. Nguyên nhân gây nên PGU thường hay do C.trachomatis xâm nhiễm cùng lúc với lậu, nhưng trên lâm sàng mãi về sau mới lộ rõ vì nhiễm chlamydia có thời gian ủ bệnh kéo dài hơn. Khi xảy ra viêm niệu đạo sau lậu, có thể điều trị như đối với một viêm niệu đạo không do lậu cầu bằng dùng doxycyclin, 100mg ngày uống hai lần, hoặc tetracyclin 0,5g ngày uống bốn lần trong thời gian 7 ngày. Ở phụ nữ cũng tương tự vậy, viêm nhày mủ cổ tử cung dai dẳng hoặc mới xuất hiện sau điều trị lậu bằng cephalosporin, penicillin hoặc spectinomycin thường hay do C.trachomatis gây ra và có thể điều trị như với viêm niệu đạo sau lậu. Nam hay nữ, có tiếp xúc trực tiếp với người bị bệnh lậu, đều phải được thăm khám, cấy khuẩn và điều trị, bằng một trong những phác đồ điều trị đã giới thiệu ở trên.

Tất cả phụ nữ mang thai đều phải được cấy tìm N.gonorrhoeae (và thử nghiệm tìm nhiễm C.trachomatis và giang mai) vào thời gian thăm thai lần đầu và coi đó là một phần nguyên tắc trong nội dung chăm sóc trước khi sinh. Nuôi cấy lần hai, làm muộn vào khoảng ba tháng cuối (cũng như các thử nghiệm nhiễm chlamydia và giang mai) phải được thực hiện ở những phụ nữ có nhiều nguy cơ bị mắc bệnh lây truyền đường tình dục.

Chế độ điều trị tốt nhất cho bệnh lậu ở người mang thai là dùng ceftriaxon, 125mg một liều duy nhất tiêm bắp, kết hợp với erythromycin dùng để trị nhiễm khuẩn chlamydia có thể cùng tồn tại. Với phụ nữ mang thai có dị ứng với thuốc kháng sinh beta-lactam, có thể điều trị bằng spectinomycin, 2,0g một liều duy nhất tiêm bắp, kết hợp với erythromycin. Không được dùng doxycyclin và tetracyclin cho phụ nữ có thai vì có khả năng gây ảnh hưởng độc hại cho cả người mẹ và bào thai.

Điều trị bệnh viêm nhiễm tiểu khung (pelvic inflammatory disease-PID) được bàn đến trong một chương riêng.

Viêm khớp do lậu có thể điều trị với kết qủa hoàn toàn tốt đẹp bằng nhiều chế độ điều trị. Lậu cầu tìm thấy ở bệnh nhân viêm khớp do lậu ít kháng lại penicillin hoặc tetracyclin một cách đáng kể hơn so với những mẫu phân lập từ bệnh nhân bị lậu không biến chứng. Tuy nhiên, đã có thông báo về nhiều trường hợp nhiễm khuẩn lậu cầu phát tán do PPNG gây ra. Vì mối đe dọa biến chứng viêm màng trong tim, viêm màng não và viêm mủ khớp, mọi bệnh nhân bị nhiễm khuẩn phát tán phải vào nằm bệnh viện và được điều trị bằng ceftriaxon tiêm tĩnh mạch, 1g ngày một lần, hoặc bằng các thuốc thay thế liệt kê trong bảng 37-1. Đối với những bệnh nhân chắc chắn không bị viêm màng trong tim hoặc viêm màng não, có thể cho xuất viện sau khi hết triệu chứng được 24-48 giờ, để về nhà dùng thuốc tiếp tổng cộng cho đủ 7-10 ngày điều trị, theo chế độ uống cefixim, 400mg ngày hai lần. Nếu thấy lậu cầu gây nhiễm còn nhậy cảm với penicillin, có thể hoàn tất điều trị bằng uống amoxycillin, loại không có acid clavulanic, 500mg ngày 3 lần. Nếu dùng các chế độ điều trị chống khuẩn phù hợp như kể ở trên mà thất bại, không cải thiện được tình hình bệnh

https://tieulun.hopto.org

thì chứng tỏ cần phải nghĩ đến một chẩn đoán khác, không phải là nhiễm khuẩn lậu cầu phát tán. Có thể cần phải chọc hút dịch khớp nhắc lại nhiều lần hoặc đặt dẫn lưu khớp kín để rửa bằng thanh huyết mặn vô khuẩn nhằm làm giảm viêm ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu cao trong hoạt dịch khớp. Rất hiếm, hầu như là không bao giờ có trường hợp cần phải làm dẫn lưu hở ở khớp do viêm khớp lậu cầu, trừ nhiễm khuẩn khớp hông ở trẻ nhỏ. Bất động tạm thời khớp có thể làm giảm đau và giúp ích cho bước đầu đi lại của những bệnh nhân có khớp gối hay cổ chân tràn dịch dai dẳng. Không được tiêm kháng sinh trực tiếp vào trong khớp. Một khi chẩn đoán viêm khớp lậu cầu đã được xác định là đúng, ở một số bệnh nhân có thể dùng kết hợp tốt các thuốc chống viêm cùng với điều trị chống vi khuẩn. Tuy nhiên, nếu chẩn đoán nghi ngờ nhưng không được xác định thì việc dùng sớm các thuốc chống viêm lại cản trở sự theo dõi đáp ứng hiệu qủa của điều trị chống vi khuẩn, đáp ứng này thường đến nhanh và hay có một ý nghĩa quan trọng về chẩn đoán viêm khớp lậu cầu.

Để điều trị viêm màng não và viêm màng trong tim do lậu cầu, cần phải dùng liều cao, tiêm đường tĩnh mạch một loại thuốc có công hiệu chống chủng gây bệnh: ceftriaxon, 1g, 12 giờ một lần tiêm tĩnh mạch, trong 10-14 ngày đối với viêm màng não và trong 1 tháng đối với viêm màng trong tim. Bệnh nhân có viêm màng trong tim hoặc viêm màng não, và có lẽ tất cả bệnh nhân bị nhiễm khuẩn lậu cầu phát tán cần phải được làm định giá bổ thể thiếu hụt.

Viêm kết mạc do lậu cầu ở người lớn hay ở trẻ em nặng trên 20kg phải được điều trị như một trường hợp cấp cứu bằng tưới huyết thanh mặn rửa kết mạc, và ceftriaxon 1g tiêm bắp một liều duy nhất. Mọi bệnh nhân phải được khám mắt cẩn thận, kể cả thăm khám bằng soi đèn khe.

Nhiễm khuẩn lậu cầu ở trẻ em. Người mẹ bị bệnh lậu thì con nhỏ sinh ra cũng có nguy cơ cao bị nhiễm khuẩn lậu, đòi hỏi phải được điều trị dự phòng bằng một lần tiêm duy nhất ceftriaxon, 50mg/kg tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, không vượt qúa liều 125mg. Phải hết sức cẩn trọng khi dùng ceftriaxon cho trẻ sơ sinh có bilirubin huyết cao, đặc biệt là các cháu đẻ non. Thuốc dùng tại chỗ để dự phòng viêm mắt cho trẻ mới sinh không phải là phương thức điều trị thích hợp cho cả nhiễm khuẩn ở những chỗ khác. Trẻ nhỏ bị nhiễm khuẩn lậu cầu ở bất kỳ một chỗ nào (như ở mắt) phải được thăm khám tìm nhiễm lầu cầu tán phát bằng thăm khám và nuôi cấy máu và dịch não tủy. Phải điều trị cho trẻ trong ngày bằng ceftriaxon, 25-50mg/kg mỗi ngày, tiêm tĩnh mạch hoặc bắp thịt làm một liều duy nhất. Có thể thay thế bằng cefotaxim, với liều 25mg/kg hai lần mỗi ngày, tiêm tĩnh mạch. Một số ý kiến đưa ra là viêm mắt do lậu không biến chứng ở trẻ nhỏ có thể chữa khỏi bằng một lần tiêm ceftriaxon duy nhất, 50mg/kg cho tới liều cao nhất là 125mg. Tưới rửa mắt bằng huyết thanh mặn hoặc các dung dịch đệm dùng để tra mắt phải được làm ngay và làm lại nhiều lần tùy theo múc độ cần thiết để loại trừ dịch mủ. Chỉ dùng thuốc kháng sinh tại chỗ là không đủ đáp ứng hoặc không nhất thiết cần phải có vì đã điều trị bằng kháng sinh toàn thân phù hợp. Cả trẻ sơ sinh bị viêm mắt do lậu và cha mẹ của cháu bé đều phải điều trị bệnh lậu. Cả cháu nhỏ và cha mẹ cháu đều phải được xét nghiệm tìm nhiễm khuẩn chlamydia.

Trẻ em có cân nặng 45kg hoặc hơn phải được điều trị theo chế độ điều trị của người lớn. Trẻ em nặng dưới 45kg phải được điều trị như sau: đối với các nhiễm khuẩn lậu không biến chứng ở âm hộ-âm đạo, cổ tử cung, niệu đạo, trực tràng, và họng, nên điều trị bằng ceftriaxon, 125mg làm một liều duy nhất tiêm bắp thịt. Chế độ điều trị thay thế là spectinomycin, 40mg/kg làm một liều duy nhất tiêm bắp thịt. Trẻ em từ 8 tuổi trở lên có thể được cho thêm doxycyclin, 100mg uống ngày hai lần trong 7 ngày. Trẻ em bị bệnh lậu phải được khám phát hiện bệnh giang mai và nhiễm khuẩn chlamydia đồng tồn.

Dùng estrogen điều trị tại chỗ và/hoặc toàn thân không giúp ích gì trong điều trị viêm âm hộ-âm đạo do lậu cầu. Mọi trẻ bị bệnh phải được cấy khuẩn theo dõi, và phải xác định được nguồn gốc gây bệnh là từ ai để thăm khám và điều trị cả cho người đó. Trẻ em bị lạm dụng tình dục phải được cân nhắc xác định bệnh cẩn thận. Để điều trị bệnh lậu có

https://tieulun.hopto.org

biến chứng, những chế độ điều trị thay thế hướng dẫn cho người lớn có thể đem dùng với những liều thích hợp cho trẻ em.

Điều trị bệnh lậu ở các nước đang phát triển. Nhiễm khuẩn lậu cầu do PPNG, TRNG, hoặc CMRNG gây ra có tỷ lệ cao nhất ở các nước đang phát triển, và là những nơi ceftriaxon, spectinomycin, hoặc các kháng sinh mới khác có hiệu lực chống những chủng này lại hiếm có nhất. Những thuốc giá không đắt nhằm thay thế cho penicillin G và tetracyclin vốn là trụ cột truyền thống của điều trị lậu, đã làm ta thất vọng. Ví dụ, thuốc kết hợp sunfonamid-trimethoprim mới đầu cho kết qủa khỏi bệnh trên 95% trường hợp lậu ở các nước châu Phi, nhưng chỉ 2 năm sau khi trở thành một chế độ điều trị phổ cập ở Kenya thì hiệu qủa giảm xuống chỉ còn dưới 75%. Có một phương pháp nữa là dùng 4,8 triệu đơn vị procain-penicillin G tiêm bắp, cùng với uống 1,0g probenicid (một chế độ điều trị chuẩn cho các nhiễm khuẩn lậu không có PPNG), cùng với 125mg acid clavulanic (dưới hình thức một viên nhộng amoxycillin-clavulanat) để ức chế beta-lactamaza lậu cầu. Chế độ điều trị không tốn tiền này đã có công hiệu trong những cuộc thử nghiệm nhỏ ở Kenya, ngay cả đối với những nhiễm khuẩn PPNG. Trong bối cảnh này, gentamycin 280mg tiêm bắp một liều duy nhất cũng đã được dùng có hiệu qủa. Những cephalosporin mới hơn, dùng với liều thấp hơn liều cần thiết đã được giới thiệu, nhằm giảm bớt chi phí là không nên dùng. Norfloxacin, ciprofloxacin và ofloxacin ngày càng hay được kê đơn hoặc phân tán không có đơn cho bệnh nhân viêm niệu đạo ở các nước đang phát triển. Không một thứ nào trong những thuốc này dùng theo chế độ điều trị với một liều duy nhất mà có công hiệu đối với viêm niệu đạo do chlamydia, và việc tăng cường dùng fluoroquinolon có ảnh hưởng đến tính kháng quinolon của lậu cầu còn là vấn đề cần phải xem xét đánh giá. Đối với các chế độ điều trị ít tốn tiền hơn, ngày càng có nhu cầu cần đưa vào thử nghiệm lâm sàng nhiều hơn và cần theo dõi in vitro về độ nhậy cảm thuốc của N.gonorrhoeae.

PHÒNG NGỪA VÀ KIỂM SOÁT. Có lẽ không có bệnh nào nổi bật bằng bệnh lậu trong minh họa sự thất bại của một điều trị đặc hiệu đơn độc nhằm xóa bỏ một bệnh có thể lây truyền. Chưa có vaccin một thử nghiệm dùng vaccin lông tua lậu cầu tinh chế cho binh lính Mỹ ở mặt trận Triều Tiên cho thấy vaccin không có tác dụng. Dùng bao cao su có thể ngăn cản được sự lây truyền, và tỷ lệ bệnh lậu thấp ở một số nước (như ở Nhật Bản) có thể là do sử dụng rộng rãi bao cao su nhằm mục đích tránh thai. Các thuốc diệt tinh trùng dùng với một màng chắn hoặc với miếng xốp cổ tử cung có thấm hút chất nonoxynol-9 giúp được phần nào bảo vệ chống bệnh lậu và nhiễm khuẩn chlamydia. Dùng kháng sinh phòng ngừa (200mg minocyclin hoặc doxycyclin dùng sớm ngay sau khi có tiếp xúc tình dục) làm giảm nguy cơ bị nhiễm khuẩn, nhưng không khuyến cáo làm một biện pháp thường dùng cho mọi người hoặc cho những người biết chắc đã có tiếp xúc với bệnh lậu, những người này phải theo một trong những chế độ điều trị như cho trường hợp bệnh lậu xác định.

Để kìm hãm sự lan rộng ngày một tăng của các lậu cầu kháng thuốc, có nhiều biện pháp quan trọng: (1) sử dụng thường quy chẩn đoán bằng nuôi cấy và thử nghiệm các khuẩn phân lập được để xác định tính kháng thuốc kháng sinh hoặc sự sản sinh beta-lactamaza, (2) sử dụng thường quy những thuốc kháng sinh có hiệu qủa cao, như ceftriaxon, để phòng tránh thất bại trong điều trị bệnh lậu, và (3) phát hiện và điều trị nhanh, sớm cho những người bạn tình của bệnh nhân bị lậu, đặc biệt là những người bạn tình của những bệnh nhân lậu tái phát và của những người có lậu cầu kháng thuốc. Một trong những biện pháp y tế công cộng hiệu qủa nhất có thể dùng để kiểm soát bệnh lậu là điều trị cho những bạn tình của bệnh nhân bị lậu. Ngoài ra, sự giáo dục của y tế công cộng và lời khuyên cho riêng từng bệnh nhân là những việc cần thiết để khuyến khích giảm bớt ý thích kết bạn tình dục, khuyến khích ý thức dùng bao cao su trong những sinh hoạt tình dục tình cờ, và chăm sóc y tế sớm khi có triệu chứng của viêm niệu đạo hoặc dịch mủ âm đạo khác thường, dù có hay không có đau vùng bụng dưới kèm theo.

https://tieulun.hopto.org

38. MORAXELLA (BRANHAMELLA) CATARRHALIS, CÁC CHỦNG KHÁC CỦA MORAXELLA VÀ KINGELLA

MORAXELLA (BRANHAMELLA) CATARRHALIS

Cầu khuẩn gram - âm này đã bị ba lần đổi tên gọi trong nhiều thập kỷ qua. Ban đầu được gọi là Micrococcus catarrhalis, rồi được đổi tên thành neisseria catarrhalis vào những năm 1960 vì có tính chất tương tự về hình thái học với các chủng Neisseria, sau đó lại được coi là một nhóm riêng Branhamella trên cơ sở đồng nhất ADN. Năm 1979 vi khuẩn này được xếp vào nhóm Moraxella, tuy nhiên vẫn có nhiều tác giả tiếp tục gọi là Moraxella (Branhamella) catarrhalis. Vì là một thành phần của vi khuẩn chí bình thường ở đường hô hấp trên nên M.catarrhalis đã được nhận biết nhiều hơn là nguyên nhân gây viêm tai giữa, viêm xoang và nhiễm trùng phế quản - phổi.

VI KHUẨN HỌC VÀ MIỄN DỊCH. Trên nhuộm Gram M.catarrhalis có hình cầu lớn và vẫn giữ màu tím dạng tinh thể khi rửa làm đôi khi nhầm với tụ cầu vàng. Các khuẩn lạc mọc tốt trên môi trường aga - máu hay agar sôcôla và dễ dàng phân biệt với các chủng Neisseria bằng các test hóa sinh.

Không như nhiều vi khuẩn gây bệnh khác, M.catarrhalis cho thấy mức độ đáng kể về tính đồng nhất của các protein lớp vỏ ngoài. Kháng thể đối với một số protein đó thường có trong huyết thanh của trẻ trên 4 tuổi, tuy nhiên, những loại phân lập được gây bệnh lại thường bền vững trong huyết thanh, tức là chúng vẫn còn trong huyết thanh cả khi có kháng thể và bổ thể. Kháng thể kháng vi khuẩn chống lại nhiễm trùng tự nhiên sau đó và có thể chống đối trực tiếp một hoặc nhiều protein vỏ ngoài được bảo vệ, đây là đặc tính có khả năng tạo ra vaccin.

DỊCH TỄ HỌC. Bằng sử dụng các kỹ thuật chọn lọc có thể phân lập được M.catarrhalis từ đường hô hấp trên hay từ nước bọt của 50% trẻ em tuổi đi học khỏe mạnh và từ mũi họng của tới 7% người lớn khỏe mạnh. Tốc độ phát triển khuẩn lạc của mũi họng tăng tới 86% ở những trẻ em bị viêm tai giữa. Nghiên cứu khảo sát ở cả miền bắc và nam đã cho biết có sự biến đổi đột ngột theo mùa trong việc phân lập loại vi khuẩn này từ các bệnh phẩm lâm sàng, có đỉnh cao vào cuối đông/đầu xuân và điểm thấp nhất và cuối hè/đầu thu. Sự tiếp xúc trực tiếp không thấy có đóng góp ý nghĩa vào nhiễm trùng mắc phải ở cộng đồng nhưng nhiễm trùng lan ra như một thể bệnh thì hiếm khi được thông báo.

VIÊM TAI GIỮA, VIÊM XOANG. M.catarrhalis nhiều lần thấy là loại vi khuẩn thường gặp thứ ba phân lập được từ dịch tai giữa của trẻ em bị viêm tai giữa sau Streptococcus pneumoniae và loại Haemophilus influenza không có typ. các nghiên cứu gần đây còn cho thấy rằng vi khuẩn này là loại phân lập được chủ yếu từ các khoang xoang trong viêm xoang mạn tính và cấp tính.

VIÊM KHÍ-PHẾ QUẢN MỦ, VIÊM PHỔI. M.catarrhalis làm trầm trọng thêm viêm phế quản mạn tính (tăng tiết đờm mủ), viêm khí-phế quản mủ (ngoài đờm mủ còn có sốt và tăng bạch cầu) và viêm phổi. Điểm nổi bật lớn nhất ở người bị nhiễm trùng là trên 50 tuổi có tiền sử hút thuốc lá kéo dài và bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; ung thư phổi cũng thường gặp. Trong một nghiên cứu gần đây, 76% người bị nhiễm trùng này đã bị viêm phổi tắc nghẽn mạn tính; bị kết hợp với ung thư phổi ở 1/3 số trường hợp; hầu hết bệnh nhân còn có dấu hiệu suy dinh dưỡng. Trong một loạt trường hợp khác, viêm phổi do Branhamella đã không được phát hiện ở những người bề ngoài khỏe mạnh.

Các triệu chứng của bệnh nhân viêm phổi do M.catarrhalis được coi là thể hiện vừa phải về mức độ nghiêm trọng, có lẽ do đáp ứng sốt nhẹ hơn và tuổi của người mắc đã lớn hơn đủ để đáp ứng tốt với vi khuẩn gây bệnh. Họ thường tăng lên, cả về số lượng và độ mủ của đờm tăng lên nhưng những triệu chứng này có thể tăng lên không nhận rõ trên nền cơ bản. Trẻ em chiếm tới 1/4 số bệnh nhân, đau màng phổi có ở 1/3 và khó chịu ở 40%. Nổi bật ở bệnh nhân có sốt cao nhất là dưới $101^{O}F$ ($38,8^{O}C$) còn bạch cầu máu ngoại vi đếm được < $10.000/mm^3$. Trong gần 1/4 số trường hợp, soi hiển vi mẫu đờm sau đó nhuộm gram thường phát hiện có một số lớn vi khuẩn (xấp xỉ 2 x 10^8 khuẩn lạc

https://tieulun.hopto.org

hình thành trên một milimet). Có thể thấy trên chụp phóng xạ, trong một nghiên cứu cho thấy 43% của xét nghiệm có thâm nhiễm tiểu thùy hoặc thùy, còn có hình thái hỗn hợp là dưới tiểu thùy, thùy, kế và lan tỏa. Những dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm và phóng xạ trên không khác với những dấu hiệu của viêm phổi do phế cầu ở người già. Tuy nhiên nếu so sánh với nhiễm trùng do phế cầu thì có mức độ xâm nhập dòng máu thấp hơn nhiều; trong một số người có 25 người có viêm phổi do M.catarrhalis là có vi khuẩn huyết. Tuy nhiên viêm phổi do Branhamella là dấu hiệu chỉ thị có bệnh bên trong trầm trọng ở gần một nửa số bệnh nhân bị chết trong vòng 3 tháng đầu bị bệnh.

CÁC HỘI CHỨNG KHÁC. Sự lan tràn tại chỗ gây nên ổ mủ là thường gặp và do có thể nhẹ hơn do tốc độ nhiễm vi khuẩn huyết chậm, các biến chứng di căn của viêm phổi do Branhamella như viêm khớp nhiễm trùng máu là cực kỳ hiếm gặp. Như đã báo cáo, năm 1990 có 27 trường hợp nhiễm vi khuẩn huyết do M.catarrhalis, chủ yếu ở trẻ em dưới 10 tuổi hoặc người lớn trên 60 tuổi, chủ yếu ở những bệnh nhân bị thiếu hụt miễn dịch. Các hội chứng gồm nhiễm vi khuẩn máu không có ổ trung tâm, viêm nội tâm mạc và viêm màng não. Có thể có đốm xuất huyết hoặc ban xuất huyết tương tự như thấy trong nhiễm trùng máu do màng não cầu và có liên quan với đông máu nội mạch rải rác, đã có ở vài trường hợp, hầu hết số đó là ở trẻ em.

ĐIỀU TRỊ. Điều trị nhiễm trùng do M.catarrhalis bằng phối hợp penicillinacid clavulanic có vẻ như là hợp lý nhất. Vào giữa những năm 1970 thấy lần đầu tiên các chủng Branhamella kháng penicillin nhưng hiện nay thấy 85% số phân lập được trên lâm sàng là kháng lại. Tính kháng do hai β - lactamase rất giống nhau là BRO - 1 và BRO - 2 (tách từ Brahamella và Meraxella) được biểu hiện ở 90 và 10 phần trăm của các loại kháng thuốc đã phân lập được. Những men này có hoạt tính kháng penicillin, ampicillin và amoxicillin nhưng lại kháng kém hơn đối với cephalosporin, đặc biệt là thế hệ ba và không có tác dụng đối với acid clavulanic và sulbactam.

Cephalosporin, đặc biệt là thế hệ hai và ba là có hiệu qủa lựa chọn. Đợt điều trị 5 ngày cho thấy làm giảm nhiễm trùng hô hấp mặc dù có thể cần đợt điều trị lâu hơn một chút đối với viêm xoang. Những loại phân lập được ở Hoa Kỳ gần như là loại duy nhất nhậy cảm với tetracyclin, erythromycin và chloramphenicol tuy vậy tính kháng tetracyclin có lẽ do yếu tố quyết định Tet B tăng lên ở Châu Âu và Châu Á ghi nhận được ở loại phân lập được tại Hoa Kỳ. M.catarrhalis còn nhậy cảm với trimethoprim - sulfamethoxazole và với các thuốc nhóm quinolone.

Sau khi nhận dạng được cầu khuẩn gram - âm ở bệnh phẩm nhuộm Gram và phân biệt rõ ràng bằng nuôi cấy, mức độ nghiêm trọng và tình hình các vi khuẩn khác có khả năng có sẽ xác định việc lựa chọn kháng sinh. Chẳng hạn, viêm phế quản do Branhamella nặng lên có thể được điều trị bằng tetracyclin hoặc trimethoprim - sulfamethoxazole nhưng ở bệnh nhân viêm phổi thì có khả năng phế cầu kháng lại các thuốc này có mặt sẽ quyết định việc lựa chọn ampicillin sulbactam ít nhất trong khi chưa có kết qủa nuôi cấy.

MORAXELLA

Các chủng *Moraxella* gây ra một loạt nhiễm trùng gồm viêm phế quản, viêm phổi, ổ mủ, viêm nội tâm mạc, viêm màng não, viêm kết mạc, nhiễm trùng tiết niệu, viêm khớp nhiễm trùng và nhiễm trùng vết thương. Trong một báo cáo về các Moraxella phân lập được phân chia theo Trung tâm kiểm soát bệnh tật từ 1953 đến 1980 đã đưa ra một số kết hợp lâm sàng (bảng 38-1). M.osloensis và M.nonliquefaciens là những chủng hay phân lập được nhất, bắt nguồn từ hàng loạt vị trí trên cơ thể, gồm máu, dịch não tủy và dịch khớp. M.osloensis là những chủng Moraxella phân lập được chủ yếu từ máu. M.nonliquefaciens có vẻ hay phân lập được từ tai, mũi và họng (47%) hoặc đờm (8%). Moraxella M-5 (một nhóm chưa có tên) có liên quan chặt chẽ với các vết thương do chó cắn (72% toàn bộ số phân lập được), trong khi đó M.lacunata liên quan đến viêm kết mạc và viêm giác mạc (7)% số phân lập được). M.urethralis phân lập được chủ yếu từ nước tiểu và đường sinh dục và có thể là những chủng Moraxella trước đó đã có trong viêm niệu đạo. Trên một nửa số phân lập được của M.phenylpyrurica và M.atlantis thấy từ các vị trí vô khuẩn bình thường. Hình ảnh lâm sàng của nhiễm trùng này và tình trạng của vật chủ còn chưa được khái quát hóa đầy đủ.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 38-1. Các chủng Moraxella và Kingella

Các chủng	Số của phân lập	Các vị trí thường bị/ kết hợp lâm sàng	Số (%) của mỗi vị trí
M.osloensis	199	Máu	44 (22)
		Dịch não tủy	18(9)
		Nước tiểu	17(9)
		Đường hô hấp	24(12)
M.nonliquefacieus	356	Máu	27(8)
		Dịch não tủy	6(2)
		Đường hô hấp	196(55)
M-5	74	Vết chó cắn	53(72)
M-6	47	Máu, xương	15(32)
M-lacunata	33	Viêm kết mạc,Viêm giác mạc	23(70)
M-urethralis	28	Nước tiểu	16(57)
		Đường sinh dục	3(11)
M-phenylpyruvica	73	Máu	19(26)
		Dịch não tủy	8(11)
		Nước tiểu	12(16)
M.atlantis	44	Máu	20(45)
		Dịch não tủy	5(11)
Kingella kingae	79	Máu	38(48)
		Khớp	10(13)
		Xương	11(14)

Tài liệu: lấy từ tóm tắt của thực hành trung tâm kiểm soát bệnh tật (Graham et.al.Rev Infect Dis 12; 423, 1990)

KINGELLA

Kingella Kingae là những chủng mới bắt nguồn từ Moraxella (M-1) và có tên gọi để kỷ niệm tiến sĩ Elizabeth King ở Trung tâm kiểm soát bệnh tật, là người lần đầu tiên mô tả vi khuẩn này. Vi khuẩn khó tính K.Kingae được phát hiện là gây viêm nội tâm mạc, viêm khớp và viêm xương - tủy xương (xem bảng 38-1). Chủ yếu các nhiễm trùng xương và khớp này xảy ra ở trẻ em. Không gây bệnh này ở phổi là do tính hướng mô van tim, xương và khớp và phản ánh khó có thể tách ra Kingella từ vi khuẩn chí đường hô hấp bằng cấy đờm.

Hầu hết Moraxella và Kingellae còn nhạy cảm với penicillin, cephalosporin, tetracyclin và cloramphenicol nhưng một số chủng Moraxella tiết ra BRO β - lactamase và các bệnh phẩm lâm sàng phải được thử tìm xem có tiết lactamase và thử độ nhạy kháng sinh. Bắt đầu điều trị bằng penicillin hoặc cephalosporin là cách thử độ nhạy một cách hợp lý.

https://tieulun.hopto.org

39. NHIỄM KHUẨN DO HAEMOPHILUS

MỞ ĐẦU. Những vi khuẩn thuộc giống *Haemophilus* lần đầu tiên Robert Kock nhận thấy ở dịch rỉ của viêm kết mạc. Tên của giống là *haemophilus*, phản ánh những vi khuẩn này cần các yếu tố phụ có trong hồng cầu để phát triển. Nhiều chủng *Haemophilus* là thành phần của khuẩn chí bình thường ở đường hô hấp, trong khi đó có những chủng khác chỉ khi nào mắc bệnh mới phân lập được. Trong họ này có 16 chủng mà *H..influenzae* là vi khuẩn gây bệnh gặp thường xuyên nhất ở người. *H.parainfluenzae, H.ducreyi, H.acgyptius, H.aphrophilus* và *H.paraphrophilus* cũng kết hợp với bệnh ở người. Các vi khuẩn của giống này là những trực khuẩn gram âm, nhỏ, không di động, không sinh nha bào. các chủng *Haemophilus* là những vi khuẩn ái khí hoặc yếm khi không bắt buộc, khử nitrat, và làm lên men carbohydrat thất thường. Tính chất biến hình rõ rệt là đặc trưng của tất cả các chủng haemophilus và đáng chú ý nhất là chỉ đòi hỏi yếu tố V để phát triển. Khi nuôi cấy các bệnh phẩm, đầu tiên vi khuẩn là cầu trực khuẩn. Tính chất biến hình và nhanh thay đổi mầu khi nhuộm safranin nên có thể làm nhầm lẫn với các vi khuẩn gây bệnh khác, đáng chú ý nhất là với phế cầu hoặc màng não cầu. Các chủng haemophilus cần ít nhất một hoặc hai yếu tố phát triển được tạo thành có ở hồng cầu: yếu tố bền vững với nhiệt (protoporphyrin X) và/hoặc yếu tố V không bền vững với nhiệt (nicotinamide adenine dinudeotide (NAD) hoặc NAD phosphate).

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

VI KHUẨN HỌC. *H.influenzae* được phân chia nhỏ thành 8 typ sinh học khác nhau dựa trên tính chất sinh indol, hoạt tính urease và ornithine decarboxylase. Typ sinh học I phân lập được thường xuyên nhất ở bệnh nhân bị viêm màng não. Trẻ em khỏe mạnh có thể là nơi trú ngụ đồng thời vài typ sinh học của *H.influenzae*, trong khi đó thường chỉ một typ sinh học được phát hiện ở người lớn khỏe mạnh. Nhiều chủng *H.influenzae* được chia nhỏ hơn nữa bằng có hoặc không có vỏ polysaccharid có tính chất kháng nguyên khác nhau, có thể chứng minh được bởi phản ứng ức chế với các kháng huyết thanh đặc hiệu. 6 typ huyết thanh có kháng nguyên vỏ riêng biệt đã được mô tả, đánh số từ a đến f. Các chủng có vỏ thuộc typ huyết thanh b thường gây bệnh xâm nhập. Các chủng typ b được chia nhỏ hơn nữa bằng sự khác nhau của các protein màng ngoài (OMP_s). Các kháng thể đối với OMP_s được gọi là P_1, P_2 và P_6, có tác dụng bảo vệ một phần ở các mẫu súc vật thực nghiệm, các typ huyết thanh có vỏ khác ngoài typ b và các chủng không có vỏ phổ biến hơn được kết hợp với sự định cư ở bề mặt niêm mạc và gây bệnh ở vị trí bên cạnh như tai giữa (viêm tai giữa) và các xoang. Khả năng gây bệnh của *H.influenzae* được tăng cường bởi một vài nét đặc trưng. Chủng có vỏ polyribose, ribitol, photphat (PRP) của typ b bảo vệ tránh hiện tượng thực bào và hoạt tính bổ thể huyết thanh. Các nang ở màng ngoài gồm có lypooligosaccharid (LOS) và các thành phần khác của màng có mặt trên bề mặt thành tế bào được thải ra bài tiết ra như là các mụn nước ở màng trong in vitro. Các kháng thể với vỏ PRP của *H.influenzae* typ b có phản ứng chéo với các kháng nguyên của một số polysaccharid vỏ của phế cầu và vi khuẩn đường ruột. Sử dụng kháng thể đơn dòng nhằm chống lại các biểu vị có ở phần oligosaccharid của nội độc tố của Haemophilus, người ta đã xác định bốn nhóm kháng nguyên khác nhau trong số các chủng *H.influenzae* typ b. Các biểu vị LOS này biểu hiện được duy trì cao trong số các chủng khác nhau. LOS của H.influenzae gây tê liệt sự chuyển động các nhung mao ở các tế bào biểu mô đường hô hấp và gây viêm màng não khi được tiêm truyền vào các bể cầu não của thỏ. H.influenzae sinh ra 3 proteaza IgA riêng biệt có khả năng phá vỡ các liên kết peptid ở trong các phân tử IgA, do đó tăng thêm nhiễm khuẩn ở bề mặt niêm mạc.

H.influenzae phát triển trên môi trường nuôi cấy cần có cả hai yếu tố X và V dưới điều kiện ái khí. H.influenzae phát triển yếu trên thạch máu thông thường mà có những chất ức chế yếu tố X không chịu nhiệt. Sự tiêu máu (môi trường Fildes) hoặc nhiệt độ nhẹ (môi trường Levinthal hoặc thạch sô cô la) sẽ giải phóng ra số lượng đầy đủ cả hai yếu tố để phát triển. Phát triển tối đa được gia tăng ở nhiệt độ 37°C và trong một số chủng khi bổ sung

https://tieulun.hopto.org

thêm 10% CO_2. Trên môi trường Levinthal các chủng có vỏ biểu lộ tính chất óng ánh đặc trưng khi chiếu ánh sáng nghiêng. Khi nuôi cấy dưới điều kiện yếm khí, H.influenzae không cần yếu tố X để phát triển.

DỊCH TỄ HỌC. H.influenzae là vi khuẩn cư trú ở người, trước tiên ở đường hô hấp trên. Nhiễm khuẩn do H.influenzae phân bố ở khắp mọi nơi và được xem như gây dịch. Các chủng H.influenzae không có vỏ xâm nhập vào hầu họng thời gian ngắn ở trẻ sau khi mới sinh. Tới 90% số trẻ em ở lứa tuổi trước khi đi học có lưu hành hoặc định cư của H.influenzae không có vỏ, sự định cư và tần suất bệnh giảm xuống theo lứa tuổi. Ngược lại, sự định cư của H.influenzae typ b chỉ có ở dưới 5% số trẻ em và người lớn. Tỷ lệ mang khuẩn cao rõ rệt ở những cộng đồng người đông đúc gần nhau như là các nhà trẻ và những người tiếp xúc gần nhau trong gia đình của trẻ em bị bệnh. Mang vi khuẩn H.influenzae typ b có thể kéo dài nhiều tháng, mặc dù có dùng kháng sinh uống hoặc tiêm hoặc có kháng thể lưu hành trong máu. Khoảng 80% số bệnh nhân bị nhiễm khuẩn toàn thể do H.influenzae typ b, có thể phát hiện vi khuẩn khi nuôi cấy bệnh phẩm ở họng. H.influenzae xâm nhập gây bệnh trước tiên ở trẻ sơ sinh và trẻ em bé. Viêm màng não do H.influenzae typ b là thể xâm nhập phổ biến nhất; có tỷ lệ cao nhất ở lứa tuổi giữa 6 và 7 tháng tuổi. Trung tâm kiểm soát bệnh tật ước lượng rằng tỷ lệ mắc bệnh viêm màng não do H.influenzae typ b ở Hoa Kỳ là 1,45 trên 100.000 dân. Khoảng 1/3 nhiễm khuẩn do H.influenzae typ b xảy ra ở trẻ em dưới hai tuổi: một cách đặc trưng có 90% số trường hợp bị viêm mô tế bào và viêm khớp nhiễm khuẩn, 80% số trường hợp bị viêm màng não và 75% số trường hợp viêm phổi. Tỷ lệ bị viêm nắp thanh quản cao nhất xảy ra ở lứa tuổi giữa 2 đến 4 tuổi. Ở các nước khác như ở Phần Lan, kiểu dịch tễ liên quan đến lứa tuổi này có khác nhau. Đối với nhiễm khuẩn do H.influenzae, người ta nhận thấy tỷ lệ mắc bệnh theo mùa cao nhất vào đầu và cuối mùa xuân. Tỷ lệ nhiễm khuẩn do H.influenzae typ b đã được thông báo xảy ra trong 40 năm vừa qua đã gia tăng gấp bốn lần; chưa rõ là do phương pháp chẩn đoán tốt hơn hoặc biểu hiện tỷ lệ bệnh tăng thực sự.

Một số yếu tố của vật chủ cũng góp phần làm tăng nguy cơ mắc bệnh do H.influenzae xâm nhập. Các yếu tố này bao gồm tình trạng kinh tế xã hội thấp kém, phạm vi gia đình lớn, bạch cầu hạ, suy giảm globulin miễn dịch, bệnh thiếu máu hồng cầu liềm, những người không có lách, đẻ thiếu cân và đặt cầu nối thông (shunt) dịch não tủy; những người nhận mảnh ghép và bệnh nhân bị bệnh ác tính mà điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch đều tăng cảm thụ với H.influenzae. Những bệnh nhân điều trị bệnh Hodgkin có nguy cơ đáng kể và sau khi bị nhiễm khuẩn thường không sinh ra nồng độ kháng thể bảo vệ kháng PRP. Người lớn nghiện rượu kết hợp với tăng nguy cơ viêm phổi do H.influenzae. Thổ dân ở châu Mỹ có tỷ lệ nhiễm khuẩn do H.influenzae cao hơn, tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở trẻ nhỏ và tỷ lệ tái phát cao hơn so với những người dân khác ở Hoa Kỳ. Những trẻ dưới 4 tuổi trong gia đình tiếp xúc với bệnh nhân bị viêm màng não do H.influenzae typ 1 thực sự mắc bệnh do H.influenzae cao hơn khoảng 500 lần so với số mắc bệnh do H.influenzae trong dân số chung.

SINH BỆNH HỌC. H.influenzae được lây truyền qua tiếp xúc hoặc hít phải các chất bài tiết bị nhiễm khuẩn của đường hô hấp. Sau khi định cư ở mũi họng, vi khuẩn có thể làm nhiễm khuẩn toàn bộ đường hô hấp, lan ra các tổ chức lân cận hoặc xâm nhập vào dòng máu và reo rắc các ổ nhiễm khuẩn ở xa. Ít nhất có 95% số bệnh toàn thể do H.influenzae gây ra và do các chủng typ b.

Người ta nghĩ rằng vi khuẩn từ mũi họng vào dòng máu do kết quả của sự vận chuyển trong các thực bào từ niêm mạc vào các mạch bạch huyết. Trong những mô hình thực nghiệm, nhiễm virus trước có khả năng làm tăng sự định cư của H.influenzae typ b ở mũi họng và làm tăng sự bám dính vào các tế bào mô nuôi cấy. Trong máu, các vi khuẩn typ b có vỏ PRP kháng lại với hiện tượng thực bào và hoạt tính bổ thể. Trong nhiễm khuẩn huyết, vi khuẩn có thể lan tràn tới tất cả các cấu trúc thanh mạc, đặc biệt nhất là màng não, màng phổi, khoang khớp và màng ngoài tim. Vị trí mà vi khuẩn từ máu vào dịch não tủy là đám rối màng mạch có phân bố mạch cao. Xảy ra viêm màng não có tương quan trực tiếp tới thời gian và tính chất nghiêm trọng của nhiễm khuẩn huyết ($>10^3$ đơn vị tạo khuẩn lạc).

MIỄN DỊCH. Sự cảm thụ với nhiễm khuẩn do

https://tieulun.hopto.org

H.influenzae gia tăng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ là trực tiếp do không có đầy đủ kháng thể kháng PRP. Nồng độ kháng PRP trong huyết thanh liên quan đến lứa tuổi tương quan trực tiếp với sự cảm thụ phụ thuộc lứa tuổi đối với H.influenzae. Trẻ sơ sinh có kháng thể thu được tạm thời IgG kháng PRP do truyền qua rau thai, rồi giảm dần sau tháng thứ nhất. Miễn dịch tự nhiên thu được thường không xẩy ra trước lứa tuổi từ hai tuổi đến bốn tuổi, để lại trẻ em ở lứa tuổi giữa hai tháng đến hai tuổi có nguy cơ cao nhất dễ mắc bệnh xâm nhập.

Kháng thể kháng PRP thu được không phải là kết quả duy nhất do sự định cư của H.influenzae trên bề mặt niêm mạc. Nhiều trẻ em phát triển tự nhiên kháng thể kháng PRP mặc dù không bị nhiễm các chủng typ b. Điều này có thể do kết quả định cư của những vi khuẩn có các kháng nguyên vỏ gây phản ứng chéo, như là nhiễm khuẩn đường ruột do chủng Escherichia coli K100. Trẻ em dưới hai tuổi có nồng độ kháng thể kháng PRP thấp hoặc không phát hiện khi đáp ứng với nhiễm khuẩn H.influenzae hoặc với vaccin vỏ PRP. Các kháng thể kháng thân (antisomatic) đối với các kháng nguyên protein không có ở vỏ do lây nhiễm các chủng không có vỏ cũng có thể bị phản ứng chéo với các chủng H.influenzae có vỏ. Miễn dịch thụ động do kháng thể có biểu vị trên phần oligosacharid của LOS Hemophilus có tác dụng bảo vệ ở bệnh thực nghiệm, nhưng sự hiện diện của chúng trong huyết thanh ở giai đoạn cấp của một số trẻ sơ sinh bị nhiễm khuẩn do H.influenzae khêu gợi rằng chúng không có tác dụng bảo vệ trong bệnh cảnh lâm sàng.

CÁC THỂ BỆNH LÂM SÀNG. H.influenzae là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh do vi khuẩn ở trẻ em. Viêm màng não chiếm hơn 50% số các bệnh do H.influenzae xâm nhập, tiếp theo là viêm phổi (12 đến 17%), viêm mô tế bào (6 đến 15%) và nhiễm khuẩn huyết riêng lẻ (2 đến 11%). Viêm xương tủy, viêm mủ khớp, viêm màng ngoài tim xẩy ra ít phổ biến. Người lớn khỏe mạnh ít khi mắc bệnh do H.influenzae xâm nhập, nhưng các chủng H.influenzae không có vỏ hình như đóng vai trò quan trọng làm viêm phế quản mạn tính nặng lên.

Viêm màng não. H.influenzae typ b là nguyên nhân phổ biến nhất của viêm màng não do vi khuẩn ở trẻ em từ ba tháng tuổi đến 5 tuổi, kết hợp với tỷ lệ tử vong khoảng 5% và tỷ lệ mắc bệnh kéo dài là 15 tới 30%. Viêm màng não có thể tiến triển âm ỉ trên vài ngày, thường phối hợp với nhiễm khuẩn đường hô hấp trên hoặc đột ngột tiến triển trong vài giờ. Những dấu hiệu và triệu chứng của viêm màng não do H.influenzae giống hệt như triệu chứng và dấu hiệu gặp trong viêm màng não do các vi khuẩn gây bệnh khác. Những dấu hiệu không đặc hiệu bao gồm sốt, ngủ gà, kích thích, chán ăn, nôn, suy hô hấp và rối loạn tâm thần. Trẻ lớn và người lớn thường có rức đầu, cứng gáy, sợ ánh sáng. Các dấu hiệu Brudzinski, Kernig và cứng gáy đặc trưng ít thấy ở trẻ em dưới 15 tháng tuổi. Các dấu hiệu khu trú có thể xuất hiện sớm, có đến 1/3 số bệnh nhân bị co giật trước khi nhập viện. Những tổn thương xuất huyết giống như trong nhiễm khuẩn do não mô cầu ít xẩy ra và thường phối hợp đông máu nội quản rải rác.

Viêm nắp thanh quản. Viêm nắp thanh quản có đặc tính là bắt đầu đột ngột phù nắp thanh quản, có thể tiến triển nhanh chóng đến tắc hoàn toàn đường hô hấp biểu hiện cấp cứu nội khoa thực sự. H.influenzae typ b là nguyên nhân chính của viêm nắp thanh quản. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở lứa tuổi từ hai đến bốn tuổi. Vì người vùng Cáp - ca (Caucase) chiếm ưu thế rõ rệt nên người ta khêu gợi đến tố bẩm di truyền, nhưng hiếm gặp ở người bản xứ châu Mỹ và dân Eskimo, và thường phối hợp với một số nhóm HLA.

Nhiễm khuẩn huyết do H.influenzae xẩy ra hơn 90% ở số bệnh nhân vị viêm nắp thanh quản, tuy nhiên các ổ nhiễm khuẩn ngoài nắp thanh quản ít gặp.

Bệnh nhân biểu hiện điển hình là bắt đầu sốt đột ngột, đau họng, thở rít, khó thở, ứ nước rãi, tăng tiết nước bọt. Bệnh nhân lo âu, ngồi ngả người, mồm há to, cổ hoàn toàn ngửa thẳng. Chống chỉ định dùng đè lưỡi để khám họng, vì thao tác này có thể làm tăng phù nắp thanh quản và đưa đến tắc hô hấp cấp tính. Ở người lớn bệnh có thể bắt đầu âm thầm hơn với đau họng và khó nuốt tăng dần. Cần tiến hành soi thanh quản ở tất cả bệnh nhân chỉ ở những nơi có thể tiến hành ngay đặt nội khí quản hoặc có thể mở khí quản cấp cứu nếu đặt nội khí quản thất bại. Nắp thanh quản thường bị phù và đỏ rực, các nếp ở nắp thanh quản và các mô xung quanh bị sưng và viêm. Nên đặt đường thở nhân tạo (đặt ống

https://tieulun.hopto.org

nội khí quản, hoặc mở khí quản) vì tắc đường hô hấp có tỷ lệ tử vong cao (tới 80%). Chụp X quang nghiêng vùng cổ có thể thấy nắp thanh quản to ra (dấu hiệu "ngón tay cái").

Viêm phổi. Các chủng typ b gây tới 1/3 số viêm phổi do vi khuẩn ở trẻ em trong lứa tuổi từ bốn tháng tuổi đến 4 tuổi. Nhiều trẻ em bị viêm phổi do H.influenzae khi cấy máu dương tính và gần 1/2 có bằng chứng bị những ổ nhiễm khuẩn thứ phát. Viêm phổi do H.influenzae về mặt lâm sàng không thể phân biệt được với viêm phổi do phế cầu. Biểu hiện trên X quang tổn thương nhiều ở thùy phổi hoặc phân thùy, tuy nhiên viêm phế quản phổi và viêm phổi kẽ cũng đã được mô tả. Phản ứng màng phổi như tràn dịch màng phổi, ú mủ màng phổi gặp phổ biến hơn là do các vi khuẩn gây bệnh khác. Tạo thành thoát vị phổi hiếm gặp.

Người ta còn chưa biết chính xác về tỷ lệ mới mắc viêm phổi do các chủng H.influenzae không có vỏ, vì vi khuẩn này là một thành phần của tạp khuẩn đường hô hấp trên. Người lớn nghiện rượu làm gia tăng rất lớn nguy cơ nhiễm H.influenzae. Một số người đánh giá vị trí của những chủng H.influenzae không có vỏ như là nguyên nhân thứ hai phổ biến nhất của viêm phổi mắc phải do vi khuẩn ở người lớn trong cộng đồng.

Viêm mô tế bào. Viêm mô tế bào do H.influenzae xảy ra trước tiên ở trẻ em dưới hai tuổi, chủ yếu ở vùng miệng và quanh hố mắt. Viêm mô tế bào do Heumophilus influenzae bắt đầu nhanh chóng phát triển trong vài giờ và kết hợp với nhiễm khuẩn huyết trong gần 1/4 số bệnh nhân. Người ta thấy trong 10% các trường hợp có các ổ nhiễm trùng thứ phát. Vùng tổn thương thường xuất hiện mầu xanh hơi đỏ hoặc mầu tím đặc trưng.

Viêm khớp nhiễm khuẩn. Các chủng H.influenzae typ b là nguyên nhân thông thường nhất gây viêm khớp có mủ ở trẻ em bé. Cấy dịch khớp hoặc cấy máu vi khuẩn mọc trong khoảng 70% các trường hợp. Chẩn đoán thường dựa vào sự hiện diện kháng nguyên vỏ ở trong khớp. Đường lối điều trị là chọc hút hoặc dẫn lưu mở ổ mủ kết hợp với kháng sinh. Người ta đã mô tả nhiều rối loạn chức năng khớp, mặc dù đã được điều trị kháng sinh thích hợp.

Nhiễm khuẩn huyết không có bệnh khu trú. Đứng sau phế cầu, H.influenzae là nguyên nhân quan trọng gây nhiễm khuẩn huyết không có bệnh khu trú ở trẻ em dưới hai tuổi. Những người cũng có nguy cơ là trẻ em lớn hoặc người lớn không có lách, bệnh hồng cầu liềm hoặc suy giảm miễn dịch hoặc những người dùng hóa trị liệu ung thư.

Viêm màng ngoài tim. Viêm mủ màng ngoài tim do H.influnezae ít gặp và thường đi kèm theo với bệnh toàn thể. Viêm màng tim là biến chứng của viêm phổi có khoảng 5% số trường hợp. Cần phải khẳng định bằng khảo sát siêu âm tim để xác định mức dịch quá nhiều trong khoang màng ngoài tim và để xử trí dẫn lưu và điều trị kháng sinh .

Bệnh đường hô hấp phụ. Các chủng H.influenzae không có vỏ là nguyên nhân phổ biến của viêm xoang cấp tính và viêm tai giữa ở tất cả nhóm tuổi và bệnh phế quản mạn tính ở người lớn. Hơn 90% số chủng H.influenzae nhận được từ dịch ở tai giữa do viêm tai giữa cấp tính là những chủng không có vỏ. Làm trầm trọng thêm viêm phế quản mãn tính đều do các chủng không có vỏ, mặc dù vai trò thật sự của chúng còn chưa xác định rõ.

Những nhiễm khuẩn khác. H.influenzae rất hiếm khi gây viêm xương tủy, viêm nội tâm mạc, viêm trong mắt, viêm thận - bể thận, viêm trung thất, viêm phúc mạc, viêm mào tinh hoàn và viêm màng hoạt dịch gân. Tạo ổ áp xe ít có, nhưng người ta đã mô tả áp xe não, phổi, cơ và mô quanh tuyến hạnh nhân.

CHẨN ĐOÁN. Tiến hành chẩn đoán quyết định bằng nuôi cấy dịch và các mô bị nhiễm khuẩn của cơ thể để phát hiện H.influenzae. Nuôi cấy bệnh phẩm ở họng không có ích lợi. Cần phải lưu ý xét nghiệm và nuôi cấy dịch não tủy ở tất cả trẻ sơ sinh và trẻ em bị nhiễm khuẩn toàn thể rõ rệt do H.influenzae. Chọc hút bằng kim ở những vùng viêm mô tế bào cần phải tiến hành ở những nơi còn rất cứng để cấy vi khuẩn mọc cao nhất.

Xác định vi khuẩn trên tiêu bản nhuộm gram của dịch não tủy có tương quan trực tiếp với mật độ vi khuẩn: 96% dương tính ở nồng độ .> 10^5 CFU/ml (CFU là đơn vị tạo thành khuẩn lạc), 78% dương tính từ 10^3 đến 10^5 CFU/ml và 0% ở < 10^3 CFU/ml.

Tính chất biến hình của H.influenzae và tính chất thay đổi của chúng khi nhuộm gram có thể làm

https://tieulun.hopto.org

thường xuyên giải thích sai lầm, ước lượng tới 15% trong một đợt. Nhuộm mầu vàng đa cam acridine có lợi để phát hiện vi khuẩn ở trong tế bào và số lượng nhỏ vi khuẩn trong các dịch của cơ thể. Khoảng 1/3 số bệnh nhân bị viêm màng não do vi khuẩn đã được điều trị bằng kháng sinh trước khi nhập viện, nên về căn bản làm giảm độ tin cậy về chẩn đoán khi phết tiêu bản nhuộm Gram hoặc nuôi cấy. Phát hiện kháng nguyên PRP ở trong các dịch của cơ thể có thể dùng để chẩn đoán nhiễm khuẩn do H.influenzae trước khi có kết quả nuôi cấy hoặc khi đã điều trị kháng sinh làm nuôi cấy âm tính. Các kỹ thuật thường dùng nhất, sự nhậy cảm giảm dần theo thứ tự là ngưng kết các hạt latex (LPA), ngưng tụ và miễn dịch điện di đối lưu. LPA có khả năng phát hiện kháng nguyên PRP ở nồng độ vi khuẩn khoảng 100 CFU/ml hoặc lớn hơn. Mặc dù xảy ra những kháng nguyên có phản ứng chéo với các vi khuẩn khác, nhưng kết quả dương tính giả ít gặp. Đã phát triển thử nghiệm ELISA đối với PRP, nhưng khó hơn và tốn thời gian, tỏ ra ít có lợi hơn xác định bằng LPA.

ĐIỀU TRỊ. trong nhiễm khuẩn toàn thể do H.influenzae cần phải dùng những kháng sinh diệt khuẩn in vitro và đạt được hoạt tính diệt khuẩn đầy đủ ở trong các dịch của cơ thể. Cần lưu ý đến sự khác nhau của nhậy cảm kháng sinh theo từng vùng để lựa chọn kháng sinh thích hợp. Tỷ lệ lưu hành cao các chủng H.influenzae typ b sinh ra men β-lactamaza (ở Hoa Kỳ từ 15 đến 50%) nên cần tiến hành thử nghiệm đối với β-lactamaza và kháng sinh đồ với tất cả các chủng phân lập. Cũng cần phải thử nghiệm vi khuẩn kháng thuốc chloramphenicol (ở Hoa Kỳ tỷ lệ lưu hành <10%), là do acetyltransferaza trung gian qua plasmid. Điều trị theo kinh nghiệm đã được sử dụng có tác dụng hơn 10 năm nay, dùng Ampicillin (200 đến 300 mg trên 1kg một ngày ở trẻ em, và 4 đến 6g một ngày ở người lớn, chia liều làm 4 lần hoặc 6 lần truyền tĩnh mạch), kết hợp với chloramphenicol (75 tới 100mg/kg một ngày với trẻ em và 4g một ngày đối với người lớn, chia liều làm 4 lần, truyền tĩnh mạch) cho đến khi có kết quả kháng sinh đồ. Chloramphenicol là thuốc diệt khuẩn đối với các chủng Haemophilus. Không thể đoán trước được sự chuyển hóa của chloramphenicol ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc hạ huyết áp; ở trẻ nhỏ hoặc ở những người dùng thuốc điều trị chống co giật cần phải theo dõi nồng độ chloramphenicol trong huyết thanh để bảo đảm an toàn và mức độ điều trị. Do xuất hiện những chủng H.influenzae đa kháng nên khuyến khích phát triển những kháng sinh mới để cung cấp những thuốc lựa chọn thay thế trong việc điều trị theo tục lệ bằng ampicillin và chloramphenicol. Cefotaxim và ceftriaxon không bị hủy bởi β-lactamaza và hàm lượng diệt khuẩn cao ở trong tất cả các dịch của cơ thể, bao gồm cả dịch não tủy, dùng liều riêng lẻ có tác dụng để điều trị nhiễm khuẩn do H.influenzae. Ceftriaxone có thời gian bán hủy dài (6 đến 8 giờ) cho phép lựa chọn liều riêng lẻ hàng ngày. Các loại cephalosporin mới khác có tác dụng trong bệnh toàn thể do nhiễm H.influenzae, bao gồm ceftazidin, cefuroxime, và ceftizoxime. Những thử nghiệm so sánh cefotaxim hoặc ceftriaxone đều có tác dụng như ampicillin và chloramphenicol để điều trị viêm màng não và nhiều trung tâm ở Hoa kỳ đã dùng để điều trị ban đầu.

Điều trị ngoại trú những bệnh nhân nhiễm khuẩn nhẹ do H.influenzae có thể thực hiện với nhiều loại kháng sinh uống. Amoxicillin là thuốc được lựa chọn để điều trị những chủng có nhậy cảm. Lựa chọn kháng sinh uống đối với các vi khuẩn kháng thuốc hoặc bệnh nhân bị mẫn cảm với penicillin gồm có: trimethoprim - sulfamethoxazol, cefaclor, cefuroxim axetil, và chloramphenicol (liều lượng xem chương riêng).

Không khuyến khích dùng chloramphenicol uống theo thường lệ vì xuất hiện kháng thuốc và độc về máu. Sự phối hợp về mặt dược lý amoxicillin và ampicillin với những chất ức chế men β-lactamaza như là potassium clavulanat và sulbactam cho phép những chủng H.influenzae sinh ra men β-lactamaza. Dù rằng còn chưa được chấp nhận dùng quinolon uống ở trẻ em, nhưng ciprofloxacin có tác dụng rất tốt chống H.influenzae. Thời gian kéo dài điều trị kháng sinh tùy thuộc vào quá trình bệnh và sự đáp ứng điều trị của bệnh nhân. bệnh xâm nhập do H.influenzae cần phải điều trị kháng sinh tiêm tĩnh mạch cho tới khi tất cả ổ nhiễm khuẩn đều hết vi khuẩn, bệnh nhân không sốt và không còn biểu hiện nhiễm khuẩn về lâm sàng và xét nghiệm. Theo thông lệ, bệnh nhân bị viêm màng não được điều trị 10

https://tieulun.hopto.org

đến 14 ngày, tuy nhiên, những nghiên cứu mới đây nêu lên rằng viêm màng não do H.influenzae không có biến chứng chỉ cần điều trị trong 7 đến 10 ngày.

Ngoài việc điều trị bằng kháng sinh, việc săn sóc, điều trị triệu chứng đối với nhiễm khuẩn toàn thể do H.influenzae cũng rất quan trọng. Cần phải trực tiếp chú ý ngay đến duy trì sự thông khí là vô cùng cấp bách trong viêm nắp thanh quản. Tiêm dexamethason tĩnh mạch với liều lượng 0,15mg/kg, cách 6 giờ một lần, dùng trong 4 ngày đầu điều trị sẽ làm giảm rất nhiều hiện tượng viêm ở màng não và giảm tỷ lệ mất thính giác vừa và nặng của viêm màng não do H.influenzae. Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn toàn thể do H.influenzae cần duy trì hô hấp trong 24 giờ ngay sau bắt đầu điều trị kháng sinh thích hợp.

DỰ PHÒNG. Khi nghiên cứu những vụ dịch lớn đã chứng minh rằng tỷ lệ bệnh gia tăng rất lớn ở những trẻ tiếp xúc trong gia đình những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn toàn thể do H.influenzae. Tỷ lệ mắc bệnh đặc thù theo tuổi khoảng từ 6% số trẻ dưới 1 tuổi tới 0,5% số trẻ từ 4 đến 6 tuổi. Chỉ có Rifampin (rifampicin) chứng tỏ có hiệu lực để loại trừ mang khuẩn ở mũi họng và đề phòng mắc bệnh thứ phát trong số người tiếp xúc ở gia đình.

Hiện nay Viện hàn lâm nhi khoa Hoa Kỳ giới thiệu dùng rifampin (20mg/kg một ngày đối với trẻ em và 600mg một ngày đối với người lớn, dùng một liều đơn độc, trong 4 ngày) cho tất cả những người tiếp xúc trong gia đình (bao gồm người lớn và theo chỉ số mắc bệnh) của một chỉ số mắc bệnh khi có ít nhất một anh em ruột dưới 4 tuổi. Người ta khuyến cáo phòng bệnh bằng rifampin đối với những người tiếp xúc trong nhà trẻ chỉ khi nếu có hai hoặc nhiều trường hợp mắc bệnh xâm nhập xảy ra trong vòng 60 ngày.

Vì tính sinh miễn dịch của PRP thấp ở trẻ sơ sinh và trẻ em nên làm cản trở sản xuất vaccin có hiệu lực. Các vaccin gồm có PRP tinh khiết của H.influenzae sẽ sinh ra miễn dịch cho trẻ lớn và người lớn, nhưng ít sinh miễn dịch ở trẻ dưới 24 tháng tuổi. Vaccin sinh miễn dịch nhiều hơn gồm có PRP đồng hóa trị liên kết với giải độc tố bạch hầu (PRP-D) đã được phép sử dụng ở Hoa Kỳ vào tháng 12/1987 dựa trên bằng chứng về biểu hiện tác dụng bảo vệ trẻ dưới 7 tuổi và thiếu nhi. Có khả năng là các vaccin kết hợp PRP của Haemophilus khác sẽ được chấp nhận để sử dụng. Viện Hàn lâm nhi khoa Hoa Kỳ khuyến cáo tiêm chủng cho tất cả trẻ em từ 18 tháng tuổi với một mũi tiêm vaccin kết hợp.

HAEMOPHILUS AEGYPTIUS

H.aegyptius, cũng còn gọi là trực khuẩn Koch-Weeks, rất giống H.influenzae không có vỏ và biểu hiện có 78% DNA đồng nhất. H.aegyptius có thể phân biệt được bằng phản ứng ngưng kết hồng cầu, không sinh indol và nhạy cảm với triacetyloleandomyin (troleandomyin). Vi khuẩn này được kết hợp với viêm kết mạc có mủ phân bố khắp mọi nơi. Viêm kết mạc đáp ứng với rửa mắt tại chỗ, hoặc dùng các thuốc giỏ mắt sulfamid hoặc aminosid, polymyxin. Người ta cũng xác định H.aegyptius như là tác nhân bệnh căn của sốt gây tử ban ở người Braxin (BPF). BPF là bệnh biến diễn tối cấp ở trẻ sơ sinh và trẻ em, có đặc trưng bởi bắt đầu viêm kết mạc cấp tính, sốt, đau bụng và tiến nhanh chóng tới tử ban, trụy mạch, hoại tử ngoại biên và tử vong trong 48 giờ sau khi bệnh bắt đầu. Bệnh được nhận biết vào năm 1984 khi BPF gây dịch ở Nam Mỹ và tỷ lệ tử vong khoảng 70%.

HAEMOPHILUS DUCREYI

H.ducreyi mọc kém trên hầu hết các môi trường, và cần yếu tố X, nhưng không cần yếu tố V. Phânlập vi khuẩn từ các mẫu bệnh phẩm lâm sàng chỉ được 60 đến 70% các trường hợp, thậm chí cả trên môi trường chọn lọc. Trên tiêu bản nhuộm gram nhận thấy cầu trực khuẩn gram âm xếp thành chuỗi hoặc "thành bầy".

Vi khuẩn này gây bệnh hạ cam, lây truyền theo đường tình dục gặp ở khắp mọi nơi, phổ biến nhất ở nam giới không phải người da trắng, không cắt bao quy đầu, trong điều kiện xã hội kinh tế nghèo khổ. Bệnh hạ cam được biểu hiện là đau và có những vết loét ranh giới rõ rệt, thường giới hạn ở vùng cơ quan sinh dục và vùng đáy chậu. Hơn 1/2 số bệnh nhân có sưng hạch bẹn mưng mủ. Khoảng 10% số bệnh nhân bị hạ cam xảy ra cùng đồng thời với bệnh giang mai thời kỳ thứ nhất.

Có thể xác định chẩn đoán lâm sàng bằng nhuộm gram và nuôi cấy bệnh phẩm từ vết loét hoặc hút ở

https://tieulun.hopto.org

hạch bạch huyết. Hầu hết các chủng đều kháng với ampicillin và nhiều chủng kháng với sulfamid và tetracyclin. Chế độ chọn lọc điều trị là erythromycin (2g một ngày chia làm 4 lần uống) hoặc trimethoprim/sulfamethoxazol (320mg/1,6g trong ngày, chia làm 2 lần uống) dùng toàn bộ trong 10 ngày.

HAEMOPHILUS PARAINFLUENZAE

H.parainfluenzae phân lập được, thường coi như là một thành phần của vi khuẩn chí ở mũi họng và miệng của người. H.parainfluenzae cần yếu tố V, chứ không cần yếu tố X, và rất dễ nhầm lẫn với H.influenzae khi mà H.influenzae được ủ trong điều kiện yếm khí như khi chọc sâu vào môi trường nuôi cấy. Một tỷ lệ nhỏ các chủng được phân lập sinh ra men β-lactamaza. từ thủ thuật về răng, sau đó nhiễm khuẩn do H.parainfluenzae có thể xâm nhập vào dòng máu. Người ta đã mô tả những yếu tố nguy cơ gồm suy giảm miễn dịch, nghiện rượu, bệnh về van tim do thấp khớp hoặc bẩm sinh, viêm tai giữa, viêm họng, viêm phổi, viêm mủ màng phổi, áp xe gan, viêm màng não, viêm màng trong tim, và nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Viêm màng trong tim là biểu hiện thường xuyên nhất của nhiễm khuẩn do H.parainfluenzae, thường xảy ra ở thanh niên và trung niên bị bệnh van tim trước. Nghẽn mạch nổi bật hơn là viêm màng trong tim do các vi khuẩn gây bệnh khác. Điều trị kháng sinh gồm có ampicillin hoặc cephalosporin thế hệ thứ ba, thường kết hợp với một aminosid.

HAEMOPHILUS APHROPHILUS

H.aphrophilus là một thành phần của vi khuẩn chí ở miệng của người. Những yêu cầu tốt nhất để phát triển gồm có nồng độ CO_2 cao và môi trường phong phú có yếu tố X (không phải yếu tố V). Hầu hết nhiễm khuẩn do H.aphrophilus tiếp theo sau nhiễm khuẩn hầu, họng hoặc chấn thương, dẫn tới nhiễm khuẩn huyết. H.aphrophilus gây viêm màng trong tim và áp xe não ở bệnh nhân có bệnh tim trước. người ta đã mô tả viêm xoang, viêm phổi, tràn khí, áp xe ở răng, viêm phúc mạc, viêm màng não, viêm xương tủy và viêm khớp có mủ do H.aphrophilus gây ra. Hầu hết các chủng phân lập đều nhạy cảm với ampicillin, cephalosporin thế hệ ba, tetracyclin, aminosid và chloramphenicol.

HAEMOPHILUS PARAPHROPHILUS

H.paraphrophilus là thành phần của tạp khuẩn ở hầu, họng người, và cần yếu tố V (không cần yếu tố X) để phát triển. Những bệnh lý đã được thông báo bao gồm viêm màng trong tim, viêm xương tủy và nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

40. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO TRỰC KHUẨN LEGIONELLA

ĐỊNH NGHĨA

Họ legionellaceae gồm trên 25 chủng các trực khuẩn hiếm khí, gram âm khó nuôi cấy. Vi khuẩn có mặt ở khắp nơi trong môi trường và gây bệnh. Khi mầm bệnh trong môi trường đủ thì được phóng ra và bị vật chủ là người hít phải. Diễn biến của bệnh xảy ra sau đó xác định được bằng cả các yếu tố độc lực của vi khuẩn và khả năng miễn dịch của vật chủ. Vi khuẩn trong cơ thể người coi là những trực khuẩn nội bào không bắt buộc. Bệnh của lính lê dương - bệnh viêm phổi tối cấp do legionella pneumophila gây ra là bệnh nguyên mẫu do các vi khuẩn này gây nên. Sốt pontiac tự khỏi, một hội chứng giống cúm xảy ra ở những cá thể không có khả năng miễn dịch. Hình ảnh của bệnh do loại vi khuẩn này gây nên được phác họa là bệnh legionella.

LỊCH SỬ

Bệnh của lính lê dương tức là nói đến một vụ dịch viêm phổi có 221 người mắc và gây tử vong 34 ca trong hội nghị lê dương Mỹ (American legion convention) tại khách sạn Bellevue-Stratfort ở Philadelphia suốt tháng 7 và 8 năm 1976. Hướng dẫn đầu tiên về tác nhân bệnh của lính lê dương, vi khuẩn được nêu là một chủng trực khuẩn mới và sau đó được chỉ ra là L.pneumophila. Làm typ huyết thanh cho thấy được rằng loại vi khuẩn này đã từng đóng vai trò trong những vụ dịch viêm phổi trước đây gồm 20 ca viêm phổi nặng trong số những thành viên tham dự hội nghị ở Philadelphia tại cũng khách sạn trên vào năm 1974. Hơn thế nữa, vào tháng 7 năm 1968, có 144 nhân viên và khách trong tòa nhà của bộ y tế ở Pontiac, Michigan, nảy sinh một bệnh tự khỏi có các triệu chứng sốt, đau cơ, đau đầu, mệt

https://tieulun.hopto.org

mới và sau đó được gọi bằng thuật ngữ sốt pontiac. Cho các con chuột lang tiếp xúc với hơi nước phun ra ở các hệ thống điều hòa không khí của cao ốc sau đó có thể phân lập được vi khuẩn, thậm chí xác nhận được vi khuẩn L.pneumophila.

Việc phát hiện ra L.pneumophila đã khiến cho nhanh chóng phân lập được các vi khuẩn đã kể trên trong họ Legionellaceae (bảng 40.1). Có hơn 34 chủng (đã có 29 chủng được đặt tên) và trên 50 nhóm huyết thanh phân lập gây viêm phổi mà không thể phân biệt được với bệnh do chủng khởi đầu gây nên, được nhận định là legionella pneumophila typ huyết thanh I. Nhóm phân lập này chiếm 50% trong nhiễm trùng ở người, sau đó là typ huyết thanh 6 (10%). L.micdadei tác nhân gây viêm phổi Pittsburgh) chiếm 7% các trường hợp. Các loại legionella chưa được đặt tên, không có liên quan về mặt huyết thanh học được nhận định là các vi khuẩn giống Legionella (LLO)

NGUYÊN NHÂN

Các legionella được xếp vào một giống đơn độc Legionella, nằm trong họ Legionellaceae. Legionella là những trực khuẩn không có vỏ bọc, ưa khí, gram âm, kích thước ngang 0,3 đến 0,9 micrômet và dài 2 đến 5 μm, chúng không hình thành bào tử, và hầu hết là di động do lông soi ở cực hoặc dưới cực. Dưới kính hiển vi điện tử phát hiện thấy các tua (lông) trải rộng trên bề mặt. Legionella có nhu cầu phát triển phức tạp và không phát triển trong các môi trường nuôi cấy vi khuẩn chuẩn. Tất cả các chủng cần có thêm vào môi trường phát triển L.cystine và muối sắt và phát triển tốt nhất ở pH 6,8 đến 7,0. Legionella biểu lộ sự phụ thuộc không bình thường vào amin acid vì đối kháng với cacbon, trong việc tạo năng lượng và các nguồn cacbon. Các acid béo của legionella có chứa các acid chuỗi nhánh với tỷ lệ không bình thường, cho phép định danh bằng chụp sắc ký khí-lỏng.

Trong hầu hết các xét nghiệm lâm sàng, Legionella đều được công nhận nhờ vào sự phát triển trong môi trường chọn lọc. Sự nhận dạng được công nhận bằng phản ứng huyết thanh với kháng huyết thanh đã định trước.

Test ngưng kết trên lam sẵn có trên thị trường nhận dạng được 22 chủng Legionella và 33 nhóm huyết thanh. Sự nhận dạng thêm nữa về việc phân lập Legionella có thể cần phân tích ở các phòng thử nghiệm có tính tham khảo. Phép phân tích sinh hóa, huỳnh quang tự động, bắt màu miễn dịch huỳnh quang và chụp sắc ký khí-lỏng thường được sử dụng để định rõ đặc điểm của các chủng và giống khác nhau. Các kỹ thuật sẵn có ít sử dụng rộng rãi gồm phương pháp phân tích sự thu hẹp trong nhân, sự biến đổi enzym đặc hiệu và chụp nghiêng DNA plasmid.

NGUYÊN NHÂN VÀ LÂY TRUYỀN

Legionella phổ biến rộng khắp trong môi trường sông nước. Các nguồn tự nhiên khác nhau chứa chấp những vi khuẩn này gồm bùn, suối đóng băng, suối nước nóng và các hồ nước tù. Một số ngành tảo nhất định cung cấp tất cả các nhu cầu về dinh dưỡng và lớn lên của L.pnemophila. Một vài amip và đơn bào có lông rung nuốt legionella và hỗ trợ sự nhân lên của chúng trong tế bào, bảo vệ các vi khuẩn khỏi các chất tiệt trùng và những điều kiện đối nghịch khác. Họ legionella không có nguồn chứa ở người và động vật.

Bảng 40.1: Các Legionella đã được nhận dạng

Các chủng (Nhóm huyết thanh)	Viêm phổi	Sốt Pontiac	DFA*
L.pnemophila (14)	x	1,6+	1-10
L.micdadei	x		x
L.boremanii(2)	x		1
L.dumofii	x	?	x
L.gormanii	x		x
L.longbeachae(2)	x		1,2
L.jordanis	x		x
L.oakridgensis	x		
L.wadswarthii	x		
L.feelii(2)	x	x	
L.santhelensi	x	?	
L.anisa	x	x	
L.maceachernii	x		
L.jamestownensis			

https://tieulun.hopto.org

L.rubrilucens		
L.erythra		
L.hackeliae(2)	x	
L.spiritensis		x
L.parisiensis		
L.cherrii	x	
L.Steigerwalltii		
L.santicrusis		
L.israelensis		
L.cincinatiensis	x	
L.quinlivanii		
L.birminghamensis	x	
L.moravica		
L.brunensis		
L.tucsonensis	x	

(*) DFA: Các reaget huỳnh quang trực tiếp có sẵn.

(+) Số âm chỉ nhóm huyết thanh.

Những yếu tố làm khuếch đại lên là việc cung cấp nước nhân tạo, nó che chở cho legionella tăng trưởng. Sự [illegible] tăng nhanh nhiệt độ (từ 36 đến 70°C), nguồn sắt và các chất dinh dưỡng đơn giản, và hạ thấp các loại vi khuẩn cạnh tranh khác xuống. Hệ thống nước nóng và các máy trao đổi nhiệt bị nhiễm phải do sự ứ đọng, việc chống lây nhiễm không được thường xuyên và sự có mặt của chì lắng đọng hoặc bị phân rã, tất cả những điều này góp phần vào việc làm cho chlorine ở dưới mức tối ưu. Các gioăng cao su bị thoái hóa, những chỗ gắn xi có thể hỗ trợ cho sự tăng trưởng của những vi khuẩn này. Các vi khuẩn Legionella đã phân lập được từ những môi trường dịch lỏng nhân tạo khác nhau như vậy, như nước uống được, máy làm đá, các bồn tắm nóng và các máy làm ẩm.

Những yếu tố làm lan tỏa tạo thuận lợi cho sự lan truyền vào đường hô hấp của người do phóng mầm bệnh vào trong không khí thở. Việc lây truyền do môi trường không khí nhiễm trùng đã được thừa nhận bởi bằng chứng về mặt dịch tễ học và đã tái hiện được trên các động vật thực nghiệm. L.pneumophilađược bắn vào không khí có thể sống được hơn 2 giờ và phân lập được ở vị trí cách xa các tháp làm lạnh theo chiều gió gần một dặm. Các phần tử trong không khí nhiễm trùng có đường kính nhỏ hơn 5μm và có thể được hít trực tiếp vào đến tận các phế nang. Những nguồn khác nhau đã được nhận dạng trong những vụ bùng phát bệnh lính lê dương (Legionaire disease) bao gồm các tháp làm lạnh, hệ thống điều hòa không khí, bồn tắm xoáy nước, máy khi dung đường hô hấp và các vòi sen. Vết tích của legionella trong không khí cũng được tìm thấy do đất bị nhiễm bị xáo trộn lên trong khai quật và ở cả trong dầu nhờn công nghiệp được dùng để làm mát máy.

Cũng có thể còn những đường lây truyền khác tồn tại. Bằng những nghiên cứu của dịch tễ người ta đã nêu đến hiện tượng bị hút phải nước bị nhiễm. Cũng đã có báo cáo về vết thương nhiễm L.pneumophila trong bồn tắm xoáy nước bị nhiễm. Chưa có bằng chứng nào về sự lan truyền giữa người với người.

DỊCH TỄ HỌC

Nhiễm trùng legionella chiếm tỷ lệ 1 - 3% các trường hợp viêm phổi do mắc phải trong cộng đồng ở trong một vài nghiên cứu, chiếm đến 1/4 số ca viêm phổi mắc phải trong cộng đồng "không đặc hiệu". Vai trò của L.pneunophila chiếm đến 10% trong số các trường hợp viêm phổi trong bệnh viên và nhiều đến 30% trong các đợt viêm phổi bệnh viện thành dịch. Khoảng một nửa số người trưởng thành cho thấy có bằng chứng có tiền sử tiếp xúc ít nhất với một trong các chủng Legionella.

Nhiễm trùng Legionella xảy ra trong các vụ bùng nổ dịch, các trường hợp rải rác, hoặc những cụm dịch mức độ lớn có liên quan đến những vụ dịch trong bệnh viện kéo dài. Cả bệnh Legionella có viêm phổi hay không viêm phổi đều tồn tại dưới hình thức dịch song khác nhau ở tỷ lệ và thời kỳ ủ bệnh của chúng. Viêm phổi do nhiễm Legionella có tỷ lệ nhiễm khoảng 1 đến 7%, còn những nơi mà có sốt Pontiac thì ảnh hưởng tới 95 đến 100% những trường hợp có tiếp xúc đó. Thời kỳ ủ bệnh của viêm phổi là từ 2 đến 12 ngày, trong khi đó thì những vụ dịch không có viêm phổi chỉ 24 đến 48 giờ. Trong suốt hè thì ở tỷ lệ mắc bệnh legionella cao hơn, có thể rằng do nhiệt độ nước ấm hơn và việc tăng cường dùng các hệ thống làm mát nước của chúng vận chuyển các vi khuẩn đi theo.

https://tieulun.hopto.org

Bệnh legionella có viêm phổi thường gặp ở nam nhiều gấp ba lần nữ và không phổ biến ở trẻ em. Các yếu tố nguy cơ khác đối với bệnh có viêm phổi gồm hút thuốc lá, uống rượu mạnh, người có tuổi, bệnh mạn tính và việc dùng các thuốc ức chế miễn dịch. Những bệnh nhân ghép thận xuất hiện một nguy cơ đặc biệt. Với các bệnh legionella không có viêm phổi thì các nhân tố nguy cơ chưa có thể giải thích được.

BỆNH SINH VÀ BỆNH HỌC

Sự lắng đọng của các legionella có chứa trong không khí thở bị nhiễm vào các phế nang trực tiếp là hình thái ưu thế của sự lây nhiễm trong nhiễm trùng legionella. Thời kỳ ủ bệnh ngắn và sự liên quan đến môi trường không khí là phù hợp với cơ chế gây bệnh này. Chất để cấy truyền của vi khuẩn, qua đường khí dung và sự biến đổi đặc điểm nghèo nàn của độc lực trong số các chủng có thể có tầm quan trọng trong việc xác định hậu quả của nhiễm trùng. Tiếp xúc với các nguồn bệnh phổ biến có thể gây hậu quả mắc bệnh không có viêm phổi hoặc viêm phổi nặng đối với những cá thể khác nhau, nó phụ thuộc vào phạm vi tiếp xúc với nguồn khí thở bị nhiễm khuẩn.

Khi Legionella xuất hiện thì bộ máy lông mao nhầy có thể dọn sạch. Cụm bệnh không có triệu chứng không xảy ra và trong thời gian mắc bệnh các dấu hiệu bệnh lý bị hạn chế ở đường hô hấp dưới. Sự lắng đọng vào các phế nang thông qua sự hít thở và các tố nhân tố như là hút thuốc, sẽ làm giảm đi khả năng lọc sạch của lông mao nhầy tạo điều kiện cho các vi khuẩn gây nhiễm trùng trong phạm vi các đại thực bào phế nang cư ngụ. Ở vật chủ là người, các legionella là những tác nhân gây bệnh nội bào không bắt buộc trong các đại thực bào và đơn nhân. Các vi khuẩn hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển nhưng lại kháng với sự ly giải. Các thực bào đơn nhân nuốt L.pneumophila theo một cơ chế được gọi dưới thuật ngữ thực bào kiểu cuộn được thực hiện qua trung gian nhờ các receptor bổ thể CR_1 và CR_3. Các vi khuẩn bị nuốt vào ức chế sự liên hợp của các thể thực bào (phagoson) với các lysosom (tiêu thể) nguyên phát hoặc thứ phát làm tắc nghẽn sự vận chuyển các chất của vi khuẩn vào bên trong thể thực bào và tương tác với các không bào acid hóa. Các vi khuẩn bị cô lập được phân chia theo cách sinh sản phân đôi trong các không bào không thông thường được các ribosom của vật chủ rải khắp ra và bị các hạt glucogen và ti thể vây quanh. Sự sao chép tiếp tục làm ly giải các tế bào đơn nhân và lan sang các tế bào kế cận. Cả tế bào trung bình và đơn nhân cũng được huy động để phát triển tổn thương viêm nhưng lại không thể nào ức chế được sự tăng trưởng của vi khuẩn hết sức hiệu quả các kháng thể đặc hiệu được sản sinh song vi khuẩn còn kháng lại với hiện tượng tiêu bổ thể thông qua trung gian kháng thể. Hiện tượng thực bào tăng lên nhờ các kháng thể đặc hiệu, vì thế mà càng định hướng thêm cho vi khuẩn vào trong môi trường nội bào.

Từ vị trí đầu tiên, nhiễm trùng lan ra theo các con đường ống phế quản, đường máu hoặc đường bạch huyết hoặc do xâm nhập vào nơi kế cận. Tình trạng nhiễm khuẩn huyết xảy ra chiếm tỷ lệ khoảng 1/3 số bệnh nhân mắc bệnh legionella và là nguồn phổ biến nhất của tình trạng nhiễm trùng ngoài phổi.

Nhiễm trùng bị kiểm soát đồng thời với sự xuất hiện của miễn dịch qua trung gian tế bào, giống như vậy đối với các tác nhân gây bệnh trên trong tế bào. Các tế bào lympho T bị kích hoạt nhạy cảm tiết ra các yếu tố hoạt hóa đại thực bào, interferon nguyên phát, cho phép tế bào kìm hãm sự phân chia bên trong tế bào. Các tế bào tiêu diệt tự nhiên được hoạt hóa qua Interleukin 2 cũng có khả năng phá hủy các tế bào đơn nhân bị nhiễm L.pneumophila trong invitro. Sự tạo miễn dịch sử dụng L.pneumophila mất độc lực qua khí dung hoặc tiêm dưới da protein của vi khuẩn tiết ra có thể bảo vệ được chuột lang chống lại ngưỡng khí dung gây chết. Thẩm quyền miễn dịch qua trung gian tế bào bị chống chọi lại thể hiện ở tỷ lệ mắc tăng lên và mức trầm trọng của bệnh legionella trong những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, gồm cả người được ghép cơ quan.

Về mặt đại thể, viêm phổi thay đổi từ hình thái thùy đốm tiến triển đến hiện tượng đặc nhiều thùy phổi lan rộng hơn. Các tổn thương thành nốt tròn đôi khi cũng biểu hiện. Áp xe có hoại tử trung tâm gặp trong 25% số bệnh nhân tử vong. Viêm màng phổi và xuất tiết màng phổi fibrin nhẹ cũng phổ biến nhưng tràn mủ màng phổi lại hiếm gặp. Về mặt vi thể, nhiễm trùng đặc trưng là viêm phế nang và tiểu phế quản dữ dội. Lòng phế nang bị lấp đầy các bạch

https://tieulun.hopto.org

cầu đa nhân, đại thực bào, fibrin và chất xuất tiết có protein. Nhiều tế bào viêm bị tình trạng bạch cầu hủy hoại chỉ để lại những mảnh nhân và fibrin. Khi sử dụng cách nhuộm Gimenez có thể quan sát được vi khuẩn. Nhuộm đẫm bạc dieter hoặc phương pháp kháng thể huỳnh quang trực tiếp được thấm ưu thế vào các thực bào. Các vách phế nang và các khoảng kẽ bị dày lên do phù và tế bào nêm xâm nhập. Bệnh xảy ra nặng hơn ở những bệnh nhân bị thương tổn miễn dịch, bao gồm thương tổn phế nang khuếch tán có hình thành màng trong (hyaline). Những thay đổi bệnh học không kéo từ các tiểu phế quản gần đến tiểu phế quản tận, một dấu hiệu hằng định khi có tiêm nhiễm theo đường hít thở. Những thay đổi bệnh học thường là được giới hạn trong phổi. Mô não bình thường thậm chí trong những trường hợp có bất thường về thần kinh.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Bệnh của lính lê dương và sốt Pontiac là hai hội chứng được mô tả rõ. Tuy nhiên hình ảnh hoàn chỉnh của nhiễm trùng họ Legionella vẫn còn chưa được tường tận, và có lẽ gồm cả những trường hợp có biến đổi huyết thanh biểu hiện ngoài phổi biệt lập.

Bệnh phổi điển hình bắt đầu bằng một thời kỳ khởi phát bùng nổ với các triệu chứng mệt đau đầu, đau cơ và suy nhược. Sốt và rét run từng đợt xuất hiện sau 24 giờ, có đến hơn một nửa số bệnh nhân nhiệt độ vượt quá 40°C. Thường thì ho khan. Khoảng một nửa số bệnh nhân sau cùng có xuất tiết hoặc đờm có mủ ít hoặc tối thiểu và một phần ba số bệnh nhân có ho ra máu ít. Đau ngực do viêm màng phổi với khó thở làm nghi ngờ đến tắc mạch phổi hơn. các triệu chứng tiêu hóa gồm, ỉa chảy, buồn nôn, nôn và đau bụng. Tình trạng tinh thần thay đổi gợi ý bệnh não nhiễm độc có thể gồm: lú lẫn, mất định hướng, ngủ lịm, ảo giác, ức chế, mê sảng, trớ hoặc hôn mê. Co giật hiếm gặp song bệnh lý của dây thần kinh sọ hoặc ngoại biên và giảm chức năng tiểu não không phải là hiếm gặp. Khám thực thể thường thấy có một diện mạo nhiễm độc và sốt cao. Thường có nhịp tim chậm tương đối. Khám phổi cho thấy có ran và hiện tượng đông đặc song dấu hiệu thực thể lại nhẹ và không tương ứng khi so với hình ảnh X.quang. Các biến chứng và biểu hiện hệ thống gồm áp xe phổi, tràn mủ màng phổi, suy hô hấp, hạ huyết áp, choáng, tiêu cơ vân, đông máu nội mạch rải rác (DIC) ban xuất huyết giảm tiểu cầu thrombin (TTP) và suy thận.

Sốt Pontiac là một bệnh lý cấp tính tự khỏi, bệnh kéo dài 2 đến 5 ngày. Khởi phát với mệt mỏi, đau cơ và đau đầu diễn ra nhanh chóng sau khi sốt, rét run, và có thể có thay đổi ho, sổ mũi, đau bụng. Ỉa chảy, buồn nôn và các triệu chứng thần kinh nhẹ như hoa mắt hoặc sợ ánh sáng có thể biểu hiện.

Legionella cũng có thể gây nhiễm trùng ngoài phổi liên quan với tình trạng nhiễm khuẩn huyết vào thời điểm viêm phổi hoặc tại chỗ tiếp xúc với nước bị nhiễm. Viêm màng ngoài tim, viêm cơ tim, viêm thận, bể thận, viêm tụy, viêm xoang và các nhiễm trùng tại đường thông thẩm phân máu, áp xe gan, da và vùng quanh hậu môn, và nhiễm trùng vết mổ đã được báo cáo. L.pneumophila và L.dumoffi có thể gây viêm nội tâm mạc có van giả bán cấp và mạn tính có áp xe cơ tim và cơ vòng. Nhiễm phải loại vi khuẩn trong bệnh viện xung quanh thời kỳ phẫu thuật nếu là nhiễm trùng nguyên phát có thể gây hội chứng giống như sau mổ mở thông màng ngoài tim. Tắc mạch hiếm gặp.

XÉT NGHIỆM

Viêm phổi Legionella thường đi kèm với tăng bạch cầu và có tăng loại hạt sớm; số lượng bạch cầu vượt quá 20.000/mcl (micolit) trong 10 đến 20% các trường hợp. Với bệnh Legionella viêm phổi thì không có một biến đổi bất thường về mặt xét nghiệm nào đặc hiệu cả tuy có hiện tượng giảm natri máu chiếm 50 đến 70% và phổ biến hơn các hình thái viêm phổi khác. Có thể có các biểu hiện cận lâm sàng khác như giảm phốt pho máu, tăng nitơ máu, đái máu vi thể, đái protein và các test chức năng gan bất thường. Các xét nghiệm huyết học thì lại bình thường đến mức điển hình trừ khi bệnh có biến chứng đông máu nội mạch rải rác (DIC) hoặc ban xuất huyết giảm tiểu cầu, thrombin (TTP). Kiểm tra dịch não tủy thường là bình thường tuy cũng đã có báo cáo có trường hợp tăng protein và lympho. Nhuộm đờm gram có thể thấy được tế bào viêm song các legionella bắt màu kém hoặc thậm chí chẳng bắt màu tí nào trong tất cả các mẫu bệnh phẩm lâm sàng. L.micdadei là một loại kháng toan khi nhuộm Kinyoun và Ziehl - Weelsen cải tiến.

https://tieulun.hopto.org

Hình mẫu về X.quang giai đoạn sớm gồm các thâm nhiễm mảng khuếch tán hoặc tập trung thành nốt. Viêm phổi tiến triển đến thâm nhiễm hai bên chiếm 50% số bệnh nhân, chiếm ưu thế là hình ảnh từng đoạn thùy. Tràn dịch màng phổi nhẹ biểu hiện 20 đến 50%. Hình thành khoang không hay gặp song cũng có thể thấy, đặc biệt trên những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch.

Thường tăng bạch cầu là dấu hiệu xét nghiệm bất thường duy nhất trong sốt Pondiac.

CHẨN ĐOÁN

Để chẩn đoán nhiễm trùng Legionella có thể tiến hành nuôi cấy vi khuẩn, nhận dạng kháng nguyên của vi khuẩn hoặc acid nhân trong mô hoặc các chất tiết, hoặc chứng minh được sự đáp ứng huyết thanh ở vật chủ (bảng 40-2). Khi nuôi cấy dương tính là đủ chẩn đoán vì không có tình trạng mang khuẩn. Môi trường thạch chiết xuất của than hoạt làm đệm có Ketoglutirate (BCYE−αagar) nhưng có thể phải cần từ 2 đến 5 ngày để nhận dạng vi khuẩn BCYE−α agar không chọn lọc do đó cần bổ sung thêm các kháng sinh hoặc chất toan hóa các mẫu đờm để ức chế sự phát triển của các vi khuẩn khác. Các kết quả điển hình thu được trong nuôi cấy các mẫu lâm sàng được kê trong bảng 40.2. Cấy máu phải nuôi cấy lấy mẫu từ BCYE−α gar sau 24 giờ ủ có khí.

Bảng 40-2. Các xét nghiệm labô trong bệnh do legionella

Xét nghiệm	Độ dương tính, %	Độ đặc hiệu %
Cấy		
Đờm	60	100
Dịch khí quản	80	100
Sinh thiết phổi	90	100
Máu	38	100
DFA	50	95
Kháng nguyên trong nước tiểu*	80	99
Xét nghiệm ADN	70	99
Huyết thanh học (IFA))*	80	99

* Chỉ có một nhóm huyết thanh L. pneumophilia gián tiếp qua kháng thể huỳnh quang.

Legionella có thể thấy được ở các mẫu xét nghiệm lâm sàng bằng nhuộm kháng thể huỳnh quang trực tiếp (DFA). Các mẫu xét nghiệm lâm sàng được xử lý bằng kháng thể thử kết hợp với huỳnh quang và được soi dưới màn hiển vi huỳnh quang. Test cần phải thực hiện chỉ trong vòng 2 giờ đến 4 giờ. Các thuốc thử DFA sẵn có trên thị trường phát hiện được trên 90% các chủng có gây bệnh lâm sàng (bảng 40-1). Tuy nhiên độ nhạy cảm lại tương đối thấp (50%) và cần phải có một kỹ thuật viên có kinh nghiệm, đó là những bất lợi. DFA có thể kém nhạy cảm nếu bệnh nhân đã dùng kháng sinh thích hợp.

Các test sẵn có để tìm các kháng nguyên legionella trong nước tiểu gồm kỹ thuật hấp thụ miễn dịch gắn men (ELISA), kỹ thuật miễn dịch phóng xạ, và ngưng tập Latex. Trường hợp mẫu thu thập và đặc tính của xét nghiệm có thể làm cho các thử nghiệm này nhanh chóng có sức lôi cuốn. Tuy nhiên, kháng nguyên trong nước tiểu lại có thể kéo dài nhiều tháng che lấp đi sự phân biệt đâu là nhiễm trùng cấp đâu là trường hợp bị nhiễm trong quá khứ. Kít lai giống acid nhân có đánh dấu phóng xạ cho hứa hẹn vì nó cho phép phát hiện được tất cả các chủng Legionella mặc dù cũng đã có báo cáo trường hợp dương tính giả. Đồng vị phóng xạ làm hạn chế tuổi thọ của kỹ thuật.

Phổ biến nhất là do kháng thể trong huyết thanh sử dụng kỹ thuật kháng thể huỳnh quang gián tiếp (IFA). Các thuốc thử sẵn có thường qui phát hiện các kháng thể trực tiếp chống lại L.pneumophila nhóm huyết thanh I, mà người ta tin rằng nó chiếm đến một nửa trong số gây bệnh ở người. Để chẩn đoán được bệnh Legionella thì chuẩn độ phải tăng lên gấp 4 lần giữa huyết thanh của đợt cấp và kỳ hồi phục ít nhất là 1:128 hoặc là chuẩn độ đơn độc một lần là 1:126 hoặc hơn. Cần phải lấy mẫu huyết thanh trong đợt cấp và sau 3 tuần, mặc dù có đến 1/4 số bệnh nhân có thể có biến đổi huyết thanh trong tuần đầu của bệnh. Sau 10 tuần thì 80% số bệnh nhân có biến đổi huyết thanh.

Trong khi không có một biểu hiện lâm sàng nào của viêm phổi Legionella là duy nhất cả, thì vấn đề chẩn đoán cần phải đặt ra trên một bệnh nhân có viêm phổi nặng, sốt cao, ho khan, giảm natri máu và thay đổi tinh thần, đặc biệt lưu tâm đến tình trạng ức chế miễn dịch. Mỗi một loại test ghi nhận để chẩn

https://tieulun.hopto.org

đoán bệnh Legionella đều có hạn chế của nó cả. Do vậy mà giải pháp kết hợp được khuyến nghị. Không có một test chẩn đoán nào có thể dùng để loại trừ bệnh một cách tuyệt đối, vì vậy mà phải thường xuyên đặt vấn đề phán đoán lâm sàng để đi đến quyết định một giải pháp điều trị.

Chẩn đoán sốt Pontiac cần phải có bệnh cảnh lâm sàng phù hợp, và bằng chứng về sự biến đổi huyết thanh, có lẽ thích hợp hơn là phân lập được vi khuẩn trong môi trường. Loại legionella có thể tồn tại được thì không bao giờ phân lập được nó ở một ca sốt Pontiac cả, điều đó nó làm tăng khả năng về bệnh sinh có liên quan đến hiện tượng quá mẫn đối với kháng nguyên của vi khuẩn hơn là nhiễm trùng thực sự.

ĐIỀU TRỊ

Erythromycin là loại kháng sinh được lựa chọn để điều trị bệnh legionella phổi. Đối với nhiễm trùng nặng thì bệnh nhân cần phải được tiêm tĩnh mạch 4g/ngày. Cần thiết có thể giảm liều trong suy thận để tránh độc cho tai. Những bệnh nhân bị thương tổn hệ miễn dịch và những trường hợp mắc bệnh nặng cần phải dùng rifampin (rifampicin) đồng thời liều 600/ngày. Các loại thuốc ức chế miễn dịch cần phải được hạn chế tối đa. Đáp ứng với điều trị xảy ra sau 24 đến 48 giờ, mặc dù sốt có thể kéo dài đến một tuần. Khi bệnh có cải thiện, có thể giảm liều, uống Erythromycin xuống còn 2g/ngày. Cần phải tiếp tục điều trị trong ba tuần; liệu trình điều trị ngắn hơn thường bị tái phát bệnh. Doxycyclin hoặc trimethoprim-sulfamethoxazol khả năng thay thế khi bệnh nhân không dung nạp được erythromycin và trong một số hiếm các bệnh nhân không đáp ứng với erythromycin. Ciprofloxacin và các quinolon khác ra đời trở nên có hiệu quả song kinh nghiệm lâm sàng với các loại thuốc này còn ít ỏi quá. Các kháng sinh có hiệu lực là những loại khuếch tán dễ vào bên trong các tế bào thực bào, người ta cho rằng vai trò của chúng có thể là làm ngừng lại sự nhân lên bên trong tế bào cho đến lúc phát triển được miễn dịch tế bào.

Viêm nội tâm mạc van giả do legionella thường cần thay lại van và cần kháng sinh trị liệu kéo dài (3 đến 12 tháng). Sốt Pontiac là một bệnh tự khỏi không cần điều trị.

TIÊN LƯỢNG VÀ TÍNH MIỄN DỊCH

Tỷ lệ tử vong chung cho viêm phổi Legionella xấp xỉ 15%. Trong số những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch không được điều trị tỷ lệ tử vong là 80% và giảm xuống còn 25 % nếu có điều trị kháng sinh thích hợp. Những vật chủ không bị thương tổn hệ miễn dịch nếu không được điều trị thì tỷ lệ tử vong là 25%, nếu có điều trị thích hợp thì tử vong chỉ có 7%.

Đối với những bệnh nhân còn sống thường không có hậu quả kéo dài. Thông thường thì chức năng phổi hồi phục hoàn toàn, mặc dù cũng đã có báo cáo trường hợp xơ phổi đưa đến tàn phế đường hô hấp. Đối với những cá thể có khả năng miễn dịch sẽ hồi phục được sau nhiễm trùng vì miễn dịch khi bị tái nhiễm chủng cùng loại. Hiện tượng tái nhiễm với cùng một loại typ huyết thanh được báo cáo là trường hợp của một bệnh nhân bị thương tổn hệ miễn dịch.

DỰ PHÒNG VÀ KIỂM SOÁT

Hiểu biết mắt xích về sự lây truyền của Legionella từ các nguồn tự nhiên sang những vật gây khuếch đại và lan tỏa do con người tạo ra là điều quan trọng trong việc đặt ra các chiến dịch kiểm soát. Hiệu quả giám sát cần phải tập trung vào việc chứng minh bằng tư liệu về tình trạng nhiễm trùng ở người hơn là đi sàng lọc môi trường một cách thường qui. Trong suốt đợt dịch hoặc các đợt bùng nổ dịch, những trường hợp lính gác mắc bệnh là nằm trong số bệnh nhân bị ức chế miễn dịch. Một khi đã phát hiện được, thì cần phải xúc tiến cẩn thận những nguồn bệnh trong môi trường. Legionella được phục hồi khả năng nhân lên từ những mẫu nuôi cấy trong môi trường, nhiều loại trong số đó lại không chính đáng để nghĩ đến bệnh ở người cả. Vì vậy, sự phân lập lâm sàng cần phải đặc trưng để các biện pháp kiểm soát có thể đặt trọng điểm vào các nguồn của chủng gây bệnh. Bệnh legionella là một nhiễm trùng có thể khai báo được, và các sở y tế địa phương có thể cung cấp trợ lý đến phân lập và mô tả đặc điểm các chủng trong môi trường.

Các nguồn theo đường môi trường không khí thở (yếu tố gây lan tỏa), như là các đầu vòi hoa sen, và các hệ thống điều hòa không khí cần phải được xác định rõ để ngăn chặn sự lây truyền. Có thể tiệt trùng

https://tieulun.hopto.org

các hệ thống nước bị nhiễm (yếu tố gây khuếch đại) Legionella có thể có mặt với nồng độ thấp trong các hệ thống nước uống được, do vậy mà cần phải nuôi cấy một thể tính lớn trong các môi trường chọn lọc hoặc sau khi xử lý bằng nhiệt hoặc acid để tăng khả năng khôi phục. Các ống chì rỉ và các gioăng cao su bị thoái hóa cần phải được thay đổi. Những nơi tù đọng và lắng của các bể nước có thể cần phải thanh toán. Để khử ô nhiễm các hệ thống nước uống được dùng hypechloide (nồng độ 2 đến 3 phần triệu) và/hoặc là đun cách quãng đến 60°C với việc cho chảy ra cửa thoát ra. Trong những đợt bùng nổ dịch trong bệnh viện, những bệnh nhân có nguy cơ cao được điều trị dự phòng dùng erythoromycin uống có hiệu quả. Việc giám sát có định kỳ nước của bệnh viện là điều cần thiết để phát hiện vi khuẩn tái xuất hiện.

41. BỆNH HO GÀ

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh ho gà là nhiễm khuẩn cấp tính của đường hô ấp do *Bordetella pertussis* gây ra. Bệnh xảy ra ở khắp nơi trên thế giới và rất nặng ở trẻ em chưa có miễn dịch. Thuật ngữ *pertussis* (nghĩa là ho kịch liệt) thường ưa được dùng hơn thuật ngữ ho gà, bởi vì nhiều bệnh nhân, đáng chú ý nhất là trẻ sơ sinh bị nhiễm khuẩn nhưng không có cơn ho điển hình. Mặc dù có vaccin bảo vệ, nhưng sự giám sát bệnh ho gà ở khắp nơi trên thế giới chưa thực hiện được vì số lớn trẻ sơ sinh và trẻ em chưa được tiêm chủng ở các nước đang phát triển và, ở các nước công nghiệp hóa, bởi vì còn bàn cãi rất nhiều xung quanh việc sử dụng vaccin ho gà do kết quả của những phản ứng nặng của vaccin.

VI KHUẨN HỌC. Người ta biết 3 chủng *Bordetella* gây nhiễm khuẩn ở người. *B.pertussis* là nguyên nhân chủ yếu nhất gây bệnh ho gà. *B.parapertussis*, *B.brochiseptica* và adeno virus typ 2, 3, 5, 12 và 19 là những nguyên nhân gây hội chứng ho gà, nhưng ít phổ biến. *B. pertussis* là cầu trực khuẩn nhỏ, có vỏ, di động, gram âm.

Những chủng đặc biệt cần biểu thị vỏ bởi vì khi có kháng huyết thanh thì không xảy ra sưng phồng vỏ. Khi mọc trên môi trường Bordet-gram, các khuẩn lạc của B.petussis nhẵn, lồi, lóng lánh và trong mờ với một vùng xung quanh và tán huyết. *B.pertussis* có thể phân biệt với *B.parapertussis* và *B.bronchiseptica* bằng các phản ứng sinh hóa như là khử nitrat, sử dụng citrat và sinh ra urease và có các kháng nguyên K vỏ (K1 đối với B.pertussis, K12 đối với B.bronchiseptica và K14 đối với B.parapertussis). *B.bronchiseptica* có những tiêm mao bên và là chủng Bordetella duy nhất di động. Có đồng chủng DNA rộng rãi giữa 3 chủng Bordetella khêu gợi rằng chúng có thể biểu thị các typ sinh học khác nhau của cùng vi khuẩn.

B.pertussis sinh ra nhiều chất có hoạt lực về mặt sinh học có thể làm chức năng như là những yếu tố có khả năng gây bệnh (virulennce) bao gồm yếu tố kích thích tăng tế bào lympho (LPF, cũng đã biết như là yếu tố kích thích tăng bạch cầu), yếu tố tăng mẫn cảm histamin, yếu tố hoạt hóa đảo Langerhans, độc tố ho gà và chất sinh ho gà. Những yếu tố có khả năng gây bệnh tiềm tàng bao gồm: chất ngưng kết hồng cầu sợi (FHA), men adenylcyclaza (AC), lipopolysacharid (LPS), độc tố tế bào khí quản (TCT), tan máu tố, độc tố không chịu nhiệt, và các ngưng kết nguyên.

SINH BỆNH HỌC. Diễn hình, B.pertussis được truyền tới vật chủ mới bởi hít qua đường không khí những chất bài tiết đường hô hấp của người bị nhiễm khuẩn. Vi khuẩn định cư ở đường hô hấp dính vào các tế bào biểu mô có tiêm mao. FHA, LPF và các ngưng kết nguyên biểu thị quan trọng trong quá trình bám dính bởi vì có những kháng thể đặc hiệu chống lại các yếu tố này để bảo vệ những súc vật thực nghiệm tránh nhiễm khuẩn do B.pertussis. Bị nhiễm khuẩn dai dẳng là do suy yếu chức năng tế bào tác động miễn dịch của vật chủ bởi cả AC (ức chế chức năng thực bào) lẫn LPF (sinh tế bào lympho hư biến) cũng như sự phá vỡ cơ chế thanh thải bình thường bởi độc tố tế bào khí quản. Tổn thương mô cục bộ đường hô hấp có thể được qua trung gian bởi TCT, AC, huyết tán tố và độc tố không chịu nhiệt. Tăng số lượng bạch cầu và tăng tế bào lympho trong bệnh ho gà là tác dụng toàn thể của LPF. Sinh bệnh học bệnh não trong ho gà còn chưa rõ. Những biểu hiện toàn thể khác có thể

https://tieulun.hopto.org

do LPS của vi khuẩn ho gà, nhưng vai trò của chúng trong tính chất sinh bệnh còn chưa xác định rõ.

DỊCH TỄ HỌC. Khó đánh giá ảnh hưởng thực sự rộng khắp thế giới của bệnh ho gà, bởi vì vấn đề chẩn đoán chính xác bệnh và báo cáo thấp các trường hợp mắc bệnh. Người ta cho rằng khoảng 600.000 người tử vong hàng năm liên quan đến bệnh ho gà. Hầu hết các trường hợp tử vong là những trẻ dưới 7 tuổi chưa có miễn dịch. Tổng số các trường hợp ho gà được thông báo ở Hoa Kỳ hàng năm từ 115.000 đến 270.000 (với 5.000 đến 10.000 tử vong hàng năm) vào thời kỳ trước khi có vaccin, trong 10 năm qua hàng năm đã giảm xuống còn 1200 đến 4.200 (với 4 đến 11 trường hợp tử vong hàng năm). Tuy nhiên, số lượng những trường hợp đã báo cáo trên 100.000 dân ở Hoa Kỳ hiện nay đã tăng từ 0,54 lên 0,95 trong những năm 1978 đến 1982, và tăng từ 0,96 tới 1,74 trong những năm 1983 đến 1987. Người ta nghĩ rằng những trường hợp được báo cáo biểu thị chỉ có 15 đến 25% số trường hợp mắc bệnh thực sự. Bệnh ho gà là bệnh lây rất cao. Người ta đã thông báo tỷ lệ mắc bệnh thứ phát từ 70 đến 100% đối với những người tiếp xúc bị cảm thụ trong gia đình và từ 25 đến 50% trong trường học. Người là vật chủ duy nhất trong thiên nhiên của B.pertussis. Người ta nhận thấy, dù rằng sự mang khuẩn không có triệu chứng chỉ tạm thời ở một số người tiếp xúc trong gia đình của bệnh nhân, nhưng không có tình trạng mang khuẩn mạn tính. Bệnh ho gà là bệnh dịch địa phương ở Hoa Kỳ. Những vụ dịch khu trú theo địa dư tiếp tục xảy ra rộng lớn bởi vì không tiêm chủng cho một số lớn những người có cảm thụ. Người ta nhận thấy tỷ lệ mắc bệnh ho gà thay đổi theo mùa, mùa thu là mùa có tỷ lệ mắc bệnh thấp nhất.

Tỷ lệ nữ mắc bệnh cao hơn nam giới, và sự khác nhau này trở nên nổi bật khi lứa tuổi gia tăng. Tỷ lệ mắc bệnh không có sự khác nhau về chủng tộc. Ở Hoa Kỳ tất cả các trường hợp được báo cáo thì gần 1/2 là trẻ em dưới 1 tuổi; ước lượng 15% là những trẻ lứa tuổi 15 tuổi hoặc lớn hơn. Ở thanh thiếu niên hoặc người lớn, bệnh cảnh lâm sàng thường không điển hình và thường hay chẩn đoán nhầm là viêm phế quản. Bệnh ho gà có thể xảy ra ở người lớn đã được tiêm chủng vaccin từ nhỏ và thời thơ ấu. Những người này có thể tiềm tàng là ổ dự trữ vi khuẩn quan trọng để truyền bệnh cho những trẻ sơ sinh hoặc trẻ em bị cảm thụ.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Thời kỳ nung bệnh của ho gà trong vòng 5 đến 21 ngày, trung bình 7 đến 10 ngày. Ở trẻ dưới 7 tuổi và trẻ lớn, bệnh có thể chia làm 3 giai đoạn triệu chứng. *Giai đoạn viêm long* đầu tiên có những triệu chứng không đặc hiệu của đường hô hấp trên như là hắt hơi, chảy nước mũi, xung huyết kết mạc, chảy nước mắt, húng hắng ho và sốt nhẹ. Giai đoạn này kéo dài từ 1 đến 2 tuần và là giai đoạn lây nhất của bệnh ho gà.

Giai đoạn thứ hai hay là *giai đoạn kịch phát* các cơn ho nặng gia tăng dần. Mỗi cơn ho được đặc trưng bởi 5 đến 20 lần ho mạnh trong khoảng vài giây. Khi không khí được hít mạnh qua thanh môn bị hẹp gây nên tiếng rít đặc trưng. Lúc cao điểm nhất của bệnh, bệnh nhân có thể có 15 tới hơn 25 cơn ho trong 1 ngày và cơn ho thường xảy ra nhiều về ban đêm, cơn ho kéo dài với mức độ như vậy có thể làm bệnh nhân thiếu oxy. Đôi khi cần phải hỗ trợ hô hấp, đáng chú ý nhất là trẻ còn bé. Các triệu chứng thực thể khác trong cơn ho như tím tái, tĩnh mạch cổ nổi, mắt lồi và lưỡi thè ra. Khi ngáp, hắt hơi hoặc khi ăn có thể gây cơn ho. Thường nôn sau cơn ho. Không sốt, trừ phi có bội nhiễm thứ phát. Giữa các cơn ho, bệnh nhân lại bình thường. Giai đoạn này kéo dài từ 2 đến 4 tuần hoặc lâu hơn.

Giai đoạn thứ ba hay *giai đoạn bình phục* các cơn ho ít hơn và ho không kịch liệt lắm. Giai đoạn này có thể kéo dài vài tháng, dù rằng quá trình diễn biến trong 3 đến 4 tuần là thông thường hơn. Trong giai đoạn này thường không lây, mặc dù bệnh nhân còn tiếp tục ho. Sau khi khỏi bệnh, những kích thích có hại hoặc nhiễm khuẩn đường hô hấp do virus có thể làm phát sinh lại cơn ho.

Bệnh ở trẻ lớn và người lớn thì nhẹ hơn nhiều và thường chỉ có viêm phế quản kéo dài vài tuần hoặc hiếm hơn có thể kéo dài nhiều tháng.

BIẾN CHỨNG. Khoảng 40% trẻ sơ sinh và trẻ còn bé bị ho gà cần phải nhập viện; tần số cao nhất là trẻ em dưới 6 tháng tuổi (75%) và tần số giảm xuống theo lứa tuổi tăng dần. Tỷ lệ tử vong cao nhất ở trẻ em dưới 6 tháng tuổi, chết do biến chứng của bệnh. Viêm phổi là biến chứng hay gặp nhất của bệnh ho gà. 12% trong số tất cả trẻ em bị bệnh và gần 20%

https://tieulun.hopto.org

số trẻ em bị bệnh dưới 1 tuổi sẽ bị viêm phổi. Viêm phổi có thể do chính vi khuẩn ho gà gây nên, nhưng hay gặp nhất là do những vi khuẩn gây bội nhiễm như là *Haemophilus influenzae, streptococcus pneumoniae, S.pyogenes* hoặc *staphylococcus aureus*. Khi có sốt rất cao, cần xác định nhanh chóng có bội nhiễm do một loại nào đó trong những vi khuẩn này. Những biến chứng khác về phổi trong bệnh ho gà bao gồm tràn khí khoảng khe hoặc dưới da, tràn khí màng phổi, xẹp phổi, giãn phế quản. Những biến chứng về hệ thống thần kinh trung ương đều nặng, nhưng ít gặp. Biến chứng này có nhiều khả năng xảy ra trong giai đoạn ho cơn và trẻ sơ sinh dễ bị nhất. Co giật xảy ra gần 1,7% trong số tất cả các trường hợp ho gà được thông báo, trong đó bệnh về não nhận thấy khoảng 0,5%. Thường là co giật toàn thể, nhưng có thể co giật địa phương. Những rối loạn về thần kinh cấp tính khác bao gồm liệt nửa người, liệt hai chi dưới, điếc, mù, mất điều hòa và mất ngôn ngữ. Dịch não tủy ở những bệnh nhân này biểu hiện bình thường, dù rằng có thể thấy bạch cầu lympho tăng nhẹ 100 tế bào hoặc ít hơn trong $1mm^3$ và nồng độ protein 1g/l (100^{mg}/ml). Bệnh nhân ho gà có biến chứng thần kinh đều tiên lượng xấu. Trong số bệnh nhân bị bệnh não do ho gà thì khoảng 1/3 tử vong, 1/3 sống có di chứng vĩnh viễn, và 1/3 sống không có tổn thương rõ rệt. Những di chứng lâu dài gồm có: co giật toàn thể hoặc cục bộ, liệt khu trú, chậm về tâm thần hoặc rối loạn về hành vi. Phổ biến là viêm tai giữa. Biến chứng xuất huyết ít gặp, bao gồm chảy máu cam, đốm xuất huyết, ỉa phân đen, tụ máu dưới màng cứng hoặc ngoài màng cứng, chảy máu dưới màng nhện hoặc trong não thất, xuất huyết dưới kết mạc hoặc củng mạc, viêm xuất huyết màng nhĩ. Những biến chứng khác ít phổ biến, bao gồm kích hoạt lao tiềm tàng, vỡ cơ hoành, thoát vị rốn, loét sa trực tràng, loét hãm lưỡi và sụt cân kèm mất nước hoặc không mất nước do kém dinh dưỡng.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán lâm sàng bệnh ho gà ở trẻ sơ sinh và trẻ lớn thường được khêu gợi đầu tiên ở giai đoạn ho cơn. Những dấu hiệu và triệu chứng về hô hấp không đặc hiệu có trong giai đoạn viêm long ít gợi đến bệnh ho gà, trừ phi có tiền sử tiếp xúc với bệnh nhân ho gà đã biết hoặc xảy ra trong khi đang có dịch ho gà. Tuy nhiên, cơn ho co thắt không phải là dấu hiệu đặc trưng của bệnh ho gà và có thể kết hợp với các bệnh khác như viêm tiểu phế quản, viêm phổi do chlamydia, do virus hoặc mycoplasma, bệnh nhầy nhớt, lao và những nguyên nhân không có nhiễm khuẩn như là vật lạ ở đường hô hấp hoặc u ác tính, hạch bạch huyết ở phía ngoài đề vào đường hô hấp. Các bệnh này có thể phân biệt với bệnh ho gà bằng lâm sàng và xét nghiệm, X-quang phổi và quá trình biến diễn của bệnh. Ở trẻ lớn và người lớn, bệnh ho gà giống hệt như viêm phế quản kéo dài do các nguyên nhân khác, tuy nhiên, cần phải phân biệt với viêm phế quản mạn bằng bệnh bắt đầu cấp tính và quá trình biến diễn bệnh tự khỏi. Số lượng bạch cầu ở máu có thể giúp ích để xác định chẩn đoán. Một cách đặc trưng, số lượng bạch cầu tăng rõ rệt (20.000 đến 50.000 tế bào hoặc cao hơn trong $1mm^3$) với tăng tế bào lympho 60% hoặc cao hơn ở giai đoạn cuối của viêm long và ở giai đoạn ho cơn. Mức độ tăng bạch cầu lympho tương quan với mức độ nặng của bệnh. Số lượng tế bào lympho T và B đều gia tăng. Tăng tế bào lympho ở trẻ lớn và người lớn bị bệnh ho gà giúp cho chẩn đoán phân biệt với những trường hợp viêm phế quản kéo dài do nguyên nhân khác. Chẩn đoán quyết định bệnh ho gà bằng tiến hành phân lập vi khuẩn *B.pertussis, B.parapertussis* hoặc *B.bronchiseptia*, dùng que bông ngoáy ở mũi họng. Người ta ưa dùng que ngoáy dacron hoặc alginat canxi hơn là que ngoáy bông vì có chứa acid béo có thể ức chế vi khuẩn mọc. Các mẫu bệnh phẩm cần phải cấy trực tiếp trên môi trường chọn lọc để tăng tối đa cơ hội nuôi cấy dương tính. Môi trường chọn lọc tốt nhất để phân lập B.pertussis là Regan-Love, Bordet-Gengou thạch Stanier-Scholte sửa đổi. Tỷ lệ phân lập vi khuẩn cao nhất khi nuôi cấy bệnh phẩm vào 3 đến 4 tuần đầu của bệnh. Những yếu tố làm tỷ lệ phát hiện vi khuẩn ho gà thấp bao gồm: chậm thu thập bệnh phẩm (chỉ có 15 đến 20% số trường hợp cấy dương tính vào tuần thứ 6), đã được điều trị bằng kháng sinh (đáng chú ý nhất là với erythromycin, tetracyclin hoặc trimethoprim-sulfamethoxazol), trước đã tiêm chủng ho gà, phương pháp thu thập mẫu bệnh phẩm không đúng hoặc chậm chuyên chở các mẫu bệnh phẩm, mọc quá nhiều các vi khuẩn bị ô nhiễm khác và nhân viên phòng thí nghiệm không có kinh nghiệm nên không nhận biết vi khuẩn ho gà khi nuôi cấy. Có thể phân lập B.pertussis từ 80% đến 90% số bệnh nhân trong giai đoạn viêm long và 50% hoặc ít hơn

https://tieulun.hopto.org

trong giai đoạn ho cơn.

Xét nghiệm kháng thể huỳnh quang trực tiếp (DEA) dùng kháng thể gắn huỳnh quang đã chọn chống B.pertussis nhuộm và xác định trực tiếp vi khuẩn ở các bệnh phẩm ở mũi họng, tuy nhiên, nhiều phòng thí nghiệm khác nhau đã báo cáo về độ nhậy thay đổi với tỷ lệ cao cả về phản ứng dương tính giả lẫn âm tính giả. Các phương pháp xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang gắn men (ELISA), phản ứng cố định bổ thể, miễn dịch khuếch tán và các thử nghiệm khác về kháng thể đều không ích lợi trong chẩn đoán bệnh ho gà. Sự phát hiện những kháng thể chống ho gà biểu thị nhiễm khuẩn tự nhiên hoặc trước đã được tiêm vaccin. Nồng độ IgG chống kháng nguyên B.pertussis cao gấp 4 lần hoặc cao hơn biểu hiện không thường xuyên, thậm chí cả những trường hợp cấy dương tính, bởi vì không lấy huyết thanh sớm trong giai đoạn cấp tính của bệnh. Đáp ứng IgA trong huyết thanh đối với bệnh ho gà chỉ thấy sau khi nhiễm khuẩn tự nhiên, tuy nhiên nhiều trẻ em mắc ho gà không sinh kháng thể IgA đặc thù có thể phát hiện được. Những kháng thể này cũng có thể tồn tại ở những người bình thường bởi vì bị nhiễm khuẩn không biểu hiện lâm sàng, nên khó phân biệt nhiễm khuẩn cấp tính mới xảy ra với bệnh đã bị trước đây. Có thể phát hiện kháng thể IgA bài tiết ra, đặc hiệu của B.pertussis bằng phương pháp ELISA trong các chất bài tiết ở mũi họng sau khi bị nhiễm khuẩn tự nhiên chứ không phải sau tiêm chủng. Những kháng thể IgA được bài tiết ra này thường xuất hiện trong tuần lễ thứ 2 hoặc thứ 3 của bệnh và có thể kéo dài trong 3 tháng hoặc lâu hơn. Phương pháp này chứng tỏ có ích lợi để chẩn đoán bệnh ho gà trong những trường hợp cấy âm tính.

ĐIỀU TRỊ. Chăm sóc hỗ trợ hết sức quan trọng trong xử trí bệnh nhân ho gà. Những bệnh nhân nặng, đáng chú ý nhất là trẻ em dưới 6 tháng tuổi, cần phải được nhập viện. Theo dõi chặt chẽ về hô hấp trong 5 ngày sau khi bắt đầu điều trị kháng sinh thích hợp trước khi bệnh nhân được coi như không còn nhiễm khuẩn. Theo rõi điều dưỡng chặt chẽ, nhẹ nhàng khi hút đờm rãi ở đường hô hấp, tránh những kích thích có thể gây cơn ho gà như là các thủ thuật quá mức hoặc khói thuốc lá; nuôi dưỡng đầy đủ, chú ý đến cân bằng nước và điện giải, thở oxy để tránh giảm oxy, xử trí các cơn ngừng thở, tất cả đều góp phần để có kết quả tốt. Thuốc giảm ho hoặc kháng hitamin tổng hợp không giúp ích để làm giảm cường độ hoặc tần số cơn ho. Dùng glucocorticoid và thuốc ức chế beta2-adrenergic để làm giảm cơn ho hãy còn bàn cãi. Điều trị kháng sinh trong thời kỳ ủ bệnh hoặc giai đoạn viêm long có thể phòng ngừa được bệnh hoặc làm bệnh tiến triển tốt. Khi đã có cơn ho, kháng sinh thường không có tác dụng làm giảm quá trình biến diễn lâm sàng, nhưng dùng kháng sinh sẽ giảm được sự lây lan và phòng ngừa được vi khuẩn lan tràn. Người ta ưa dùng erythromycin với liều lượng 40 đến 50mg/kg 1 ngày (tối đa 2g 1 ngày) chia làm 4 liều nhỏ bằng nhau, cho uống, dùng liên tục trong 14 ngày. Erythromycin sẽ diệt B.pertussis ở mũi họng trong 4 ngày hoặc ngắn hơn, tuy nhiên, xảy ra tái phát vi khuẩn trong 10% số bệnh nhân được điều trị trong thời gian ngắn hơn 2 tuần. Trimethorim/sulfamethoxazol (8/40mg trên 1 kg trong 1 ngày, chia làm 2 liều nhỏ) được dùng cho những bệnh nhân không dung nạp erythromycin, tuy nhiên hiệu quả của thuốc còn chưa xác định được.

DỰ PHÒNG. Xử trí những người tiếp xúc

Những người tiếp xúc trong gia đình hoặc những người tiếp xúc trực tiếp khác dù là trẻ em hay người lớn cần được điều trị dự phòng bằng erythromycin với liều lượng 40 đến 50mg/kg 1 ngày (tối đa 2g 1 ngày) chia 4 liều đều nhau, cho uống trong 14 ngày. Ngay cả những người đã được tiêm chủng đầy đủ cũng cần phòng bệnh bằng kháng sinh. Ngoài ra, nếu những người tiếp xúc dưới 7 tuổi đã được tiêm chủng ít nhất 4 mũi vaccin ho gà (thường dùng vaccin tam liên ho gà-uốn ván - bạch hầu (DTP)) thì cần phải tiêm DTP nhắc lại, trừ phi đã được tiêm trong vòng 3 năm trước. Những người tiếp xúc dưới 7 tuổi chưa được tiêm phòng đầy đủ thì cần phải tiếp tục tiêm theo chương trình tiêm chủng vaccin được được giới thiệu và phòng bệnh bằng erythromycin. Những trẻ được gửi ở nhà trẻ cần được xử lý như những người tiếp xúc trực tiếp và xử trí phù hợp với hoàn cảnh. Trẻ em bị ho gà có thể cho phép trở lại nhà trẻ sau 5 ngày đã được điều trị bằng erythromycin, tùy theo tình trạng toàn thân mà cho phép hoạt động không hạn chế. Tất cả những người tiếp xúc trực tiếp cần được theo rõi các triệu chứng về hô hấp trong 14 ngày sau khi bị lây với trường hợp bệnh Khi có những triệu chứng và

https://tieulun.hopto.org

hô hấp, cần được thầy thuốc đánh giá và không được đến nhà trẻ cho đến khi nguyên nhân của các triệu chứng được xác định và xử trí thích hợp.

Các vaccin. Các vaccin ho gà có hiệu lực hiện nay được sản xuất hoặc từ huyền dịch toàn bộ tế bào hoặc từ sản phẩm tế bào tinh chế một phần. Ở Hoa Kỳ chỉ dùng vaccin toàn bộ tế bào hấp thụ, ngược lại ở Nhật chỉ dùng typ không có tế bào của vaccin ho gà. Vaccin toàn bộ tế bào nhận thấy có hiệu quả đến 80 đến 90%. Thời gian bảo vệ không chắc chắn, nhưng những dữ kiện có hạn thừa nhận rằng hiệu quả giảm xuống 50% từ 4 đến 7 năm sau khi tiêm mũi cuối cùng và hầu như hết hiệu lực sau 12 năm. Hiệu quả của vaccin không có tế bào cũng vào khoảng 85% đến 90% dựa trên những nghiên cứu tiến hành ở Nhật chủ yếu ở trẻ em dưới 2 tuổi và trẻ lớn hơn. Thời gian bảo vệ của vaccin còn chưa biết rõ. Những người được tiêm chủng đầy đủ vẫn có thể mắc ho gà, nhưng bệnh biểu hiện nhẹ hơn. Dù rằng, người ta thừa nhận những cải thiện về nhà ở cũng như về sức khỏe chung của nhân dân như là nguyên nhân để hạ tỷ lệ mắc bệnh ho gà, nhưng ở các nước công nghiệp hóa như Anh, Nhật và Thụy Điển đã trải qua những dịch ho gà lớn trong thời gian ngắn sau khi ngừng tiêm chủng ho gà thường lệ bởi vì liên quan đến sự an toàn của vaccin. Một số phản ứng bất lợi liên quan với tiêm chủng ho gà. Thường gặp các phản ứng toàn thể và địa phương gồm có: đỏ (7%), sưng (9%) và đau (51%) ở nơi tiêm; sốt 38°C hoặc cao hơn (47%) và nôn (6%). Những phản ứng này xảy ra vài giờ sau tiêm chủng và tạm thời, có khuynh hướng gia tăng tần số khi tiêm mũi vaccin tiếp theo. Những phản ứng này không làm chống chỉ định tiếp tục tiêm chủng ho gà. Dùng acetaminophen với liều 15mg/kg ở thời gian tiêm vaccin và 4giờ, 8giờ sau, sẽ làm giảm tỷ lệ các phản ứng này. Hiếm gặp áp xe vô trùng ở nơi tiêm. Những phản ứng tương tự đã được thông báo khi dùng vaccin không có tế bào, nhưng về bản chất, các phản ứng thường ít và nhẹ hơn.

Một số phản ứng bất lợi ít phổ biến khác, nhưng nặng hơn được kết hợp với tiêm chủng ho gà. Những phản ứng này gồm có: sốt 40°5C hoặc cao hơn (0,3%), co giật (0,06%), la hét bất thường và kéo dài trong 3giờ hoặc lâu hơn (1%), tình trạng giảm đáp ứng giống như sốc (0,06%), bệnh não và các phản ứng dị ứng nặng. Một vài vấn đề nghiêm trọng khác quy cho vaccin ho gà, nhưng đánh giá tỷ mỉ tỏ ra rằng chỉ đơn thuần phối hợp tạm thời và không biểu thị mối quan hệ hậu quả và nguyên nhân. Trong số những hậu quả chưa chứng minh được là co thắt ở trẻ em và hội chứng tử vong đột ngột ở trẻ em. Những chống chỉ định tuyệt đối tiêm vaccin ho gà lần tiếp theo bao gồm:

1- Bệnh não trong vòng 7 ngày.

2. Co giật trong vòng 3 ngày.

3. La hét kéo dài hoặc la hét liên tục trong 3giờ hoặc lâu hơn, hoặc gào thét bất thường đối với trẻ em trong vòng 2 ngày.

4. Trụy mạch hoặc giảm đáp ứng giống như sốc trong vòng 48giờ sau khi tiêm vaccin.

5. Sốt 40°C hoặc cao hơn trong vòng 48giờ.

6. Phản ứng dị ứng nặng tức thì hoặc phản ứng phản vệ. Ngoài những chống chỉ định này, có thể bỏ hoặc trì hoãn tiêm vaccin ho gà ở những trẻ em bị co thắt, động kinh không kiểm soát được hoặc bệnh não tiến triển chưa rõ nguyên nhân. Không khuyến cáo tiêm vaccin thường lệ cho trẻ em lớn hơn 7 tuổi bởi vì nguy cơ mắc bệnh nặng thì cực kỳ thấp mà những phản ứng do vaccin thì cao hơn. Sử dụng vaccin tiêm cho người lớn trong những vụ dịch ở các bệnh viện thì tỷ lệ nổi bật là các phản ứng địa phương (>50%), và hiếm xảy ra phát ban ngoài da. Vaccin ho gà hầu như luôn luôn được kết hợp tiêm với những tác nhân gây miễn dịch khác như độc tố uốn ván và bạch hầu. Vacccin bạch hầu - uốn ván - ho gà tiêm bắp 5 lần, mỗi lần 0,5ml được khuyến cáo để tiêm chủng đầu tiên, mũi đầu tiêm vào khoảng 2 tháng tuổi, mũi thứ 2 và thứ 3 tiêm sau 2 và 4 tháng, mũi thứ 4 tiêm vào 6 tháng đến 12 tháng sau mũi thứ 3 và mũi thứ 5 tiêm nhắc lại vào khoảng 4 đến 6 tuổi, thời kỳ đi học. Trong khi có dịch, tiêm chủng ho gà có thể bắt đầu sớm lúc 2 tuần tuổi và 2 mũi sau này tiêm cách nhau 4 tuần. Những trẻ em mà lịch tiêm chủng ho gà đã được giới thiệu bị gián đoạn hoặc bị trì hoãn thì cần tiêm mũi sau theo lịch tiêm chủng, không kể khoảng cách của lần tiêm trước. Đối với trẻ sơ sinh đẻ non, không cần thay đổi lịch tiêm chủng.

https://tieulun.hopto.org

42. CÁC BỆNH DO TRỰC KHUẨN ĐƯỜNG RUỘT GRAM ÂM VÀ NHIỄM TRÙNG DO PSEUDOMONAS

Enterobacteriaceae là một nhóm các trực khuẩn gram âm, không có nha bào, ái khí, nhưng có thể mọc dưới điều kiện yếm khí và thường thấy trong đường dạ dầy-ruột. Về mặt sinh hóa, vi khuẩn được đặc trưng bởi khả năng lên men glucoza, khả năng khử nitrate thành nitrite và oxydaza dương tính. Trong họ này có nhiều giống khác nhau, bao gồm: *Escherichia, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Proteus, Morganella, Yersinia, providencia* và các giống khác ít phổ biến, được phân biệt bằng các test huyết thanh và phân tích được chuẩn hóa của các phản ứng sinh hóa. Sự phân biệt này quan trọng không những chỉ về mặt phân loại mà còn liên can đến dịch tễ và điều trị. Những vi khuẩn gram âm khác, không phải là thành viên của họ Enterobacteriaceae cũng có thể gây nhiễm khuẩn. Các giống quan trọng gồm có *Pseudomonas, Acinetobacter và Eikenella*.

NHIỄM KHUẨN DO ESCHERICHIA COLI

BỆNH CĂN. *Escherichia coli* là vi khuẩn nội sinh ở trong đường dạ dầy-ruột. Từ đó vi khuẩn có thể lan ra làm nhiễm khuẩn các bộ phận lân cận nếu hàng rào giải phẫu bình thường bị phá vỡ như là thủng ruột thừa.

Người ta cho rằng đường tiết niệu bị nhiễm khuẩn là lây bệnh qua niệu đạo, nhưng cũng có thể lan truyền trực tiếp qua đường máu đối với nhiễm khuẩn ở thận. Một khi nhiễm khuẩn xảy ra từ ổ tiên phát, thì sự lan truyền sau này tới các cơ quan xa có thể qua đường máu. Hậu quả có khả năng xảy ra của nhiễm khuẩn huyết do tất cả các vi khuẩn gram âm là sốc nhiễm khuẩn. Hơn 50% nhiễm khuẩn do E.coli thì ngõ vào là đường tiết niệu; nhiễm khuẩn bắt nguồn từ đường gan mật, hố phúc mạc, da và phổi cũng phổ biến. Một số bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết do E.coli không tìm thấy ngõ vào, thường bạch cầu hạ. Có thể do những suy giảm khác về sức đề kháng của vật chủ như là đái tháo đường, xơ gan, bệnh thiếu máu hồng cầu liềm hoặc mới chiếu tia xạ, dùng các thuốc gây độc tế bào, các glucocorticoid hoặc dùng kháng sinh. Cũng có bằng chứng về dịch tễ học là E.coli và các Enterobacteriaceae khác có thiên hướng xâm nhập vào da và niêm mạc của bệnh nhân bị suy kiệt, nên có thể làm gia tăng tần suất nhiễm khuẩn này ở bệnh nhân bị bệnh nặng.

DỊCH TỄ HỌC. Các chủng Ecoli được đặc trưng bởi các kháng nguyên thân (0), lông (H) và vỏ (K), và có hàng trăm typ huyết thanh khác nhau. Bất kỳ chủng nào đều có khả năng gây bệnh, Những nghiên cứu về lâm sàng và dịch tễ đã chứng minh rằng một số typ huyết thanh E.coli đặc thù thường hay gây bệnh ỉa chảy cho nhũ nhi và trẻ sơ sinh cũng như gây các vụ dịch đường ruột ở người lớn. Trẻ em, các bà mẹ và nhân viên mang mầm bệnh có triệu chứng hoặc không có triệu chứng lâm sàng có thể reo rắc những chủng gây bệnh ỉa chảy cho trẻ em ở các nhà trẻ. Dù rằng lây truyền do phân là hình thái lây truyền phổ biến, nhưng lây qua không khí và các đồ dùng bị nhiễm khuẩn cũng có thể xảy ra.

Một số nghiên cứu về dịch tễ học nêu lên rằng E.coli O_4, O_6 và O_{75} gây bệnh trong phần lớn những nhiễm khuẩn do E.coli, ngoài bệnh ỉa chảy ở trẻ em. Hiện nay chưa rõ các chủng này có độc tính hơn hoặc chỉ đơn thuần có tỷ lệ lưu hành nhiều hơn các typ kháng nguyên thân khác.

Người ta phát hiện những chủng E.coli có kháng nguyên K_1 ở một số lớn trẻ sơ sinh bị viêm màng não. Các kháng nguyên K này tham gia đẩy mạnh sự kết dính các tế bào của vật chủ và kháng lại hiện tượng thực bào.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu. *E.coli* chiếm hơn 75% số nhiễm khuẩn đường tiết niệu bao gồm viêm bàng quang, viêm bể thận, viêm thận và bể thận và vi khuẩn niệu không có triệu chứng. Các chủng được nuôi cấy từ bệnh nhân bị nhiễm khuẩn cấp đường tiết niệu không có biến chứng hầu như luôn luôn là E.coli, trái lại các Enterobacteriaceae khác và các chủng Preudomonas trở thành lưu hành trong số bệnh nhân bị nhiễm khuẩn mạn tính.

https://tieulun.hopto.org

Nhiễm khuẩn mật và phúc mạc. E. Coli thường nuôi cấy được từ ruột thừa bị viêm hoặc bị thủng hoặc từ áp xe thứ phát do thủng túi thừa, loét miệng nối, áp xe dưới cơ hoành hoặc nhồi máu động mạch mạc treo ruột. Thường thường các vi khuẩn khác như liên cầu yếm khí, clostridia và bacteroid đều tìm thấy cùng với E.coli. Viêm túi mật cấp tính có hoại thư và thủng thường kết hợp với nhiễm khuẩn do E.coli. Mức nước-hơi kết hợp với sỏi hoặc hình ảnh lớp khí hình tròn ở thành túi mật có thể phát hiện thấy khi chụp X-quang và là đặc tính của viêm túi mật tràn khí cấp tính. Từ túi mật, nhiễm khuẩn có thể đi lên qua đường mật để gây viêm mật quản và nhiều ổ áp xe gan. Hiếm hơn, nhiễm khuẩn do E.coli trong hố phúc mạc có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối nhiễm khuẩn của tĩnh mạch cửa (viêm tĩnh mạch cửa) sau đó gây áp-xe gan.

Nhiễm khuẩn huyết. Xâm nhập vào máu là biểu hiện nghiêm trọng của nhiễm khuẩn do E.coli; bệnh thường có đặc điểm là bắt đầu sốt đột ngột và rét run, nhưng đôi khi chỉ có tâm thần lú lẫn, khó thở hoặc hạ huyết áp không giải thích được. Hay gặp nhất ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu và đường mật hoặc nhiễm khuẩn trong phúc mạc. Một số bệnh nhân không có ngõ vào rõ rệt. Phần lớn các trường hợp hay xảy ra ở nam giới cao tuổi, có lẽ vì ở nhóm tuổi này có tỷ lệ cao về thông niệu đạo hoặc thủ thuật đặt dụng cụ ở niệu đạo. Tăng thông khí phổi là dấu hiệu sớm. Hạ huyết áp có thể xuất hiện từ khi bệnh bắt đầu, nhưng thường hay xảy ra trong vòng 12 đến 16 giờ sau khi bị nhiễm khuẩn huyết; nếu hạ huyết áp kéo dài kèm theo thiểu niệu và thường kèm theo lú lẫn tâm thần, lơ mơ và hôn mê. Hội chứng này được gọi là sốc do vi khuẩn gram âm hoặc sốc nhiễm khuẩn. Đôi khi nhiễm khuẩn huyết do E.coli xảy ra ở bệnh nhân xơ gan không có ngõ vào rõ rệt. Đó là do ngành nối của-chủ cả ở trong và quanh gan, do rối loạn chức năng hệ thông liên võng nội mạc và do giảm sút cơ chế bảo vệ thể dịch và tế bào. Khi nhiễm khuẩn huyết do E.coli hoặc do các vi khuẩn khác thuộc họ Enterobacteriaceae bị kéo dài hoặc lại mắc lại trong khi điều trị, gọi là nhiễm khuẩn huyết không kiểm soát được, có tiên lượng xấu và khêu gợi có ổ nhiễm khuẩn trong bụng hoặc ổ mủ không được dẫn lưu.

Các biểu hiện lâm sàng khác. Escherichia coli có thể gây các ổ áp xe ở bất cứ nơi nào trong cơ thể. Người ta thấy nhiễm khuẩn dưới da ở nơi tiêm insulin ở bệnh nhân đái tháo đường, ở các chỉ thiếu máu cục bộ, ở các vết thương do phẫu thuật. Viêm tấy quanh hậu môn thường hay gặp ở bệnh nhân bị bệnh bạch huyết cấp. Các ổ áp xe dưới da, nhất là ở bệnh nhân đái tháo đường, thường có đặc tính là tạo thành hơi ở các mô, có thể phát hiện bằng sờ thấy lạo xạo hoặc bằng X-quang và cần phân biệt với nhiễm khuẩn do clostridium. Nhuộm gram là phương pháp nhanh nhất để chẩn đoán phân biệt chúng. Escherichia coli có thể gây viêm phổi nguyên phát và cũng thường nuôi cấy được E.coli ở trong đờm khi có bội nhiễm phổi.

Nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh. Trẻ sơ sinh, nhất là trẻ đẻ non, thường bị nhiễm khuẩn huyết do E.coli kết hợp với viêm màng não và viêm thận-bể thận lan từ đường máu. Lây lan do phân và thiếu kháng thể gamma globulin (IgM) của mẹ là hai yếu tố làm trẻ sơ sinh đặc biệt dễ nhiễm khuẩn do E.coli.

Viêm dạ dày - ruột. Một số chủng E.coli có thể tác động tương hỗ với niêm mạc ruột bằng nhiều cơ chế bệnh sinh để gây viêm dạ dày - ruột. Một số chủng E.coli sinh độc tố ruột (ETEC) và có thể sinh ra một trong hai loại độc tố, một loại bị hủy bởi nhiệt (LT) tương tự như độc tố do phảy khuẩn tả sinh ra và một loại độc tố khác, bền vững với nhiệt (ST) (chủng 92 và 122). Do tiến triển qua trung gian độc tố nên ỉa chảy do ETEC thường có khối lượng lớn và nhiều nước.

E.coli khác gây ỉa chảy có máu và được quy là E.coli gây xuất huyết ruột (EHEC). Những chủng này, đầu tiên được phát hiện ở chủ các tiệm ăn nhanh. Trong một vụ dịch người ta đã phân lập được E.coli 0157:H_7 từ xúc xích thịt băm viên. Những chủng này sinh ra độc tố Shiga, cũng được gọi là độc tố vero, bởi vì tính gây độc tế bào mà độc tố gây ra với tế bào vero trong khi nuôi cấy mô. Bệnh cảnh lâm sàng thứ ba do E.coli là kiểu phân lỵ, khối lượng phân ít, nhưng có máu, mũi và đau quặn bụng. Những chủng này là những E.coli xâm nhập đường ruột (EIEC) và mang một plasmid lớn cũng tìm thấy trong các chủng shigella xâm nhập. Cuối cùng, một số bệnh nhân, nhất là trẻ em dưới 2 tuổi bị viêm dạ dày-ruột

https://tieulun.hopto.org

điển hình như buồn nôn, nôn và ỉa chảy nhiều nước. Phần lớn các vụ dịch ỉa chảy này xảy ra trong các nhà trẻ và do các typ đặc thù E.coli gây bệnh đường ruột (EPEC). Các chủng này đặc biệt bám vào các tế bào niêm mạc, có tính chất là tương quan với khả năng gây ỉa chảy. Mất nước nhanh chóng, kèm theo tỷ lệ tử vong cao, nên đòi hỏi phải nhanh chóng đánh giá tình trạng mất nước, cách ly trẻ em và điều trị cả bệnh nhân lẫn người tiếp xúc.

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM. Không có những thay đổi bất thường đặc trưng về xét nghiệm. Số lượng bạch cầu trong máu thường tăng và chủ yếu tăng bạch cầu hạt. Tuy nhiên, đôi khi số lượng bạch cầu bình thường hoặc hạ. Khi nhiễm khuẩn do E.coli xảy ra ở bệnh nhân trước đây khỏe mạnh thì không có thiếu máu, nhưng thường hay gặp thiếu máu có liên quan đến bệnh mắc sẵn có trước. Escherichia coli mọc dễ dàng trên nhiều môi trường nuôi cấy vi khuẩn, và cần cấy vi khuẩn từ các chất bài tiết thích hợp và từ máu. Khi bị nhiễm khuẩn huyết có thể có rối loạn chuyển hóa như tăng nitơ huyết, loạn chuyển hóa, hạ kali máu hoặc tăng kali máu cũng như một số rối loạn về đông máu.

CHẨN ĐOÁN Khi nhuộm gram không thể phân biệt được Escherichia coli với nhiều vi khuẩn gram âm khác, và cần nuôi cấy sau này với tính chất sinh hóa thích hợp để phát hiện vi khuẩn một cách chính xác. Định typ huyết thanh E.coli có ích lợi đối với những bệnh nhân bị mắc lại nhiễm khuẩn đường tiết niệu, dùng để phân biệt giữa tái phát và tái nhiễm.

ĐIỀU TRỊ Cũng giống như những nhiễm khuẩn khác, dẫn lưu mủ và lấy vật lạ là chủ yếu. Nếu nghi ngờ E.coli là yếu tố bệnh căn trong nhiễm khuẩn riêng biệt thì sự lựa chọn kháng sinh thích hợp phụ thuộc vào vị trí và kiểu nhiễm khuẩn cũng như mức độ nặng của bệnh; kết quả thường liên quan đến bệnh mắc sẵn có trước. Ví dụ: ở phụ nữ bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp tính không có biến chứng, bệnh thường tự khỏi, thậm chí không điều trị kháng sinh, và cũng chưa có chứng cớ là kháng sinh tốt hơn sulfamid. Ngược lại, nhiễm khuẩn huyết do E.coli kéo dài phối hợp với tỷ lệ sốc cao thì sự đáp ứng điều trị và cứu sống bệnh nhân phụ thuộc vào sự lựa chọn kháng sinh đúng đắn.

Trong phần lớn các trường hợp, cần phải lựa chọn kháng sinh dựa trên tét nhậy cảm kháng sinh in vitro. Dù rằng đồng nhất với tất cả các chủng E.coli, nhưng một số thuốc có tác dụng với phần lớn các chủng được phân lập ở lâm sàng. Trong hầu hết các bệnh viện, gần 30% có kháng với ampicillin, nên đối với nhiễm khuẩn nặng, người ta khuyên dùng cephalosporin để điều trị ban đầu. Cepalosporin thế hệ thứ 3 có nồng độ ức chế tối thiểu thấp hơn (MJC) đối với E.coli, hoạt tính này gia tăng gấp đôi kết hợp với thuốc hơi tăng thêm thấm vào dịch não tủy nên thuốc có ích lợi để điều trị viêm màng não do E.coli. Gentamycin và tobramycin được sử dụng có hiệu quả khi điều trị ban đầu nhiễm khuẩn nặng do E.coli với liều 5^{mg}/kg mỗi ngày, chia thành nhiều liều nhỏ, dùng cách 8giờ một lần. Amikacin rất có tác dụng với các chủng được phân lập kháng với các aminosid khác, với liều lượng 15mg/kg một ngày, chia thành nhiều liều nhỏ, dùng cách 8giờ đến 12giờ một lần. Tetracyclin và chloramphemicol hãy còn sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do E.coli, nhưng hiện nay có sẵn nhiều loại thuốc tốt hơn. Dù rằng sự kết hợp các loại kháng sinh đã được khuyến cáo, nhưng trong phần lớn các trường hợp người ta ít cần dùng nhiều loại kháng sinh. Nitrofurantoin (400mg) và acid nalidinic (2g đến 4g) để dành riêng điều trị bệnh nhân bị nhiễm vi khuẩn E.coli niệu và không nên dùng khi nghi ngờ có nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu. Thuốc trimethoprim-sulfamethoxazol và nhóm fluoroquinolon cũng có ích lợi, nhất là nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Trimethoprim-sulfamethoxazol tiêm tĩnh mạch có hiệu quả để điều trị nhiễm khuẩn nặng do E.coli và có thể thay thế đối với aminosid, cephalosporin hoặc ampicillin.

DỰ PHÒNG. Cách ly và điều trị kháng sinh đối với trẻ em và những người tiếp xúc chủ yếu để ngăn ngừa dịch ỉa chảy ở trẻ em. Ở người lớn, nhiễm khuẩn do E.coli được kết hợp ở bệnh viện, có thể làm giảm tỷ lệ mắc bệnh bằng hạn chế sử dụng ống thông tĩnh mạch và ống thông đặt tại chỗ về tiết niệu, kỹ thuật vô trùng chu đáo về ngoại khoa, cách ly thích đáng những bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn và sử dụng thận trọng kháng sinh, glucocorticoid, các thuốc gây độc tế bào.

NHIỄM KHUẨN DO KLEBSIELLA-ENTEROBACTER-SERRATIA

BỆNH CĂN. Bên cạnh *E.coli*, các chủng *Klebsiella, Enterobacter và serratia* là những vi khuẩn đường

https://tieulun.hopto.org

ruột quan trọng nhất gây nhiễm khuẩn ở người. Chúng cũng thuộc họ Enterobacteriaceae. Trong nhiều phòng thí nghiệm, Klebsiella kháng nhiều kháng sinh hơn E.coli và khi phân lập chúng từ máu, dịch rỉ mủ và nước tiểu đều có ý nghĩa khá quan trọng về phương diện dịch tễ và tiên lượng. Trực khuẩn Friedlander (Klebsiella pneumoniae) là trực khuẩn gram âm, có vỏ, tìm thấy trong số các tạp khuẩn bình thường ở miệng và đường ruột. Klebsiella có liên quan chặt chẽ với các giống Enterobacter và Serratia và chỉ có thể phân biệt được bằng một số test amino-acid-decarboxylaza. Hơn nữa, sự phân biệt bằng các test sinh hóa này là để xác định các nhóm Klebsiella, Enterobacter và Serratia. Các chủng Klebsiella thường không di động và tạo thành các khuẩn lạc lớn dạng nhầy trên môi trường đặc, trái lại các chủng khác đều di động điển hình. Các chủng Klebisiella có thể phân biệt được sau này dựa vào các kháng nguyên vỏ đặc trưng theo typ: người ta biết có hơn 75 typ kháng nguyên vỏ đã được xác định. Hãy còn ít chứng có cho là một số typ nào đó độc tính hơn các typ khác và vai trò chính của định typ vỏ của Klebsiella như là một phương tiện về dịch tễ học để xác định các vụ dịch nhiễm khuẩn ở trong bệnh viện. Klebsiella rhinoscleromatis có thể là tác nhân gây bệnh xơ cứng mũi và *K.ozenae* đôi khi phân lập được từ mũi của bệnh nhân bị bệnh trĩ mũi, viêm mũi mạn tính nặng kết hợp với teo các xoăn mũi và dần dần làm mất khứu giác. *Klebsiella oxytoca* là tên gọi mới đối với các chủng Klebsiella pneumoriae có phản ứng indol dương tính.

SINH BỆNH HỌC. *Klebsiella, Enterobacter và Serratia* tất cả đều có khả năng gây bệnh ở các vị trí giải phẫu khác nhau. Tuy nhiên, những kết quả nghiên cứu về lâm sàng và dịch tễ cho thấy có sự khác biệt về tính chất sinh bệnh trong các giống này và xác định phân loại chính xác là có giá trị. Dù rằng, trước đây người ta nhấn mạnh nhiều đến nhiễm khuẩn đường hô hấp do *Klebsiella pneumoniae*, nhưng hiện nay nhiễm khuẩn đường tiết niệu chiếm đa số các chủng phân lập ở lâm sàng. Ở vị trí này, những biểu hiện lâm sàng và sinh bệnh học giống như những biểu hiện của nhiễm khuẩn do E.coli gây ra, nhưng Klebsiella thấy thường xuyên hơn ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn và có biến chứng ở đường tiết niệu. Những nhiễm khuẩn đường ruột hố phúc mạc, tai giữa xương chũm, các xoang hàm và màng não cũng khá phổ biến. Ở các vị trí này, Klebsiella gặp thường xuyên hơn là Enterobacter hoặc Seratia và có nhiều khả năng gây bệnh nặng hơn. Sự gia tăng rõ rệt về tần suất nhiễm khuẩn do Seratia trước tiên biểu thị sự gia tăng lây lan của vi khuẩn này ở trong bệnh viện. Người ta cho rằng các chủng Enterobacter thường xuyên gây các vụ dịch nhiễm khuẩn huyết ở trong bệnh viện là do các dung dịch truyền tĩnh mạch bị lây nhiễm.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG Các triệu chứng và dấu hiệu của nhiễm khuẩn thông thường do Klebsiella gây ra chính là các dấu hiệu và triệu chứng của tổn thương đường tiết niệu, đường mật và hố phúc mạc, và khó phân biệt với các biểu hiện do E.coli gây ra. Những nhiễm khuẩn này thường xảy ra ở bệnh nhân bị đái tháo đường và dưới hình thái bội nhiễm ở những bệnh nhân đã được điều trị nhiều kháng sinh mà vi khuẩn này đều kháng lại. Nhiễm khuẩn do Klebsiella cũng là một yếu tố bệnh căn quan trọng trong sốc nhiễm khuẩn. Serratia và Enterobacter là những chủng hầu như chỉ gây bệnh ở trong bệnh viện. Các vi khuẩn này được coi như vi khuẩn gây bệnh trong nhiều hình thái nhiễm khuẩn, thường xuyên nhất là viêm phổi, nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn huyết.

VIÊM PHỔI. Người ta biết rõ rằng *Klebsiella* là tác nhân gây bệnh ở phổi, nhưng có lẽ chỉ chiếm dưới 1% của tất cả các trường hợp viêm phổi do vi khuẩn mắc phải ở cộng đồng. Bệnh phổ biến ở nam giới trên 40 tuổi và gặp nhiều nhất ở những người nghiện rượu. Các yếu tố khác phối hợp dễ làm tăng mắc bệnh như bệnh đái tháo đường và bệnh phế quản-phổi mạn tính. Khi hút các chất bài tiết ở hầu họng mà có vi khuẩn Klebsiella là yếu tố có thể gây bệnh trong số bệnh nhân nghiện rượu. Các biểu hiện lâm sàng rất khó phân biệt với viêm phổi do phế cầu, bắt đầu đột ngột, rét run, sốt, ho có đờm và đau ngực dữ dội. Bệnh nhân thường mê sảng, mệt lả, nhưng các triệu chứng này cũng có thể sảy ra ở nhiễm khuẩn do phế cầu. Tổn thương phổi hay gặp nhất là thùy trên phổi phải, nhưng thường tiến triển nhanh chóng và nếu không điều trị, tổn thương có thể lan rộng từ thùy này đến thùy khác. Phát triển

https://tieulun.hopto.org

nhanh chóng tình trạng khó thở, tím tái và có thể xuất hiện vàng da, nôn, ỉa lỏng. Các dấu hiệu thực thể trước tiên là hội chứng đông đặc, nếu không có tràn dịch màng phổi hoặc viêm phổi hoại tử nhanh chóng tạo thành hang. Số lượng bạch cầu trong máu có thể tăng cao, nhưng thường hạ, có lẽ phản ánh tình trạng nhiễm khuẩn nặng ở bệnh nhân nghiện rượu mà nguồn dự trữ ở tủy xương nghèo nàn và suy giảm folate. Áp xe phổi và viêm mủ màng phổi gặp nhiều hơn so với viêm phổi do phế cầu, chúng liên quan đến khả năng phá hủy của vi khuẩn này. Những hình ảnh về X-quang được gọi là đặc trưng là thâm nhiễm dọc theo các rãnh liên thùy, và giảm dung tích phổi chỉ đôi khi xảy ra, những hình ảnh này có thể thấy ở nhiễm khuẩn do phế cầu cũng như ở viêm phổi hoại tử do các chủng vi khuẩn gram âm khác gây ra. *Klebsiella, Seratia và Enterobacter* thường thấy ở viêm phổi mắc trong bệnh viện. Ở bệnh nhân cao tuổi, trực khuẩn gram âm xâm nhập vào hầu miệng và sau đó vi khuẩn tới đường hô hấp gây viêm phổi hoặc viêm phế quản có mủ. Nhiều vụ dịch có nguồn lây chung, lây do các thiết bị dùng để điều trị về hô hấp đều có liên quan đến nhiễm khuẩn do các vi khuẩn gây bệnh này, nhất là Serratia. Nói chung, các chủng Serratia kháng thuốc nhiều nhất đều không có sắc tố và chiếm đa số các chủng phân lập được ở bệnh viện. Tuy nhiên các chủng Serratia có sắc tố và nhậy cảm nhiều với kháng sinh cũng thấy trong nhiễm khuẩn có liên quan đến sử dụng các thiết bị y tế. Hiếm hơn, nhiễm khuẩn do Klebsiella, thường dưới dạng không đau, có thể tiến triển tới viêm phổi hoại tử mạn tính giống như lao phổi. Những triệu chứng chính là ho có đờm, mệt mỏi và thiếu máu.

CHẨN ĐOÁN. Xác định chẩn đoán viêm phổi mắc phải ở cộng đồng dựa vào sự hiểu biết bệnh cảnh lâm sàng của nhiễm khuẩn do Klebsiella và phân lập vi khuẩn. Dự đoán viêm phổi do Klebsiella dựa vào lấy đờm nhuộm gram, thấy chủ yếu có các vi khuẩn gram âm, ngắn, đầy, thường được bao quanh bởi một khoảng sáng là vỏ vi khuẩn. Thường thì các vi khuẩn gram âm cùng thấy với các cầu trùng gram dương dễ thấy hơn, còn vi khuẩn gram âm có thể không nhận ra được nên chẩn đoán bị nhầm lẫn. Do đó dẫn đến chậm tiến hành điều trị mạnh mẽ và đúng đắn. Bằng chứng bổ sung cho nhiễm khuẩn phổi do Klebsiella là phân lập vi khuẩn trong máu và trong dịch viêm màng phổi. Trong nhiễm khuẩn ngoài phổi, vi khuẩn dễ dàng soi thấy hoặc nuôi cấy mủ và các chất bài tiết của cơ quan bị tổn thương. Chẩn đoán nhiễm khuẩn hô hấp mắc tại bệnh viện do các vi khuẩn này có thể khó khăn hơn, chủ yếu cần phân biệt vi khuẩn xâm nhập đơn thuần với nhiễm khuẩn thực sự. Cần đánh giá tỷ mỉ quá trình biến diễn lâm sàng để xác định chẩn đoán. Hút đờm qua khí quản để nuôi cấy và nhuộm gram hoặc soi phế quản có ích lợi trong những trường hợp khó.

ĐIỀU TRỊ. *Klebsiella, Enterobacter* và *Serratia* có sự thay đổi về nhậy cảm đối với kháng sinh, do đó khi nuôi cấy vi khuẩn cần phải làm kháng sinh đồ. Thường thường, cần bắt đầu điều trị kháng sinh trước khi có kết quả kháng sinh đồ. Nói chung, phần lớn các chủng Klebsiella đều nhạy cảm với nhóm aminosid và cephalosporin thế hệ 3. Các chủng Klebsiella phân lập được đều kháng với phần lớn các dẫn xuất của penicilline, dù rằng nhiều chủng bị ức chế bởi các ureidopenicillin ví dụ mezlocillin. Các chủng Serratia thường kháng với nhiều loại kháng sinh và kháng với gentamycin, tobramycin với tần suất gia tăng. Người ta dùng Amikacin có hiệu quả trong nhiễm khuẩn do vi khuẩn kháng thuốc. Lựa chọn kháng sinh để điều trị nhiễm khuẩn do Klebsiella, Enterobacter và Serratia thay đổi từ cơ sở điều trị này đến cơ sở khác tùy theo các chủng kháng thuốc và mức độ nặng về lâm sàng của nhiễm khuẩn. Ở bệnh nhân nặng, phối hợp một aminosid như tobramycin hoặc gentamycin (3 đến 5mg/kg một ngày) hoặc amikacin (15mg/kg một ngày) với cephalotin, cephapirin hoặc cefazolin (4 đến 12g một ngày) thường được sử dụng. Cefoxitin, cephalosporin thế hệ thứ 3, aztreonam hoặc imipenem-cilastatin cũng có tác dụng với Klebsiella, Enterobacter và Serratia. Đôi khi, một hoặc tất cả các loại thuốc này có nhiều tác dụng hơn các loại cephalosporin cũ và cần làm kháng sinh đồ để lựa chọn kháng sinh thích hợp nhất. Trimethoprim-sulfamethoxazol thường có tác dụng với các chủng Klebsiella, Serratia và Enterobacter kháng lại với các kháng sinh khác. Aztreonam có thể dùng để điều trị các chủng này và ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn gram âm khác mà trước đây có tăng cảm với nhóm β-lactam dựa vào tăng

https://tieulun.hopto.org

IgE. Không kể đến các thuốc kháng sinh được dùng, liệu pháp điều trị cần phải liên tục tối thiểu trong 10 đến 14 ngày và kéo dài hơn nếu có hang lan rộng. Nếu có tràn dịch màng phổi, cần phải dẫn lưu vì điều trị kháng sinh đơn thuần thì không đầy đủ đối với những nhiễm khuẩn có khoang kín như màng phổi. Đôi khi cắt xương sườn để dẫn lưu mở là cần thiết và cần cân nhắc nếu có tràn dịch tái phát.

TIÊN LƯỢNG. Trước khi có kháng sinh, tỷ lệ tử vong của nhiễm khuẩn này từ 50 đến 80% và tử vong trong vòng 48giờ không phải là hiếm. Ngay cả khi điều trị bằng kháng sinh, quá trình biến diễn của bệnh cũng hoàn toàn thay đổi và tiên lượng dè dặt. Phần lớn tiên lượng phụ thuộc vào lứa tuổi mắc bệnh, sự kết hợp thường xuyên nhiễm khuẩn do Klebsiella với nghiện rượu, suy dinh dưỡng và bệnh nặng có sẵn trước.

NHIỄM KHUẨN DO PROTEUS, MORGANELLA VÀ PROVIDENCIA

BỆNH CĂN. Giống *Proteus* thuộc họ Enterobacteriaceae, gồm các vi khuẩn gram âm, không lên men lactoza và có đặc trưng bởi tính chất di động mạnh và mọc lan rộng trên môi trường đặc. Trước đây người ta tưởng rằng các vi khuẩn có quan hệ mật thiết với nhau và được phân loại thuộc giống proteus, nhưng ngày nay được đặt tên lại dựa vào nghiên cứu tỷ mỉ về ADN. *Proteus morganii*, được phân loại lại thành *Morganella morganii*, trong khi đó một số nhóm sinh học của *Proteus rettgeri* được phân loại lại thành *Providencia stuarti* và *Providencia rettgeri*. *Proteus mirabilis* và *proteus vulgaris* vẫn giữ lại tên của chúng. *Proteus mirabilis* gây từ 75% đến 90% số nhiễm khuẩn ở người. Có thể phân biệt được với các vi khuẩn khác đã nêu trên, do nó không có khả năng sinh indol. Tất cả 4 giống đều phân hủy urê để sinh ra ammoniac. Một số chủng Proteus Vulgaris có kháng nguyên chung với một số Rickettsia, nên làm xuất hiện các kháng thể chống Proteus (phản ứng Weil-Félix) trong bệnh sốt do Rickettsia và bệnh sốt đốm xuất huyết. Nhóm vi khuẩn Providencia rất giống nhóm vi khuẩn thuộc giống Proteus, chỉ trừ một số khác biệt về các phản ứng sinh hóa.

DỊCH TỄ HỌC VÀ SINH BỆNH HỌC. Các vi khuẩn này, bình thường thấy ở đất, trong nước, nước cống và tham gia vào thành phần tạp khuẩn bình thường ở phân. Đôi khi người ta cho rằng chúng là nguyên nhân gây dịch ỉa chảy ở trẻ em, nhưng chứng cớ này chưa được khẳng định. Vi khuẩn thường được phân lập ở các vết thương nông, ở tai chảy mủ, và ở đờm, nhất là ở bệnh nhân đã điều trị nhiều kháng sinh; vi khuẩn này thay thế các tạp khuẩn nhậy cảm bị diệt bởi kháng sinh.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Các vi khuẩn này ít khi xâm nhập đầu tiên, mà chúng gây bội nhiễm ở vị trí trước đây đã bị nhiễm khuẩn bởi các vi khuẩn khác. Các vị trí này bao gồm da, tai, xương chũm, các xoang, mắt, hố phúc mạc, xương, đường tiết niệu, màng não, phổi và máu.

Nhiễm khuẩn ngoài da. Người ta phân lập được các vi khuẩn này ở các vết thương do phẫu thuật, nhất là sau khi điều trị kháng sinh, nhưng chúng không ngăn cản làm lành vết thương với điều kiện các mô còn sống và không có vật lạ. Bỏng, loét phình tĩnh mạch, loét nằm có thể bị nhiễm các vi khuẩn này và chúng thường đi kèm theo với các vi khuẩn gram âm khác hoặc tụ cầu.

Nhiễm khuẩn ở tai và các xoang xương chũm. Viêm tai giữa, viêm xương chũm, nhất là do *Proteus mirabilis*, có thể gây phá hủy lan rộng tai giữa và các xoang xương chũm. Tai chảy mủ thối, có cholesteatom và mô hạt tạo nên ổ nhiễm khuẩn mạn tính ở tai giữa, tai trong, xương chũm và gây nên điếc. Liệt thần kinh mặt là biến chứng ngẫu nhiên. Nguy hiểm rất lớn của nhiễm khuẩn này là lan rộng vào trong sọ dẫn đến viêm tắc tĩnh mạch xoang bên, viêm màng não, áp-xe não và nhiễm khuẩn huyết.

Nhiễm khuẩn mắt. Các vi khuẩn gây bệnh này có thể gây loét giác mạc, thường xảy ra sau trấn thương ở mắt, đôi khi tiến triển đến viêm mủ toàn bộ mắt và phá hủy nhãn cầu.

Viêm phúc mạc. Vì vi khuẩn là một thành phần của tạp khuẩn bình thường ở ruột, nên các vi khuẩn này có thể phân lập được ở phúc mạc sau khi thủng các phủ tạng hoặc huyết khối mạch máu màng treo ruột.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Những vi khuẩn

https://tieulun.hopto.org

này là nguyên nhân phổ biến của nhiễm khuẩn đường tiết niệu, thường gặp ở bệnh nhân bị nhiễm khuẩn niệu mạn tính, trong số này có nhiều người bị bệnh tắc nghẽn đường tiết niệu, có tiền sử đặt ống thông bàng quang hoặc điều trị kháng sinh nhiều lần. Người ta cũng phân lập được vi khuẩn ở bệnh nhân bị nhiễm khuẩn niệu có sỏi thận hoặc sỏi bàng quang. Điều này có thể liên quan đến hoạt tính men ureaza làm nước tiểu kiềm tính, làm môi trường thuận lợi dễ tạo thành sỏi amoni-magnesi-phosphat.

Nhiễm khuẩn huyết . Nhiễm khuẩn huyết là biểu hiện lâm sàng nặng nhất của nhiễm khuẩn do vi khuẩn này. Trong 75% các trường hợp, đường tiết niệu là cửa vào, còn lại là đường mật, đường tiêu hóa, tai, các xoang và da là ổ tiên phát. Nhiễm khuẩn huyết cũng thường xảy ra sau khi soi bàng quang, thông niệu đạo, thủ thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo hoặc các phương pháp phẫu thuật khác. Về mặt lâm sàng, các dấu hiệu, triệu chứng và kết quả xét nghiệm của nhiễm khuẩn huyết là sốt cao, rét run, sốc, áp xe di căn, bạch cầu tăng cao và hạ tiểu cầu đều khó phân biệt với lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết do *E.coli, Klebsiella* hoặc vi khuẩn gram âm khác.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán nhiễm khuẩn do *Proteus, Morganella*, hoặc *Providencia* dựa vào cấy vi khuẩn ở máu, nước tiểu hoặc ở dịch tiết và xác định chủng bằng các phản ứng sinh hóa thích hợp. Đặc biệt quan trọng là phân tách riêng Proteus mirabilis, chủng có phản ứng indol âm tính với các vi khuẩn khác có phản ứng indol âm tính; bởi vì chỉ có *Proteus misabilis* là nhậy cảm với penicillin và nhiều loại kháng sinh khác. Vi khuẩn Proteus thường có mặt cùng với các loại vi khuẩn gây bệnh khác trong nhiễm khuẩn phối hợp. Nên cần phải đặc biệt thận trọng khi thực hiện phân lập các vi khuẩn khác mọc trên cùng một môi trường nuôi cấy với proteus mirabilis hoặc *Proteus vulgaris* vì sợ chúng có thể bị che lấp bởi sự phát triển lan rộng. Tính chất lan rộng của các vi khuẩn này cũng có thể làm các test nhậy cảm kháng sinh khó giải thích.

ĐIỀU TRỊ. Phần lớn các chủng *Proteus mirabilis* đều nhậy cảm với penicillin có nồng độ cao (10 đơn vị trong 1ml hoặc cao hơn), nhậy cảm với ampicillin, carbenicillin, gentamycin, tobramycin hoặc amikacin và các loại kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin. Nhiễm khuẩn niệu *Proteus mirabilis* có thể dễ dàng bị tiêu diệt khi điều trị bằng một trong bất kỳ các loại thuốc này: amyricillin, liều lượng 500mg cách 4 đến 6giờ cho một lần rất có hiệu quả. Trong nhiễm khuẩn nặng, cần điều trị bằng đường tiêm: 6g đến 12g ampicillin hoặc 20 triệu đơn vị penicillin G kết hợp với tobramycin hoặc gentamycin, chia liều nhỏ, cho 5mg/kg một ngày, nếu như chức năng thận tốt. Có một số bằng chứng là aminosid có hiệp đồng với ampicillin và penicillin G trong nhiễm khuẩn do P.mirabilis. Nói chung, tất cả các chủng P.mirabilis đều kháng với tetracyclin. Phần lớn các chủng khác ngoài P.mirabilis có thể dự đoán trước là chỉ nhậy cảm với nhóm aminosid và những cephalosporin thế hệ thứ 3. Carbenicillis, ticarcillin và các loại ureidopenicillin, imipenem-cilastatin và aztreonam đều có tác dụng với nhiều chủng được phân lập. Một cách lý tưởng là điều trị dựa vào kháng sinh đồ in vitro, nếu khi không làm được xét nhgiệm này thì cần nhận biết các chủng kháng thuốc ở địa phương. Cũng như những nhiễm khuẩn do các vi khuẩn gram âm khác, chú ý đặc biệt đến việc dẫn lưu mủ, duy trì tình trạng nước và điện giải và nếu có sốc nhiễm khuẩn cần điều trị truỵ mạch.

NHIỄM KHUẨN DO PSEUDOMONAS

BỆNH CĂN. *Trực khuẩn mủ xanh (Pseudononas aeruginosa)* là trực khuẩn gram âm, di động, thường không có vỏ và không sinh nha bào. Vi khuẩn mọc dễ dàng ở tất cả môi trường nuôi cấy thông thường và ở trên thạch vi khuẩn tạo thành các khuẩn lạc óng ánh, mềm, không đều, thường có mầu xanh-vàng óng ánh, vì có hai sắc tố khuếch tán vào trong môi trường: pyocyanin và fluorescin. Pseudomonas sinh acid, nhưng không sinh hơi khi lên men glucoza và thủy phân protein. Vi khuẩn có phản ứng oxydaza dương tính và sinh ammoniac từ arginin. Người ta xác định một số chủng khác nhau bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang hoặc định typ theo phagid. Không có bằng chứng về các chủng này thay đổi độc tính đối với người. Các chủng *Pseudomonas khác (P.maltophilia, P.cepacia, P.fluorescens, P.testoteroni* và *P.putida*) cũng có thể gây nhiễm khuẩn ở người. Phần lớn, các vi khuẩn này được kết hợp với những

https://tieulun.hopto.org

vụ dịch có nguồn lây chung xảy ra trong bệnh viện, hơn nữa, người ta cho rằng vi khuẩn gây nên nhiễm khuẩn huyết, viêm màng trong tim, viêm xương tủy ở những người nghiện ma túy.

DỊCH TỄ HỌC. Vi khuẩn *Pseudomonas* có ở trên da của một số người bình thường, nhất là ở vùng nách và vùng hậu môn sinh dục. Vi khuẩn ít có trong phân người lớn không dùng kháng sinh. Trong đa số các trường hợp, vi khuẩn Pseudomonas như là nguồn lấy thứ phát không độc hại, ở trên các vết thương nông hoặc ở đờm của bệnh nhân được điều trị kháng sinh. Thường ít gây tác hại, bởi vì khi các vi khuẩn có nhiều nhậy cảm với kháng sinh bị tiêu diệt và các vi khuẩn Pseudomonas chỉ đơn thuần lấp đầy khoảng trống vi khuẩn đó. Tuy nhiên, đôi khi Pseudomonas gây nhiễm khuẩn ở tai, phổi, da hoặc ở đường tiết niệu của bệnh nhân, xảy ra sau khi vi khuẩn gây bệnh đầu tiên bị tiêu diệt bởi kháng sinh. Nhiễm khuẩn nặng hầu như luôn luôn phối hợp với tổn thương các mô địa phương hoặc khi sức đề kháng của vật chủ bị giảm sút. Mặc dù các chủng Pseudomonas có nhiều yếu tố độc lực mạnh, nhưng vi khuẩn ít khi gây bệnh ở người khỏe mạnh. Bệnh nhân bị bệnh nhầy nhớt (cystic fibrosis) hoặc giảm bạch cầu đa nhân dễ có nguy cơ nhiễm khuẩn nặng do trực khuẩn mủ xanh. Trẻ sơ sinh bị đẻ non, trẻ có dị dạng bẩm sinh, bệnh nhân bị bệnh bạch cầu (thường điều trị kháng sinh, các loại glucocorticoid hoặc thuốc chống ung thư) bệnh nhân bỏng, những người già bị những bệnh làm cơ thể suy kiệt đều dễ bị nhiễm khuẩn do Pseudomonas. Phần lớn nhiễm khuẩn này thường hay xảy ra ở môi trường bệnh viện và thường là nhiễm khuẩn ngoại sinh do mắc phải vi khuẩn từ nguồn lây khác hơn là do các tạp khuẩn bình thường ở bệnh nhân. Trong các bệnh viện, vi khuẩn được phân lập từ nhiều nguồn khác nhau, thường có môi trường nước chung, như nước rửa bát, các dung dịch sát trùng và các loại thuốc nước. Vi khuẩn thường xuyên tìm thấy ở trong các bô đựng nước tiểu, ở trên các ống thông và trên bàn tay của nhân viên bệnh viện. Trong một số vụ dịch, nhiễm khuẩn đường tiết niệu do Pseudomonas là do người lành mang vi khuẩn làm lây truyền từ bệnh nhân này đến bệnh nhân khác. Người ta đã thông báo những vụ dịch tương tự xảy ra trong số trẻ sơ sinh đẻ non ở các nhà sơ sinh, và phổ biến là nhiễm khuẩn chéo trong phòng điều trị bỏng. Dù rằng ở người lớn khỏe mạnh người ta tìm thấy trực khuẩn mủ xanh ở đường tiêu hóa chỉ có khoảng 5%, nhưng tỷ lệ mang khuẩn gia tăng ở bệnh nhân nằm điều trị tại bệnh viện.

SINH BỆNH HỌC. Cửa vào của vi khuẩn *Pseudomonas* thay đổi tùy theo lứa tuổi của bệnh nhân và bệnh mắc sẵn. Ở trẻ sơ sinh và trẻ lớn thì da, cuống rốn, đường tiêu hóa là chủ yếu, ở người già thì đường tiết niệu thường là ổ tiên phát nhiều hơn. Nhiễm khuẩn thường khu trú ở da và các mô dưới da. Ở người bị bỏng, vùng dưới nơi loét có thể trở nên thâm nhiễm lan rộng, có các tế bào viêm và vi khuẩn, thường là ổ nhiễm khuẩn để gây nhiễm khuẩn huyết, một biến chứng có tỷ lệ tử vong cao nhất. Lan tỏa theo đường máu có đặc trưng bởi xuất hiện những nốt xuất huyết ở nhiều nơi, như da, tim, phổi, thận và màng não. Hình ảnh về mô học là hình ảnh của hoại tử và xuất huyết. Điển hình là các thành của tiểu động mạch bị thẩm lậu nặng bởi vi khuẩn và các mạch máu bị huyết khối một phần hoặc toàn bộ. Phần lớn các chủng *trực khuẩn mủ xanh* sinh ra một lớp nhớt giầu hydrat-carbon và cùng với thành của tế bào vi khuẩn tham gia vào tính chất kháng nguyên thân chịu nhiệt. Kháng thể đặc thù của typ huyết thanh kháng nguyên nhớt có tác dụng bảo vệ chống các mẫu gây bệnh thực nghiệm. Phần lớn các chủng được phân lập cũng sinh ra một số ngoại độc tố. Ngoại độc tố A, có nhiều tính chất gần giống tính chất của độc tố bạch hầu, là độc tố mạnh nhất của trực khuẩn mủ xanh. Trong nhiễm khuẩn rất nặng do *trực khuẩn mủ xanh*, nồng độ cao kháng thể chống ngoại độc tố A tương quan với sự gia tăng tỷ lệ bệnh nhân sống.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Nhiễm khuẩn do *Pseudomonas* xuất hiện ở nhiều nơi, bao gồm da, các mô dưới da, xương và khớp, mắt, tai, xương chũm và các xoang hàm, màng não và các van tim. Cũng có thể nhiễm khuẩn huyết mà không phát hiện ra ổ nhiễm khuẩn tiên phát và cần đặt vấn đề lây do các thuốc tiêm tĩnh mạch, các dịch truyền tĩnh mạch hoặc các thuốc sát trùng dùng để sát trùng nơi chuẩn bị tiêm tĩnh mạch, nhất là khi phân lập được các chủng *Pseudomonas* khác ngoài *trực khuẩn mủ xanh*.

https://tieulun.hopto.org

Nhiễm khuẩn ở da và các mô dưới da.

Các vi khuẩn Pseudomonas thường cấy được ở các vết thương ngoại khoa, loét do phình tĩnh mạch, loét nằm, các vết bỏng, nhất là sau khi điều trị kháng sinh. Các lỗ dò do lao hoặc do viêm xương tủy có thể bị nhiễm khuẩn thứ phát. Sự có mặt đơn thuần của Pseudomonas ở những nơi này ít có ý nghĩa với điều kiện là vi khuẩn không nhân lên ở phần sâu của các mô dưới da và không xảy ra nhiễm khuẩn huyết. Nhiễm khuẩn ở da thường khỏi sau khi các mô chết được lấy đi hoặc bong ra. Pseudomonas có thể làm móng tay xanh nhợt ở những người ngâm tay quá lâu trong nước, trong xà phòng và các chất tẩy, khi tay họ có nấm móng hoặc bị chấn thương. Vi khuẩn thường cấy được ở dưới móng tay. Pseudomonas có thể gây viêm da khi tắm ở chỗ nước nóng. Nhiễm khuẩn này nhẹ và khỏi tự nhiên.

Viêm xương tủy. Viêm xương tủy do Pseudomonas thường ít gặp, trừ phi có biến chứng của nhiễm khuẩn huyết, trích thuốc ma túy vào tĩnh mạch hoặc vết thương đâm thủng. Nếu vết thương đâm thủng, nhất là ở trẻ em bị vết thương ở chân do dẫm phải đinh, nếu không đáp ứng với điều trị chuẩn trong vòng 3 đến 4 ngày thì nên dè chừng có biến chứng viêm xương tủy do Pseudomonas.

Nhiễm khuẩn ở tai, xương chũm và các xoang hàm. Viêm tai ngoài là thể phổ biến nhất của nhiễm khuẩn do Pseudomonas gây tổn thương ở tai. Bệnh đặc biệt gây phiền phức ở những vùng khí hậu nhiệt đới và có đặc tính là chảy mủ và dịch thanh huyết mạn tính ở ống tai ngoài. Nhiễm khuẩn ở tai nặng, nhất là ở những người bị đái tháo đường, tiến triển nhanh chính do Pseudomonas gọi là viêm tai ngoài ác tính. Trái với viêm tai ngoài thông thường, nhiễm khuẩn này cần phải xử trí khẩn trương gồm phẫu thuật mổ ổ nhiễm khuẩn và tiêm kháng sinh. Viêm tai giữa và viêm xương chũm do bội nhiễm pseudomonas thường xảy ra sau khi dùng kháng sinh diệt các vi khuẩn gram dương.

Nhiễm khuẩn mắt. Loét giác mạc là thể nặng nhất của nhiễm khuẩn mắt do Pseudomonas. Bệnh thường xảy ra sau chấn thương bị sầy da và có thể tiến triển đến viêm mủ toàn bộ mắt và phá hủy nhãn cầu. Viêm kết mạc có mủ là biểu hiện của nhiễm khuẩn do Pseudomonas ở trẻ đẻ non. Lây do tiếp xúc với thấu kính hoặc nước rửa thấu kính có thể là nguyên nhân quan trọng của nhiễm khuẩn mắt do Pseudomonas.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Pseudomonas là những vi khuẩn gây bệnh thông thường ở đường tiết niệu và thường phân lập được ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường tiết niệu bị thông niệu quản nhiều lần hoặc phẫu thuật về tiết niệu. Có vi khuẩn pseudomonas trong nước tiểu không phải là cách thức duy nhất và không thể phân biệt với nhiễm khuẩn do các vi khuẩn khác về bệnh cảnh lâm sàng.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa. Người ta cho rằng Pseudomonas là nguyên nhân gây dịch ỉa chảy ở trẻ sơ sinh. Hơn nữa, một số trẻ sơ sinh chết do nhiễm khuẩn huyết, khi mổ xác người ta thấy có những chỗ loét vô mạch, hoại tử cổ điển ở ruột của nhiễm khuẩn huyết do pseudomonas. Thể "giống thương hàn" của nhiễm khuẩn huyết do Pseudomonas có đặc tính là sốt, đau cơ và ỉa lỏng xảy ra chủ yếu ở vùng nhiệt đới. Bệnh này cũng được gọi là sốt 13 ngày hoặc sốt Thượng Hải, khỏi tự nhiên và tiên lượng tốt.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp. Viêm phổi nguyên phát do Pseudomonas ít gặp và cấy có vi khuẩn này ở đờm là do bội nhiễm khi hút các chất ở hầu-họng hoặc bội nhiễm sau khi các tạp khuẩn có nhậy cảm nhiều bị diệt do kháng sinh. Tạp khuẩn bình thường ở hầu họng của bệnh nhân nằm viện thường được thay thế rất sớm bằng các trực khuẩn gram âm bao gồm cả pseudomonas. Nhiều trường hợp xảy ra trong bệnh viện, nhất là khi dùng thuốc an thần, đặt nội khí quản, hô hấp nhân tạo áp lực cao từng đợt, có thể làm thuận lợi cho nhiễm khuẩn hô hấp do Pseudomonas. Nhiễm khuẩn phổi thường kết hợp với nhiều ổ áp xe nhỏ. Người ta thường phân lập vi khuẩn ở đờm của bệnh nhân bị giãn phế quản, viêm phế quản mạn tính hoặc bệnh nhầy nhớt mà nhiễm khuẩn dai dẳng có nhiều đợt điều trị kháng sinh và vi khuẩn cũng thường phân lập được ở nơi mổ khí quản. Viêm phế quản hoặc viêm tiểu phế quản do Pseudomonas có thể là giai đoạn cuối cùng của bệnh nhầy nhớt và vi khuẩn phân lập được ở đờm của những bệnh nhân này thường có hình thể khuẩn lạc dạng nhầy đặc trưng khi cấy trên thạch.

Viêm màng não. Viêm màng não tự nhiên do

https://tieulun.hopto.org

Pseudomonas ít gặp, nhưng vi khuẩn có thể xâm nhập vào khoảng dưới màng nhện do chọc dò tủy sống, gây tê tủy sống, đưa thuốc vào tủy sống hoặc chấn thương ở đầu. Tạo rẽ tắt dòng (shunt) trong não úng thủy có thể bị lây nhiễm pseudomonas và nếu thay thế hoặc loại bỏ rẽ tắt dòng là hy vọng tốt nhất để chữa khỏi.

Nhiễm khuẩn huyết. Khuynh hướng xâm nhập vào máu xảy ra ở bệnh nhân bị suy kiệt, trẻ đẻ non, trẻ có khuyết tật bẩm sinh, bệnh nhân bị u lympho bào, bệnh bạch cầu hoặc có các khối u ác tính khác và bệnh nhân cao tuổi bị phẫu thuật hoặc đặt dụng cụ ở đường mật, đường tiết niệu. Nhiễm khuẩn huyết do Pseudomonas là nguyên nhân quan trọng gây tử vong ở bệnh nhân bị bỏng nặng. Ở người lớn, nhiễm khuẩn huyết do Pseudomonas khó phân biệt với nhiễm khuẩn huyết do các chủng vi khuẩn khác, trừ phi có hai dấu hiệu: (1) loét hoại tử, tổn thương ngoài da cổ điển, thường khu trú ở vùng hậu môn sinh dục hoặc vùng nách dưới dạng vùng tổn thương mầu đen đỏ tía, tròn, cứng, đường kính khoảng 1cm, ở giữa bị loét, chung quanh đỏ. (2) hiếm hơn, xuất hiện nước tiểu mầu xanh lục có lẽ do chất verdoglobin sắc tố của hemoglobin. Người ta thường cấy được vi khuẩn ở tổn thương ngoài da và có thể là đầu mối để chẩn đoán sớm.

Viêm màng trong tim do vi khuẩn. Một số trường hợp viêm màng trong tim bán cấp do Pseudomonas xảy ra sau khi phẫu thuật tim. Thường thường do chỉ khâu hoặc miếng vá bằng chất tổng hợp dùng đóng kín vách thông bị nhiễm vi khuẩn. Hy vọng tốt nhất để chữa khỏi là mổ lại, cắt bỏ màng sùi và vật lạ. Viêm màng trong tim trên van tim bình thường do Pseudomonas thường thấy ở bệnh nhân bị bỏng và ở những người nghiện ma túy. Các áp-xe di căn vào xương, khớp, não, tuyến thượng thận và phổi là hậu quả thường gặp của viêm màng trong tim do Pseudomonas.

ĐIỀU TRỊ. Nhiễm khuẩn khu trú do pseudomonas có thể rửa bằng acid acetic 1% hoặc điều trị tại chỗ bằng colistin hoặc polymyxin B. Khi tổn thương các mô sâu hơn thì mở thông và dẫn lưu mủ là chủ yếu. Đối với nhiễm khuẩn ở các mô nằm sâu và nhiễm khuẩn rất nặng như viêm phổi hoặc nhiễm khuẩn huyết thì phải điều trị bằng đường tiêm. Những kháng sinh thuộc nhóm aminosid như tobramycin và gentamycin ức chế phần lớn các chủng Pseudomonas. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, dùng 5mg/kg một ngày, chia thành nhiều liều nhỏ, sẽ cho nồng độ ức chế vi khuẩn. Thuốc amikacin cũng tác dụng với Pseudomonas và đặc biệt có lợi để chống các chủng kháng thuốc qua trung gian enzym kháng lại tobramycin và gentamycin. Nên cho liều 15mg/kg một ngày, chia thành nhiều liều nhỏ. Người ta thông báo vài trường hợp Pseudomonas kháng với Amikacin. Ticarcillin và mezlocillin có tác dụng với phần lớn các chủng Pseudomonas, liều lượng 16g đến 20g một ngày. Piperacillin và azlocillin có tác dụng ở in vitro với một số chủng kháng ticarcillin, những chủng này thường có nguyên ủy ở trong bệnh viện. Sự phối hợp aminosid tác dụng chống Pseudomonas với penicillin chống pseudomonas thường được sử dụng để ngăn cản sự xuất hiện kháng thuốc trong điều trị và làm tăng cường hoạt tính thuốc, nhất là ở bệnh nhân bị giảm bạch cầu hạt. Ceftazidim kết hợp với một aminozid là điều trị có hiệu quả, nhất là đối với nhiễm khuẩn nặng. Nhiễm khuẩn niệu không có triệu chứng, đặc biệt khi vi khuẩn khu trú trong bàng quang, cần điều trị bằng thuốc ít độc tố, hiện nay có thể là sulfamid hoặc tetracyclin. Kháng sinh thuộc nhóm fluoroquinolon như là norfloxacin hoặc ciprofloxacin, đạt nồng ở nước tiểu rất có tác dụng với trực khuẩn mủ xanh. Ciprofloxacin dùng uống kéo dài cũng có lợi trong điều trị viêm xương tủy hoặc nhiễm khuẩn phổi do P.aeruginosa. Sự nhạy cảm của pseudomonas đối với kháng sinh có thay đổi, không kể P.aeruginosa, và một số chủng có thể kháng với aminosid. Một vài loại cephalosporin mới như cefoperazon và ceftazidim cũng có tác dụng ở in vitro đối với nhiều chủng của pseudomonas. Lựa chọn cấp bách để sử dụng kháng sinh trong môi trường khép kín như là đơn vị điều trị bỏng hoặc khoa săn sóc tích cực đôi khi có kết quả đối với những chủng Pseudomonas kháng lại nhóm β-lactam thường dùng. Imipenem-cilastatin còn tác dụng đối với các chủng được phân lập như vậy, nhưng nên phối hợp với aminosid có hiệu lực để tránh xuất hiện kháng thuốc.

DỰ PHÒNG. Cần thận chú ý đến kỹ thuật vô trùng và thực hành kiểm soát tốt nhiễm khuẩn có thể làm

https://tieulun.hopto.org

giảm nhiễm khuẩn chéo trong bệnh viện. Dự phòng bằng kháng sinh theo đường toàn thể để đề phòng sự xâm nhập và nhiễm khuẩn Pseudomonas đã bị thất bại rõ ràng và cần loại bỏ. Đã có vaccin đa giá phòng Pseudomonas, cũng như gamma globulin tăng khả năng miễn dịch. Thuốc sau đang trải qua việc đánh giá mạnh mẽ trong phòng bệnh và điều trị nhiễm khuẩn Pseudomonas nặng.

TIÊN LƯỢNG. Tỷ lệ tử vong trong nhiễm khuẩn huyết do Pseudomonas là 75% và tỷ lệ cao nhất ở bệnh nhân có sốc hoặc bệnh nặng kết hợp như là bỏng độ 3 lan rộng, bệnh bạch cầu hoặc đẻ non. Khi nhiễm khuẩn huyết có nguyên ủy từ đường tiết niệu và không có sốc, tiên lượng rất tốt. Nhiễm khuẩn khu trú không gây tử vong, nếu không có nhiễm khuẩn huyết.

NHIỄM KHUẨN DO ACINETOBACTER

ĐỊNH NGHĨA. Các vi khuẩn thuộc giống *Acinetobacter* là trực khuẩn gram âm, đa hình, rất dễ nhầm lẫn với các vi khuẩn thuộc giống *Neisseria*. Những nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn này, gồm có viêm màng não, viêm màng trong tim do vi khuẩn, viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết đã được thông báo có phần gia tăng.

BỆNH CĂN. *Acinetobacter calcoaceticus* hình thái *lwoffi* mà Debord mô tả năm 1939 dưới tên là *Mima polymorpha*.Đó là một trong hai hình thái rất đặc trưng của Acinetobacter, hình thái khác của *Acinetobacter calcoaceticus* là *anitratus*, trước đây người ta gọi là *Herrella vaginicola*. Những vi khuẩn này đa hình, gram âm, có vỏ và không di động. Chúng phát triển tốt ở môi trường thông thường, tạo thành các khuẩn lạc nhẵn, lồi, màu trắng. Những hình thể song cầu chiếm ưu thế ở các khuẩn lạc mọc trên môi trường đặc, những sợi thường phổ biến hơn ở môi trường lỏng. Các chủng vi khuẩn có thể phân biệt được với Enterobacteriaceae bằng phản ứng nitrat âm tính của chúng và phân biệt với các vi khuẩn thuộc giống *Nesseria* mà chúng rất giống nhau về mặt hình thể, bởi nhu cầu đơn giản để phát triển, hình thể trực khuẩn của chúng ở môi trường lỏng và phản ứng oxydaza âm tính.

DỊCH TỄ HỌC VÀ SINH BỆNH HỌC. Vi khuẩn *Acinetobacter* có khắp mọi nơi. 25% số người bình thường có Acinetobacter ở ngoài da. Sự liên quan rõ ràng của nhiễm khuẩn huyết do Acinetobacter với kim tiêm hoặc lưu ống thông tĩnh mạch tại chỗ, chứng tỏ da là cửa vào chủ yếu ở người. Viêm phổi do Acinetobacter, cả nhiễm khuẩn tiên phát lẫn bội nhiễm, chứng tỏ đường hô hấp là cửa vào quan trọng. Vi khuẩn Acinetobacter là vi khuẩn cộng sinh ở người bình thường, có độc tính tương đối thấp, có tính chất xâm lấn thường xuyên hơn là nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn xảy ra ở những bệnh nhân cùng có hoàn cảnh cấp bách về dịch tễ, những người bị nhiễm trực khuẩn gram âm ở tại bệnh viện. Bị nhiễm khuẩn nặng khi có giảm sức đề kháng của cơ thể, hoặc khi có đặt dụng cụ hoặc trước đây điều trị kháng sinh có phổ rộng. Người ta nhận thấy nhiễm khuẩn phổi do Acinetobacter xảy ra vào cuối mùa hè nhiều hơn, mà chưa giải thích được. Cần phải nghiên cứu thêm về vai trò các vi khuẩn này gây viêm màng tiếp hợp, viêm âm đạo, viêm niệu đạo.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Nhiễm khuẩn nặng do Acinetobacter gồm có (1) viêm màng não, (2) viêm màng trong tim cấp và bán cấp do vi khuẩn, (3) viêm phổi, (4) nhiễm khuẩn đường tiết niệu và (5) nhiễm khuẩn huyết. Thường thường những dấu hiệu và triệu chứng có liên quan đến nhiễm khuẩn ở những nơi này không khác biệt với các dấu hiệu và triệu chứng do các vi khuẩn gây bệnh khác gây nên. Đôi khi Acinetobacter có thể là nguyên nhân của nhiễm khuẩn huyết ác tính với sốt cao, trụy mạch, các đốm xuất huyết và các mảng bầm tím ở ngoài da mà bệnh cảnh không thể phân biệt được với nhiễm khuẩn huyết tối cấp do màng não cầu. Tuy nhiên, nhiễm khuẩn huyết do Acinetobacter thường hay có cửa vào rõ rệt, như kim tiêm bị nhiễm khuẩn hoặc đặt ống thông tĩnh mạch tại chỗ, vết thương ngoại khoa hoặc bỏng, hoặc sau khi dùng dụng cụ thông niệu đạo hoặc dụng cụ trong các phẫu thuật khác. Bệnh cảnh lâm sàng nổi bật ở những bệnh nhân này là nhiễm nội độc tố máu và tiên lượng xấu.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán nhiễm khuẩn do Acinetobacter có thể bị bỏ sót, vì các phòng xét nghiệm vi khuẩn này và những thông báo về chúng không chính xác, hoặc vì chúng bị xem như nhiễm

https://tieulun.hopto.org

bẩn. Sự nhầm lẫn có liên quan đến sự phân loại về danh pháp của các vi khuẩn này nên không phải là vấn đề đơn giản. Trên thực tế, khi phân lập Acinetobacter từ máu, dịch não tủy, đờm, nước tiểu hoặc từ mủ phải được coi như có ý nghĩa, trừ phi không có bằng chứng về bệnh cảnh lâm sàng của nhiễm khuẩn. Vì các chủng Acinetobacter kháng với penicillin, còn các chủng họ neisseria thì nhậy cảm, nên sự phân biệt các loại vi khuẩn này có tầm quan trọng rõ rệt.

ĐIỀU TRỊ. Sự nhậy cảm với kháng sinh của các chủng Acinetobacter thay đổi, nhưng phần lớn các chủng bị ức chế bởi tobramycin, gentamycin, amikacin, imipenem-cilastatin, và các loại ureidopenicillin như piperacillin và aztreonam. Sự nhậy cảm đối với tetracyclin không thể đoán trước được và phần lớn các chủng đều kháng với penicillin, ampicillin, các loại cephalosporin, erythromycin và chloramphenicol. Đối với nhiễm khuẩn toàn thể nặng cần dùng kháng sinh thích hợp, thường dùng aminoglycosid, và vì các vi khuẩn này có thể gây áp-xe khu trú nên cần dẫn lưu ngoại khoa.

NHIỄM KHUẨN DO EIKENELLA

BỆNH CĂN. *Eikenella corrodens* là trực khuẩn gram âm, yếm khí không bắt buộc hoặc ưa CO_2, có phản ứng oxy daza dương tính. Khi khuẩn lạc phát triển trên thạch máu, người ta thấy nhiều chủng làm "lỗ rỗ" hoặc "mòn ruỗng" thạch, hình ảnh đặc trưng và thường cần 48 đến 72 giờ để vi khuẩn phát triển.

DỊCH TỄ HỌC. *Eikenella corrodens* cư trú ở miệng, đường hô hấp trên và đường tiêu hóa của người. Nhiễm khuẩn thường do lây từ miệng hoặc tiêu hóa. Người ta nhận thấy có sự liên quan rõ rệt giữa nhiễm khuẩn do Eikenella và nghiện ma túy chất methylphenidat, có lẽ liên quan đến khả năng oxy hóa khử thấp được tạo ra bởi "đa có vết" của chất này, cũng như khả năng kim bị nhiễm bẩn bởi các chất bài tiết ở miệng khi kim lướt qua.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Nhiễm khuẩn phổ biến nhất do Eikenella là nhiễm khuẩn ở da hoặc ở các mô mềm. Người ta đã thông báo về viêm màng trong tim, viêm phổi, viêm xương tủy và viêm màng não nhưng hiếm gặp. Nhiễm khuẩn do Eikenella thường giống như nhiễm khuẩn do các vi khuẩn yếm khí tuyệt đối như là *Bacteroides fragilis* hoặc *Peptostreptococcus*. Nhiễm khuẩn không đau và thường pha trộn với các cầu trùng ái khí gram dương và khi dẫn lưu mủ có mùi thối. Thông thường hay tạo thành áp-xe.

ĐIỀU TRỊ. Eikenella corodens nhậy cảm với penicillin, ampicillin, carbenicillin, và tetracyclin. Xử trí nhiễm khuẩn này chủ yếu là dẫn lưu đúng ổ mủ. Dùng ampicillin hoặc penicillin kết hợp với dẫn lưu ngoại khoa thường có kết quả tốt. Cần nhận thấy Eikenella kháng rõ rệt với clindamycin, nên khá quan trọng là phân biệt giữa nhiễm khuẩn do Eikenella và nhiễm khuẩn do các vi khuẩn yếm khí pha trộn hỗn tạp.

43. BỆNH NHIỄM KHUẨN PSEUDOMONAS PSEUDOMALLEI VÀ BỆNH NHIỄM KHUẨN PSEUDOMONAS MALLEI (BỆNH SỔ MŨI NGỰA)

BỆNH NHIỄM KHUẨN PSEUDOMONAS PSEUDOMALLEI

ĐỊNH NGHĨA: Bệnh nhiễm khuẩn Pseudomonas pseudomallei là bệnh nhiễm khuẩn ở người và súc vật có bệnh cảnh lâm sàng đa dạng. Tên bệnh có nghĩa "rất giống bệnh của lừa", giống rõ rệt với bệnh sổ mũi ngựa cả về mặt lâm sàng lẫn về mặt giải phẫu bệnh lý, nhưng khác nhau về dịch tễ.

BỆNH CĂN. Bệnh do *Pseudomonas pseudomallei*, trực khuẩn gram âm, di động gây ra. Trực khuẩn này có thể phân biệt được với Pseudomonas mallei bằng đặc tính huyết thanh và vi khuẩn. P.pseudomallei (còn gọi là trực khuẩn Whitmore) là trực khuẩn nhỏ, gram âm, di động, ái khí. Khi nhuộm xanh methylen, nhuộm Wayson hoặc Wright, người ta nhận thấy vi khuẩn không đều rõ rệt, có hình thể hướng cực giống như "cái kim băng", vi khuẩn mọc tốt trên môi trường tiêu chuẩn, sau khi ủ 48 đến 72 giờ bề mặt vi khuẩn nhăn nheo đặc trưng. Người ta phân biệt hai typ kháng nguyên, typ

https://tieulun.hopto.org

I (thuộc châu Á) thấy rải rác khắp nơi, bao gồm cả Australia và typ II (thuộc châu Úc), thấy chủ yếu ở Australia. Cả hai typ đều có tính chất sinh bệnh như nhau.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh gây dịch địa phương ở vùng Đông Nam châu Á, người và súc vật mắc bệnh thường xuyên. Người ta đã thông báo bệnh ở người từ các vùng gần nhau như Ấn Độ, Borneo, Philippine, Guam, Indonesia, Sri Lanka, New Guinea và Australia (vùng bắc Queensland, lãnh thổ phía Bắc). Những trường hợp người và súc vật mắc bệnh đã được thông báo ở các nước vùng trung Phi (Nigeria, Thượng Volta), Iran và Thổ nhĩ Kỳ. Năm 1976, P.pseudomallei phân lập được ở các súc vật trong vườn bách thú ở Paris. Bệnh ở người rất hiếm được mô tả ở các nước vùng tây bán cầu (Panama, Ecuador, Mexico) - một trường hợp trẻ sơ sinh ở Ha-oai, 1 trường hợp ở Georgia, và có thể một trường hợp ở Oklahoma. Với những ngoại lệ này, bệnh được xác nhận xảy ra cho dân Hoa Kỳ hoặc châu Âu chỉ khi nào họ đi du lịch đến những vùng có dịch. Như vào tháng giêng năm 1973, sau khi quân đội Hoa Kỳ rút khỏi Việt Nam, thì có 343 trường hợp mắc bệnh, trong đó có 36 trường hợp tử vong đã được thông báo, trong số nhân viên quân sự Hoa Kỳ đã ở hoặc đã đến Việt Nam. *Pseudomonas pseudomallei* là loại hoại sinh có thể phân lập được ở đất, nước ao hồ , lúa gạo và thực phẩm ở chợ trong vùng có dịch. Để minh hoạ tính chất có khắp mọi nơi của vi khuẩn, người ta có thể phân lập chúng như vi khuẩn ô nhiễm ở phòng thí nghiệm hoặc sau khi tiêm vào trong khớp. Psemdomonas pseudomallei có khả năng gây bệnh dưới hình thức dịch trong số cừu, dê, lợn và ngựa. Người ta cũng thông báo, đôi khi phân loại gậm nhấm, chó, mèo, Kăngurư, và chim. Tuy rằng súc vật dễ mắc bệnh, nhưng chúng không biểu hiện rõ ràng là ổ dự trữ vi khuẩn để gây bệnh cho người. Những thử nghiệm nuôi cấy P.pseudomalli ở nước tiểu và phân của một số lớn súc vật lành đều không có kết quả. Trong thiên nhiên không có nhiễm khuẩn do các loài tiết túc. Người mắc bệnh do nguồn lây từ đất qua da bị xây xát. Nuốt phải vi khuẩn, đặt dụng cụ ở mũi hoặc hít phải vi khuẩn có thể là phương thức khác để lây bệnh. Ngược lại với bệnh sổ mũi ngựa nhiễm khuẩn ít phổ biến, nhưng có thể xảy ra với các nhân viên phòng thí nghiệm. P.psedomallei phân lập được trong nước tiểu ở bệnh nhân bị thông niệu quản trong thời gian nằm bệnh viện ở vùng có dịch. Hiếm có truyền bệnh trực tiếp từ người sang người. Truyền qua đường sinh dục cực kỳ hiếm. Tuy nhiên, ở trẻ sơ sinh mới đẻ được hai ngày ở Ha-oai bị nhiễm bệnh này và phát hiện nồng độ kháng thể rất cao ở một y tá chưa bao giờ đến vùng dịch, nhưng làm việc ở phòng điều trị bệnh nhân bị bệnh nhiễm khuẩn pseudomonas pseudomallei nên xuất hiện vấn đề lây truyền bệnh từ người sang người ở trong bệnh viện.

BỆNH LÝ. Trong nhiễm khuẩn cấp tính, đa số các tổn thương đều xảy ra ở phổi, đôi khi có các ổ áp-xe ở các cơ quan khác. Trong nhiễm khuẩn bán cấp, các ổ áp-xe phổi có khuynh hướng lan rộng hơn và người ta thấy tổn thương ở khắp cơ thể, ở da, mô dưới da, màng não, não, mắt, tai, gan, thận, lách, xương, tiền liệt tuyến, các màng hoạt dịch và các hạch bạch huyết. Các ổ áp-xe cấp tính có đặc tính là bờ ngoài xuất huyết, vùng giữa bị thấm lậu rất mạnh các bạch cầu đa nhân trung tính và vùng nhân ở trong có màng hoại tử chứa những mô bào lớn có hai hoặc ba nhân gọi là tế bào khổng lồ. Một đặc điểm mô học nổi bật là biểu hiện tiêu nhân tế bào rõ rệt. Trong nhiễm khuẩn mạn tính, tổn thương gồm có ở vùng trung tâm bị hoại tử bã đậu, có các tế bào đơn nhân to, tương bào và bào đơn nhân mô hạt. Không có hiện tượng vôi hóa.

Bệnh có phối hợp với suy giảm miễn dịch tế bào, số lượng tế bào lympho toàn phần thường dưới 1000/mm^3, tỷ lệ tế bào T toàn phần dưới 50% do giảm tế bào T hỗ trợ, và test ngoài da với chất dinitrochlorobenzen âm tính. Số lượng tế bào T ức chế bình thường, cũng như số lượng tế bào B.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Các biểu hiện lâm sàng của bệnh thường thay đổi. Bệnh có thể biểu hiện dưới hình thái cấp tính, bán cấp hoặc mạn tính. Thời gian ủ bệnh chưa xác định được, tuy nhiên dựa vào khoảng thời gian giữa lúc bị thương và khi phát bệnh, thời gian ủ bệnh có thể ngắn là hai ngày. Sau khi bị tai biến ở phòng thí nghiệm, thời gian ủ bệnh là ba ngày. Nhiễm khuẩn không biểu hiện lâm sàng, có thể tiềm tàng nhiều năm, sau khi bệnh nhân đã

https://tieulun.hopto.org

ra khỏi vùng có dịch, người ta đã thông báo một bệnh nhân có khoảng thời gian 26 năm. Nam giới thường bị mắc bệnh nhiều hơn nữ giới, người ta nghĩ rằng điều này có liên quan đến tính chất công việc làm lây nhiễm. Người ta nhận thấy bệnh có thể biểu hiện dưới các hình thái nhiễm khuẩn ẩn, thâm nhiễm phổi không có triệu chứng, nhiễm khuẩn nung mủ khu trú cấp tính, nhiễm khuẩn phổi cấp, nhiễm khuẩn huyết cấp hoặc nhiễm khuẩn nung mủ mạn tính.

Nhiễm khuẩn ẩn. Ở Thái Lan, Việt Nam và Malaysia từ 6 đến 8% số người khỏe mạnh có nồng độ kháng thể cao kháng *P.pseudomallei*, tỷ lệ lưu hành tới 20% trong nhóm tân binh ở các bang phía tây Malaysia, nơi trồng lúa. Chỉ có 1% số phụ nữ Thái Lan có phản ứng dương tính. Trong khi đó không có mẫu huyết thanh nào dương tính trong nhóm kiểm tra ở Hoa Kỳ. Người ta đã thông báo tỷ lệ lưu hành nồng độ kháng thể cao là 2% số người Âu châu sống ở Việt Nam và 1 đến 9% số bệnh nhân không lựa chọn trong các bệnh viện quân đội Mỹ và trong một nhóm binh sĩ không bị thương đã phục vụ ở Việt Nam. Đôi khi nhiễm khuẩn không có triệu chứng được phát hiện khi chụp X-quang phổi theo lệ thường. Khi nghiên cứu huyết thanh của 275 bệnh nhân người Trung Hoa điều trị ở Viện điều dưỡng Lao ở Hồng Kông, thấy 14% có nồng độ ngưng kết hồng cầu là >1/80.

Nhiễm khuẩn khu trú cấp tính. Nhiễm khuẩn do truyền qua vết xây xát trên da thường xuất hiện nổi cục, có vùng viêm bạch mạch cấp và viêm hạch bạch huyết địa phương. Có sốt và mệt mỏi toàn thân. Hình thái nhiễm khuẩn này có thể tiến triển nhanh chóng đến nhiễm khuẩn huyết cấp tính.

Nhiễm khuẩn phổi cấp tính. Nhiễm khuẩn phổi là thể phổ biến nhất của bệnh, có thể biểu hiện như viêm phổi nguyên phát hoặc lan từ đường máu. Mức độ của nhiễm khuẩn có thể thay đổi từ viêm phế quản nhẹ đến viêm phổi hoại tử rất nặng. Bệnh có thể bắt đầu đột ngột không có triệu hoặc từ từ với các triệu chứng rức đầu, chán ăn và đau cơ toàn thân. Hầu như tất cả bệnh nhân đều có sốt, trên 38,9^{o}C (120°F.) và có thể kèm theo rét run. Hay gặp đau ngực âm ỉ hoặc đau chói. Ho khan hoặc ho có đờm. Có thể viêm họng nhẹ. Khi khám thực thể hoặc X-quang thấy thở nhanh không tương ứng với sốt cao. Nghe phổi có thở thô, nhưng thường thường có ran ở vùng viêm phổi. Nếu không có biểu hiện loan tỏa toàn thể thì gan lách không sờ thấy. Kết quả xét nghiệm gồm số lượng bạch cầu từ bình thường đến tăng 20.000 tế bào trong 1mm^{3}. Thiếu máu đẳng sắc nhẹ có thể xuất hiện trong thời gian bị bệnh. Trong viêm phổi thường có tổn thương ở thùy trên và khi chụp phổi thấy hình ảnh đông đặc. Thường có các hang, thành mỏng, đường kính từ 2 đến 7cm. Không điều trị đặc hiệu, nhiệt độ có thể trở về bình thường trong vài ngày, tuy nhiên các hang ở thùy trên tồn tại kéo dài, làm hình ảnh X-quang giống như lao phổi. Dù rằng hiếm gặp, nhưng người ta đã thông báo có tràn dịch màng phổi, khối u ở màng phổi, hạch ở hai bên rốn phổi. Có thể xuất hiên tổn thương phổi lan rộng tiến triển hoặc lan tỏa theo đường máu với các biểu hiện của nhiễm khuẩn huyết.

Nhiễm khuẩn huyết cấp tính. Thể này nguyên ủy được mô tả đầu tiên trong số người nghiện ma túy. Tuy nhiên, những thông báo sau này chứng tỏ bệnh có khuynh hướng xảy ra ở những bệnh nhân suy kiệt do đái tháo đường hoặc nghiện rượu. Bệnh bắt đầu đột ngột với các triệu chứng nổi bật phụ thuộc vào vị trí của các tổn thương chủ yếu. Ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết do biến chứng của viêm phổi thì triệu chứng gồm mất định hướng, rất khó thở, rức đầu nhiều, viêm họng, ỉa lỏng và xuất hiện các mụn mủ ở da đầu, ở thân mình và các chi có sốt cao, thở rất nhanh, tím tái, da xung huyết. Biểu hiện nổi bật là tăng cảm giác ngoài da. Khi thăm khám phổi có thể không thấy dấu hiệu gì hoặc có ran ngáy hoặc có tiếng cọ màng phổi. Có thể sờ thấy gan, lách, xuất hiện các dấu hiệu của viêm khớp hoặc viêm màng não. Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết thường biến diễn nhanh chóng đưa đến tử vong, nhiều trường hợp biến diễn quá tối cấp, điều trị không đáp ứng kịp. Số lượng bạch cầu bình thường hoặc tăng nhẹ. Trên X-quang, hình ảnh phổ biến nhất là những nốt mờ không đồng đều, đường kính từ 4 đến 10mm, lan tỏa khắp phổi. Các nốt này to lên kết hợp với nhau, khi bệnh tiến triển trở thành hang. Hiếm gặp tràn dịch màng phổi. Những hình ảnh khác về điện quang như có những đám mờ lốm đốm không đều ở một bên phổi, sau

https://tieulun.hopto.org

đó kết hợp lại với nhau.

Nhiễm khuẩn nung mủ mạn tính. Áp xe cấp tính hoặc mạn tính làm nổi bật bệnh cảnh lâm sàng. Bệnh nhân bị chẩn đoán nhầm như viêm cơ có mủ nhiệt đới do tụ cầu. Các cơ quan bị tổn thương như da, não, phổi, cơ tim, gan, lách, tiền liệt tuyến, xương, khớp, các hạch bạch huyết và thậm chí cả ở mắt. Những bệnh nhân này có thể không sốt.

Nhiễm khuẩn tái phát. Kích hoạt lại nhiễm khuẩn tiềm tàng im lặng có thể làm xuất hiện nhiễm khuẩn nung mủ khu trú cấp tính, nhiễm khuẩn phổi cấp, nhiễm khuẩn huyết cấp hoặc bệnh nung mủ mạn tính xảy ra cách xa với thời gian lây nhiễm đầu tiên (tới 26 năm như đã thông báo). Phẫu thuật, trấn thương, bệnh gian phát như là viêm phổi nặng do cúm, đái tháo đường nhiễm acid-xêton, uống quá nhiều rượu hoặc điều trị tia xạ có thể tác động như yếu tố khởi phát. Vì P.pseudomallei là một ký sinh trong tế bào và kết hợp với sự ức chế tế bào T-lympho hỗ trợ, nên có lẽ chỉ là vấn đề thời gian, bệnh sẽ được bổ sung vào danh sách những nhiễm khuẩn xảy ra ở bệnh nhân bị nhiễm HIV, đáng chú ý nhất ở những vùng mà P.pseudomallei gây dịch địa phương.

CHẨN ĐOÁN. Cần phải chú ý chẩn đoán phân biệt bệnh với bất kỳ bệnh nào có sốt ở những người đã đến vùng dịch tễ, đặc biệt có bệnh cảnh lâm sàng của suy hô hấp tối cấp, có nhiều mụn mủ hoặc tổn thương hoại tử ở da hoặc dưới da hoặc nếu có hình ảnh X-quang của lao phổi ở bệnh nhân mà không phân lập được trực khuẩn lao.

Khi soi kính hiển vi chất dịch rỉ thấy có trực khuẩn gram âm, nhỏ, ít bắt màu, bắt màu không đều đặc trưng và bắt màu ở hai cực "hình kim băng" khi nhuộm xanh methylen.

Pseudomonas Pseudomallei mọc ở phần lớn các môi trường nuôi cấy ở phòng thí nghiệm, bao gồm thạch xanh methylen-eosin (EMB) hoặc thạch Mac Conkey trong 24 đến 48 giờ. Vi khuẩn có thể phân biệt với P.mallei và P.aeruginosa bằng các phương pháp vi khuẩn học tiêu chuẩn, tuy nhiên một số chủng phân lập có thể xác định bằng một số bộ sinh phẩm môi trường nuôi cấy bán ở thị trường. Phản ứng ngưng kết hồng cầu, ngưng kết trực tiếp và cố định bổ thể dùng để chẩn đoán nếu hàm lượng tăng gấp 4 lần hoặc cao hơn, khi làm với mẫu huyết thanh kép. Hàm lượng thấp đơn độc khó giải thích vì sự đáp ứng không đặc thù. Người ta cho rằng phản ứng cố định bổ thể là đặc thù với hàm lượng trên 1/8 khi bị bệnh cấp tính, nhưng có thể phản ứng chéo với *P.mallei*. Phản ứng cố định bổ thể âm tính cũng không loại trừ được mắc bệnh. Các phản ứng ngưng kết hồng cầu và ngưng kết có nhiều phản ứng chéo hơn. Hàm lượng 1/40 hoặc cao hơn khêu gợi có nhiễm khuẩn. Trong 1/3 số bệnh nhân bị bệnh tối cấp hoặc bán cấp, phản ứng huyết thanh âm tính trong khi nuôi cấy thì dương tính.

ĐIỀU TRỊ. Hầu như tất cả các chủng P.pseudomallei sinh ra men β-lactamaza. Trước đây, phần lớn các chủng phân lập được đều nhậy cảm in vitro với tetracyclin, chloramphenicol, novobiocin, kanamycin, amikacin và trimethoprim-sulfamethoxazol. Nghiên cứu in vitro với các kháng sinh mới đã chứng minh có trên 90% các chủng đều nhậy cảm với ceftazidim, piperacillin, imipenem, amoxicillin-clavulanat, ampicillin-sulbactam, clavulanat và coumermycin (coumamycin). Các loại thuốc nhóm fluoroquinolon như ciproflaxacin và monobacteram aztreonam ít có tác dụng với P.pseudomallei. Ở Thái Lan, các chủng đa kháng (kháng chloramphenicol, tetracyclin, trimethoprim-sulfamethoxuzol), các chủng đột biến tăng thẩm thấm, phân lập được khi bệnh nhân nhập viện và xuất hiện trong khi điều trị. Ở bệnh nhân bị viêm phổi nhẹ, hiện nay người ta giới thiệu điều trị bằng trimethoprim-sulfamethoxazol (trimethoprim 4mg/kg, sulfamethoxazol 20mg/kg) trong thời gian 60 đến 150 ngày. Khi bệnh nhân dị ứng với sulfaimd hoặc kháng với trimethoprim-sulfamethoxazol thì lựa chọn thuốc như ceftazidim 3g một ngày (50mg/kg) hoặc cefotaxim 3g một ngày (30mg/kg). Đáp ứng lâm sàng tiếp theo là cephalosporin thế hệ thứ 3, bổ sung đợt điều trị bằng amoxicillin 500mg cách 8giờ uống một lần, là hợp lý dựa trên các dữ kiện ở in vitro, tuy nhiên, còn thiếu kinh nghiệm về lâm sàng. Nếu bệnh nhân nặng, nên dùng hai loại kháng sinh kết hợp trong 30 ngày, tiếp theo dùng trimethoprim-sulfamethoxazol trong 30 đến 120 ngày. Dù rằng kinh nghiệm dùng cephalosporin thế hệ thứ 3 với Pseudomonas còn hạn chế, nhưng phối

https://tieulun.hopto.org

hợp ceftazidim (100mg/kg/một ngày). Với trimethoprim (20mg/kg/một ngày) và sulfamethoxazol (100mg/kg/một ngày) là thích hợp, trừ phi phát hiện có kháng thuốc. Những bệnh nhân mà các xét nghiệm huyết thanh có nồng độ kháng thể dương tính thấp, nhưng không có biểu hiện lâm sàng thì không cần điều trị. Thời gian trung bình để cấy đờm trở nên âm tính là 6 tuần. Nếu cấy đờm vẫn còn dương tính trong 6 tháng, cần phải xem xét để can thiệp phẫu thuật cắt thùy phổi. Ở bệnh nhân bị tổn thương nung mủ ngoài phổi, cần điều trị liên tục trong 6 tháng đến một năm và cần tuân theo những nguyên tắc thông thường là dẫn lưu ngoại khoa. Ở những bệnh nhân rất nặng do viêm phổi nặng hoặc nhiễm khuẩn huyết, cần phải điều trị nhiều loại kháng sinh bằng đường tiêm. Levamisol (150mg dùng 2 lần một tuần) được sử dụng như thuốc bổ sung cùng với kháng sinh điều trị ở một số bệnh nhân có kết quả, nên khêu gợi dùng thuốc có lợi trong điều trị phòng tái phát.

TIÊN LƯỢNG. Trước khi có kháng sinh, tỷ lệ tử vong thực sự của nhiễm khuẩn là 95%. Hiện nay, với chẩn đoán sớm và điều trị thích hợp kéo dài hơn tỷ lệ tử vong trong tất cả các trường hợp đều thấp, ngoại trừ thể nhiễm khuẩn huyết. Ngay cả điều trị hỗ trợ và các kháng sinh mạnh, thích hợp, tỷ lệ tử vong của nhiễm khuẩn huyết trong bệnh vẫn còn cao hơn 50%. Rất ít bệnh nhân được theo rõi trong thời gian 20%.

DỰ PHÒNG. Chưa có biện pháp để gây miễn dịch chủ động. Ở những vùng có dịch lưu hành, người ta đề nghị rửa sạch kỹ lưỡng các tổn thương dập nát hoặc trầy da.

BỆNH SỔ MŨI NGỰA

ĐỊNH NGHĨA: Bệnh sổ mũi ngựa là bệnh nhiễm khuẩn nặng ở ngựa do pseudmonas mallei gây ra, đôi khi lây truyền cho gia súc khác và cho người.

BỆNH CĂN. Pseudomonas mallei là trực khuẩn nhỏ, mảnh mai, không di động, gram âm. Khi nhuộm xanh methylen bắt màu không đều rõ rệt. Vi khuẩn mọc trên phần lớn các môi trường dinh dưỡng thông thường, nhưng để phát triển tối đa cần có thêm glycerol.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh sổ mũi ngựa có một thời kỳ lan rộng khắp Âu châu, nhưng nhờ áp dụng các biện pháp kiểm soát, nên phần lớn các nước tỷ lệ mắc bệnh đều đặn giảm xuống. Bệnh hãy còn xảy ra ở châu Á, châu Phi và Nam Mỹ, nhưng không có ở Hoa Kỳ và tây Âu. Bệnh sổ mũi ngựa không phải là bệnh phổ biến ở người, nhưng nhiễm khuẩn ngẫu nhiên có thể rất nặng, Ở Hoa Kỳ, từ năm 1938 không có nhiễm khuẩn mắc phải tự nhiên nữa.

Trước tiên bệnh sổ mũi ngựa là bệnh của ngựa, la và lừa, tuy nhiên, dê, cừu, mèo và chó đôi khi cũng lây bệnh tự nhiên. Lợn và các gia súc đều có sức đề kháng. Ở ngựa bệnh gây toàn thể với tổn thương nổi bật ở phổi hoặc có đặc trưng bởi các tổn thương loét dưới da và phì đại bạch mạch và có hạch (farcy). Khi hít, nuốt phải vi khuẩn hoặc truyền qua da bị xây xát đều khêu gợi là những con đường nhiễm khuẩn ở súc vật. Ở người bệnh xảy ra trước tiên ở những người tiếp xúc chặt chẽ với ngựa, la hoặc lừa, bị nhiễm qua da bị xây xát hoặc lây qua mũi bởi hít các chất thải nhiễm khuẩn, người ta đã thông báo một số trường hợp lây qua không khí của một số nhân viên phòng thí nghiệm.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Các biểu hiện lâm sàng thường gối lên nhau và có thể phân loại như (1) nhiễm khuẩn khu trú cấp tính, (2) nhiễm khuẩn phổi cấp tính, (3) nhiễm khuẩn huyết cấp tính và (4) nhiễm khuẩn nung mủ mạn tính. Gần 60% số bệnh nhân ở lứa tuổi giữa 20 tuổi và 40 tuổi. Bệnh hiếm gặp ở phụ nữ, có lẽ vì ít cơ hội để tiếp xúc.

Nhiễm khuẩn mắc phải do lây nhiễm qua vết xây xát ở ngoài da thường xuất hiện một nốt nhỏ với vùng viêm bạch mạch cấp. Thời kỳ ủ bệnh có thể từ 1 đến 5 ngày. Trong tất cả các thể nhiễm khuẩn do P.mallei cấp tính đều có sốt mệt mỏi toàn thân và kiệt sức.

Nhiễm khuẩn ở màng niêm mạc có thể làm chảy mủ - mũi nhầy khi bị tổn thương ở mắt, mũi hoặc môi, sau đó có các tổn thương hạt loét lan rộng và có thể kết hợp hoặc không với biểu hiện toàn thể. Khi bị nhiễm khuẩn toàn thể, thường có phát ban sần toàn thân và sau này trở thành mụn mủ. Thể nhiễm khuẩn huyết này thường tử vong trong vòng 7 đến 10 ngày. Nhiễm khuẩn do hít phải vi khuẩn xảy ra

https://tieulun.hopto.org

sau thời gian ủ bệnh từ 10 đến 14 ngày. Các triệu chứng phổ biến nhất gồm sốt, đôi khi có rét run, đau cơ toàn thân, mệt mỏi, rức đầu và đau nhói ngực. Các triệu chứng khác như sợ ánh sáng, chảy nước mắt và ỉa lỏng. Thăm khám thực thể đều bình thường, chỉ trừ có sốt và đôi khi sưng hạch bạch huyết, đáng chú ý nhất là chuỗi hạch cổ và lách to. Kết quả xét nghiệm gồm có bạch cầu tăng nhẹ với 60 đến 80% bạch cầu đa nhân trung tính, nhưng có thể bạch cầu hạ với tăng tương đối tế bào lympho. Trong thể phổi cấp tính, chụp phổi biểu bộ đặc trưng những đám mờ, tròn làm khêu gợi những ổ áp-xe sớm. Những hình ảnh khác có thể là viêm phổi thùy hoặc viêm phế quản-phổi. Trong thể nung mủ mạn tính, hay gặp nhất là nhiều ổ áp-xe ở dưới da và ở trong cơ; phần lớn các tổn thương ở tay hoặc chân. Khoảng 1/2 số bệnh nhân có sốt kèm sưng hạch bạch huyết, chảy nước mũi hoặc loét mũi. Tổn thương ở các phủ tạng bao gồm tổn thương phổi, hoặc màng phổi, mắt, xương, gan, lách và ở một số bệnh nhân có tổn thương ở màng não và não.

CHẨN ĐOÁN. Khi soi kính hiển vi chất dịch rỉ có thể thấy những vi khuẩn gram âm, nhỏ, bắt màu không đều khi nhuộm xanh methylen, tuy nhiên vi khuẩn thường rất ít. P.mallei và P.pseudomallei về mặt hình thể không phân biệt với nhau được, vi khuẩn mọc ở hầu hết các môi trường dinh dưỡng. Cấy máu thường âm tính, trừ ở giai đoạn cuối cùng của bệnh. Làm phản ứng huyết thanh nhân thấy hàm lượng ngưng kết tăng nhanh chóng đạt tới 1/640 trong vòng 2 tuần. người ta đã thông báo trong huyết thanh người bình thường hàm lượng ngưng kết pha loãng tới 1/320. Phản ứng cố định bổ thể ít nhậy cảm, nhưng đặc hiệu hơn và thường dương tính vào tuần lễ thứ 3 của bệnh; người ta coi như dương tính với độ pha loãng 1/20 hoặc cao hơn.

ĐIỀU TRỊ. Số lượng hạn chế của nhiễm khuẩn hiện nay ở người, nên làm trở ngại cho việc đánh giá tác dụng của số lớn các loại kháng sinh. Suflacliazin có tác dụng ở súc vật thực nghiệm và ở người. Liều dùng khoảng 100mg/kg/1 ngày chia nhiều liều nhỏ, cần phải điều trị ít nhất là 30 ngày. Thuốc Penicillin không có tác dụng. Các thuốc tetracyllin, chloramphenicol, các loại aminosid tác dụng với pseudomonas. Carbenicillin, cephalosporin thế hệ thứ 3 và trimethoprim-sulfamethoxazol còn chưa được đánh giá. Thiếu kinh nghiệm trên lâm sàng và trong khi chờ đợi kết quả kháng sinh đồ ở in vitro, có lẽ hợp lý nhất là dùng phương pháp điều trị giống như trong bệnh nhiễm khuẩn pseudomonas pseudomallei. Trong nhiễm khuẩn cấp tính, chủ yếu là điều trị triệu chứng thích hợp và trong nhiễm khuẩn nung mủ mạn tính, cần phải tiến hành những nguyên tắc thông thường của dẫn lưu ngoại khoa.

TIÊN LƯỢNG. Tiên lượng dựa vào loại nhiễm khuẩn. Thể nhiễm khuẩn huyết cấp tính thường tử vong. Những thể mạn tính hoặc khu trú thì tiên lượng tốt hơn.

DỰ PHÒNG. Bên cạnh nguồn lây từ ngựa bị bệnh, thì nguồn lây tự nhiên phổ biến nhất ở người là tiếp xúc với người bị nhiễm khuẩn do P.mallei. Bệnh cần phải cách ly.

44. BỆNH DO SALMONELLA

Các vi khuẩn thuộc giống *Salmonella* có khả năng gây một số lớn nhiễm khuẩn ở người, bao gồm bệnh thương hàn (hoặc sốt đường ruột), nhiễm khuẩn toàn thể ổ nhiễm, nhiễm khuẩn huyết và viêm dạ dầy - ruột về mặt lâm sàng từ ỉa chảy nhiều nước đến hội chứng lỵ. Nhiễm khuẩn do Salmonella không phải bệnh thương hàn, liên quan đến bệnh đường ruột do nhiều vi khuẩn thuộc họ này, trừ *S.typhi*. Sự mang vi khuẩn trong thời kỳ bình phục của những chủng gây viêm dạ dầy - ruột thường tạm thời. Ở một số ít bệnh nhân, thường là trẻ em dưới 5 tuổi, có thể trở nên người lành mang khuẩn không có triệu chứng trong thời gian dài (dài hơn một năm), dù rằng không quan trọng để làm lây lan nhiễm khuẩn. Bệnh nhân nhiễm S.typhi có nhiều khả năng trở thành những người mang khuẩn thời gian dài, trong nhiều năm hoặc có thể suốt đời và là ổ dự trữ vi khuẩn làm lan truyền bệnh.

BỆNH CĂN. Salmonella là trực khuẩn gram âm, không có vỏ, luôn luôn di động bằng các tiêm mao của vi khuẩn, có hai hoặc nhiều thể kháng nguyên H. Vi khuẩn không lên men lactoza và tính chất này để chọn lọc bước đầu trong phòng xét nghiệm vi

https://tieulun.hopto.org

sinh vật lâm sàng. Salnonella lên men glucoza, nên có acid ở phần đáy và chất kiềm ở phần nghiêng trên thạch sắt 3 đường (TS.I.). Chúng thường sinh H_2S nên sản phẩm của phản ứng màu đen và bước đầu để phân biệt các chủng được phân lập với Shigella cũng có phản ứng kiềm/acid trên TS.I. Có một số rất lớn kháng nguyên H và 0 của Salmonella, nên cho phép chia riêng lẻ trên 2200 vi khuẩn khác nhau dựa trên các mẫu kháng nguyên H và 0. Vì thế người ta thường đặt tên các chủng phân lập này theo nơi mà chúng được phát hiện đầu tiên, nên sự phân loại salmonella rất gần giống như địa lý. Dựa trên các kháng nguyên thân chủ yếu, người ta đã xác định một số lượng giới hạn các nhóm huyết

thanh và phần lớn các chủng gây bệnh cho người là vi khuẩn của nhóm A đến nhóm D. Sơ đồ hợp lý hơn được đưa vào để chia giống salmonella thành ba chủng. Một sơ đồ gồm có: *S.cholerasuis*, các chủng nguyên typ, *S.typhi*, nguyên nhân chính gây bệnh thương hàn và *S.enteritidis*, mệnh danh truyền nhiễm cho tất cả các typ huyết thanh còn lại mà chỉ có một số typ trong đó gây bệnh cho người. Các typ huyết thanh này không có hàng danh pháp của các chủng nhưng để dễ dàng về mặt lâm sàng và dịch tễ nên quy ước chỉ dùng tên typ huyết thanh. Do đó, *S.enteritidis* có typ huyết thanh typhi murium trở thành *S.typhimurium* và S.enteritidis có typ huyết thanh *enteritidis* trở thành *S.enteritidis*.

Một số salmonella thích nghi cao ở vật chủ người (như là *S.typhi*, *S.paratyphi A* và *S. paratyhi B*), trong khi đó các chủng thích nghi với phần lớn súc vật thì không gây bệnh cho người. Một số khác gây bệnh cho cả người lẫn súc vật hạ cấp gây viêm dạ dày-ruột hoặc nhiễm khuẩn huyết hoặc nhiễm khuẩn khu trú, nhưng ít phổ biến.

BỆNH THƯƠNG HÀN

Bệnh thương hàn là nhiễm khuẩn của các thực bào bạch cầu đơn nhân, là bệnh toàn thể cấp tính có sốt. Vì bệnh do một số chủng gây ra (*S.typhi, S.paratyphi A, S.paratyphi B* và đôi khi *S. typhimurium*) nên nhiều nhà lâm sàng ưa dùng từ ngữ sốt đường ruột, nhưng bệnh thương hàn cơ bản không phải là bệnh đường ruột, nên từ ngữ đó cũng không thích hợp. Sau khi cân nhắc kỹ gọi là bệnh thương hàn vẫn là từ ngữ tốt nhất, để tất cả các thầy thuốc lâm sàng hiểu mô tả hội chứng riêng biệt trên thực tế, trước tiên do S.typhi.

DỊCH TỄ HỌC. Bởi vì nguyên nhân gây bệnh cảnh lâm sàng thương hàn hầu như do Salmonella thích nghi ở người và phần lớn các trường hợp còn để lại tình trạng mang khuẩn ở người. Nguyên nhân gần nhất là nước (con đường phổ biến nhất) hoặc thực phẩm bị ô nhiễm do người lành mang khuẩn. Những người mang khuẩn mạn tính thường trên 50 tuổi và phổ biến là phụ nữ hoặc những người có sỏi mật. S.typhi ở trong mật, thậm chí cả ở trong những hòn sỏi, từng đợt xuống ruột và bài tiết theo phân ra ngoài, do đó làm ô nhiễm nguồn nước hoặc thức ăn.

Ở Hoa Kỳ do cải thiện vệ sinh môi trường nên tỷ lệ bệnh thương hàn dần dần hạ xuống. So với năm 1920 người ta phát hiện tất cả có 36.000 trường hợp, thì hiện nay số lượng hàng năm khoảng 500 trường hợp; trong đó trên 80% đang bị bệnh thương hàn, và số khác là những người mang khuẩn trong thời kỳ bình phục. Tuổi trung bình của người mắc bệnh khoảng 24 tuổi, còn tuổi trung bình của người mang khuẩn đều trên 60 tuổi. Những dữ kiện do trung tâm kiểm soát bệnh tật thu thập được nhận thấy tỷ lệ mắc bệnh ở Hoa Kỳ hạ xuống 5 lần từ 1955 đến 1966, từ 1/100.000 dân hạ xuống 0,2/100.000 dân và sau đó tỷ lệ không thay đổi. Đồng thời tỷ lệ nhiễm khuẩn mắc phải từ nước ngoài vào tăng, 33% vào những năm 1960 tăng trên 60% vào những năm 1980. Mêhicô là nguồn lây quan trọng đối với người Mỹ, chiếu 39% số trường hợp mắc bệnh từ 1975 đến 1984, còn gần 60% bị mắc phải ở nơi nào đó ở châu Mỹ. Vùng phổ biến nhất tiếp theo (17%) là lãnh thổ của người da đỏ. Sinh viên bị nguy cơ nhiều nhất. Ở Anh, đa số các trường hợp mắc phải cũng từ nước ngoài vào, từ Ấn Độ hoặc Pakistan. Người ta biết những nơi cao điểm bị bệnh thương hàn bao gồm: Alexandria, Ai cập; Jakarta, Indonesia và Santiago, Chilê.

Ở Hoa Kỳ, lây bệnh thương hàn đầu tiên do có liên quan với những người mang khuẩn đã rõ ràng mới biết (30%) hoặc các vụ dịch do thực phẩm (28%). Tỷ lệ cao nhất xảy ra ở các bang gần biên giới Mêhicô. Những nhóm người có nhiều khả năng nguy cơ là các nhân viên phòng xét nghiệm vi sinh vật, nhân viên y tế khác, công nhân vệ sinh cống rãnh,

https://tieulun.hopto.org

nhưng hiện nay họ có tỷ lệ tương đối thấp, chiếm dưới 5% số trường hợp đã được xác định. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân được đánh giá thấp rõ ràng, và có một tỷ lệ bệnh nhân chưa biết không phát hiện được, vì không tiến hành nuôi cấy đầy đủ hoặc bệnh nhân đã được dùng kháng sinh trước.

SINH BỆNH HỌC. Sau khi nuốt chất truyền bệnh phù hợp, S.typhi qua hàng rào dạ dày xuống ruột non. Thực nghiệm nhiễm khuẩn trên người với chủng Quailes chứng tỏ số lượng 10^4 vi khuẩn thì không gây được bệnh có triệu chứng, nhưng với 10^5 vi khuẩn sẽ gây bệnh có triệu chứng trong 27% số người tình nguyện. Liều cao hơn sẽ gây bệnh nhiều hơn, trừ phi vi khuẩn không có khả năng sinh kháng nguyên Vi. Nghiên cứu trên súc vật nhận thấy S.typhi xâm nhập vào phần trên ruột non của vật chủ và gây vãng khuẩn huyết tạm thời, không có triệu chứng. Vi khuẩn do các tế bào một nhân thực bào nuốt vào, vi khuẩn vẫn còn sống và nhân lên trong tế bào, làm gây bệnh. Nhiễm khuẩn huyết kéo dài bắt đầu gây các giai đoạn của nhiễm khuẩn; Khả năng của vi khuẩn truyền bệnh xâm nhập vào tế bào đơn nhân và nhân lên trong tế bào quyết định có hay không xảy ra nhiễm khuẩn huyết thứ phát. Thiếu kháng thể diệt khuẩn sẽ để cho các vi khuẩn bị thực bào ở trong trạng thái sống. Vi khuẩn sống được trong tế bào phụ thuộc vào các yếu tố của vi khuẩn tăng cường kháng lại sự tiêu diệt và tình trạng miễn dịch trung gian qua tế bào vật chủ được hoạt hóa T lympho đặc thù. Sự phụ thuộc liều lượng làm xuất hiện bệnh trên lâm sàng bị chi phối bởi sự cân bằng giữa sự nhân lên của vi khuẩn và sự bảo vệ ở trong và ngoài tế bào của vật chủ mắc phải. Khi số lượng vi khuẩn trong tế bào vượt qua tới ngưỡng nguy kịch thì xuất hiện nhiễm khuẩn thứ phát và xâm nhập vào túi mật và mảng Peyer của ruột. Nhiễm khuẩn huyết kéo dài sẽ gây sốt dai dẳng ở lâm sàng, trong khi đó đáp ứng viêm của các mô bị xâm nhập sẽ quyết định hình thái biểu hiện lâm sàng (viêm túi mật, xuất huyết ruột hoặc thủng ruột). Khi xâm nhập vào túi mật hoặc mảng Peyer, vi khuẩn trở lại vào lòng ruột, nên ở tuần lễ thứ hai của bệnh tỷ lệ cấy phân dương tính gia tăng. Vi khuẩn ở thận, nên cấy nước tiểu dương tính, nhưng tỷ lệ rất thấp. Nội độc tố lipopolysaccharid của S.typhi có thể góp phần gây sốt, hạ bạch cầu và các triệu chứng toàn thể khác, nhưng xảy ra những triệu chứng như vậy ở những bệnh nhân dung nạp được nội độc tố thì do vai trò của các yếu tố khác, như là cytokin được giải phóng ra từ các tế bào đơn nhân thực bào có thể làm trung gian gây viêm.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Thời kỳ nung bệnh thay đổi và phụ thuộc vào số lượng vi khuẩn truyền bệnh và tình trạng đề kháng của vật chủ. người ta đã thông báo trong vòng từ 3 ngày đến 6 ngày. Bệnh biểu hiện thân nhiệt hàng ngày tăng dần theo hình bậc thang cho đến 40-41°C kết hợp với rức đầu, mệt mỏi và gai rét. Dấu hiệu nổi bật của bệnh thương hàn là sốt kéo dài, dai dẳng (từ 4 tuần đến 8 tuần, nếu bệnh nhân không được điều trị). Bệnh có thể biểu hiện nhẹ và ngắn, nhưng cũng có một số bệnh bị nhiễm khuẩn cấp tính nặng, có đông máu nội quản rải rác và tổn thương hệ thần kinh trung ương có thể tử vong. Một số khác có thể bị viêm túi mật hoại tử, chảy máu ruột hoặc thủng ruột vào tuần thứ 3 hoặc thứ 4 của bệnh, nếu không thì bệnh tiến triển tốt. Phần lớn, bắt đầu các biến chứng này thường kịch liệt và biểu hiện lâm sàng rõ ràng. Thủng ruột ít gặp ở trẻ em dưới 5 tuổi.

Những biểu hiện sớm ở ruột là táo bón, nhất là ở người lớn hoặc là chảy nhẹ ở trẻ em kèm theo tăng cảm giác ngoài da bụng. Đa số bệnh nhân phát hiện thấy gan, lách hơi to. Tim đập tương đối chậm khi có sốt cao, có thể là đầu mối làm sàng khêu gợi bệnh thương hàn, nhưng chỉ có ở một số ít bệnh nhân. Trong giai đoạn đầu của bệnh, có thể chảy máu cam. Những "nốt hồng ban" là những dát nhỏ, hơi nổi lên, tái nhợt mầu đỏ nhạt, có thể thấy ở ngực và bụng trong cuối tuần lễ thứ nhất. Ban có thể tiến triển thành những nốt xuất huyết nhỏ mầu đỏ, nhưng khó thấy ở bệnh nhân da ngăm đen. Trong khi đó thì đặc tính chủ yếu của bệnh thương hàn chưa được điều trị là sốt cao kéo dài, chán ăn, sụt cân và thay đổi về cảm giác và có thể thấy nhiều biến chứng như: viêm gan, viêm màng não, viêm thận, viêm cơ tim, viêm phế quản, viêm phổi, viêm khớp, viêm xương tủy, viêm tuyến mang tai và viêm tinh hoàn. Tần số của tất cả các biến chứng này, kể cả xuất huyết và thủng ruột sẽ giảm xuống khi nhanh chóng dùng các kháng sinh thích hợp. Gần 3 đến 5% số bệnh nhân trở thành những người mang

https://tieulun.hopto.org

khuẩn kéo dài không có triệu chứng, nếu không điều trị thì một số sẽ mang khuẩn suốt đời. Nhiều người mang khuẩn không có tiền sử mắc bệnh thương hàn, có thể là nhiễm khuẩn nhẹ mà không chẩn đoán ra được.

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM. Trong giai đoạn đầu của bệnh thương hàn, số lượng bạch cầu trong khoảng 4000 đến 5000 tế bào trong 1 mm^3 và thường có dịch chuyển sang trái. Bạch cầu hạ tương đối này với mối tương quan đến mức độ sốt có thể là dấu mối để chẩn đoán. Hiếm hơn, bạch cầu có thể hạ nhiều (<2000 tế bào/mm^3). Trong trường hợp thủng ruột hoặc biến chứng hóa mủ sẽ làm tăng bạch cầu hậu phát. Thiếu máu do mất máu có thể thêm vào với thiếu máu do nhiễm khuẩn déo dài. Chẩn đoán xác định dựa vào phân lập vi khuẩn hoặc phản ứng huyết thanh. Vi khuẩn phân lập được trong máu cao nhất vào tuần lễ đầu của bệnh, đạt tới 90%, ở tuần lễ thứ 3 có thể phát hiện vi khuẩn trong máu đến 50% và sau đó tần suất hạ dần. Đa số bệnh nhân, giai đoạn đầu của bệnh cấy tủy xương đều có vi khuẩn mọc, thậm chí cả khi điều trị kháng sinh trước đó một thời gian ngắn. Ở tuần lễ đầu, cấy phân thường âm tính và trở nên dương tính đến 75% số bệnh nhân ở tuần lễ thứ 3 của bệnh. Gần đến tuần lễ thứ 8, cấy phân dương tính chỉ trong 10% số bệnh nhân, nhưng khoảng 3 đến 5% số bệnh nhân, vi khuẩn còn lại ít nhất là một năm. Tần số cấy nước tiểu dương tính cũng song song với cấy phân và trong một số trường hợp có thể lây lan cùng với phân.

Chẩn đoán huyết thanh ít tin cậy hơn nuôi cấy vi khuẩn. Phần lớn bệnh nhân, nhưng không phải là tất cả, sẽ xuất hiện các kháng thể ngưng kết với các kháng nguyên 0, H và Vi (phản ứng Widal). Không phải mới tiêm chủng thương hàn, hàm lượng kháng nguyên 0 cao (>1/640) thì có ích lợi để chẩn đoán nhưng không đặc thù. Nhóm huyết thanh Salmonella khác nhóm D có kháng nguyên cũng dùng phản ứng Widal như là một số vi khuẩn trong nhóm A và nhóm B. Phát hiện kháng thể H với hàm lượng cao hơn, nhưng khó giải thích vì có phản ứng chéo rộng rãi. Các mẫu huyết thanh kép mà có hiệu giá kháng thể tăng gấp 4 lần là tiêu chuẩn tốt để chẩn đoán, nhưng ít được sử dụng khi bệnh nhân đang bị bệnh cấp tính và có thể không tăng kháng thể do điều trị sớm bằng kháng sinh thích hợp. Lấy mẫu huyết thanh đầu càng sớm thì càng nhiều khả năng phát hiện kháng thể tăng cao có ý nghĩa. Kháng thể Vi tăng điển hình muộn hơn, sau 3 đến 4 tuần của bệnh, nên ít dùng để chẩn đoán sớm bệnh thương hàn.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Khi có tất cả các biểu hiện lâm sàng cổ điển bao gồm các nốt hồng ban, sốt kéo dài, tim đập tương đối chậm và bạch cầu hạ thì có nhiều khêu gợi chẩn đoán bệnh thương hàn. Tuy nhiên, phần lớn các trường hợp không có bệnh cảnh "điển hình" này. Chẩn đoán phân biệt bao gồm các nhiễm khuẩn kèm theo sốt kéo dài như các bệnh do Rickettsia, do Brucella, do Leptospira, bệnh tularemia, lao kê, viêm gan do virus, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, nhiễm cytomegalovirus và bệnh sốt rét cũng như một số bệnh không do nhiễm khuẩn như u lympho. Ở Hoa Kỳ người ta phải lưu ý đến bệnh thương hàn ở bất kỳ bệnh nhân nào có sốt kéo dài mà chưa giải thích được, đáng chú ý nhất là mới đi du lịch đến vùng mà có bệnh thương hàn gây dịch địa phương.

ĐIỀU TRỊ. Từ khi sử dụng chloramphenicol đã là kháng sinh chuẩn quý giá để điều trị. Đẩy mạnh đáp ứng lâm sàng thuận lợi thì không có thuốc nào tốt hơn chloramphenicol và khi bắt đầu điều trị, sự đáp ứng rõ ràng trong vòng 24 đến 48 giờ, với liều lượng thích hợp (3 đến 4g một ngày ở người lớn hoặc 50mg/kg một ngày ở trẻ em). Thuốc cho uống trong hai tuần và giảm liều còn 2g một ngày hoặc 30mg/kg một ngày khi bệnh nhân hết sốt, thường ít khi trước ngày thứ 5 của điều trị. Những thuốc khác cho uống có hiệu quả gồm có Amoxicillin (người lớn dùng 4 đến 6g một ngày, chia làm 4 lần, trẻ em dùng 100mg/kg một ngày); trimethoprim-sulfamethoxazol (người lớn dùng 640mg và 3200mg tương ứng, chia làm hai lần uống trong một ngày, và trẻ em dùng trong một ngày với liều lượng 185mg/m^2 bề mặt cơ thể), ở những người trên 17 tuổi dùng 4-fluroquinolon như ciprofloxacin hoặc ofloxacin. Uống ampicillin cũng có tác dụng (người lớn 8g một ngày, trẻ em dùng 200mg/kg một ngày, chia làm 4 lần uống). Có thể tiêm tĩnh mạch chloramphenicol hoặc trimethoprim-sulfamethoxazol, nếu bệnh nhân

https://tieulun.hopto.org

không dung nạp bằng đường uống. Những nghiên cứu bước đầu với ceftriaxon (75mg/kg một ngày) dùng trong 5 ngày có hiệu quả trong điều trị.

S.typhi kháng choloramphenicol xuất hiện đầu tiên vào năm 1972 trong vụ dịch ở Mêhicô. Các chủng kháng hãy còn lẻ tẻ ở Mêhicô, vùng lãnh thổ người da đỏ và vùng đông nam châu Á và Indonesia. Kháng qua trung gian plasmid và thường kháng với nhiều kháng sinh thông thường: Sulfamid, Streptomycin, và tetracyclin. Đôi khi các chủng phân lập kháng đối với chloramphenicol và trimethoprim-sulfamethoxazol hoặc ampicillin. Đối với người lớn, có sẵn 4-fluoroquinolon làm đơn giản vấn đề không đáp ứng điều trị hoặc kháng đơn hoặc kháng đôi với một hoặc nhiều kháng sinh hay được sử dụng. Bệnh nhân bị thương hàn nặng, có biểu hiện của thần kinh trung ương hoặc có đông máu nội quản rải rác, cần phải cho glucocorticoid truyền tĩnh mạch như dexamethason 3mg/kg, liều tấn công truyền trên 30 phút, sau đó dùng 1mg/kg một ngày, cứ 6 giờ một lần cùng với tiêm kháng sinh. nên tránh dùng salicylat để giảm nguy cơ xuất huyết tiêu hóa. Người ta khuyến cáo là những biến chứng muộn như xuất huyết và thủng ruột, nên xử trí bảo tồn bằng kháng sinh và nâng cao thể trạng chung. Biến chứng này khá rộng rãi và xảy ra phổ biến ở các nước đang phát triển, nơi mà bệnh nhân thường hay đến muộn trong khi bị bệnh, nuôi dưỡng kém, và có những nguy cơ xấu về ngoại khoa và những nơi hạn chế về phẫu thuật và chăm sóc hậu phẫu. Khi xảy ra thủng ruột, nên điều trị bằng phẫu thuật ở những nước có phương tiện về y tế tinh vi và chỉ định phẫu thuật khi có biểu hiện lâm sàng chứ không phải bằng chẩn đoán vi khuẩn. Chụp động mạch có chọn lọc hoặc phương pháp nhấp nháy phóng xạ để định khu nơi chảy máu có thể làm dễ dàng khi phẫu thuật. Thủng ruột nhỏ có thể khu trú lại khi điều trị nâng cao sức chống đỡ cơ thể và kháng sinh đơn thuần. Trong các nước đang phát triển, phẫu thuật giới hạn khâu kín chỗ bị thương mà không cần cắt đoạn ruột là sự lựa chọn sáng suốt nhất.

Sử dụng sớm kháng sinh có hiệu lực có liên quan với tỷ lệ tái phát tương đối cao, tỷ lệ tái phát theo ước tính tới 20%, so với 5 đến 10% ở bệnh nhân không được điều trị sớm. Có lẽ điều trị sớm làm ức chế sự đáp ứng miễn dịch thích hợp. Khi tái phát bệnh thường nhẹ hơn bệnh lần đầu và đáp ứng điều trị với cùng loại kháng sinh đã sử dụng ban đầu. Điều trị kết quả những người mang vi khuẩn mạn tính rất khó khăn. Dùng ampicillin hoặc amoxicillin 100mg/kg một ngày phối hợp với probenecid (30mg/kg một ngày) hoặc trimethorim-sulfamethoxazol (160/800mg) hai lần một ngày phối hợp với Rifampicin 60mg, một lần một ngày trong thời gian ít nhất là 6 tuần thường có kết quả nếu bệnh nhân không có sỏi túi mật. Điều trị kháng sinh kéo dài 3 tháng có thể chữa khỏi một số người mang khuẩn mà có sỏi túi mật, tuy nhiên điều trị chắc chắn nhất là cắt túi mật kết hợp với kháng sinh. Chế độ điều trị 4 tuần bằng quinolon cũng có hiệu quả như nhau, nhưng kinh nghiệm về phương pháp này hãy còn hạn chế.

DỰ PHÒNG VÀ GIÁM SÁT. Kinh nghiệm khắp thế giới chứng tỏ rằng cải thiện vệ sinh môi trường, bao gồm xử lý rác, cống và cung cấp nước sạch sẽ làm giảm rõ rệt tỷ lệ mắc bệnh thương hàn. Ở những nơi mà phương pháp này còn chưa được thực hiện thì đối với những người du lịch cần thực hiện tiêm chủng. Vaccin với trực khuẩn thương hàn chết sẽ bảo vệ có giới hạn trong vài tháng, sinh ra kháng thể diệt khuẩn. Vaccin gây sốt và đau chỗ tiêm và sẽ sinh ra kháng thể O và H làm phản ứng Widal dương tính và làm trở ngại cho việc giải thích chẩn đoán các dữ kiện về huyết thanh học. Các vaccin khác được sử dụng để cố gắng làm tăng hiệu lực và giảm độc tính. Vaccin Vi tinh chế tiêm bắp ít có tác dụng phụ đã chứng tỏ có tác dụng như với vaccin chết toàn bộ. Đang tiếp tục nghiên cứu vaccin sống để uống. Hai phương hướng đã có một số thành công, nhưng chưa đầy đủ để dùng theo lệ thường. Đó là chủng S.typhi đột biến men epimeraza galactoza, Ty21a, và những chủng đột biến khuyết dưỡng (auxotrophic mutants) chọn lọc đối với chất chuyển hóa thơm không sẵn có ở trong tế bào. Cả những nguyên mẫu (prototypes) vaccin lan tràn vào những tế bào đơn nhân và kích thích miễn dịch, nhưng cũng không tồn tại trong tế bào do đó không độc hại. Vì những tính chất này, có nhiều thử nghiệm sử dụng các chủng này như là những vật trung gian để mang những kháng nguyên không có

https://tieulun.hopto.org

quan hệ thân thuộc với mục đích tạo miễn dịch.

Ở Hoa Kỳ, bệnh thương hàn là bệnh cần phải thông báo. Đối với những người mang khuẩn kéo dài cần được giám sát và điều trị nếu cần thiết. Rõ ràng và quan trọng là phòng ngừa những người mang khuẩn khi họ chế biến thức ăn và xử lý phân của họ.

TIÊN LƯỢNG. Điều trị thích hợp bệnh thương hàn, đáng chú ý nhất nếu bệnh nhân được chăm sóc về y tế trong giai đoạn đầu của bệnh, thì rất có kết quả. Tỷ lệ tử vong dưới 1% và có một số ít biến chứng.

NHIỄM KHUẨN DO SALMONELLA KHÁC, KHÔNG GÂY THƯƠNG HÀN

Nhiễm khuẩn do các chủng *salmonella* khác ngoài *S.typhi* được gọi là nhiễm khuẩn do salmonella không gây bệnh thương hàn. Những nhiễm khuẩn này có thể biểu hiện như là ỉa chảy cấp, hội chứng nhiễm khuẩn huyết, các ổ áp-xe khu trú, viêm màng não, viêm xương tủy, viêm nội tân mạc hoặc phình mạch nấm hoặc không có triệu chứng lâm sàng.

DỊCH TỄ HỌC. Các chủng *S.chlolerasuis* và *S.enteritidis* bao gồm nhóm vi khuẩn khác nhau với nhiều typ huyết thanh thích nghi và không thích nghi ở vật chủ. Hai typ huyết thanh thích nghi ở người, *S.paratyphi A* và *S.schottmuelleri* (thường gọi là *S.paratyphi B*) đã được kể đến sau bệnh thương hàn. Ở Hoa Kỳ, trong hơn 2200 typ được biết, S.enteritidis chỉ có 10 trong số 75% của tất cả các chủng phân lập gây bệnh cho người, và 4 typ huyết thanh (*S.typhimurium, enteritidis, heidelberg* và newport) gây khoảng 2/3 trong tất cả các bệnh. Theo trung tâm kiểm soát bệnh tật (CDC), S.typhimurium là chủng phân lập được thường xuyên nhất, chiếm gần 35% trong tất cả các chủng được thông báo. Trong những nghiên cứu về giám sát trước đây, trong khi phát hiện một số typ huyết thanh, nhận thấy có sự gia tăng theo chu kỳ hoặc do nhập vào nguồn lây mới hoặc do sẩy ra vụ dịch lớn. Ví dụ, số lượng S.typhimurium phân lập được, trung bình 12.00 hàng năm tăng trên 28.00 trong năm 1985 là do có vụ dịch lớn liên quan đến tiêu thụ sữa bị lây nhiễm ở vùng Chicago. S.enteritidis tăng gấp 5 lần trong giữa những năm 1976 và 1986 là do đầu tiên ăn phải trứng loại A bị ô nhiễm ở vùng đông bắc Hoa Kỳ.

Phân tích kỹ lưỡng các dữ kiện về giám sát ở Hoa Kỳ đã chứng tỏ rằng không những chỉ có số lượng phân lập salmonella không phải thương hàn gia tăng mà tỷ lệ mắc bệnh cũng gia tăng, từ 8/100.000 dân số chung trong năm 1965, tăng đến 12/100.000 dân vào năm 1975 và tăng khoảng 18/100.000 năm 1985. Những dữ kiện này phần nào bị ảnh hưởng của quá nhiều báo cáo của các vụ dịch được điều tra bởi vì trẻ sơ sinh, người cao tuổi và các bệnh nhân nặng đều được tiến hành nuôi cấy phân. Trong khi đó tỷ lệ bệnh ở thiếu niên cao hơn 5 lần những người cao tuổi và tỷ lệ cũng hơi cao hơn ở những người trên 70 tuổi. Giữa những năm 1970 và 1986, tuổi trung bình của những người bị nhiễm khuẩn từ 6 tuổi đến 20 tuổi. Sự gia tăng lớn nhất là 20 tuổi đến 39 tuổi khêu gợi rằng thực phẩm do thanh niên tiêu thụ trở thành vật truyền bệnh quan trọng, hoặc đi du lịch nhiều hơn đến vùng có dịch. Sự ước lượng hợp lý của toàn bộ tỷ lệ nhiễm khuẩn do salmonella có triệu chứng ở Hoa Kỳ là 1 đến 2 triệu trường hợp hàng năm. Mức độ mắc bệnh này bao hàm ảnh hưởng lớn về kinh tế do thiệt hại về sản xuất và tốn phí về y tế và khi lan rộng gây nguyên nhân tử vong nghiêm trọng và khó đánh giá hết được.

Vì salmonella không gây bệnh thương hàn thường không thích ứng ở vật chủ, nên có nhiều loại gia súc có thể là nơi trú ngụ của vi khuẩn và là nguồn lây nhiễm khuẩn cho người. Những điều kiện về chăn nuôi, chuyên chở, sát sinh và mua bán góp phần làm lây lan Salmonella trong việc cung cấp thực phẩm. Xâm nhập của vi khuẩn vào thức ăn đã được chế biến có thể reo rắc lan rộng, và làm ô nhiễm các thực phẩm thông thường như trứng hoặc sữa sẽ dẫn tới những vụ dịch quy mô lớn. Thực phẩm đông lạnh hoặc khô duy trì salmonella sống. Vì lý do này, nên bệnh do salmonella là bệnh của các nước công nghiệp hóa hơn là bệnh của các nước đang phát triển. nguồn lây bổ sung nhiễm khuẩn cho người là các súc vật được đem bán như các súc vật nuôi trong nhà như là gà con hoặc vịt và rùa hoặc các dược phẩm có nguồn gốc từ động vật như thuốc nhuộm carmin (làm từ côn trùng), pancreatin, muối mật hoặc các chất chiết xuất từ mô của tuyến giáp, thượng thận, dạ dầy hoặc rắn chuông.

https://tieulun.hopto.org

Vấn đề khá nghiêm trọng là xuất hiện những chủng salmonella kháng thuốc do dùng kháng sinh không theo quy tắc trong chăn nuôi. Đã có một số trường hợp làm lan truyền cho người. Người ta cũng thừa nhận nhiễm khuẩn nặng và kéo dài trong số bệnh nhân bị hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS).

SINH BỆNH HỌC. Cũng giống như với S.typhi, sau khi nuốt phải vi khuẩn khả năng xảy ra được quyết định bởi các yếu tố môi trường (lượng vi khuẩn), yếu tố vi khuẩn (typ huyết thanh, sự xâm nhập và các tính chất độc lực khác), và yếu tố của vật chủ (sức đề kháng). Một số ít như 10^3 vi khuẩn có độc lực có thể gây bệnh, đáng chú ý nhất là ở bệnh nhân mà dạ dầy bị vô toan, hoặc mới điều trị kháng sinh. Nhiễm khuẩn toàn thể có nhiều khả năng xảy ra ở bệnh nhân bị "phong bế hệ liên võng nội mạc" do tán huyết (bệnh sốt rét, bệnh do Bartonella, do leptospira, thiếu máu hồng cầu liềm) hoặc nhiễm khuẩn trong tế bào (bệnh nấm histoplasma). Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết được công bố thay đổi từ 5 đến 45% nhưng người ta cho rằng nhiễm khuẩn huyết xảy ra sớm trong quá trình của nhiều hoặc có thể tất cả nhiễm khuẩn do salmonella và vi khuẩn trong máu hết nhanh chóng trong phần lớn ở bệnh nhân bị nhiễm khuẩn do typ huyết thanh S.enteritidis. Một số typ huyết thanh như là S.dublin, infants, virchow, parama, và newport, càng ngày càng xâm nhập và phân lập thường xuyên hơn ở trong máu. S.typhimurium là chủng phân lập thường xuyên nhất ở máu, nhưng tỷ lệ phân lập không nhiều hơn tỷ lệ trung bình của tất cả các chủng salmonella không gây bệnh thương hàn. Những nhiễm khuẩn các mô thành ổ toàn thể sẽ trở thành nhiễm khuẩn huyết thứ phát. S.cholerasuis là typ huyết thanh xâm nhập cao nên thường gây hội chứng nhiễm khuẩn huyết và phân lập được thường xuyên nhất ở trong máu chứ không phải ở trong phân. Các yếu tố của vi khuẩn quyết định tính chất xâm nhập của salmonella bao gồm tính chất di động và các yếu tố di truyền plasmid cần thiết để gây nhiễm khuẩn tiến triển của tế bào thực bào đơn nhân. Các yếu tố di truyền như vậy đã được xác định trên đoạn nhỏ, thu hẹp EcoR1 chung ở trong các plasmid có kích thước thay đổi của S.dublin, S.enteritidis và S.cholerasuis. Sinh bệnh học gây viêm ruột của salmonella còn chưa rõ. Các chủng có độc lực hình như có tính chất xâm nhập và có khả năng gây phản ứng viêm ở niêm mạc ruột, nhưng những đặc tính này chưa đủ để gây bài tiết dịch ở ruột. Sự bài tiết này phụ thuộc vào độc tố đường ruột dễ hủy bởi nhiệt mà về cấu trúc, chức năng và miễn dịch có liên quan với độc tố tả hoặc E.coli. Hiện nay độc tố này đã được tách dòng (clon) và biểu lộ ở trong E.coli. Các độc tố gây độc tế bào bị hủy bởi nhiệt tác động giống như độc tố của shigella Shiga, ức chế tổng hợp protein của ruột non cũng có thể liên can tới.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Viêm dạ dầy-ruột. Thời kỳ nung bệnh của viêm dạ dầy-ruột do salmonella thường ngắn, 24 đến 48 giờ. Bệnh tấn phát, nên có thể không được chẩn đoán vì không tiến hành cấy phân. Những vụ dịch lớn, có nhiều khả năng được điều tra nghiên cứu và chẩn đoán, thường coi như "nhiễm độc thức ăn", có đặc tính là sốt và ỉa chảy, tự khỏi. Ỉa lỏng kết hợp với buồn nôn, nôn và đau quặn bụng, đôi khi có máu hoặc thậm chí như lỵ nếu ruột kết bị tổn thương. Khi soi kính hiển vi trực tiếp, phân có nhiều bạch cầu đầu mối bản chất xâm nhập của nhiễm khuẩn. Bệnh thường nhẹ, tự khỏi không cần điều trị đặc hiệu, nhưng có thể gây mất nước nặng hoặc nhiễm khuẩn lan tỏa dẫn đến tử vong ở bệnh nhân cao tuổi bị suy kiệt hoặc ở trẻ sơ sinh. Cấy máu thường dương tính khi tình trạng bệnh nhân tốt lên. Có thể ngừng điều trị sau khi xác định được vi khuẩn, trừ phi bệnh nhân bị bệnh suy giảm miễn dịch có sẵn trước (như bệnh thiếu máu hồng cầu liềm, bệnh AIDS, bệnh ác tính như u lympho, hoặc bệnh nhân đang dùng glucocorticoid hoặc thuốc giảm miễn dịch). Trong những tình trạng này, cần tiến hành điều trị kháng sinh thích hợp trong 7 đến 10 ngày. Mang vi khuẩn salmonella gây viêm dạ dầy-ruột ở trong phân sau khi mắc bệnh có thể kéo dài vài tuần, nhưng ít khi quá hai tháng.

Nhiễm khuẩn toàn thể có khu trú. Salmonella trong máu có thể xâm nhập vào bất cứ tổ chức hoặc cơ quan nào. Những chủng phân lập thường xuyên nhất là S.typhimurium, S.enteritidis và *S.cholerasuis*. Nhiễm khuẩn khu trú thường tiếp theo sau nhiễm khuẩn đường ruột, tuy nhiên có thể không ỉa chảy trước. Hiếm gặp viêm màng trong tim, nhưng khi

https://tieulun.hopto.org

xảy ra thì có thể có những tổn thương tim phá hủy, bao gồm thủng van tim, hoặc có vòng khuyết hoặc các ổ áp-xe ở vách. Cần phải điều trị vừa bằng kháng sinh thích hợp lẫn phẫu thuật khi cần thiết. *Nhiễm khuẩn động mạch* thường xảy ra trên những phình mạch động mạch chủ, ổ xơ cứng mạch trước, ở phía dưới thận, đáng chú ý nhất ở những người trên 50 tuổi. *S.cholerasuis* chiếm khoảng 20% số chủng được phân lập, ngược lại, người ta thấy dưới 1% số bệnh nhân bị ỉa chảy do nhiễm salmonella, phản ánh khả năng gây bệnh toàn thể của vi khuẩn. *S.typhimurium* chiếm khoảng 25% số chủng được phân lập trong nhiễm khuẩn động mạch, phù hợp với tỷ lệ cao gây viêm dạ dày-ruột do salmonella (khoảng 35% của tất cả các trường hợp). Ngoài việc điều trị bằng kháng sinh, điều trị triệt để cần phải nhanh chóng cắt lọc và dẫn lưu bằng đường vòng qua mô lành. Cần phải nghi ngờ nhiễm khuẩn, khi ở những người cao tuổi có sốt kéo dài sau khi bị viêm dạ dày-ruột kèm theo đau lưng, đau bụng hoặc đau ngực, hoặc khi có nhiễm khuẩn huyết hoặc tái phát sau khi điều trị bệnh ban đầu, hoặc khi bệnh xảy ra ở bệnh nhân có viêm xương tủy đốt sống hoặc ở những người lắp van tim giả. *Viêm túi mật, nhiễm khuẩn gan mật* khác hoặc *áp-xe-lách* là nhiễm khuẩn khu trú ở trong ổ bụng phổ biến nhất do salmonella. Thêm vào với S.typhimurium và S.enteritidis thì S.typhi là nguyên nhân quan trọng.

Nhiễm khuẩn ẩn đường tiết niệu đôi khi xảy ra, đáng chú ý nhất là ở những bệnh nhân có sỏi tiết niệu, dị dạng hoặc những bệnh ức chế miễn dịch. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu do salmonella đôi khi cùng tồn tại với lao thận hoặc nhiễm sán máng.

Viêm phổi hoặc viêm mủ màng phổi do salmonella hiếm gặp, thường thấy ở những bệnh nhân bị dị tật trước ở phổi hoặc màng phổi hoặc ở bệnh nhân có hoàn cảnh dễ đưa đến nhiễm khuẩn như bệnh ác tính, đái tháo đường, điều trị bằng glucocorticoid, bệnh thiếu máu hồng cầu liềm hoặc nghiện rượu.

Viêm màng não do salmonella cũng hiếm gặp, và tỷ lệ cao nhất là ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Nhuộm gram ở dịch não tủy thường dương tính. Người ta đã thông báo tỷ lệ tử vong ở trẻ em và người lớn tương ứng từ 40 đến 60%. Ở những bệnh nhân sống sót thường để lại các di chứng như co giật, tràn dịch não, ú mủ dưới màng cứng và dị tật lâu dài như là chậm chạp, bại, múa vờn hoặc rối loạn thị giác.

Viêm khớp nhiễm khuẩn do salmonella khi nuôi cấy dịch khớp dương tính và không nên nhầm lẫn với viêm khớp phản ứng (bệnh viêm ở khớp mà nuôi cấy vi khuẩn âm tính, xảy ra sau khi ỉa lỏng, đáng chú ý nhất là ở những bệnh nhân mà HLA-B27 hoặc B7 dương tính). Thường xảy ra trên những tình trạng bệnh lý có sẵn trước như là đang điều trị bằng glucocorticoid hoặc thuốc ức chế miễn dịch, bệnh thiếu máu hồng cầu liềm, lắp khớp giả, hoặc có hoại tử vô khuẩn. Cần kết hợp dẫn lưu mủ với dùng kháng sinh thích hợp.

Viêm xương tủy do salmonella phối hợp với bệnh có trước như thiếu máu hồng cầu liềm, bệnh thalassemia. Thường gây tổn thương ở các xương dài và xảy ra trước tiên ở những bệnh nhân trẻ tuổi, cấy máu dương tính (các chủng phân lập phổ biến nhất là S.typhimurium).

Nhiễm khuẩn huyết. Nhiễm khuẩn huyết có sốt kéo dài và cấy máu dương tính, nhưng thường không có ỉa chảy trước đó xảy ra phổ biến nhất là nhiễm khuẩn do *S.cholerasuis*. Trong khi có bệnh cảnh "kiểu thương hàn", nhưng không có biểu hiện điển hành của bệnh thương hàn (các nốt hồng ban, tim đập tương đối chậm, bạch cầu hạ), thời gian và khởi đầu của bệnh cấp tính hơn. Nhiễm khuẩn huyết do S.cholerasuis là bệnh nặng và có tỷ lệ tử vong cao. Nhiễm khuẩn huyết từng đợt có triệu chứng do *salmonella* thường thấy ở bệnh nhân bị bệnh sán máng gan lách to hoặc đường tiết niệu. Nhiễm khuẩn huyết do salmonella biểu hiện lâm sàng nặng do *S.typhimurium* cũng xảy ra ở bệnh nhân bị AIDS, bệnh thường hay tái phát và có thể bị bệnh trước khi chẩn đoán bệnh AIDS. Mặc dù dùng kháng sinh thích hợp, nhưng bệnh điều trị dai dẳng hoặc hay tái phát. Tỷ lệ nhiễm salmonella trong số bệnh nhân bị bệnh AIDS ở Hoa Kỳ hiện nay ước lượng khoảng giữa 46 và 384 trên 100.000 người, tỷ lệ lớn hơn 100 đến 1000 lần so với tỷ lệ mắc bệnh trong dân số chung (0,3/100.000 dân).

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán đặc hiệu dựa vào phân lập vi khuẩn từ phân, máu hoặc dịch ở mô. Tất cả các phòng xét nghiệm lâm sàng cần có khả năng phân lập bước đầu và xác định các typ huyết thanh

https://tieulun.hopto.org

thông thường. Các typ huyết thanh đặc biệt cần phải gửi tới các phòng xét nghiệm tham khảo để xác định.

ĐIỀU TRỊ. Điều trị nhiễm khuẩn toàn thể có ổ khu trú cần chọn lựa kháng sinh thích hợp nhất và đôi khi phải dẫn lưu hoặc cắt lọc các mô bị nhiễm khuẩn. Thường chọn các kháng sinh diệt khuẩn bằng đường tiêm gồm có ampicillin phân chia liều dùng trong một ngày từ 6 đến 12g ở người lớn, hoặc 100mg/kg ở trẻ em, chloramyphenicol phân chia liều dùng trong một ngày ở người lớn từ 2 đến 4g và ở trẻ em 50mg/kg; hoặc cephalosporin thế hệ thứ 3 liều thích hợp như là ceftriaxon hoặc cefotaxim khi vi khuẩn kháng lại với ampicillin. Vì chưa có nhiều kinh nghiệm với các loại thuốc sau này, nên người ta chưa giới thiệu để dùng theo thường lệ. Kết quả điều trị với 4-fluoroquinolon khêu gợi rằng các thuốc này ngày càng tăng giá trị bởi vì thuốc có hiệu lực khi dùng để uống.

Kết quả điều trị thỏa đáng viêm dạ dầy-ruột do salmonella còn chưa rõ ràng, vì kháng sinh không làm rút ngắn bệnh, nhưng làm tăng thời gian mang vi khuẩn trong thời gian bình phục. Vì lý do này nên người ta khuyến cáo không dùng kháng sinh mà chỉ điều trị triệu chứng và bù dịch thay thế. Những kết quả gần đây thừa nhận rằng 4-fluoroquinolon làm giảm thời gian bị bệnh và diệt vi khuẩn trong phân. Tuy nhiên, cho đến khi thuốc này chứng tỏ an toàn thì phương hướng này cũng không dùng thường lệ cho trẻ em được. Khi cấy máu dương tính trong bệnh cảnh viêm dạ dầy-ruột không có biến chứng khác, thì điều trị kéo dài thường chỉ dành riêng cho những bệnh nhân bị bệnh ức chế miễn dịch. Trẻ sơ sinh dưới 3 tháng tuổi bị ỉa chảy cần phải cấy phân, xác định vị trí của nhiễm khuẩn ban đầu và bắt đầu dự định điều trị với cephalosporin thế hệ thứ 3 cho đến khi có kết quả nuôi cấy. Ở trẻ rất bé thường không sốt, nhưng sốt cũng không phải là chỉ điểm đáng tin cậy của nhiễm khuẩn toàn thể. Những bệnh nhân có salmonella khác trong phân ngoài S.typhi mà không có triệu chứng thì không nên điều trị kháng sinh vì có thể gây bệnh thực sự và làm mang khuẩn kéo dài.

DỰ PHÒNG VÀ KIỂM SOÁT. Có lẽ không thể thanh toán được nhiễm khuẩn do salmonella không gây bệnh thương hàn, bởi vì vi khuẩn quá lan tràn rộng rãi trong thiên nhiên. Giảm bớt sử dụng những kháng sinh dùng cho nhiễm khuẩn ở người trong chăn nuôi súc vật, cải thiện việc nuôi nấng súc vật và thị trường sẽ có ích lợi. Cảnh giác trong chế biến thực phẩm và xét nghiệm về chất lượng các thức ăn đã được chế biến và thường bị ô nhiễm cũng sẽ giúp ích. Người ta đã khuyến cáo nên nấu chín trứng mà không ăn trứng sống hoặc nấu chưa chín. Nếu không sử dụng theo thường lệ những biện pháp phòng ngừa cơ bản chung trong tập thể thì nhân viên bệnh viện chăm sóc bệnh nhân nhiễm salmonella phải có biện pháp "phòng bệnh đường ruột", phải mặc trang phục và găng tay khi mang phân, nước tiểu và rửa tay kỹ lưỡng sau khi tiếp xúc với bệnh nhân.

Trong vụ dịch, những người chế biến thực phẩm có thể làm lan truyền bệnh. Mọi cố gắng phải xác định vi khuẩn bằng cấy phân ở những người chế biến thực phẩm mang vi khuẩn mà không có triệu chứng lâm sàng trong những vụ dịch lây lan do thức ăn và họ cần nghỉ việc cho đến khi cấy phân âm tính. Tuy nhiên, điều quan trọng hơn là quyết định những tiêu chuẩn thực tiễn nào được duy trì để bảo đảm vệ sinh môi trường và vệ sinh cá nhân thích hợp của những người chế biến thực phẩm để phòng ngừa dịch không xảy ra. Bởi vì đây là tình trạng mang khuẩn từng đợt và thường không đồng nhất trong mẫu phân đơn độc và vì bất kỳ thức ăn nào bị ô nhiễm bởi vi khuẩn đều có bảo quản không thích hợp cho phép vi khuẩn mọc đầy đủ ở vật truyền để gây bệnh. Trong quá trình diễn biến của vụ dịch ở bệnh viện khi mà các nhân viên không chịu cải thiện vệ sinh cá nhân thì có lẽ hoàn cảnh tốt nhất mà thực sự chính đáng là hạn chế những người mang khuẩn ở nơi làm việc. Sản xuất các vaccin có hiệu lực còn khó khăn, vì có số lượng lớn các typ huyết thanh gây nhiễm khuẩn. Một số tiến bộ trong sản xuất vaccin với galactoza epimeraza hoặc vaccin aroA chủng đột biến của S. typhimurium để dùng cho súc vật và sau này có thể thử nghiệm ở người, có lẽ tốt nhất là có vaccin với S.cholerasuis các typ huyết thanh typhimurirum và enterididis.

45. BỆNH LỴ TRỰC KHUẨN SHIGELLA

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh lỵ trực khuẩn Shigella là bệnh viêm kết tràng nhiễm khuẩn cấp tính do một trong các chủng của giống *Shigella*. Mặc dù người ta gọi

https://tieulun.hopto.org

là "bệnh lỵ trực khuẩn", nhưng nhiều bệnh nhân chỉ ỉa chảy nhẹ và không có triệu chứng lỵ. Bệnh nhẹ chủ yếu ở các nước công nghiệp hóa, trái lại bệnh nặng hơn, bệnh nhân thường tử vong ở các nước đang phát triển.

BỆNH CĂN. *Shigella* là những trực khuẩn mảnh mai, gram âm, không di động và là những vi khuẩn thuộc họ Enterobacteriaceae và tộc *Escherichia*. Chúng có họ gần với *Eschenichia coli* đến nỗi mà hai giống không thể phân biệt được bằng những phương pháp lai hóa ADN. Có 4 chủng Shigella (*dysenteriae, flexneri, boydii* và *sonnei*) được xác định đặc điểm dựa trên các kháng nguyên thân 0 và lên men hydrat - carbon. Hầu hết đều lactoza âm tính (S.sonnei lên men lactoza chậm) và sinh acid nhưng không sinh hơi ở glucoza nên làm ở phần đáy có acid điển hình và phần nghiêng có kiềm trên thạch sắt ba đường (TSI), không sinh H_2S, ngược lại với Salmonella. Giống này có đặc trưng bởi khả năng xâm nhập vào tế bào biểu mô ruột và sinh ra độc tố protein rất mạnh làm ức chế không hồi phục sự tổng hợp protein ở tế bào có nhân bởi tác dụng men đặc hiệu.

DỊCH TỄ HỌC. Người ta ước lượng ít nhất có 140 triệu trường hợp và gần 600.000 tử vong xảy ra hàng năm do lỵ trực khuẩn ở trẻ em dưới 5 tuổi. Vi khuẩn được tìm thấy ở khắp mọi nơi trên thế giới, nhưng phổ biến nhất là ở các nước đang phát triển mà vệ sinh môi trường kém và người đông đúc dễ làm lan truyền bệnh từ người sang người. Tỷ lệ mắc bệnh ở Hoa kỳ rất thấp, dưới 15.000 trường hợp hàng năm được báo cáo tới trung tâm kiểm soát bệnh tật (CDC). Chắc chắn có sự đánh giá quá thấp vì nhiều bệnh nhân không được nuôi cấy mà cũng không xác định được vi khuẩn. Phần lớn bệnh nhân là trẻ em ở các nước công nghiệp hóa cũng như các nước đang phát triển đều tương tự nhau. Ở Hoa kỳ từ năm 1974 đến 1980 xác định được 93.516 trường hợp bằng phương tiện của hệ thống giám sát thụ động toàn quốc. Trong khi tỷ lệ chủng phân lập toàn bộ là 4,7 trên 100.000 dân hàng năm, thì trong số trẻ em ở lứa tuổi từ 1 đến 4 tuổi tỷ lệ hàng năm là 22,3 trên 100.000 trẻ em. Ở Hoa kỳ bệnh hay gặp nhất ở trẻ sơ sinh trong các nhà trẻ ở thành phố nghèo và ở trạm trông coi săn sóc trẻ chậm phát triển tâm thần. Người ta cũng xác định một nhóm có nguy cơ cao là đồng tính luyến ái ở nam giới mà truyền bệnh bằng tình dục miệng - hậu môn. Từ khi xác định rõ tính chất của giống này, người ta nhận thấy có sự chuyển đổi vị trí toàn thể các chủng chủ yếu trong tỷ lệ lưu hành của 4 chủng. Đến đại chiến lần thứ nhất, S.dysenteriae typ I là chủng phân lập chiếm ưu thế, thường gây các vụ dịch tàn phá có tỷ lệ tử vong cao cho đến khi được thay thế bằng S.flexneri. Tuy nhiên, từ đại chiến thế giới lần thứ hai, S.flexneri dần dần được thay thế bằng S. Sonnei ở các nước công nghiệp hóa. Lý do của sự chuyển chủng này còn chưa rõ. Hiện nay ở Băng cốc, Thái Lan, S.Sonnei vượt quá S.flexneri, nhưng trái lại ở nông thôn thì S.flexneri hãy còn chiếm ưu thế. Chủng thứ tư, S.boydi hãy còn nhiều và giới hạn trong vùng lãnh thổ người da đỏ và ít gặp ở nơi khác.

Giống Shigella thích nghi nhiều ở vật chủ người và trong thiên nhiên chỉ gây bệnh cho người và một số ít động vật linh trưởng gần giống người. Truyền bệnh từ người sang người qua đường phân - miệng và thường do tiếp xúc trực tiếp, dù rằng đồ vật, nước, thực phẩm bị nhiễm khuẩn được coi như là các vật chủ trung gian. Tiếp xúc trực tiếp có hiệu lực và chỉ cần vài trăm vi khuẩn là đủ để truyền bệnh. Do đó bệnh lan nhanh chóng xảy ra trong số những người sống ở những nơi có tiếp xúc gần nhau, ví dụ như, nhà trẻ, trạm điều dưỡng trẻ em tâm trí tâm thần, trên tầu biển tuần tra hoặc các nhân viên quân sự. Shigella cũng là một trong vài chủng vi khuẩn gây bệnh phối hợp với "hội chứng ruột đồng tính luyến ái". Những trường hợp này hầu như luôn luôn do S.flexneri và những nam thanh niên đồng tính luyến ái có thể là ổ dự trữ chủ yếu của vi khuẩn này ở Hoa kỳ. Bệnh lỵ trực khuẩn được kết hợp với tỷ lệ lan truyền trong gia đình cao thứ hai. Cũng bằng 40% số trẻ em và 20% số người lớn tiếp xúc trong gia đình (thường là trẻ em trước tuổi đi học) bị nhiễm shigella, mà ở người lớn thì không có triệu chứng, hình như họ đã có miễn dịch mắc phải. Ngược lại, khi bệnh gây dịch thì tất cả lứa tuổi đều mắc bệnh, và những trường hợp tử vong và nặng đều tập trung ở trẻ rất nhỏ và người cao tuổi. Từ

https://tieulun.hopto.org

năm 1969, S.dysenteriae typ I gây dịch lại xuất hiện đầu tiên ở châu Mỹ La tinh, rồi sau đó ở lãnh thổ người da đỏ và nơi nào đó ở châu Á, ở trung Phi. Ở mỗi nơi, bệnh kèm theo với tỷ lệ tử vong tương đối cao, cho đến khi người ta biết được nguyên nhân gây bệnh và bắt đầu điều trị có hiệu quả. Mang khuẩn kéo dài không có triệu chứng ít phổ biến, trừ phi bị suy dinh dưỡng có sẵn trước kết hợp với ỉa chảy kéo dài, và sạch hết vi khuẩn trong vài tuần.

SINH BỆNH HỌC VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ. Từ miệng Shigella được nuốt vào, mặc dù vi khuẩn bị hủy bởi acid ở phòng thí nghiệm, nhưng hình như chúng ít khó khăn khi vượt qua hàng rào dịch vị ở dạ dày. Bước chủ yếu trong sinh bệnh học là xâm nhập vào tế bào biểu mô ruột kết và lan tràn nhiễm khuẩn từ tế bào này sang tế bào khác. Cả sự xâm nhập lẫn sự lan tràn từ tế bào này sang tế bào khác, bước đầu vi khuẩn cần phải dính vào các tế bào ruột kết và sau đó vào trong tế bào theo cơ chế nhập nội tế bào, vi khuẩn đầu tiên được nhập vào trong rồi sau đó thoát ra khỏi các nang được bao quanh bởi màng - huyết tương. Điều này không những chỉ làm cho vi khuẩn có phương tiện để tránh khỏi sự bảo vệ của vật chủ, mà còn cho phép vi khuẩn lan tràn tại chỗ có hiệu quả. Tuy rằng sự xâm nhập đầu tiên là vô hại, nhưng sự nhân lên của vi khuẩn trong tế bào sau này sẽ làm tế bào bị tổn thương và chết, dẫn đến loét niêm mạc đặc trưng. Đặc tính gây bệnh này của vi khuẩn được quyết định bởi cả hai gen plasmid và nhiễm sắc thể. Nghiên cứu gây ra những chủng loại Shigella-E.coli bằng cách đưa gen E.coli vào Shigella đã chứng tỏ rằng ít nhất có ba vùng nhiễm sắc thể là cần thiết - một có ranh giới bởi các nơi khu trú của gen (locus) xyl và rhl, nơi khu trú của gen của vi khuẩn, và nơi khu trú của gen purE. Người ta biết vùng xyl-rhl để mã hóa đối với các protein màng ngoài điều chỉnh sắt và aerobactin(OPM), trong khi đó vùng của vi khuẩn kiểm soát các chuỗi bên polysacharid đặc thù, tương ứng có thể giúp cho vi khuẩn cạnh tranh dành chất sắt của vật chủ và bảo vệ chúng tránh sức đề kháng của vật chủ. Tuy nhiên, nếu những vùng này được chuyển nhượng từ S.flexneri cho E.coli K12 nhận thì sẽ có giống lai được kết hợp lại và vẫn không có khả năng gây bệnh cho đến khi những gen khác xuất hiện trên plasmid lớn từ 120 đến 140 MDa thì tất cả Shigella có khả năng gây bệnh cũng được chuyển nhượng. Những plasmid này chứa ít nhất hai nơi khu trú của gen ở trong vùng 22 - MDa, vùng ipa (kháng nguyên plasmid xâm nhập) kiểm soát sản phẩm của vài OMP và vùng inV mà người ta nghĩ để kiểm soát những OMP này gắn vào màng ngoài của vi khuẩn. Những plasmid lớn cũng mang những gen kết hợp gây bệnh khác như là virF để điều chỉnh lực mang bề mặt (lực tác động của sức hút giữa tế bào ruột và vi khuẩn), và virG kiểm soát sản phẩm của hemolysin mà có lẽ liên can đến vi khuẩn thoát ra nhanh chóng khỏi các nang trong tế bào sau khi xâm nhập vào. Gen khác, ics, ghi mã đối với 120 - KDa OMP làm trùng hợp actin của tế bào biểu mô để cho phép vi khuẩn di trú dọc theo mạng lưới actin tới màng huyết tương. Từ vị trí này, vi khuẩn có thể xâm nhập vào các tế bào lân cận và lan tràn tại chỗ. Nhiều gen cần thiết gây tế bào ruột không thực bào trở thành giống hệt một thực bào chứng tỏ sự phức tạp của quá trình và mức độ đặc thù cao của vi khuẩn.

Tính chất thứ hai quan trọng rõ ràng trong khả năng gây bệnh là khả năng của Shigella sinh ra độc tố protein gây độc tế bào ở những tế bào dễ mẫn cảm. Những độc tố gồm hai tiểu đơn vị peptid riêng biệt và hình như có liên quan với những thành viên của họ độc tố Shiga. Độc tố có hai vùng hoạt động bảo tồn cao. Thứ nhất, định khu ở tiểu đơn vị A lớn hơn, là men glucosidaza - N làm thủy phân adenin từ vị trí đặc biệt của ARN ribosom ở tiểu đơn vị ribosom 60-S của động vật có vú, dẫn đến làm ức chế không hồi phục sự tổng hợp protein. Vùng phổ biến thứ hai là vị trí liên kết trên tiểu đơn vị B mà nhận ra được phần đuôi glucolipid ở trong galactoza 1-4-galactoza disaccharid. Chất glucolipid Gb3 chứa trisaccharid "gal - gal" là một thụ thể đặc hiệu có ở trên các tế bào biểu mô ruột thỏ nhạy cảm độc tố. Trong các chủng này Gb3 chỉ được biểu lộ trên các tế bào có nhung mao và tác động của độc tố là đặc thù đối với các tế bào này mà không chạm đến các tế bào có hốc. Người ta cho rằng Gb3 là thụ thể của độc tố trên các tế bào ruột ở người. Sau khi gắn trên bề mặt của tế bào biểu mô của ruột thỏ, độc

https://tieulun.hopto.org

tố được chuyển vận từ những đám lỗ rỗ được bao phủ trên bề mặt tế bào bởi nhập nội tế bào trung gian qua thụ thể. Ức chế sự tổng hợp protein ở các tế bào có nhung mao đưa đến rối loạn chức năng hấp thụ Na^+ trung tính, mà không có tác dụng trên sự bài tiết clorua của tế bào có hốc. Sự bài tiết clorua độc nhất làm ứ nước và điện giải trong lòng ruột. Nếu cùng một quá trình xảy ra trong ruột thì sự mất dịch vừa phải ở bệnh lỵ trực khuẩn có thể giải thích được. Ngược lại, mất dịch rất nhiều do độc tố tả gây ra bởi hậu quả kết hợp sự chế hấp thụ Na^+ của các tế bào có nhung mao và gia tăng bài tiết clorua của các tế bào có hốc.

Trong bệnh lỵ trực khuẩn thấy có những vết loét lan rộng trên bề mặt biểu mô ở ruột kết người, có dịch rỉ gồm các tế bào ruột bong ra, bạch cầu đa nhân trung tính và hồng cầu, những vết loét giống như màng giả ở những vùng bị tổn thương nặng. Sự tiêu mũi nhầy rõ rệt và hoạt động nguyên phân gia tăng được thấy ở vùng có hốc, có thể dự đoán là sự đáp ứng với bề mặt tế bào ruột bị mất đi. Lớp bản thể (lamina propria) bị phù, xuất huyết và thấm lậu bạch cầu trung tính và các tế bào huyết tương. Các tế bào nội mô của tiểu tĩnh mạch và mao mạch cũng bị sưng phồng, có bìa bạch cầu trung tính. Ở mức siêu cấu trúc có thể thấy vi khuẩn ở tự do trong nguyên sinh chất tế bào. Bằng chứng về dịch tễ chứng tỏ có miễn dịch và là miễn dịch của typ huyết thanh đặc hiệu. Tuy nhiên bản chất của miễn dịch này chưa biết rõ. Người ta biết OMP bề mặt thông thường có liên can đến xâm nhập của vi khuẩn sinh ra các kháng thể huyết thanh, tuy nhiên những kháng thể này có phản ứng chéo với nhiều chủng shigella và nhiều typ huyết thanh. Các yếu tố quyết định typ huyết thanh đặc thù có khả năng là các kháng nguyên thân và có chứng cớ về những đáp ứng của kháng nguyên 0 là kháng thể 0 của niêm mạc qua trung gian IgA trong thời kỳ bình phục của bệnh lý trực khuẩn. Người ta cũng đưa ra cơ chế tế bào có liên can tới những đáp ứng độc độc tế bào của tế bào phụ thuộc - kháng thể bởi các tế bào lynypho dương tính - thụ thể Fc và các thực bào.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Hình ảnh lâm sàng của bệnh lỵ trực khuẩn được diễn tả khi nghiên cứu ở người tình nguyện nuốt 10.000 S.flexneri typ 2a. Khoảng 1/4 số người tình nguyện không bị bệnh, trên 24 giờ đầu đến 48 giờ khoảng chừng 25% số người tình nguyện có sốt tạm thời, 25% số người khác bị sốt, ỉa lỏng và tự khỏi, 25% số người còn lại bị sốt và ỉa lỏng tiến triển tới ỉa ra máu và hội chứng lỵ. Nhất là ở trẻ em, nhiệt độ nhanh chóng lên đến 40°-41^OC và đôi khi có sốt cao, co giật điển hình. Bệnh lỵ có đặc trưng là số lượng phân ít, gồm có máu, mũi nhầy và mủ, đau bụng quặn và mót rặn, mỗi ngày đi ỉa đến 40 lần hoặc hơn. Mót rặn gắng sức sẽ đưa đến sa trực tràng, đáng chú ý nhất là ở trẻ bé. Gây bệnh lỵ nặng nhất là nhiễm S.dysenteriae typ 1 và S.flexneri và nhẹ nhất là S.sonnei. Ở thể bệnh nhẹ bệnh thường khỏi trong vài ngày đến một tuần, không cần điều trị đặc hiệu. Bệnh lỵ trực khuẩn nặng có thể tiến tới giãn ruột do nhiễm độc hoặc thủng ruột làm tử vong. Khi nội soi, nhận thấy niêm mạc bị xuất huyết, tiết mũi nhầy và có các ổ loét, đôi khi có dịch rỉ bao phủ. Đa số các tổn thương thường ở đoạn cuối ruột kết và tổn thương giảm dần đến đoạn gần giữa ruột kết. Mất nước nhẹ thường gặp ở bệnh nhân ỉa lỏng, rất hiếm khi có mất nước nặng. Khi tổn thương kết tràng nặng lan rộng thì xuất hiện bệnh về ruột làm mất protein và có hậu quả xấu rất trầm trọng về dinh dưỡng đối với những trẻ nuôi dưỡng kém. Người ta đã mô tả nhiều biến chứng ngoài ruột của bệnh lỵ trực khuẩn. Đa số các biến chứng này hay xảy ra ở bệnh nhân ở các nước đang phát triển và có liên quan đến cả tỷ lệ lưu hành nhiễm khuẩn S.dysenteria.e typ 1 và S.flexneri cũng như tình trạng kém dinh dưỡng của bệnh nhân. Ví dụ: nhiễm khuẩn huyết, dù rằng rất ít gặp ở Hoa Kỳ, nhưng xảy ra tới 8% số bệnh nhân được nhập viện ở Dacca, Bangladesh. Người ta phân lập được các chủng shigella gây bệnh trong 1/2 số bệnh nhân, số còn lại là các Enterobacteriaceae khác. Nhiễm khuẩn huyết kết hợp với tỷ lệ tử vong cao hơn thường lệ và khá phổ biến ở trẻ em dưới 1 tuổi và những trẻ suy dinh dưỡng năng lượng - protein. Ở Hoa Kỳ, nhiễm khuẩn huyết do shigella kéo dài và bệnh cảnh lâm sàng nặng thường gặp ở bệnh nhân bị bệnh AIDS. Hội chứng tăng urê huyết - huyết tán (HUS) có thể xảy ra trong nhiễm khuẩn

https://tieulun.hopto.org

do S.dysenteriae typ I. Ở Hoa Kỳ, nhiều khả năng gây HUS là chủng E.coli gây viêm kết tràng xuất huyết, sinh ra độc tố họ Shiga ở mức cao, như là E.coli 0157:H7. Trong bệnh lỵ trực khuẩn, hội chứng tăng urê huyết - huyết tán thường xuất hiện ở cuối tuần lễ thứ nhất, khi bệnh lỵ đã thuyên giảm. Thiểu niệu và hạ rõ rệt Hematocrit (giảm 10% trong vòng 24 giờ) là dấu hiệu đầu tiên và có thể tiến triển đến vô niệu và suy thận hoặc thiếu máu nặng tương ứng với suy tim xung huyết. Trong hội chứng tăng urê huyết - huyết tán có thể xảy ra phản ứng giả bạch cầu, số lượng bạch cầu trên 50.000/mm^3; phổ biến là hạ tiểu cầu (30.000 đến 100.000 tiểu cầu trên 1mm^3). Có thể gặp hạ nhiều Na^+ máu và hạ đường huyết nặng. Sự thay đổi bất thường của hệ thống thần kinh trung ương bao gồm triệu chứng về bệnh não, co giật, rối loạn tri giác và tư thế dị thường.

Những biểu hiện ngoài ruột ít phổ biến khác bao gồm co giật ở một số bệnh nhân, một số khác bị viêm khớp phản ứng, cả hai thường do nhiễm S.flexneri. Ở người bệnh có kháng nguyên không tương hợp mô HLA-B270, đôi khi xuất hiện tam chứng đầy đủ của hội chứng Reiter. Viêm phổi, viêm màng não, viêm âm đạo ở thanh nữ trước tuổi dậy thì, viêm giác - kết mạc, và phát ban có "nốt hồng ban" đều hiếm gặp.

CHẨN ĐOÁN VÀ KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM. Shigella là vi khuẩn chính gây bệnh lỵ trực khuẩn nên cần phải lưu ý tất cả bệnh nhân ỉa lỏng có máu. Tuy nhiên, ở Hoa Kỳ, vì S.sonnei là chủng phổ biến nhất, nên nhiều bệnh nhân chỉ có sốt và ỉa lỏng không có máu, trong khi đó nhiều bệnh nhân ỉa lỏng có máu lại là nguyên nhân do E.coli gây xuất huyết dựa vào nuôi cấy Shigella ở trong phân; phần lớn các phòng xét nghiệm không tìm thấy E.coli khi nuôi cấy phân. Tỷ lệ mọc Shigella gia tăng khi cấy phân chỉ riêng ở bệnh nhân mà phân có nhiều bạch cầu hoặc phân có máu. Vi khuẩn rất dễ bị hủy nên phải nhanh chóng chuyển vào môi trường nuôi cấy hoặc vào môi trường bảo quản (như là dung dịch đệm glycerin - salin), nếu không vi khuẩn sẽ chết. nếu dùng tampon để lấy mẫu phân thì nên lấy phân ở trực tràng. Để nuôi cấy, nên dùng nhiều môi trường chọn lọc bao gồm: Mac Conkey và một môi trường khác như là Hektoen Enteric, Tergitol-7-tetrazalium, Xylose-lysin-deoxycholat hoặc thạch SS.

Có thể làm phản ứng huyết thanh vì các kháng thể với kháng nguyên thân xuất hiện sớm trong giai đoạn cấp của bệnh, tuy nhiên xét nghiệm huyết thanh ít có giá trị chẩn đoán và thường chỉ dùng để nghiên cứu về dịch tễ học.

Chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân do vi khuẩn khác gây viêm kết tràng như: *E.coli* xâm nhập ruột và xuất huyết ruột, *Campylobacter jejuni*, các typ huyết thanh *salmonella enteritidis, yersinia enterocolitica, clostridium difficile* và ký sinh trùng *Entamoeba histolytica.* Viêm loét kết tràng hoặc viêm kết tràng Crohn là những nguyên nhân "không nhiễm khuẩn". Trừ E.histolytica, còn tất cả đều kết hợp có một số lượng lớn bạch cầu ở trong phân. Có thể chẩn đoán bệnh amip bằng tìm amip ăn hồng cầu ở trong phân.

Các xét nghiệm khác thường biểu hiện như bạch cầu đa nhân tăng vừa, thiếu máu do mất máu khi ỉa chảy ra máu, tăng nitơ-huyết ngoài thận và nhiễm toan tăng clo huyết nếu ỉa chảy mất nhiều nước. Kết quả xét nghiệm của bệnh lỵ trực khuẩn có biến chứng HUS (hội chứng tăng urê huyết - huyết tán) đã được nêu lên ở trên.

ĐIỀU TRỊ. Mất nước nhẹ trong bệnh lỵ trực khuẩn có thể điều chỉnh dễ dàng. Tùy thuộc vào mức độ của bệnh nạp dịch uống, có thể thay thế dịch bằng truyền tĩnh mạch hoặc uống. Thay thế dịch bằng uống được giới thiệu giống như dịch uống dùng trong bệnh tả.

Vai trò của điều trị kháng sinh đều thay đổi phụ thuộc vào vi khuẩn và mức độ nặng của bệnh. Nếu nhiễm khuẩn do S.sonnei thì bệnh thường tự khỏi và kết quả cấy phân thường ít giá trị khi bệnh đã thuyên giảm và ít cần thiết cho lâm sàng để điều trị sau này. Dùng kháng sinh trong những trường hợp nặng hơn khi có ỉa máu hoặc hội chứng lỵ, sẽ làm giảm được thời gian bị bệnh và có thể rút ngắn thời gian mang khuẩn. Hầu như khắp mọi nơi, vi khuẩn đã kháng lại với Sulfamid, streptomycin, chloramphenicol và tetracyclin và hiện nay nhiều chủng shigella cũng kháng với ampicillin và trimothoprim - fulfamethoxazol. Hiểu biết về các

https://tieulun.hopto.org

chủng kháng thuốc mà có thể thay đổi theo thời gian đã điều tra trong nhân dân đều có lợi. Ở Hoa Kỳ, người ta khuyến cáo hoặc dùng ampicillin 50-100mg/kg một ngày ở trẻ em và 2g một ngày ở người lớn, liều chia đều, hoặc dùng trimethoprim-sulfamethoxazol 40mg/kg một ngày ở trẻ em và 2 viên nồng độ đều đặn cho 2 lần một ngày ở người lớn, dùng trong 5 ngày. Amoxicillin không dùng để thay thế cho ampicillin vì thuốc không có hiệu lực để điều trị bệnh lỵ trực khuẩn. Ở các nước đang phát triển, nơi mà kháng lại với cả hai loại thuốc này là phổ biến thì thuốc được lựa chọn để điều trị với chủng S.dysenteriae typ I đa kháng là acid nalidixic 55mg/kg một ngày, dùng trong 5 ngày. Loại 4-fluoroquinolon (như là ciprofloxacin rất có tác dụng với tất cả các chủng, nhưng hiện nay thuốc quá đắt đối với các nước ở thế giới thứ ba và ở Hoa Kỳ hãy còn chưa được phê chuẩn để dùng cho trẻ dưới 17 vì độc với sụn. Thuốc lựa chọn chứng tỏ có tác dụng như pivamdinocillin (cơ quan phân phối thuốc và thực phẩm ở Hoa Kỳ còn chưa phê chuẩn), và cefoperazon. Trong những thử nghiệm nhỏ về lâm sàng, cephalexin không có tác dụng làm hạn chế bớt các triệu chứng, ceftriazon liều duy nhất có tác dụng, nhưng cần có thông tin nhiều hơn nữa. Người ta khuyến cáo không điều trị kháng sinh đối với tình trạng mang khuẩn trong thời kỳ bình phục vì tình trạng này giới hạn chỉ trong thời gian vài tuần. Bệnh nhân mắc bệnh AIDS có thể mang shigella mạn tính và bị nhiễm khuẩn tái phát với nhiễm khuẩn huyết. Nếu điều trị kéo dài (vài tuần) bằng quinolon có thể làm ngừng chu trình này.

Còn chưa rõ vai trò của thuốc chống nhu động ruột trong giai đoạn lỵ cấp, như là Atropin sulfat, dephenoxulat (Lomotif) và loperamid (Imodium). Thuốc hạn chế tác dụng để làm nhẹ sốt ỉa chảy, ngược lại thuốc cũng không làm bệnh nặng thêm dù rằng vẫn còn vi khuẩn. Không có chỉ định dùng thuốc trong giai đoạn lỵ cấp và người ta cũng không khuyên cáo dùng thuốc.

Ở các nước đã phát triển và đang phát triển, điều trị các biến chứng của bệnh lỵ trực khuẩn thường khác nhau. Ví dụ: ruột kết to do nhiễm độc và không đáp ứng với điều trị kháng sinh, bị thủng hoặc không thủng, ở Hoa Kỳ thường xử trí bằng cắt bỏ đoạn ruột kết. Phẫu thuật thường ít được dùng ở các nước đang phát triển vì thiếu khả năng hoặc khó khăn trong xử trí mở thông hồi tràng. Đối với hội chứng tăng urê huyết-huyết tán cần phải thẩm phân. Ở các nước đang phát triển phương pháp này ít dử dụng vì nitơ huyết chậm tiến triển, hơn nữa nguy cơ tăng quá nhiều Kali máu thường bị thu hẹp bởi vì có trước sự suy giảm kali toàn bộ do thiếu dinh dưỡng và gầy còm. Xử trí hạ natri máu bị chi phối bởi mức độ và triệu chứng của bệnh nhân. Truyền tĩnh mạch glucoza cần dành riêng khi có biểu hiện lâm sàng của hạ đường huyết và theo rõi đáp ứng điều trị bằng thử nghiệm glucoza máu đính-ngón tay, nếu như không có sẵn phòng xét nghiệm sinh hóa. Xử trí về dinh dưỡng tốt nhất là cần điều trị suy dinh dưỡng do thiếu dinh dưỡng có trước do ứng xuất dị hóa thêm vào và bệnh lý ruột làm mất protein trong bệnh lỵ trực khuẩn. Điều trị cần bắt đầu ngay trong giai đoạn bệnh cấp và sau này cần bổ sung dinh dưỡng hàng tháng.

DỰ PHÒNG. Có thể đề phòng truyền bệnh lỵ do tiếp xúc trực tiếp bằng vệ sinh môi trường và vệ sinh cá nhân. Rửa sạch tay bằng nước và xà phòng, cung cấp nước sạch khử trùng, dùng hố xí, phòng rửa tay hợp vệ sinh, bảo vệ việc chế biến và dự trữ thức ăn, tất cả đều có thể làm giảm sự lây truyền nhiễm shigella nguyên phát và thứ phát. Ở các nước đang phát triển có dịch lưu hành cao, cần khuyến khích việc phòng bệnh cho trẻ sơ sinh trong thời kỳ còn bú mẹ. Bằng bất kỳ biện pháp nào cũng phải làm giảm gánh nặng thiếu dinh dưỡng sẽ có kết quả thuận lợi trong nhân dân. Những bệnh nhân nằm bệnh viện, phải phòng ngừa phân, bảo đảm xếp đặt an toàn các chất thải và đồ vải bị nhiễm khuẩn và nhân viên bệnh viện phải rửa sạch tay và dụng cụ y tế như là ống nghe sau mỗi lần tiếp xúc với bệnh nhân bị lỵ. Trẻ em gửi nhà trẻ cần phải để ở nhà khi bị bệnh có biểu hiện lâm sàng, lý tưởng là phải cấy phân âm tính trước khi gửi lại nhà trẻ.

Những người chế biến thực phẩm bị bệnh lỵ trực khuẩn cũng cần phải chờ đến khi cấy phân âm tính mới được phép trở lại làm việc. Không chỉ định điều trị kháng sinh cho những người mang khuẩn không có triệu chứng. Chưa có vaccin có hiệu lực.

https://tieulun.hopto.org

46. NHIỄM TRÙNG DO CAMPYLOBACTER

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh do campylobacter là một nhóm nhiễm trùng sinh mủ do một loại vi khuẩn họ *Campylobacter* gây nên. Mặc dù các bệnh tiêu chảy cấp là hay gặp nhất, song vi khuẩn này có thể gây nhiễm trùng ở mọi bộ phận của cơ thể tùy từng trường hợp, đặc biệt ở những người bị tổn hại miễn dịch và do đó có thể có hậu qủa nghiêm trọng. Tên gọi Campylobacter bắt nguồn từ tiếng Hy lạp, có nghĩa là "cái que cong" và có nghĩa là về hình thái học nó là vi khuẩn dạng phảy khuẩn.

NGUYÊN NHÂN. Campylobacter là loại di động, không tạo nha bào, hình gậy cong gram - âm. Đầu tiên được coi là phẩy khuẩn fetus (*vibrio fetus*) sau được phân loại lại thành một họ mới vào năm 1973 sau khi nhận ra nó khác hẳn với phẩy khuẩn. Từ đó đến nay đã nhận biết được trên 15 chủng Campylobacter khác nhau. Tuy nhiên không phải tất cả các chủng đều gây bệnh cho người. Loại gây bệnh cho người có thể được chia thành hai nhóm chính: nhóm chủ yếu gây bệnh tiêu chảy và nhóm gây các nhiễm trùng ngoài đường ruột. Tác nhân chính gây tiêu chảy là C.jejuni, chiếm tới 80-90 phần trăm số bệnh do campylobacter. Các loại khác gây bệnh tiêu chảy gồm C.coli, C.upsaliensis, C.lari và C.fetus. Các chủng chủ yếu gây bệnh ngoài đường ruột là C.fetus, tuy nhiên bất cứ tác nhân gây tiêu chảy nào cũng có thể gây nhiễm trùng toàn thân hoặc khu trú. Dù điều kiện không có khí hay có khí thì vi khuẩn ưa khí này đều có thể thích nghi để sống sót ở lớp niêm mạc dạ dày-ruột. Chương này sẽ tập trung trình bày về C. jejuni và C.fetus như một tác nhân chủ yếu và về các typ của chúng.

DỊCH TỄ HỌC. Campylobacter tìm thấy trong đường ruột của nhiều động vật được chế biến làm thực phẩm (bao gồm gà vịt, trâu bò, cừu, lợn) và súc vật nuôi trong nhà (chim, chó và mèo). Tuy nhiên, vi khuẩn này thường không gây bệnh cho động vật. Trong hầu hết trường hợp, campylobacter lây truyền cho người theo thực phẩm sống hoặc chưa nấu hoặc qua tiếp xúc trực tiếp với động vật. Ở Hoa Kỳ và các nước phát triển, tiêu hóa thịt gà vịt nhiễm khuẩn không được nấu kỹ là cách chủ yếu lây bệnh (50 - 70% số trường hợp). Các cách lây truyền khác gồm sữa tươi (chưa tiệt trùng) hoặc nước chưa xử lý, tiếp xúc với súc vật nuôi trong nhà, du lịch đến các nước đang phát triển (campylobacter thuộc nhóm nguyên nhân gây tiêu chảy ở người đi du lịch) và đôi khi là tiếp xúc với người bệnh qua phân bị són ra.

Nhiễm trùng do campylobacter không hiếm gặp. Vài nghiên cứu chỉ ra rằng ở Hoa Kỳ bệnh tiêu chảy do campylobacter hay gặp hơn so với do cả salmonella và shigella kết hợp lại. Nhiễm trùng xảy ra quanh năm, tuy nhiên tỷ lệ mắc cao nhất vào mùa hè và đầu thu. Mọi lứa tuổi đều bị nhiễm, tuy vậy tỷ lệ mắc đối với C.jejuni cao nhất ở trẻ em nhỏ tuổi và người lớn trẻ tuổi còn đối với C.fetus thì cao nhất ở nhóm có tuổi và nhỏ tuổi. Nhiễm trùng toàn thân do C.fetus (và cả các chủng khác của campylobacter) chủ yếu gặp ở người bị tổn hại miễn dịch. Những người có nguy cơ cao gồm AIDS, giảm gama globulin - huyết, bị khối u, bệnh gan, đái tháo đường và bệnh vữa xơ động mạch lan tỏa, phụ nữ có thai. Tuy nhiên, người bề ngoài khỏe mạnh, không có thai đôi khi cũng bị nhiễm campylobacter - huyết nhất thời.

Ở các nước phát triển, C.jejuni gây nhiễm trùng thành dịch địa phương, với tỷ lệ mắc cao nhất ở trẻ nhỏ (2 tuổi). Tỷ lệ mắc giảm dần theo tuổi và làm tỷ lệ bệnh thành tỷ lệ nhiễm. Điều này gợi ý rằng sự tiếp xúc thường xuyên với C.jejuni dẫn đến tạo được miễn dịch.

BỆNH HỌC VÀ BỆNH SINH. Nhiễu nhiễm trùng do C.jejuni biểu hiện dưới lâm sàng, đặc biệt ở những người có miễn dịch. Hầu hết bệnh xảy ra trong vòng 2 - 4 ngày (giao động từ 1 đến 7 ngày) từ khi tiếp xúc vi khuẩn trong thực phẩm hay nước. Các vị trí mô dễ bị thương gồm hồi tràng, manh tràng và đại tràng. Sinh thiết cho thấy phản ứng viêm không đặc hiệu cấp tính kèm tăng bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân và bạch cầu ưa acid ở lớp lamina propria, đồng thời có tổn thương biểu mô, gồm mất chất nhầy, thoái hóa hạch tại chỗ và áp xe các vách ruột. Sinh thiết có thể tìm thấy bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng, nhưng bệnh viêm mạn tính "vô căn" này chỉ được chẩn đoán khi có viêm đại tràng nhiễm khuẩn, và các dấu hiệu điển

https://tieulun.hopto.org

hình chứng tỏ do campylobacter đã được loại trừ.

Tỷ lệ cao nhiễm trùng do C.jejuni và tính nghiêm trọng cũng như tính tái phát ở bệnh nhân giảm gammaglobulin - huyết gợi ý rằng kháng thể có ý nghĩa bảo vệ quan trọng. Sinh bệnh học của bệnh còn chưa rõ ràng. Tính di động và kết dính của một chủng đến mô của vật chủ đến thể hiện bệnh thường bị nhưng độc tố ruột điển hình và độc tố tế bào (dù đã được nói tới) đều tỏ ra không có vai trò gây tổn thương mô hay gây ra bệnh. Tài liệu về đáp ứng của mô rõ rệt và đôi khi có tình trạng nhiễm C.jejuni - huyết chứng tỏ rằng có thể xảy ra xâm nhập mô nhưng vấn đề này vẫn chưa được lý giải thỏa đáng.

Sinh bệnh học của nhiễm khuẩn do C.fetus được xác định rõ hơn. Rõ ràng là mọi C.fetus phân lập được trên lâm sàng có được một cấu trúc giống vỏ dạng gần giống protein (lớp S) làm cho vi khuẩn chịu được sự tiêu diệt của chất trung gian bổ thể và sự opsonin hóa. Kết qủa là C.fetus có thể bị nhiễm trong máu ngoài đường ruột và có thể có các vị trí toàn thân. Khả năng vi khuẩn có thể có các protein lớp S, một hiện tượng tạo ra khả năng biến đổi kháng nguyên, có thể góp phần làm mạn tính bệnh và tỷ lệ tái mắc cao ở những người bị tổn hại về miễn dịch.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Biểu hiện lâm sàng do các chủng campylobacter gây bệnh đường ruột thể hiện nhận biết được. Thường thời kỳ tiền triệu với sốt, đau đầu, đau cơ, và/hoặc mệt mỏi trong vòng 12 đến 48 giờ trước khi xuất hiện các triệu chứng tiêu chảy. Triệu chứng hay gặp nhất của giai đoạn ruột là tiêu chảy, đau bụng và sốt. Mức độ tiêu chảy biến đổi từ mức phân lỏng đi vài lần đến mức phân nhầy máu. Hầu hết bệnh nhân đến y tế khám đều bị đi ngoài 10 lần hoặc hơn. Đau bụng thường có các đợt quặn rút và có thể là triệu chứng chủ yếu nổi lên. Đau thường lan tỏa toàn bụng nhưng cũng có thể khu trú. Nhiễm trùng do C.jejuni có thể gây giả viêm ruột thừa. Sốt có thể là biểu hiện sớm duy nhất của nhiễm trùng do C.jejuni, tình trạng này giống giai đoạn sớm của thương hàn. Sốt ở trẻ nhỏ có thể gây co giật. Viêm ruột do campylobacter thường tự khỏi, tuy nhiên các triệu chứng còn dai dẳng trong 1 tuần ở 10 - 20% bệnh nhân đến y tế thăm khám, bệnh giảm đi ở 5 - 10% bệnh nhân mà không cần điều trị.

C.fetus có thể gây bệnh tiêu chảy tương tự C.jejuni, đặc biệt ở những người có miễn dịch không bị tổn hại hoặc có thể gây tiêu chảy gián đoạn hay đau bụng không đặc hiệu không có dấu hiệu khu trú. Biến chứng là hãn hữu và kết qủa bệnh khỏi. C.fetus còn có thể gây bệnh toàn thân có sốt tái phát kéo dài (có sốt rét run và đau cơ) mà không tìm được nguồn bệnh tiên phát, biểu hiện kiểu này đặc biệt hay gặp ở người bị tổn hại miễn dịch. Khu trú thứ phát ở một cơ quan (gồm màng não, não, xương, đường tiểu và mô mềm) là biến chứng rất ít gặp. Nhiễm trùng do C.fetus có tính hướng mạch máu nên có thể bị viêm nội tâm mạc, phình động mạch do nấm và viêm tắc tĩnh mạch nhiễm trùng. Nhiễm trùng trong thời kỳ thai nghén thường gây chết thai.

BIẾN CHỨNG. Nhiễm khuẩn huyết hiếm khi gặp, chủ yếu phát sinh ở những người bị tổn hại miễn dịch và ở các lứa tuổi nhỏ hoặc tuổi già. Ba hình thái bệnh ngoài đường ruột được ghi nhận là: (1) Nhiễm khuẩn huyết thoáng qua ở người không tổn hại miễn dịch kèm viêm ruột. Tiến triển lành tính và không cần điều trị đặc hiệu. (2) Nhiễm khuẩn huyết kéo dài hay nhiễm trùng khu trú ở người có miễn dịch bình thường. Nhiễm trùng huyết là do viêm ruột và bệnh nhân đáp ứng tốt với liệu pháp diệt khuẩn. (3) Nhiễm khuẩn huyết kéo dài và nhiễm trùng khu trú ở người bị tổn hại miễn dịch. Có thể không có viêm ruột. Có thể cần dùng kéo dài liệu pháp chống vi khuẩn để hạn chế hoặc chữa khỏi nhiễm trùng.

Nhiễm trùng do campylobacter ở người bị AIDS hoặc giảm gama globulin-huyết có thể sẽ nặng, dai dẳng và ở ngoài đường ruột. Thường giảm sau một đợt điều trị. Bệnh nhân bị giảm gama globulin-huyết có thể sẽ bị viêm xương-tủy xương và có ban dạng viêm quầng.

Biến chứng tại chỗ của nhiễm trùng gồm viêm túi mật, viêm tụy và viêm bàng quang; biến chứng xa gồm viêm màng não, viêm nội tâm mạc, viêm khớp, viêm phúc mạc hoặc xảy thai do nhiễm trùng, các biến chứng này đều hiếm gặp, viêm gan, viêm thận kẽ và hội chứng tan máu - ure huyết đôi khi là biến chứng của nhiễm trùng cấp. Viêm khớp phản ứng và các biến chứng về khớp có thể phát sinh sau nhiễm trùng vài tuần, đặc biệt ở người bị nhiễm HLA-B27 phenotyp. Hiếm gặp hội chứng Guillain-

https://tieulun.hopto.org

Barré sau nhiễm trùng Campylobacter (với tỷ lệ 1 trên 1000 - 2000 trường hợp). Tuy nhiên do tỷ lệ mắc của bệnh do campylobacter cao nên hiện nay nhiễm trùng do campylobacter được đánh giá là có thể gây 10 - 30% các trường hợp bị hội chứng Guillain - Barré.

XÉT NGHIỆM LABÔ. Ở bệnh nhân nhiễm trùng campylobacter, đếm bạch cầu trong máu ngoại vi sẽ phản ánh mức độ nghiêm trọng của qúa trình viêm. Tuy thế, ở Hoa Kỳ hầu hết các bệnh nhân có bạch cầu hoặc hồng cầu trong phân, phiến đàn phân nên được nhuộm Gram hoặc Wright và làm cho mọi đối tượng nghi ngờ. Chẩn đoán viêm ruột do campylobacter dựa vào đặc điểm hình thái học đặc trưng dạng phảy khuẩn của nó khi soi hiển vi phân trực tiếp hoặc nhuộm Gram (hoặc soi sử dụng trường tối để nhận dạng tính di động đặc trưng "như mũi tên") hay phân lập được vi khuẩn từ nuôi cấy phân. Xác định chẩn đoán dựa vào nhận biết vi khuẩn phân lập được từ nuôi cấy phân, máu và các vị trí khác. Do các chủng của campylobacter khó tính nên nó chỉ phân lập được khi có môi trường chọn lọc hoặc kỹ thuật chọn lọc. Nếu không có thì không nên phân lập campylobacter. Vi khuẩn có mặt bao giờ cũng chứng tỏ có nhiễm trùng, có một giải đoạn ngắn sau khỏi bệnh vẫn mang vi khuẩn trong phân và không phải là hội sinh. Trái lại, C.sputorum và các vi khuẩn tương tự lại tìm thấy trong khoang miệng và sống cộng sinh mà không hề có dấu hiệu bệnh tật nào.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Các triệu chứng của viêm ruột do campylobacter là không thường gặp đủ để phân biệt bệnh với bệnh do *Salmonella, Shigella* hay *Yersinia*. Sự phối hợp sốt với có bạch cầu hoặc hồng cầu trong phân chứng tỏ có tiêu chảy có viêm và chẩn đoán xác định dựa vào nuôi cấy. Tương tự, bệnh do campylobacter ngoài ruột được chẩn đoán bằng nuôi cấy. Nhiễm trùng do campylobacter nên được nghĩ đến khi bị sảy thai nhiễm trùng và nghi là do C.fetus, đặc biệt khi có viêm tắc tĩnh mạch nhiễm trùng. Điều quan trọng cần nhắc lại là viêm ruột do campylobacter có thể giống viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn và rằng viêm ruột do campylobacter gặp nhiều hơn rất nhiều so với các loại khác (đặc biệt ở người lớn trẻ tuổi) và sinh thiết có thể không phân biệt được trong số các viêm ruột. Do đó chẩn đoán bệnh viêm ruột chỉ nên khi nhiễm campylobacter đã được loại trừ, đặc biệt nếu người bệnh có tiền sử đi du lịch nước ngoài về, có tiếp xúc chặt chẽ với súc vật nuôi trong nhà, suy giảm miễn dịch hoặc thuộc nhóm có nguy cơ cao khi truyền.

ĐIỀU TRỊ. Thay thế dịch và điện giải là nội dung trung tâm của các bệnh tiêu chảy, Dù trong số bệnh nhân đến y tế chỉ một nửa có viêm ruột do campylobacter nhưng chỉ dưới một nửa là đỡ do điều trị bằng thuốc chống vi khuẩn đặc hiệu. Chỉ định điều trị này gồm sốt cao, phân máu, tiêu chảy nặng, kéo dài trên 1 tuần và các triệu chứng nặng thêm. Đợt điều trị 5 - 7 ngày bằng erythromycin (250 mg uống 4 lần/ngày hoặc 30 - 50 mg/kg/ngày chia nhiều lần đối với trẻ em) là cách điều trị lựa chọn. Mặc dù chưa được thử nghiệm lâm sàng nhưng in vitro độ nhậy của campylobacter với các macrolid như clarithromycin và azithromycin cho thấy rằng dùng các thuốc này là có lợi. Có thể thay đổi chế độ điều trị đối với người lớn bằng ciprofloxacin (500 mg uống hai lần mỗi ngày) trong 5 - 7 ngày. Các cách lựa chọn khác gồm tetracyclin, norfloxacin, furazolidone. Không nên dùng các thuốc chống nhu động vì là những thuốc có thể kéo dài các triệu chứng và có liên quan đến tử vong.

Đối với nhiễm trùng toàn thân, nên thử điều trị theo kinh nghiệm bằng một thuộc nhóm aminoglycoside như gentamycin, một thuốc nhóm cephalosporin thế hệ ba như cefotaxime hoặc chloramphenicol, nhưng phải thử độ nhạy kháng sinh. Đối với những người bị tổn hại miễn dịch bị nhiễm trùng toàn thân do C.fetus thường cần phải điều trị kéo dài.

TIÊN LƯỢNG. Hầu như tất cả bệnh nhân bị viêm ruột do campylobacter đều khỏi bệnh hoàn toàn, kể cả được điều trị diệt vi khuẩn hoặc không. Do đó có lẽ góp phần làm tử vong rất ít. Như đã trình bày trên, đôi khi có bệnh nhân bị viêm khớp phản ứng hoặc hội chứng Guillain-Barré. Nhiễm trùng toàn thân do C.fetus nguy hiểm hơn rất nhiều, phản ánh ở tỷ lệ tử vong cao hơn ở những người bị nhiễm. Tiên lượng bệnh tùy thuộc vào điều trị thỏa đáng bắt đầu nhanh chóng. Những người có miễn dịch bình thường thường sống sót sau nhiễm trùng do C.fetus mà không có biến chứng.

https://tieulun.hopto.org

47. BỆNH TẢ

ĐỊNH NGHĨA. Tả là một bệnh ỉa chảy cấp tính do *Vibrio cholerae,* một vi khuẩn gram âm hình que cong, rất di động gây nên, và nó có thể gây hậu quả mất nước tiến triển nhanh và nặng và chết sau vài giờ nếu không được điều trị nhanh chóng. Còn như hậu quả của "tả nặng" thì lại là một bệnh lý đáng sợ hơn nhiều, đặc biệt là khi xảy ra trong các vụ dịch hoặc những vụ đại dịch trên toàn thế giới có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao.

NGUYÊN NHÂN VÀ DỊCH TỄ HỌC. V.cholerea là một họ của các vi khuẩn được xếp loại dựa trên cơ sở kháng nguyên thân 0. Nguyên nhân chủ yếu của bệnh tả lâm sàng là phụ thuộc vào kháng nguyên 0 nhóm I (0-I) và phân biệt được nó với hơn 70 thành viên khác của Vibio. Cholerae là những phẩy khuẩn không có 01. Trong một số tác nhân gây ỉa chảy gần đây thì rất hiếm do loại tả nặng này. Có 8 chủng Vibrio khác được xác định trong đó có *V.parahemolyticus, V.fluvialis, V.hollisae và V.mimicus* cũng gây ỉa chảy ở người (V.cholerae hiện có hai typ sinh học, typ cổ điển và Eltor mà chúng được phân biệt dựa trện cơ sở một số đặc tính khác nhau như là độ nhạy thực tế và khả năng sản xuất hemolysin. Cả hai typ sinh học có thể tách biệt ra được bằng typ huyết thanh Inaba và Ogawa là những chỉ điểm huyết thanh học trong nghiên cứu dịch tế học thực địa.

Quê hương của bệnh tả là ở vùng châu thổ Ganges thuộc bán đảo Ấn Độ, nhưng kể từ năm 1917 thì đã có 7 vụ đại dịch thế giới xảy ra, nếu như vụ dịch thứ sáu mới chỉ lướt qua New york và Massachusate thì vụ dịch cuối cùng đã tràn tới Hoa kỳ vào năm 1911. Trong thập kỷ vừa qua, nhiễm trùng có tính chất dịch rải rác được nhận dạng dọc theo bờ vịnh ở Lowisiane và Texas, do ăn phải sò huyết bị nhiễm loại phẩy khuẩn tả sống tự do. Cũng đã có những vụ dịch nhỏ xảy ra ở những vùng khai thác dầu ngoài khơi do dùng thức uống bị nhiễm tả. Ở miền nam Ấn Độ, cái nôi của bệnh tả thế giới, đường lây truyền phân - nước từ một người bị nhiễm là phương thức truyền bệnh phổ biến nhất song sự nhiễm bệnh qua đường thức ăn có thể góp phần vào sự lây lan trong gia đình. Liều gây nhiễm tương đối cao nhưng liều này giảm đi rõ ở các đối tượng có tình trạng giảm chlorhydric hoặc khi mà pH dạ dày bị trung hòa trong bữa ăn. Trong những vùng dịch tả nổi bật là một bệnh lý nhi khoa, nhưng nó ảnh hưởng đến trẻ em và người lớn như nhau khi vi khuẩn mới xâm nhập vào trong quần thể. Tính chất theo mùa của tả trong những vùng có dịch chưa được giải thích đầy đủ, nhưng có thể là có liên quan đến những điều kiện môi trường mà có ảnh hưởng đến việc tăng sinh của phẩy khuẩn hoặc là những thay đổi về mùa làm ảnh hưởng đến thói quen dùng nước. Nhiễm trùng không triệu chứng thường gặp và phổ biến đối với chủng tả Eltor hơn. Trẻ nhỏ dưới hai tuổi ít có xu hướng mắc tả nặng trong những vùng có dịch, có thể là do miễn dịch thụ động một phần có trong sữa mẹ. Với những lý do chưa giải thích được, tình trạng nhóm máu liên quan đến khả năng mắc tả một cách có ý nghĩa, mà với nhóm máu 0 là có nguy cơ cao nhất và nhóm A, B có nguy cơ thấp hơn.

BỆNH SINH. Khi vi khuẩn bị nuốt vào và được an toàn khi đi qua dạ dày, thì nó định cư tại phần trên ruột non. Có một số chất dịch của vi khuẩn có thể đóng vai trò trung gian cho hiện tượng này. Một khi đã định cư chắc rồi, vi khuẩn sản xuất protein độc tố tả (ĐTT) chất chính gây nên tiêu chảy phân nước trong tả. ĐTT gắn vào các chất đặc hiệu glycolipid ở các tế bào thượng bì hồng tràng, đặc hiệu với ganglioside GM1 bằng cơ chế xác nhận đường đặc hiệu, ĐTT là một enzym vận chuyển ADPriboza từ nicotine adenine dinucleotide (NAD) đến một protein đích ở trong hệ thống enzym adenyla vòng của các tế bào thượng bì ruột. Protein G này là thành phần điều hòa gắn GTP của adenylat cyclase, nó tăng cường điều hòa vĩnh viễn đơn vị xúc tác men vòng khi AĐP bị ribosylate hóa, kết quả sản xuất ra AMP vòng với số lượng lớn. Ngược lại, quá trình này làm thay đổi sự vận chuyển Na và Cl ở cả các nhung mao hấp thu Na và các tế bào tuyến bài tiết Cl, gây tình trạng tích tụ NaCl trong lòng ruột. Vì rằng sau đó sẽ có hiện tượng vận chuyển thụ động để duy trì nồng độ thẩm thấu, dịch đẳng tương tích tụ lại trong lòng ruột, và khi thể tích dịch vượt quá dung dịch tích chứa của ruột để tái hấp thu thì quá trình tiêu chảy xảy ra. Mất nước, dẫn đến sốc, mất kiềm dẫn đến tình trạng nhiễm toan, và cứ tiến triển lên nếu không bồi phụ lại lượng dịch và điện

https://tieulun.hopto.org

giải đã mất này một cách thích đáng.

Bản chất của vấn đề miễn dịch đối với tả chưa được hiểu rõ nhưng dường như là khả năng kháng khuẩn sơ phát là ở tại chính các niêm mạc và ít lan rộng hơn, nó có liên quan với kháng thể kháng độc tố do IgA tiết ra. Kháng thể huyết thanh đóng vai trò là một chỉ điểm cho tình trạng có tiền sử tiếp xúc hơn là dùng để chỉ định phòng bệnh.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Sau thời gian ủ bệnh 24 đến 48 giờ bệnh bắt đầu bằng triệu chứng khởi phát đột ngột là ỉa chảy phân nước không có đau và mất thể tích rất nhanh chóng và thường xảy ra rất nhanh sau khi nôn. Trong tả nặng, lượng nước mất của người lớn có thể đến 1lít/giờ và trẻ em là 10ml/kg/giờ trong 24 giờ đầu nếu không hồi phục kịp, tình trạng mất dịch có thể gây thiếu hụt thể tích tuần hoàn đến mức tử vong. Thường thì không sốt nhưng có thể có co rút cơ xảy ra sau đó do thiếu hụt Kali. Phân có một diện mạo đặc trưng, là một chất dịch đục nhẹ, xám, không có màu mật có lốm đốm nhầy và một mùi hôi hơi ngọt. Các triệu chứng lâm sàng song song với tình trạng giảm thể tích, triệu chứng khát xuất hiện khi mất khoảng 3-5% cân nặng, hạ huyết áp tư thế, suy kiệt, nhịp tim nhanh, độ căng dạ giảm khi mất 5 - 8% và vô niệu, mạch yếu hoặc không bắt được, mắt trũng (và ở trẻ nhũ nhi) thóp lõm, da nhăn nhúm ("bàn tay thợ giặt"), tình trạng ngủ lịm tiến triển đến hôn mê khi lượng dịch mất hơn 10% cân nặng của cơ thể bình thường. Khi các biểu hiện lâm sàng của tình trạng giảm thể tích đã được điều trị bằng bù dịch và nước thì tiến triển bệnh hầu hết là tự khỏi sau vài ngày, và các biến chứng như suy thận cấp do hoại tử ống thận có thể được ngăn chặn.

Các dữ liệu cận lâm sàng cho thấy có hiện tượng tăng hematocrit ở các bệnh nhân không thiếu máu, bạch cầu trung tính tăng nhẹ; tăng BUN và creatinin phù hợp với tình trạng tăng ni tơ máu trước thận, Na^+, Cl^- và K^+ bình thường, bicacbonat giảm rõ rệt (<15 mmol/l) và tăng khoảng trống anion (anion gap) do tăng cùng lúc lactate, protein và phosphat trong huyết thanh. pH máu động mạch thường là thấp khi đo (khoảng 7,2)

CHẨN ĐOÁN. Những nghi ngờ trên lâm sàng về tả có thể chứng minh được bằng cách xác định có vi khuẩn trong phân. Với những kỹ thuật nền kinh nghiệm bằng kính hiển vi nền đen có thể phát hiện được vi khuẩn trực tiếp trong mẫu phân tươi và thậm chí có thể cho biết typ huyết thanh bằng cách bất động vi khuẩn bằng kháng huyết thanh đặc hiệu Inaba hoặc Ogawa. Môi trường nuôi cấy chọn lọc tốt nhất là thạch muối - đường mật - citrate - thiosulfate (TCBS), trên môi trường này các vi khuẩn mọc thành cụm vàng phẳng - Trong những vùng có dịch đặc tính sinh hóa ít cần song nó lại có giá trị ở những nơi phân lập được V.cholerae không nhiều - Các test sinh hóa chuẩn sẽ đáp ứng đủ đối với họ enterobacteria. Tất cả các phẩy khuẩn đều có phản ứng oxydase dương tính và V.cholerae có thể phân biệt được với một loại V.mimicus khác giống nó nhờ vào khả năng lên men đường sucrose của tả. Mẫu lấy có thể lưu lại được muộn, người ta khuyến nghị việc dùng môi trường vật chuyển Caedy - Blair và/hoặc cũng có thể dùng môi trường giàu nước peptone - kiềm.

ĐIỀU TRỊ. Tả điều trị đơn giản, chỉ cần hồi phục dịch điện giải và kiềm đầy đủ và nhanh chóng. Tỷ lệ tử vong thường là dưới 1%. Đã có những bằng chứng có tính thuyết phục là dịch có thể được cho theo đường uống, sử dụng cơ chế vận chuyển đồng thời Na-gluocose để vận chuyển. Na^+ qua niêm mạc ruột cùng với một phân tử được vận chuyển chủ động như là glucose. Vì lượng Na^+ mất qua phân lớn nên Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã khuyến nghị trong dịch có chứa 90 mmol/l Na^+ (bảng 47-1). Lượng Na^+ này cao hơn lượng Na^+ cần thiết trong các trường hợp ỉa chảy khác nhưng loại dịch này an toàn nếu dùng xen kẽ với các loại dịch không có Na^+ như là sữa mẹ hoặc nước. Với mục đích để đơn giản, WHO khuyên sử dụng loại dịch đơn thuần này để thay cho các công thức nhiều thành phần khác được thiết kế cho các căn nguyên khác nhau. Vì tình trạng toan hóa nặng gặp phổ biến trong các bệnh nhân mất nước nặng (pH < 7,2) nên loại dịch có 50% nước đẳng trương cộng thêm bicacbonat (44 mmol/l) là loại dịch được ưa dùng để truyền tĩnh mạch. Với những bệnh nhân mất nước nặng toàn bộ lượng dịch thiếu hụt (thường ước tính là bằng 10% trọng lượng cơ thể) cơ thể được phục hồi an toàn bằng đường tĩnh mạch trong vòng 4 giờ đầu sau khi nhập viện. Một nửa lượng dịch này có thể cho trong 1 giờ đầu. Sau đó, điều trị bằng đường uống có thể bắt đầu để duy trì thăng bằng dịch và lượng nhập ngang với lượng xuất. Tuy nhiên, với những bệnh nhân vẫn còn tiếp tục ỉa chảy với số lượng lớn có thể cần phải truyền tĩnh mạch kéo dài để duy trì tình trạng thể tích tuần hoàn đầy đủ cho đến khi

https://tieulun.hopto.org

cầm ỉa. Có thể biểu hiện giảm kali máu nặng, nhưng có thể bù lại kali được bằng truyền hoặc uống. Nếu không đủ nhân viên y tế để giám sát diễn biến của bệnh nhân thì bù dịch bằng đường uống là an toàn và được điều hòa hết sức sinh lý thông qua triệu chứng khác và xuất lượng nước tiểu.

Bảng 47-1 Các dịch bồi phụ nước bằng đường uống được Tổ chức y tế thế giới khuyến nghị.

Thành phần	Nồng độ mmol/l		
	Kiềm bicácbonate	Kiềm citrate	Siêu* ORS
Natri	90	90	90
Kali	20	20	20
Clorua	80	80	80
Citrate	-	10	-
Bicarbonate	30	-	30
Glucose	111	111	111
Glycine	-	-	111(+)

* Siêu - ORS nghĩa là sử dụng dung dịch có chứa hai chất đường vận chuyển chủ động đồng thời qua niêm mạc ruột cùng với natri như là glucose và glycine.

+ Ở nước đang phát triển, dùng 30 - 50g bột gạo thay cho glucose là một nguồn oligosaccharid chuỗi ngắn không đắt, cung cấp cho quá trình vận chuyển đồng thời cùng với Natri thuận tiện mà lại không làm tăng áp lực thẩm thấu, hơn nữa ORS chế với gạo có vẻ như cung cấp thêm về dung dịch hơn là ORS chuẩn và có thể làm giảm lượng dịch thực thấy ở các loại ORS thông thường.

Sử dụng kháng sinh mà các vi khuẩn nhạy cảm sẽ làm giảm thời gian và số lượng dịch mất và vi khuẩn hết trong phân nhanh hơn, nhưng không cần thiết phải đạt mục đích khỏi hoàn toàn. Tetracyefine có hiệu quả song lại không được khuyến nghị dùng cho trẻ dưới 8 tuổi vì có tác dụng phụ lên xương và phát triển răng. Các kháng sinh khác gồm chloramphenicol, trimethoprim - sulfamethoxazol, và ampicillin cũng có hiệu quả.

KIỂM SOÁT. Trong những vụ dịch, điều lưu ý trước tiên là cần phải xác định các trường hợp tiếp xúc và điều trị những người mang mầm bệnh còn trong thời kỳ ủ bệnh. Sau đến cần nghiên cứu về dịch tễ học để thấy được các phương thức lan truyền để giúp vạch vỡ chiến lược kiểm soát bệnh tình nhất. Cùng lúc đó việc triển khai ngay các trung tâm bồi phụ nước là cần thiết để làm giảm tỷ lệ tử vong. Vai trò của vaccin tả chết chưa rõ ràng lắm.

PHÒNG BỆNH. Cung cấp đủ nước an toàn, các phương tiện xử lý phân vệ sinh, tình trạng dinh dưỡng được cải thiện, và chú ý đến việc chế biến và bảo quản thức ăn trong gia đình có thể đã làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tả có ý nghĩa rồi. Người ta đã quan tâm nhiều đến việc phát triển vaccin tả trong hai thập kỷ qua, trọng tâm đặc biệt vào việc dùng chủng vaccin tả sống bằng đường uống. Vaccin tả chết theo truyền thống gồm ở mũi tiêm có 5 tỷ Vibrio chết, có thể tạo khả năng bảo vệ chút ít cho các đối tượng không có miễn dịch tuy rằng có gây ra những tác dụng phụ đã dự đoán trước gồm đau tại chỗ, mệt mỏi và sốt. Một thăm dò mới là cho uống các tế bào của vi khuẩn bị giết cùng với liều thấp độc tố B đã cho những kết quả hứa hẹn. Trong những thử nghiệm ở Bangladesh, sau 4 tháng dùng thì loại vaccin được kết hợp đã bảo vệ được 85% so với 58% của loại vaccin vi khuẩn chết hoàn toàn. Tuy nhiên, lợi ích của việc thêm liều thấp độc tố B không còn nữa sau 8 tháng và vào cuối năm thứ nhất thì khả năng bảo vệ của hai loại vaccin bằng nhau (khoảng chừng 60%). Tăng cho uống lượng vi khuẩn chết cũng có thể tăng hiệu quả bảo vệ. Cho đến khi loại vaccin này hoặc một loại khác nữa có sẵn, thì vaccin tả ngoài đường uống được khuyến nghị không dùng cho những người Mỹ đi đến vùng có dịch tả trừ khi nước có dịch yêu cầu. Vệ sinh cẩn thận và chú ý đến thói quen ăn uống để làm giảm khả năng gặp phải vi khuẩn đã được khuyến cáo.

48. BỆNH DO BRUCELLA

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh do Brucella là một bệnh nhiễm trùng do trực khuẩn thuộc giống brucella gây nên. Nhiễm khuẩn ở người là do hậu quả tiếp xúc nghề nghiệp với súc vật bị nhiễm vi khuẩn hoặc do ăn uống phải sữa, sản phẩm sữa hoặc mô bị nhiễm khuẩn. Các triệu chứng của bệnh do Brucella thường không đặc hiệu và gồm sốt, khó chịu và sụt cân, thường không có các dấu hiệu thực thể.

https://tieulun.hopto.org

NGUYÊN NHÂN. Có 4 chủng Brucella gây nhiễm trùng ở người. Chủng gây bệnh nhiều nhất là *B.Melitensis,* sau đó là *B.Suis, B.abortus* và *B.canis.* Mỗi một trong nhóm các chủng này có xu hướng gây nhiễm trùng ở một loại vật chủ đặc hiệu (B.Melitensis ở loài cừu và dê) B.Suis ở lợn, B.Abortus ở bò, và B.Canis ở chó), có tình trạng nhiễm trùng chéo giữa các chủng xảy ra (nghĩa là B. abortus ở cừu), và các động vật khác có thể bị nhiễm.

Brucella là một loại cầu trực khuẩn gram âm nhỏ, không di động, không có vỏ bọc, không hình thành bào tử. Brucella phát triển tốt nhất ở nhiệt độ 37°C dưới áp lực CO_2 cao và tách biệt được với mỗi chủng khác bằng các kỹ thuật sinh hóa và huyết thanh học.

DỊCH TỄ HỌC. Các động vật mắc bệnh do Brucella cũng thông qua giao cấu hoặc ăn phải sữa hoặc các sản phẩm động vật khác đã bị lây nhiễm. Người bị mắc bệnh sau khi ăn phải các thực phẩm chế biến từ động vật bị lây nhiễm, tiếp xúc Brucella qua da bị sước, qua kết mạc hoặc bị hít phải. Lây truyền giữa người và người hiếm gặp mà nếu có cũng phát bệnh. Trong khi có 500.00 trường hợp mới được báo cáo hàng năm ở trên toàn thế giới thì bệnh lại trở nên hiếm ở Hoa Kỳ với con số ít hơn 200 ca mỗi năm. Tuy nhiên, theo ước tính thì chỉ có khoảng 40 phần trăm số trường hợp được thừa nhận và công bố. Nguyên nhân gây bệnh nhiều nhất ở Hoa Kỳ là B.Abortus và B.Suis và còn B.Melitensis và B.Canis thì hiếm gặp. Ở Hoa Kỳ Brucella chủ yếu là một bệnh nghề nghiệp mà hầu hết các trường hợp xảy ra ở nam giới lứa tuổi đang làm việc như công nhân lò sát sinh, người nông dân bán thịt, các nhân viên thú y cũng có thể bị nhiễm do tai biến tiêm chủng loại vaccin B.Abortus sống giảm độc lực, loại này có thể gây bệnh nhẹ. Trong hầu hết các trường hợp bệnh do Brucella ở Hoa Kỳ do ăn phải thực phẩm, sản phẩm sữa bị lây nhiễm nhập từ các nơi khác (Mehico, các nước Trung Đông, Đông bán cầu và Nam Mỹ).

Trên thế giới, B.Melitensis là nguyên nhân gây bệnh do Brucella thường gặp nhất. Có một sự khác nhau lớn về tỷ lệ mắc hàng năm của bệnh Brucella ở người ở các nước khác nhau, chủ yếu phụ thuộc vào sự lan rộng của bệnh do Brucella ở động vật. Những vùng có tỷ lệ lưu hành bệnh cao nhất là các nước Trung Đông, Châu Á, Trung và Nam Mỹ.

BỆNH SINH VÀ BỆNH HỌC. Sau khi xâm nhập vào cơ thể Brucella bị thực bào bởi các bạch cầu đa nhân và đại thực bào. Một số Brucella bị tiêu diệt nhưng số khác thì nhân lên trong các tế bào. Một số brucella bị tiêu diệt nhưng số khác thì nhân lên trong các tế bào này và phá hủy chúng. Các vi khuẩn lan tràn theo đường bạch huyết đến các hạch vùng và nếu không được giữ lại thì chúng đi vào dòng máu. Nhiễm khuẩn huyết có thể gây ra những ổ vi khuẩn trong các tế bào của hệ liên võng nội mô, ở gan, lách và tủy xương và các cơ quan khác như thận. Brucella nằm bên trong các tế bào thực bào (như hệ thống lưới nội mô và các đại thực bào mô) được bảo vệ chống lại kháng sinh và nhiều kháng thể.

Phản ứng của các mô với brucella là sự hình thành các u hạt có chứa các tế bào thượng bì, tế bào khổng lồ, tế bào lympho và tương bào. B.Abortus thường gây bệnh nhẹ có u hạt không bị bã đậu hóa ở gan và các tổ chức lưới nội mô khác. B.Suis gây bệnh trầm trọng hơn, có biến chứng mủ tại chỗ và có thể bã đậu hóa u hạt. B.Melitensis gây ra bệnh cảnh cấp tính trầm trọng nhất với các triệu chứng có thể gây tàn phế. B.Canis gây bệnh nhẹ gần giống như B.Abortus. Các đại thực bào đã được hoạt hóa có thể tiêu diệt Brucella và có lẽ đây là cơ chế khỏi bệnh tự nhiên và có khả năng miễn dịch. U hạt trong bệnh Brucella cuối cùng xơ hóa và thường vôi hóa.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Bệnh do Brucella có thể không có triệu chứng mà chỉ có bằng chứng nhiễm trùng bằng xét nghiệm huyết thanh học. Trẻ em là đặc biệt có xu hướng nhiễm trùng hạ lâm sàng. Có thể chia bệnh do Brucella có triệu chứng lâm sàng thành các thể: bệnh cấp tính, bệnh khu trú và bệnh mạn tính.

Brucella cấp. Thời gian ủ bệnh của Brucella cấp thường giao động từ 7 đến 21 ngày, nhưng có thể kéo dài hàng tháng.

Thời kỳ khởi phát thường tiềm ẩn bằng sốt nhẹ và không có đau khu trú. Các biểu hiện trội lên thường là khó chịu, yếu, mệt mỏi, đau đầu, đau lưng, đau cổ và sụt cân. Nhiễm trùng B.Melitensis thời kỳ khởi phát có thể cấp tính với sốt cao.

Trường hợp điển hình thì bệnh có rất nhiều biến

https://tieulun.hopto.org

chứng nhưng lại nghèo nàn về dấu hiệu thực thể. Khi các dấu hiệu thực thể xảy ra, thì các biểu hiện chính là lách to (chiếm tỷ lệ 10-20% số bệnh nhân), phản ứng hạch (15% tổng số bệnh nhân) và gan to (dưới 10%)

Brucella khu trú. Bệnh khu trú có thể xảy ra ở bất kỳ một vị trí giải phẫu nào, nhưng viêm tủy xương, áp xe lách, nhiễm trùng đường tiết niệu sinh dục, bệnh phổi và viêm nội tâm mạc phổ biến hơn. Viêm tủy xương thường xảy ra ở đốt sống và ở vùng thắt lưng cùng là vị trí thường gặp nhất. Có tình trạng nhiễm trùng ở khoảng đĩa đệm liên quan với cả hai đốt sống kế cận.

Chụp cắt lớp xương chẩn đoán dương tính được sớm tiến hành sau khi chụp X quang xương thấy có bằng chứng loãng xương, mòn phía trước đốt sống, hình thành các chồi xương hình "mỏ vẹt". Viêm khớp ít phổ biến hơn viêm xương tủy sống và liên quan đến đầu gối. Áp xe lách có thể xảy ra và kết quả gây nên những vùng vôi hóa. Đã ghi nhận được tình trạng viêm màng-thừng tinh và thường ít có biểu hiện nhiễm trùng thận hoặc tuyến tiền liệt rõ ràng trên lâm sàng. Các biến chứng thần kinh thì không phổ biến và gồm viêm não màng não, viêm tủy, viêm thần kinh vận động, bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Tràn dịch màng phổi và viêm phổi là những biểu hiện đôi khi cũng gặp.

Viêm nội tâm mạc là nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất ở những bệnh nhân bị Brucella. Nam giới chiếm ưu thế và vị trí thường gặp nhất là van động mạch chủ với khởi phát bệnh không đau mà kết quả là phồng và loét sùi van và thường kèm theo suy tim xung huyết và tắc động mạch với tỷ lệ cao, và để thành công trong điều trị thường cần phải thay thế van và kháng sinh trị liệu tích cực.

Brucella mạn tính. Brucella mạn tính được định nghĩa là tình trạng suy yếu thể chất kéo dài hơn một tháng sau kỳ khởi phát bệnh do brucella. Các biểu hiện bị lẫn lộn gồm: bệnh nhân bị mắc bệnh lại mà có hoặc không có nhiễm trùng khu trú, cũng như những người đó không có dấu hiệu chỉ điểm nhiễm trùng (nghĩa là không sốt) và chẳng có bằng chứng gì chứng tỏ bệnh do brucella đang hoạt tính (huyết thanh học hoặc nuôi cấy). Trong khi trước đó rõ ràng là có mắc brucella vì vậy mà nghi ngờ lần sau là bệnh brucella đang hoạt động. Những phàn nàn của bệnh nhân vè mệt mỏi và suy nhược là triệu chứng mang tính cơ năng nhiều hơn.

Một biến chứng không thường gặp xảy ra ở những người làm thú y khi bói rau thai ở các động vật bị nhiễm bệnh gồm sần, mảng hồng ban hay ban đỏ cố định ở bàn tay và cánh tay được coi như là một phản ứng quá mẫn với các kháng nguyên của Brucella.

CHẨN ĐOÁN. Bệnh do Brucella là một bệnh tương đối hiếm, và lại có nhiều bệnh phổ biến mà có thể có những biểu hiện giống với những biểu hiện thường gặp nhất của bệnh (nghĩa là sốt không có triệu chứng khu trú hoặc dấu hiệu thực thể). Trong số đó gồm nhiễm trùng tăng bạch cầu đơn nhân, bệnh toxoplasma, lao, viêm gan, lupút ban đỏ hệ thống, thương hàn và nhiều bệnh khác. Khi có những nghi ngờ lâm sàng về bệnh do Brucella cần phải quan tâm nhiều hơn đến các đối tượng là nông dân, công nhân lò sát sinh, nhân viên thú y và những người khác có tiếp xúc với thịt hoặc các sản phẩm động vật bị nhiễm bệnh. Hầu hết các xét nghiệm thường qui không có ích gì. Bạch cầu trong máu có thể bình thường hoặc thấp, tốc độ lắng máu cũng có thể bình thường.

Nuôi cấy. Bằng chứng rõ ràng của nhiễm trrùng Brucella là phân lập được Brucella ở bệnh nhân. Tuy nhiên, việc nuôi cấy brucella lại có thể gây nguy hiểm cho nhân viên phòng thí nghiệm. Vì vậy, các mẫu xét nghiệm cần được ghi nhận là "nghi bệnh brucella" và cần phải tiến hành chỉ trong các phòng thí nghiệm có các phương tiện an toàn sinh học cấp 3. Có đến một nửa số bệnh nhân không được điều trị khi tiến hành nghiên cứu diễn biến bệnh sớm có Brucella trong máu khi nuôi cấy trong môi trường nước thịt, đậu tương men trypsin trong vòng một đến ba tuần có thêm 5% đến 10% CO_2. Một cách tối ưu là cần phải sử dụng môi trường trung gian Casteneda (nước thịt đậu tương men trypsin hai pha và môi trường trung gian thạch) và ủ trong bốn tuần. Trong bệnh do Brucella cấp khi cấy máu âm tính thường cấy tủy xương dương tính, cũng có xu hướng dương tính muộn hơn trong diễn biến của bệnh mặc dù đã có dùng thuốc kháng khuẩn. Khi bệnh tiến triển dần, thường ít có nhiễm khuẩn huyết và rồi có thể phân lập được vi khuẩn ở các hạch lympho bị

https://tieulun.hopto.org

bệnh do nhiễm khuẩn hoặc ở các u hạt tại lách, gan và xương. Nhìn chung thì chỉ có khoảng 25% đến 20% các trường hợp bị brucella được xác nhận bằng nuôi cấy. Trong trường hợp brucella khu trú thì cần chẩn đoán sinh thiết và phân lập brucella. Trong phần lớn các trường hợp bị brucella, chẩn đoán dựa trên huyết thanh học.

Huyết thanh học. Thử nghiệm ngưng kết Brucella trong ống chuẩn (STA-standard tube agglutination) hay được sử dụng nhất để chẩn đoán bệnh Brucella. Nó đo được độ kháng thể trực tiếp chủ yếu đối với kháng nguyên lipopolysaccharide của Brucella. Với chuẩn độ ≥ 1:160 được coi là dương tính và xác định là đã có tiếp xúc với vi khuẩn hoặc kháng nguyên Brucella trong quá khứ hoặc hiện tại mà có phản ứng chéo với các chủng của Brucella (test da Brucella, tiêm vaccin tả và nhiễm trùng vibrio cholerae, Francisella tularensis hoặc yersinia enterocolitica). Chuẩn độ kháng thể trong các mẫu huyết thanh cao lên gấp 4 lần hoặc hơn kéo dài trong thời gian một đến bốn tuần một phần cơ bản là vừa mới tiếp xúc với Brucella hoặc kháng nguyên giống như Brucella. Các mẫu xét nghiệm đó cần phải thử trong cùng ngày và trong cùng một phòng thí nghiệm. Khi đo bằng STA, hầu hết các bệnh nhân có chuẩn độ tăng trong 1-2 tuần và để trong ba tuần thì thấy rõ là tất cả các bệnh nhân đều có huyết thanh chuyển đổi. Nếu trên lâm sàng nghi ngờ là Brucella thì cần pha loãng ở mức 1:1280, vì đã có các báo cáo về thử nghiệm âm tính giả do hạn chế kháng thể, với sự hạn chế kháng thể cao ở mức 1:640.

Chuẩn độ STA thực dưới 1:160 là bằng chứng rõ rằng không phải bệnh do Brucella hoạt tính.

Các phương pháp để chẩn đoán huyết thanh học bệnh brucella là dùng kháng nguyên của B.abortus, vì kháng thể B.melitensis và B.suis có phản ứng chéo với B.abortus. Tuy nhiên, kháng thể với B.canis không phản ứng với kháng nguyên của B.abortis, và cần thiết phải tiến hành nghiên cứu huyết thanh học đặc hiệu để phát hiện những kháng thể này.

Chuẩn độ kháng thể IgM cao sớm trong bệnh Brucella (thường là trong tuần đầu của bệnh), đạt ở đỉnh cao trong khoảng 3 tháng và rồi hạ thấp dần. Tuy nhiên, chuẩn độ cao có thể kéo dài hàng năm. Kháng thể IgM xuất hiện sau hai đến ba tuần khởi phát bệnh, đạt đỉnh cao vào khoảng 8 tuần và kéo dài trong khi bệnh vẫn còn đang hoạt tính. Khi khỏi bệnh kháng thể IgM giảm nhanh và thường mất đi trong vòng một năm. Sự kéo dài của kháng thể IgM cho biết bệnh đang tiếp tục ở thời kỳ hoạt tính. Khi tái phát, chuẩn độ của cả IgM và IgG đều tăng lên. Trong thử nghiệm STA dùng 2- Mercaptoetanol (2-ME) để phá hủy hoạt hóa ngưng kết kháng thể IgM và cho phép chỉ đo được kháng thể IgM tăng lên, thì một chuẩn độ đơn thuần ≥ 1:160 trong thử nghiệm 2ME STA là bằng chứng rõ của cả tình trạng nhiễm trùng hiện tại hoặc vừa mới mắc.

Test da Brucella chỉ đánh giá được tình trạng nhiễm trùng trước đây. Vì có thể gây ra sự tăng chuẩn độ kháng thể làm nhầm lẫn kết quả của STA do đó không nên làm test này.

ĐIỀU TRỊ. Sự phối hợp tetracycline 30mg/kg/ngày, uống chia đều 4 lần trong ngày trong 3 đến 6 tuần với steptomycin 15 mg/kg/lần tiêm bắp cách nhau 12 giờ trong hai tuần đầu, được coi là điều trị chọn lọc cho bệnh do Brucella. Thời gian dùng Tetracylin kéo dài hơn được khuyến nghị đối với thể brucella khu trú. Các bệnh nhân tái phát bệnh thường khởi phát sau khi điều trị lại. Không dùng tetracyclin cho phụ nữ có thai và trẻ dưới 8 tuổi vì làm biến màu răng đang phát triển. Streptomycin có thể gây độc cho dây thần kinh số tám là vì vậy mà cần phải giảm liều cho những bệnh nhân bị suy thận.

Có nhiều phương thức điều trị khác, gồm tetracyclin phối hợp với gentamycin hoặc rifampin thay cho streptomycin, doxycyline thay cho Tetracyclin, hoặc dùng trimethoprim-sulfamethoxazole đơn thuần, đã được cố gắng thử để làm giảm tái phát và độc tính nhưng không có loại nào ưu việt hơn sự phối hợp tetracyclin với streptomycine cả. Khi không thể dùng được tetra cyclin phối hợp với streptomycin thì dùng trimethoprim- sulfamethoxazole (480/2400mg/ngày/trong 4 tuần là loại thay thế chấp nhận được mặc dù thường hay tái phát. Dùng thêm rifampin (900mg/ngày) vào phác đồ tetracyclin - stretomycin hoặc trimethoprim - sulfamethoxazole cơ bản có thể cải thiện được kết quả ở những bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị hoặc có biểu hiện viêm màng não hay viêm nội tâm mạc. Mặc dù hoạt tính chống lại Brucella rõ ràng in vitro nhưng vai trò của Cephalosporin thế hệ thứ 3 trong điều trị Brucella

https://tieulun.hopto.org

còn phải được xác định.

Áp xe cần phải được dẫn lưu khi có chỉ định. Đã có một ca được cắt lách trong trường hợp lách to có tái phát nhiều lần và thấy thành công rõ trong việc phòng tái phát thêm.

Dùng prednisone uống một lần 60mg/ngày đã rút ngắn nhanh thời gian điều trị 5 đến 7 ngày có thể có ích cho những bệnh nhân bị bệnh do brucella có đặc điểm suy yếu trầm trọng, nhưng ít cần thiết. Cần dùng thuốc giảm đau đối với đau đầu, đau lưng, đau mình và các điểm đau tại chỗ.

TIÊN LƯỢNG. Thậm chí trước khi có thành tựu của liệu pháp trị liệu kháng khuẩn thì tỷ lệ tử vong của bệnh do brucella cũng thấp hơn 5% và chỉ có 15% đối với những bệnh nhân mắc bệnh kéo dài quá 3 tháng. Với hóa trị liệu thì tỷ lệ tử vong của bệnh thấp hơn 2% và tình trạng bệnh kéo dài hay biến chứng hiếm gặp. Khi bệnh kéo dài quá 1 đến 2 tháng thì cần phải quan tâm đến những nguyên nhân khác không được nghi ngờ trước đây hoặc là biến chứng của bệnh do brucella.

PHÒNG BỆNH. Chìa khóa để thanh toán bệnh do brucella ở người là thanh toán bệnh ở động vật. Để làm điều này có thể tiêm chủng cho động vật vaccin Brucella sống giảm độc lực. Ở Hoa Kỳ không sẵn có vaccin cho người. Nguy cơ mắc phải brucella có thể được giảm xuống bằng cách sử dụng sữa và các sản phẩm sữa đã được tiệt trùng, bằng cách tránh tiếp xúc với thịt của động vật bị nhiễm bệnh và bảo vệ các đường xâm nhập tiềm tàng cho những người có nguy cơ cao (nhân viên thú y, nhân viên thanh tra thịt, công nhân lò sát sinh) như băng bó các chỗ bị đứt trên da, sử dụng quần áo, găng tay, đi giày bảo hộ.

49. BỆNH TULAREMIA

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh Tularemia (sốt thỏ, sốt ruồi hươu) là một bệnh nhiễm trùng do *Francisella tularensis* gây ra. *F.Tularensis* được tìm thấy ở nhiều động vật và lây truyền sang người bằng đường tiếp xúc trực tiếp hoặc qua vectơ là côn trùng. Bệnh đặc trưng là một thương tổn loét tại vị trí nhiễm trùng có phản ứng hạch vùng, viêm phổi hoặc sốt mà không có dấu hiệu khu trú.

NGUYÊN NHÂN. F.Tularensis là một cầu trực khuẩn nhỏ hiếu khí gram âm, thay đổi hình dạng, di động. Phát triển kèm trong nhiều môi trường nhưng lại phát triển tốt trong các môi trường trung gian thạch màu có gluco-cystein, nước thịt có thioglyconate, và các môi trường trung gian khác có thêm cystein. F.Tularensis chỉ được tìm thấy ở bắc bán cầu. F.Tularensis có hai type. Type A phân bố chỉ ở vùng Bắc Mỹ, gây độc cho người và thỏ, sinh men urê citrullin và các men có glycerol. Type B được tìm thấy ở Bắc châu Mỹ, châu Âu và châu Á không gây bệnh hoặc bệnh nhẹ ở người và thỏ, không sinh men urê citrullin và không có các men glycerol. Về mặt huyết thanh học thì F.Tularensis có phản ứng chéo với các chủng của Brucella và Yersinia Pestis.

DỊCH TỄ HỌC. F.Tularensis được tìm thấy ở nhiều loại động vật có vú bao gồm thỏ, sóc, chuột nước Bắc Mỹ, hải ly, hươu, trâu bò, cừu, ở loài chim, động vật lưỡng cư và ở cá. Bệnh do Tularemia có thể xảy ra do da tiếp xúc với bất kỳ loại nào trong các chủng này. Tularemia cũng có thể xảy ra do mèo cắn. Ve và ruồi hươu có thể lây truyền vi khuẩn. Loài ve truyền F.Tularensis cho thế hệ sau của mình thông qua con đường truyền qua trứng. Có thể tìm thấy vi khuẩn trong phân của ve nhưng không thấy có ở tuyến nước bọt. Ở Hoa Kỳ bệnh có thể do Dermacentor andersoni (ve gỗ vùng núi đá), Dermacentor. variabilitis (ve chó châu Mỹ), Dermacentor ocidentalis (ve chó vùng bờ biển Thái Bình Dương) và Amblyomma americanum (ve Lone-Star) gây ra. F.Tularensis cũng được tìm thấy lại ở các giống mối.

Ở Hoa Kỳ, hầu hết các trường hợp mắc bệnh là do da tiếp xúc với thỏ hoang dã bị nhiễm bệnh (đặc biệt là thỏ đuôi bông Bắc Mỹ) hoặc với phân ve.

Đôi khi xảy ra nhiễm trùng do nuốt hoặc hít phải các vật bị nhiễm. Các thợ săn và người bẫy thú rừng là những người có nguy cơ cao nhất. Tularemia gần như hay xảy ra ở nam giới trưởng thành, và lây truyền giữa người bệnh với người hiếm gặp nhưng nếu có thì cũng phát bệnh.

https://tieulun.hopto.org

Bệnh Tularemia được công bố ở tất cả các vùng của Hoa Kỳ nhưng hầu hết là ở Arkansas, Illinois, Missouri; Texas, Virginia và Tennesse. Hàng năm ở Hoa Kỳ có dưới 200 trường hợp được báo cáo. Bệnh do côn trùng tiết túc xảy ra chủ yếu vào mùa xuân và nhiễm trùng do thỏ gây ra chủ yếu là vào mùa hè.

BỆNH SINH VÀ BỆNH HỌC. Nhiễm trùng ở người, đường vào phổ biến nhất là qua da hoặc niêm mạc kể cả trực tiếp qua những vết sây sát không rõ ràng hoặc vết cắn của ve hoặc côn trùng tiết túc khác. Hít hoặc nuốt phải F.Tularensis cũng có thể gây nhiễm trùng. Chỉ cần tiêm vào da hoặc hít phải dưới 50 vi khuẩn là đã có thể bị nhiễm trùng còn để gây nhiễm trùng qua đường miệng thì thường cần trên 10^8 vi khuẩn.

Sau khi nhiễm qua da, vi khuẩn nhân lên tại chỗ và sau 2 đến 5 ngày (đôi khi từ 1 đến 10 ngày) hình thành hồng ban mềm hoặc là một nhú ngứa. Nhú lan rộng nhanh chóng và tạo một ổ loét có nền đen. Vi khuẩn lan tràn đến các nút hạch gây bệnh hệ thống hạch và lan tràn hơn nữa có thể xảy ra nhiễm khuẩn huyết. Trong nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn được dọn sạch bởi các thực bào của hệ liên võng nội mô (chủ yếu là ở gan và lách) và có thể còn sống ở trong tế bào một thời gian dài.

Các cơ quan bị ảnh hưởng (gan, lách, hạch) biểu hiện những vùng hoại tử thành ổ lúc đầu chủ yếu là bằng bạch cầu đa nhân trung tính vây quanh, về sau u hạt hình thành và có các tế bào dạng thượng bì và tế bào lympho, đôi khi là các tế bào khổng lồ đa nhân vây quanh các vùng hoại tử, trông giống như hoại tử bã đậu. Sự liên kết lại của các u hạt có thể dẫn đến hình thành các ổ áp xe. Đôi khi các hạch có thể mềm và vỡ ra. Quá trình khỏi các u hạt có hiện tượng xơ hóa và vôi hóa xảy ra.

Lây truyền qua kết mạc có thể gây nhiễm trùng mắt và sưng hạch vùng. Hít phải hoặc khí dung có F.Tularensis có thể bị viêm phổi. Viêm phổi có thể cũng xảy ra qua đường máu. Có hiện tượng phản ứng viêm với hoại tử phế nang khu trú đầu tiên là thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính và sau đó là các tế bào đơn nhân kèm theo hình thành u hạt. Chụp X quang lồng ngực thường thấy thâm nhiễm thành mảng ở hai bên hơn là những vùng phổi đặc rộng. Cũng có thể thấy thâm nhiễm hạch trung thất hoặc hạch vùng. Viêm họng với bệnh bạch huyết vùng cổ hoặc bệnh Tularemia với bệnh hạch bạch huyết mạc treo có thể là do ăn uống phải một số lượng lớn F.Tularensis. Tularemia thể thương hàn mà đặc trưng là sốt và không có dấu hiệu khu trú ít khi phát hiện được đường vào của vi khuẩn.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Bệnh Tularemia thường có thời kỳ ủ bệnh kéo dài 2 đến 5 ngày, sau đó là thời kỳ khởi phát với một số triệu chứng (nêu dưới đây) thường đi kèm theo sốt và rét run và thường xuyên có đau đầu, đau cơ và khó chịu. Thường có gan to, mềm. Khoảng 20% bệnh nhân có hồng ban dát sần toàn thân mà đôi khi có thể thành mụn mủ và có vài trường hợp có báo cáo là hồng ban nút.

Bệnh Tularemia loét tuyến. Hầu hết các bệnh nhân bị bệnh Tularemia (75 đến 85%) có nhiễm trùng thứ phát tại chỗ xâm nhập qua da. Trong những trường hợp có liên quan với thỏ, đường vào thường là ở ngón tay hoặc bàn tay. Những trường hợp liên quan với ve, vị trí xâm nhập thường là phần chi thấp, vùng bẹn hoặc nách, da đầu, bụng hoặc ngực.

Ở thời điểm khởi phát bệnh, bệnh nhân thường có hồng ban nhú mà có thể mềm hoặc ngứa, hoặc tại nơi xâm nhập của vi khuẩn đã có một ổ loét rồi. Nếu là nhú tồn tại một vài ngày và hình thành một ổ loét vỡ ra ngoài có bờ nổi gờ lên mặt da và chất xuất tiết vàng. Ổ loét dần dần có nền đen. Trên bệnh nhân có hạch vùng sưng to và rất mềm (với thỏ thường là hạch nách hoặc thượng đòn, với bệnh do ve thường là hạch bẹn hoặc đùi). Hạch có thể mềm và vỡ tự nhiên. Khoảng 5-10% bệnh nhân thương tổn da có thể không rõ ràng và bệnh lý hạch là hội chứng thực thể duy nhất. Trường hợp này được gọi là "bệnh Tularemia tuyến".

Bệnh Tularemia mắt tuyến. Có khoảng 1% bệnh nhân, kết mạc là ngõ vào của vi khuẩn. Có biểu hiện viêm kết mạc mủ và bệnh lý hạch (trước tai, dưới hàm, hoặc cổ). Có thể thủng giác mạc.

Bệnh Tularemia miệng họng và tiêu hóa. Hiếm khi bệnh Tularemia xảy ra sau khi nuốt phải F.tularensis (thường là thịt sống), nếu mắc sẽ gây

https://tieulun.hopto.org

viêm họng xuất tiết hoặc có giả mạc có kèm theo bệnh lý hạch cổ hoặc là thương tổn loét ruột có liên quan đến hạch mạc treo, ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn, nôn, và chảy máu đường tiêu hóa.

Bệnh Tularemia phổi. Liên quan đến phổi có thể là do hít phải F.Tularensis hoặc là ở vị trí nhiễm khuẩn huyết gây nên. Bệnh phổi do hít phải hầu như là thường xảy ra ở công nhân phòng thí nghiệm và là một nhiễm trùng nặng có tỷ lệ tử vong cao. 10-15% số bệnh nhân bị bệnh Tularemia thể loét tuyến và khoảng một nửa số bệnh nhân bị bệnh Tularemia dạng thương hàn có liên quan đến phổi. Bệnh nhân ho thường không có xuất tiết và có thể khó thở hoặc là đau ngực do viêm màng phổi. Gần như các thăm khám thực thể bình thường. Chụp X quang lồng ngực thường thấy thâm nhiễm mảng hai bên mà được mô tả là "tập trung hình trứng". Có thể có viêm phổi thùy, và có thể có tràn dịch màng phổi có xuất tiết bạch cầu đa nhân trung tính (hiếm khi có bạch cầu đơn nhân).

Bệnh Tularemia thể thương hàn. Có khoảng 10% số trường hợp bệnh Tularemia có sốt mà không có biểu hiện hạch hoặc thương tổn da rõ ràng. Trong trường hợp không có tiền sử tiếp xúc có thể có với một vectơ truyền bệnh, thì việc chẩn đoán là cực kỳ khó khăn.

Các biểu hiện khác. Viêm màng não, viêm màng ngoài tim, viêm phúc mạc, viêm nội tâm mạc và viêm xương tủy xương cũng đã được báo cáo. Viêm màng não gây đáp ứng tăng lympho trong dịch não tủy.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán phân biệt. Những bệnh nhân có sốt và hạch to mềm cần phải đề cập nhiều đến khả năng mắc bệnh Tularemia và cần phải thử đặt vấn đề xác định có tiếp xúc với loại động vật hoặc vectơ loại tiết túc nào có khả năng gây bệnh không. Cần phải đặt vấn đề nghi ngờ bệnh Tularemia đặc biệt ở những thợ săn, người bẫy thú rừng, người gác những khu vực cấm săn bắn thú rừng, nhân viên thú y và nhân viên phòng thí nghiệm. Tuy nhiên đến 40% số bệnh nhân bị bệnh Tularemia không có tiền sử tiếp xúc dịch tễ với một loại động vật hoặc một vectơ tiết túc nào có thể gợi ý.

Bệnh Tularemia loét tuyến thường là đặc trưng đến mức là không có một biểu hiện nào cần phải chẩn đoán phân biệt cả, nhưng đôi khi nó cũng cần phải chẩn đoán phân biệt với các bệnh khác. Thương tổn da có thể giống với bị nấm sporotrichum, nhiễm trùng da do tụ cầu có men coagulase hoặc là liên cầu nhóm A, giang mai, bệnh than, sốt do chuột cắn (do spirillum minus gây ra), nhiễm trùng ricketsia (như là ricketsia bụi rậm), và nhiễm trùng mycobacterium marinum. Tuy nhiên thương tổn hạch vùng trong những bệnh này thường không gây ấn tượng rõ như trong bệnh tularemia.

Biểu hiện hạch trong bệnh tularemia cần phải được phân biệt với hạch của dịch hạch, u hạt lympho hoa liễu và bệnh mèo cào. Tuy nhiên trong các loại nhiễm trùng này thường không có thương tổn tại chỗ giống như loét trong bệnh tularemia.

Bệnh Tularemia thể thương hàn có thể giống với thương hàn hoặc nhiễm trùng Salmonella khác, nhiễm trùng ricketsia (như là sốt đốm vùng núi đá), bệnh do brucella, nhiễm trùng tăng bạch cầu đơn nhân, toxoplasma, lao kê, sarcoid hoặc bệnh máu ác tính. Bệnh Tularemia thể phổi có thể giống viêm phổi do vi trùng hoặc virus hoặc là viêm phổi do mycoplasma.

Chẩn đoán xét nghiệm Cấy máu thường là âm tính và chẩn đoán hầu như thường tiến hành trên phương tiện huyết thanh học bằng các phương pháp ngưng kết. Chuẩn độ tăng một cách có ý nghĩa (nghĩa là tăng cao hơn gấp 4 lần) trong hai mẫu huyết thanh trong vòng 2 - 8 tuần là chẩn đoán được. Ngưng kết kháng thể xuất hiện sau 1 - 2 tuần của bệnh. 50% bệnh nhân xuất hiện kháng thể vào tuần thứ hai. Lượng kháng thể ngưng tăng trong giai đoạn về cuối của diễn biến của bệnh. Chuẩn độ đạt đỉnh cao vào thời điểm 4 đến 8 tuần và có thể còn cao trong nhiều năm. Chuẩn độ nhưng kết kháng thể đơn ≥ 1:160 ở bệnh nhân bị ốm ít nhất đã 2 tuần, gợi ý nhiều đến bệnh tularemia nhưng có thể chỉ xác nhận là có nhiễm trùng cũ mà thôi. Kháng thể với F.tularensis có thể phản ứng chéo với brucella, nhưng chuẩn độ kháng thể đối với brucella thường là thấp hơn nhiều so với chuẩn độ kháng thể của tularemia. Trong tương lai kỹ thuật hấp thụ miễn dịch có gắn men (ELISA) có thể đem đến một thành tựu vì nó có xu hướng cho kết quả dương tính

https://tieulun.hopto.org

nhanh hơn là kỹ thuật ngưng kết kháng thể.

Hiếm khi quan sát được F.tularensis khi nhuộm gram lấy ở các thương tổn da, đờm hoặc dịch hút ở các hạch. Tuy nhiên, có thể xác nhận được bằng nhuộm Dieterle cải tiến hoặc bằng kỹ thuật nhuộm kháng thể huỳnh quang. Nuôi cấy những bệnh phẩm này hoặc cấy máu có thể dương tính nếu được tiến hành trong môi trường thích hợp, nhưng lại có nguy cơ nhiễm trùng cao cho các nhân viên phòng thí nghiệm. Việc cấy F.tularensis chỉ được tiến hành ở các phòng thí nghiệm có các kỹ thuật phân lập đầy đủ và có nhân viên kinh nghiệm.

Có thể thực hiện phân lập được F.tularensis bằng cách gây nhiễm vào trong phúc mạc lợn guinea, lợn sẽ chết trong vòng 10 ngày, lấy bệnh phẩm phết lên thạch màu có glucose-cystein. Các chất như cycloheximide, polymicin B và penicillin thường được thêm vào môi trường để ức chế các vi khuẩn khác trong mẫu nuôi cấy vì chúng có thể mọc đè lên F.tularensis.

Một test đặc hiệu muộn (giống như test tulerculin) đối với kháng nguyên F.tularensis hoặc vi khuẩn bị giết chuyển sang dương tính trong tuần đầu của bệnh khi ngưng kết kháng thể xuất hiện và kéo dài hàng năm. Tuy nhiên, kháng nguyên test da không sẵn có trên thị trường và có thể làm cho chuẩn độ ngưng kết kháng thể có giá trị hơn.

Bạch cầu máu thường là bình thường, và tốc độ lắng máu cũng có thể bình thường. Đái mủ là phổ biến.

ĐIỀU TRỊ. Streptomycin dùng liều 7,5 đến 10mg/kg mỗi 12 giờ tiêm bắp, được coi là loại thuốc lựa chọn cho những trường hợp nhiễm trùng nặng.

Có thể dùng 15mg/kg mỗi 12 giờ trong 48 đến 72 giờ đầu. Tiếp tục điều trị cho đến 7 - 10 ngày. Dùng gentamycin tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch với liều 1,7mg/kg mỗi 8 giờ cũng có kết quả. Thực tế là tất cả các chủng đều nhạy cảm với streptomycin và gentamycin. Đáp ứng về nhiệt độ xảy ra và hạch phải đến 1 - 2 tuần sau mới khỏi được. Nếu không điều trị ngay, để bệnh kéo dài một vài tuần thì nhiệt độ đáp ứng có thể bị chậm lại. Tái phát bệnh rất phổ biến khi điều trị bằng streptomycin. Cũng dùng tetracyclin hoặc chloramphenicol liều 30mg/kg/ngày chia 4 lần trong ngày trong thời gian 14 ngày để điều trị bệnh tularemia. Đáp ứng điều trị với các loại thuốc này tốt còn tỷ lệ tái phát bệnh lại cao ở mức không chấp nhận được, đến 20% số bệnh nhân. Nếu hạch mềm ra thì cần phải chọc hút hoặc dẫn lưu. Và ít nhất cần phải điều trị kháng sinh trước một vài ngày để nhân viên y tế không tiếp xúc phải những vật bị nhiễm bệnh phóng thích vào trong không khí.

PHÒNG BỆNH. Phòng bệnh tularemia được dựa trên cơ sở tránh tiếp xúc hoặc tiêm vaccin cho những quần thể dân cư có nguy cơ cao. Tránh tiếp xúc da với các loại vật có vú, đặc biệt là thỏ, và đeo găng tay khi nhặt xác thỏ sẽ làm giảm nguy cơ lây nhiễm. Dùng thuốc diệt côn trùng và tiến hành diệt ve sẽ giúp ngăn ngừa con đường lan truyền do ve trong những vùng có bệnh do ve truyền.

Dùng vaccin tiêm trong da nhiều vị trí (sử dụng cách giống như tiêm vaccin) chế từ F.tularensis sống giảm độc lực và loại này sẵn có ở các trung tâm khống chế bệnh tật là có hiệu quả làm giảm tần suất và mức độ trầm trọng của bệnh nhưng không phải là ngăn ngừa được hoàn toàn bệnh tularemia. Vaccin bảo vệ được lâu dài. Những người làm thú y, thợ săn, người bẫy thú, người gác những nơi cấm săn thú rừng hoặc những người khác thường tiếp xúc với các loại động vật có vú hoang dại bị nhiễm bệnh là những người cần tiêm vaccin. Các nhân viên phòng thí nghiệm, những người cầm các mẫu bệnh phẩm có F.tularensis cần phải được tiêm chủng. Điều trị dự phòng bằng Streptomycin sẽ ngăn cản được sự tiến triển bệnh biểu hiện lâm sàng ở những bệnh nhân đang trong kỳ ủ bệnh.

TIÊN LƯỢNG. Nếu không được điều trị các triệu chứng của bệnh Tularemia kéo dài 1 đến 4 tuần nhưng cũng có thể tiếp diễn hàng tháng. Tỷ lệ tử vong của những trường hợp nhiễm trùng nặng không được điều trị (như viêm phổi do F.tularensis không được điều trị) có thể cao đến 30%. Tuy nhiên tỷ lệ tử vong chung đối với bệnh tularemia không được điều trị là dưới 8%. Tỷ lệ tử vong là 1% khi điều trị thích hợp và thường có liên quan với tình trạng chẩn đoán và điều trị muộn kéo dài. Sau khi mắc bệnh tularemia thường có khả năng miễn dịch suốt đời.

https://tieulun.hopto.org

50. DỊCH HẠCH VÀ CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG KHÁC DO YERSINIA

DỊCH HẠCH

Dịch hạch là một bệnh nhiễm trùng cấp tính ở người, ở loài gặm nhấm hoang dại và các ngoại ký sinh trùng của chúng do trực khuẩn gram âm *Yersinia pestis* gây ra. Bệnh vẫn còn dai dẳng vì sự phòng thủ kiên cố trong hệ sinh thái bọ chét - loài gặm nhấm ở rừng rú trên phạm vi toàn thế giới. Tiếp xúc với loài gặm nhấm hoang dại, rải rác có bệnh ở người. Đã từng có những vụ dịch lịch sử ở đô thị bùng nổ là hậu quả của sự lan truyền bệnh trong loài chuột. Dịch hạch thể hạch ở người xuất hiện sau khi bị bọ chét của loài gặm nhấm cắn phải; Sau vài ngày thì vùng hạch sưng đau (bệnh sưng hạch) và tình trạng nhiễm trùng lan đến các cơ quan và xảy ra tử vong. Viêm phổi dịch hạch nguyên phát và là hậu quả của sự lây truyền giữa người và người do ho bắn mầm bệnh vào không khí thì bệnh có diễn biến tối cấp và hầu hết chết nếu không được chữa trị.

DỊCH TỄ HỌC. Dịch hạch rừng liên quan hơn 200 chủng loại các loài gặm nhấm hoang dại và được tập trung ở miền Tây - Nam Hoa Kỳ, miền Nam Liên Xô, Ấn Độ, Đông Dương, và Nam Phi. Ở Hoa Kỳ, sóc đất, chuột, chuột đồng, mắc-mốt (Marmost), chuột gỗ, sóc chó và sóc chuột là những loài mang mầm bệnh tiềm tàng. Bệnh ở loài gặm nhấm có nét đặc trưng là xảy ra vào mùa xuân và hè, mức độ bệnh thay đổi theo từng năm, có tính mạn tính trong quần thể mắc bệnh, lan tràn trong vùng chậm và hiếm thấy sự thoái lui về mặt địa dư. Bệnh mất dần trong một số quần thể theo kiểu chu kỳ, rời bỏ cả những vật còn sống có sức chịu đựng vì bọ chét bị nhiễm, tìm đến vật chủ khác. Bệnh cũng còn dai dẳng trong các ổ bệnh tự nhiên do tình trạng nhiễm khuẩn tiềm tàng trong suốt thời kỳ ngủ đông của động vật, do khả năng sống kéo dài của Y.pestis trong đất ở các hang của loài gặm nhấm, do sự sống sót của các bọ chét bị nhiễm và do tình trạng nhiễm trùng kéo dài trong các loài gặm nhấm hoang dại có sức chịu đựng tương đối. Các loại thú ăn thịt hoang dã cũng có thể bị lây lan bệnh dịch hạch; động vật thuộc loài mèo, như là mèo nuôi, thường bị chết khi bị nhiễm Y.pestis, trong khi đó loài có răng nanh, như là cáo, sói đồng cỏ (ở Tây Bắc Mỹ), chó thì lại có thể phục hồi được và có thể tạo được sự bảo vệ về mặt huyết thanh học với bệnh của loài gặm nhấm hoang dại. Bệnh ở người có thể bị mắc bất kỳ lúc nào từ các vật nuôi trong nhà khi các vật nuôi bị nhiễm hoặc do bắt về các loài gặm nhấm có bọ chét mang mầm bệnh trở lại các nơi cư trú trong đô thị. Thỏ rừng và thỏ đồi khi cũng là nguồn gây bệnh không thuộc loại gặm nhấm cho người, đặc biệt là trong mùa săn bắn dịp đông.

Đối với chu kỳ dịch hạch tự nhiên, thì bọ chét của loài gặm nhấm là nguy hiểm và ước tính chiếm tới 85% trong các trường hợp ở người. Sau khi nhiễm, các bọ chét phát triển tới tình trạng tắc nghẽn cơ quan tiêu hóa nguyên thủy, gây trào ngược các trực khuẩn dịch hạch ra trong những lần hút máu tiếp. Bọ chét chuột, *xenopsylla cheopsis* là một vectơ truyền dịch hạch hiệu quả cả giữa các loại chuột với nhau và giữa loài hoang dại với người. Sự lây truyền không do bọ chét có thể xảy ra do các thú ăn thịt ăn xác động vật bị nhiễm, cũng có thể là do tiếp xúc với các mô bị nhiễm qua các vết thương hở hoặc là do hít phải không khí bị nhiễm. Rận người cũng như các loại ve cũng có khả năng lây truyền bệnh trong bản thân người đó hoặc giữa người này với người khác.

Trong ba thập kỷ rưỡi qua, tỷ lệ mắc dịch hạch rải rác đã tăng lên ở miền Tây Hoa Kỳ, với tỷ lệ tử vong là 16%. Tỷ lệ này tăng lên gấp đôi trong những đợt bùng nổ lớn, nó phản ánh tình trạng chẩn đoán muộn hoặc điều trị không đúng do có những người trong vùng dịch tễ dịch hạch đang trong kỳ ủ bệnh di chuyển ra khỏi vùng hoặc quên mất việc khai thác tiền sử tiếp xúc với động vật. Dịch hạch ở người rải rác xảy ra, hầu như thường vào mùa xuân và hè, đặc biệt ở nam giới và trẻ em và thanh niên dưới 20 tuổi, nó phản ánh nguy cơ cao trong tiếp xúc với loài gặm nhấm của nhóm người này. Hiện nay những vụ dịch bùng nổ ở người có liên quan với chuột thành phố hiếm đi, thì nó vẫn còn tiêu biểu là một sự đe dọa tiếp diễn; sự lan truyền từ các loài gặm nhấm rừng vào trong các loài chuột thành phố đã được dẫn chứng bằng tài liệu gần đây nhất vào năm 1983 ở Los Angeles. Viêm phổi do dịch hạch nguyên phát tăng lên, là một nhiễm trùng thứ phát trong

https://tieulun.hopto.org

thời kỳ bệnh thể hạch/nhiễm trùng máu mà hậu quả là lây truyền giữa người và người thông qua hít thở không khí bị nhiễm. Trong những khu dân cư khép kín cũng bị lây nhiễm nhanh chóng. Một đợt dịch hạch thể phổi bùng nổ ở Hoa Kỳ lần cuối cùng diễn ra năm 1919 trong số 13 trường hợp có 12 trường hợp chết (có 2 thầy thuốc và 1 y tá) trước khi bệnh được nhận dạng và kiểm chế bằng cách cách ly bệnh nhân. Các trường hợp dịch hạch thể phổi nguyên phát ở người cũng mắc phải từ các con mèo nuôi bị chết vì viêm phổi dịch hạch.

NGUYÊN NHÂN. *Yersinia pestis* là một thành viên trong họ Enterobacteriaceae. Là một loại trực khuẩn ái khí, gram âm, không di động, biến hình, phát triển tối ưu ở nhiệt độ 28°C. Vi khuẩn mọc dễ dàng nhưng mọc chậm trong môi trường thường qui, và các mẫu nuôi cấy cần phải hủy đi trước 72 giờ. Mặc dù là gram âm yếu, nhưng Y.Pestis bắt màu Giemsa hoặc Wayson tốt nhất, với các phương pháp nhuộm này cho thấy hình thái dưới kính hiển vi hình "kim băng" hai cực nổi bật. Vi khuẩn là một loại ký sinh nội bào không bắt buộc, duy trì độc lực của mình bằng cách sinh kháng nguyên V và W giúp cho vi khuẩn kháng lại sự tiêu diệt bằng thực bào bên trong tế bào, trong khi sản xuất kháng nguyên I phần vỏ nó phần nào bảo vệ vi khuẩn khỏi sự thực bào của bạch cầu đa nhân trung tính. Các yếu tố độc lực khác gồm pesticin, fibrinolysin, coagulaza và một nội độc tố lipopolysacharid. Sự sản xuất kháng nguyên thông qua cơ chế trung gian plasmid, phụ thuộc vào calci và có thể phản ánh đáp ứng của Y.Pestis đối với sự cư trú trong nội bào thường xuyên của chúng. Người ta đã thừa nhận là không tách biệt được các chủng huyết thanh, nhưng các chủng sinh học *antigua, orientalis* và *mediaevalis* có các phân bố địa dư mà ghi nhận có thể là đã có sự lây truyền dịch trước đây. Vi khuẩn chịu đựng được khá khi phơi khô và có thể duy trì được sự sống trong các điều kiện ẩm, mát như là đất trong hang động vật trong nhiều tháng. Khả năng kháng kháng sinh có thể xảy ra trong phòng thí nghiệm và cả các chủng kháng cả streptomycin và tetracyclin cũng đã phân lập được từ các mẫu bệnh phẩm trên lâm sàng.

BỆNH SINH. Sau khi Y.Pestis được xâm nhập vào trong da qua vết cắn của bọ chét, vi khuẩn định cư tại các nút hạch, chúng được đưa đến các nơi đó nhưng không bị các tế bào đơn nhân tiêu diệt. Sự nhân lên trong tế bào và kết quả là phát triển các lớp vỏ bọc có chứa phần protein P; các độc tố khác được sản xuất. Một tình trạng đáp ứng viêm cấp tính diễn ra ở hạch trong vòng 2 đến 6 ngày. Vào giai đoạn này, các vi khuẩn có sức đề kháng tương đối với sự thực bào của các bạch cầu đa nhân trung tính do sự bảo vệ của các lớp vỏ bọc chứa phần kháng nguyên I và do thiếu kháng thể opsonin đặc hiệu. Điều đặc trưng, là sự hoại tử xuất huyết ở các hạch xảy ra tiếp đó vì đó là lối cho một số lượng lớn vi khuẩn ào vào dòng máu và các cơ quan khác. Có sự lan ra theo hệ bạch huyết ở cả các hạch nông nơi vi khuẩn xâm nhập và cả lách với các hạch trong ổ bụng, trung thất và vùng quanh rốn phổi. Phổi là do nhiễm trùng thứ phát ở khoảng 10 đến 20%, nói chung là một tình trạng viêm phổi đa thùy tiến triển nhanh chóng, thường xuyên có xuất tiết màng phổi. Phản ứng viêm cấp tính sớm xảy ra tiếp theo do tình trạng đông đặc các thùy phổi lại và hoại tử xuất huyết. Và nếu không tử vong thì có thể tiến triển đến việc hình thành ápxe. Cục huyết khối fibrin có thể rộng ra trong các mạch máu phổi cũng như ở cầu thận và các huyết quản da với các cơ quan khác. Thứ đến, có thể gặp hội chứng phổi nguy kịch ở người lớn hoặc tăng áp lực động mạch phổi. Viêm ngoại tâm mạc có ít dịch tiết mủ huyết thanh thường xuyên gặp, và viêm màng não có thể xảy ra muộn trong trường hợp dịch hạch nhiễm khuẩn huyết không được điều trị. Khoảng 5 đến 15%, trội hơn hẳn là ở các chi có biểu hiện sớm hiện tượng chấm xuất huyết hoặc chảy máu do giảm tiểu cầu hoặc viêm mạch máu. Giai đoạn muộn của bệnh, các hạch sưng mềm ra và đôi khi có thể nhiễm trùng bội nhiễm do các vi khuẩn khác. Nội độc tố có thể gây nên cả sốc nội độc tố và đông máu nội mạch lan tỏa.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Dịch hạch thể hạch có thời kỳ ủ bệnh từ 2 đến 7 ngày từ lúc bọ chét cắn cho đến lúc khởi bệnh. Mặc dù có nhiều bệnh nhân không nhớ tiền sử tiếp xúc với côn trùng, song cũng có thể tìm thấy một vết vảy tại vị trí đốt. Các bệnh nhân có biểu hiện hạch sưng đau và sốt có kèm theo đau đầu, kiệt sức, và đau bụng. Tình trạng hạch, một hoặc nhiều hạch sưng mềm, kích thước 1 đến 10cm, vị trí ở háng chiếm đến 70%; xen vào tình trạng sưng hạch có thể phát triển ở nách hoặc hạch cổ hoặc ở một vài chuỗi hạch một cách tự nhiên. Các hạch sưng cực kỳ mềm, không dính vào da hoặc

https://tieulun.hopto.org

các tổ chức bên dưới, và da trên bề mặt hạch thường đỏ. Sốt và rét run là triệu chứng nổi trội và có thể xảy ra trước khi xuất hiện sưng hạch 1 đến 3 ngày. Các triệu chứng về tiêu hóa biểu hiện ở hơn một nửa số bệnh nhân, gồm đau bụng, thường lan lên từ hạch sưng ở háng và có kèm theo chán ăn, buồn nôn, nôn và ỉa chảy, có thể phân có máu. Chấm xuất huyết và chảy máu ở da xảy ra với tỷ lệ 5 đến 50% và có thể lan ra sau đó. Đông máu nội mạch lan tỏa diễn ra dưới hình thức hạ lâm sàng nhiều đến 86% bệnh nhân, có 5 đến 10% trong số đó có triệu chứng lâm sàng gồm hoại thư da các ngón tay, ngón chân và dương vật. Nếu không được điều trị, dịch hạch thể hạch có thể tiến triển đến tình trạng nhiễm trùng toàn thể, suy kiệt, hạ huyết áp mà không hề có thương tổn các hệ thống cơ quan nào khác và tử vong trong vòng 2 đến 10 ngày sau đó. Có một số bệnh nhân có các dấu hiệu nhiễm trùng rất nổi trội mà lại không xác định được hạch sưng. Tình trạng này biểu thị một hình thái dịch hạch thể hạch mà thương tổn hệ bạch huyết bị che lấp trong các cấu trúc dưới sâu hoặc ở những vị trí mà hạch nhỏ đến mức người ta chỉ quan tâm đến những dấu hiệu lấn át của tình trạng nhiễm trùng thôi. Nhiễm trùng máu có thể diễn tiến nhanh chóng với dấu hiệu rét run, sốt, mạch nhanh, đau đầu dữ dội, buồn nôn, nôn, li bì và tử vong trong vòng 48 giờ. Trong những tình trạng nhiễm trùng tối cấp như thế, nhiễm khuẩn huyết nổi bật đến nỗi mà khi lấy máu biểu bì da nhuộm gram cũng dễ dàng thấy có Y.Pestis.

Ngoài hệ lympho ra thì phổi là cơ quan bị ảnh hưởng phổ biến, có đến 10 đến 20% số bệnh nhân tiến triển viêm phổi thứ phát. Ho, sốt, thở nhanh xuất hiện vào các ngày thứ 2 hoặc 3 của bệnh, đi kèm theo tình trạng thâm nhiễm phổi tối thiểu. Sau đến, hoặc ít phổ biến hơn khi khởi phát bệnh, các triệu chứng xấu dần nhanh chóng với tình trạng khó thở rõ, khạc đờm có máu và có bằng chứng suy hô hấp. Có thể nhiều thùy phổi bị thương tổn với mức độ đông đặc khác nhau. Và đờm có thể chứa nhiều Y.Pestis và là nguồn lây mạnh khi ho phóng thích mầm bệnh vào trong không khí. Viêm phổi dịch hạch nguyên phát là một bệnh tối cấp; thời gian từ lúc khởi đầu tiếp xúc với mầm bệnh đến lúc chết từ 2 đến 6 ngày. Hội chứng suy phổi nguy kịch ở người trưởng thành (ARDS) mà nét đặc trưng là phù phổi không phải nguyên nhân do tim, thiếu oxy, và suy hô hấp, song cũng có thể diễn ra như là một biểu hiện của tình trạng nhiễm trùng dịch hạch và có thể không phân biệt được với viêm phổi dịch hạch ngoại trừ không có mặt vi khuẩn trong chất xuất tiết của đường hô hấp. Cả viêm phổi do Y.Pestis lẫn hình thái ARDS của bệnh có tỷ lệ tử vong vượt quá 75%, mặc dù đã điều trị bằng liệu pháp kháng khuẩn và hỗ trợ thích hợp. Ít phổ biến hơn, có xuất hiện hạch quanh rốn phổi rõ biểu hiện đơn thuần hoặc đi kèm với viêm phổi.

Viêm màng não dịch hạch, một biến chứng muộn chiếm tỷ lệ 6% trong số những bệnh nhân không được điều trị, mà nét đặc trưng là cứng gáy, đau đầu, lú lẫn, và hôn mê và thường là có nhiễm khuẩn huyết xảy ra trước hoặc đi kèm nhau. Hầu hết các trường hợp viêm màng não được mô tả là ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng các kháng sinh không thấm tốt qua hàng rào máu não như tetracyclin và streptomycin. Các yếu tố góp phần khác là do điều trị muộn hoặc điều trị không thích hợp. Viêm màng não do dịch hạch không thể phân biệt được với viêm màng não do các nguyên nhân khác.

Hiếm gặp hơn là những bệnh nhân bị dịch hạch có một biểu hiện rất nhẹ chủ yếu là sốt nhẹ và biểu hiện hạch. Trong nhóm này là những bệnh nhân bị dịch hạch amidan họng, có nuôi cấy dịch họng dương tính, biến đổi huyết thanh và bệnh biểu hiện tối thiểu. Những biến chứng muộn ít phổ biến khác gồm sốt nhiễm khuẩn kéo dài mặc dù đã điều trị thích hợp; các hạch sưng mềm ra và vỡ tự nhiên; và khoang phổi hình thành ổ áp xe.

CẬN LÂM SÀNG. Không kể đến các xét nghiệm về vi khuẩn học xác định thì các xét nghiệm cận lâm sàng đều ít có giá trị chẩn đoán. Xét nghiệm máu ngoại vi thường thấy tăng bạch cầu đa nhân từ 15.000 - 20.000 bạch cầu/mm^3 và các bạch cầu có thể cho thấy có những thay đổi về độc tố. Hiếm gặp hơn, là phản ứng dạng bệnh bạch cầu rõ rệt và thấy có đến hơn 100.000 bạch cầu/mm^3. Thường gặp là SGOT tăng vừa nhưng mặt khác các xét nghiệm về chức năng gan lại bình thường. Các bằng chứng của đông máu nội mạch lan tỏa như số lượng tiểu cầu ít, thời gian Thromboplastin từng phần kéo dài và các sản phẩm thoái hóa Fibrin dương tính là thường gặp. Điện tâm đồ thường là bình thường nhưng có thể có trục lệch phải và sóng P nhọn xác định bệnh tâm phế cấp tính. Chụp X.quang lồng ngực thấy có

https://tieulun.hopto.org

thâm nhiễm, thường xuyên có tràn dịch màng phổi trong viêm phổi dịch hạch nguyên phát hoặc thứ phát, hoặc thấy có tình trạng phù phổi trong những bệnh nhân có ARDS. Trong viêm màng não, đánh giá dịch não tủy thấy nhiều bạch cầu đa nhân, đường thấp, protein tăng và có vi khuẩn loại cầu trực trùng gram âm, mặc dù nuôi cấy có thể xác định được Y.Pestis đáng tin cậy.

Để xác định khi nghi ngờ lâm sàng dịch hạch thể hạch có thể làm chọc hút hạch và đem nhuộm soi trực tiếp dịch hút hạch. Cả nhuộm Wayson hay Giemsa thì đều thấy được các hình dạng "cây kim băng" bắt màu hai đầu đặc trưng. Bằng nhuộm kháng thể huỳnh quang, một chẩn đoán có thể cho là đúng có thể được xác định đặc hiệu khoảng chứng 80% các trường hợp. Nuôi cấy dịch chọc hút cũng như đờm, dịch màng phổi, và máu có thể dương tính với tỷ lệ cao. Soi dưới kính hiển vi phiến đồ lấy ở lớp vỏ hạch sưng có thể thấy Y.Pestis trong các trường hợp nhiễm trùng huyết. Đáp ứng huyết thanh học có chuẩn độ tăng gấp 4 lần phát hiện vào tuần thứ hai bằng kỹ thuật gắn bổ thể, ngưng kết hoặc kháng thể miễn dịch huỳnh quang gián tiếp.

CHẨN ĐOÁN. Cần phải nghi ngờ đến dịch hạch thể hạch ở bất kỳ một bệnh nhân nào có sốt, đau hạch mà có tiền sử tiếp xúc với động vật hoang dại trong vùng dịch tễ dịch hạch, nhưng cũng có thể bị nhầm lẫn với các bệnh khác. Biểu hiện sốt và hạch háng sưng đau có thể giống với u hạch hoa liễu hoặc giang mai hoặc là nặng hơn là với một tình trạng đau bụng cấp như thoát vị bẹn nghẹt, viêm ruột thừa hoặc vỡ tạng. Đau bụng và ỉa chảy có máu có thể bị nhầm với bệnh lỵ hoặc các tiến triển có ỉa chảy cấp tính khác. Khi có sưng hạch nách hoặc hạch cổ cần phải lưu tâm đến các bệnh viêm hạch do tụ cầu, bệnh tularemia, bệnh sốt do mèo cào, u hạch hoa liễu hoặc giang mai. Bệnh nhiễm trùng huyết/dịch hạch có sưng hạch rất nhỏ hoặc không có hạch sưng, dễ nghĩ đến thương hàn hoặc nhiễm trùng huyết do các nguyên nhân khác. Viêm phổi dịch hạch nguyên phát hoặc thứ phát có thể giống với viêm phổi vi khuẩn do bất kỳ nguyên nhân nào.

Khi nghi ngờ là dịch hạch, các thao tác chẩn đoán gồm có chọc hút các hạch sưng đau, cấy và nhuộm cũng như cả cấy máu và nuôi cấy các chất từ những nguồn ở vị trí khác. Mẫu nuôi cấy không được hủy đi sớm vì vi khuẩn mọc chậm và chỉ xuất hiện sau 48 đến 72 giờ. Nồng độ huyết thanh trong phương pháp ngưng kết thụ động tăng vào ngày thứ 5 và đạt đỉnh cao vào ngày thứ 14. Các phương pháp huyết thanh học mới hơn như kỹ thuật hấp phụ miễn dịch có gắn men ELISA thấy nhạy cảm chuẩn và nhanh hơn so với các xét nghiệm ngưng kết thụ động.

ĐIỀU TRỊ. Nếu nghi ngờ nhiều đến dịch hạch trên lâm sàng hoặc là về mặt dịch tễ học, thì việc điều trị cần phải được bắt đầu ngay, trước khi hoàn tất các xét nghiệm chẩn đoán. Điều trị bằng kháng sinh và hỗ trợ có thể làm giảm tỷ lệ tử vong xuống từ 40 đến 100% đối với dịch hạch thể hạch không điều trị hoặc đối với dịch hạch thể phổi chừng 5 đến 10%. Các kháng sinh có hiệu quả điều trị gồm streptomycin, tetracyclin và chloramphenicol. Streptomycin cần dùng liều khởi đầu tiêm bắp là 7,5-15mg/kg/lần cách nhau mỗi lần 12 giờ; Với tetracyclin tiêm tĩnh mạch liều 5-10mg/kg cách nhau 6 giờ, có thể điều trị cùng lúc và dùng streptomycin khi hết sốt. Dùng liều cao, thậm chí với liều trên đây đối với bệnh nặng thường là không có lợi. Cần phải tiếp tục điều trị tetracyclin tổng cộng là 3 đến 4 ngày sau khi khỏi sốt. Trong những trường hợp bệnh nhân ít nặng hơn, dùng đơn thuần tetracyclin 5-10mg/kg 6 giờ một lần, có thể cho cả đường uống và tiêm tĩnh mạch. Cần dùng chloramphenicol tiêm tĩnh mạch liều 12,5-25mg/kg cách nhau mỗi lần 6 giờ để thay cho tetracyclin trong những bệnh nhân có viêm màng não vì nó có khả năng thấm vào hệ thống thần kinh trung ương tốt hơn. Trong khi các vi khuẩn kháng lại kháng sinh có xuất hiện chỉ hiếm thôi, thì gentamycin cũng có hiệu quả như steptomycin. Tetracyclin hoặc trimethoprim-sulfamethoxazol có hiệu quả để dự phòng cho trường hợp tiếp xúc với người bệnh và dùng đường uống trong 3 đến 5 ngày. Không có chỉ định điều trị tại chỗ hạch sưng trừ phi hạch mềm và vỡ tự nhiên, cần nuôi cấy để phát hiện tụ cầu. Có thể cần thiết hỗ trợ thông khí để cứu sống bệnh nhân viêm phổi dịch hạch hoặc ARDS.

PHÒNG BỆNH VÀ KHỐNG CHẾ. Những người làm việc với các nghề có nguy cơ cao trong vùng dịch hạch hoặc làm việc trong phòng thí nghiệm có Y.Pestis cần phải quan tâm đến việc sử dụng vaccin chiết xuất từ vi khuẩn bị giết chết bằng Formalin; tuy nhiên, cần phải tiêm nhắc lại vaccin 6 tháng một lần vì khả năng miễn dịch giảm nhanh. Thêm vào

https://tieulun.hopto.org

đó, những người đi vào vùng có dịch hạch trong thời gian ngắn có thể uống dự phòng tetracyclin hoặc trimethoprim - sulfamethoxazol. Khi có những chẩn đoán có khả năng là dịch hạch thể phổi thì bệnh nhân cần được đưa vào những nơi cách ly hô hấp; Chỉ rửa tay đơn thuần thôi cũng đủ phòng được đối với các trường hợp thể hạch. Những người tiếp xúc với bệnh nhân viêm phổi thể hạch cần phải uống tetracyclin dự phòng, dùng liều 250mg/lần uống 4 lần mỗi ngày và cần phải khuyên họ đến khám bệnh khi có triệu chứng hô hấp hoặc có sốt xuất hiện. Có lẽ nhờ vào những dự phòng như vậy, nên việc lây truyền của viêm phổi dịch hạch không còn xảy ra ở Hoa Kỳ đã nhiều năm nay rồi.

Khả năng lan truyền dịch hạch vào trong các quần thể chuột đô thị từ các nguồn hoang dại rừng là một nguy cơ đã từng gặp. Việc phòng chống phụ thuộc vào sự không chế các quần thể chuột đô thị và tiêu diệt chúng thường xuyên cũng như giám sát các loài gặm nhấm rừng và các loài thú ăn thịt loại này. Những người đi picnic, đi hành quân hoặc những người khác đi qua các vùng có dịch hạch trong mùa xuân-hè cần được cảnh giác vì dịch hạch là một mối nguy hiểm tiềm tàng. Họ cần tránh đụng chạm vào các xác chết hoặc những thú hoang bị ốm và cần phải nhốt và điều trị các con vật nuôi bằng các bột thuốc đuổi bọ chét. Hiện không có các biện pháp thiết thực nào để thanh toán dịch hạch từ các nguồn bọ chét hoang dại cả. Việc làm giảm các chỗ cư trú của các loài gặm nhấm xung quang khu vực nhà ở, trong đô thị ở những vùng dịch là điều quan trọng. Tiến hành nhiều lần tiêu diệt các loài gặm nhấm xung quanh đô thị với các loại thuốc tiểu trừ chúng mà trước đó cần phải khống chế côn trùng để tránh tình trạng các bọ chét của loại gặm nhấm chuyển chỗ tiến đến vật chủ là người hoặc vật nuôi trong nhà.

CÁC NHIỄM TRÙNG DO YERSINIA KHÁC (Y.PSEUSOTUBERCULOSIS VÀ Y.ENTEROCOLITICA)

NGUYÊN NHÂN. Cả *Y.Enterocolitica* và *Y.Pseusotuberculosis* đều là trực khuẩn ái khí, gram âm, không lên men đường lactose có liên quan đến một loại vi khuẩn khác nữa và với Y.Pestis tất cả đều là thành viên của họ Enterobacteriaceae. Cả hai vi khuẩn này đều mọc chậm trong môi trường cũng được dùng để phát hiện các loại trực trùng đường ruột khác, khả năng phát hiện chúng tăng lên bằng cách làm lạnh tăng lên, ủ ở nhiệt độ 20 đến 25°C. Các chủng có thể được phân biệt với một chủng khác hoặc với Y.pestis trên cơ sở phản ứng huyết thanh và sinh hóa cũng như bằng các độ nhạy với kháng sinh. Như Y.pestis, cả hai loại vi khuẩn này đều sản xuất các yếu tố độc lực W và V, và với Y.Enterocolitica độc lực cũng có liên quan đến khả năng sống được bên trong tế bào. Cả hai vi khuẩn đều sản xuất ra một nội độc tố và Y.Enterocolitica chế xuất ra một nội độc tố chịu nhiệt có thể có ý nghĩa trong bệnh sinh ra do đường thức ăn. Một số lớn các serotip của cả hai vi khuẩn tồn tại để gây bệnh cho nhiều loài động vật, nhưng hầu hết nhiễm trùng trên người thì chỉ có một số chủng hạn chế gây ra mà thôi.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Mặc dù được thừa nhận phổ biến nhất là ở vùng Bắc Âu và Bắc Mỹ, song Y.Enterocolitica gây nhiễm trùng đường ruột trên toàn thế giới và chiếm chừng 1-3% các trường hợp viêm ruột do vi trùng cấp tính. Nguồn bệnh thường không rõ và các đợt dịch bùng nổ đều được báo cáo là có dấu vết của cả đường thực phẩm và nước uống. Lây truyền giữa người với người cũng như giữa vật với người là phổ biến. Các biểu hiện của bệnh rất hay theo lứa tuổi. Ở nhũ nhi và trẻ nhỏ triệu chứng nổi bật là ỉa chảy phân tóe nước kéo dài từ 3 đến 14 ngày; 5% số trẻ đi ngoài phân có máu. Ở trẻ lớn hơn và vị thành niên, có hội chứng đau vùng hố chậu phải kèm theo sốt và tăng bạch cầu mức trung bình và không thể phân biệt được với viêm ruột thừa cấp. Ở người lớn, đặc biệt là phụ nữ trên 40 tuổi, thường xuyên có hồng ban nốt xuất huyết sau khi viêm ruột 1 đến 2 tuần. Ở người lớn có thể tiến triển viêm đơn khớp ở đầu gối, bàn chân hoặc bàn tay mà trước đó có hoặc không có viêm ruột. Hiếm hơn, là đã có gặp một trường hợp nặng là viêm khớp mủ gây tàn phế. Trong số những bệnh nhân có viêm khớp 65% có nhóm hòa hợp mô HLA-B27. Y.Enterocolitica cũng gây nên tình trạng nhiễm khuẩn huyết, chủ yếu là ở những cá thể mắc bệnh sẵn như đái tháo đường, thiếu máu nặng, xơ gan, hoặc bệnh ác tính. Các bệnh nhân nhiễm trùng máu kêu đau đầu, sốt và đau bụng có kèm ỉa chảy hoặc không và thường tiến triển đến

https://tieulun.hopto.org

ápxe đa cơ quan. Viêm họng xuất tiết do Y.Enterocolitica cũng đã phát hiện được ở người lớn trong tiến triển của một vụ dịch do Yersinia gây ra qua đường sữa.

Bệnh do Y.Pseudotuberculosis là một bệnh hiếm, người hoặc vật nuôi và động vật hoang dã mắc phải, có thể là do con đường tiếp xúc phân - miệng. Hầu hết các trường hợp đều xảy ra rải rác và ở thanh niên, nam giới phổ biến hơn nữ và cao điểm là vào những tháng mùa đông cũng tương ứng với mùa bệnh cao điểm của loài động vật. Sau khi nuốt phải, các vi khuẩn xuyên qua niêm mạc hồi tràng, khu trú tại các hạch của hồi tràng, và sinh ra viêm hạch mạc treo cấp tính mà thường là có kèm theo nôn, đau bụng và ỉa chảy. Sốt thường cao và tăng bạch cầu là phổ biến. Mổ thăm dò thấy ruột thừa bình thường nhưng hạch mạc treo to ra và có thể gặp viêm ở phần hồi tràng đoạn cuối. Các biến chứng xuất hiện ở người lớn ít phổ biến hơn loại Y..Enterocolitica nhưng cũng có gồm viêm khớp, hồng ban nút và nhiễm trùng máu.

CHẨN ĐOÁN. Y.Enterocolitica và Y.Pseudotuberculosis gây ra những dấu hiệu và triệu chứng giống nhau song lại có chứa những điểm khác nhau. Thứ nhất, nét đặc trưng chủ yếu là ỉa chảy và tiếp đến là viêm hạch mạc treo. Vì vậy, Y.Enterocolitica gây nên bệnh cảnh giống như các ỉa chảy do vi khuẩn khác và phải phân biệt được ngay chúng bằng các phương pháp vi khuẩn học. Các phát hiện vi khuẩn về phương diện xét nghiệm lại phụ thuộc vào các kỹ thuật nuôi cấy đặc biệt. Chẩn đoán tốt nhất là phân lập vi khuẩn trong phân trên những bệnh nhân viêm ruột, hoặc các trường hợp không điển hình của viêm ruột thừa, hồng ban nốt, hoặc là viêm khớp tái hoạt. Cần phải nuôi cấy các chất xuất tiết của họng, cấy máu, dịch phúc mạc hoặc các dịch trong cơ thể khác khi có chỉ định lâm sàng. Các chuẩn độ ngưng kết đạt mức đỉnh sau 8 đến 10 ngày và vẫn còn cao trong vòng 18 tháng sau khi nhiễm trùng. Có hiện tượng phản ứng chéo xảy ra với một số kháng nguyên của Brucella, Salmonella, và Vibrio Cholerae. Chẩn đoán Y.Pseudotuberculosis cũng được tiến hành bằng nuôi cấy phân và chất lấy từ các hạch mạc treo.

ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH. Vi khuẩn Y.Enterocolitica nhạy cảm in vitro với các Aminoglycoside, Chloramphenicol, Tetracyclin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol và các Cephalosporin thế hệ thứ ba nhưng thường kháng lại penicillin và các cephalosporin thế hệ thứ nhất. Tuy nhiên, giá trị của liệu pháp kháng khuẩn lại chưa rõ ràng, bởi vì hầu hết các trường hợp viêm ruột đều tự khỏi. Những bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc bị nhiễm trùng huyết cần phải được điều trị, vì khi điều trị có thể rút ngắn được cả thời gian mắc bệnh và sự phóng thích vi khuẩn. Y.Pseudotuberculosis nhạy cảm với ampicillin, tetracyclin, chloramphenicol và cephalosporin. Chưa có một thử nghiệm lâm sàng nào được kiểm tra chứng minh cho hiệu quả điều trị, mặc dù những bệnh nhân bị nhiễm trùng huyết đã dùng ampicillin hoặc tetracyclin, song vì các nhiễm trùng nặng nên có tỷ lệ tử vong cao. Việc phòng bệnh phụ thuộc vào các biện pháp vệ sinh như là xử lý thức ăn cẩn thận, sẵn có nước uống sạch và rửa tay để ngăn ngừa lan truyền dịch trong gia đình hoặc khi tiếp xúc với người khác.

51. BỆNH NHIỄM TRÙNG DO CẦU-TRỰC KHUẨN BARTONELLA

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh nhiễm Bartonella (bệnh Carrión) là một bệnh nhiễm trùng do *Bartonella Bacilliformis* gây nên. Hai hình thái lâm sàng được định rõ: một hình thái thiếu máu kèm theo sốt cấp tính khởi phát nhanh chóng và tỷ lệ tử vong cao, được phác họa là *sốt Oroya*, và một hình thái phát bệnh lành tính có các thương tổn da mạn tính được gọi là *hạt cơm Verruya peruana*. Mỗi hình thái trên đều có biểu hiện nhẹ, và những ca không có triệu chứng gây nên một mối nguy hiểm lớn nhất về mặt dịch tễ học.

NGUYÊN NHÂN. *Bartenolla Bacilliformis* là một cầu trực khuẩn nhỏ, di động, ưu khí, đa dạng, gram âm, các chủng đều bắt màu tím đỏ nhẹ với thuốc nhuộm Giemsa. Nó có thể nuôi cấy trên môi trường đã được làm giầu và không sản sinh ra tan huyết tố. Những vi khuẩn này nhạy cảm với nhiều loại kháng sinh in vitro.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh được giới hạn trong những thung lũng ở những phần hợp thành dãy núi Andes của Peru, Ecuador và Colombia. Bệnh xảy ra ở vùng

https://tieulun.hopto.org

cao độ giữa 750 và 2500m (2400 và 8000 bộ) là những nơi có *Lutzomyia*, một vectơ ruồi cát có chất *Philebo Famine* sinh sản. Mặc dù *L.Verrucarum* là vectơ chủ chốt của bệnh song những chủng khác cũng có vai trò vectơ ở Colombia. Các trường hợp người không có triệu chứng và những người mang mầm bệnh đang kỳ hồi phục chỉ được biết là người dự trữ của nhiễm trùng. Nhiễm khuẩn huyết máu nhẹ có thể kéo dài hàng năm trời, tiến triển sau khi đã giải quyết các triệu chứng, và B.Bacilliformis có thể được tìm thấy lại trong máu chừng 5 đến 10% số dân hoàn toàn bình thường ở trong vùng có dịch. Các vụ dịch thường đồng phát với sự di cư đến của những công nhân từ các vùng không bị nhiễm.

BỆNH HỌC VÀ BỆNH SINH. Người ta nghĩ rằng các biểu hiện của bệnh phản ánh tình trạng miễn dịch của vật chủ. Trong những cá thể không có miễn dịch thì sốt Oroya phát sinh. Một số lượng lớn vi khuẩn Bartonelle vào dòng máu, đến bám dính vào các hồng cầu, và xâm nhập vào các tế bào nội mô của mao mạch và lympho, tại đó vi khuẩn nhân lên trong hồng cầu, rồi sau đó chúng bị gan, lách thực bào phá hủy. Đời sống của hồng cầu ngắn lại rất nhiều, thiếu máu phát sinh. Điều này được nhấn mạnh ở tình trạng đáp ứng sinh hồng cầu thiếu hụt sớm trong diễn biến của giai đoạn nhiễm trùng. Bệnh sinh của tình trạng thiếu máu huyết tán hãy còn chưa được biết. Người ta không tìm thấy các ngưng kết tố và các chất tiêu huyết, và các test về sự phá vỡ hồng cầu về mặt cơ học lại cho các kết quả khác nhau. Sự xâm nhập và làm các tế bào nội mô mao mạch sưng lên có thể dẫn đến tình trạng đóng tắc mạch và nhồi máu ở mô. Người ta nghĩ rằng sự suy giảm chức năng hệ liên võng nội mô thứ phát gây tình trạng thực bào hồng cầu ồ ạt và sự ức chế miễn dịch là có vai trò làm cho hiện tượng thường xuyên có nhiễm trùng Salmonella và các vi khuẩn dạng coli khác, tụ cầu, sốt rét, lao và amip kèm theo trong sốt Oroya.

Khi có miễn dịch thì các vi khuẩn trong máu ngoại vi và các tế bào nội mô mao mạch biến mất. Sau một thời kỳ ủ bệnh chúng lại tái xuất hiện ở các mô da và dưới da, mà đó rõ ràng là nơi gây phát sinh các hạt cơm Verruga Peruana là các thương tổn dạng mạch máu. Các cơn bệnh thứ hai của bệnh Carrión không thường gặp. Mà khi phát bệnh thì hầu như biểu hiện như hạt cơm

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Thời kỳ ủ bệnh khoảng chừng 3 tuần nhưng có thể dài hơn. Các triệu chứng khởi đầu là sốt và đau ở các xương, khớp và cơ. Vào thời điểm này bệnh thường giống cúm hoặc sốt rét nhưng khi cấy máu lại dương tính. Sau những biểu hiện kỳ khởi phát này, bệnh nhân thường phát sinh một trong hai hình thái cổ điển của bệnh.

Sốt Oroya. Thể bệnh này có nét đặc trưng là khởi phát đột ngột, sốt cao, xanh tím chi, yếu người, có những giọt ngưng kết trong số những tế bào hồng cầu. Số lượng hồng cầu có thể tụt từ bình thường xuống còn 1triệu/mm^3 trong vòng 4 hoặc 5 ngày. Thiếu máu đặc trưng là hồng cầu máu ngoại vi to đẳng sắc, nổi bật lên các hồng cầu có nhân đa sắc và bắt đa màu, điểm thêm có các thể Howell-Jolly, vòng Cabot và bạch cầu ái kiềm. Cũng có thể bạch cầu tăng nhẹ và chuyển trái. Vi khuẩn có nhiều trong máu và các phiến đàn cho thấy đến 90% số lượng hồng cầu bị xâm nhập nặng nề. Bệnh thương hàn, sốt rét, amip, lao và các nhiễm trùng gian phát khác có thể xảy ra và là một nhân tố quan trọng đối với các trường hợp tử vong.

Đau cơ và khớp và đau đầu dữ dội, mất ngủ, ngủ lịm và hôn mê là các biểu hiện của giai đoạn cuối. Những bệnh nhân không được điều trị thì tỷ lệ tử vong có thể vượt trên 50%; tử vong xảy ra trong vòng 10 ngày đến 4 tuần. Nếu điều trị hoặc bệnh tự khỏi, có thể phục hồi nếu lượng vi khuẩn giảm xuống và sốt dịu đi. Số lượng hồng cầu ổn định và đạt giá trị bình thường sau khoảng 6 tuần, lúc đó quá trình hồi phục bắt đầu.

Hạt cơm Peruana. Thể bệnh này có nét đặc trưng là phát ban do lan tỏa, xảy ra sau thể thiếu máu hoặc có thể xảy ra trên bệnh nhân mà không có triệu chứng trước đó. Hạt cơm có thể thay đổi màu từ đỏ sang đỏ tía. Các hạt có thể là hạt kê, nốt hoặc xói mòn, và kích thước thay đổi từ 2 - 10mm đến 3 hoặc 4cm. Chúng có thể giống với các thương tổn của Sarcoma-Kaposi. Ba hình thái của hạt cơm có thể xuất hiện đồng thời; vì ban phát thành từng đợt liên tiếp nhau nên hạt cơm có tất cả các hình thái và tất cả các giai đoạn tiến triển đều có thể gặp trên cùng một bệnh nhân. Các vị trí gặp chủ yếu là chi và mặt và thường ít có ở bộ phận sinh dục, da đầu và niêm mạc miệng họng. Các ban có thể tồn tại từ 1 tháng đến 2 năm. Phát ban được đi kèm theo đau, sốt, thiếu máu vừa. Bệnh Bartonella có thể được xác

https://tieulun.hopto.org

minh nhờ các thương tổn và nuôi cấy máu.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán lâm sàng của bệnh hạt cơm có thể chính xác trong các vùng có dịch. Xác định chẩn đoán bằng bằng chứng có vi khuẩn bắt màu nhuộm gram lấy trong các mẫu sinh thiết ở các ổ tổn thương tiêu biểu. Trong giai đoạn sốt Oroya rất dễ tìm vi khuẩn trong máu ngoại biên.

ĐIỀU TRỊ. Sốt Oroya đáp ứng hết sức tốt đẹp với một số loại kháng sinh gồm tetracyclin và chloramphenicol. Người ta thường dùng kéo dài liều 2g/ngày, trong 7 ngày vì bệnh này hay xảy ra nhiễm trùng Salmonella biến chứng. Sốt mất đi trong vòng 48 giờ và bệnh nhân hồi phục nhanh chóng. Có thể có nhu cầu truyền máu nếu bệnh nhân thiếu máu. Liệu pháp kháng sinh Rifampin (Rifampicin 600mg/ngày trong 6 ngày) dùng trong giai đoạn hạt cơm có thể thúc đẩy sự thu gọn nhanh các thương tổn này. Sử dụng DDT phun cả trong nhà và bên ngoài ở các nơi cư ngụ có hiệu quả cao trong việc kiểm soát ruồi cát đốt ban đêm. Dùng thuốc diệt côn trùng và màn có hiệu quả phòng cho cá nhân.

52. BỆNH DONOVAN (U HẠT BẸN)

ĐỊNH NGHĨA. Donovan (u hạt bẹn) là một bệnh nhẹ, lây, mạn tính, có thương tổn loét, có thể tự lây, tiến triển, không đau, mạn tính ở da và hạch bẹn hoặc vùng quanh hậu môn. Bệnh có thể bị lây qua đường tình dục và có tìm thấy vi khuẩn nằm bên trong tế bào ở mô nơi bị thương tổn, vi khuẩn được nhận dạng về mặt hình thái học nhờ thể Donovan.

NGUYÊN NHÂN. Bệnh Donovan được Mc.Leod mô tả ở Ấn Độ năm 1882, và năm 1905 Donovan đã mô tả những thể bên trong tế bào mà người ta nghĩ rằng đó là nguyên nhân gây bệnh. Bằng cách cấy truyền vào túi noãn hoàng phôi gà hoặc môi trường thạch-noãn hoàng. Người ta thấy vi khuẩn nằm trong vỏ bọc giống như các thể Donovan được khôi phục lại từ các tổn thương và các vi hạt u bẹn giả sưng hạch. Các vi khuẩn này được biết dưới tên là *Calymmatobacterium granuclomatis* kích thước 1,5x0,7μm. Về mặt kháng nguyên thì có liên quan với các chủng Klebsiella nhưng giống sinh bệnh khi được tiêm cấy vào trong da của người. Những chủng được phân lập này không biết chắc là có gây bệnh không. Dưới kính hiển vi điện tử thì có thể xác nhận được rằng thể Donovan có sự giống nhau về hình thái với các vi khuẩn gram âm.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh Donovan là một bệnh dịch ở các vùng nhiệt đới, đặc biệt là ở Tân Ghinê và trong một số vùng Hindus của Ấn Độ, và một phần khu trung tâm của Úc, vùng Caribê và châu Phi. Ở Hợp chủng quốc Hoa Kỳ bệnh hiếm gặp. Hầu hết các trường hợp bị là ở các tiểu bang miền Đông-Nam và liên quan với tình trạng đồng tính luyến ái nam. Qua những trường hợp được báo cáo tỷ lệ giới Nam/Nữ xấp xỉ 10/1. Bệnh không phổ biến ở Capcasia.Tần suất bệnh Donovan theo báo cáo ở những người bạn tình của những bệnh nhân bị nhiễm trùng mạn tính thay đổi từ 1-64%. Bằng chứng về sự lây truyền qua đường tình dục thể hiện ở tỷ lệ mắc đặc hiệu theo tuổi, và tỷ lệ mắc đó cũng tương ứng với tỷ lệ mắc các bệnh lây qua đường tình dục khác, biểu hiện bệnh thường xuyên đồng thời với giang mai và có xu hướng liên quan với bộ phận sinh dục trong những người sinh hoạt tình dục khác giới và nhiễm trùng hậu môn trực tràng đối với nam giới đồng tính luyến ái.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Thời kỳ ủ bệnh thay đổi từ 8 ngày đế 12 tuần, nhưng hầu hết các thương tổn xuất hiện sau 30 ngày có tiếp xúc tình dục.

Bệnh Donovan bắt đầu là một vết sần sau loét và tiến triển thành một vùng mô hạt có bờ cao lên, sạch không đau và dễ bở vụn, đỏ màu thịt bò. Bờ thương tổn không theo hình thù nào cả và tiếp tục lan rộng ra hoặc có tình trạng tự nhiễm ở bề mặt da kế cận. Nhiễm trùng yếm khí thứ phát có thể gây đau và chất xuất tiết hôi. Các biến chứng ít phổ biến của bệnh gồm: các loét sâu, các thương tổn sẹo mạn tính, chít hẹp bao qui đầu, phù bạch huyết và tăng sinh thượng bì quá nhiều mà rất giống ung thư biểu mô (Carcinoma) về mặt đại thể. Ở đàn ông, các thương tổn thường khu trú ở qui đầu, thân dương vật hoặc quanh hậu môn còn ở nữ thì nhiễm trùng môi lớn, môi nhỏ là phổ biến nhất. Các thương tổn ở nữ thường lan lên hãm môi âm hộ và tiến triển ra phía trước có hình chữ V dọc theo âm hộ. Có thể có các thương tổn bên ngoài bộ phận sinh dục, liên quan đến mặt, cổ, miệng và các vị trí khác. Dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán thể hiện ở tính chất mạn tính của bệnh và thường bệnh xảy ra đã vài

https://tieulun.hopto.org

tháng rồi bệnh nhân mới tìm đến điều trị. Sự lan rộng ở vùng bẹn do tự lây lan, tiến triển tiếp tục hoặc thông qua hệ bạch huyết gây hậu quả sưng hoặc hóa mủ ở trong da và dưới da lan tỏa, tình trạng này được biết dưới tên là "giả sưng hạch" vì thương tổn liên quan đến hạch rất ít. Các thương tổn có hủy hoại tại chỗ và nhiễm trùng thứ phát có thể gây tỷ lệ mắc bệnh trầm trọng hoặc tử vong. Đã có những báo cáo bệnh lan tỏa dẫn đến tử vong có thương tổn xương, khớp hoặc gan sau nhiều năm có nhiễm trùng khu trú mạn tính. Mối liên quan giữa bệnh Donovan với ung thư biểu mô bộ phận sinh dục diễn ra sau đó chưa được chắc chắn lắm.

CHẨN ĐOÁN. Bệnh Donovan trong giai đoạn sớm có thể bị nhầm với hạ cam sơ phát hoặc Condilom phẳng (Condyloma Latum) của giang mai. Khi ở một người trẻ tuổi có hiện tượng tăng sinh biểu mô giống như ung thư biểu mô (carcinoma) ở bộ phận sinh dục hoặc vùng quanh hậu môn cần luôn luôn tăng cường nghi nghờ bệnh Donovan và nếu không cần thiết thì nên tránh phẫu thuật cắt bỏ. Những biến đổi loét hoặc sẹo có thể giống như u hạt lympho hoa liễu.

Ở Hoa kỳ bệnh do amip có thể gây những tổn thương ở đương vật giống như bệnh Donovan. Thường xuyên cũng phân lập được *Hemophilus ducreyi* ở những thương tổn giống như bệnh Donovan; trường hợp này được gọi dưới thuật ngữ *Hạ cam bẹn giả u hạt.* Các nghiên cứu về tổ chức học thấy bệnh Donovan biểu lộ hiện tượng dày lớp gai và quá sản giả u thượng bì rõ rệt. Tổ chức bì có thâm nhiễm tế bào gồm chủ yếu là các tương bào và tổ chức bào. Vì các thể Donovan hiếm khi có thể phát hiện được ở các phiến cắt nhuộm hematoxylin và eosin, những biến đổi này có thể đưa đến một chẩn đoán sai lạc là carcinoma và tiến hành phẫu thuật phá hủy không cần thiết. Mặc dù kỹ thuật đẫm bạc thông dụng để chứng tỏ có các thể Donovan trong các phiến cắt, song chẩn đoán tốt nhất vẫn là soi phiến đồ làm khuôn lấy từ các mẫu bệnh phẩm chọc sinh thiết ở mô u hạt nằm phần ngoài rìa của các thương tổn; bỏ đi phần nằm sâu dưới của mầm bệnh phẩm, để bệnh phẩm nằm ép giữa hai lam sấy khô bằng gió và cố định bằng methanol, và nhuộm Wright-Giemsa. Bằng phương pháp này, các thể Donovan xuất hiện như những trực cầu khuẩn rất tròn kích thước 1x2μm, nằm trong các khoang kén trong bào tương của các tế bào đơn nhân lớn. Màu của vỏ bọc là một vùng bắt màu acid đậm bọc quanh vi khuẩn, vi khuẩn trông giống như một cái kim băng đang cài vì có tập trung chromatin ở hai cực. Các tế bào đơn nhân đặc trưng của bệnh có kích thước đường kính 25 đến 90μm và có nhiều vùng kén chứa thể Donovan. Các thể Donovan cũng được nhận dạng có trong các tổ chức bào trong các phiến đồ Papanicolaou cổ tử cung.

Bệnh Donovan quanh hậu môn có thể giống condilom phẳng của giang mai thứ phát. Các bệnh hoa liễu khác, đặc biệt là giang mai, rất thường đồng tồn với bệnh Donovan. Vì vậy cần phải tiến hành soi thương tổn dưới kính hiển vi nền đen lặp đi lặp lại và xét nghiệm huyết thanh bệnh giang mai trước khi điều trị. Ở những quốc gia mà Donovan là một bệnh dịch, nếu có thương tổn condilom phẳng nghi nghờ biểu hiện kéo dài sau một liệu trình điều trị giang mai bằng penicillin thích hợp thì điều đó gợi ý nhiều đến bệnh Donovan. Những hình thái loét ở bộ phận sinh dục (hạ cam, giang mai, herpes sinh dục) có liên quan đến nguy cơ cao về tình trạng mắc phải hoặc lây truyền virus HIV ở người. Bệnh Donovan ít đáp ứng với điều trị ở những cá thể có xét nghiệm huyết thanh HIV dương tính.

Đã có báo cáo về những trường hợp có tính giai thoại ở những bệnh nhân Donovan nặng có liên quan với nhiễm trùng HIV, nhưng sự liên quan này chưa được nghiên cứu kỹ lắm.

ĐIỀU TRỊ. Thuốc lựa chọn điều trị là tetracyclin liều mỗi ngày 2g dùng ít nhất 3 tuần, thích hợp là dùng tiếp tục cho đến khi khỏi bệnh hoàn toàn. Khỏi bệnh thường rõ ràng trong vòng 3 tuần, khi những thương tổn đổi sang màu xanh và phẳng hơn và tiến đến quá trình biểu mô hóa trở lại vùng rìa. Các đối tượng không đáp ứng lâm sàng trong vòng 7 ngày cần phải đánh giá lại vấn đề chẩn đoán và điều trị. Các thể Donovan ở các thương tổn mất đi sau vài ngày bắt đầu điều trị. Nếu không dùng tetracyclin có thể tiêm bắp Streptomycin 1g cách nhau 12 giờ, dùng trong 10 đến 15 ngày. Dùng Chloramphenicol uống 500mg cách nhau mỗi lần 8 giờ, dùng gentamycin 1mg/kg/lần mỗi ngày 2 lần trong những trường hợp kháng tetracyclin. Dùng Co-trimexazol (Trimethoprim 160mg, sulfamethoxazol 800mg) mỗi ngày 2 lần trong 10 ngày cũng được báo cáo là có hiệu quả. Ở những phụ nữ có thai, dùng Erythromycin 500mg cách nhau mỗi lần 6 giờ có thể có tác dụng.

https://tieulun.hopto.org

Mục 6. Nhiễm trùng do các vi khuẩn hỗn hợp

53. BỆNH DO ACTINOMYCES

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh do Actinomyces là một nhiễm khuẩn mủ không đau do một số nấm tia Actinomycetes gây ra. Các vi sinh vật phát triển trong mô như những quần thể kết chặt và sù sì, gọi là các hạt.

BỆNH CĂN. *Actinomyces israelis* là tác nhân gây bệnh thường gặp, thỉnh thoảng có các trường hợp do các loài *Actinomyces* khác (*A.naestundii, A.viscosus, A.odontolyticus, A.meyeri*) hay *Arachinia proprionica.* Tất cả có thể đều tạo thành các sợi nấm phân nhánh gram-dương và có thể bề rộng giống như vi khuẩn. Hầu hết các loài đều mọc tốt trong khí quyển nào hoặc kỵ khí hoặc có chứa 6 đến 10% CO_2. Khó phân lập tác nhân gây bệnh vì thường có các loại thực vật lẫn vào các áp xe do Actinomyces.

BỆNH HỌC VÀ BỆNH SINH. Tất cả các tác nhân của bệnh do Actinomyces đều hội sinh trong miệng và ống tiêu hóa của người. Lối vào hình như là chỗ niêm mạc bị tổn thương hay do hít tác nhân sinh bệnh vào phổi. Vệ sinh răng kém và áp xe răng dẫn tới các tổn thương vùng cổ mặt. Bên trong ống tiêu hóa, khu vực ruột thừa là vị trí thường gặp nhất. Nhiễm khuẩn biểu hiện như một viêm mủ mạn tính, thường ở khu vực cổ, mặt, ngực hay bụng. Trong lát cắt mô bệnh học, mỗi hạt có các bạch cầu nhân đa dạng trung tính bao quanh một cách điển hình. Các mô nằm bên dưới có biểu hiện viêm bán cấp hoặc mạn tính với trạng thái xơ lan rộng và hình thành các đường xoang. Không hay gặp các tế bào khổng lồ. Các hạt có đường kính vài milimet. Phải nghiên cứu nhiều lát cắt để phát hiện hạt. Có thể quan sát các hạt bằng mắt thường trong mủ hay trên các băng gạc phủ các xoang dẫn lưu. Các hạt màu vàng xám, giống pho mát có thể bị nghiền nát trên phiến kính hiển vi và được nhuộm gram. Sự chứng minh các sợi gram dương trên một kính phết các hạt bị nát hay trên lát cắt mô học giúp phân biệt bệnh do Actinomyces với bệnh do Micrococus ascoformans hay bệnh u nấm thường (eumycetoma).

Nhiễm nấm lan bằng cách tỏa rộng trực tiếp và theo đường máu. Lan trực tiếp qua da gây ra một hay nhiều xoang chảy dịch mạn tính xuất hiện trên bụng, ngực hay khu vực cổ mặt. Các ổ bệnh theo đường máu có thể xuất hiện ở xương, não, gan hay các cơ quan khác.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. *Bệnh nấm do Actinomyces* cổ mặt biểu hiện như một khối dưới da cứng chắc màu đỏ hay đỏ tía, điển hình ở khu vực dưới cằm hay hay ở vùng tam giác cổ trước gần góc cằm. Có thể một hay nhiều xoang chảy dịch. Nhạy cảm đau không có hay nhẹ. Chứng ngủ lịm, sụt cân sốt nhẹ dao động, thiếu máu và tăng bạch cầu không luôn luôn gặp trong bệnh do Actinomyces vùng cổ mặt nhưng thường gặp trong *bệnh do Actinomyces thể lồng ngực và bụng* khu trú. Các phát hiện ở các thể này gồm các xoang chảy dịch và trong bệnh do Actinomyces vùng lồng ngực có ho và có đờm mủ. Các tổn thương phổi có thể lan qua lồng ngực và xuất hiện như một áp xe dưới da không đau. Đau hay một khối lùm sờ thấy có thể xuất hiện trong bệnh do Actinmyces vùng bụng. *Bệnh do Actinmyces vùng khung chậu* có thể phát sinh hoặc từ đường sinh dục nữ hoặc ruột, đặc biệt là ruột thừa. Phụ nữ đặt dụng cụ tránh thai trong tử cung trong hai năm hoặc lâu hơn hình như có nguy cơ bị bệnh do Actinomyces vùng khung chậu hơi nhiều hơn. Áp xe tử cung buồng trứng, tắc niệu quản hoặc hiếm gặp áp xe gan đã được báo cáo. Khởi phát bệnh không đau, sốt nhẹ dao động, đau bụng và khối lùm phần phụ có thể dẫn đến chẩn đoán nhầm một bệnh viêm hoặc u vùng khung chậu. Trong tất cả các thể

https://tieulun.hopto.org

của bệnh do Actinomyces, ở thời điểm chẩn đoán, bệnh đã biểu hiện điển hình trong nhiều tuần hay nhiều tháng.

Chụp tia X lồng ngực có thể phát hiện một khu vực viêm phổi đông đặc. Có thể gặp hiện tượng xơ, tích mủ hay tạo hang. Áp xe quanh ruột thừa có thể xuất hiện như một khối nằm ngoài trên dung dịch thụt bari hay có thể phát hiện bằng chụp siêu âm hay chụp cắt lớp vi tính.

CHẨN ĐOÁN. Ngoài nuôi cấy hay lát cắt mô học, các xét nghiệm labô không giúp ích được gì. Nuôi cấy máu ít khi dương tính. Cô lập các loài *Actinomyces* hay *Arachnia* từ miệng, đờm, phân hay các xoang dẫn lưu hay trong mô sâu thì có ý nghĩa chẩn đoán nếu bệnh do Micrococcus ascoformans và u nấm có thể chẩn đoán loại trừ. Bị bệnh vi sinh vật Nocardia có thể phân biệt ở chỗ không có các hạt, ở sự đồng nhất của sinh vật trong môi trường nuôi cấy và thông thường ở đặc điểm nhuộm *Nocardia* kháng acid yếu.

ĐIỀU TRỊ. Các trường hợp nhẹ hơn của bệnh do Actinomyces bao gồm hầu hết các nhiễm khuẩn vùng cổ mặt, đáp ứng tốt với penicillin V (2 đến 4g/ngày cho người lớn) hay một loại tetracyclin. Các loại sulfonamide (sunfamit), metronidazole, cephalosporin uống và các penicillin kháng tụ cầu khuẩn uống đều không nên dùng. Những trường hợp nặng hơn gồm hầu hết các nhiễm khuẩn lồng ngực và bụng cần dùng penicillin G ngoài đường tiêu hóa trong khoảng 6 tuần lễ (ở người lớn dùng 2 đến 6 triệu đơn vị mỗi ngày). Sau đó điều trị kéo dài bằng uống penicillin V hoặc một loại tetracyclin uống. Có nhiều khả năng tái phát sẽ giảm nếu tổng hợp thời gian điều trị từ 2 đến 4 tháng trong các ca nhẹ và 6 đến 12 tháng trong các ca nặng. Trong các trường hợp tái phát, không gặp biểu hiện kháng thuốc. Nạo các vết thương xương, phẫu thuật cắt bỏ các mô hoại tử và dẫn lưu ổ tích mủ, áp xe não hay thu gom các ổ mủ lớn khác sẽ tạo điều kiện hồi phục dễ dàng nhưng bản thân các thủ thuật này thông thường không có tính chất điều trị.

Trong bệnh do Actinomyces người ta thường cô lập trong mủ được các vi khuẩn khác với Actinomyces. Nói chung, tính mẫn cảm kháng sinh của các vi sinh vật phụ này không cần phải xem xét khi chọn các tác nhân điều trị.

54. BỆNH VI SINH VẬT NOCARDIA

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh vi sinh vật Nocardia là một nhiễm khuẩn cấp, bán cấp hay mạn tính, hầu hết thường bắt đầu ở phổi.

BỆNH CĂN. *Nocardia asteroides, N.brasiliensis* và *N.caviae* là những tác nhân bệnh căn của hai bệnh khác nhau là bệnh vi sinh vật Nocardia và bệnh u nấm. Trong loại nhiễm khuẩn thứ hai, vi sinh vật xâm nhập da do chấn thương, tạo thành các hạt trong mô và từ từ lan tới các mô tiếp giáp. Trong khi bệnh vi sinh vật do Nocardia có thể do chấn thương tại chỗ, vi sinh vật thường xâm nhập qua phổi, không tạo thành các hạt và có khuynh hướng lan theo đường máu. Dù là các tác nhân bệnh căn của các bệnh này thực sự chờm gối với nhau, N.asteroides gây ra hầu hết các trường hợp bệnh vi sinh vật do Nocardia và N.brasiliensis là loài thường phân lập được từ bệnh u nấm. *Nocardia otitiscaviarum* là nguyên nhân hiếm gặp của cả hai bệnh *Nocardia brasiliensis* và có lẽ *N.asteroides* cũng có thể gây một bệnh lympho da rất giống bệnh nấm sporitrichum; nhiễm khuẩn này khác với bệnh u nấm ở chỗ nó lan bằng đường bạch mạch và không có các hạt.

Các loài Nocardia là những Actinomyces ưa khí với các sợi nấm phân nhánh có cùng kích thước như trực khuẩn. Các sợi nấm bắt màu gram dương nhẹ và kháng acid nhẹ. Nấm mọc trong 2 đến 5 ngày trên thạch máu, thạch Sabouraud hay các môi trường đơn thuần khác. Hòa thêm các kháng sinh vào các môi trường để ức chế sự mọc của vi khuẩn thường cũng ức chế cả Nocardia. Các khuẩn lạc trở nên thô và có màu trắng với màu vàng da cam hoặc vàng. Nhận biết loài Nocardia thường khó khăn và tốt nhất là nên giao phó cho một phòng xét nghiệm chuyên khảo vì bao gồm cả việc phân biệt giữa *Streptomyces, Actinomadura và Nocardia*.

BỆNH SINH VÀ BỆNH HỌC. *Nocardia* là một thực

https://tieulun.hopto.org

vật hoại sinh trong đất, phân bố rộng rãi trên khắp thế giới. Nhiễm khuẩn mắc phải do các nơi trong tự nhiên, không bao giờ từ những người hay những động vật bị nhiễm khuẩn. Nam giới bị nhiễm khuẩn hai đến ba lần nhiều hơn nữ giới. Chưa biết rõ tuổi nào hay sự tiếp xúc nào dẫn tới bệnh vi sinh vật Nocardia. Nhiều bệnh nhân có các trạng thái bệnh nghiêm trọng trước khi mắc bệnh như được điều trị bằng corticosteroid thượng thận, bị ung thư, chứng tích protein phế nang, AIDS hay bệnh u hạt mạn tính của trẻ em.

Các tổn thương của bệnh vi sinh vật Nocardia biểu hiện mưng mủ, hoại tử và hình thành apxe. Các bạch cầu đa nhân trung tính là những tế bào viêm chiếm ưu thế. Các sợi nấm phân nhánh rải rác khắp tổn thương nhưng không hình thành các hạt. Chất nhuộm gram của mô hay chất bạc methenamine bắt màu quá mức chứng minh tốt nhất về sợi nấm. Một chất nhuộm các lát cắt mô của Fite-Faraco cải tiến có thể được dùng để chứng minh tính kháng acid

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Bệnh viêm phổi do *Nocardia* biểu hiện với sốt và ho nhiều trong nhiều ngày hoặc trong thời gian nhiều tháng. Trạng thái bệnh lúc đầu có thể giống một bệnh viêm phổi vi khuẩn nhưng sự tiến triển về X quang chậm vẫn tiếp tục mặc dầu có điều trị kháng sinh, thường có hình ảnh tạo hang của các khu vực trung tâm tăng đậm độ tia X. Sự lan tới não và tới các mô dưới da theo đường máu thường gặp. Lối vào ở phổi của mầm bệnh thông thường nhưng không phải lúc nào cũng có thể phát hiện được về mặt lâm sàng. Điển hình, các tổn thương não có nhiều áp xe. Viêm màng não mủ có thể do vỡ một áp xe vào não thất. Điển hình, tổn thương dưới da gồm một hoặc một vài áp xe không đau. Lan theo đường máu tới các cơ quan khác có xảy ra nhưng về mặt lâm sàng ít khi phát hiện được.

CHẨN ĐOÁN. Một viêm phổi tiến triển với đờm có mủ thì nên nghĩ tới chẩn đoán bệnh vi sinh vật Nocardia, đặc biệt nếu xuất hiện sự tạo hang hoặc lan tới não hay các mô dưới da. Đờm, mủ hay các tiêu bản rửa phế quản cần được khám xét bằng chất màu gram và chất màu kháng acid cải tiến. Trên chất màu gram các sợi nấm thường phân nhánh ghép thành chuỗi và khúc xạ. Các sợi nấm không bắt màu gram dương mạnh nhưng chống chất nhuộm màu đỏ thậm chí không tốt. Các thủ thuật nhuộm kháng acid thông thường như Ziehl-Neelsen hay Fluorochrome thường không nhuộm màu Nocardia. Nhận biết việc chia nhóm, các vi sinh vật kháng acid nhẹ trong lát cắt mô học hay kính phết mủ hoặc đờm là đủ để chẩn đoán bệnh vi sinh vật Nocardia. Khẳng định bằng nuôi cấy là mong muốn cao độ nhưng việc phân lập Nocardia từ các tiêu bản lây nhiễm nặng thì khó khăn. Phân lập Nocardia từ mủ vô khuẩn bằng cách khác đã được thực hiện dễ dàng. Nocardia ít khi phân lập được từ máu nhưng môi trường nuôi cấy hai pha hay các kỹ thuật li tâm phân giải sẽ làm cho việc phân lập Nocardia được dễ dàng. Khi Nocardia được phân lập từ đờm thì cần phải nghi ngờ một chẩn đoán bệnh vi sinh vật Nocardia nhưng đôi khi không thể phát hiện được một bệnh nào.

ĐIỀU TRỊ. Phẫu thuật dẫn lưu ổ tích mủ và các áp xe ở não hay các mô dưới da có lợi nhưng chưa đủ để làm lành bệnh hoàn toàn. Một cách lý tưởng, mọi bệnh nhân cần được điều trị bằng hóa dược kéo dài. Cách điều trị lựa chọn là sulfsoxazole hay trimethoprim-sulfamethoxazole. Liệu pháp sulfisoxazole bắt đầu bằng đường uống hay tiêm tĩnh mạch với liều 10mg/kg mỗi ngày, chia làm 4 lần. Sau đó liều lượng được điều chỉnh giảm dần để thực hiện một nồng độ đỉnh trong máu 10 đến 15mg/dL (100 đến 150 g/ml). Xen kẽ, có thể cho uống hay tiêm tĩnh mạch trimethoprim-sulfamethozazole với liều 50mg/kg mỗi ngày. Với cả hai chế độ, liệu pháp được tiếp tục trong 6 tháng, tùy theo nhiễm khuẩn nặng hay nhẹ và có biểu hiện suy giảm miễn dịch nhiều hay ít. Kết hợp thêm các kháng sinh khác với các thuốc sulfa có thể chỉ định cho những bệnh nhân nào có trạng thái liên tục xấu đi. Ampicilin 150mg/kg mỗi ngày, amikaxin, imipenem và minoxyclin đã được sử dụng ở các bệnh nhân dị ứng với sulfa, đôi khi minoxyclin có kết quả khi không có liên quan đến hệ thần kinh trung ương.

Đã có báo cáo 92% trường hợp bị bệnh vi sinh vật Nocardia phổi đơn độc còn sống so với 52% trong số các trường hợp bị áp xe não. Sử dụng kèm theo liệu pháp suy giảm miễn dịch hình như làm phương hại đến đáp ứng điều trị trong bệnh vi sinh vật Nocardia.

https://tieulun.hopto.org

55. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO CÁC VI KHUẨN KỴ KHÍ HỖN HỢP

ĐỊNH NGHĨA. Vi khuẩn yếm khí là các vi khuẩn cần có oxy áp lực thấp để phát triển, không mọc được trên bề mặt của môi trường đặc trong 10% CO2 trong không khí. Những vi khuẩn cơ hội có thể mọc trong điều kiện có hoặc không có không khí.

Chương này đề cập đến các nhiễm khuẩn gây nên do các vi khuẩn yếm khí không tạo bào tử. Nói chung, các vi khuẩn yếm khí kết hợp với các nhiễm khuẩn ở người là tương đối chịu được không khí. Chúng có thể sống kéo dài đến 72 giờ trong sự có mặt của oxy mặc dù nói chung chúng không thể tăng sinh trong môi trường này. Các vi khuẩn yếm khí ít độc lực hơn là bộ phận vi khuẩn chí bình thường, chết sau khi tiếp xúc ngắn với oxy, thậm chí với một nồng độ thấp.

Các vi khuẩn yếm khí không tạo bào tử tồn tại như một vi khuẩn chí bình thường trên các bề mặt niêm mạc của người và động vật. Nơi chứa đựng chủ yếu của các vi khuẩn này là miệng, đường tiêu hóa, da và đường sinh dục của phụ nữ. Trong vi khuẩn chí của miệng, các vi khuẩn yếm khí là những vi khuẩn cộng sinh chiếm ưu thế có độ tập trung từ 10^9/ml nước bọt đến 10^{12} trong những mảnh bám của lợi. Trong khoang miệng, độ tập trung tương đối của vi khuẩn yếm khí so với ái khí dao động từ 1:1 ở trên bề mặt của răng đến 100:1 và đến 1000:1 trong khoảng cổ răng lợi. Các vi khuẩn yếm khí với một số lượng đáng kể không được tìm thấy trong ruột bình thường đến đoạn cuối hồi tràng. Ở đại tràng, tỷ lệ vi khuẩn yếm khí tăng lên đáng kể so với toàn bộ số lượng vi khuẩn. Ví dụ, ở đại tràng có 10^{11}-10^{12} vi khuẩn/gam phân với tỷ số giữa vi khuẩn yếm khí và ái khí là 1000:1. Ở đường sinh dục nữ có khoảng 10^9 vi khuẩn/ml dịch tiết với tỷ số giữa ái khí và yếm khí là gần 10:1. Hàng trăm chủng vi khuẩn yếm khí đã được nhận dạng như là bộ phận vi khuẩn chí bình thường ở người. 500 chủng vi khuẩn yếm khí khác nhau đã được nhận dạng trong phân phản ánh sự đa dạng của vi khuẩn chí yếm khí. Mặc dù có rất nhiều chủng tồn tại trong vi khuẩn chí bình thường nhưng có tương đối ít các chủng hay được phân lập từ nhiễm trùng ở người.

Nhiễm khuẩn yếm khí xuất hiện khi mối liên quan hài hòa giữa vật chủ và vi khuẩn bị phá vỡ. Bất cứ vị trí nào trên cơ thể cũng cảm thụ với nhiễm trùng bởi các vi khuẩn bản xứ này khi hàng rào da hoặc niêm mạc bị thương tổn do phẫu thuật, chấn thương, khối u, thiếu máu hoặc hoại tử, làm giảm các tiềm năng oxy hóa khử của mô tại chỗ. Do các vị trí cư trú bởi các vi khuẩn yếm khí thường chứa nhiều chủng vi khuẩn nên khi hàng rào giải phẫu bị phá vỡ cho phép nhiều loại vi khuẩn đi qua gây nên các nhiễm khuẩn hỗn hợp bao gồm nhiều chủng vi khuẩn yếm khí kết hợp với các vi khuẩn cơ hội hoặc các vi khuẩn ưa ít oxy. Những nhiễm khuẩn hỗn hợp như vậy được thấy ở đầu và cổ (viêm xoang mạn tính, viêm tai giữa mạn tính, viêm họng Ludwig và các apxe quanh tai). Apxe não và tụ mủ dưới màng cứng là những nhiễm khuẩn yếm khí hay gặp nhất của hệ thần kinh trung ương. Các vi khuẩn là nguyên nhân của các bệnh phổi và màng phổi như viêm phổi do hít, viêm phổi hoại tử, apxe phổi hoặc mủ màng phổi. Các vi khuẩn yếm đóng một vai trò quan trọng trong các nhiễm khuẩn khác nhau trong ổ bụng như viêm phúc mạc apxe trong ổ bụng, apxe gan. Các vi khuẩn này được phân lập thường xuyên trong các nhiễm khuẩn đường sinh dục của phụ nữ như viêm vòi trứng, apxe tiểu khung, apxe vòi-buồng trứng, apxe âm hộ - âm đạo, sảy thai nhiễm khuẩn và viêm nội mạc tử cung. Các vi khuẩn yếm khí cũng thường thấy trong các nhiễm khuẩn của da, mô mềm, xương và vi khuẩn máu.

BỆNH NGUYÊN. Cầu khuẩn gram dương yếm khí gây bệnh là các chủng *Peptostreptococus*. Các chủng chủ yếu gây nhiễm khuẩn là *P.magnus, P.asaccharolyticus, P.anaerobius* và *P.prevotii.* Clostridia là các vi khuẩn hình roi gram dương được phân lập từ các vết thương, các apxe, nhiễm khuẩn ổ bụng và vi khuẩn huyết, các vi khuẩn này được bàn luận trong các chương riêng. Các trực khuẩn gram âm yếm khí là gia đình Bacteroides bao gồm nhóm *Bacteroides fragilis, fusobacteria,* và *Bacteroides melaninogenicus.* Nhóm B.fragilis bao gồm các vi khuẩn yếm khí được phân lập thường xuyên nhất từ các nhiễm khuẩn lâm sàng. Các thành

https://tieulun.hopto.org

viên của nhóm này là bộ phận của vi khuẩn chí bình thường ở đại tràng. Một số chủng khác biệt thành một nhóm bao gồm B.fragilis, B.thetaiotasmicron, B.distasonis, B.vulgaris và B.ovatis. B.fragilis là vi khuẩn quan trọng nhất về phương diện lâm sàng của nhóm này. Mặc dù vậy, trong vi khuẩn chí bình thường của phân, tần suất của B.fragilis được phân lập thấp hơn so với các chủng Bacteroide khác. Một nhóm quan trọng thứ hai của Bacteroide là bộ phận của vi khuẩn chí tại chỗ của miệng. Đây là những vi khuẩn sản xuất sắc tố tiên phát mà trước đây đã được xếp dưới các chủng B.melaninogenicus. Tên gọi của nhóm này đã thay đổi vì một số chủng khác nhau đã được nhận biết bao gồm B.gingivalis, B.asaccharolyticus cũng như B.melaninogenicus. Trong các nhiễm khuẩn đường sinh dục nữ, B.bivius và B.disiens là những vi khuẩn hay thấy nhất mặc dầu B.fragilis cũng phổ biến. Fusobacteria cũng được phân lập từ các nhiễm khuẩn lâm sàng bao gồm viêm phổi hoại tử và apxe.

Các nhiễm khuẩn yếm khí thường do nhiều vi khuẩn gây nên hơn là do một vi khuẩn. Chúng có thể do một hoặc vài chủng yếm khí hoặc do kết hợp của các vi khuẩn yếm khí và các vi khuẩn ái khí hoạt động tương hỗ.

TIẾP CẬN BỆNH NHÂN BỊ CÁC NHIỄM KHUẨN YẾM KHÍ.

Có một vài hình ảnh khác nhau cần nhớ khi tiếp cận một bệnh nhân bị nhiễm khuẩn giả định là do vi khuẩn yếm khí: (1) Hầu hết các vi khuẩn này là các vi khuẩn cộng sinh vô hại và rất ít trong số đó gây bệnh. (2) Để có thể gây nhiễm trùng được các vi khuẩn này phải vượt qua hàng rào niêm mạc bình thường. (3) Cần có các điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của vi khuẩn đặc biệt là tiềm năng giảm oxy hóa bị hạ thấp. Các điều kiện này bao gồm vị trí của chấn thương, phá hủy mô, cung cấp mạch máu bị tổn hại hoặc biến chứng của một nhiễm khuẩn trước đó gây hoại tử. (4) Có sự sắp xếp phức tạp của vi khuẩn chí gây nhiễm trùng. Ví dụ có thể có đến 12 chủng khác nhau có thể được phân lập từ một vị trí mưng mủ. (5) Các vi khuẩn yếm khí có xu thế được tìm thấy trong các khoang apxe hoặc trong mô hoại tử. Nuôi cấy thường quy một ổ apxe không thấy vi khuẩn là mấu chốt cho thấy apxe dường như chứa các vi khuẩn yếm khí. Mặc dù vậy, trong nhiều trường hợp, các phiến kính của "mủ vô khuẩn" này lại chứa vô số các vi khuẩn khi nhuộm gram. Nên nghĩ đến một nhiễm khuẩn yếm khí khi mủ có mùi khó chịu. Mặc dù một số vi khuẩn cơ hội như tụ cầu vàng cũng có khả năng gây các apxe nhưng khi có các apxe của các tạng hoặc trong các mô sâu nên lưu ý đến một nhiễm khuẩn yếm khí. Điều trị không cần thiết nhằm chống lại tất cả vi khuẩn ở vị trí nhiễm khuẩn, mặc dù vậy một số chủng vi khuẩn vẫn đòi hỏi điều trị đặc hiệu. Ví dụ tốt nhất của nguyên tắc này là cần thiết để điều trị nhóm B.fragilis.

Nhiều trong số các nhiễm khuẩn hợp lực này có thể điều trị khỏi bằng các kháng sinh chống lại một số vi khuẩn nhưng không cần thiết phải chống lại tất cả các vi khuẩn. Điều trị kháng sinh kết hợp với dẫn lưu, phá vỡ mối quan hệ phụ thuộc lẫn nhau giữa các vi khuẩn và các chủng kháng lại kháng sinh và không sống được nếu không có các vi khuẩn cùng gây nhiễm khuẩn. Các biểu hiện của đông máu rải rác nội mạch không thường xuyên trong những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn yếm khí.

DỊCH TỄ HỌC. Do những khó khăn trong việc thu nhận các nuôi cấy thích hợp, do nhiễm khuẩn bởi các vi khuẩn ái khí hoặc vi khuẩn chí bình thường và do thiếu các kỹ thuật nuôi cấy tin cậy sẵn có nên không thể có được chỉ số bệnh mới mắc và chỉ số lưu hành bệnh của các nhiễm khuẩn yếm khí. Mặc dù vậy, những nhiễm khuẩn này hay gặp trong các bệnh viện có các khoa ngoại, chấn thương và sản phụ khoa. Trong một số trung tâm, các vi khuẩn yếm khí đặc biệt là B.fragilis chiếm từ 8-10% các cấy máu dương tính.

SINH BỆNH HỌC. Các nhiễm khuẩn yếm khí trong nhiều trường hợp xuất hiện khi hàng rào giải phẫu bị phá vỡ và cho phép vi khuẩn chí tại chỗ xâm nhập vào vị trí trước đó vô khuẩn. Các vi khuẩn được phân lập từ các vị trí nhiễm khuẩn còn sống thay đổi trong Eh và tiếp xúc với các đề kháng của vật chủ. Bởi vì các đòi hỏi phát triển đặc hiệu của các vi khuẩn yếm khí và sự có mặt của chúng như là những vi khuẩn cộng sinh trên các bề mặt niêm mạc nên bắt buộc phải có các điều kiện cho phép các vi khuẩn này đi qua các hàng rào niêm mạc và vào các

https://tieulun.hopto.org

mô có tiềm năng giảm oxy hóa khử bị hạ thấp; vì vậy thiếu máu mô, chấn thương, phẫu thuật, vỡ tạng, sốc hoặc hít dị vật cung cấp các môi trường thuận lợi cho sự tăng sinh của các vi khuẩn yếm khí. Các vi khuẩn yếm khí cao thiếu men superoxide diemutaza (SOD) mà trong các vi khuẩn khác làm giảm các gốc superoxide độc hại và vì vậy làm giảm tác động nguy hiểm tiềm tàng của superoxide.

Có tồn tại mối liên quan chung giữa nồng độ trong tế bào của SOD và chịu đựng oxy của các vi khuẩn yếm khí, các vi khuẩn chứa SOD có một thuận lợi chọn lọc sau khi tiếp xúc với môi trường có không khí. Ví dụ khi có vỡ tạng, hàng trăm chủng yếm khí tràn vào ổ bụng nhưng rất nhiều trong số đó không thể sống được bởi vì các mô có phân bố mạch máu cao bảo đảm sự cung cấp oxy đầy đủ - oxy đi vào môi trường dẫn đến sự chọn lọc các vi khuẩn chịu đựng được không khí.

Khả năng dính kết của vi khuẩn vào các mô của vật chủ có vai trò quan trọng trong việc hình thành nhiễm khuẩn. Một số chủng Bacteroide của miệng dính vào niêm mạc cổ răng lợi trong khoang miệng. B.melaninogenicus thực tế gắn vào các vi khuẩn khác. B.gingivalis hay được phân lập trong các bệnh quanh tai. Người ta đã thấy các vi khuẩn này có các tua làm cho việc gắn kết dễ dàng. Một số loài Bacteroide không có vỏ bọc dường như là có mọc lông, điều này giải thích cho khả năng dính kết của chúng.

Các vi khuẩn yếm khí sản xuất một số ngoại enzyme có khả năng làm tăng độc lực của chúng. Những men này bao gồm một men phân hủy heparin sản xuất bởi B.fragilis có thể góp phần tăng liều heparin trong các bệnh nhân điều trị heparin. Men phân hủy colagen do B.gingivalis sản xuất ra có thể làm tăng sự phá hủy mô. Cả B.fragiilis và B.melaninogenicus đều có các lipopolysaccharide (các nội độc tố) nhưng chúng thiếu đặc tính tiềm năng sinh học của các nội độc tố gắn liền với các vi khuẩn gram âm ái khí. Bất hoạt sinh học của độc tố này giải thích sự hiếm gặp của đông máu rải rác nội mạch và phát ban của vi khuẩn huyết do các Bacteroide so với vi khuẩn huyết do các vi khuẩn hình roi gram âm ái khí và cơ hội.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Các nhiễm khuẩn yếm khí của miệng, đầu và cổ. Các nhiễm khuẩn của miệng có thể chia thành các nhiễm khuẩn bắt nguồn từ mảng trên lợi hoặc dưới lợi. Mảng trên lợi được hình thành bắt đầu bằng dính các vi khuẩn gram dương vào mặt răng. Loại mảng này bị ảnh hưởng bởi nước bọt và thành phần thức ăn, vệ sinh miệng và các yếu tố tại chỗ của vật chủ. Khi đã được thành lập, sự đạt được của các vi khuẩn gây bệnh cũng như sự tăng lên về số lượng của các mảng sẽ gây nên viêm lợi sau này. Sự thay đổi về vi khuẩn của các mảng trên lợi khởi đầu một đáp ứng viêm trong lợi bao gồm phù, sưng và tăng dịch lợi và là lý do phát triển của sâu răng và nhiễm khuẩn trong răng. Những thay đổi này cũng đóng góp vào những hư hại bệnh lý tiếp theo trong mảng dưới lợi xuất phát từ vệ sinh miệng kém hoặc không đầy đủ. Mảng dưới lợi kết hợp với bệnh quanh răng và nhiễm khuẩn rải rác bắt nguồn từ khoang miệng. Vi khuẩn cư trú trong vùng dưới lợi là các vi khuẩn yếm khí tiên phát. Trực khuẩn yếm khí gram âm hắc tố thuộc nhóm Bacteroide chủ yếu là B.gingivalis và B.melaninogenicus là quan trọng nhất. Các nhiễm khuẩn trong vùng này thường xuyên là hỗn hợp bao gồm cả các vi khuẩn ái khí và yếm khí. Sau khi nhiễm khuẩn tại chỗ đã hình thành hoặc trong các ống chân răng hoặc trong vùng quanh răng; nhiễm khuẩn lan rộng vào xương hàm gây viêm xương tủy, vào các xoang hàm hoặc vào các mô tại chỗ trong khoang dưới xương hàm hoặc dưới cằm phụ thuộc vào vị trí răng bị viêm. Viêm quanh răng cũng có thể dẫn đến một nhiễm trùng lan rộng vào xương hoặc mô mềm kề cận. Kiểu nhiễm khuẩn này có thể do Bacteroide của miệng hoặc do Fusobacterium.

VIÊM LỢI. Viêm lợi có thể trở thành một nhiễm khuẩn hoại tử (miệng có các đường hào, viêm miệng Vincent). Bệnh thường khởi phát đột ngột và kết hợp với lợi chảy máu và tăng cảm giác đau, hơi thở hôi và vị giác kém. Niêm mạc lợi đặc biệt là nhú giữa các răng bị loét và phủ bởi dịch tiết màu xám có thể lấy bỏ khi ấn nhẹ. Các bệnh nhân này có thể có các biểu hiện bệnh toàn thân, xuất hiện sốt, nổi hạch cổ và tăng bạch cầu. Đôi khi viêm lợi loét có thể lan rộng vào niêm mạc miệng, răng, xương hàm dưới, hoặc xương hàm trên làm phá hủy rộng xương và mô mềm. Nhiễm khuẩn kiểu này được gọi là viêm

https://tieulun.hopto.org

niêm mạc loét hoại tử cấp tính (viêm miệng hoại thư, cam tẩu mã); phá hủy nhanh chóng mô làm cho răng bị rụng và một mảng xương lớn hoặc toàn bộ xương hàm dưới rụng xuống. Mặc dù các thương tổn không đau nhưng hay có mùi rất thối. Các thương tổn hoại thư cuối cùng liền để lại các khuyết tật dị dạng rộng. Nhiễm khuẩn loại này hay xuất hiện nhất sau một bệnh suy nhược nặng hoặc ở các trẻ em bị suy dinh dưỡng nghiêm trọng ở các khu vực chậm phát triển. Người ta cũng biết nó là biến chứng của bệnh bạch cầu hoặc phát triển ở những cá thể có thiếu hụt di truyền men catalaza

NHIỄM KHUẨN HOẠI TỬ CẤP TÍNH CỦA HỌNG. Các nhiễm khuẩn này trong nhiều trường hợp xuất hiện kết hợp với viêm loét lợi. Bệnh nhân có các biểu hiện viêm họng cực kỳ nặng nề, hơi thở hôi, vị giác kém kèm theo cảm giác nghẹt thở và sốt. Khám họng thấy các trụ của amydal sưng, đỏ, loét và được phủ bởi một màng xám có thể bóc ra dễ dàng. Nổi hạch và tăng bạch cầu là phổ biến. Bệnh có thể chỉ diễn ra trong mấy ngày nhưng cũng có thể kéo dài hàng tuần nếu không điều trị. Các thương tổn bắt đầu ở một bên họng nhưng có thể lan sang bên đối diện hoặc thanh quản. Bệnh nhân hít các chất đã bị nhiễm khuẩn có thể gây các apxe phổi. Nhiễm khuẩn mô mềm của vùng cận miệng có thể có nguồn gốc từ răng hoặc không. *Viêm họng Ludwig*, một nhiễm khuẩn quanh răng thường xuất phát từ răng cối thứ ba có thể gây viêm mô tế bào dưới xương hàm dưới gây sưng nề nặng của các mô với các biểu hiện đau, khít hàm, lưỡi bị đẩy lên trên và ra sau. Sưng vùng cổ dưới xương hàm dưới có thể làm nuốt khó và gây tắc hô hấp. Trong một số trường hợp, mở khí quản là liệu pháp cứu sống bệnh nhân.

CÁC NHIỄM KHUẨN CẬN. Các nhiễm khuẩn này là do các vi khuẩn lan rộng từ đường hô hấp trên vào các khoang tiềm ẩn được hình thành bởi các bình diện cân của đầu và cổ. Mặc dù có ít số liệu về vi khuẩn của các hội chứng này nhưng các vi khuẩn yếm khí của vi khuẩn chí ở miệng gặp trong nhiều trường hợp. Các nhiễm khuẩn do *tụ cầu vàng* và *liên cầu sinh mủ* có thể có nguồn gốc từ nhọt hoặc chốc lở trong khi đó các vi khuẩn yếm khí kết hợp với nhiễm khuẩn các khoang xuất phát từ các bệnh của các màng niêm mạc, các thao tác chữa răng hoặc xuất hiện tự nhiên.

VIÊM XOANG VÀ VIÊM TAI. Vai trò của vi khuẩn yếm khí trong viêm xoang cấp có thể chưa được đánh giá đúng mức vì các mẫu nuôi cấy đã được lấy không đúng quy cách. Trong viêm xoang mạn tính, các vi khuẩn yếm khí chiếm 52% trong các mẫu nuôi cấy lấy trong khi mở xương sàng trán người hoặc mở thông xoang triệt để.

Trong viêm tai giữa mạn tính, các vi khuẩn yếm khí gặp nhiều hơn rất nhiều so với trong viêm tai giữa cấp tính. Người ta đã thấy mủ từ các tai đang chảy mủ mạn tính chứa các vi khuẩn yếm khí đặc biệt là *Bacteroide* đến 50% số bệnh nhân. Ngược lại với các nhiễm khuẩn khác ở đầu và cổ, trong viêm tai giữa mạn tính, B.fragilis được phân lập thấy đến 28% số bệnh nhân.

CÁC BIẾN CHỨNG CỦA CÁC NHIỄM KHUẨN Ở ĐẦU VÀ CỔ. Lan rộng kề cận về phía đầu của các nhiễm khuẩn này có thể dẫn đến viêm xương sọ hoặc xương hàm dưới hoặc các nhiễm khuẩn trong sọ như apxe não hoặc ổ mủ dưới màng cứng. Các nhiễm khuẩn lan rộng xuống phía dưới có thể gây viêm trung thất, hoặc nhiễm khuẩn phổi, màng phổi. Các nhiễm khuẩn yếm khí cũng có thể gây ra các biến chứng theo đường máu. Vi khuẩn huyết đội khi do nhiều loại vi khuẩn có thể gây viêm màng trong tim hoặc các nhiễm khuẩn ở xa. Khi các nhiễm khuẩn lan rộng gây viêm tắc mưng mủ tĩnh mạch cảnh trong có thể dẫn đến một hội chứng phá hủy với sốt kéo dài, vi khuẩn huyết, tắc mạch nhiễm khuẩn cả phổi và não và có nhiều ổ apxe di căn, hội chứng này đã được báo cáo với nhiễm trùng huyết do *Fusobacteroide* sau viêm thanh quản xuất tiết nhưng ngày nay ít gặp trong thời đại của kháng sinh.

Các nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương. Các apxe não thường xuyên kết hợp với các vi khuẩn yếm khí. Nếu các kỹ thuật vi khuẩn tốt nhất được sử dụng thì có đến 85% các ổ apxe não có các vi khuẩn yếm khí. Trong các nhiễm khuẩn này, các vi khuẩn hay được tìm thấy nhất là các cầu khuẩn gram dương yếm khí sau đó là Fusobacteria và các chủng *Bacteroide*. Các liên cầu cơ hội hoặc ưa ít oxy và các vi khuẩn dạng Coli cũng hay gặp trong các apxe não

https://tieulun.hopto.org

như là các nhiễm khuẩn hỗn hợp.

Các nhiễm khuẩn phổi và màng phổi. Các nhiễm khuẩn yếm khí của phổi và màng phổi là do hít phải các chất từ miệng, họng hay kết hợp với tình trạng thiếu ý thức hoặc thiếu phản xạ ọe. Cớ bốn hội chứng lâm sàng kết hợp với các nhiễm khuẩn phổi, màng phổi yếm khí do hít là viêm phổi do hít đơn thuần, viêm phổi hoại tử, apxe phổi và ổ mủ màng phổi.

VIÊM PHỔI YẾM KHÍ DO HÍT. Phải phân biệt viêm phổi yếm khí do hít với hai loại viêm phổi do hít nhưng không phải do vi khuẩn khác. Loại thứ nhất là do hít phải các chất đặc thường là thức ăn. Tắc các đường hô hấp chính và xẹp phổi là điển hình. Có xuất hiện viêm không đặc hiệu ở mức độ trung bình. Phương pháp điều trị là lấy bỏ dị vật.

Loại thứ hai dễ nhầm với viêm phổi do hít vi khuẩn còn gọi là hội chứng Mendelson do trào ngược từ dạ dày và chất hít phải là dịch dạ dày chứa các chất hóa học. Viêm phổi bao gồm phá hủy lớp bọc phế nang với thoát dịch vào trong khoang phế nang xảy ra rất nhanh chóng. Đặc hiệu, hội chứng này xảy ra trong nhiều giờ thường sau khi gây mê khi phản xạ nôn bị ức chế. Bệnh nhân thở nhanh, thiếu oxy và sốt. Số lượng bạch cầu có thể tăng cao, chụp ngực có thể tiến triển từ bình thường đến đột nhiên trắng hoàn toàn hai bên trong vòng từ 8 đến 24 giờ, có thể có ho ra đờm. Các dấu hiệu và triệu chứng của phổi có thể hết nhanh chóng với điều trị hoặc có thể dẫn đến suy hô hấp với bội nhiễm tiếp theo trong một số ngày. Không có chỉ định điều trị kháng sinh trừ khi có bội nhiễm. Các dấu hiệu của nhiễm khuẩn bao gồm ho ra đờm, sốt dai dẳng tăng bạch cầu và các dấu hiệu lâm sàng của nhiễm khuẩn.

Trái ngược với các hội chứng này, viêm phổi do hít vi khuẩn tiến triển chậm chạp hơn, thấy ở những bệnh nhân nằm viện và có phản xạ nôn bị ức chế, ở những bệnh nhân lớn tuổi hoặc những người bị tổn thương ý thức thoáng qua khi tỉnh lại sau co giật hoặc vì say rượu. Trong trường hợp điển hình, các bệnh nhân này vào viện sau khi bị bệnh vài ngày, thường có sốt nhẹ, mệt mỏi và ho ra đờm. Thông thường khi hỏi bệnh sử thấy có các yếu tố thuận lợi như uống quá nhiều rượu hoặc sống ở khu nhà điều dưỡng. Đờm đặc hiệu không có mùi trừ khi bệnh đã kéo dài ít nhất một tuần. Nhuộm gram thấy một vi khuẩn chí hỗn hợp với các bạch cầu đa nhân trung tính, nuôi cấy tin cậy được nếu bệnh phẩm lấy không bị dây bẩn bởi vi khuẩn chí bình thường có nghĩa là hút qua khí quản. Chụp ngực cho thấy đông đặc ở phần phổi bị thương tổn. Những phần này là phần đáy của các thùy dưới nếu bệnh nhân hít phải trong khi đứng hoặc ngồi hoặc là phần sau của thùy trên thường là ở bên phải hoặc ở phần trên của thùy dưới nếu hít phải trong khi nằm. Các vi khuẩn được phân lập phản ánh vi khuẩn chí của họng, B.melaninogenicus, các chủng Furobacterium và cầu khuẩn yếm khí là những vi khuẩn hay được phân lập nhất. Bệnh nhân hít phải trong một khung cảnh bệnh viện cũng có thể có vi khuẩn hỗn hợp bao gồm các vi khuẩn hình roi gram âm của ruột.

VIÊM PHỔI HOẠI TỬ. Đây là hình thái viêm phổi yếm khí đặc trưng bởi vô số các ổ apxe nhỏ lan rộng đến vài thùy phổi. Quá trình này có thể diễn ra thầm lặng hoặc dữ dội. Hội chứng này ít gặp hơn viêm phổi do hít hoặc apxe phổi và bao gồm hình ảnh của cả hai loại nhiễm khuẩn.

APXE PHỔI YẾM KHÍ. Những apxe này là kết quả của nhiễm khuẩn phổi yếm khí bán cấp. Hội chứng lâm sàng đặc hiệu bao gồm một lịch sử của các triệu chứng toàn thân như mệt mỏi, sút cân, sốt, ớn lạnh, đờm có mùi thối; có thể xuất hiện trong một thời gian nhiều tuần. Những bệnh nhân phát triển các apxe phổi đặc trưng có nhiễm khuẩn răng và viêm quanh răng tuy nhiên cũng có các báo cáo về apxe phổi ở những bệnh nhân không có bệnh răng. Các khoang apxe có thể đơn độc hoặc nhiều khoang và nói chung xuất hiện ở các thùy phổi phụ thuộc. Phải phân biệt các apxe yếm khí với lao phổi, khối u và apxe do các nguyên nhân khác mặc dù trong thực tế hội chứng lâm sàng thường đặc hiệu. Các vi khuẩn yếm khí của miệng chiếm ưu thế mặc dù B.fragilis được phân lập chiếm đến 10% các trường hợp và tụ cầu vàng cũng đã được tìm thấy. Trong khi trên ống nghiệm, B.fragilis kháng lại penicillin là phổ biến nhưng nói chung kháng sinh được sử dụng điều trị thành công khi kết hợp với làm sạch đường hô hấp. Soi khí phế quản chỉ để loại trừ bít tắc đường hô hấp và nên đợi đến khi kháng sinh có tác dụng

https://tieulun.hopto.org

để tránh làm nhiễm khuẩn lan rộng. Soi phế quản không có tác dụng làm cho dẫn lưu tốt hơn. Hầu như không bao giờ chỉ định phẫu thuật vì có nguy cơ làm cho mủ tràn vào trong phổi.

Ổ mủ. Ổ cặn mủ là biểu hiện của nhiễm khuẩn phổi yếm khí kéo dài. Biểu hiện lâm sàng giống với các nhiễm khuẩn phổi yếm khí khác bao gồm sự có mặt của đờm có mùi thối. Bệnh nhân kêu đau ngực kiểu viêm màng phổi và tăng đáng kể cảm giác đau của thành ngực. Ổ cặn mủ có thể bị che khuất bởi viêm phổi bao phủ lên vì vậy cần đặc biệt chú ý đến các bệnh nhân vẫn sốt dai dẳng khi đang điều trị kháng sinh. Khám thực thể cẩn thận và dùng siêu âm để khu trú ổ cặn mủ đã ngăn vách là các phương tiện chẩn đoán quan trọng. Chọc dò lồng ngực ra mủ thối là dấu hiệu đặc hiệu. Cần thiết phải dẫn lưu mủ. Thoái lui và trở lại cảm giác dễ chịu và hết quá trình bệnh có thể cần đến vài tháng. Nhiễm khuẩn dưới cơ hoành lan rộng cũng có thể dẫn đến ổ cặn mủ. Tắc mạch phổi nhiễm khuẩn có nguồn gốc từ các nhiễm khuẩn trong ổ bụng hoặc từ các nhiễm khuẩn của đường sinh dục nữ và có thể gây nhiễm khuẩn yếm khí.

Các nhiễm khuẩn trong ổ bụng. Bởi vì vi khuẩn yếm khí đông hơn vi khuẩn ái khí trong vi khuẩn chí bình thường của ruột từ 100 đến 1000:1 nên không ngạc nhiên khi thấy rằng thành ruột bị thủng gây viêm phúc mạc với các vi khuẩn yếm khí trội hơn. Thủng đại tràng giải phóng một số lượng lớn các vi khuẩn này vì vậy có nguy cơ gây nhiễm khuẩn trong ổ bụng cao. Các apxe có thể phát triển bất cứ nơi nào trong ổ bụng và trong khoang sau phúc mạc sau viêm phúc mạc. Phản ứng phúc mạc với đáp ứng viêm mạnh và bao quanh nhiễm khuẩn xảy ra nhanh chóng. Nếu một apxe trong ổ bụng được khu trú thì các dấu hiệu và triệu chứng đặc hiệu xuất hiện. Ví dụ, apxe dưới cơ hoành có thể gây nên tràn dịch màng phổi do giao cảm cùng bên và bệnh nhân có đau kiểu viêm màng phổi và một nửa cơ hoành không di động. Các triệu chứng toàn thân bao gồm sốt, ớn lạnh và mệt mỏi. Có thể có tiền sử phẫu thuật ổ bụng, chấn thương hoặc các điều kiện thuận lợi khác làm thủng ruột. Trái lại, cần phải tìm kiếm các dấu hiệu lâm sàng kín đáo hơn khi apxe chưa khu trú. Viêm phúc mạc và hình thành apxe là các quá trình liên quan mật thiết với nhau. Thường sau phẫu thuật điều trị thủng ruột, một bệnh nhân có thể sốt nhưng không có các dấu hiệu ổ bụng khu trú hoặc suy sụp chung trên lâm sàng. Tăng bạch cầu dai dẳng có thể liên quan đến kỹ thuật mổ và/hoặc viêm phúc mạc đang thoái triển. Dẫn lưu vết thương ra nhiều, đục hoặc có mùi thối khêu gợi khả năng của một nhiễm khuẩn yếm khí sinh mủ. Nhuộm gram thấy vi khuẩn chí của phân hỗn hợp thường là hữu ích. B.fragilis được phân lập xấp xỉ 70% của các vết mổ sau chấn thương bao gồm thủng phần cuối ống tiêu hóa và một tỷ lệ tương tự cũng đã được phân lập sau phẫu thuật đại tràng chọn lọc. Sử dụng kháng sinh hiệu quả chống lại B.fragilis và các vi khuẩn cơ hội đóng vai trò quan trọng mặc dù không thể thay thế được mổ dẫn lưu hoặc dẫn lưu bằng đặt ống thông qua chọc da. Viêm ruột thừa thủng và apxe là nhiễm khuẩn yếm khí trong ổ bụng phổ biến nhất. Viêm túi thừa chứa các vi khuẩn yếm khí không bào tử có thể bị thủng và gây viêm phúc mạc nhưng nói chung hay gây nên các ổ nhiễm khuẩn nhỏ được bao bọc lại không cần phải mổ dẫn lưu. Siêu âm ổ bụng, chụp đồng vị phóng xạ bằng gắn indium vào bạch cầu trung tính, chụp vi tính cắt lớp hoặc hình ảnh cộng hưởng từ có thể giúp ích để định khu ổ apxe trong ổ bụng. Mặc dù vậy, mổ thăm dò cũng có thể cần thiết để xác định vị trí của một nhiễm khuẩn như vậy.

Trong số các nhiễm trùng của các tạng trong ổ bụng có các vi khuẩn yếm khí không bào tử, apxe gan là phổ biến nhất, các vi khuẩn yếm khí không bào tử được phân lập chiếm xấp xỉ 50% các apxe gan. Apxe gan là kết quả của cả vi khuẩn huyết lan truyền tới (đôi khi sau chấn thương tụ hoặc nhồi máu tại chỗ của mô gan) và cũng có thể do nhiễm khuẩn kề cận đặc biệt là nhiễm khuẩn trong ổ phúc mạc. Nhiễm khuẩn có thể lan rộng từ đường mật hoặc từ hệ thống tĩnh mạch cửa là kết quả của nhiễm khuẩn lan rộng trực tiếp từ tiểu khung hoặc trong ổ bụng. Các dấu hiệu và triệu chứng thường gợi ý một nhiễm khuẩn đã khu trú nhưng không đặc hiệu, các triệu chứng như sốt, ớn lạnh, sút cân, buồn nôn, nôn cũng có thể thấy. Chỉ một nửa số bệnh nhân có gan to, phản ứng dưới sườn phải và vàng da. Chẩn đoán có thể khẳng định bằng siêu âm, chụp vi tính cắt lớp hoặc đồng vị phóng xạ. Đôi khi có thể phải sử dụng

https://tieulun.hopto.org

hơn một các phương pháp chẩn đoán trên. Hơn 90% bệnh nhân bị apxe gan có bạch cầu cao, photphataza kiềm và transaminaza tăng. 50% bệnh nhân có thiếu máu, giảm albumin huyết thanh và tăng bilirubin máu. Trên phim chụp ngực có thể thấy xâm nhập đáy phổi, tràn dịch màng phổi và vòm hoành cao một bên. Một phần ba số bệnh nhân có vi khuẩn huyết. Mở bụng dẫn lưu được chỉ định khi apxe gan kết hợp với các thương tổn khác cần phải mổ dẫn lưu, nếu không thì dẫn lưu bằng đặt ống thông qua chọc da dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc chụp vi tính cắt lớp, có thể phải kết hợp với điều trị kháng sinh. Cần thiết phải cắt túi mật nếu apxe gan là do nhiễm khuẩn kề cận từ túi mật.

Các nhiễm khuẩn ở tiểu khung. Âm đạo của một phụ nữ khỏe mạnh là một bình chứa quan trọng các vi khuẩn ái khí và yếm khí. Trong vi khuẩn chí bình thường ở đường sinh dục nữ, tỷ lệ vi khuẩn yếm khí trên vi khuẩn ái khí xấp xỉ bằng 10:1. Các vi khuẩn yếm khí bao gồm các cầu khuẩn gram dương và các củng Bacteroide. Các nhiễm khuẩn nặng của đường sinh dục trên của phụ nữ chứa các vi khuẩn tìm thấy trong vi khuẩn chí bình thường của âm đạo. Các vi khuẩn chính bao gồm B.fragilis, B.bivirus, B.disiens, B.melaninogenicus, các cầu khuẩn và các chủng clostridium. Các vi khuẩn ái khí hay gặp trong apxe vòi trứng buồng trứng, sảy thai nhiễm trùng, apxe tiểu khung, viêm nội mạc tử cung và nhiễm khuẩn vết mổ đặc biệt là sau cắt tử cung. Mặc dù các nhiễm khuẩn này thường là hỗn hợp gồm cả vi khuẩn yếm khí và vi khuẩn dạng Coli nhưng các nhiễm khuẩn yếm khí thuần túy không có các vi khuẩn dạng Coli hoặc các chủng cơ hội thường hay xuất hiện trong các nhiễm khuẩn tiểu khung hơn các nhiễm khuẩn trong ổ bụng. Các nhiễm khuẩn này đặc trưng bởi dẫn lưu chảy ra mủ thối hoặc chảy máu từ tử cung, tăng cảm giác đau khu trú ở tiểu khung hoặc lan tỏa ở tử cung, sốt và ớn lạnh tiếp diễn. Viêm tắc tĩnh mạch mưng mủ của các tĩnh mạch ở khung chậu có thể gây nhiễm khuẩn và dẫn đến nhiều đợt tắc mạch phổi tái phát.

Các nhiễm khuẩn da và mô mềm. Các vết thương da, xương hoặc mô mềm do chấn thương, thiếu máu hoặc phẫu thuật tạo nên một môi trường thuận lợi cho các nhiễm khuẩn yếm khí. Các nhiễm khuẩn rất hay gặp khi vị trí bị tổn thương dễ bị nhiễm phân hoặc chất xuất tiết của đường hô hấp trên. Ví dụ là các vết thương kết hợp với phẫu thuật ống tiêu hóa, loét do nằm và các vết cắn do người. Các vi khuẩn yếm khí có thể phân lập trong các trường hợp viêm mô tế bào có tiếng lép bép, viêm mô tế bào hợp lực hoặc trong viêm cân hoại thư hoặc hoại tử. Các vi khuẩn này đã được phân lập từ các apxe da, apxe trực tràng, và các nhiễm khuẩn tuyến mồ hôi ở nách (viêm mủ tuyến mồ hôi). Các vi khuẩn yếm khí hay được thấy khi nuôi cấy các vết loét ở chân của các bệnh nhân đái tháo đường. Các loại này của các mô mềm hoặc các nhiễm khuẩn da thường chứa nhiều loại vi khuẩn. Trung bình 4,8 các chủng vi khuẩn đã được phân lập với tỷ số vi khuẩn yếm khí/ái khí khoảng 3:2. Các vi khuẩn hay được phân lập nhất là các chủng Bacteroide, liên cầu yếm khí, enterococci, các chủng clostridium và các chủng proteus. Sự có mặt của các chủng yếm khí trong các nhiễm khuẩn này thường kết hợp với tần suất cao hơn của sốt, các thương tổn có mùi thối hoặc vết loét ở chân có thể nhìn thấy được.

Hoại thư cộng lực do vi khuẩn yếm khí (hoại thư kiểu Meleney) gây đau dữ dội, đỏ, sưng và hóa rắn sau đó. Vùng trung tâm hoại tử bao quanh bởi ban đỏ. Một vết loét đang lên tổ chức hạt, có thể liền, được hình thành ở trung tâm ban đầu như là hoại tử và ban đỏ vượt cả ra phía ngoài. Các triệu chứng chỉ là đau. Sốt không đặc hiệu. Các nhiễm khuẩn này rất hay do kết hợp giữa cầu khuẩn yếm khí và tụ cầu vàng. Điều trị bao gồm cắt bỏ tổ chức hoại tử và kháng sinh.

VIÊM CÂN HOẠI TỬ. Đây là một bệnh phá hủy, phát triển nhanh của cân, thường có sự đóng góp của liên cầu nhóm A nhưng cũng có thể gây ra bởi các vi khuẩn yếm khí bao gồm peptostreptococcus và các chủng Bacteroide. Tương tự như vậy, hoại tử cơ có thể kết hợp với một nhiễm khuẩn yếm khí hỗn hợp. Hoại thư Fournier là một viêm mô yếm khí bao gồm bìu, tầng sinh môn và thành bụng trước trong đó các vi khuẩn yếm khí hỗn hợp lan rộng theo các bình diện cân ngoài sâu và làm mất da rộng.

Các nhiễm khuẩn xương và khớp. Mặc dù bệnh do actinomyces được xem như là cơ sở cho đa

https://tieulun.hopto.org

số các nhiễm khuẩn yếm khí trong xương ở khắp nơi trên thế giới nhưng các vi khuẩn khác bao gồm các *cầu khuẩn yếm khí*, hoặc ưa ít không khí, các chủng *Bacteroide, Fusobacterium* và các chủng *Clostridium* cũng có thể thấy. Các nhiễm khuẩn này thường xuyên xuất phát khung cảnh của các nhiễm khuẩn mô mềm kề cận. Gieo rắc vi khuẩn đến xương bằng đường máu là không phổ biến. Các Bacteroide của miệng được thấy trong các nhiễm khuẩn của xương hàm trên và dưới trong khi đó các chủng clostridium đã được báo cáo là các vi khuẩn gây bệnh trong viêm xương tủy của các viêm xương dài sau gãy xương hoặc chấn thương. Fusobacteria đã được phân lập trong các viêm xương tủy kề cận với các xoang cạnh mũi. Các cầu khuẩn yếm khí hoặc ưa ít oxy đã được báo cáo như là các vi khuẩn gây bệnh có ý nghĩa trong viêm xương sọ hoặc xương chũm.

Trong viêm khớp nhiễm khuẩn yếm khí, các vi khuẩn hay được phân lập nhất là các chủng Fusobacterium. Hầu hết các bệnh nhân này có các nhiễm khuẩn quanh amydal tiến triển đến viêm tắc tĩnh mạch cổ nhiễm khuẩn và lan truyền vi khuẩn theo đường máu, ưa thích các khớp. Phân lập các chủng Fusobacterium ít phổ biến hơn sau khi sử dụng kháng sinh. Khác với viêm xương yếm khí, hầu hết các viêm khớp mủ gây nên bởi các vi khuẩn yếm khí không phải do nhiều loại vi khuẩn và có thể gây nên do đường máu. Trong nhiễm khuẩn của các khớp có bộ phận giả, các vi khuẩn yếm khí là các tác nhân gây bệnh quan trọng và là bộ phận của vi khuẩn chí bình thường ở da như các cầu khuẩn gram dương yếm khí và P.acnes.

Trong các bệnh nhân bị viêm xương tủy, mẫu nuôi cấy tin cậy nhất là sinh thiết xương được lấy không bị lẫn với da và mô dưới da không bị nhiễm khuẩn. Nếu vi khuẩn chí hỗn hợp được phân lập từ sinh thiết xương, tất cả các loại vi khuẩn phân lập nên được điều trị. Khi vi khuẩn yếm khí được phân lập được nhận biết như là một tác nhân gây bệnh chủ yếu hoặc duy nhất tham dự vào một khớp thì chế độ điều trị nên giống như điều trị viêm khớp do các vi khuẩn ái khí. Điều trị bao gồm xử lý các tình trạng bệnh ẩn dưới, điều trị kháng sinh thích hợp, bất động khớp tạm thời, dẫn lưu dịch bằng chọc khớp qua da và thường là phải lấy bỏ các bộ phận giả bị nhiễm khuẩn hoặc các dụng cụ cố định trong. Mổ dẫn lưu và làm sạch như lấy bỏ xương chết là thiết yếu để lấy bỏ mô hoại tử vốn vẫn duy trì các nhiễm khuẩn yếm khí.

Vi khuẩn huyết. Vi khuẩn huyết thoáng qua là một sự kiện đã được biết rõ xuất hiện ở những người khỏe mạnh khi các hàng rào niêm mạc giải phẫu bị tổn thương (ví dụ như đánh răng). Các đợt vi khuẩn huyết này thường là do các vi khuẩn yếm khí và không dẫn đến các hậu quả bệnh lý. Mặc dù vậy các vi khuẩn yếm khí chiếm gần 10-15% các phân lập vi khuẩn từ máu của những bệnh nhân có biểu hiện bệnh lâm sàng khi các kỹ thuật nuôi cấy chuẩn xác được sử dụng. B.fragilis là vi khuẩn yếm khí đơn độc hay được phân lập nhất. Người ta hay suy luận con đường vào cùng với một bệnh hình như ẩn dưới làm cho vi khuẩn gieo rắc vào trong dòng máu bởi việc nhận dạng vi khuẩn và hiểu biết cư trú bình thường của nó. Ví dụ, vi khuẩn huyết hỗn hợp có chứa B.Fragilis bao hàm một bệnh lý ở đại tràng làm cho niêm mạc bị phá vỡ như khối u, viêm túi thừa hoặc do các thương tổn viêm khác. Các biểu hiện đầu tiên được xác định bởi đường vào và phản ánh điều kiện khu trú. Mặc dù vậy khi vi khuẩn đã tràn vào dòng máu thì bệnh nhân trở nên rất nguy kịch với rét run, sốt kiểu nhiễm khuẩn có thể lên đến 40°C. Hình ảnh lâm sàng có thể hoàn toàn giống với nhiễm khuẩn do trực khuẩn gram âm ái khí. Mặc dù các biến chứng khác của vi khuẩn huyết do vi khuẩn yếm khí như viêm tắc tĩnh mạch nhiễm khuẩn và sốc nhiễm khuẩn đã được báo cáo nhưng tần suất thấp.

Vi khuẩn huyết yếm khí có tiềm năng gây tử vong vì vậy cần chẩn đoán nhanh và điều trị phù hợp.

VIÊM MÀNG TRONG TIM. Viêm màng trong tim do vi khuẩn yếm khí không hay gặp. Mặc dù vậy các liên cầu yếm khí thường được xếp loại không đúng như là nguyên nhân gây bệnh hay gặp hơn. Các vi khuẩn gram âm yếm khí là nguyên nhân ít gặp của viêm màng trong tim.

CHẨN ĐOÁN. Bởi vì phân lập các vi khuẩn yếm khí có khó khăn và đòi hỏi thời gian nên chẩn đoán thường xuyên phải dựa vào các chứng cớ có tính chất giả định. Một số khung cảnh lâm sàng nhất định như các mô hoại tử, vô mạch có tiềm năng

https://tieulun.hopto.org

giảm oxy hóa thấp ủng hộ cho chẩn đoán một nhiễm khuẩn yếm khí. Khi các nhiễm khuẩn xuất hiện gần các bề mặt niêm mạc bình thường vẫn có các vi khuẩn yếm khí khu trú như đường tiêu hóa, đường sinh dục nữ hoặc mồm họng thì phải coi các vi khuẩn yếm khí như là các tác nhân có khả năng gây bệnh. Mùi thối xuất hiện khi các vi khuẩn yếm khí tăng sinh trong tổ chức hoại tử sản xuất ra một số acid hữu cơ. Mặc dù sự hiện diện của mủ thối gần như đặc hiệu cho các vi khuẩn yếm khí nhưng khi không có mủ thối cũng không loại trừ được sự có mặt của các vi khuẩn này. Bởi vì các vi khuẩn yếm khí hay cùng tồn tại với các vi khuẩn khác để hình thành một nhiễm khuẩn hỗn hợp hoặc cộng lực nên khi nhuộm gram dịch xuất tiết thường xuyên thấy vô số các cầu khuẩn hoặc trực khuẩn đa hình gợi ý các vi khuẩn yếm khí. Đôi khi các vi khuẩn này sẽ có những đặc điểm hình thái kết hợp với các chủng đặc hiệu.

Có mặt của hơi trong mô có tính chất gợi ý cao nhưng không hẳn là chẩn đoán cho nhiễm khuẩn yếm khí. Nuôi cấy mô đã bị nhiễm khuẩn rõ ràng không thấy vi khuẩn mọc hoặc chỉ có cầu khuẩn hoặc các chủng ái khí đơn độc như E.Coli trong khi nhuộm gram thấy một vi khuẩn chí hỗn hợp bao hàm rằng các vi khuẩn yếm khí đã không mọc bởi vì vận chuyển và/hoặc kỹ thuật nuôi cấy không đầy đủ. Bệnh nhân không đáp ứng với các kháng sinh không có tác dụng chống lại vi khuẩn yếm khí như các aminoglycoside và trong một số tình huống như penicillin, cephalosporin hoặc tetracyclin, gợi ý khả năng của một nhiễm khuẩn yếm khí.

Có 3 bước thiết yếu để chẩn đoán nhiễm khuẩn yếm khí: (1) Lấy mẫu nuôi cấy đúng quy định; (2) Vận chuyển nhanh các mẫu nuôi cấy tới phòng vi trùng. Thường được ưa chuyên chở trong môi trường chuyên chở yếm khí; (3) Các mẫu nghiên cứu phải được xử lý đúng quy cách ở phòng xét nghiệm.

Lấy mẫu nghiên cứu ở các vị trí nhiễm khuẩn phải được tiến hành cẩn thận để tránh dây bẩn với vi khuẩn chí bình thường. Các mẫu nuôi cấy không thể chấp nhận được khi có dây bẩn với vi khuẩn chí bình thường. Có thể nêu lên các ví dụ sau: (1) Đờm được lấy do bệnh nhân khạc ra hoặc hút qua mũi; (2) Lấy các mẫu qua soi phế quản; (3) Lấy trực tiếp qua vòm âm đạo; (4) Lấy các mẫu nước tiểu khi bệnh nhân đái; (5) Lấy phân.

Các mẫu nghiên cứu có thể nuôi cấy cho yếm khí bao gồm máu, dịch màng phổi, hút qua khí quản, mủ hút trực tiếp từ các ổ apxe, dịch lấy từ chọc hút túi cùng, chọc hút bàng quang trên xương mu, dịch não tủy và chọc hút phổi.

Bởi vì một số vi khuẩn yếm khí có thể bị giết chết thậm chí chỉ tiếp xúc ngắn với oxy và làm cho không thể phân lập được chúng trên phòng thí nghiệm cho nên khi hút ổ apxe phải đẩy hết không khí khỏi bơm tiêm và phải đậy kim bằng một nút cao su vô trùng. Cần phải chú ý khi xử lý các kim bị nhiễm khuẩn. Các mẫu nên được bơm vào các lọ chuyên chở chứa môi trường đã bị làm giảm xuống hoặc mang trực tiếp trong bơm tiêm đến phòng xét nghiệm để nuôi cấy trực tiếp trên môi trường yếm khí. Nếu phải dùng gạc thì nên đặt trong môi trường chuyên chở nửa rắn đã lấy bớt oxy trước khi mang đến phòng xét nghiệm. Chuyên chở chậm trễ có thể làm không phân lập được các vi khuẩn yếm khí do đã tiếp xúc với oxy hoặc do các vi khuẩn cơ hội phát triển quá mức có thể loại trừ hoặc làm lu mờ các vi khuẩn yếm khí. Tất cả các mẫu lấy tự các nhiễm khuẩn yếm khí nên được nhuộm gram và kiểm tra hình thái vi khuẩn. Ít khi thấy vi khuẩn trên nhuộm gram nhưng không phân lập được vi khuẩn khi nuôi cấy. Nếu thấy mủ không có vi khuẩn hoặc thấy vi khuẩn trên nhuộm gram nhưng không thấy mọc khi nuôi cấy thì nên ngi ngờ một nhiễm khuẩn yếm khí.

ĐIỀU TRỊ. Điều trị thành công các nhiễm khuẩn yếm khí bao gồm một sự kết hợp giữa các kháng sinh thích hợp với cắt bỏ mô bằng phẫu thuật và dẫn lưu. Phải khâu ngay các lỗ thủng, lấy bỏ các mô không còn sức sống, dẫn lưu các khoang kín, làm giảm áp lực các khoang mô và thiết lập một cung cấp mạch máu đầy đủ.

Nên dẫn lưu ngay các ổ apxe khi bùng nhùng hoặc ngăn vách xuất hiện. Trước đây cần phải mổ để dẫn lưu nhưng ngày nay với sự trợ giúp của chụp vi tính cắt lớp và siêu âm, các nhà điện quang có thể tiến hành dẫn lưu bằng chọc hút qua da trong rất nhiều vị trí apxe.

Các bệnh nhân bị nhiễm khuẩn yếm khí đòi hỏi

https://tieulun.hopto.org

những kháng sinh thích hợp. Hầu hết các phòng xét nghiệm đều thiếu các phương tiện để thử độ nhạy cảm của các kháng sinh với các vi khuẩn yếm khí. Trong những tình huống này phải tiến hành điều trị theo dự đoán và theo dõi sát đáp ứng của bệnh nhân. Lựa chọn điều trị kháng sinh ban đầu nên dựa vào sự hiểu biết các tác nhân gây bệnh hầu như chắc chắn có mặt trong một khung cảnh lâm sàng đặc hiệu kết hợp với nhuộm gram vì nó có thể gợi ý khả năng có mặt của một số chủng vi khuẩn. Bởi vì các nhiễm khuẩn yếm khí có xu thế pha trộn với các vi khuẩn dạng Coli hoặc các vi khuẩn cơ hội nên nói chung người tả khuyên nên sử dụng các thuốc chống lại cả vi khuẩn ái khí và yếm khí. Nếu nghi nghờ nhiễm khuẩn là do vi khuẩn yếm khí thì có thể chọn được các kháng sinh tin cậy vì thường có thể dự đoán được các kiểu nhậy cảm của vi khuẩn với kháng sinh (xem bảng 55-1).

Bảng 55-1. Điều trị kháng sinh cho các nhiễm khuẩn yếm khí.

	Nhóm Bacteroide Fragilis hoặc các vi khuẩn yếm khí kháng penicillin khác (nguồn gốc thường từ dưới cơ hành)	Các vi khuẩnyếm khí khác trong nhiễm khuẩn hỗn hợp (nguồn gốc thường từ trên cơ hoành).
Điều trị hàng đầu đã được chứng minh	Metronidazole* Clindamycine* Cefoxitin	Penixilin+ Metronidazole‡ Clindamycine Cefoxitin
Các thay thế	Chloramphenicol	Cloramphenicol
Các thuốc mới tác dụng tốt trên ống nghiệm nhưng kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế	Imipemen Ampicilin - sulbactam Ticarcilin - clavulanic acid	Imipemen Ampicilin - sulbactam Ticarcilin - clavulanic acid

* Thường phải dùng cùng với kháng sinh chống vi khuẩn gram âm ái khí.

+ Thuốc chọn lọc cho nhiễm Clostridium toàn thân nặng.

‡ Thường phải kết hợp với kháng sinh chống gram dương ái khí trong các nhiễm khuẩn có nguồn gốc trên cơ hoành.

Các vi khuẩn thuốc nhóm B.Fragilis hoặc các chủng B.bivirus kháng lại penicillin. Nói chung chúng không có vai trò quan trọng trong các nhiễm khuẩn có nguồn gốc trên cơ hoành như các nhiễm khuẩn ở đầu và cổ, nhiễm khuẩn phổi, màng phổi và hệ thần kinh trung ương. Mặc dù vậy, quá trình nhiễm khuẩn có nguồn gốc dưới cơ hoành bao gồm trong ổ bụng và tiểu khung thường chứa các vi khuẩn này nên sử dụng các kháng sinh đặc hiệu chống lại các vi khuẩn yếm khí kháng lại penicillin. Điều trị nhiễm khuẩn có nguồn gốc trên cơ hoành bằng penicillin được chấp nhận. Liều lượng penicillin thay đổi tùy theo vị trí và mức độ trầm trọng của nhiễm khuẩn. Để điều trị apxe phổi, sử dụng penicillinG với liều 6-12 triệu đơn vị/ngày trong 4 tuần. Ít gặp các trường hợp nhiễm khuẩn do các vi khuẩn từ miệng không đáp ứng với penicillin. Trong các trường hợp này nên sử dụng metronidazole hoặc clindamycine có tác dụng chống lại các vi khuẩn yếm khí. Đôi khi các vi khuẩn Bacteroide ở miệng như B.melaninogenicus kháng lại penicillin là nguyên nhân của thất bại điều trị trong một số trường hợp.

Các nhiễm khuẩn có nguồn gốc từ đại tràng hầu như chứa B.Fragilis. Người ta đã ghi nhận nhiều thất

https://tieulun.hopto.org

bại trong điều trị các bệnh nhân bị nhiễm B.Fragilis bằng penicillin hoặc cephalosporin thế hệ thứ nhất. Sử dụng các kháng sinh có hiệu quả chống lại các vi khuẩn yếm khí đã làm giảm rõ ràng tỷ lệ các nhiễm trùng sau mổ và các biến chứng nhiễm trùng nặng trong các nhiễm khuẩn trong ổ bụng. Số lượng các kháng sinh chống lại có hiệu quả B.Fragilis đã tăng lên và hiện nay có một vài chọn lựa hữu ích. Nói chung có thể chữa khỏi hơn 80% các nhiễm khuẩn do B.Fragilis bằng kháng sinh phù hợp và dẫn lưu.

Một số nhóm kháng sinh hoạt động chống lại nhiễm khuẩn do Bacteroide gồm: (1) Metronidazole; (2) Clindamyxin; (3) Cefoxitin; (4) Chloramphenicol; (5) Penicillin phổ rộng khi dùng kết hợp với các ức chế lactamaza như Ticarcillin-Clavulanic acid hoặc ampicilin-sulbactam; (6) Imipemen.

Trong số các kháng sinh mới, Quinolone không có tác dụng chống lại B.Fragilis. Trên ống nghiệm, metronidazole và clindamycine là các thuốc có tác dụng nhất chống lại các vị khuẩn nhóm B.Fragilis so với bất cứ loại kháng sinh nào hiện đang có. Tỷ lệ kháng lại tetracyclin, cefoperazone và cefotaxim cao vì thế không nên sử dụng các kháng sinh này. Tỷ lệ kháng Cefoxitin thay đổi từ 8-30%. Ngược lại kháng Clindamycin chỉ gặp khoảng 5% và kháng lại metronidazole là ít phổ biến. Cefotetan có thể có tiềm năng hữu ích cho điều trị nhiễm khuẩn do B.Fragilis nhưng tác dụng chống lại các chủng Bacteroide không phải Fragilis kém hơn. Nói chung B.Fragilis nhậy cảm với Cephalosporin thế hệ thứ ba hơn là các vi khuẩn khác. Trong một số bệnh nhân điều trị bằng cefoxitin đơn độc bị thất bại là do có mặt của các vi khuẩn gram âm cơ hội kháng lại cefoxitin.

B.Fragilis kháng lại metronidazole đã được báo cáo. Loại thuốc được dung nạp tốt này đạt đến một nồng độ đáng kể trong huyết thanh và cũng đạt đến một mức độ cao trong các ổ apxe. Metronidazole nên được coi là thuốc đầu bảng chống lại các nhiễm khuẩn do B.Fragilis. Hai thuốc khác đang được sử dụng rộng rãi là clindamyxin và cefoxitin cũng nên được coi là các thuốc đầu bảng bởi vì mặc dù kháng lại các thuốc này do B.Fragilis đã được báo cáo trong phòng thí nghiệm nhưng chỉ có những trường hợp thất bại lẻ tẻ trên lâm sàng được thông báo. Nếu một bệnh nhân không đáp ứng với một trong các thuốc này thì cần phải xem xét một điều trị thay thế và xác định kiểu kháng thuốc của các vi khuẩn B.Fragilis phân lập được. Mặc dù trên ống nghiệm không thấy có kháng Chloramphenicol nhưng thuốc này hình như không có hiệu quả bằng các thuốc khác. Trong số các thuốc mới, Ampicillin - sulbactam, ticarcillin -clavulanic acid và imipemen là các thuốc có nhiều hứa hẹn trong điều trị nhiễm khuẩn do B.Fragilis.

Những phác đồ đặc hiệu phải thích ứng với vị trí nhiễm khuẩn đầu tiên trong các tình huống lâm sàng. Nhiễm khuẩn trong ổ bụng nên điều trị bằng các aminoglycoside kết hợp với hoặc metronidazole 7,5mg/kg, 8giờ/lần hoặc clindamycin 600mg tiêm tĩnh mạch, 8giờ/lần. Phác đồ này là một "chuẩn mực vàng" vì nó điều trị cả các trực khuẩn gram âm yếm khí tuyệt đối và cơ hội, những vi khuẩn là nguyên nhân của các biến chứng và tử vong. Nếu nghi ngờ có vi khuẩn gram dương thì nên phối hợp thêm penicillin thích hợp. Chloramphenicol có thể sử dụng thành công trong các bệnh nhân bị các nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương với liều lượng 30-60mg/kg/ngày phụ thuộc vào mức độ trầm trọng của bệnh. Mặc dù vậy, penicillinG và metronidazole cũng qua được hàng rào máu-não và là các kháng sinh diệt khuẩn cho nhiều vi khuẩn yếm khí.

Gần như tất cả các thuốc ở trên đều có những tác dụng độc hại. Những tác dụng phụ này được mô tả chi tiết ở chương riêng.

Các nhiễm khuẩn yếm khí không đáp ứng với điều trị hoặc tái phát cần phải được đánh giá lại. Cần xem xét đến khả năng phải dẫn lưu bằng phẫu thuật hoặc phải sử dụng phẫu thuật dọn sạch. Cần phải loại trừ bội nhiễm với các vi khuẩn cơ hội gram âm kháng thuốc hoặc các vi khuẩn ái khí. Kháng thuốc cũng phải chú ý đặc biệt khi sử dụng Chloramphenicol, khi đó nên nuôi cấy nhiều lần để tìm vi khuẩn gây bệnh.

Các biện pháp hỗ trợ khác trong điều trị các nhiễm khuẩn yếm khí bao gồm chú ý đến cân bằng nước và điện giải bởi vì phù nặng khu vực có thể dẫn đến hạ albumin máu, hỗ trợ huyết động trong sốc nhiễm khuẩn, bất động các chi bị nhiễm khuẩn, duy trì nuôi dưỡng đầy đủ trong các nhiễm trùng mạn tính bằng nuôi dưỡng tĩnh mạch tăng cường, giảm đau và chống đông máu bằng heparin cho viêm tắc tĩnh mạch. Liệu pháp oxy cao áp đã được chứng minh là không có giá trị.

https://tieulun.hopto.org

Mục 7. Các bệnh do Mycobacterium

56. CÁC THUỐC CHỐNG MYCOBACTERIUM

Các thầy thuốc phải đương đầu với thử thách lớn là phải cung cấp trị liệu hợp lý nhất cho các bệnh do mycobacterium vì có sự xuất hiện AIDS, bệnh lao tăng lên cả với thể nhạy thuốc lẫn thể kháng lại nhiều thuốc và tình trạng có vô số loại kháng sinh có hoạt tính chống mycobacterium. Chương này điểm các thuốc điều trị được dùng đối với bệnh lao, bệnh phong (bệnh Hansen) và các bệnh do mycobacteria không gây lao gồm *M.avium-intracellulare* (M. khoang nội tế bào), *M.kansasii*, một loại mycobacteria tăng trưởng nhanh và *M.marinum*.

BỆNH LAO

Các thuốc dùng điều trị lao được phân loại thành dòng thứ nhất và dòng thứ hai. *Dòng thứ nhất* thuốc chống lao là chế độ điều trị có hiệu qủa nhất và được coi là thiết yếu đối với đợt điều trị ngắn ngày bất kỳ. Hai thuốc thuộc loại này là isoniazid và rifampin. Các thuốc dòng đầu phụ trợ vừa được dùng trong đợt hóa trị liệu ngắn ngày khác (như pyrazinamide) vừa được coi là có hiệu qủa cao với độc tính không thường xuyên (ethambutol và streptomycin). Các thuốc chống lao *dòng thứ hai* là các thuốc kém hiệu qủa hơn về lâm sàng và có tỷ lệ cao hơn bị phản ứng thuốc nặng. Các thuốc này ít được dùng trong điều trị và chỉ được dùng lẻ tẻ theo kinh nghiệm cá nhân. Nhóm này gồm acid para-aminosalicylic, ethionamide, cycloserine, kanamycin, amikacin, capreomycin và thiacetazone.

CÁC THUỐC CHỐNG LAO DÒNG THỨ NHẤT

Isoniazid. Có lẽ isoniazid là thuốc chống lao tốt nhất hiện có, cần có trong chế độ điều trị mọi loại lao trừ khi vi khuẩn kháng thuốc. Thuốc không đắt, tổng hợp nhanh và có ở khắp nơi trên thế giới, cực kỳ có tác dụng lựa chọn đối với mycobacteria và dung nạp tốt, chỉ có 5% bệnh nhân có tác dụng phụ. Ở Hoa Kỳ thuốc thường được chỉ định phối hợp với rifampin.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG. Isoniazid là dạng thủy hợp của acid isonicotinic, có phân tử nhỏ, tan trong nước nên dễ dàng thấm qua tế bào. Cơ chế tác dụng của thuốc là ức chế tổng hợp acid mycolic của thành tế bào ở các vị trí không rõ. Isoniazid là thuốc kìm hãm vi khuẩn chống lại trực khuẩn và là thuốc diệt khuẩn chống lại vi khuẩn nhân bội nhanh, cả hai qúa trình đều có ở ngoài và trong tế bào. Các chủng hoang dại (chưa được điều trị của *M.tuberculosis* có hàm lượng ức chế tối thiểu (minimal inhibitory concentrations - MIC) là dưới 0,1μg/ml trong khi đó M.Kansasii thường có MIC thay đổi trong phạm vi 0,5 đến 2,0μg/ml. MIC đối với mycobacteria khác cao hơn nhiều.

DƯỢC LÝ HỌC. Các thuốc uống và tiêm bắp đều được hấp thu nhanh, liều 300 mg uống sẽ tạo đỉnh cao ở huyết thanh thường trong khoảng 3-5μg/ml. Isoniazid lan tỏa tốt tới toàn bộ cơ thể và tạo được hàm lượng điều trị trong huyết thanh, dịch não tủy, mô bị bệnh gồm cả khối bã hóa. Isoniazid được chuyển hóa ở gan thông qua qúa trình acetyl hóa và thủy phân, các chất chuyển hóa đào thải ra theo nước tiểu. Tốc độ acetyl hóa được kiểm soát theo mã di truyền. Liều thường dùng trong một ngày đối với lao là 5 mg/kg đối với người lớn và 10 đến 20 mg/kg đối với trẻ em, với liều tối đa một ngày là 300 mg đối với cả trẻ em và người lớn. Cả khi có suy thận vừa và nặng thì liều đối với người lớn cũng hiếm khi phải giảm xuống dưới 200 mg/ngày.

TÁC DỤNG PHỤ. (Bảng 56-1). Hai tác dụng phụ quan trọng nhất của isoniazid là độc gan và bệnh thần kinh ngoại vi. Các tác dụng phụ khác vừa hiếm gặp, vừa biểu hiện kém rõ rệt và chúng gồm ban

https://tieulun.hopto.org

(2%), sốt (1,2%), thiếu máu, trứng cá, các triệu chứng khớp, teo thần kinh thị giác, co giật và các triệu chứng tâm thần, viêm gan do isoniazid là đặc ứng và có tỷ lệ mắc tăng lên theo tuổi. Bệnh gặp ở 0,3% những người dưới 35 tuổi, 1,2% người dưới 49 tuổi và 2,3% những người trên 50 tuổi. Một nguy cơ làm tăng viêm gan do isoniazid là uống rượu hàng ngày đi đôi với kết hợp dùng rifampin và chậm acetyl hóa isoniazid (bảng 56-2). Tỷ lệ tử vong do viêm gan do isoniazid đã được thông báo là từ 6 đến 12 phần trăm nhưng nguy cơ thực sự thấp hơn nhiều, vì tỷ lệ này xảy ra ở những bệnh nhân có nguy cơ cao mà vẫn tiếp tục dùng thuốc mặc dù các triệu chứng viêm gan tiến triển và không được giám sát các men của gan, các men của gan thường xuyên được theo dõi ở hầu hết các tình trạng ở những người có nguy cơ cao, họ được hướng dẫn nhưng một cách giải quyết hợp lý cần thiết là xác định mức AST hoặc ALT trong huyết thanh ở cơ sở, cứ 2-4 tuần một lần và hàng tháng từ sau tháng thứ sáu. Mức ALT hoặc AST huyết thanh là dấu hiệu nhận định không phải bao giờ cũng rõ về các triệu chứng viêm gan do isoniazid bắt đầu (thí dụ sốt, biếng ăn, buồn nôn, hội chứng giống cúm v.v...) và nếu có thì phải ngừng dùng thuốc. Isoniazid còn cần được ngừng dùng bất cứ khi nào có mức AST hoặc ALT đạt đến 150-200 IU mà không có triệu chứng. Nếu được hướng dẫn như vậy thì tử vong do viêm gan do isoniazid chỉ gặp với tỷ lệ 14 trên 100.000 người được điều trị. 12% người dùng isoniazid có thể bị tăng AST thoáng qua. Nếu việc tăng AST kéo dài dai dẳng, nếu mức AST tăng gấp ba đến năm lần so với bình thường hoặc có các triệu chứng viêm gan thì cần ngừng thuốc.

Viêm dây thần kinh ngoại vi liên quan dùng isoniazid gặp với tỷ lệ tùy thuộc vào liều dùng, từ 2 đến 20 phần trăm; tỷ lệ này có thể giảm xuống còn 0,2% nếu dùng dự phòng với pyridoxine (vitamin B_6) với liều 10 đến 50 mg hàng ngày.

TÍNH KHÁNG THUỐC. Tính biến dị kháng isoniazid của *M.tuberculosis* xảy ra ngẫu nhiên với tỷ lệ 1 trên 10^5 - 10^6 vi khuẩn, cơ chế và vị trí phân tử của tính kháng isoniazid trong labô hoặc in vivo còn chưa rõ. Tuy nhiên, các nghiên cứu di truyền phân tử gần đây ở vài chủng mycobacteria cho thấy có sự kết hợp giữa tính kháng isoniazid với việc giảm hoạt tính của men catalase và men peroxidase. Các nghiên cứu đó cho thấy tính nhậy của vi khuẩn được lưu lại hoặc tăng lên với isoniazid ở một chủng kháng isoniazid là *M.smegmatis* và một số chủng của *Escherichia coli*, là loại được tạo di truyền với một gen của M.tuberculosis mã hóa cả đối với catalase và peroxidase. Cuối cùng họ cho thấy tính kháng isoniazid ở hai loại M.tuberculosis phân lập được từ đó tách được gen giống như vậy. Đầu tiên tính kháng thuốc xảy ra ở những người bệnh trước đó không được điều trị với tỷ lệ 7% dân Mỹ gốc nhưng có thể đạt tới 50% ở những người nhập cư từ Đông Nam Á. Để đề phòng kháng thuốc thứ phát cần dùng isoniazid phối hợp với một hoặc nhiều thuốc chống lao.

Rifampin Rifampin, là một dẫn xuất tổng hợp của *Streptomyces mediterranei* là loại thuốc chống lao quan trọng thứ hai với hiệu qủa chống M.tuberculosis có thể so với isoniazid. Thuốc còn chống tích cực một phổ rộng các vi khuẩn khác, gồm một số vi khuẩn gram - dương và gram - âm, các chủng *Legionella*, M.kansasii, M.marinum và một số chủng MAI.

DƯỢC LÝ HỌC. Rifampin là một phức hợp tan trong mỡ của kháng sinh macrolid, được hấp thu nhanh cả đường uống và tĩnh mạch. Mức trong huyết thanh 10-20μg/ml đạt được sau khi uống liều chuẩn 600 mg. Rifampin phân bố tốt khắp các mô trong cơ thể, gồm cả các màng não bị viêm. Thuốc làm các dịch trong cơ thể (nước tiểu, nước bọt, đờm, nước mắt) có màu đỏ - da cam, nhờ đó có thể kiểm tra người bệnh dùng thuốc đều đặn hay không một cách đơn giản và không đắt tiền. Thuốc được bài tiết trước tiên qua mật và hệ tuần hoàn ruột-gan, trong khi đó 30-40% được đào thải qua thận. Nên dùng thuốc một lần mỗi ngày, thường với liều 600 mg đối với người lớn (10 mg/kg) và 10-20 mg/kg đối với trẻ em.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG. Rifampin có cả hoạt tính diệt khuẩn trong và ngoài tế bào. Nó ngăn chặn sự tổng hợp ARN bằng cách gắn và ức chế các men ARN polymepase phụ thuộc ADN. Các chủng M.tuberculosis nhậy cảm cũng như M.kansasii và M.marinum, bị ức chế khi nồng độ 1μg/ml hoặc thấp hơn.

https://tieulun.hopto.org

TÁC DỤNG PHỤ. (Bảng 56-1) Mặc dù thuốc thường được dung nạp tốt nhưng các bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính, đặc biệt những người nghiện rượu và cao tuổi có nguy cơ cao bị các tác dụng phụ thường gặp, đó là tính độc gan. Các tác dụng phụ khác gồm hội chứng giống cúm (20%, lúc đầu được điều trị gián đoạn), buồn nôn và nôn (1,5%), ban (0,8%), thiếu máu tan huyết (<1%), suy thận do viêm thận kẽ hoặc hoại tử ống thận cấp (1%) và ức chế miễn dịch có ý nghĩa lâm sàng quan trọng. Rifampin tạo ra sự tiết men tiểu thể tế bào gan và do đó làm giảm thời gian bán hủy của một số thuốc, trong đó có digoxin, warfarin, prednisone, propranolol, cyclosporine, methadone, thuốc uống tránh thai và quinidine (bảng 56-2).

Bảng 56-1. Các tác dụng phụ cần theo dõi của các thuốc chống lao thông thường.

Thuốc	Tác dụng phụ	Theo dõi/xử trí cái gì
Isoniazid	Viêm gan	AST/hạn chế uống rượu/theo dõi các triệu chứng viêm gan
	Viêm dây thần kinh ngoại vi	Dùng vitamin B6
	Viêm dây thần kinh thị giác	Dùng vitamin B6
	Co giật	Dùng vitamin B6
Rifampin	Ban	Quan sát
	Rối loạn chức năng gan	AST/hạn chế uống rượu/theo dõi các triệu chứng viêm gan
	Hội chứng giống cúm	Đã dùng thuốc liều gấp đôi hoặc trên một tuần
	Nước tiểu màu đỏ-da cam	Hỏi lại bệnh nhân
	Tương tác thuốc	Xác định hàm lượng thuốc để theo dõi nếu có thể, đặc biệt khi dùng thuốc uống tránh thai, thuốc chống đông, chloramphenicol,digoxin
Pyrazinamide	Viêm gan	AST/hạn chế liều còn 15-30 mg/kg/ngày
	Tăng uric máu	Theo dõi mức acid uric chỉ khi có các triệu chứng gut hoặc suy thận
Ethambutol	Viêm thần kinh thị giác	Dùng liều thấp hơn (15g/kg/ngày)khi có thể; theo dõi thị lực và nhìn màu hàng tháng. Hướng dẫn người bệnh về tác dụng phụ này
Streptomycin	Độc với tai	Hạn chế liều và thời gian kéo dài điều trị nếu có thể, xác định cân bằng kiềm toan, creatinin trong huyết thanh, đo thính lực trước và trong khi (nếu cần) điều trị, sàng lọc bệnh nhân ù tai, buồn nôn và chóng mặt và bị giảm sức nghe. Đo mức nghe nếu có thể

TÍNH KHÁNG THUỐC.Tính kháng của Rifampin là kết qủa của biến dị ngẫu phát, hậu qủa là ảnh hưởng đến tính vận chuyển cả của tế bào thành (tính kháng mức thấp) hoặc mức ARN-polymerase (tính kháng mức cao). Các nghiên cứu gần đây với tính kháng rifampin của M.leprae cho thấy có 8 đến 9 chủng có biến dị liên quan đến thứ tự trong gen rpoB là gen mã hóa tiểu đơn vị bêta của polymerase ARN.

CÁC THUỐC DÒNG THỨ NHẤT PHỤ TRỢ.

Pyrazinamide (PZA) là một dẫn chất của acid nicotinic, thuốc là một thuốc diệt khuẩn quan trọng thường dùng trong hóa trị liệu ngắn ngày chống lao.

https://tieulun.hopto.org

DƯỢC LÝ HỌC. Pirizinamide được hấp thu tốt sau khi uống, có nồng độ trong huyết thanh là 45μg/ml trong 2 giờ và phân bố cực kỳ tốt khắp cơ thể. Nó được thủy phân ở gan thành vài chất chuyển hóa, một trong số đó là acid pyrazinoic, được coi là một dạng hoạt tính của thuốc. Acid pyrazinoic sau đó lại được thủy phân thành acid 5-hydroxy pyrazinoic, chất này lần lượt được đào thải qua lọc ở tiểu cầu thận.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG. Pyrazinamide tương tự isoniazid về phổ hẹp hoạt tính diệt khuẩn chỉ riêng đối với M.tuberculosis. Thuốc được coi là có hiệu qủa trước hết chống các vi khuẩn chuyển hóa chậm khu trú trong môi trường toan của thực bào hoặc khối bã hóa, do đó nó chỉ có hoạt tính ở độ pH dưới 6,0. Cơ chế tác dụng còn chưa rõ.

TÁC DỤNG PHỤ. (Bảng 56-1). Với liều cao thường dùng trước đây thì tính độc gan là biến chứng chủ yếu của liệu pháp pyrazinamide. Tuy nhiên, với liều nên dùng hiện nay là 15-30 mg/kg với liều tối đa là 2 g/ngày (có thể dùng liều 1 lần) thì tính độc gan không tăng trong những trường hợp theo dõi dùng cùng lúc với isoniazid và rifampin. Tăng acid uric máu là tác dụng phụ thường gặp ở liệu pháp pyrazinamide, nó có thể gây ức chế cạnh tranh liệu pháp rifampin. Bệnh gút trên lâm sàng chỉ là trường hợp hiếm gặp ở bệnh nhân dùng pyrazinamide; đau đa khớp không hay gặp nhưng không liên quan tới tăng acid uric máu,

Ethambutol là một dẫn chất của ethylenediamine. Ethambutol là loại bột tan trong nước, có hoạt tính chỉ chống lại mycobacteria. Các chủng nhạy cảm gồm M.tuberculosis, M.marinum, M.kansasii và MAI. Trong số các thuốc dòng thứ nhất, nó là loại kém nhất chống M.tuberculosis, nó thường được dùng với rifampin trong điều trị lao cho những bệnh nhân không dung nạp isoniazid hoặc những người nghi ngờ hoặc chắc chắn có vi khuẩn kháng isoniazid.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG. Ethambutol là thuốc kìm hãm đối với mycobacteria tăng trưởng nhanh. Cơ chế tác dụng và kháng thuốc của ethambutol còn chưa rõ.

DƯỢC LÝ HỌC. Sau khi uống, 70-80% thuốc được hấp thu theo đường dạ dày - ruột và tạo được đỉnh mức trong huyết thanh là 2-4 μg/ml 2-4 giờ sau khi dùng liều 15 mg/kg. Thuốc phân bố tới khắp cơ thể trừ ở dịch não tủy chỉ đạt được mức thấp. Hầu như toàn bộ thuốc đào thải qua thận trong vòng 24 giờ từ khi uống, cả ở dạng chưa biến đổi lẫn các chất chuyển hóa. Liều thường dùng cho người lớn là 15 mg/kg (có thể dùng liều làm 1 lần) khi ở chế độ điều trị ban đầu và 25 mg/kg ở chế độ điều trị nhắc lại (thường là 800 đến 1600 mg mỗi ngày) hoặc dùng cho lúc đầu 6-8 tuần theo chế độ dùng bốn thứ thuốc đối với bệnh lao nghi kháng thuốc. Những liều dùng cần giảm đối với bệnh nhân bị suy thận (độ thanh thải creatinine < 25ml/phút) để đề phòng tích lũy thuốc và nhiễm độc.

TÁC DỤNG PHỤ. (Bảng 56-1) thuốc thường được dung nạp tốt, viêm dây thần kinh thị giác (thường là sau nhãn cầu) là tác dụng phụ nghiêm trọng nhất. Viêm dây thần kinh giao thoa và trung tâm là thể duy nhất của viêm thần kinh thị giác sau nhãn cầu ở bệnh nhân uống với liều 30 mg/kg mỗi ngày, do liên quan đến bó sợi nhú - điểm vàng, hậu qủa là giảm thị lực ám điểm trung tâm và mất khả năng nhìn màu xanh lục. Các triệu chứng độc đối với mắt điển hình xảy ra vài tháng sau khi dùng liệu pháp đầu tiên, nhưng cũng đã có báo cáo về viêm dây thần kinh thị giác bắt đầu sớm. Viêm thần kinh thị giác phụ thuộc vào liều và thời gian kéo dài trị liệu và xảy ra ở 5% số bệnh nhân được dùng liều 25 mg/kg nhưng dưới 1% ở những bệnh nhân dùng liều 15 mg/kg. Các bệnh nhân cần được thử thị lực hàng tháng và phân biệt màu xanh lục, viêm thần kinh thị giác kèm mất thị lực thường có thể phục hồi nhưng phải mất tới 6 tháng.

Các tác dụng phụ khác do ethambutol không hay gặp, tăng acid uric máu xảy ra nhưng thường không có triệu chứng. Thuốc không nên dùng cho trẻ nhỏ vì những biến chứng về nhìn khó có thể theo dõi được.

Streptomycin Streptomycin là một aminoglycoside được phân lập từ nấm *Streptomyces griseus*. Thuốc chỉ dùng đường tiêm bắp. Ở Hoa Kỳ thuốc là loại chống lao dòng thứ nhất phụ trợ ít được dùng nhất vì tính độc và khó xét nghiệm hàm lượng trong huyết thanh cũng như do cách dùng phức tạp đường tiêm bắp. Tuy nhiên ở các nước đang phát triển thuốc hay được dùng vì giá rẻ.

https://tieulun.hopto.org

Streptomycin có hoạt tính cao chống lại các chủng chưa được điều trị của *M.tuberculosis*, *M.kansasii* và *M.marinum* cũng như một số chủng của MAI khi đạt được mức huyết thanh cao.

DƯỢC LÝ HỌC. Thuốc đạt đỉnh cao trong huyết thanh ở mức 25-40μg/ml sau khi dùng liều 1,0 gam. Streptomycin là một thuốc diệt mycobacteria phân chia nhanh ngoài tế bào nhưng lại bị bất hoạt trong môi trường acid ở trong đại thực bào. Thuốc lan tỏa kém vào màng não và đạt mức ở dịch não tủy khi viêm màng não chỉ được bằng 20% mức ở huyết thanh.

Liều thường dùng cho người lớn là 0,5 đến 1,0g/ngày (10 - 15 mg/kg) hoặc 5 lần trong một tuần; liều dùng cho trẻ em là 20-40 mg/kg/ngày với liều tối đa là 1,0 g/ngày. Cần giảm liều đối với hầu hết bệnh nhân trên 50 tuổi và ở mọi bệnh nhân giảm chức năng thận vì streptomycin chủ yếu đào thải qua thận.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG. Streptomycin ức chế tổng hợp protein bằng cách gián đoạn chức năng của ribosom.

TÁC DỤNG PHỤ. (Bảng 56-1) các tác dụng phụ của streptomycin xảy ra ở 10-20% người bệnh, biểu hiện bằng độc với tai và với thận, đó là tác dụng phụ thường gặp và nghiêm trọng nhất. Tính độc với thận thường được biểu hiện bằng suy thận không gây đái ít, ít gặp hơn với streptomycin so với các thuốc aminoglycosid thường dùng khác như gentamicin. Tính độc với tai làm mất nghe cả hai bên và rối loạn chức năng tiền đình. Rối loạn tiền đình gây buồn nôn, chóng mặt và ù tai. Bệnh nhân dùng streptomycin cần được theo dõi thận trọng các tác dụng phụ này. Các tác dụng phụ ít nghiêm trọng hơn gồm tăng bạch cầu ưa acid, ban và sốt do thuốc.

Bảng 56-2. Các tương tác chủ yếu của các thuốc chống lao.

Rifampin	Isoniazid	Pyrazinamide	Ethambutol	Streptomycin
Warfarin	Warfarin	Probenecid	Thuốc kháng acid	Methicillin
Glucocorticoid	Glucocorticoid			
Cyclosporine	Rượu			
Digoxin	Thuốc kháng acid			
Quinidine	PAS			
Thuốc uống tránh thai	Thuốc uống tránh thai			
Thuốc uống hạ đường huyết	Levodopa			
Ketoconazole	Ketoconazole			
Thuốc phiện gây ngủ	Meperidine			
Halothane	Endurane			
Barbiturate	Aspirin			
Diazepam	Benzodiazepine			
Thuốc chẹn bêta	Propranolon			
Thuốc giảm đau				
Verapamil				
Clotibrate				
Progestins				
Disopyramide				
Mexiletine				
Theophylline				
Chloramphenicol				
Thuốc chống co giật				
Probenecid				
Dapsone				

https://tieulun.hopto.org

TÍNH KHÁNG THUỐC.

Mycobacteria kháng streptomycin có cơ chế giống cơ chế kháng thuốc của các vi khuẩn khác. tính kháng tăng nhanh khi dùng liệu pháp một thứ thuốc và tính kháng biến dị lựa chọn xảy ra ở 1 trên 10^3 vi khuẩn. Tính kháng mức thấp có thể do sự biến đổi về tính vận chuyển của tế bào còn tính kháng mức cao là thứ phát của biến đổi sự gắn protein của ribosom. Các vi khuẩn phân lập được kháng streptomycin của M.tuberculosis không phải là kháng chéo với capreomycin hay amikacin.

CÁC THUỐC CHỐNG LAO DÒNG THỨ HAI.

Các thuốc chống lao dòng thứ hai được dùng cả đối với lao thể kháng thuốc và cả khi không có các thuốc dòng thứ nhất phụ trợ. Dưới đây sẽ bàn tới những thuốc quan trọng nhất của dòng này.

Acid para-aminosalicylic (PAS). PAS ít được chỉ định dùng vì có hoạt tính chống lao thấp và độc tính dạ dày-ruột cao (bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy) và đôi khi gây viêm gan. Liều cho người lớn là 10-12 g/ngày, dùng vài liều và đòi hỏi bệnh nhân phải nuốt tới 20-24 viên to, có mùi khó chịu. PAS hấp thu tốt đường uống và phân tán khắp cơ thể nhưng có nồng độ thấp ở dịch não tủy, thuốc có thời gian bán hủy là 1 giờ và 80% được đào thải theo nước tiểu.

Ethionamide. Là một dẫn chất khác của acid isonicotinic (giống như isoniazid và PZA) ethionamide đạt được hoạt tính diệt khuẩn chống lại chuyển hóa của M.tuberculosis và một số mycobacteria không phải lao khác. Thuốc chủ yếu có tác dụng tốt trong điều trị lao kháng nhiều thuốc. Tuy nhiên, thuốc có hạn chế lớn bởi độc tính cao và tác dụng phụ thường gặp, gồm khó dung nạp đường tiêu hóa (chán ăn, nôn và loạn vị giác), các phản ứng thần kinh nặng, viêm gan hồi phục (5%), phản ứng quá mẫn, thiển năng tuyến giáp. Thuốc hấp thu tốt đường uống và phân bố khắp cơ thể kể cả đến dịch não tủy. Ethionamide được đào thải trước hết qua thận trong đó 99% thuốc đào thải dưới dạng chất chuyển hóa. Lúc đầu người lớn dùng viên 250 mg ngày hai lần rồi tăng lên 250 mg bốn lần một ngày (15 mg/kg/ngày) với liều tối đa 1g/ngày) nếu chịu được thuốc. Nên dùng pyridoxin cùng với ethionamide.

Cycloserine Cycloserin có cấu tạo hóa học là D-4 amino - 3 - isoxazolidinone, được tạo ra bởi nấm *Streptomyces orchidaceus* và có hoạt tính chống lại phổ rộng các vi khuẩn trong đó có *M.tuberculosis*. Thuốc hấp thu cực kỳ tốt đường uống và phân bố rộng khắp các dịch của cơ thể kể cả dịch não tủy. Các tác dụng phụ nặng làm hạn chế việc dùng thuốc này và gồm rối loạn tâm thần, thậm chí tới mức gây tự tử, co giật, bệnh thần kinh ngoại vi, đau đầu, buồn ngủ, phản ứng dị ứng. Vì thuốc đào thải trước hết qua thận nên cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân bị giảm chức năng thận. Liều dùng cho người lớn là 250 mg ba lần mỗi ngày (15-20 mg/kg). Nên duy trì sao cho nồng độ trong huyết thanh dưới 30μg/ml để giảm độc tính. Tuy nhiên, việc xét nghiệm xác định nồng độ trong huyết thanh khó thực hiện được ở hầu hết các bệnh viện. Nên dùng pyridoxin kèm với thuốc. Cycloserin không nên dùng cho người có bệnh động kinh, nghiện rượu nặng, suy thận nặng hoặc có tiền sử bị trầm cảm hay loạn tâm thần.

Capreomycin Capreomycin là một phức hợp kháng sinh polypeptid vòng chiết xuất từ nấm *Streptomyces capreolus*, thuốc gần giống streptomycin về liều dùng, cơ chế tác dụng, dược lý và độc tính. Thuốc chỉ dùng đường tiêm bắp với liều 10-15 mg/kg/ngày hoặc 5 lần/tuần (liều tối đa 1g/ngày) đạt được nồng độ tối đa trong máu là 20-40μg/ml. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về tính độc đối với thận và dây thần kinh sọ não số tám, là những nơi chủ yếu bị thuốc gây ảnh hưởng. Cần giảm liều cho người bệnh trên 50 tuổi và những người bị suy thận. Tính kháng chéo với kanamycin và amikacin thường gặp nhưng không gặp với Streptomycin. Capreomycin là một thuốc tiêm lựa chọn đối với lao trong trường hợp bệnh nhân không dung nạp được streptomycin do quá mẫn hoặc bị thể lao kháng streptomycin.

Kanamycin và amikacin Các thuốc này là những aminoglycosid được biết rõ, là loại thuốc diệt khuẩn ngoài tế bào, Kanamycin hiếm được dùng vì có độc tính cao. Amikacin có hoạt tính chống lại M.tuberculosis và vài chủng mycobacteria không gây lao khác, gồm các mycobacteria phát triển nhanh như M.scrofulaceum, MAI và M.leprae. Liều thường

https://tieulun.hopto.org

dùng là 10 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 3 đến 5 lần mỗi tuần với liều tối đa mỗi ngày là 0,5g.

Thiacetazone Thuốc này không có ở Hoa Kỳ nhưng được sử dụng rộng rãi phối hợp với isoniazid để điều trị lao ở các nước đang phát triển vì thuốc không đắt tiền và dễ kiếm. Thường dùng thuốc với liều 150 mg/ngày kết hợp với một viên 300 mg isoniazid. Về cấu trúc thiacetazone giống isoniazid nhưng nó lại là thuốc kìm hãm vi khuẩn và độc hơn.

Rifabutin Đây là một dẫn chất mới thu được của rifamycin, một thuốc giống rifampin. Nó là thuốc kìm hãm vi khuẩn M.tuberculosis, MAI và mycobacteria khác không gây lao. Rifabutin tỏ ra có hiệu lực trong điều trị cả lao và nhiễm trùng do mycobacteria không phải lao. Liều thường dùng cho người lớn có thể từ 300 đến 600 mg/ngày. Thuốc này tạo được nồng độ trong huyết thanh thấp hơn so với rifampin nhưng có thời gian bán hủy dài hơn nhiều và có hoạt tính cao hơn nhiều chống lại các chủng phân lập được của MAI. Các chủng phân lập được của M.tuberculosis kháng rifampin cũng thường kháng chéo với rifabutin.

Quinolone Hai thuốc mới của nhóm quinolone florua hóa là ciprofloxacin và ofloxacin. Các thuốc này cho thấy có hoạt tính chống lại nhiều mycobacteria, đặc biệt là *M.tuberculosis, M.marinum, M.kansasii và M.fortuitum*. Hai thuốc này hấp thu tốt đường uống, đạt được nồng độ cao trong huyết thanh và phân bố tốt trong các mô và dịch của cơ thể. Các tác dụng phụ không hay có (0,5 - 3%), gồm không dung nạp đường tiêu hóa, ban ở da, các rối loạn ở dịch não tủy như đau đầu, mất ngủ và chóng mặt. Các thuốc quinolone ngăn cản sự tổng hợp ADN bằng ức chế ADN xoắn. Tính kháng của vi khuẩn nhờ cả sự thay đổi tính thấm của vi khuẩn cũng như nhờ sự thay đổi ở ADN xoắn, tính kháng của vi khuẩn phát triển nhanh với cả mycobacteria cũng như với các chủng vi khuẩn khác.

BỆNH PHONG (BỆNH HANSEN)

Điều trị bệnh phong vẫn còn là khó khăn, đặc biệt ở các nước đang phát triển vì cần phải điều trị kéo dài, giá thành cao và khó kiếm thuốc, các tác dụng phụ hay gặp, thuốc bị kháng và khó có thể thử độ nhạy cảm làm mất khả năng tăng trưởng của vi khuẩn in vitro. Trong khi hiện nay nhiều thuốc cho thấy có hoạt tính chống lại M.leprae song chỉ có dapsone, rifampin và clofazimine là một phần của liệu pháp tiêu chuẩn do Tổ chức y tế thế giới đưa ra đối với bệnh phong ít và nhiều trực khuẩn.

DAPSONE (DDS) Dapsone (4,4'-diaminodiphenylsulfone) là một sulfone, ức chế sự tổng hợp acid folic của vi khuẩn. Người ta cho rằng thuốc là loại lựa chọn đầu tiên trong hầu hết các trường hợp bệnh Hansen vì dễ kiếm, giá rẻ, ít độc và nhạy cảm đối với các chủng M.leprae chưa được điều trị ở nồng độ thuốc rất thấp.

Dược lý học Thuốc hấp thu tốt đường uống và phân bố tốt trong cơ thể. Liều thường dùng cho người lớn là 100 mg/ngày và là 1,0 - 1,5 mg/kg/ngày đối với trẻ em. Đỉnh cao nồng độ thuốc trong huyết thanh đạt được trong vòng 1-3 giờ và thời gian bán hủy của sự thanh lọc là 22 giờ. Dapson bị khử ở gan bằng sự acetyl hóa theo cách biến đổi di truyền tương tự với sự acetyl hóa isoniazid, 70% thuốc gắn với protein trong máu. Liều thường dùng làm nồng độ thuốc trong máu là 10-15μg/ml, vượt qúa rất nhiều so với nồng độ ức chế tối thiểu đối với M.leprae là 0,01-0,001μg/ml.

Tác dụng phụ Tan máu và tình trạng methemoglobin-máu là những phản ứng thường gặp đối với dapsone. Bệnh nhân cần được sàng lọc tìm xem có bị thiếu hụt men glucose-6-phosphate dehydrogenase để đề phòng bị tan máu do thuốc. Tuy vậy, hầu hết bệnh nhân dung nạp tốt điều trị bằng dapsone nếu được giám sát lâm sàng và xét nghiệm thỏa đáng. Các tác dụng phụ khác gồm không chịu thuốc đường tiêu hóa, đau đầu, ngứa, mất bạch cầu hạt trong máu, sốt và nổi ban. Trong bệnh phong thể u có thể bị ban đỏ nốt do phong và có thể khó phân biệt với các phản ứng dị ứng thuốc (gọi là hội chứng dapsone).

RIFAMPIN. Rifampin là thuốc hay được dùng thứ hai trong điều trị bệnh phong, nó có hạn chế lớn khắp nơi là giá thành cao. Thuốc là loại diệt khuẩn, chống lại M.leprae và nhanh chóng làm giảm số lượng trực khuẩn sống trong mô của người bệnh. Thuốc cần được dùng phối hợp với các thuốc chống phong khác để đề phòng kháng thuốc phát triển. Vì

https://tieulun.hopto.org

lý do giá thành nên thuốc được dùng với liều 600mg chỉ một lần trong một tháng (có giám sát) ở các nơi ngoài Hoa Kỳ nhưng ở Hoa Kỳ thì dùng thuốc này hàng ngày.

CLOFAZIMINE Là một chất màu phenazine iminoquinone, clofazimine là thuốc diệt khuẩn không mạnh chống lại M.leprae. Thuốc có tác dụng tốt trong điều trị bệnh phong kháng dapsone và có thể làm giảm ban đỏ nốt do phong. Cách tác dụng của thuốc còn chưa được biết rõ nhưng có thể nó ức chế sự cấu tạo ADN. Thuốc hấp thụ đường uống và phân bố đến các mô mỡ và hệ thống lưới nội mô. Thời gian bán hủy trong máu khoảng 60-70 ngày, chỉ một lượng nhỏ thuốc được đào thải hàng ngày theo nước tiểu và mật. Hoạt tính diệt khuẩn diễn ra rất chậm và có thể nhận thấy chỉ sau khi bắt đầu uống khoảng 50 ngày. Liều thường dùng đối với người lớn là 50-100 mg/ngày, 100 mg ba lần mỗi tuần hoặc 300 mg/ngày để điều trị ban đỏ nốt do phong. Các tác dụng kèm theo gồm biến sắc da và ít gặp hơn là không chịu được thuốc đường uống. Clofazimine còn có hoạt tính in vitro chống lại một số chủng trực khuẩn không phải lao, gồm *MAI, M.Kansasii, M.simiae* và *M.abscessus*.

CÁC THUỐC KHÁC. Một số thuốc khác cho thấy có tác dụng chống *M.leprae* nhưng còn thiếu kinh nghiệm sử dụng trên lâm sàng. Thalidomide có thể có tác dụng tốt trong giảm ban đỏ nốt do phong nhưng có tác dụng như một thuốc an thần và cũng là loại thuốc gây quái thai cực mạnh; hiện nay thuốc này không còn có ở Hoa Kỳ, các thuốc dòng thứ hai trong điều trị bệnh phong gồm ethionamide, prothionamide và amithiozone (một loại thiosemicarbazone).

Các kháng sinh macrolide gần đây hơn, đặc biệt là clarithromycin và minocycline là một tetracyclin tác dụng kéo dài và một số thuốc nhóm fluoroquinolone gần đây cho thấy có hoạt tính diệt khuẩn đối với M.leprae trên chuột. Ofloxacin có vẻ là thuốc diệt khuẩn tốt nhất trong số các thuốc quinolone mới đây. Các thuốc mới này hứa hẹn một trị liệu tốt đối với bệnh phong nhờ ít độc và có nhiều cách tác động khác với các thuốc đã có trước đấy. Rifabutin có hoạt tính tương tự rifampin nhưng có thời gian bán hủy dài hơn có thể làm không cần dùng liều nhiều lần.

CÁC TRỰC KHUẨN KHÔNG PHẢI LAO

Các trực khuẩn không phải lao là loại có khả năng gây bệnh thấp nhưng gây ra các bệnh phổi, da, xương và khớp, hạch lympho, nhiễm trùng mô mềm và bệnh lan tỏa ở những người bị tổn hại miễn dịch, trong đó có cả AIDS. MAI và M.kansasii là hai loại nguyên nhân hay gặp nhất trong nhiễm trùng phổi do trực khuẩn không phải lao. Có tới 40% bệnh nhân AIDS bị bệnh rải rác do MAI.

MAI Điều trị đối với MAI là khó kiểm soát vì thiếu các thử nghiệm lâm sàng để giám sát. Các thuốc chống lao dòng thứ nhất có hiệu qủa chống MAI thấp hơn nhiều so với chống M.tuberculosis. Cycloserine và ethionamide cho thấy có hiệu qủa tốt nhất in vitro nhưng lại bị hạn chế rất rõ rệt vì rất độc. Hội bệnh lồng ngực Mỹ khuyên nên áp dụng chế độ điều trị đối với các bệnh phổi do MAI (thể HIV âm tính) dùng thuốc hàng ngày trong 18-24 tháng như sau: isoniazid (300 mg), rifampin (600 mg), ethambutol (25g/kg và 15 mg/kg từ tháng thứ ba trở đi) kèm với 0,5 - 1,0 g streptomycin. Liệu pháp streptomycin cần dùng theo lịch 5 ngày mỗi tuần trong 6-12 tuần đầu rồi sau đó 2-3 lần trong một tuần trong tổng số 3-6 tháng điều trị nếu dung nạp được thuốc. Vì isoniazid tương đối kém tác dụng in vivo và in vitro và tỷ lệ cao bị nhiễm độc ở người cao tuổi nên isoniazid được một số chuyên gia khuyên thay bằng một trong số các macrolid mới, nhưng còn chưa được nghiên cứu bằng thử nghiệm lâm sàng. Đối với bệnh lan tỏa trong AIDS, thường dùng thuốc gồm cả một trong số macrolid mới (clarithromycin hoặc azithromycin) cộng với rifampin, ethambutol và/hoặc clofazimine. Các thuốc thay đổi gồm ciprofloxacin, amikacin, ethionamid và cycloserine. Rifabutin với liều 300mg/ngày mới được đưa ra để dự phòng lan tràn rải rác MAI ở bệnh nhân AIDS có số tế bào CD_4 dưới 100.

MYCOBAGTERIUM KANSASII M.Kansasii thường nhậy cảm với hầu hết các thuốc chống lao trừ pyrazinamide. Hướng dẫn hiện nay đối với điều trị bệnh phổi là 18-24 tháng dùng hàng ngày isoniazid (300 mg), rifampin (600 mg) và ethambutol (15 mg/kg).

https://tieulun.hopto.org

TRỰC KHUẨN TĂNG TRƯỞNG NHANH. M.fortuitum, M.abscessus và M.chelonae chiếm tới trên 80% bệnh do trực khuẩn tăng trưởng nhanh. Chúng kháng lại các thuốc chống lao trừ amikacin nhưng nhậy cảm khác nhau với vài loại kháng sinh truyền thống, bao gồm amikacin (80-100%), cefoxitin (80% đối với *M.abscessus* và *M.fortuitum*), doxycycline (50% đối với *M.fortuitum*), imipenem (100% đối với *M.fortuitum*, 70% đối với *M.chelonae* và *M.abscessus*) và các quinolone florua hóa (ciprofloxacin và ofloxacin, 100% đối với *M.fortuitum*) và sulfonamide (90% đối với *M.fortuitum*).

MYCOBACTERIUM MARINUM *M.marinum* là một vi sinh vật quang tạo sắc tố, nó điển hình nhạy với minocycline, rifampin, ethambutol, clarithromycin và trimethoprim/sulfamethoxazole.

CLARITHROMYCIN. Clarithromycin, có thành phần là 6-0-methylerythromycin, là một macrolid mới, tương tự erythromycin về cơ chế tác dụng. Tuy nhiên nó không giống erythromycin ở chỗ nó hấp thu tốt cùng hoặc ngoài bữa ăn và ít khi bị không chịu được thuốc đường tiêu hóa với liều thấp. Thuốc phân bố tốt khắp các mô và dịch của cơ thể nhưng còn chưa có số liệu về sự xuyên thấm vào dịch não tủy. Thuốc chuyển hóa ở gan với khoảng xấp xỉ 30% đào thải theo nước tiểu. Liều chuẩn đối với nhiễm trùng do vi khuẩn là 250-500mg, ngày hai lần. Nên giảm liều nếu độ thanh thải creatinine là 30ml/phút hoặc thấp hơn, cũng như erythromycin, thuốc gắn với protein trong máu (65-70%) và theophylline và carbamazepine có thể tăng nồng độ thuốc trong máu.

Clarithromycin tỏ ra là thuốc duy nhất tốt nhất trong điều trị nhiễm MAI, đặc biệt thể bệnh lan tràn rải rác ở bệnh nhân AIDS. Tuy nhiên vì vi khuẩn có thể kháng lại thuốc nên cần dùng thuốc phối hợp với các thuốc khác chống trực khuẩn như ethambutol và rifampin. Thuốc còn có tác dụng tốt đối với *M.marinum, M.kansasii, M.chelonae* và hầu hết các loại phân lập được của *M.fortuitum*. Liều chống trực khuẩn chuẩn là 500 mg, ngày hai lần, đối với bệnh do MAI thể lan tỏa ở bệnh nhân AIDS thì dùng liều 1000 mg, ngày hai lần. Các tác dụng phụ thường gặp nhất khi dùng liều cao gồm buồn nôn, nôn, vị đắng và đôi khi các xét nghiệm chức năng gan bất thường. Thuốc gây quái thai trong thực nghiệm trên động vật và được xếp vào loại chống chỉ định đối với phụ nữ có thai. Azithromycin là một macrolide mới khác có biểu hiện hoạt tính in vitro nhưng còn chưa được biết nhiều về hoạt tính chống trực khuẩn của nó trên lâm sàng.

57. BỆNH LAO

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh lao là một bệnh nhiễm khuẩn vi khuẩn mạn tính do *Mycobacterium tuberculosis* gây ra, đặc trưng bởi sự tạo thành u hạt trong các mô bị nhiễm và sự qúa mẫn qua trung gian tế bào. Vị trí thường gặp của bệnh là ở phổi, nhưng các cơ quan khác cũng có thể bị liên lụy. Không có điều trị hiệu qủa đối với bệnh lao hoạt động thường đưa tới qúa trình suy nhược mạn tính và sau cùng tử vong xảy ra không lường được.

CĂN NGUYÊN. *Mycobacterum tuberculosis*, trực khuẩn lao, là một trong số trên 30 thành viên được biết rõ đặc điểm và nhiều thành viên không được xếp loại của giống *Mycobacterium*. Song hành với *M.bovis* có quan hệ gần, nó gây ra bệnh lao. *M.leprae* là căn nguyên của bệnh phong. *M.avium* và một số loài mycobacterium khác gây những bệnh ít phổ biến ở người. Phần lớn các mycobacterium không gây bệnh cho người, và nhiều loài dễ dàng được phân lập từ các nguồn trong môi trường.

Các Mycobacterium đáng chú ý do có bề mặt lipit làm cho chúng kháng acid nên chúng không bị bắt màu khi nhuộm với acid-cồn. Do có lớp lipit này, cần đốt nóng hay tẩy rửa trước khi nhuộm ban đầu.

Việc nhận biết rằng *M.tuberculosis* chứa nhiều chất phản ứng miễn dịch rất quan trọng để hiểu được bệnh sinh của bệnh lao. Lipit bề mặt của các mycobacterium và các thành phần tan được trong nước của vách peptidoglycan của tế bào là những bổ trợ quan trọng để tác động ban đầu lên đại thực bào của vật chủ. Các mycobacterium chứa một hệ kháng nguyên protein và polysaccharid, một số có thể đặc hiệu cho loài nhưng các kháng nguyên khác rõ ràng là có mặt rộng rãi trong khắp loài. Sự qúa mẫn qua trung gian tế bào là một đặc trưng của bệnh lao và là yếu tố quyết định quan trọng trong

https://tieulun.hopto.org

bệnh sinh của bệnh.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh lao vẫn là một nguyên nhân gây tử vong quan trọng. Năm 1991, tổng số 26283 trường hợp bệnh lao đã được ghi nhận ở Mỹ, với tỉ lệ bệnh là 10,4 trên 100000 dân mỗi năm. Tỉ lệ bệnh đã từng giảm đi 5 đến 6 phần trăm mỗi năm, nhưng từ năm 1985 xu hướng này bị đảo ngược, với sự tăng tỉ lệ bệnh 15,8 phần trăm trong 5 tiếp đó. Khoảng 10 triệu người Mỹ có test tuberculin dương tính, nhưng có dưới 1 phần trăm trẻ em Mỹ phản ứng với tuberculin. Bệnh lao ở Bắc Mỹ có xu hướng là bệnh của người đứng tuổi, dân nghèo thành thị, các nhóm dân tộc thiểu số và các bệnh nhân AIDS. Ở tất cả các lứa tuổi, tỉ lệ bệnh ở người da màu có khuynh hướng gấp đôi ở người da trắng. Người nhập cư gốc Tây Ban Nha, Haiti và Nam Á có thể có tỉ lệ bệnh cao như ở đất nước mà từ đó họ tới, và ở những người này tần số bệnh của những người trẻ phản ánh sự mắc bệnh ở người trẻ của các nước đó. Sự phân bố địa lý của bệnh lao ở Mỹ phản ánh sự phân bố của nhóm dân cư thường mắc bệnh này. Bang New York, gồm cả thành phố New York, đặc biệt bị ảnh hưởng của sự tăng lên mới đây của bệnh lao ở Mỹ, với 30,4 phần trăm tăng thêm từ năm 1985 đến 1990.

Do bệnh lao ở Mỹ đã trở thành bệnh của người đứng tuổi, nó thường gặp ở các nhà an dưỡng. Mặc dù sự truyền nhiễm có thể xảy ra ở bất cứ tuổi nào, phần lớn bệnh ở người đứng tuổi là di sản của thời kỳ trước. Người đứng tuổi ngày hôm nay còn là những đứa trẻ trước kia, khi đó sự lan truyền trực khuẩn lao xảy ra rất thường xuyên. Trong số những người bị nhiễm, nhiều người đã biểu hiện bệnh ở thời trẻ. Một số người, nhất là đàn ông, không biểu hiện bệnh lúc đó mà chỉ tới nay mới có sự tái hoạt của bệnh. Tuy nhiên, một số ngày càng tăng những người đứng tuổi chưa từng bị nhiễm nhưng nay mắc phải những nhiễm trùng bệnh viện mới tại những nhà an dưỡng.

Trên phần lớn thế giới, sự lan truyền bệnh lao đang giảm đi, nhưng ở nhiều quốc gia nghèo thì không phải vậy. Ở một số nước, tỉ lệ mới mắc bệnh ước lượng cao tới 400 người trong 100000 dân mỗi năm. Cũng như ở Bắc Mỹ và châu Âu, nghèo khổ và bệnh lao luôn song hành. Ở những vùng có tỉ lệ mắc bệnh cao, bệnh lao gặp với tỉ lệ như nhau giữa thành thị và nông thôn, và chủ yếu ở người trẻ. Ở những nước mà nhiễm HIV là bệnh dịch địa phương, bệnh lao là nguyên nhân đơn độc gây bệnh và gây chết quan trọng nhất ở các bệnh nhân AIDS. Về tầm quan trọng của bệnh lao trên thế giới, ước lượng có một phần ba dân số thế giới bị nhiễm M.tuberculosis, có 30 triệu trường hợp bệnh lao hoạt động trên thế giới, có 10 triệu trường hợp bệnh mới phát hiện hàng năm, và có 3 triệu người chết vì bệnh lao mỗi năm. Bệnh lao có thể gây ra 6 phần trăm tổng số chết trên khắp thế giới.

SỰ TRUYỀN BỆNH. *M.tuberculosis* được truyền từ người sang người qua đường hô hấp. Mặc dù các đường lây khác là có thể và đã có dịp được chứng minh, nhưng không quan trọng. Trực khuẩn lao trong chất tiết đường hô hấp ở dạng nhân trong các giọt dịch nhỏ bị đẩy ra ngoài khi ho, hắt hơi và nói. Các giọt nhỏ bay hơi trong một khoảng ngắn kể từ miệng, và sau đó các trực khuẩn khô vẫn ở trong không khí một thời gian dài. Sự nhiễm khuẩn vào vật chủ cảm nhiễm xảy ra khi một ít vi khuẩn này được hít vào. Phần lớn những người nhiễm khuẩn không bài xuất nhiều vi khuẩn; điển hình là những người trong nhà tiếp xúc với họ trong nhiều tháng mới bị lây. Tuy nhiên, những bệnh nhân lao thanh quản, lao nội phế quản, mới bị truyền bệnh lao qua phế quản và có bệnh lao phổi hang rộng thì hay lây hơn. Sự nhiễm khuẩn tương ứng với số lượng vi khuẩn trong đờm khạc ra, độ rộng của bệnh phổi và tần số ho. Các mycobacterium nhạy cảm với tia cực tím, và lây nhiễm ngoài trời ít khi xảy ra ban ngày. Thông khí đầy đủ là biện pháp quan trọng nhất để làm giảm sự lây nhiễm lao trong môi trường. Đồ vật truyền bệnh không quan trọng trong truyền bệnh lao. Phần lớn bệnh nhân trở thành không lây trong vòng 2 tuần sau khi tiến hành hóa trị liệu thích hợp do giảm số lượng vi khuẩn và giảm ho.

Sự lan truyền nhiễm khuẩn M.bovis từ lâu vẫn đi kèm với sử dụng sữa bò. Vi khuẩn này không còn là nguyên nhân chính gây bệnh cho người trên hầu khắp thế giới.

BỆNH SINH. Trực khuẩn lao lần đầu vào phổi hoặc một vị trí khác ở một người chưa từng bị nhiễm lao trước đó thì gây ra một đáp ứng viêm cấp tính không đặc hiệu ít khi được chú ý và thường kèm với ít hoặc

https://tieulun.hopto.org

không có triệu chứng. Trực khuẩn sau đó bị các đại thực bào ăn vào và chuyển tới các hạch lympho vùng. Nếu sự lan truyền vi khuẩn không bị kìm lại trong hạch lympho vùng thì trực khuẩn lao đi vào dòng máu và theo đó reo rắc khắc nơi. Phần lớn thương tổn lao rải rác sẽ khỏi, cũng như phần lớn tổn thương phổi tiên phát, mặc dù vẫn còn những ổ tiềm tàng tái hoạt muộn. Sự reo rắc bệnh có thể dẫn tới lao kê và lao màng não, là những bệnh có tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong lớn, đặc biệt ở trẻ nhỏ và thiếu niên.

Trong vòng 2 đến 8 tuần sau nhiễm khuẩn tiên phát, khi vi khuẩn vẫn nhân lên trong môi trường nội bào, qúa mẫn qua trung gian tế bào phát triển trong cơ thể vật chủ bị nhiễm các lympho bào có khả năng miễn dịch đi vào vùng nhiễm khuẩn, ở đó chúng sản sinh ra các yếu tố hóa ứng động, các interleukin và các lymphokin. Đáp lại, các mônô bào đi vào vùng này, bị biến đổi thành đại thực bào và sau đó thành các mô bào đặc hiệu được sắp xếp trong các u hạt. Các mycobacterium có thể còn dai dẳng ở trong đại thực bào trong nhiều năm, nhưng sự nhân lên và lan truyền của chúng thường bị hạn chế. Lành bệnh xảy ra sau đó thường cùng với sự vôi hóa muộn của các u hạt mà đôi khi để lại các thương tổn nhìn thấy được trên phim chụp lồng ngực. Sự kết hợp giữa thương tổn phổi ngoại vi vôi hóa với hạch rốn phổi vôi hóa được gọi là *phức hợp Ghon*.

Ở Mỹ, 90 đến 95 phần trăm những người có đủ năng lực miễn dịch được khỏi hoàn toàn các thương tổn lao sơ nhiễm, không để lại dấu vết của bệnh ở những phần dân cư khác, nơi mà tiêm chủng làm nhiễm khuẩn có thể nhiều hơn, tình trạng dinh dưỡng và các yếu tố khác của vật chủ kém thuận lợi hơn thì tỉ lệ không khỏi hoàn toàn có thể từ trên 5 đến 10 phần trăm các cá thể. Nạn đói và các bệnh gian phát tác động có hại lên sự lành bệnh và đe dọa tính ổn định của các thương tổn lao đã lành.

Bệnh lao lâm sàng phát triển ở một số ít những người không chống đỡ tốt nhiễm khuẩn lần đầu. Ở một số người, bệnh lao tiến triển trong vòng vài tuần sau sơ nhiễm, ở phần lớn thì các vi khuẩn nằm ngủ trong nhiều năm trước khi vào giai đoạn nhân lên theo cấp số đưa đến bệnh. Trong số nhiều yếu tố, lứa tuổi có thể xem là một yếu tố quyết định chủ yếu của sự diễn biến của bệnh lao. Ở trẻ nhỏ, nhiễm lao thường tiến triển nhanh thành bệnh, và có nguy cơ cao bệnh phát tán, gồm cả lao màng não và lao kê. Ở trẻ lớn hơn 1 hoặc 2 tuổi cho tới tuổi dậy thì, các thương tổn lao sơ nhiễm hầu hết luôn luôn khỏi; phần lớn trong số bị đưa đến bệnh lao là tiến triển trong thời kỳ thiếu niên hoặc thanh niên. Những người bị nhiễm lao ở tuổi trưởng thành có nguy cơ bị bệnh lao lớn nhất trong vòng xấp xỉ 3 năm sau nhiễm khuẩn. Bệnh lao phổ biến hơn ở thanh nữ, trái lại nó phổ biến ở đàn ông nhiều tuổi hơn.

MIỄN DỊCH HỌC. Miễn dịch Người có miễn dịch tự nhiên với bệnh lao, thay đổi khác nhau tùy từng người. Các nghiên cứu trên những trẻ sinh đôi đã chỉ ra rằng bệnh lao có vẻ hay xảy ra ở cả hai trẻ sinh đôi cùng trứng hơn là sinh đôi khác trứng hoặc có các quan hệ ruột thịt khác. Những cố gắng liên kết khả năng nhạy cảm với bệnh lao và HLA phenotyp đã đưa đến những dữ liệu xung khắc. Mặc dù khả năng nhạy cảm với bệnh lao đã được kết hợp với chủng tộc nhưng chúng cứ chỉ có tính chất giai thoại và không thuyết phục. Lứa tuổi cũng được chú ý như là một yếu tố quyết định quan trọng của miễn dịch tự nhiên với bệnh lao. Mặc dù thiếu các cứ liệu rõ ràng về dinh dưỡng và miễn dịch bệnh lao, nhưng sự liên kết giữa bệnh lao và đói nghèo thì đã rõ.

Miễn dịch thu được có sau sơ nhiễm lao. Bệnh do tái nhiễm từ bên ngoài có thể hiếm gặp ở Bắc Mỹ và châu Âu, có thể gặp nhiều hơn ở quần thể có tỉ lệ mắc bệnh cao, nơi mà nguy cơ phơi nhiễm lặp lại lớn. Cũng cần nhắc lại rằng *miễn dịch*, trong nghĩa cổ điển của từ này, chỉ sự đề kháng với nhiễm khuẩn, trong khi *qúa mẫn* mô tả một trạng thái phản ứng của vật chủ đã bị thay đổi. Ở nghĩa này, miễn dịch cũng có thể gây ra nhờ tiêm chủng với trực khuẩn Calmette-Guérin (BCG) hoặc nhờ nhiễm các chủng mycobacterium khác.

Ở các mẫu động vật, miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên phụ thuộc lympho T, và có thể được nuôi chuyển bằng lympho bào. Nó tiến triển gần tương ứng với quá mẫn chậm kiểu biểu hiện ở da.

Qúa mẫn cảm tuberculin Qúa mẫn tuberculin là một phản ứng đặc hiệu kháng nguyên sau sơ nhiễm. Nó chủ yếu hoặc có thể hoàn toàn nhằm tới các kháng nguyên protein. Nó được thực hiện qua trung gian của các lympho bào T thông qua sự bài tiết các

https://tieulun.hopto.org

lymphokin tác động lên các mônô bào hiệu dụng.

Các kháng nguyên của mycobacterium đã được biết nhiều nhờ nghiên cứu hóa miễn dịch rộng rãi. Rõ ràng là không chỉ có một kháng nguyên trội đơn độc và các vật chủ bị nhiễm và cảm nhiễm nhân tạo có qúa mẫn với một loạt các protein của mycobacterium. Dẫn xuất protein tuberculin tinh chế (PPD), kháng nguyên chuẩn bị thường được dùng nhất trong lâm sàng cũng như dịch tễ để chứng minh cho qúa mẫn tuberculin, là một hỗn hợp thô giữa các kháng nguyên đã bị biến đổi nhiều và kém đại diện cho các kháng nguyên tự nhiên. Tuy vậy việc sử dụng nó mang lại nhiều thông tin.

Cơ thể cảm nhiễm nhận diện kháng nguyên sau khi đại thực bào xử lý nó và sự nhận diện này còn phụ thuộc vào sự biểu hiện các epitope đặc hiệu kháng nguyên trên bề mặt đại thực bào, ở dạng kết hợp với kháng nguyên Ia là một gen sản xuất của các điểm tương hợp mô chính. Phức hợp này được các lympho bào T đặc hiệu nhận dạng Interleukin 1 được đại thực bào tổng hợp và bài tiết ra, cần thiết cho đáp ứng của lympho bào T đối với kháng nguyên đã trình diện. Sau khi trình diện kháng nguyên, dòng lympho bào T bắt đầu bành trướng. Các dưới dòng đặc hiệu của lympho bào T phát triển có chức năng điều hòa miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên và điều chỉnh đáp ứng miễn dịch.

Các lympho bào phản ứng miễn dịch bài tiết các chất trung gian, và đáp lại, các đại thực bào được hoạt hóa và hoạt động như các tế bào tác động chủ yếu trong qúa mẫn tuberculin. Các mônô bào trong máu ngoại vi biểu lộ nhiều nét đặc trưng của đại thực bào, gồm tăng hoạt tính chuyển hexosemonophosphate, tăng tính kết dính bề mặt, biểu lộ các cấu trúc màng đặc thù và tăng hoạt tính diệt khuẩn. Các nghiên cứu trên súc vật đã chứng tỏ rằng các nét đặc trưng này phụ thuộc lympho bào T. Các tế bào đơn nhân hoạt hóa/đại thực bào là những tế bào điều hòa miễn dịch quan trọng có chức năng kìm hãm.

Trong bệnh lao, những sai trệch của trạng thái qúa mẫn vẫn được điều chỉnh rất thận trọng này cũng xảy ra với một tần số nào đó và có thể nhận thấy ở 15 phần trăm các bệnh nhân bị bệnh cấp tính. Điều này làm nảy sinh sự gợi ý rằng bệnh lao cũng có thể xuất hiện với một phổ miễn dịch tương tự như đã gặp trong bệnh phong nhưng được biểu lộ tinh tế hơn. Ở một cực là những bệnh nhân lao hang mạn tính, do vậy có xu hướng mạn tính và có biểu hiện nổi đỏ của qúa mẫn tuberculin. Ở cực kia là những bệnh nhân hiếm gặp có sự mất ứng ở da, một ít trong số này không có sự tạo thành u hạt và tất cả những biểu hiện khác của qúa mẫn tuberculin, giảm toàn thể huyết cầu, bệnh lan tràn rộng và xu hướng tiến triển xuống dốc. Mặc dù phản ứng da tuberculin chậm là biểu hiện phổ biến nhất của qúa mẫn tuberculin (xem ở dưới) nhưng sự thành u hạt có thể là biểu hiện trung tâm và quan trọng nhất bởi vì nó có vai trò ngăn chặn sự lan truyền nhiễm khuẩn.

Sự sản xuất các kháng thể chống lại các kháng nguyên protein polysaccharide của mycobacterium đã được dễ dàng chứng minh trong bệnh lao nhưng không có chứng cớ gì chứng tỏ các kháng thể này có vai trò trong miễn dịch, qúa mẫn hay là bệnh sinh.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG.Lao sơ nhiễm Sơ nhiễm lao thường không có triệu chứng. Có viêm phổi không đặc hiệu, điển hình ở vùng thấp hoặc giữa phổi. Hạch lympho rốn phổi thường to ra và ở trẻ em đôi khi nó đủ gây ra chèn ép phế quản. Ở những vùng có tỉ lệ mắc bệnh thấp, lao sơ nhiễm có thể không xuất hiện cho tới tuổi trưởng thành. Nó có thể tiến thẳng tới bệnh lao lâm sàng có các đặc trưng bệnh học của một bệnh tái hoạt. Ở những người này, phổ biến gặp viêm phổi dưới đỉnh.

Bệnh lao tái hoạt Bệnh lao tái hoạt là một bệnh suy nhược mạn tính, và trong lao phổi, các biểu hiện về thể chất thường trội hơn các triệu chứng hô hấp. Phổ biến gặp sút cân và sốt nhẹ. Nhiều bệnh nhân có đổ mồ hôi uốt ban đêm điển hình ở nửa trên cơ thể nhiều lần trong tuần.

Lao phổi Lao phổi kiểu tái hoạt có xu hướng ở phần đỉnh sau của thùy trên và phần trên của thùy dưới của phổi. Phạm vi của bệnh thay đổi từ những thâm nhiễm nhỏ không gây ra bệnh lâm sàng mà vừa đủ để nhận thấy trên phim chụp phổi, cho tới những tổn thương hang rộng và làm suy nhược cơ thể, có triệu chứng hô hấp. Không được điều trị hiệu qủa thì lao phổi sẽ dai dẳng, theo xu hướng tiến triển và mạn tính. Thường có những thời kỳ dài ổn

https://tieulun.hopto.org

định và thể trạng khá, nhưng ở phần lớn bệnh nhân sau đó sẽ tới giai đoạn tiến triển bệnh với tổn thương nhu mô phổi tăng lên.

Lao phổi thường xảy đến âm thầm, và bệnh nhân có một thời gian có thể không chú ý đến bệnh. Tuy nhiên sẽ là sai lầm nếu coi nó là tiến triển chậm chạp. Trên thực tế, lao phổi thường đạt tới mức đầy đủ trong vòng vài tuần. Một phần ba số bệnh nhân sẽ sống lâu cùng với bệnh mạn tính xảy ra xen kẽ với những giai đoạn ổn định tương đối. Tỉ lệ chết toàn bộ của lao phổi không được điều trị lên tới 60 phần trăm, và tiến triển trung bình tới chết vào khoảng 2 năm rưỡi.

Khi các thương tổn phổi tiến triển, xảy ra sự hoại tử trung tâm và phát triển bã đậu hóa, gọi như vậy vì loại bã đậu của chất hoại tử chỉ hóa lỏng một phần. Các thương tổn đi kèm cũng tiến triển đồng thời. Chúng có thể được nhận thấy trên phim X quang ngực và thường có ích trong phân biệt lao phổi và ung thư phổi. Chất hoại tử có thể đổ vào trong lòng phế quản, tạo thành hang trong bệnh thể nút. Các phần khác của phổi cũng có thể bị reo rắc qua phế quản, cùng với sự mở rộng các thương tổn tiết dịch. Ở một số bệnh nhân, lao phổi phân bố trong một thùy hoặc một phân thùy. Đôi khi có sự lan truyền qua phế quản do vỡ hạch lao cạnh phế quản vào trong lòng phế quản, dẫn đến viêm phổi do lao mà không có bệnh rõ ràng khác. Với sự tiến triển của lao phổi, kiến trúc bình thường của phổi bị mất đi. Điển hình là xơ hóa, mất thể tích và co lên trên. Tuy nhiên, những vùng mới bị bệnh có thể lành được những hủy hoại nhỏ khi dùng hóa trị liệu hiệu qủa.

Các hang phổi có thể dai dẳng ngay cả khi hóa trị liệu tích cực có kết qủa trong điều trị bề ngoài. Không được điều trị thì các hang còn dai dẳng. Các hang có thể là nguồn gốc của ho ra máu nhiều, đặc biệt khi bệnh tiếp tục hoạt động. Các động mạch phổi tận vẫn còn trong các hang có thể là nguồn của chảy máu sâu (phình mạch). Một nguyên nhân chảy máu khác là u nấm trong hang lao mạn tính, và chảy máu trong trường hợp này có thể xảy ra khi bệnh lao không còn tồn tại. Vỡ hang lao vào khoang màng phổi có thể dẫn đến tràn khí do lao và rò màng phổi-phế quản.

Ho kéo dài là triệu chứng hô hấp chính. Đờm thường ít và không có mủ. Ho ra máu hay gặp và thường chỉ là vệt máu trong đờm. Ho ra máu nhiều, đe dọa tính mạng thì hiếm gặp.

Khám thực thể phổi của bệnh nhân thường thấy ít dấu hiệu và nói chung chỉ xác định được khi bệnh lan rộng. Các ran khi nghe rõ hoặc chỉ nghe được sau khi ho là đặc trưng cho bệnh ở đỉnh phổi. Khi hang rộng có thể có tiếng thổi vò. Gõ đục đôi khi có thể gặp ở eo Krönig và ở xương đòn, phản ánh bệnh đỉnh phổi rộng.

Lao ngoài phổi TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI. Tràn dịch màng phổi là hậu qủa của M.tuberculosis rơi vào khoang màng phổi. Sau nhiễm khuẩn ngoại biên tiên phát, khoang màng phổi có thể bị nhiễm những vi khuẩn được truyền từ hệ bạch huyết tới màng phổi và sau đó qua bề mặt của phổi tới rốn phổi. Tràn dịch màng phổi, đôi khi rất nhiều, thường có kèm đau nhiều do viêm màng phổi. Các triệu chứng khởi đầu thường đột ngột. Tràn dịch thường gặp nhất ở cả hai bên, nhưng không nhất thiết. Theo cổ điển thì tràn dịch màng phổi do lao xảy ra ở người trẻ và không kèm theo lao phổi. Tuy vậy, ở Mỹ bệnh này gặp ở nhiều người trên 35 tuổi, và có lao phổi đồng thời ở khoảng một phần ba số bệnh nhân. Dịch màng phổi lá dịch tiết, và nồng độ protein trên 3,0g/dL là nét đặc trưng nhất. Lympho bào thường trội hơn các tế bào khác trong dịch màng phổi, nhưng không nhất thiết. Các tế bào trung biểu mô hiếm gặp. Sinh thiết lá thành màng phổi bằng kim có thể thấy u hạt, xác định chẩn đoán lao màng phổi. Test da tubeculin âm tính ở một phần ba bệnh nhân, do bệnh biểu hiện sớm, trước khi tiến triển tái hoạt tuberculin hay là do bệnh lao thể này đặc biệt có xu hướng sai trệch điều hòa miễn dịch. Không được điều trị thì lao màng phổi thường thuyên giảm nhưng hai phần ba số ca tiến triển thành lao phổi trong vòng 5 năm. Đáp ứng tốt với hóa trị liệu không cần rút toàn bộ dịch màng phổi. Hiếm khi cần phẫu thuật bóc màng phổi.

Rò màng phổi - phế quản và tràn khí do lao là những biến chứng rất nặng của lao không được điều trị do vỡ thương tổn phổi vào trong khoang màng phổi. Chẩn đoán thường không khó và dễ dàng tìm thấy trực khuẩn kháng acid trong dịch tiết màng phổi. Điều trị gồm phẫu thuật dẫn lưu thỏa đáng và

https://tieulun.hopto.org

hóa trị liệu.

VIÊM MÀNG NGOÀI TIM VÀ VIÊM MÀNG BỤNG DO LAO. Màng ngoài tim và màng bụng cũng có thể bị lao. Viêm màng ngoài tim đôi khi đi kèm với viêm màng phổi và là sự lan rộng của qúa trình này. Thông thường màng ngoài tim bị lây nhiễm, do dẫn lưu từ một hạch lympho bị nhiễm khuẩn. Xảy ra tràn dịch tiết màng ngoài tim và bệnh nhân có sốt, đau vùng quanh tim. Có thể có tiếng cọ. Thường xảy ra chèn ép tim. Viêm màng ngoài tim co thắt mạn tính là di chứng muộn. Chẩn đoán lao màng ngoài tim thường khó và đôi khi đòi hỏi phải mở lồng ngực để sinh thiết màng ngoài tim.

Lao màng bụng do màng bụng bị lây nhiễm từ đường máu hoặc các trực khuẩn từ nguồn cơ quan bạch huyết bụng hoặc sinh dục-tiết niệu. Có tràn dịch tiết như các viêm thanh mạc khác. Khởi đầu thường âm thầm, và bệnh thường bị nhầm với xơ gan ở người nghiện rượu. Giống như viêm màng ngoài tim, chẩn đoán cũng thường khó khăn, và chỉ tìm được vi khuẩn trong dịch chọc hút ở một số ít ca. Phẫu thuật sinh thiết có thể cần thiết để chẩn đoán.

LAO THANH QUẢN VÀ NỘI PHẾ QUẢN. Lao thanh quản thường gặp cùng với lao phổi đã tiến triển xa. Nó thường xảy ra với chỉ một xâm nhiễm phổi rất nhỏ, do bị nhiễm ở bề mặt niêm mạc khi khạc đờm. Bệnh tiến triển từ viêm thanh quản nông tới loét và hình thành u hạt. Nắp thanh quản và hạ hầu cũng thường bị xâm nhiễm. Nói khàn là triệu chứng chính của lao thanh quản. Bằng cách tương tự, niêm mạc phế quản cũng bị nhiễm và gây lao phế quản. Thực tế thường gặp viêm phế quản khu trú ở các phế quản phân thùy đưa đến bệnh từng phần của phổi. Những biểu hiện lâm sàng chính là ho và ho ra máu ít. Bệnh nhân lao thanh quản và lao phế quản rộng là nguồn lây cao. Các thể bệnh này đáp ứng nhau với hóa trị liệu và có tiên lượng điều trị tốt.

LAO HẠCH. *Tràng hạt* là viêm lao mạn tính các hạch bạch huyết cổ. Bất kỳ hạch cổ nào cũng có thể bị viêm, song tam giác cổ trước ở ngay dưới xương hàm dưới là vị trí hay gặp nhất. Các hạch lao thường mềm và không đau. Dần dần chúng trở nên cứng hơn và hóa mủ. Có thể có những đường rò dẫn lưu mạn tính, nhưng hiếm gặp, và giai đoạn này thường không đau. Chẩn đoán xác định dựa trên sinh thiết bằng phẫu thuật. Các mẫu sinh thiết hạch bạch huyết thu được nhằm mục đích này bao giờ cũng đem nuôi cấy cùng với kiểm tra mô học, và nên tiến hành hóa trị liệu cùng hoặc trước khi phẫu thuật để tránh rò sau phẫu thuật tại vết mổ. Các hạch bạch huyết khác ở vùng cổ ít bị mắc bệnh hơn và chiếm khoảng 35 phần trăm các lao hạch.

Ở trẻ em, *M.scrofulaceum* và *M.intracellulare* thường là nguyên nhân gây tràng hạt. Bệnh thường đến trước 5 tuổi. Cũng như trong bệnh lao, các hạch bạch huyết cao ở cổ thường hay mắc bệnh nhất. Thường biểu hiện bằng một hạch to đơn độc. Không có triệu chứng toàn thân, và các hạch viêm thường không mềm. Thường tiến triển tới hoại tử hạch và có các đường rò xoang vi khuẩn gây bệnh thường không nhạy cảm với thuốc, và điều trị nếu cần là phẫu thuật cắt bỏ. Thường tiêu sưng tự nhiên sau tuổi dậy thì.

LAO XƯƠNG. Bệnh xương và khớp không phải là hiếm gặp trong lao. Bệnh Pott, tức là lao cột sống, thường xâm phạm cột sống ngực giữa. Trực khuẩn lao đi tới cột sống qua đường máu, hoặc qua các kênh bạch huyết đi từ khoang màng phổi đến các hạch bạch huyết cạnh cột sống. Ăn mòn phía trước của các thân đốt sống đưa đến xẹp, kết qủa gây ra gù gập góc đột ngột không có vẹo cột sống (gù đi dạng). Có thể liệt hai chi dưới. Nếu không có thương tổn thần kinh thì bệnh Pott có thể điều trị bằng hóa trị liệu. Nếu cột sống không vững chắc thì có thể cần tới phẫu thuật làm vững cột sống. Đứng trước một liệt nhẹ hai chi dưới mới, nên đưa hội chẩn chỉnh hình lập tức. Còn "apxe lạnh" cạnh cột sống thường đi kèm với lao đốt sống. Chúng thường không cần dẫn lưu nếu được dùng hóa trị liệu đầy đủ, trừ khi rất lớn. Chúng có thể chạy dài dọc theo các mặt phẳng cân và vỡ ra ở vùng bẹn hoặc các vị trí xa khác.

Lao khớp hay gây tổn thương nhất với các khớp lớn phải chịu sức nặng như các khớp háng và các khớp gối. Nó đáp ứng tốt với làm bất động và hóa trị liệu. Viêm màng hoạt dịch do lao có thể xảy ra đơn độc hoặc cùng với viêm khớp do lao.

LAO SINH DỤC-TIẾT NIỆU. Lao sinh dục-tiết niệu có thể xâm phạm bất kỳ phần nào của hệ sinh

https://tieulun.hopto.org

dục-tiết niệu ở nam cũng như nữ. Lao thận thường biểu hiện ban đầu là một mủ niệu và huyết niệu vi thể, khi đem nuôi cấy theo lệ thường thì vô khuẩn. Chẩn đoán có thể xác định dựa vào tìm được trực khuẩn lao trên nuôi cấy nước tiểu. Khi bệnh tiến triển có thể có sự tạo thành hang trong nhu mô thận. Trước đây người ta thường làm phẫu thuật cắt bỏ thận đối với thận lao. Tuy nhiên, với hóa trị liệu thích đáng thì phẫu thuật cắt bỏ thận hầu như không cần thiết. Các niệu quản và bàng quang có thể bị nhiễm khuẩn do vi khuẩn lan theo ống thận, và có thể gây hẹp niệu quản.

Lao vòi trứng thường xảy ra ở phụ nữ vô sinh. Lao sinh dục ở nam hay xâm phạm nhất tới tiền liệt tuyến, túi tinh và mào tinh hoàn. Lao tiền liệt tuyến và lao mào tinh hoàn được đặc trưng bởi đám những nốt rắn ấn không nhậy cảm đau có thể nhận thấy bằng khám thực thể. Lao sinh dục ở nam cũng như nữ đều biểu hiện âm thầm, với các triệu chứng mạn tính hoặc bán cấp. Chẩn đoán thường bằng nuôi cấy trực khuẩn kháng toan.

LAO MÀNG NÃO. Màng não tủy mềm tương đối hay bị nhiễm bởi những vi khuẩn reo rắc trong nhiễm khuẩn tiên phát ở trẻ nhỏ, lao màng não có thể phát triển trong thời kỳ này. Nhiễm trùng mạn tính này không chỉ biểu hiện bằng các dấu hiệu màng não mà còn thường có các dấu hiệu thần kinh sọ, phản ánh xu hướng phân bố ở nền sọ của nhiễm khuẩn. Dịch não tủy đặc trưng bởi thành phần protein cao, đường thấp và tăng bạch cầu lympho. Trước khi có hóa trị liệu hiệu qủa thì bệnh này hầu như luôn luôn đưa tới tử vong. Hóa trị liệu với isoniazid, rifampin và ethambutol có hiệu lực. Tiêm thuốc vào nội tủy là không cần thiết. Sự tái hoạt muộn các ổ lao màng não có thể gây ra bệnh ở người lớn mà không có bằng chứng về lao phổi. Các u lao của màng não và não có thể trở nên rõ rệt ở thời kỳ trưởng thành nhiều năm sau nhiễm khuẩn tiên phát, với biểu hiện lâm sàng chính thường là các cơn động kinh.

LAO MẮT. Bệnh lao có thể xâm phạm hầu như bất kỳ phần nào của mắt. Viêm mạch-võng mạc và viêm màng mạch nho là các biểu hiện phổ biến nhất. Chẩn đoán lao mắt đặc biệt khó chứng minh, và phần lớn chẩn đoán chỉ là đoán chừng. Các biểu hiện không thể phân biệt trên lâm sàng với bệnh sarcoid hoặc mycosa hệ thống, nhưng viêm giác mạc với những phỏng nước nhỏ gợi ý tới bệnh lao. Các thương tổn phỏng nước được cho là biểu hiện của qúa mẫn tuberculin hơn là của nhiễm vi khuẩn. Lao màng mạch thường gặp ở bệnh nhân lao kê và việc phát hiện nó có thể giúp cho chẩn đoán lao kê. Lao mắt đáp ứng tốt với hóa trị liệu chuẩn.

LAO DẠ DÀY-RUỘT. Dạ dày đặc biệt đề kháng với nhiễm khuẩn lao, và một số lượng lớn các trực khuẩn lao mảnh độc được nuốt vào cũng không chứng minh được là có nhiễm khuẩn. Hiếm khi, và thường đi kèm với lao phổi có hang rộng và suy nhược nặng nề, các vi khuẩn bị nuốt tới được đoạn cuối hồi tràng và manh tràng, gây ra lao hồi tràng. Biểu hiện chính là ỉa chảy mạn tính và tạo đường rò, và bệnh này khó phân biệt với bệnh Crohn. Lao gan có thể xảy ra đơn độc, nhưng thường là một biểu hiện của lao kê.

LAO THƯỢNG THẬN. Tuyến thượng thận bị lây nhiễm theo đường máu có thể khá phổ biến, nhưng nhiễm khuẩn này hiếm khi gây bệnh và chỉ thường gặp kèm với lao phổi rộng và kéo dài. Phần vỏ hay bị xâm phạm nhất, và có thể gây suy thượng thận. Trái lại, thương tổn ung thư, dù rất rộng cũng hiếm khi gây suy thượng thận trên lâm sàng.

LAO DA. Nhiễm khuẩn lao da hiếm khi không đi kèm với bệnh kéo dài không được điều trị khác. Bệnh luput là một bệnh u hạt của da, đáp ứng tốt với điều trị. Chẩn đoán dựa vào sinh thiết da. Biểu hiện qúa mẫn tuberculin phổ biến. Có thể có u hạt cứng đỏ, mặc dù đó thường do các bệnh u hạt khác như bệnh sarcoid và mycosa hệ thống gây ra hơn. Tuberculid là những tổn thương sần của qúa mẫn tuberculin còn ít được biết.

LAO KÊ. Lao kê do sự reo rắc vi khuẩn lan tràn rộng theo đường máu gây ra. Nó thường biểu hiện như một trường hợp sốt khó hiểu, đôi khi có hai cơn mỗi ngày, thường kèm theo thiếu máu và lách to. Lao kê dễ bùng phát ở trẻ em hơn là ở người lớn.

Theo cổ điển, lao kê tiến triển sau khi vi khuẩn reo rắc theo đường máu vào giai đoạn sơ nhiễm, và bệnh nhân không có tiền sử bệnh lao. Các tổn thương phát triển đồng bộ ở khắp cơ thể. Bệnh nhân bị ốm trước khi xuất hiện các thay đổi X quang mà cần 4

https://tieulun.hopto.org

tới 6 tuần mới có thể nhận ra. Dấu hiệu X quang điển hình là có những nốt nhỏ mịn và phân bố đồng đều khắp hai trường phổi. Chúng thường có thể nhận thấy trước tiên trên phim X quang ngực nghiêng hoặc phim chụp thẳng trước-sau. Chẩn đoán khó, và đờm khạc ra ít khi chứa vi khuẩn. Sinh thiết qua phế quản và sinh thiết gan thường dương tính, nhưng không ổn định. Sinh thiết tủy xương dương tính trên khoảng hai phần ba bệnh nhân.

Khi reo rắc theo đường máu xảy ra ở một người đã từng bị lao trước đó thì tiến triển dữ dội hơn nhiều. Thường có suy kiệt. Các nốt thâm nhiễm lan tỏa nhưng rời rạc phát triển trong vòng vài tuần, và xét nghiệm đờm thường dương tính. Chẩn đoán ít khó khăn.

Thể bán cấp và thể mạn tính hiếm gặp của lao kê thường đặt ra những khó khăn lớn như việc chẩn đoán. Các thể bệnh này thường được cho là do các vi khuẩn từ các ổ lao đi vào dòng máu lặp đi lặp lại. Một thể rất hiếm của lao rải rác là có một số lượng lớn vi khuẩn trong mô gây bệnh reo rắc lan rộng, không có sự hình thành u hạt, và giảm toàn thể các huyết cầu. Thể này được gọi là *lao rải rác không phản ứng* và có tiên lượng xấu dù có hóa trị liệu.

Mất ứng tuberculin phổ biến trong lao kê, và test da âm tính không cản trở việc xem xét tới chẩn đoán này. Mất ứng có thể có hoặc có thể không xảy tới với các kháng nguyên qúa mẫn chậm khác. Các nghiên cứu nuôi cấy bạch cầu in vitro cũng cho thấy sự giảm đáp ứng, và các số liệu thực nghiệm gợi ý rằng sự mất ứng này qua trung gian của các tế bào mônô có chức năng kìm hãm. Sau điều trị ổn định bệnh nhân lao kê thì qúa mẫn tuberculin lại được khôi phục.

Không được điều trị thì lao kê có tiên lượng nặng. Tuy vậy thể này đáp ứng tốt với điều trị, và có thể được điều trị bằng công thức thuốc như đối với các thể lao khác.

BỆNH BỤI SILIC PHỔI LAO. Bệnh lao ngày càng xảy ra nhiều hơn ở bệnh nhân bị bụi silic phổi và có thể ở bệnh nhân mắc một số bệnh bụi phổi khác. Chẩn đoán thường khó khăn do lẫn lộn với các biến đổi X quang mà bệnh bụi phổi có sẵn gây ra. Ngay cả có điều trị thì tiên lượng cũng ít khả quan hơn các bệnh nhân khác.Bệnh nhân bị bụi silic phổi-lao nên được điều trị dài hơn kỳ hạn thông thường. Bệnh nhân bụi silic-phổi có test tuberculin dương tính nên được dự phòng bằng isoniasid cho dù họ không có các tiêu chuẩn khác đối với loại điều trị này. Dự phòng isoniasid có lẽ ít hiệu qủa ở bệnh nhân bụi silic phổi.

BỆNH LAO TRONG AIDS. Bệnh lao là một nhiễm trùng cơ hội chủ yếu ở người nhiễm HIV. Đối với những người bị nhiễm M.tuberculosis trước và sau đó nhiễm HIV thì nguy cơ xuất hiện bệnh lao là 5 đến 10 phần trăm mỗi năm. Khi mắc các nhiễm khuẩn này theo thứ tự ngược lại thì sự kết hợp còn bi kịch hơn: bệnh lao phát triển thường trong vòng vài tháng ở một nửa số người nhiễm HIV sau sơ nhiễm M.tuberculosis. Ở Mỹ, 3 đến 4 phần trăm bệnh nhân lao có huyết thanh dương tính với HIV. Trong một điều tra ở thành phố New York, 42 phần trăm bệnh nhân nam bị lao có huyết thanh dương tính với HIV, phần lớn số này là do tiêm chích ma túy. Ở châu Phi, bệnh lao là biến chứng nhiễm khuẩn đơn độc quan trọng nhất của AIDS, và ở Kampala, Uganda, 66 phần trăm bệnh nhân lao nằm viện có huyết thanh dương tính với HIV. Ở bờ biển Ngà, tử vong được cho là do lao ở 40 phần trăm bệnh nhân AIDS được mổ xác. Sự tác động dịch tễ tiềm tàng của đại dịch HIV đối với tỉ lệ mới mắc của bệnh lao ở những vùng có tỉ lệ mắc bệnh lao cao chắc không phải là cường điệu. Tỉ lệ mới mắc của bệnh lao có thể cao tới 2000 trong 100000 dân vào cuối thế kỷ hai mươi ở một số vùng thuộc hạ Sahara, Châu Phi.

Lympho bào và tế bào đơn nhân, các tế bào tập trung phòng vệ ban đầu chống lại nhiễm khuẩn lao, bị HIV phá hủy. Tuy vậy đáng chú ý là sự suy sụp miễn dịch kháng lao là biểu hiện sớm, trước khi có suy giảm nặng lympho bào T-CD_4. Test phản ứng da tuberculin có thể mất ở những người nhiễm HIV mà vẫn còn khỏe và không có biểu hiện lâm sàng của AIDS, nhưng vẫn còn tới hai phần ba bệnh nhân nhiễm HIV mắc bệnh lao vẫn có test da tuberculin dương tính. Mặc dù bệnh lao có thể phát triển bất cứ lúc nào trong thời gian tiến triển của nhiễm HIV ở người cũng bị nhiễm M.tuberculosis, thường tới trước các nhiễm trùng cơ hội khác ở bệnh nhân được xác định là mắc AIDS từ 1 đến 3 tháng. Số lượng lympho bào T-CD_4 ở bệnh nhân lao có huyết thanh

https://tieulun.hopto.org

dương tính với HIV điển hình trong khoảng 150 đến 200 tế bào trong một milimet khối, có sự thay đổi đáng kể tùy từng cá thể.

Gần nửa số bệnh nhân AIDS bị lao có các thể bệnh ngoài phổi, nổi bật là lao hạch bạch huyết, thường ở cổ trước. Trong số bệnh nhân AIDS có lao phổi, gần nửa có dấu hiệu X quang không điển hình như: các thâm nhiễm nhỏ lan tỏa, thâm nhiễm kiểu viêm phổi, bệnh hạch rốn phổi và thâm nhiễm cạnh rốn phổi, và hay gặp tràn dịch màng phổi. Một số bệnh nhân AIDS có xét nghiệm đờm dương tính với lao nhưng phim X quang phổi bình thường. Ngoài lao ra, các nhiễm khuẩn Mycobacteria khác cũng hay gặp ở bệnh nhân AIDS. Ở Mỹ, khoảng một nửa bệnh nhân AIDS mắc bệnh reo rắc lan tỏa do *M.avium*, thường xảy ra chậm trong tiến trình bệnh AIDS. Bệnh do M.avium thực sự chưa được thấy trong số các bệnh nhân AIDS ở hạ Sahara, châu Phi.

CHẨN ĐOÁN. Vi khuẩn học Chẩn đoán xác định bệnh lao khi tìm thấy trực khuẩn lao trong đờm, nước tiểu, dịch thể hoặc các mô của bệnh nhân. Đối với phần lớn bệnh nhân lao phổi, chẩn đoán có thể xác định dễ dàng nhất nhờ xét nghiệm đờm. Nhuộm đặc hiệu với M.tuberculosis cho phép dễ dàng xác định chúng trên các mẫu lâm sàng, mặc dù chúng thường có số lượng ít đến mức cần phải xem xét kỹ các phiến nhuộm dễ thấy. Đó là một hình que mảnh (dưới 0,5μm đường kính), đôi khi cong, thường bắt nhiều màu lấm tấm, thường có mặt trên mẫu lâm sàng thành từng đôi, hoặc những đám vài vi khuẩn nằm cạnh nhau. Khi nhuộm huỳnh quang auramine-rhodamine, trực khuẩn lao có thể nhìn thấy dưới phóng đại khô cao thông thường (100 x) chắc chắn hơn là nhuộm carbolfuchsin: mẫu nhuộm đạt được sự phân hình tỉ mỉ dưới kính hiển vi nhúng dầu (1000 x). Cấy đờm giúp cho đưa ra chẩn đoán và cho phép nhận dạng đặc hiệu trực khuẩn kháng acid và xác định sự nhạy cảm thuốc. Phân lập lần đầu từ mẫu lâm sàng thường thu được sau 4 đến 8 tuần trên môi trường cổ điển. Kỹ thuật bức xạ sử dụng môi trường chọn lọc cao cho phép nuôi cấy trong 1 đến 2 tuần, nhưng khẳng định sự nhận dạng vi khuẩn phân lập được cần có thêm thời gian. Các Mycobacterium ái khí. Các kỹ thuật nuôi cấy hiện đại hoàn hảo và không mất nhiều thời gian để cấy truyền lợn-chuột lang cho phân lập ban đầu. Sự sản xuất ra niacin đặc thù cho M.tuberculosis và giúp tách biệt nó với các chủng khác. Thăm dò bằng lai acid nucleic đã được phát triển để nhận dạng nhanh các mycobacterium trong nuôi cấy.

Nếu đờm khạc ra không có sẵn để kiểm tra thì có thể kích thích cho khạc đờm hoặc thu mẫu bằng hít mũi - khí quản. Hút dạ dày sáng sớm cung cấp vật liệu rất tốt cho nuôi cấy và kiểm tra kính phết. Mặc dù các mycobacterium không gây bệnh đôi khi gặp trong dịch hút dạ dạy, nhưng số lượng rất ít ngăn cản chúng có mặt trong kính phết dịch hút dạ dày. Soi phế quản rất có lợi trong chẩn đoán bệnh lao, nhưng nếu thiếu những lý do khác thì không nên làm trừ khi nhiều cố gắng dùng các biện pháp đơn giản hơn đã thất bại và chẩn đoán vẫn không rõ ràng.

Ích lợi chẩn đoán của phết kính và nuôi cấy đờm liên quan trực tiếp tới độ rộng của bệnh phổi. Khoảng một phần ba bệnh nhân có thể cấy đờm dương tính sẽ được phát hiện trực khuẩn kháng acid ngay trong kính phết từ đầu. Với kiểm tra lặp lại trong những ngày khác nhau, con số này tăng lên khoảng hai phần ba. Hiếm có chỉ định xét nghiệm đờm trên 5 lần để đạt được kết qủa. Tuy nhiên, chỉ có khoảng một phần ba bệnh nhân có lao phổi tối thiểu có kính phết đờm dương tính, ngay cả khi kiểm tra nhiều lần. Nếu không có tổn thương nhìn thấy được trên phim X quang ngực thì thường khó tìm được trực khuẩn lao trong xét nghiệm đờm. Ngược lại, nếu bệnh nhân có hang rộng hoặc qúa trình viêm phổi xuất tiết mà kính phết đờm âm tính thì cần nghĩ đến các bệnh khác ngoài lao.

Các phương pháp mới chẩn đoán nhanh. Test huyết thanh để chẩn đoán bệnh lao dựa trên cơ sở của phát hiện kháng thể IgG trong huyết thanh bằng các kháng nguyên mycobacteria chọn lọc và dùng kỹ thuật hấp thu miễn dịch (ELISA), đã được phát triển và có vẻ hứa hẹn với độ nhạy tương tự như soi đờm hiển vi. Huyết thanh học có thể có ứng dụng to lớn ở trẻ em và ở các bệnh nhân lao ngoài phổi - tức là ở những trường hợp đờm không sẵn có. Khuếch đại gen bằng phản ứng chuỗi polymeraza (PCR) đã được sử dụng với độ nhạy và độ đặc hiệu rất lớn để xác định ADN của mycobacteria. Nếu kỹ thuật này được áp dụng thành công trong các phòng

https://tieulun.hopto.org

xét nghiệm lâm sàng thường qui, nó sẽ đem tới một triển vọng to lớn cho chẩn đoán nhanh. Ở những phòng thí nghiệm tham khảo, với trang bị đầy đủ, các kỹ thuật sắc ký hiệu suất cao có khả năng nhanh chóng nhận ra các mycobacterium nhờ các lipit đặc thù của chúng.

X quang Phim X quang ngực là một dụng cụ quan trọng đối với cả chẩn đoán lẫn đánh giá bệnh lao. Các tổn thương tiên phát sau khi khỏi có thể để lại những nốt nhỏ ở ngoại vi và có thể bị vôi hóa sau vài năm. Phức hợp Ghon bao gồm một nốt vôi hóa ngoại biên cùng với một hạch bạch huyết rốn phổi vôi hóa. Các thương tổn tương tự cũng có trong bệnh nấm Histoplasma và bệnh nấm Coccidiodes immitis, và không thể phân biệt trên phim X quang các thương tổn tiên phát đã lành của các bệnh này. Sự vôi hóa các hạch bạch huyết cạnh khí quản hay gặp hơn trong bệnh nấm Histoplasma.

Thâm nhiễm nhiều nốt ở các phân thùy đỉnh sau của các thùy trên và ở các phân thùy trên của các thùy dưới là thương tổn điển hình nhất của lao phổi. Sự tạo hang thường gặp và hay đi kèm với một số lượng lớn các thâm nhiễm trên cùng một phân thùy phổi. Phim chụp X quang cắt lớp có ích trong việc phát hiện các thương tổn nốt đi kèm, đặc trưng cho bệnh lao và không thường gặp trong carcinoma. Hình uốn cột sống có thể giúp đánh giá bệnh còn mù mờ do chỗ giao nhau của xương sườn thứ ba và thứ tư phía sau, xương sườn thứ hai phía trước và xương đòn. Nó ít tác dụng trong đánh giá bệnh nằm ở một vị trí nào khác. Khi bệnh lao trở nên bất hoạt hoặc khỏi, sẹo xơ sẽ xuất hiện trên phim chụp ngực. Thường có mất thể tích ở các thùy trên bị tổn thương, và co kéo phía trên giữa múc rốn phổi gặp phổ biến. Các tổn thương xơ có thể trở thành vôi hóa. Tính hoạt động của bệnh lao có thể được đánh giá dựa trên một loạt phim. Sẽ là không khôn ngoan nếu đánh giá bệnh lao là bất hoạt chỉ dựa trên một phim chụp ngực đơn độc.

Bệnh học lâm sàng ngoại trừ xét nghiệm vi khuẩn học, các test xét nghiệm lâm sàng khác ít đóng góp cho chẩn đoán bệnh lao. Thường thấy tăng bạch cầu mônô máu ngoại vi vào khoảng từ 8 đến 12 phần trăm. Tốc độ lắng hồng cầu thường tăng, và có thể có thiếu máu vừa phải.

Test tuberculin Test trong da tuberculin là một phương tiện đáng tin cậy để phát hiện nhiễm mycobacteria trước đó. Kháng nguyên được ưa dùng là dẫn xuất protein tuberculin tinh chế (PPD), và có thể dùng liều mạnh trung gian. Ở Mỹ đó là 5 đơn vị tuberculin của chất đã được chuẩn hóa bằng thử nghiệm sinh học (đương lượng sinh học) dựa vào kháng nguyên tham khảo được chỉ định là PPD-S. Ở các nơi khác trên thế giới, có sẵn kháng nguyên PPD lô 23, được sản xuất tại Đan Mạch và được phân bố rộng rãi do Tổ chức y tế thế giới. Một đơn vị đo trọng lượng được ấn định cho chất này, và 2 đơn vị của PPD này tương đương 5 đơnvi PPD-S. Chất pha loãng PPD nên chứa polysorbat 80, là chất làm giảm sự mất hiệu lực do hấp phụ trên bề mặt kính và chất dẻo. Các dụng cụ nhiều lỗ mang đến nhiều tiện lợi song cũng làm giảm đi tính đặc hiệu. Chúng có thể được khuyên dùng như một test sàng lọc, và test dương tính nên được nhắc lại dùng PPD trong da.

Test tuberculin thường được làm trên cẳng tay. Phản ứng được đọc bằng cách đo đường kính ngang của phần cứng được phát hiện bằng sờ nhẹ, vào 48 tới 72 giờ. Bệnh nhân lao thường có kích thước phản ứng loại bình thường, trung bình là 17 mm. Người bị nhiễm nhưng khỏe, không mắc bệnh có phản ứng loại tương tự. Phản ứng với PPD là bằng chứng để suy đoán rằng có nhiễm mycobacteria trước đó hoặc hiện tại.

Qúa mẫn tuberculin có thể do tiếp xúc với các mycobacterium không gây bệnh trong môi trường, và phản ứng không đặc hiệu này có thể làm lầm lẫn sự giải thích test tuberculin. Phản ứng tuberculin không đặc hiệu hiếm thấy ở các vùng khí hậu miền bắc, và ở những vùng này phản ứng với PPD có thể được coi là sự phản ánh nhiễm khuẩn M.tuberculosis. Ở nhiều vùng khí hậu nóng và ẩm, gồm cả những vùng ven biển đông nam nước Mỹ, thường hay gặp phản ứng tuberculin không đặc hiệu. Ở những vùng này thường quen coi phản ứng nhỏ hơn 10 mm là không có ý nghĩa và quy chúng là do phản ứng chéo với các kháng nguyên mycobacteria trong môi trường. Tuy nhiên, coi các phản ứng nhỏ là không có ý nghĩa luôn chịu nguy cơ bỏ qua một số phản ứng chứng tỏ nhiễm M.tuberculosis trước đó. Một sự tiếp cận với sự giải nghĩa phản ứng test da tuberculin hợp lý và thực dụng là coi mọi phản ứng là dương tính ở những người nhiễm HIV, mọi

https://tieulun.hopto.org

phản ứng ≥5mm là dương tính ở người có thể bị nhiễm, đặc biệt là người trong nhà tiếp xúc với bệnh nhân lao, phản ứng ≥10mm là dương tính ở những người thuộc nhóm dân cư có nguy cơ mắc bệnh lao cao; và phản ứng ≥15mm là dương tính ở những người trong quần thể chung có nguy cơ thấp, đặc biệt ở những vùng địa lý đã biết là có tỉ lệ cao phản ứng tuberculin không đặc hiệu.

Test da lặp lại có thể thúc đẩy tăng kích thước phản ứng cho dù phản ứng ban đầu đã hướng tới M.tuberculosis hoặc không đặc hiệu. Cần thận trọng trong việc coi một sự tăng phản ứng nhỏ là do một nhiễm trùng mới. Tuy vậy chắc chắn rằng test da lặp lại với PPD không đưa tới phản ứng dương tính ở những người không bị nhiễm. Phản ứng dương tính không xảy ra do dị ứng với thành phần của chất pha loãng. Sự suy giảm tái hoạt tuberculin khi tuổi tăng lên, và hiện tượng thúc đẩy có thể có ích trong tình huống này. Thí dụ một người già không phản ứng ở lần test đầu có thể được test lặp lại với PPD độ mạnh trung gian sau 7 đến 10 ngày. Phản ứng ở giai đoạn này nên được chấp nhận là có ý nghĩa.

PPD cũng có sẵn ở dạng nồng độ bậc hai có chứa số lượng gấp 50 lần so với PPD có nồng độ trung gian. Trừ test cho người mất ứng thì sản phẩm này ít được sử dụng. Vì PPD ở nồng độ này rất dễ dàng khơi ra tái hoạt không đặc hiệu nên phản ứng dương tính với PPD nồng độ bậc hai dễ đưa ra thông tin sai hơn là góp phần vào chẩn đoán đúng. PPD nồng độ bậc một cũng có sẵn. Nó chứa một phần năm lượng PPD của PPD trung gian và không có ích lợi lâm sàng.

Mất ứng là hiện tượng nghịch lý không có tái hoạt tuberculin ở những người đã bị nhiễm. Nó xảy ra cùng với một số tình trạng bệnh lý và ở những người bị suy giảm miễn dịch. Nó cũng xảy ra ở 15 phần trăm bệnh nhân lao phổi mới hoạt động. Ở những người này, tái hoạt tuberculin lại xuất hiện khi qúa trình bệnh ổn định. Một nửa số bệnh nhân lao kê và một phần ba số bệnh nhân mới được chẩn đoán lao màng phổi có test tuberculin âm tính. Sử dụng một bộ kháng nguyên qúa mẫn chậm để kiểm tra test tuberculin trong chứng minh mất ứng đã trở thành một thói quen phổ biến ở nhiều trung tâm y tế. Tuy nhiên, các kháng nguyên chuẩn hóa nhằm mục đích này không có sẵn, và mất ứng tuberculin có thể là đặc hiệu với kháng nguyên. Test tuberculin âm tính giả có thể do các sai sót kỹ thuật, gồm tiêm dưới da, dùng PPD qúa hạn và cho phép PPD vẫn còn trong bơm tiêm trước khi dùng. Các sai sót này không nên lầm lẫn với mất ứng.

ĐIỀU TRỊ. Điều trị lao hiện đại dựa trên cơ sở sử dụng các thuốc có hiệu qủa. Với hóa trị liệu đầy đủ thì việc nằm viện, nghỉ ngơi và chế độ ăn cải thiện không góp phần làm cho điều trị thành công. Nhằm phòng ngừa sự này sinh các đột biến kháng thuốc mà xuất hiện lúc đầu ở một số rất ít vi khuẩn, luôn luôn phải dùng ít nhất hai thứ thuốc có hiệu lực. Do đời sống dài của một thế hệ mycobacterium và do thời kỳ bất hoạt chuyển hóa dài nên luôn cần điều trị thuốc kéo dài. Chế độ điều trị không khác nhau giữa lao phổi và lao ngoài phổi.

Bảng 57-1 trình bày các thông tin về liều lượng và độc tính của các thuốc thông dụng trong điều trị lao. Bảng 57-2 mô tả vài công thức điều trị hiệu qủa. Điều trị hàng ngày bằng công thức gồm isoniazid và rifampin trong 9 tới 12 tháng là điều trị hiện có hiệu qủa nhất và có thể thu được kết qủa thuận lợi ở 99 phần trăm bệnh nhân. Nhiều chuyên gia thêm một thuốc thứ ba từ đầu cho đến khi có kết qủa của test về độ nhạy; pyrazinamide là thuốc thứ ba tốt nhất, và ethambutol cũng có hiệu qủa. Ở những nước đang phát triển, nơi mà giá thuốc là một yếu tố hạn chế thì sự kết hợp đặc biệt rẻ tiền giữa isoniazid và thioacetazone trong 12 đến 18 tháng là một công thức có thể đạt được tỉ lệ chữa khỏi 80 tới 90 phần trăm.

Một giả thuyết được công nhận phát biểu rằng các trực khuẩn lao tồn tại trong cơ thể bệnh nhân lao có ba ổ chứa: ổ các vi khuẩn hoạt động chuyển hóa ở ngoài tế bào, ổ các vi khuẩn bất hoạt chuyển hóa tương đối trong tế bào, và ổ các vi khuẩn trong bã đậu hoại tử. Chỉ có rifampin có tác dụng diệt khuẩn ở cả ba ổ này, và có thể không cần tiếp tục dùng công thức có chứa rifampin lâu như các công thức tác động lên các vi khuẩn đi vào ổ hoạt động chuyển hóa nhằm diệt sạch vi khuẩn. Isoniazid và streptomycin đều có tác dụng diệt khuẩn đối với những vi khuẩn hoạt động chuyển hóa, nằm ngoài tế bào. Đối với các vi khuẩn trong tế bào, isoniazid và pyrazinamide có tác dụng diệt khuẩn còn streptomycin bị bất hoạt. Trong thử nghiệm lâm sàng, pyrazinamide được coi là đặc biệt có lợi trong 2 tháng đầu điều trị. Ethambutol chỉ có tác dụng kìm khuẩn.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 57-1. Các thuốc dùng trong điều trị bệnh lao

Thuốc	Liều hàng ngày thông dụng cho người lớn	Độc tính chủ yếu
Isoniazid	300mg	Viêm gan, bệnh thần kinh ngoại biên, sốt do thuốc
Rifampin	600mg	Viêm gan, hội chứng giả cúm, giảm tiểu cầu(hiếm)
Streptomycin	0,75-1g	Điếc, tổn hại chức năng tiền đình, tổn hại chức năng thận
Pyrazinamide	1,5-2g	Viêm gan, tăng acid uric máu
Ethambutol	15mg/kg	Viêm thần kinh thị giác (đặc biệt hiếm với liều này)
P-Aminosalicylic acid	12g	Ỉa chảy, viêm gan, các phản ứng qúa mẫn
Ethionamide	1g	Viêm gan
Cycloserine	1g	Trầm cảm, thay đổi nhân cách, loạn thần kinh, co giật
Thioacetazone	150mg	Viêm da tróc vảy, viêm gan
Kanamycin	1g	Điếc, tổn hại chức năng thận, tổn hại chức năng tiền đình (hiếm)
Capreomycin	1g	Điếc, tổn hại chức năng tiền đình, tổn hại chức năng thận
Viomycin	1g	Điếc, tổn hại chức năng tiền đình, tổn hại chức năng thận

Bảng 57-2. Các công thức hiệu qủa trong điều trị lao

Công thức(liều người lớn)	Chú thích
Isoniazid (300mg) và rifampin (600mg) hàng ngày trong 9-12 tháng	Công thức hiệu qủa cho điều trị bệnh nhân từ đầu trừ khi nghi ngờ có kháng thuốc
Isoniazid (300mg) và ethambutol (15mg/kg) hàng ngày trong 12-18 tháng	Công thức hiệu qủa ít độc nhất. Phù hợp với bệnh nhân có bệnh tối thiểu
Isoniazid(300mg) và thioacetazone (150mg) hàng ngày trong 12-18 tháng	Công thức hiệu qủa rẻ nhất. Có thể thêm hàng ngày streptomycin (0,75-1g) trong 8 tuần đầu để làm tăng hiệu lực, nhưng sẽ làm tăng gấp đôi cả giá thành và độc tính
Isoniazid (300mg), rifampin (600mg), pyrazinamid (2g), có hoặc không cùng với streptomycin (1g) hoặc ethambutol (15mg/kg) mỗi ngày trong 2 tháng, sau đó dùng một trong những công thức sau:	Pha mạnh lúc đầu của công thức ngắn ngày. Công thức ngắn ngày chỉ được chứng minh là hiệu qủa với điều kiện giám sát bệnh nhân nghiêm ngặt
a) Isoniazid (300mg) và rifampin (600mg) hàng ngày trong 4 tháng	
b) Isoniazid (300mg) và rifampin (600mg) và streptomycin (1g) 2 lần mỗi tuần trong 6 tháng	Thích hợp với trị liệu giám sát đầy đủ
c)Isoniazid (300mg) và thioacetazone (150mg) mỗi ngày trong 6 tháng	Rẻ tiền
Isoniazid (300g) và rifampin (600mg) hàng ngày trong 1 tháng, sau đó isoniazid (900mg) và rifampin (600mg) hai lần mỗi tuần trong 8 tháng	Tính hiệu qủa đã được chứng minh trong các chương trình điều trị di động ở Arkansas. Chưa được so sánh với các công thức khác bằng thử nghiệm lâm sàng

https://tieulun.hopto.org

Một khó khăn lớn trong điều trị bệnh lao là sự bỏ cuộc của bệnh nhân. Hiếm khi đạt được tỉ lệ bỏ cuộc dưới 15 phần trăm trong bệnh khoa lao, và tỉ lệ bỏ cuộc từ 40 đến 60 phần trăm là phổ biến. Không may là tỉ lệ này có xu hướng cao nhất ở những nơi mà tỉ lệ mắc bệnh lao cao lại đi đôi với của cải có hạn. Bỏ cuộc không chỉ đưa tới thất bại điều trị mà còn làm cho các vi khuẩn kháng thuốc nảy sinh và lan truyền. Do phần lớn bệnh nhân bỏ cuộc trong 6 tháng đầu của chương trình điều trị nên người ta dùng trị liệu ngắn hạn nhằm giảm nhẹ hậu qủa của bỏ cuộc. Chiến lược này sẽ chỉ thành công nếu dùng phương sách bảo tồn bằng điều trị ngắn hạn để duy trì sự tự giác của bệnh nhân. Các chế độ giám sát hoàn toàn thường thành công đối với những bệnh nhân không tự giác, nhưng sử dụng rộng rãi thì rất tốn kém. Dùng thuốc hai lần mỗi tuần có hiệu qủa và làm cho việc giám sát bệnh nhân dễ dàng hơn.

Các chương trình điều trị ngắn hạn được coi là tốt nhất gồm có hai pha. Hai tháng đầu là pha tấn công nên điều trị hàng ngày gồm isoniazid, rifampin và pyrazinamide và cũng có thể có thêm streptomycin hoặc ethambutol. Pha củng cố điều trị hàng ngày bằng isoniazid và một thứ thuốc khác nên tiếp tục thêm 4 tháng, và tốt hơn thì 6 tháng. Ở Mỹ, công thức gồm isoniazid 300 mg và rifampin 600mg mỗi ngày trong 1 tháng, sau đó là isoniazid 900 mg và rifampin 600 mg hai lần mỗi tuần trong 8 tháng, có hiệu qủa cao. Bệnh nhân AIDS cần được điều trị cùng cách như với người có đầy đủ miễn dịch mắc lao. Đáp ứng điều trị ở những người này thuận lợi, mặc dù họ hay có phản ứng thuốc, đặc biệt là ban ở da. Thời gian điều trị tốt nhất đối với những bệnh nhân này chưa rõ, tuy vậy nên tránh công thức ngắn. Những bệnh nhân AIDS nên được theo dõi tái phát sau điều trị trong suốt phần đời còn lại.

Tái phát sau điều trị thành công nên dưới 1 phần trăm. Do số ít tái phát này thường có biểu hiện triệu chứng và hầu như không có dấu hiệu gì trên phim X quang thông thường, nên bệnh nhân có thể được cho về sau điều trị thêm lần nữa, khi hoàn tất điều trị. Tái phát thường gặp hơn sau điều trị ngắn hạn, hay xảy ra trong năm đầu và cần phải điều trị thêm 1 đến 2 năm với những bệnh nhân này.

Cải thiện về triệu chứng xảy ra trong vòng 2 đến 3 tuần đầu ở phần lớn bệnh nhân. Trong tháng đầu thường chưa sạch hết các thâm nhiễm trên phim X quang phổi, nhưng thường nhanh chóng nhận ra điều này giữa tháng thứ hai và tháng thứ ba. Phần lớn bệnh nhân đạt tới ổn định trên X quang ở giữa 3 và 6 tháng. Điều trị thường nên tiếp tục 6 tháng sau khi đạt tới sự ổn định này, ngay cả khi điều đó có nghĩa là kéo dài thời gian điều trị đã định. Chuyển biến về đờm xảy ra ở phần lớn bệnh nhân trong vòng 2 tháng đầu. Việc một cá nhân bệnh nhân đáp ứng chậm hơn bình thường không cần phải lo lắng, miễn là bệnh nhân đó đang dùng những thuốc có hiệu qủa.

Do có nhiều công thức thuốc hiệu qủa biến đổi, nên độc tính trở thành yếu tố để chọn lựa trị liệu. Những độc tính thuốc riêng lẻ chủ yếu đã được liệt kê ở bảng 57-1; độc tính bị lo lắng nhiều nhất là viêm gan. Độc tính đủ để đòi hỏi thay công thức xảy ra ở 3 đến 5 phần trăm bệnh nhân dùng isoniazid với rifampin, và ở khoảng 1,5 phần trăm bệnh nhân dùng isoniazid với ethambutol. Độc tính của isoniazid với thioacetazone có vẻ khác nhau do đặc thù chủng tộc của bệnh nhân. Có tới khoảng 30 phần trăm ở nhóm người phương Đông nhưng chỉ từ 2 đến 5 phần trăm ở các nhóm dân cư khác. Nó gần tới 25 phần trăm ở những bệnh nhân nhiễm HIV. Kiểm tra thường lệ các men trong huyết thanh và các test khác về máu phản ánh bệnh gan ít được dùng và không được khuyên dùng. Các giá trị bình thường không dự đoán được là không có độc tính, và các men trong huyết thanh của bệnh nhân dùng isoniazid có thể tăng thoáng qua gấp 3 lần bình thường mà không có tiến triển thành viêm gan sau đó. Bệnh nhân có học vấn và người giám sát điều trị tỉnh táo là những bảo vệ chủ yếu tránh viêm gan do thuốc. Nếu thuốc được dừng ở giai đoạn tiền triệu, hoặc ngay lập tức khi xuất hiện vàng da, thì có thể trông mong viêm gan do thuốc được giải quyết mà không xảy ra điều gì không hay. Độc tính của isoniazid có thể do các sản phẩm chuyển hóa độc của acetyl isoniazid. Cảm ứng enzym sắc tố tế bào P-450 bằng cồn hoặc các barbiturate tác dụng kéo dài dẫn đến viêm gan do isoniazid. Isoniazid cũng gây bệnh thần kinh ngoại biên mà có thể phòng ngừa và hồi phục được bằng cách dùng pyridoxine,

https://tieulun.hopto.org

Bệnh nhân có những yếu tố dẫn tới bệnh này như tuổi già, đái tháo đường, nghiện rượu và suy dinh dưỡng nên được dùng pyridoxine đồng thời với isoniazid; liều thường dùng là 50mg/ngày.

Isoniazid an toàn đối với bệnh nhân có thai. Các dữ liệu ít đầy đủ hơn đối với những thuốc khác, nhưng có đề nghị rằng cả rifampin và ethambutol đều có thể chấp nhận. Rifampin luôn nên dùng nếu lao rải rác hoặc lan rất rộng. Streptomycin không được dùng ở người có thai vì nguy cơ gây độc cho tai của thai nhi. Bệnh lao thường đeo đuổi một tiến triển khó chịu trong và ngay sau khi mang thai, và điều trị cho phụ nữ có thai không khi nào được trì hoãn. Tuy vậy hoãn dùng isoniazid dự phòng cho tới sau khi đẻ là hợp lý.

Bệnh nhân có suy thận mạn cũng có những khó khăn đặc biệt trong điều trị, và những bệnh nhân này có tỉ lệ mắc bệnh lao gần gấp 10 lần so với dân chúng nói chung. Isoniazid được acetyl hóa thành dạng bất hoạt tại gan và sau đó được bài tiết nhờ thận. Acetyl isoniazid là tiền thân của hydrazine, một chất có thể độc cho gan. Cả isoniazid và acetyl isoniazid đều không liên kết với các protein huyết tương và có thể thẩm tách được. Ở những bệnh nhân suy thận, liều isoniazid nên được giảm xuống tới 5mg/kg thể trọng (300mg ở người lớn) hai đến ba lần mỗi tuần. Bệnh nhân đang được thẩm phân máu nên tiếp nhận thuốc sau khi thẩm phân. Ethambutol cũng giống như isoniazid, trừ việc nó được bài tiết qua thận như là một thuốc hoạt động. Cũng như với isoniazid, liều dùng hàng ngày nên cho xa nhau hơn, và nên dùng sau khi thẩm phân máu. Nhiễm độc thần kinh thị giác do ethambutol có vẻ như không liên quan với nồng độ thuốc cao cách quãng mà liên quan với nồng độ thuốc cao duy trì. Bệnh nhân suy thận dùng ethambutol nên được kiểm tra thường xuyên khả năng nhìn màu sắc và nhìn tinh. Rifampin liên kết với protein, không bị thẩm phân và bài tiết trong một thời gian. Không cần đổi liều và đổi khoảng cách khi có suy thận. Nên thận trọng khi dùng rifampin ở bệnh nhân suy gan.

Đối với tái phát ở bệnh nhân đã điều trị trước đó thì mối lo chủ yếu là khả năng kháng thuốc, và các nghiên cứu về tính kháng của vi khuẩn cần được thực hiện ở những phòng thí nghiệm tham khảo có đủ khả năng. Ở một phần ba bệnh nhân tái phát sau điều trị bằng thuốc đầy đủ đều đặn thì sự tái phát là do các vi khuẩn kháng thuốc. Tuy vậy nếu bệnh nhân dùng thuốc không đều hoặc chế độ điều trị trước đó không đầy đủ thì cơ hội kháng thuốc vào khoảng hai phần ba. Điều trị bệnh lao được cho là kháng thuốc cần dùng hai thứ thuốc mà bệnh nhân chưa sử dụng trước đó, với điều kiện một trong hai thứ thuốc đó, phải là rifampin hoặc isoniazid. Mặt khác, có thể dùng bốn thứ thuốc, với càng nhiều thuốc mới càng tốt. Khi có kết qủa nghiên cứu về tính kháng thì cần thay đổi công thức cho phù hợp. Tiếp tục dùng isoniazid là có ích ngay cả khi nghiên cứu của phòng thí nghiệm chỉ ra là có kháng với thuốc này. Nói chung, các công thức điều trị lại cần được giám sát chặt chẽ và trực tiếp bởi một thầy thuốc đặc biệt có kinh nghiệm về vấn đề này.

Người ta nghĩ tới kháng thuốc tiên phát ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn từ những bệnh nhân kháng thuốc đã biết hoặc từ chối điều trị và ở những bệnh nhân từ những vùng có kháng thuốc phổ biến. Ở Mỹ, nhóm này gồm những người nhập cư từ Haiti, Đông Nam Á và nhiều vùng ở châu Mỹ La Tinh. Các chủng lao đa kháng thuốc ngày càng gặp nhiều ở Mỹ, đặc biệt ở thành phố New York là nơi 20 đến 25 phần trăm các bệnh nhân mới mắc lao hiện tại có vi khuẩn kháng cả với isoniazid và rifampin khi nghiên cứu kháng thuốc chưa có kết qủa quyết định thì cần ra lệnh điều trị dựa vào điều trị lần trước của trường hợp nghi ngờ. Ở dân nhập cư, phần lớn kháng thuốc đáng quan tâm là kháng isoniazid. Trong trường hợp này, điều trị nên bắt đầu với isoniazid, rifampin, pyrazinamide và ethambutol. Một hoặc hai trong các thuốc này có thể ngừng khi có kết qủa nghiên cứu tính kháng thuốc. Điều trị bệnh lao nghi ngờ đa kháng khó khăn và nên tiến hành chỉ với hội chẩn với các chuyên gia địa phương hoặc các chuyên gia y tế công cộng. Một vài chuyên gia khuyên nên dùng thêm một fluoroquinolone từ đầu, và quyết định điều trị cuối cùng khi hoàn thành nghiên cứu về tính kháng thuốc. Ngoài ra có thể dùng thêm một thuốc thứ năm như streptomycin, cycloserine và ethionamide.

PHÒNG BỆNH. Dự phòng bằng thuốc Một

https://tieulun.hopto.org

trong những thử nghiệm lâm sàng kiểm tra lớn nhất cho thấy sử dụng isoniazid 1 năm có hiệu qủa làm giảm tỉ lệ mới mắc của bệnh lao ở những người tuberculin dương tính được coi là mới nhiễm M.tuberculosis. Lợi ích của việc dự phòng bằng isoniazid đã được chứng minh rất rõ ràng nên vấn đề sử dụng nó hiện nay chủ yếu xoay quanh nguy cơ do tính độc của thuốc, nhất là viêm gan.

Trong việc quản lý isoniazid dự phòng, ưu tiên cao nhất dành cho điều trị những người suy giảm miễn dịch và nhiễm HIV, những người trong nhà tiếp xúc với bệnh nhân mắc bệnh lao hoạt động, và những người được biết rõ mới bị nhiễm lao trong năm trước. Nguy cơ phát triển bệnh lao ở ba nhóm này, theo thứ tự, là 5 đến 10 phần trăm mỗi năm, 0,5 phần trăm mỗi năm và 3 phần trăm trong năm đầu. Nên đặc biệt chú ý đến điều trị cho trẻ em trong các nhóm này. Phòng bệnh bằng isoniazid cho trẻ em trong nhà có tiếp xúc nên bắt đầu ngay lập tức. Sau 3 tháng điều trị, trẻ cần được làm test da bằng PPD nồng độ trung gian. Nếu lúc này test da âm tính thì có thể dừng isoniazid. Nếu dương tính thì phải điều trị dự phòng cho đủ 12 tháng.

Những người trẻ được lợi nhiều nhất trong phòng bệnh bằng isoniazid vì thuốc có hiệu qủa nhất khi mới nhiễm trùng và những người già đã vượt qua được phần chủ yếu trong nguy cơ của họ. Nguy cơ viêm gan tăng lên cùng với tuổi, và tới gần 2 phần trăm ở tuổi bảy mươi. Phân tích phí tổn-lợi ích với các cơ sở dữ liệu lớn cho thấy có tỉ số 1:1 giữa những trường hợp bệnh lao được phòng ngừa và gây viêm gan ở tuổi 45 khi xem xét những người không có nguy cơ phụ thêm. Dựa trên tính toán này, có sự nhất trí chung rằng tất cả những người dưới 35 tuổi có phản ứng tuberculin dương tính nên được dùng isoniazid 300mg/ngày trong một năm.

Cũng có thể phát triển các tiêu chuẩn dùng isoniazid dự phòng cho người già có bệnh lao mơ hồ, như được biết trong tiền sử hoặc rõ ràng trên X quang, mà chưa bao giờ được dùng hóa trị liệu đầy đủ. Nguy cơ mắc bệnh lao ở những người này ít nhất là 0,5 phần trăm. Nên dùng isoniazid 300mg/ngày trong 1 năm cho tất cả những người có dự tính tuổi thọ trên 10 năm nữa trong loại này. Ở người lớn có tổn dư xơ do lao phổi không điều trị có thể nhìn thấy được trên phim X quang thì dự phòng isoniazid 1 năm làm giảm bệnh trong 5 năm sau đó được 75 phần trăm và isoniazid dùng 6 tháng làm giảm bệnh 65 phần trăm. Những người có nguy cơ cao phát triển bệnh lao khác gồm: những người tuberculin dương tính có bệnh AIDS hoặc bệnh Hodgkin (cả hai bệnh này làm biến đổi lympho bào T trung gian miễn dịch), những bệnh nhân bụi silic phổi (ảnh hưởng đến chức năng của đại thực bào) và những người đang (1) dùng các tác nhân gây suy giảm miễn dịch hoặc dùng glucocorticoid mạn tính hoặc (2) bị suy thận. Cũng như với điều trị bệnh lao hoạt động, kiểm tra các enzym trong huyết thanh không dùng cho bệnh nhân sử dụng isoniazid dự phòng.

Tiêm chủng BCG Trực khuẩn Calmette-Guérin (BCG) là một chủng *M.bovis* giảm độc lực đã được dùng cho hơn 2 tỷ người làm vaccin chống lao. Nó rõ ràng là an toàn, nhưng hiệu qủa còn bàn cãi. Trong một vài nghiên cứu kiểm tra, nó đem đến ít hoặc không mang lại sự bảo vệ. Tuy nhiên, mặc dù vậy, thể lao rải rác là thể gây tử vong cao ở trẻ em đã bị loại trừ. Chừng nào mà sự phán xét cuối cùng về hiệu qủa của BCG còn cần dè dặt thì việc tiếp tục dùng nó ở những vùng có tỉ lệ mắc bệnh cao còn là có lý.

Tiêm chủng BCG gây ra qúa mẫn tuberculin.Tuy vậy, phản ứng da với PPD thường không rộng như sau nhiễm khuẩn tự nhiên, thường cũng không tồn tại lâu như vậy, và thay đổi tùy theo chủng của vaccin. Những người có phản ứng PPD rộng tồn tại trong nhiều năm sau tiêm chủng nên được xem như nhiễm khuẩn và được xem xét dự phòng bằng isoniazid.

CÁC CHƯƠNG TRÌNH KHỐNG CHẾ BỆNH. Ở phần lớn những vùng có tỉ lệ mắc thấp, như Bắc Mỹ là nơi của cải tương đối dồi dào và bệnh chủ yếu xảy ra lẻ tẻ. Bệnh lao ngày càng hay gặp thành những vụ dịch nhỏ, thường tập trung ở những nhóm gia đình hoặc những điều kiện dễ dàng do nhà ở chật hẹp. Nhóm người nhập cư và những cư dân cùng những nhân viên của các nhà điều dưỡng cũng có nguy cơ cao. Nơi nương náu của những người vô gia cư và các nhà tù thường là nơi lan truyền bệnh lao. Chương trình nào cũng có một hệ thống báo cáo bệnh và đăng ký hiệu qủa điều tra về sự tiếp

https://tieulun.hopto.org

xúc cần phải được tiến hành hiệu qủa và đặc biệt quan trọng khi có thông báo ca bệnh xảy ra ở trẻ em. Phương thức chủ yếu để giảm sự lan truyền nhiễm khuẩn là hóa trị liệu cho tất cả bệnh nhân bị nhiễm. Dự phòng bằng thuốc cần thiết đối với những người tiếp xúc.

Ở những vùng có tỉ lệ mắc bệnh cao thì lại ít hoặc không có tiền dành cho công tác kiểm soát bệnh lao. Một biện pháp có hiệu qủa nhất trong hoàn cảnh này là màng lưới các trung tâm điều trị bệnh lao di động cung cấp chẩn đoán bằng soi trực tiếp kính phết đờm và điều trị bằng thuốc đã chuẩn hóa. Điều trị cần phải miễn phí đối với bệnh nhân. Các chương trình chẩn đoán và điều trị bệnh lao nên được lồng ghép với các chương trình sức khỏe quốc gia, dưới sự giám sát về chuyên môn. Nên duy trì các ghi chép về điều trị, nhưng các đăng ký phức tạp thì ít có giá trị.

Ở những vùng có tỉ lệ mắc bệnh cao, nên tiêm vaccin BCG cho tất cả trẻ em dưới 15 hoặc 20 tuổi mà không cần làm test tuberculin trước. Những người già hơn có thể được coi là đã bị nhiễm. Trước khi tiến hành chiến dịch BCG cho số đông, nên bắt đầu bằng tiêm chủng liên tục cho trẻ sơ sinh hoặc học sinh nhỏ. Các chương trình dự phòng rộng rãi cho dân chúng bằng isoniazid đã không thành công.

58. BỆNH PHONG (BỆNH HANSEN)

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh phong (bệnh Hansen) là một bệnh nhiễm khuẩn u hạt mạn tính của người, nó tấn công vào các mô bề mặt, đặc biệt là da và các dây thần kinh ngoại vi. Những biểu hiện miễn dịch học và lâm sàng của bệnh tạo thành một liên thể kéo dài liên tục từ phong củ cực cho tới phong u cực. Ranh giới thang bệnh nằm giữa hai cực này, và thường được chia nhỏ thành các lớp phong củ giáp ranh, và phong u giáp ranh. Thêm vào đấy, có một dạng sớm chưa xác định, nó có thể tự phát thuyên giảm đi hoặc phát triển thành bệnh phong rõ ràng.

NGUYÊN NHÂN BỆNH. Bệnh phong do mycobacterium hay *trực khuẩn Hansen*, là tác nhân gây bệnh phong. Nó là một trùng hình que, kháng acid thuộc họ Mycobacteriaceae dựa trên cơ sở hình thái học, hóa sinh, kháng nguyên và những nét tương đồng di truyền học với các mycobacterria khác. Mặc dù không thể nuôi cấy trong môi trường nhân tạo hoặc cấy mô, nó có thể được cấy truyền ổn định trong gan bàn chân chuột. Trực khuẩn sinh sôi hết sức chậm, thời gian tăng đôi tối ưu ước tính từ 11 tới 13 ngày ở gan bàn chân chuột theo hàm số logarit. Mô hình chuột được sử dụng rộng rãi để nghiên cứu thuốc chống phong, và năng suất sản sinh trực khuẩn cao ở con Tatu có tính chất quyết định đối với những nghiên cứu miễn dịch học.

Lepromin là sự hỗn dịch vi khuẩn M.Leprae chết được điều chế từ người nhiễm nặng hay mô con Tatu. Việc tiêm trong da có gì đó cho ta nghĩ đến phản ứng giống tuberculin 48 giờ (phản ứng Fernandez) và sau đó, phản ứng có nốt sần từ 3 tới 4 tuần (phản ứng Mitsuda). Phản ứng Mitsuda thường dương tính ở những bệnh nhân phong dạng củ và bao giờ cũng là âm tính ở những bệnh nhân dạng u. Tuy nhiên, vì nó cũng dương tính ở gần như tất cả những người lớn bình thường, thậm chí những người cư trú ở những vùng không có bệnh phong lưu hành, nên nó không có giá trị chẩn đoán. Lepromin không được đưa ra thị trường.

DỊCH TỄ HỌC. Có thể có từ 10 tới 20 triệu người trên thế giới mắc bệnh phong. Bệnh này phổ biến hơn ở các nước nhiệt đới, ở nhiều nước tỷ lệ hiện mắc của bệnh là từ 1 tới 2% dân số. Môi trường ấm áp không nguy hiểm cho sự truyền bệnh, và bệnh phong cũng xuất hiện ở những vùng nào đó có khí hậu mát hơn, như Triều Tiên và miền Trung Mêxico. Việc phân loại những người mắc bệnh ở các nước là rất không thuần nhất, và ở những huyện có 20% dân số mắc bệnh có thể phát hiện được. Việc phân bố các ca qua quang phổ của bệnh phong cũng thay đổi giữa các nước, với bệnh u phong chiếm ưu thế ở một số nước, như Mêhico. và bệnh dạng củ ở những nước khác, như Ấn Độ. 90% các ca được chẩn đoán ở Mỹ trong hai thập kỷ vừa qua được tìm thấy ở những người nhập cư từ các nước có bệnh phong lưu hành. Sự lan truyền bản xứ xuất hiện đầu tiên ở Hawai, các quần đảo Thái Bình Dương, và rải rác dọc các bờ vịnh. Tỷ lệ mắc bệnh phong ở Mỹ đã hạ thấp với cao điểm 360 ca năm 1985.

Bệnh phong có thể có ở bất kỳ lứa tuổi nào, mặc dù các ca ở trẻ em dưới 1 tuổi là rất hiếm. Cao điểm

https://tieulun.hopto.org

tỷ lệ mắc đặc trưng - tuổi trong thời thơ ấu ở những nước phát triển nhất; trên 20% các ca xuất hiện ở những trẻ em dưới 10 tuổi. Do bệnh phong cũ thường thấy nhất ở những nhóm kinh tế xã hội nghèo hơn, điều này có thể chỉ phản ánh việc phân bố trong dân cư lứa tuổi có nguy cơ mắc bệnh cao. Tỷ lệ giới tính bệnh phong biểu thị trong thời thơ ấu là 1:1, nhưng nam giới trội hơn hẳn với tỷ lệ 2:1 ở thời kỳ trưởng thành.

Việc truyền trực tiếp từ người sang người đáng được tin đối với phần lớn các trường hợp bệnh phong. Các nguồn động vật tồn tại trong các con tatu hoang dã và có thể ở những động vật có tay không phải người, nhưng có một bằng chứng nhỏ rằng chúng đóng vai trò quan trọng trong dịch tễ học bệnh người. Việc truyền trong những người trong gia đình được thuận tiện bởi bệnh cảnh lâm sàng không đau và khả năng cho việc truyền trước khi phát triển các triệu chứng. Những tiếp xúc thân mật trong gia đình (chồng - vợ hay vợ - con) của những bệnh nhân u phong không điều trị có nguy cơ mắc bệnh tăng lên xấp xỉ 8 lần, và tỷ lệ tấn công có thể cao tới 10%. Sự phát triển bệnh lâm sàng trong sự tiếp xúc với những bệnh nhân dạng củ ít phổ biến hơn, mặc dù những xét nghiệm miễn dịch đưa ra giả thuyết là hầu hết những tiếp xúc này làm cho nhạy cảm với M.Leprae. Vị trí xâm nhập vẫn còn là phỏng đoán, nhưng có thể hoặc là da hay niêm mạc của đường hô hấp trên. Cửa chính của lối ra được nghĩ là niêm mạc mũi của những bệnh nhân u phong không điều trị.

Thời gian ủ bệnh thường từ 3 tới 5 năm, nhưng đã có báo cáo giới hạn từ 6 tháng tới vài thập kỷ.

SINH BỆNH HỌC. Những trường hợp ban đầu tiếp theo lối vào của M.leprae vào trong cơ thể không được miêu tả ở người. Trực khuẩn được bao quanh dày đặc, gần bao lipit trơ, không sản sinh ra ngoại độc tố và gây ra phản ứng viêm nhỏ. Những nghiên cứu miễn dịch học và dịch tễ học thừa nhận rằng chỉ có một phần nhỏ, có thể từ 10 tới 20% những người bộc lộ trực khuẩn có thể tồn tại sẽ phát triển những dấu hiệu của bệnh phong mơ hồ và chỉ có khoảng 5% những người bệnh mơ hồ sẽ tiến triển thành bệnh phong lâm sàng.

Cường độ của miễn dịch gián tiếp - tế bào đặc trưng phản ứng lại M.leprae có tương quan với nhóm bệnh mô học và lâm sàng. Những cá nhân với bệnh dạng củ cực có phản ứng tế bào dữ dội với M.leprae và tải trọng trực khuẩn thấp, nhưng trái lại những bệnh nhân u phong không có miễn dịch tế bào có thể phát hiện ra với trực khuẩn phong. Có một bằng chứng từ những cuộc nghiên cứu về gia đình là các gen liên kết HLA đặc thù có thể có liên quan tới các nhóm khác nhau của bệnh. HLA -DR2 được những đứa trẻ ưu tiên thừa hưởng với bệnh dạng củ cực, nhưng trái lại HLA - MTI liên kết với bệnh u phong cực. Hiệu quả của các gen liên kết HLA được hạn chế tới ảnh hưởng kiểu phong, và không có sự liên kết nào giữa HLA haplotype và tính nhạy cảm toàn bộ với bệnh phong.

Việc thiếu miễn dịch gián tiếp - tế bào ở những bệnh nhân u phong là rất đặc trưng. Họ không bị mắc bệnh tăng lên tiếp theo nhiễm khuẩn do những tác nhân gây bệnh như virus hay ký sinh trùng mà miễn dịch tế bào là quan trọng nhất, và họ không có nguy cơ tạo u tăng lên. Phản ứng tubeculin có thể được ngăn chặn ở bệnh u phong không điều trị, nhưng thường xuyên đáp lại việc điều trị, không giống như phản ứng lepromin, vẫn âm tính. Những bệnh nhân u phong đã cho thấy số lượng các lympho bào tuần hoàn tăng lên $CD8^+$ ("tế bào ức chế") có thể được hoạt hóa đặc trưng bởi các kháng nguyên M.leprae, và các lympho bào hiện có ở các u hạt da của họ gần như độc chiếm $CD8^+$. Trái lại, $CD4^+$ $4B4^+$ ("tế bào hỗ trợ") chiếm ưu thế trong số các tế bào T trong các tổn thương da của những bệnh nhân dạng củ. Ở bệnh u phong, các tế bào thuộc họ bạch cầu đơn nhân to - đại thực bào trở nên ứ căng với M.leprae và không có khả năng tiêu diệt hay tiêu hóa cơ thể. Sự tích lũy trong tế bào số lượng lớn lipit bề mặt đặc trưng M.leprae phenolic glycolipid I, có thể góp phần làm loạn chức năng đại thực bào. Tuy nhiên, khi nghiên cứu in vitro, các bạch cầu đơn nhân to do những bệnh nhân này phản ứng bình thường với sự chuyển động của nội mạch bạch huyết và biểu lộ hoạt động diệt vi sinh vật và thực bào bình thường. Những kết quả này đưa ra giả thuyết rằng việc thiếu cơ bản trọng sự điều chỉnh dưới quần thể lympho bào T chịu trách nhiệm về đặc trưng dung nạp miễn dịch của bệnh phong.

Trực khuẩn huyết dày đặc là rất thông thường ở bệnh u phong, và có thể thường thấy trong tiêu bản máu ngoại vi hay màng màu vàng nhạt, nhưng không có sốt cao và những dấu hiệu nhiễm độc toàn thân.

https://tieulun.hopto.org

Ngay cả ở những ca tiến triển, những tổn thương tàn phá hạn chế tới da, các dây thần kinh ngoại vi, các phần trước của mắt, đường hô hấp trên ở thanh quản, các thử nghiệm, và cấu trúc của tay và chân. Ái tính của M.leprae đối với các mô này có thể là do tất cả chúng thường thấp hơn mấy độ dưới 37°C. Hai vị trí liên quan ưu tiên là các dây thần kinh xương trụ gần khuỷu và các dây thần kinh mặt ngoài cẳng chân xung quanh đầu của xương mác; phía trên và dưới những vùng này nơi các dây thần kinh đi sâu hơn, nên ít bị liên lụy nặng hơn. Ở những bệnh nhân u phong, cũng có thể tìm thấy các ổ vi khuẩn ở gan, lách, và tủy xương. Không có loạn chức năng hệ cơ quan nội tạng kết hợp với sự có mặt của các vi khuẩn này, và đó là điều không rõ ràng, liệu chúng có khả năng sinh sản ở nhiệt độ cơ thể không.

PHÂN LOẠI BỆNH THEO LÂM SÀNG - BỆNH HỌC. Những biểu hiện của bệnh phong là rất nhiều và khác nhau. Sự phân loại nhìn chung dựa trên cơ sở những kết quả nghiên cứu lâm sàng và mô học.

Bệnh u phong là một trong những dạng ở chi. Liên quan tới da là rất rộng, lan tỏa, và đối xứng hai bên. Ngay cả da bề ngoài bình thường sẽ luôn chứa đựng vi khuẩn được chứng minh bằng nhuộm. Các dây thần kinh ngoại vi bị nhiễm khuẩn nặng nhưng thường được giữ gìn tốt hơn ở dạng củ. Nghiên cứu mô, có phản ứng u hạt lan tỏa với đại thực bào, bọt nước dãi nhiều (Virchow's) tế bào, và nhiều vi khuẩn nội bào, và thường đa số dạng hình cầu. Các tế bào dạng biểu mô và tế bào khổng lồ không tìm thấy.

Bệnh phong dạng củ là một kiểu khác ở chi. Tổn thương da là đơn lẻ hay ít và được phân ranh giới rõ ràng. Tình trạng rắc rối thần kinh có liên quan và có thể xuất hiện do thiếu tổn thương da (phong dây thần kinh thuần túy). Bức tranh mô học gồm có các lympho bào, các tế bào dạng biểu mô và các tế bào khổng lồ; vi khuẩn thường vắng mặt hay khó chứng minh.

Việc phân loại trong vùng ranh giới của hoạt phổ là ít chính xác hơn. Các tổn thương có xu hướng tăng về số lượng và tính kháng thể, nhưng giảm về kích thước cá thể khi cực u phong tới gần. Mô bệnh học của các u hạt cũng thay đổi từ tế bào dạng biểu mô tới ưu thế đại thực bào. Sự có mặt và số lượng của các lympho bào là hay thay đổi và ít có tương quan với nhau với nhóm bệnh. Trực khuẩn có mặt với những số lượng lớn trên các u hạt da giáp ranh và những bệnh nhân u giáp ranh. Với lý do này, những nhóm này, cùng với bệnh phong củ cực, có liên quan tới như "bệnh phong nhiều trực khuẩn". Dạng củ giáp ranh, dạng củ cực và các nhóm không rõ ràng được tập hợp lại như "bệnh phong ít trực khuẩn". Tình trạng giáp ranh là không ổn định và có thể thay đổi đối với dạng u phong ở bệnh nhân không điều trị hay đối với cực dạng củ trong thời gian điều trị. Hoặc là thay đổi dạng cực sang dạng khác là quá hiếm. Ở tất cả các dạng phong sự liên quan của dây thần kinh ngoại vi là nét đặc biệt không thay đổi. Ở bất kỳ tiêu bản mô học nào dây thần kinh bị liên lụy nặng hơn các mô khác. Xuất hiện phá hủy nhiều dây thần kinh bởi phản ứng u hạt của vật chủ, hơn nữa do đặc tính độc hại thần kinh bẩm sinh của trực khuẩn.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG.

Bệnh phong giai đoạn sớm. Những biểu hiện đầu tiên của bệnh phong thường là ở da. Một hay nhiều vết giảm sắc tố hoặc các mảng có thể nhìn thấy. Thường thì một vết đốm vô cảm hay dị cảm là triệu chứng đầu tiên do người bệnh nhận thấy, nhưng hệ lụy đối với da kiểm tra cẩn thận cũng có thể phát hiện được. Khi kiểm tra những tiếp xúc thường thấy một tổn thương da riêng lẻ, đặc biệt ở trẻ em; thông thường, đây là một vết đốm *giảm cảm giác* mà có thể tự mất trong một hoặc hai năm, nhưng thường nên điều trị chuyên khoa. Cảm giác thường vẫn duy trì ở những tổn thương lúc đầu, đặc biệt với những người bị ở mặt.

Bệnh phong dạng củ. Bệnh phong dạng củ giai đoạn sớm thường được biểu lộ bằng một vết đốm vô cảm được phân ranh giới rõ ràng và giảm cảm giác. Về sau những tổn thương này rộng hơn, và các rìa được nâng cao và hình vòng hay xoắn. Có sự lan ra ngoại vi và trung tâm thì liền lại. Những tổn thương phát triển đầy đủ thì vô cảm rất nặng và mất các cơ quan bình thường của da (các tuyến mồ hôi và các nang lông). Những tổn thương xuất hiện riêng lẻ hay số lượng ít và không đối xứng. Dây thần kinh bị liên lụy xuất hiện sớm, và các dây thần kinh bề mặt dẫn từ những nơi tổn thương có thể được mở rộng. Các dây thần kinh ngoại vi lớn hơn (đặc biệt là các dây thần kinh trụ, dây thần kinh mặt ngoài cẳng chân và các dây thần kinh tai hớn hơn) có thể

https://tieulun.hopto.org

sờ thấy và mở rộng nhìn thấy được. Có thể là chứng đau viêm dây thần kinh dữ dội. Dây thần kinh bị liên lụy dẫn tới teo cơ, đặc biệt là các cơ nhỏ của bàn tay. Co cứng tay và chân hay xảy ra. Chấn thương, đặc biệt do bỏng và những mảnh vụn và do đè ép quá mức, dẫn tới nhiễm khuẩn của tay và loét gan bàn chân. Sau đó, có thể xảy ra sự tiêu tan và mất các đốt ngón tinh cờ. Khi các dây thần kinh mặt bị liên lụy, thì có thể có hở mi, viêm giác mạc do nhắm không kín, và loét giác mạc dẫn tới mù.

Dạng u phong là những tổn thương da có vết, những cục u nhỏ, các mảng hay các nốt sần. Các vết thường giảm sắc tố. Bờ của các tổn thương không rõ và tâm của các tổn thương bị cứng và lồi (phần nào lõm hơn ở bệnh dạng củ). Cũng có thâm nhiễm lan tỏa giữa các tổn thương. Thiên về các vị trí ở mặt (má, mũi, trán), tai, cổ tay, khủy tay, mông và gối. Liên quan tới sự thâm nhiễm ít hay không có cục u nhỏ có thể tiến triển tinh vi để cho bệnh đi đến chỗ không ai để ý. Việc mất những phần bên của lông mày là bình thường. Sau đấy da mặt và trán trở nên dày hơn và nhăn lại (mặt sư tử), thùy tai trở nên lủng lẳng.

Mũi bị "nghẹt mũi", chảy máu cam, và nghạt thở thường là những triệu chứng đầu tiên. Tắc mũi hoàn toàn, viêm thanh quản và giọng khàn cũng thường xảy ra. Lỗ thủng vách và xẹp mũi dẫn tới mũi yên ngựa. Sự xâm nhập của phần trước của mắt dẫn tới viêm giác mạc và viêm mống mắt thể mi. Hạch bẹn và nách xuất hiện, không đau. Sự thâm nhiễm ở nam thanh niên và các tinh hoàn thành sẹo dẫn tới vô sinh. Chứng to vú đàn ông là phổ biến.

Các thân thần kinh lớn ít rõ rệt hơn ở dạng u phong, nhưng lan tỏa giảm cảm giác liên quan tới các phần ngoại biên của các chi là bình thường lúc bệnh tiến triển.

Bệnh phong giáp ranh. Tổn thương da của bệnh phong dạng củ giáp ranh thường giống với những người bệnh dạng củ, nhưng số lượng lớn hơn và xác định bờ kém hơn. Các thân thần kinh ngoại biên bị liên lụy là phổ biến hơn ở bệnh phong dạng củ cực. Làm tăng tính hay biến đổi vào lúc xuất hiện các tổn thương da là đặc thù của bệnh phong giáp ranh (đôi khi dựa vào như bệnh phong "lưỡng hình"). Các nốt sần và các mảng cùng tồn tại với các tổn thương vết. Mất cảm giác kém nổi bật hơn ở bệnh dạng củ. Thùy tai có thể hơi dày lên, nhưng lông mày và các vùng của mũi không việc gì.

CÁC TRẠNG THÁI PHẢN ỨNG. Diễn biến chung của bệnh phong là không đau, nhưng nó có thể bị gián đoạn bởi hai kiểu phản ứng. Cả hai kiểu phản ứng này có thể xuất hiện ở những bệnh nhân không được điều trị, nhưng thường xuất hiện như là biến chứng của liệu pháp hóa học.

Bệnh phong ban đỏ nốt. Bệnh phong ban đỏ nốt (ENL), hoặc phản ứng phong kiểu 2, xuất hiện ở những bệnh nhân dạng u phong, bệnh nhân dạng u phong giáp ranh, thường xuyên nhất ở nửa sau của năm đầu tiên điều trị. Các nốt nhỏ dưới da mềm, bị viêm phát triển thường thành cụm. Mỗi nốt nhỏ kéo dài một hoặc hai tuần, nhưng những cụm mới có thể xuất hiện. Bệnh phong ban đỏ nốt chỉ có thể kéo dài một hoặc hai tuần, hoặc nó có thể tiếp tục trong một thời gian dài. Sốt ít giá trị, bệnh hạch bạch huyết, và đau khớp có thể kèm theo bệnh phong ban đỏ nốt trầm trọng. Về mô học, bệnh phong ban đỏ nốt được định rõ đặc điểm bởi sự thâm nhiễm bạch cầu hạt và các chất lắng của IgG và bổ thể, giống với phản ứng Arthus.

Phản ứng đảo ngược. Phản ứng đảo ngược được, hoặc phản ứng bệnh phong kiểu I, có thể làm phức tạp cả ba loại phong giáp ranh. Tồn tại các tổn thương da phát triển ban đỏ và phồng, và các tổn thương mới có thể xuất hiện. Dòng bạch huyết ban đầu thành các tổn thương tồn tại kèm theo phù và chuyển đổi thẳng tới mô học dạng củ. Miễn dịch tế bào tăng lên. Các phản ứng đảo ngược được có thể khác biệt với sự tiến triển của bệnh hay trở lại do tiêm chủng chuột để xét nghiệm khả năng sống được của trực khuẩn và bằng các nghiên cứu mô học. Thay đổi các phản ứng giống tác dụng lâm sàng các phản ứng đảo ngược, phổ biến nhất ở những bệnh nhân không điều trị và ở phụ nữ thời gian mang thai vào ba tháng thứ ba. Sinh thiết da biểu lộ chuyển đổi thẳng tới mô học dạng củ và phản ứng bệnh bằng miễn dịch tế bào.

BIẾN CHỨNG. Trên thế giới bệnh phong có thể là nguyên nhân thông thường nhất làm tàn phế đôi tay. Chấn thương và nhiễm khuẩn mạn tính thứ phát có thể dẫn tới làm mất các ngón hay các chi. Mù cũng là điều thường gặp.

Hiện tượng Lucio, biểu thị đặc điểm bằng viêm động mạch, hạn chế bệnh nhân bằng lan tỏa, thâm nhiễm, bệnh u phong không hạch. Về lâm sàng các trường

https://tieulun.hopto.org

hợp nghiêm trọng giống với các dạng viêm mạch hoại tử khác và đều liên quan tới tỷ lệ tử vong cao.

Sự thoái hoá tinh bột thứ phát là biến chứng của bệnh u phong thể nặng, đặc biệt ở bệnh phong ban đỏ nốt mạn tính.

CHẨN ĐOÁN. Việc chứng minh các trực khuẩn kháng toan nhanh lốm đốm trên các tiêu bản da được thực hiện bằng phương pháp rạch - nạo là dấu hiệu chắc chắn đối với bệnh phong, nhưng trực khuẩn ở bệnh lao củ không thể giải thích được. Nếu có thể, nên gửi mẫu sinh thiết da ở những vùng nhiễm bệnh tới chuyên gia giải phẫu bệnh thông thạo về bệnh phong. Sự liên lụy mô học của các dây thần kinh ngoại vi là đặc trưng của bệnh ngay cả khi không có trực khuẩn.

Những test huyết học và hóa học máu giúp rất ít trong xác định chẩn đoán. Những bệnh nhân u phong thường thiếu máu nhẹ. Giữa 10 và 20% những bệnh nhân u phong có những test huyết thanh dương tính giả, hàm lượng thấp đối với bệnh giang mai hay tự kháng thể trực tiếp chống các kháng nguyên hạt nhân hay kháng nguyên tế bào.

Test huyết thanh chẩn đoán đặc hiệu của bệnh phong được mở rộng. Dựa trên cơ sở bảo vệ kháng thể đối với kháng nguyên bề mặt M.leprae đặc hiệu, đường lipid phenol I; test này có độ nhạy với trên 95% ở bệnh u phong cực và khoảng 30% ở bệnh phong củ. Mức kháng thể xuất hiện tương ứng với tải lượng trực khuẩn, điều này giải thích tỷ lệ âm tính giả cao ở bệnh phong củ cực và tính bền bỉ của huyết thanh dương tính ở cả những bệnh nhân u phong, ở những người việc hình thành tàn dư vi khuẩn có thể tồn tại trong nhiều năm. Mặc dù những hạn chế này, gần 100% đặc hiệu của xét nghiệm này tạo cho nó khả năng có ích cho việc xác nhận chẩn đoán bệnh phong và giám sát đáp ứng liệu pháp, và như là một dụng cụ dịch tễ học cho nghiên cứu ủ bệnh và lây truyền.

Những chẩn đoán phân biệt bao gồm luput ban đỏ, luput thông thường, bệnh sarcoid, các thương tổn ghẻ cóc, bệnh Leismania da, và vật chủ của các bệnh da thường. Tổn thương da của bệnh phong, đặc biệt là bệnh phong dạng củ, được định rõ do giảm cảm giác, và bao gồm cả dây thần kinh ngoại vi có thể luôn được chứng minh. Bệnh thần kinh ngoại vi do những nguyên nhân khác và bệnh rỗng tủy sống có thể bị nhầm lẫn với bệnh phong, mặc dù sự liên quan tới da không phải là đặc trưng của những bệnh khác gây ra bệnh thần kinh ngoại vi. Sự kết hợp giữa một bệnh da mạn tính và sự liên lụy tới dây thần kinh ngoại vi luôn khiến cho nghĩ tới bệnh phong.

ĐIỀU TRỊ. Việc quản lý bệnh phong bao gồm sự tiếp cận nhiều lĩnh vực, kể cả các dịch vụ tư vấn, phẫu thuật chỉnh hình, nhãn khoa, và lý liệu pháp cộng thêm hóa liệu pháp kháng khuẩn.

Hóa liệu pháp đặc hiệu. *Dapsone* (4, 4' diaminodiphenylsulfone, DDS, diphenylsulfone). đối kháng folate, là trụ cột của liệu pháp. Định lượng hàng ngày từ 50 tới 100mg cho người lớn. Dapsone rất rẻ, an toàn trong thời kỳ thai nghén, và thời gian bán hủy huyết thanh kéo dài khoảng 24 giờ, cho phép uống một lần trong ngày. Tác dụng phụ chủ yếu là tương đối ít gặp, nhưng có thể là tan huyết, mất bạch cầu hạt, viêm gan, viêm da tróc có thể gây tử vong. Ở bệnh phong dạng củ trực khuẩn đủ bị tiêu diệt trong vòng từ 10 tới 12 tuần đầu của liệu pháp đơn *dapsone* làm cho gan bàn chân chuột cấy truyền âm tính. Tuy nhiên, ở dạng này của bệnh trực khuẩn không sống biến mất dần và có thể được tìm thấy trong 5-10 năm. Hơn thế nữa, một số ít trực khuẩn sống sót dai dẳng, có thể sống lâu ở các mô trong nhiều năm và gây nên tái phát nếu điều trị bị gián đoạn.

Việc kháng *dapsone* là một vấn đề càng ngày càng được quan tâm. Việc kháng thứ phát là phổ biến nhất ở những bệnh nhân u phong và là một biểu thị lâm sàng và tái phát vi khuẩn sau vài năm trị liệu có vẻ thành công. Việc kháng *sulfone* có thể được chứng minh bằng cấy truyền gan bàn chân chuột. Tần số của kháng thứ phát này đạt từ 2 tới 30% ở những nước khác nhau, dựa vào tiêu bản sulfone được dùng và việc chăm sóc nó đều đặn. Kháng dapsone đầu tiên ở 30% số bệnh nhân không được điều trị trước đã làm phức tạp trị liệu theo kinh nghiệm ở nhiều nơi trên thế giới, nhưng hãy còn là mới trong cách chẩn đoán mới ở Mỹ. Vì những vấn đề của vi khuẩn kháng dapsone và của vi khuẩn tồn tại dai dẳng, liệu pháp nhiều thuốc hiện nay có giá trị đối với tất cả thể bệnh nhiều vi khuẩn.

Rifampin là loại thuốc diệt khuẩn (mycobactericidal) nhanh nhất được biết tới đối với M.leprae. Khả năng sống được của vi khuẩn ở da không còn trong vòng 5 ngày sau một liều 1500mg rifampin. uống. Định lượng thông thường là 600mg/ngày. Chi phí cao của rifampin làm hạn chế việc dùng nó trên thế giới và hướng tới chế độ điều

https://tieulun.hopto.org

trị trong đó đưa ra một định lượng 600 hoặc 900mg 1lần/tháng. Cho tới khi kinh nghiệm về lâm sàng được tích lũy lại, tuy nhiên, rất nhiều các bác sĩ chuyên khoa bệnh phong thích điều trị rifampin hàng ngày hoặc 2lần/tuần.

Rất hiếm các trường hợp vi khuẩn kháng rifampin. Rifampin không được chấp thuận cho việc điều trị gián đoạn bệnh phong.

Clofazimine là một hợp chất điều chế từ thuốc nhuộm phenazine, ưa mỡ cao và tích tụ ở da, đường tiêu hóa, ở đại thực bào và ở bạch cầu đơn nhân to. Nó thường được dùng với liều lượng từ 50 tới 200mg/ngày và có thời gian bán hủy trên 30 ngày. Độc tính chủ yếu được hạn chế ở da và đường ruột. Nhiễm sắc tố da hơi đỏ, thường đi kèm bệnh vảy cá, thường rất khó chịu đối với những bệnh nhân có da *mỏng* và có thể dẫn tới biến chứng nghiêm trọng. Độc tố ở ruột cũng có liên quan tới liều thuốc và biểu hiện bằng tiêu chảy và đau thắt bụng. Clofazimine dùng trong thời kỳ mang thai không an toàn.

Một vài tác nhân khác nữa, kể cả Ethionamide, Prothionamide, Thiambutosine, và Amithiozone, đã hạn chế hoạt động của vi khuẩn M. leprae và có thể có giá trị theo chế độ uống thuốc nhiều. Trong các loại thuốc này không có loại nào được cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc chấp thuận. Dựa trên những kết quả đầy hứa hẹn ở các công trình nghiên cứu động vật, các thử nghiệm lâm sàng với quinolones, ofloxacin và pefloxacin cũng như với minocycline còn đang tiến hành.

Liệu pháp đối với bệnh nhiều vi khuẩn cần có 3 loại thuốc, thường dùng là dapsone, rifampin và clofazimine. Nếu cơ thể nào được biết là nhạy cảm với dapsone, thì sự kết hợp dapsone và rifampin có thể thích hợp cho thể viền và các ca phong bờ, nhưng có nhiều khả năng việc kháng dapsone phụ tạo thêm loại thuốc thứ 3 thích hợp với bệnh u phong. Các biện pháp khách quan đáp ứng lại liệu pháp, kể cả những chỗ da loại bỏ và sinh thiết, cần được giám sát và liệu pháp cần tiếp tục ít nhất cho tới khi trực khuẩn không bị thay đổi hình thái học và tế bào viêm thâm nhiễm tiêu tan. Thời gian tốt nhất của liệu pháp chưa được biết tới, nhưng được giới hạn tối thiểu là 2 năm. Liệu pháp không giới hạn có thể cần phải có cho bệnh u phong.

Chế độ điều trị gồm 2 loại thuốc, thường là dapsone và rifampin thích hợp với bệnh phong ít trực khuẩn. Tổ chức Y tế Thế giới giới thiệu một tiến trình là 6 tháng, điều đó có thể được lặp lại nếu tái phát xuất hiện. Thực hành tiêu chuẩn ở Mỹ là để điều trị với dapsone và rifampin cho thời kỳ đầu từ 6 đến 12 tháng (dựa trên phản ứng lâm sàng), tiếp theo chỉ dùng dapsone để hoàn thành hoàn toàn liệu pháp 24 tháng.

Bằng chứng của sự tiến bộ về lâm sàng có thể thấy được vào tháng thứ 2 hoặc tháng thứ 3 điều trị. Phản ứng lâm sàng tới liệu pháp thích hợp có thể bị xáo trộn bởi các trạng thái phản ứng gian phát, nhưng bệnh ngừng tiến triển và các tổn thương da dần dần cải thiện. Sự phục hồi do sự suy yếu thần kinh bị hạn chế.

Điều trị các trạng thái phản ứng. ENL thể nhẹ được xử trí bằng dùng hạ sốt và giảm đau. Các ca trầm trọng nhanh chóng được kiềm chế bằng prednisone liều cao (60 tới 120mg/ngày). Liệu pháp kháng khuẩn nên được tiếp tục vì liệu pháp glucocorticoid thúc đẩy khả năng sống của vi khuẩn M. leprae ở chuột nhắt không có thuốc chống phong. Rifampin làm tăng sự chuyển hóa của glucocorticoid do gan, đòi hỏi cho uống với liều lớn hơn để đạt được kết quả điều trị. Thalidomide là loại thuốc có hiệu quả nhất đối với ENL. Liều dùng thông thường ban đầu là 200mg 2lần/ngày, có thể dần dần được thu hẹp tới liều duy trì từ 10 tới 100mg/ngày đối với những bệnh nhân ENL mạn tính.

Thalidomide gây quái thai nên tuyệt đối chống chỉ định cho phụ nữ đang mang thai, ngoài ra được chính minh không có liên quan tới khía cạnh chủ yếu của những ảnh hưởng ở những bệnh nhân phong khác. Loại thuốc này không được cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc chấp nhận nhưng có thể có được thông qua trung tâm bệnh của Hansen, Carville, Louisiana, như là một tác nhân điều tra nghiên cứu. Clofazimine có những đặc tính chống viêm cũng như hoạt động trị mycobacterium và có thể có giá trị trong việc điều trị ENL mạn tính, nhưng đòi hỏi ít nhất từ 3 tới 4 tuần để đạt tới các mức có kết quả, bắt buộc sử dụng ít ở các cơn cấp. Các nhóm khác của các tác nhân chống viêm kể cả trị sốt rét như các loại thuốc Chloroquine và độc tế bào được sử dụng ở các ca phức tạp; nhìn chung các trạng thái không thường xuyên này cần được hội chẩn với chuyên gia về bệnh phong.

https://tieulun.hopto.org

Các phản ứng đảo ngược được thường cấp và có thể dẫn tới tổn thương thần kinh nhanh chóng và không thể phục hồi. Glucocorticoid được chỉ định cho các phản ứng đảo ngược được nặng. Clofazimine được sử dụng trong các trường hợp mạn tính, nhưng thông thường cũng cần thiết để duy trì glucocorticoid. Các phản ứng nghịch không phản ứng lại với Thalidomide.

Các biện pháp khác. Rất nhiều những dị dạng và tàn tật của bệnh phong có thể ngăn ngừa được. Loét gan bàn chân là rất phổ biến, có thể được ngăn ngừa bằng các đồ đi ở chân duy nhất cứng hoặc các khuôn thạch cao, và co cứng bàn tay có thể được ngăn ngừa bằng liệu pháp vật lý và việc sử dụng khuôn. Phẫu thuật tái thiết lại đôi khi cũng có ích. Cấy ghép dây thần kinh và gân và làm giảm sự co cứng có thể tạo cho người bệnh có khả năng hoạt động tốt hơn. Đào tạo lại nghề nghiệp thường là cần thiết đối với những người bị tàn tật vĩnh viễn. Sự hồi phục tạo hình của những dị dạng dễ giúp cho người bệnh thích nghi với xã hội. Chấn thương tâm lý do bởi sự phân ly kéo dài hiện nay được giảm đến mức tối thiểu bằng liệu pháp gia đình ở hầu như tất cả các ca.

Kiểm tra. Việc phát hiện ra ca bệnh và liệu pháp hóa học hình thành cơ sở tạm thời của việc kiểm soát. Nhiễm khuẩn có thể nhanh chóng được ngăn chặn bằng liệu pháp hóa học. Sự phát hiện sớm các ca là đặc biệt quan trọng. Ở những nước có bệnh địa phương dự định thành lập các bệnh viện thực hành và các đội lưu động. Gia đình và những sự tiếp xúc gần gũi khác cần thiết kiểm tra thường xuyên với bệnh phong. Các bệnh nhân ở Mỹ thích hợp cho việc điều trị thông qua dịch vụ y tế công cộng và các bệnh viện chuyên khoa được đặt ra ở một số thành phố chủ chốt, cũng như điều kiện thuận lợi của người bệnh nội trú ở Trung tâm bệnh Hansen ở Carville. Nguy cơ lây lan là rất thấp, thậm chí ở những người bệnh không được điều trị và những phòng ngừa kiểm soát lây lan thông thường cần phải có khi người bệnh nằm ở bệnh viện. Hóa dự phòng với liều lượng dapsone thấp, nhưng việc điều tra tình hình tiếp xúc bệnh tật do khám nghiệm cơ thể hàng năm được ưa chuộng hơn liệu pháp bệnh địa phương ở hầu hết các hoàn cảnh. Việc thử nghiệm vaccin với trực khuẩn Calmette - Guérin ở những vùng bệnh địa phương tiếp tục bất chấp những kết quả mâu thuẫn và hiệu quả khiêm tốn. Hai loại vaccin thử nghiệm mới, một loại bao gồm BCG có thể sống được và vi khuẩn M. leprae bị nhiệt giết chết, và loại thứ hai có mycobacterium nuôi cấy (ICRC vi khuẩn) đang phổ biến trong việc thử trên thực địa.

59. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO PHỨC HỢP MYCOBACTERIUM AVIUM VÀ CÁC TRỰC KHUẨN KHÔNG PHẢI LAO KHÁC

Người ta đã biết trực khuẩn mycobacteria không phải trực khuẩn lao, là tác nhân gây bệnh ở người từ những năm 50. Việc phân loại các vi khuẩn này dựa trên hình thái khuẩn lạc và đặc tính phát triển do tác giả Runyon đề ra. Ông phân loại các mycobacteria gồm loại sinh sắc tố nhờ ánh sáng, loại sinh sắc tố bắt buộc, loại không sinh sắc tố hoặc loại phát triển nhanh. Các vi khuẩn này phân bố rộng rãi trong tự nhiên giống như động vật hoại sinh đầu tiên ở đất và nước. Động vật có thể bị nhiễm và đối với nhiễm trùng ở người có thể là vật chứa. Lây truyền từ người sang người ít gặp.

Thử nghiệm tuberculin trên da với nhiều loại chứng tỏ nhiễm trùng lan rộng ở Hoa Kỳ và các nước khác cũng như có sự khác nhau đáng kể về loại vi khuẩn theo địa dư.Các vi khuẩn này được xem như là các myccobacteria không điển hình hay các mycobacteria không nhận biết được, đối lập với sự nhấn mạnh về vi khuẩn lao của các nhà vi sinh học.

Hiện nay, tên gọi ưa chuộng hơn là các mycobocteria không phải lao (NTM), mycobocteria ngoài lao (MOTT) và mycobocteria ngoại cảnh. Tần số phát hiện các vi khuẩn này trong môi trường đòi hỏi cần phân lập lại tại các vị trí bị bệnh hoặc các chủng phân lập-từ máu, tủy xương trước mycobacteria không phải lao có thể xác định là nguyên nhân của bệnh. Ở một số trường hợp, bằng chứng bệnh lý của qúa trình viêm dạng u hạt cũng có thể cho là trước đây, qúa trình bệnh lý có thể chủ yếu do mycobacterium không phải lao. Với các kỹ thuật cải tiến gần đây ví dụ hệ thống nuôi cấy

https://tieulun.hopto.org

đo phóng xạ và thăm dò acid nucleic, định tên lại vi khuẩn ngày càng trở nên quen thuộc (xem bảng 59-1). Mặc dù không mạnh bằng trực khuẩn lao nhưng các vi khuẩn này là tác nhân gây bệnh quan trọng ở những người có vấn đề về miễn dịch đặc biệt có giảm tế bào miễn dịch và bệnh phổi có sẵn. Việc ghi nhận các nhiễm trùng nặng lan tràn do mycobacteria không phải lao đem lại tầm quan trọng mới về các vi khuẩn này. Mặc dù nhiễm trùng do *M.asiatium, M.flavescens, M.fortuitum, M.chelonae, M.gordonae, M.haemophilum, M.kansasii, M.malmoense, M.marinum, M.scrofulaceum, M.simiae, M.smegmatis, M.szulgai, M.ulcerans* và *M.xenopi* đã được thông báo là có liên quan đến bệnh AIDS nhưng có tới trên 95% nhiễm trùng do mycobacteria không phải lao trong bệnh AIDS là do Mycobacterium Avium complex (MAC).

Bảng 59-1. Các mycobacteria gây bệnh ở người không phải trực khuẩn lao và trực khuẩn phong.

Các mycobacteria	Sinh sắc tố	Vị trí bị bệnh thường gặp	Nguồn gốc ở ngoại cảnh
M.avium complex	Không	Lan tỏa, phổi, hạch bạch huyết	Nước, đất, động vật(?)
M.fortuitum/M.chelonae	Không	Da,phổi	Nước, đất
M.haemophilum	Không	Da	Chưa biết
M.kansasii	Nhỏ ánh sáng	Phổi	Nước(?), động vật(?)
M.marinum	Nhỏ ánh sáng	Da	Nước, cá
M.scrofuloceum	Bắt buộc	Hạch bạch huyết	Nước, đất
M.szulgai	Bắt buộc ở 37°C nhỏ ánh sáng ở 25°C	Phổi	Cá(?)
M.ulcerans	Không	Da	Cỏ nhiệt đới
M.xenopi	Bắt buộc	Phổi	Nước, động vật
M.asiaticum	Nhỏ ánh sáng	Phổi	Động vật(?)
M.malmoense	Không	Phổi	Chưa biết
M.shinuoidei	Không	Phổi	Chưa biết
M.simiae	Nhỏ ánh sáng (yếu)	Phổi	Nước(?), động vật

MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX

Phức hợp trực khuẩn lao chim - MAC. Mặc dù có nhiều phương pháp kỹ thuật có thể phân biệt trực khuẩn lao chim (M.avium) với các trực khuẩn lao nội tế bào (M.intracellulare) nhưng việc phân biệt các loài bằng các phương pháp thông thường gặp khó khăn và chúng thường được xem như một phức hợp (MAC); nói cách khác, nhóm vi sinh vật này nhìn chung có thể gọi là các trực khuẩn lao chim nội tế bào (Mycobacterium avium intracellulare -MAI). Các thăm dò bằng acid nucleic đặc hiệu có sẵn trên thương trường hiện nay cho phép phân biệt nhanh và thuận tiện giữa M.avium và M.intracellulare. Các vi sinh vật phổ biến này lưu hành đặc biệt ở phía đông nam Hoa Kỳ và hay phân lập được nhiều nhất trong số các trực khuẩn lao. Người ta có thể phân lập chúng từ đất, nước (kể cả nước máy), bụi nhà, thực phẩm và động vật MAC thuộc họ không có gen nhiễm sắc, nhưng một số chủng có ít sắc tố.

Phổi là vị trí quan trọng nhất của nhiễm trùng khu trú do MAC. Người ta cho rằng các loại khí dung là một cách thức quan trọng gây bệnh đường hô hấp mắc phải. Thường gặp vi khuẩn xâm nhập và gây nhiễm trùng ẩn. Khi phổi bị bệnh, bệnh cảnh lâm sàng thường giống lao phổi. Hoặc bệnh nhân có thể có mảng dưới màng phổi dạng khối ở vùng thấp, bị viêm phế quản hoặc thành khối đơn độc.

Các bệnh phổi cũ, bệnh của hệ liên võng nội mô, có thể bệnh chọn lọc về gen, tuổi cao là các yếu tố nguy cơ. Khi MAC được phân lập từ bệnh nhân bị bệnh phổi thì việc xác định chắc chắn vai trò gây

https://tieulun.hopto.org

bệnh của vi sinh vật trong qúa trình bệnh là quan trọng, vì các liệu pháp hóa học thường kết hợp với tỷ lệ bị mắc bệnh.

Người ta cũng đã miêu tả sự nhiễm bệnh qua da và cơ xương bao gồm cả viêm đốt xương sống như bệnh Pott. MAC là nguyên nhân chủ yếu gây viêm hạch cổ ở trẻ em Mỹ và đặc biệt hay gặp ở lứa tuổi 1 đến 5 tuổi. Bệnh hệ tiết niệu sinh dục, viêm màng não, loét dạ dày ruột, viêm mô mỡ dưới da, viêm màng ngoài tim và viêm tai xương chũm cũng đã được thông báo. Nhiễm trùng MAC tiến triển có thể xảy ra ở trẻ nhỏ và người lớn, chủ yếu kết hợp với bệnh có sẵn.

MAC trong bệnh AIDS. Có một mối liên quan chặt chẽ giữa nhiễm trực khuẩn lao chim phức hợp (MAC) tiến triển với AIDS. Nhiễm MAC được chẩn đoán ở 10 đến 30% người bệnh AIDS trước lúc tử vong và 50% khi mổ tử thi. Nhiễm MAC thường như nhau trong các nhóm (về tỉ lệ) có nguy cơ mắc bệnh AIDS khác nhau; yếu tố nguy cơ quan trọng nhất là khi có số lượng CD_4 dưới 100 tế bào/μl máu. Nhóm liên quan đến đường tiêu hóa gợi ý khả năng nhiễm bệnh qua đường miệng bởi nước bị ô nhiễm và bằng chứng thực nghiệm ủng hộ cho giả thuyết này đã thu được ở chuột xám. Tuy nhiên, mối liên quan giữa sự xâm nhập và tiến triển của nhiễm trùng hiện nay còn chưa được chắc chắn và việc xâm nhập qua đường hô hấp có vẻ báo trước bệnh tiến triển ở một số ca. Sức chứa vi khuẩn đặc biệt rất cao, lên tới 10^6 vi khuẩn/ml máu và 10^{10} vi khuẩn/gam mô. Đáp ứng viêm của tế bào, u hạt hay các loại khác thì không đáng kể. Người ta suy đoán rằng vỏ peptidoglycan fibrin của vi khuẩn MAC vừa bảo vệ vi khuẩn chúng khỏi hàng rào bảo vệ của vật chủ vừa tránh tác dụng của các chất trung gian gây viêm bằng cách bảo vệ sulfatide gây độc và yếu tố dây ở thành tế bào của vi khuẩn.

Thường gặp sốt, sút cân và giảm tế bào. Liên quan tới ruột non có thể gặp ỉa chảy và kém hấp thu. Mô học giống như bệnh Whipple; phương pháp nhuộm kháng acid cho thấy các đại thực bào tràn ngập trên lớp mỏng ruột kèm với các trực khuẩn mycobacterium ở các cơ quan khác. Các đại thực bào này có thể giống tế bào phong. Liên quan đến đại tràng có thể có đau bụng dữ dội. Thường gặp sự thâm nhiễm vào gan và có thể gây ra sự tăng các phosphatese kiềm trong huyết thanh một cách đáng kể. Các biểu hiện của gan lách to, dày thành ruột non và hạch to trên phim cắt lớp vi tính bụng gợi ý một nhiễm trùng MAC. Mặc dù các tổn thương trong phế quản kèm hẹp đường thở có thể có và vi khuẩn thường có mặt trong dịch tiết đường hô hấp ở bệnh nhân bị nhiễm, thật lạ là bệnh lý ở nhu mô phổi ít gặp. Chẩn đoán nhiễm MAC tiến triển dựa vào phân lập được vi khuẩn trong máu, tủy xương hay mô gan. Hệ thống nuôi cấy máu gây tác dụng giống tia xạ có thể khẳng định chẩn đoán ở phần lớn các bệnh nhân có bệnh tiến triển, và thăm dò bằng acid nucleic có thể dễ dàng phân loại đặc hiệu nhanh. Vi khuẩn MAC có thể tìm thấy trong máu sớm từ 5 đến 14 ngày. Phức hợp NAP (p.nitro-α-acetylamino-β-hydroxypropiophenone) ức chế chọn lọc các loài của phức hợp trực khuẩn lao trong khi nuôi cấy và sự tập trung của nó khi nuôi cấy máu gây tác dụng giống tia xạ có thể giúp xác định các dự đoán. Sinh thiết tủy xương, sinh thiết gan hay sinh thiết ruột cũng có thể giúp chẩn đoán nhiễm trùng MAC tiến triển. Nuôi cấy vi khuẩn MAC từ các mô này bằng phương pháp thông thường thường cần tới 4 tuần. Sự tồn tại của trực khuẩn kháng acid nặng trên một số ít mô hoặc trên tiêu bản kính phân có giá trị gợi ý cao. Người ta thông báo rằng xấp xỉ 1/3 bệnh nhân có các tiêu bản kháng acid của vỏ đệm. Người ta tìm thấy vi khuẩn MAC trong hạch lympho, mắt, tuyến ức, trung thất, màng ngoài tim, tụy tạng, tuyến thượng thận, thận, thực quản, cơ, não, khớp, xương và da của bệnh nhân bị nhiễm. Ở bệnh nhân bị AIDS thì khi đã được chẩn đoán nhiễm MAC tiến triển sẽ chỉ sống từ 4 đến 10 tháng nhưng điều trị sẽ làm giảm tỷ lệ mắc bệnh ở một số bệnh nhân và có thể sống sót.

Cả hai yếu tố vi khuẩn và vật chủ quyết định tới sự phát triển của nhiễm MAC tiến triển. Người ta phân lập được vi khuẩn lao chim (M.avium) từ 97% bệnh nhân mắc bệnh AIDS mà có nhiễm MAC trong khi trực khuẩn mycobacterium nội tế bào chiếm 40% trong số các nhiễm trùng MAC ở bệnh nhân không mắc AIDS. Hơn nữa, các chủng M.avium ở bệnh nhân mắc AIDS có thể chủ yếu là các dạng huyết thanh 1 hay 4 hoặc 8, sắc tố sản xuất; chứa các plasmid và có hình dạng đa hình dài chứa các đoạn có giới hạn (ký hiệu RFLP). Người ta đã chứng minh vi khuẩn MAC ức chế hỗn hợp lysosome và

https://tieulun.hopto.org

phagosome và ức chế đại thực bào sản xuất superoxide.

Mặc dù người ta không thấy sự khác biệt về khả năng của đại thực bào bình thường và đại thực bào bị nhiễm AIDS đối với hiện tượng thực bào và tiêu diệt vi khuẩn MAC nhưng các biểu hiện bệnh lý học đặc trưng của các đại thực bào chứa đầy các trực khuẩn kháng toan phù hợp với quan điểm cho rằng chức năng tế bào T bị suy giảm làm mất khả năng của đại thực bào của vật chủ đối với việc kiểm soát sự nhân lên của MAC. Sự phát triển của MAC bị ức chế bởi đại thực bào cùng nuôi cấy với tế bào T nhạy cảm và tế bào diệt tự nhiên. Các nghiên cứu gần đây cho thấy sự phát triển của MAC trong các đại thực bào cũng có thể biến đổi bởi các cytokine và các yếu tố huyết tương mà những yếu tố này bị suy giảm ở một số bệnh nhân AIDS.

Điều trị nhiễm MAC. Điều trị các nhiễm trùng này khó khăn và thường không mỹ mãn. Các vi khuẩn thường xuyên đề kháng với hầu hết các thuốc diệt trực khuẩn mycobacterium thông thường. Liệu pháp phối hợp nhiều thuốc đôi khi tỏ ra có tác dụng, có thể có tác dụng hiệp đồng rõ giữa các thuốc mà nếu dùng đơn độc sẽ tác dụng rất ít. Giá trị của các nghiên cứu về độ nhạy cảm in vitro còn đang tranh luận. Tuy nhiên cần thận trọng lựa chọn phác đồ điều trị phối hợp các kháng sinh nhạy cảm đơn độc. Đối với các bệnh phổi cần phải điều trị, Hội lồng ngực Mỹ khuyến cáo dùng isomiazid, rifampicin, ethambutol và bắt đầu bằng streptomycin. Các khuyến cáo này dựa trên các nghiên cứu lâm sàng có giới hạn nhưng cần có các kháng sinh mới và cần có những kinh nghiệm mới. Nếu có viêm hạch lympho cần cắt bỏ bằng ngoại khoa và đây cũng là phương pháp thay thế hợp lý đối với một số ít các nhiễm trùng khu trú khác.

Vì việc chứng minh tác dụng lâm sàng của liệu pháp kháng sinh ở nhiều bệnh nhân AIDS bị nhiễm MAC tiến triển gặp khó khăn, nên việc điều trị thường xuyên phải được theo dõi đối với những bệnh nhân có triệu chứng rõ. Các thuốc có thể có tác dụng là ethambutol, rifampin, rifabutin (ansamysin), ciprofloxacin, clofazimine, streptomycin, amikacin, clorithromycin, azithromycin, và sparfloxacin. Ethionamide và cycloserine có tác dụng với một số chủng MAC và có kết qủa đáng khích lệ ở một số thử nghiệm lâm sàng mới đây. Trong số các tính chất hấp dẫn của các thuốc này là khả năng tập trung trong các tế bào thực bào. Khi sử dụng phác đồ một thuốc, các macrolides mới dễ dàng bị kháng thuốc nhanh chóng. Điều này không ngạc nhiên khi có tràn ngập vi khuẩn ở bệnh nhân bị nhiễm và nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phối hợp các thuốc trong điều trị các nhiễm trùng mycobacterium. Quinolone mới sparfloxacin cũng tác dụng chống MAC in vitro, nhưng các nghiên cứu mới sắp tiến hành. Clarithomycin, sparfloxacin và đối với một ngoại lệ hiếm hơn là azithromycin làm chậm qúa trình nhân lên của MAC nội bào trong các đại thực bào trên in vitro phối hợp thêm ethambutol hoặc rifampin giúp tác dụng hiệp đồng. Các thuốc thăm dò khác như rifapentine, WIN 57273, thiacetazone và amikacin liposom đang được đánh giá.

Điều trị bệnh nhân có triệu chứng của nhiều loại MAC tiến triển có thể cải thiện chất lượng cuộc sống cho họ. Tới khi các nghiên cứu xác định được phác đồ điều trị tốt nhất, thì liệu pháp tấn công bằng một trong các macrolide mới kết hợp với 2 thuốc khác. Ví dụ nên dùng ethambutol và rifampin. Rifabutin (ansamycin) có tác dụng chống lại hầu hết các chủng M.avium đang được đánh giá để làm thuốc dự phòng ở bệnh nhân AIDS có dưới 200 tế bào $CD_4/\mu l$. Các kết qủa mới đây của các nghiên cứu này tỏ ra có nhiều hứa hẹn.Việc kết hợp các thuốc để dự phòng cũng đang được thăm dò.

Các vi khuẩn MAC khác. *M.avium paratuberculosis* các loại là tác nhân dịch tễ học của bệnh Johne ở động vật nhai lại. Nó phụ thuộc vào mycobactin là yếu tố gắn sắt đối với qúa trình phát triển in vitro. Một trực khuẩn mycobacterium phụ thuộc mycobactin giống M.avium paratuberculosis các loại đã được phân lập từ đoạn cuối hồi tràng ở một số ít bệnh nhân Grohn, nhưng ý nghĩa của phát hiện này còn đang tranh luận sôi nổi.

MYCOBACTERIUM FORTUITUM/CHELONAE VÀ CÁC LOẠI PHÁT TRIỂN NHANH KHÁC. Đặc tính phân biệt của các vi khuẩn kháng acid là tính phát triển nhanh của chúng. Qúa trình phát triển ban đầu có thể kéo dài từ 1 đến 5 tuần nhưng các bước nuôi cấy tiếp theo thường kéo dài trong vòng 1 đến 3 ngày. Phân tích chuỗi ARN giúp phân

https://tieulun.hopto.org

biệt các trực khuẩn mycobacteria phát triển chậm hơn, các vi khuẩn gram dương không sinh sắc tố này dễ dàng nuôi cấy trên hầu hết các môi trường nuôi cấy và có thể nhầm lẫn với hình dạng vi khuẩn bạch hầu. Không giống với các vi khuẩn mycobacteria khác, chúng không thể nhuộm với auramine-rhodamine dùng trong kính hiển vi huỳnh quang. Mặc dù sự lan tràn về mặt địa lý, các vi khuẩn này rất hay phân lập được ở miền Nam Hoa Kỳ từ Georgia tới Texas.

M.fortuitum và M.chelonae chiếm tới trên 95% các nhiễm trùng đã được báo cáo do các loại phát triển nhanh. Các nhiễm trùng hiếm gặp đã được báo cáo do các trực khuẩn mycobacteria phát triển nhanh khác như *M.smegmatis, M.thermoresistibile, M.flavesceus* và *M.neoaurum.* M.smegmatis có thể thuộc hệ vi khuẩn đường sinh dục tiết niệu bình thường và đôi khi làm những tiêu bản kháng acid dương tính giả trong nước tiểu.

M.fortuitum thường liên quan với nhiễm trùng da và mô mềm sau chấn thương và sau phẫu thuật. Hầu hết các nhiễm trùng phổi và bệnh tiến triển là có sự đóng góp của M.chelonae. Ba biến thể sinh học của M.fortuitum và 3 nhóm nhỏ của M.chelonae đã được mô tả, nhưng việc định nhóm không cần thiết cho mục đích lâm sàng. Vì chúng lan tràn trong tự nhiên và trong môi trường bệnh viện và đề kháng cao với các kháng sinh, chất diệt khuẩn và các chất sát trùng, các vi khuẩn phát triển nhanh là nguyên nhân gây bệnh trong bệnh viện quan trọng. Sự ô nhiễm các dụng cụ, dịch hay nước trong bệnh viện cũng có thể dẫn tới các vụ dịch giả tạo, hầu hết các nhiễm trùng da do sự can thiệp của vỏ bọc và vết thương hoặc sự biến đổi của các mô mềm. Phẫu thuật, chấn thương do tai nạn, hoặc tiêm truyền là các yếu tố nguy cơ quan trọng. Nhiễm trùng da có thể gây nên các apxe sinh mủ, loét mạn tính, hoặc các tổn thương nấm. Mặc dù phản ứng hoạt mạn tính kèm bã đậu hóa có thể có nhưng qúa trình sinh bệnh học điển hình mưng mủ với hình thái apxe nhỏ, và các vi khuẩn giống bạch hầu có thể quan sát thấy khi nhuộm gram. Trái với các bệnh nhân nhiễm trùng phổi do các trực khuẩn mycobacteria không phải lao khác, hầu hết các bệnh nhân nhiễm trùng phổi do M.cholonae hoặc M.fortuitum không có các bệnh phổi có sẵn. Phần lớn các bệnh nhân là nữ giới trên 50 tuổi. Ít gặp hang ở phổi hơn trong các nhiễm trùng phổi do các trực khuẩn mycobacteria khác. Các biểu hiện lâm sàng khác đã thông báo gồm nhiễm trùng xương và khớp, viêm tai giữa, nhiễm trùng ống thông mạch máu hay màng bụng, nhiễm trùng chỗ nối tắt, viêm hạch lympho, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng vùng mặt hoặc trong miệng, viêm màng ngoài tim, viêm trung thất, viêm gan, nhiễm trùng dạ dày ruột, viêm tiền liệt tuyến, viêm màng não, và viêm nội tâm mạc liên quan đến van lợn, van nhân tạo hoặc van tự nhiên. Bệnh lý ở hệ tạo huyết ít gặp và ảnh hưởng trước tiên ở những vật chủ có hệ thống bảo vệ suy giảm. Nhiễm trùng sau phẫu thuật tim, lồng ngực, tạo hình vú, tạo hình khớp, phẫu thuật mắt và thẩm phân máu.

Cắt lọc vết thương thích hợp và dẫn lưu để loại bỏ các dị vật được chỉ định khi có thể. Nhiều vi khuẩn loại này đề kháng cao với các kháng sinh, nhưng các test về độ nhạy cảm kháng sinh được chỉ định vì liệu pháp hóa học thích hợp có thể tin cậy hơn trong các nhiễm trùng do các mycobacteria không phải lao khác. M.chelonae có xu hướng kháng thuốc nhiều hơn M.fortuitum nhưng nhìn chung vẫn nhậy cảm với cefoxitin và amikacin. Các thuốc khác đôi khi có ích trong điều trị các nhiễm trùng do các mycobacteria phát triển nhanh gồm erythromycin, doxycycline, minocycline, ciprofloxacin, ofloxacin, ethionamide, tobramycin, imipenem, sulfonamide và rifabutin. Ít gặp thất bại và thường thời gian kéo dài (12 đến 16 tuần). Clarithromycin và các macrolide mới khác có tác dụng in vitro, và các báo cáo kỳ diệu ban đầu về lâm sàng đang cho nhiều hứa hẹn.

MYCOBACTERIUM HAEMOPHILUM. Vi khuẩn này là một mycobacteria rất nhạy cảm, phát triển chậm, không sắc tố, đòi hỏi hemin (yếu tố X) hoặc citrate amoniac sắt để phát triển in vitro. Sự phát triển tốt nhất xảy ra ở 30°C trong 10% CO_2. M.haemophilum chủ yếu liên quan với các tổn thương da dạng nốt mạn tính ở chi, thường gặp nhất ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch (như AIDS, bệnh u lympho, bệnh nhân ghép tạng). Tổn thương da có thể loét. Viêm khớp, viêm bao gân, viêm tủy xương và đôi khi viêm hạch bạch huyết cũng đã được thông báo. Một vài chủng phân lập được nhạy cảm với rifampin, rifabutin, PAS (para aminosalicylate) ciprofloxacin, cycloserine, kanamycin, minocycline,

https://tieulun.hopto.org

doxycycline, và trimethoprim - sufamethoxazole. Thủ thuật cắt bỏ ngoại khoa có ích trong một số trường hợp.

MYCOBACTERIUM KANSASII. M. Kansasii gần như luôn sinh sắc tố nhỏ ánh sáng, phát triển chậm ở 37°C và xuất hiện đặc trưng là dải ngang nhô lên dài và dày trên tiêu bản kháng acid. Nhiễm trùng hay gặp nhất ở miền trung Hoa Kỳ, Nhật, Anh và xứ Wales; hầu hết bệnh nhân ở Hoa Kỳ có nguồn gốc ở Louisiana, Texas, California, Illinois, hoặc Florida. Nguyên nhân mà sự khác nhau về địa lý chưa được biết nhưng có thể liên quan đến đặc điểm sinh thái học của các vi khuẩn này.

M.Kansasii đã được phân lập từ máy nước và các nguồn nước tự nhiên cũng như từ gia súc và lợn. Người ta không thấy lây truyền từ người sang người. Tỷ lệ mới mắc của nhiễm trùng cao nhất trong những đàn ông da trắng.

Biểu hiện hay gặp nhất trong nhiễm trùng loại này là bệnh phổi và hình ảnh lâm sàng tương tự với lao phổi, mặc dù các dấu hiệu và triệu chứng thường nhẹ. Các bệnh bụi phổi và bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn (COPD) là những điều kiện quan trọng dễ mắc bệnh. Trên phim X quang thường có các hang thành mỏng kèm phản ứng viêm tối thiểu. Tràn dịch màng phổi hiếm gặp, nếu không điều trị, sẽ có những diễn biến bất thường khác tiến triển từ từ. Cũng như các trực khuẩn mycobacteria không phải lao khác, M.kansasii không nhất thiết biểu hiện thành bệnh; 25-50% nuôi cấy đờm dương tính được cho là biểu hiện của bệnh lan tràn.

Các triệu chứng ở da và mô mềm có thể giống hệt nhiễm M.marinum. Người ta đã thông báo có thể nhiễm trùng ở đường sinh dục tiết niệu, viêm màng ngoài tim, viêm hạch lympho, viêm tủy xương và viêm bao gân. Ngày nay người ta thấy bệnh trở nên phổ biến là các biểu hiện quan trọng của nhiễm trùng M.kansasii. Sự lan tràn của bệnh đến hệ tạo máu có liên quan với bệnh bạch cầu tế bào lông các bệnh ác tính, AIDS và ghép thận và ghép tủy xương. Sốt và các dấu hiệu, các triệu chứng của hệ thống nhiều cơ quan có thể gặp. Trong nhiễm trùng phổ biến này người ta cũng gặp giảm huyết cầu toàn thể.

Các bệnh khu trú do M.Kansasii đáp ứng tốt với điều trị. Rifampin tỏ ra là thuốc có hiệu qủa nhất và cần được sử dụng khi điều trị tấn công. Ethambutol và Isoniazid thường là các thuốc khác được dùng. Các chủng điển hình chứng minh mức đề kháng thấp với isoniazid và streptomycin, nhưng xấp xỉ 95% bệnh nhân đáp ứng với thời gian điều trị từ 15 đến 18 tháng dùng isoniazid, rifampin, và ethambutol. Việc thêm ethambutol quan trọng vì hiện tượng rifampin đề kháng mắc phải làm cho điều trị trở nên rất phức tạp. Các thuốc có tác dụng tạm thời khác gồm sulfonamide, ciprofloxacin, ofloxacin, ethionamid, cycloserine, erythromycin, rifabactin, amikacin và minocycline. Đôi khi phẫu thuật có tác dụng tối nhưng ít cần thiết.

MYCOBACTERIUM MARINUM. Vi khuẩn này, được biết rõ ràng là M.balnei, sinh sắc tố nhỏ ánh sáng, sống ở nước muối và nước sạch, phát triển tốt nhất 30°C và là nguyên nhân gây bệnh ở cá. Nhiễm trùng ở người thường liên quan với một số hoạt động dưới nước như làm việc trong các bể cá hoặc bơi lội. M.marinum thường gặp dọc bờ biển Gulf của Hoa Kỳ. Vi khuẩn xâm nhập qua da mỏng và cơ thể tạo dạng nốt, chúng có thể đi dọc theo hệ bạch huyết kiểu gợi ý bệnh nấm sporothrix schenckii, gây ra các tổn thương mụn cơm hoặc hiếm gặp hơn là loét. Sinh bệnh học bao gồm một tổn thương u hạt mà không có bã đậu hóa - vì thế được gọi là u hạt của bể cá hoặc bể bơi. Trên tiêu bản kháng toan; M.marinum là vi khuẩn tương đối dài, thường có thanh ngang (sọc ngang) nhưng các tiêu bản đầu tiên cho thấy các vi khuẩn chỉ gặp ở một số ít bệnh nhân.

Thường nhiễm trùng liên quan với test thử tuberculin dương tính tương ứng với kháng nguyên của trực khuẩn lao. Chẩn đoán phân biệt gồm bệnh nấm sporothrix schenckii và các nhiễm trùng trực khuẩn mycobacteria khác, cần nuôi cấy thích hợp ở nhiệt độ 28 - 32°C ở thời kỳ ủ bệnh, giống như các trực khuẩn mycobacteria khác gây bệnh lý ngoài da (ví dụ M.haemophilum, M.ulcerans) hiện tượng N.marinum bị bất hoạt ở nhiệt độ 37°C giải thích sự hạn chế của nó đối với các mô ở nông

Nhiễm trùng ở bao gân, xương và hoạt dịch đã được mô tả ở những chấn thương xuyên thấu. Người ta cũng đã thông báo một trường hợp bất thường có liên quan đến mắt và một trường hợp có lẽ liên quan đến phủ tạng. Các tổn thương loét ngoài da giống trong trường hợp do M.ulcerans, cũng như các tổn

https://tieulun.hopto.org

thương da lan tỏa, đã được thông báo ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Các tổn thương nhỏ có thể ngẫu nhiên xử lý được. Các vi khuẩn thường nhạy cảm in vitro với rifampin và ethambutol, và các thuốc này chữa khỏi được.

Các Tetracycline, đặc biệt minocycline và trimethoprim - sulfamethoxazole cũng được dùng và có kết qủa tốt. Tiêm steroid trước và các vị trí nhiễm trùng sẽ làm cho tiên lượng bệnh không tốt. Đôi khi cần đến cắt lọc ngoại khoa.

MYCOBACTERIUM SCROFULACEUM. Trực khuẩn này tạo sắc tố vàng da cam thậm chí trong tối, là loại sinh sắc tố bắt buộc, là nguyên nhân gây viêm hạch bạch huyết ở trẻ em. Phân lập ở ngoại cảnh từ đất, nước, sữa tươi và sò. Ở Hoa Kỳ, tỉ lệ mắc M.scrofulaceum tỏ ra có giảm đi. Các hạch dưới hàm dưới bị liên quan là điển hình, trái lại trực khuẩn lao thường ở amidan, ở phía trước cổ và ở trên đòn. Chẩn đoán xác định cần nuôi cấy và điều trị cần kết hợp cả cắt bỏ các hạch và chọc xoang nếu có. Có một ít báo cáo về bệnh phổi, nhiễm trùng xương, mô mềm, viêm kết mạc, viêm màng não, và viêm gan. Bệnh lan truyền thường liên quan đến các bệnh có sẵn. Phẫu thuật vẫn là phương pháp chính. M.scrofulaceum kháng điển hình với nhiều thuốc in vitro và cần sử dụng các phác đồ phối hợp nhiều thuốc. Một vài chủng nhạy cảm với Isoniazid, rifampin, streptomycin, cycloserine, các sulfonamide, erythromycin, ethambutol, hoặc ethionamide.

MYCOBACTERIUM SZULGAI. Ở 37°C, vi khuẩn này sinh sắc tố bắt buộc và có thể nhầm với ô nhiễm nước máy nhiều hơn; ở 25°C nó sinh sắc tố nhờ ánh sáng. Vi khuẩn được phân lập từ ốc sên và cá vùng nhiệt đới. Ở mức chuỗi ARN thì hơn 99% M.szulgai giống với M.malmoense. Ban đầu M.szulgai được nhận biết như một tác nhân gây bệnh hiếm gặp gây bệnh tương tự trực khuẩn lao người. Người ta đã thông báo có biểu hiện viêm bao hoạt dịch, viêm hạch bạch huyết, viêm bao gân, tổn thương da, cốt tủy viêm và bệnh lan tràn. Nhiều chủng phân lập được nhậy cảm với rifampin và ethionamide. Isoniazid, ethambutol, streptomycin, erythromycin, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, cefoxitin, và amikacin, cũng có thể tác dụng. Giống như các nhiễm trùng do trực khuẩn mycobacteria khác, cần kết hợp nhiều thuốc. Có thể cần phẫu thuật khi cần thiết.

MYCOBACTERIUM ULCERANS. M.ulcerans là tác nhân gây loét Buruli hoặc loét Bairnsdale có gây dịch. Nó không có sắc tố, chỉ phát triển ở 30° đến 33°C. Các khuẩn lạc cần 6 đến 12 tuần mới mọc, tiêm truyền qua bàn chân của chuột có khả năng phân lập cao hơn.

Bệnh của vùng nhiệt đới, tập trung ở Australia và châu Phi; trọng điểm ở Malaysia, Papua Tân Guinea. Guyana và Mexico cũng có. Có thể phân lập vi khuẩn từ cỏ và người ta tin là chúng có thể xâm nhập qua da khi cắt cỏ. Biểu hiện nhiễm trùng đầu tiên do M.ulcerans là nốt nhỏ không đau về sau phát triển thành loét rộng dạng u hạt thường ở phần duỗi của chi. Nét đặc trưng là loét sâu trên nền hoại tử và bờ không rõ. Tổn thương vệ tinh (tức ở xung quanh) có thể có. Độc tố vi khuẩn sinh ra để ngăn chặn đáp ứng của vật chủ có thể phá hủy mô bệnh nhân không biểu hiện triệu chứng thực thể. Việc cắt bỏ rộng bằng ngoại khoa kèm ghép da có thể chữa khỏi; không có số liệu rõ ràng nào chú trọng đến liệu pháp hóa học.

Dapsone và streptomycin hoặc không kèm ethambutol có thể dùng trong điều trị phối hợp. Isoniazid, trimethoprime-sulfamethoxazole, rifampin, oxytetracycline, minocycline, và clofazimine cũng có thể có tác dụng, nhưng thất bại điều trị đã được thông báo mặc dù in vitro, thuốc có nhạy cảm.

MYCOBACTERIUM XENOPI. M.xepopi sinh sắc tố bắt buộc phát triển chậm. Mặc dù trực khuẩn mycobacteria lần đầu tiên phân lập từ cóc, nhưng chim là vật chứa quan trọng trong tự nhiên. Ổ bệnh về địa lý với tỷ lệ phân lập tăng lên đã được mô tả ở Ontario, miền đông nam nước Anh và Scandinavia. Mặc dù M.xenopi có thể phát triển trong nước nóng hoặc lạnh nhưng nó phát triển tốt nhất ở 42°C và một số chủng chỉ phát triển ở 42-45°C. Một số trường hợp đã xảy ra có liên quan đến máy bơm nước nóng bị ô nhiễm. M.xenopi ít gây bệnh phổi giống lao ở người, thường liên quan với các bệnh có sẵn. Bệnh lý hang hóa rất hay gặp. Bệnh lý ngoài phổi hiếm gặp, nhưng người ta đã mô tả các chủng phân lập được từ khớp giả, đường xoang, mào tinh hoàn, xương và hạch lympho. Ngày càng có nhiều báo cáo về bệnh lan tràn; đáng kể ở bệnh nhân bị AIDS. Không giống một số các trực khuẩn mycobacteria không phải lao, nó nhạy cảm với hầu hết các thuốc kháng lao in vitro, nhưng một

https://tieulun.hopto.org

vài nhiễm trùng phổi không đáp ứng đối với kháng sinh. Các thuốc có tác dụng giúp ethambutol, izoniazid, rifampin, streptomycin, ethionamide, cycloserine và ciprofloxacin; một vài chủng phân lập nhạy với vancomycin, cefuroxine và erythromycin.

CÁC MYCOBACTERIA KHÁC. *M.asiaticum* sinh sắc tố nhỏ ánh sáng, lần đầu tiên phân lập được ở khỉ. Nó là nguyên nhân hiếm gặp của bệnh phổi, bệnh tương tự như lao phổi nhưng phần lớn gặp ở những người có bệnh phổi cũ. Báo cáo đầu tiên về bệnh lý ở người do M.asiaticum bắt nguồn từ Úc, và ở Hoa Kỳ, vi khuẩn ít phân lập được. Các thuốc để điều trị gồm isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide, capreomycin, PAS, streptomycin. Một số chủng phân lập được thông báo có nhạy cảm in vitro với cycloserine, kanamycin, và ciprofloxacin, mặc dù vậy M.asiaticum tỏ ra ít nhạy cảm với các fluoroquinolone hơn mycobacteria không phải lao khác.

M.malmoense không có sắc tố, ít ưa khí và phát triển chậm. Nó mọc rất yếu trên môi trường nuôi cấy mycobacteria thông thường; dễ dàng phân lập ở điều kiện pH 6-6,5 và pyruvate natri 0,4% thay thế cho glycerol. Có thể nhầm lẫn giữa vi khuẩn này với các loài *M.terrae* hoặc *M.gastri* không gây bệnh về mặt vi sinh học. Mặc dù ít phân lập được ở Hoa Kỳ nhưng M.malmoense đã được thông báo là nguyên nhân gây bệnh phổi mạn tính ở Scandinava, Thụy Sĩ, Đức, Bỉ và Anh quốc. Các ca viêm hạch bạch huyết và bệnh lan tỏa ở bệnh nhân AIDS hoặc bị bệnh bạch cầu đã được mô tả. Một vài chủng nhạy cảm với ethambutol, ethionamide, kanamycin, cycloserine và ethiomycin nhưng in vitro tính nhạy không có mối liên quan chặt chẽ với kết qủa lâm sàng. Người ta khuyên nên kéo dài thời gian điều trị dài hơn hoặc bằng 18 tháng và ở một số khu vực bệnh lý cần phẫu thuật cắt bỏ đối với một số bệnh nhân.

M.Shimoidei lần đầu được thông báo ở Nhật. Nó không có sắc tố và có thể nhầm với các loài M.terrae không gây bệnh. M.Shimoidei có liên quan với bệnh phổi có hang nhưng rất ít nhiễm trùng đã được thông báo. Nhiều chủng phân lập nhạy cảm với ciprofloxacin, nhưng có thể kháng với isoniazid và rifampin.

Giống như M.asiaticum, *M.simiae* phân lập đầu tiên từ khỉ. M.simiae sinh sắc tố nhỏ ánh sáng yếu, có thể tương tự như MAC trên nuôi cấy nếu không sinh đủ sắc tố. 2/3 loài có niacin, một đặc điểm để phân biệt chúng với các mycobacteria không phải lao khác. Người ta đã thông báo một nhóm ở M.simiae phân lập được ở Israel, tây nam Hoa Kỳ. Một vài nhóm có liên quan đến nguồn nước. Nhiều M.simiae phân lập được không gây bệnh nhưng người ta đã mô tả có nhiễm trùng phổi, xương, thận và màng bụng. Một số ít nhiễm trùng ở bệnh nhân AIDS được thông báo. In vitro, vi khuẩn đề kháng cao với các thuốc kháng lao và nhạy cảm điển hình chỉ với ethionamide và cycloserine.

Một vài loài mycobacteria ngoại cảnh khác có liên quan nhưng chưa có bằng chứng cụ thể về nguyên nhân gây bệnh ở người. *M.gastri* là vi khuẩn không sinh sắc tố tìm thấy ở đất, nước và liên quan đến thẩm phân màng bụng và nhiễm trùng phổi.

M.gordonae là một chủng ngoại cảnh rất hay gặp tìm thấy trong kem, nước máy, và bề mặt nước. Nó sinh sắc tố bắt buộc và nghi ngờ hoặc có khả năng gây bệnh rất thấp. Dễ dàng nhận biết nhanh vi khuẩn bằng thử nghiệm acid nucleic. Người ta đã mô tả các thuốc thử trong phòng thí nghiệm bị nhiễm vi khuẩn và gây "vụ dịch giả tạo". Có thể có nhiễm trùng phổi, xương, màng bụng, hệ sinh dục-tiết niệu, van tim nhân tạo, da, các vị trí nối tắt mạch máu, mắt và nhiễm trùng lan tỏa. Vì nó phổ biến trong môi trường và ít gây bệnh, tuy vậy, mỗi nhiễm trùng có vẻ do M.gordone cần được xem xét thận trọng và nghi ngờ tới.

M.nonchromogenicum là một mycobacteria không sinh sắc tố đã được thông báo có liên quan với bệnh phổi. Các vi khuẩn phức hợp *M.terrae-M.triviale* là các sinh vật không sinh sắc tố cư trú ở đất và nước, chúng đôi khi có liên quan đến các nhiễm trùng phổi, xương, ruột và nhiễm trùng lan tỏa. Cuối cùng vào năm 1988, một trực khuẩn kháng toan chưa từng được biết đến đã được thông báo là nguyên nhân tử vong của nhiễm trùng lan tràn ở một bệnh nhân AIDS ở Thụy Sĩ. Vi khuẩn không thể nuôi cấy trên môi trường nhân tạo trừ trường hợp được nhân lên ở chuột trụi lông. Các phân tích dưới kính hiển vi điện tử và sắc ký gợi ý vi khuẩn đó là một trực khuẩn Mycobacteria. Mới đây hơn nữa, người ta đã nuôi cấy thành công vi khuẩn từ các bệnh nhân bị AIDS khác và xác định đó là *M.genavense.*

https://tieulun.hopto.org

Mục 8. Các bệnh do xoắn khuẩn

60. BỆNH GIANG MAI

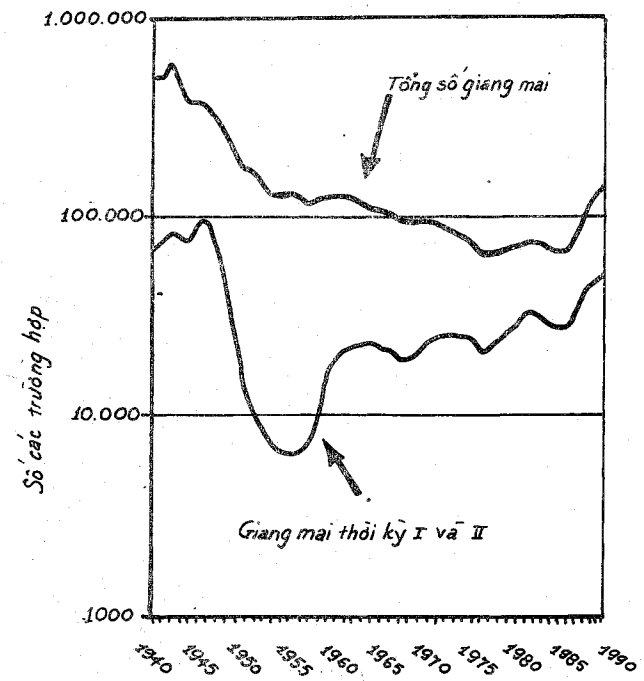
ĐỊNH NGHĨA. Giang mai là một bệnh hệ thống mạn tính do *Treponema pallidum* phân loài *pallidum* gây ra, thông thường lây truyền theo đường sinh dục, và có đặc điểm là diễn biến với những thời kỳ bệnh cấp xen kẽ với những thời kỳ bệnh ẩn. Sau một thời kỳ nung bệnh trung bình 3 tuần lễ xuất hiện một tổn thương tiên phát và thường có kèm theo nổi hạch khu vực; một giai đoạn nhiễm khuẩn huyết thứ phát có kèm theo những tổn thương niêm mạc-da lan rộng và tình hình nổi hạch lan rộng, tiếp theo đó là một thời kỳ nhiễm khuẩn tiền ẩn lâm sàng kéo dài nhiều năm. Ở một phần ba số bệnh nhân không được điều trị, giai đoạn ba có đặc điểm là những tổn thương hủy hoại dần dần về niêm mạc-da, về cơ-xương hoặc về nhu mô, viêm động mạch chủ, hoặc bệnh hệ thần kinh trung ương thể triệu chứng.

NGUYÊN NHÂN. *Treponema pallidum* được Schaudinn và Hoffman phát hiện ở bệnh phẩm giang mai năm 1905. *Treponema pallidum* là một trong nhiều loại vi sinh vật hình vòng xoắn di chuyển bằng cách xoay mình quanh trục dọc của thân nó. Họ xoắn khuẩn gồm có 3 dòng gây bệnh cho người và một số động vật khác: dòng *Leptospira* gây bệnh *Léptospiros* của người; dòng *Borrelia* bao gồm *B.recurrentis*và *B.vincentii* gây ra các bệnh tương ứng sốt hồi quy và viêm họng Vincent và B.burgdorferi, tác nhân gây ra bệnh Lyme; và dòng *Treponema*, gây các bệnh được gọi là bệnh xoắn khuẩn treponema. *Treponema* bao gồm phân loài pallidum (do đó gọi là T.pallidum) gây ra bệnh giang mai hoa liễu; *T.pallidum* phân loài *pertenue* gây ra bệnh ghẻ cóc;*T.pallidum* phân loài *endemicum* gây ra bệnh giang mai lưu hành hoặc bejel; *T.carateum*, gây ra bệnh pinta và *T.paraluicuniculi* gây ra bệnh giang mai thỏ. Những phân loài *Treponema* khác được tìm thấy ở miệng người, ở niêm mạc bộ phận sinh dục, và ở đường dạ dầy ruột mà không tỏ ra có vai trò gây bệnh. Xem trên kính hiển vi nền tối chúng làm cho nhầm tưởng là *T.pallidum*. Mới đây Riviere và cộng sự đã mô tả một treponeme mới ở miệng. Vật thể có liên quan rất chặt chẽ về tính chất kháng nguyên với *T.pallidum* và có mối quan hệ ý nghĩa với bệnh nha chu viêm và bệnh viêm lợi loét hoại tử. Trong các bệnh lợi này vai trò gây bệnh của chúng chưa được biết.

T.pallidum là một cơ thể mảnh mai, yếu ớt có 6 đến 14 vòng xoắn và đuôi nhọn, tổng chiều dài là 6 đến 15μm và bề dày là 0,2μm. Tương bào được bao bọc bằng một màng bào tương 3 lớp, màng này lại được bao quanh bằng một lớp peptidoglycan mảnh mai tạo cho cấu trúc của nó được phần nào cứng cáp. Màng ngoài cùng giàu chất lipid và chứa tương đối ít chất protein màng tinh nguyên. Sáu sợi roi nội bào quấn xung quanh thân tế bào ở trong khoảng không gian nằm giữa thành tế bào và màng ngoài cùng và có thể là những yếu tố co giãn giúp cho nó chuyển động. Trong 4 con Treponem gây bệnh chưa con nào nuôi cấy được về số lượng ở ống nghiệm (in vitro) và giữa chúng chưa phát hiện ra được những sự khác biệt nào đáng tin cậy về mặt hình thái học, huyết thanh học hoặc về tính chất chuyển hóa. Chúng được phân biệt chủ yếu là theo hội chứng lâm sàng mà chúng gây ra. Vật chủ tự nhiên độc nhất được biết đến của *T. pallidum*là con người. Nhiều động vật có vú có thể bị lây nhiễm *T.pallidum*, nhưng chỉ có con người,loài khỉ cao cấp, và một số ít động vật labô mới bị các tổn thương của giang mai phát triển một cách đều đặn. Các chủng độc lực của T.pallidum được lưu giữ ở con thỏ.

DỊCH TỄ HỌC. Hầu hết các trường hợp mắc phải giang mai đều do tiếp xúc bằng đường sinh dục với các tổn thương có nhiễm trùng (như là săng, chỗ

https://tieulun.hopto.org



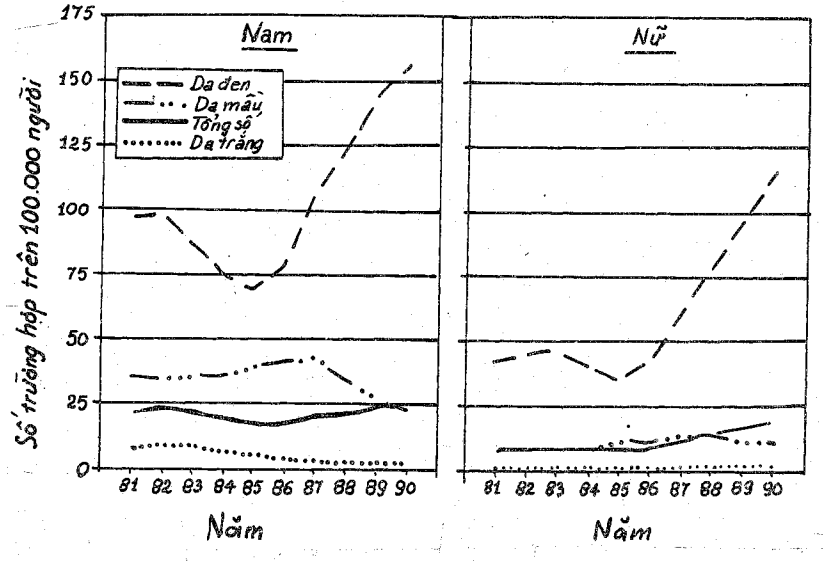
Hình 60-1. Số lượng trường hợp về tổng số mắc giang mai và số mắc giang mai kỳ I và kỳ II được ghi nhận hàng năm ở Hoa Kỳ, 1940-1990 (của các trung tâm phòng chống bệnh tật).

màng nhầy bị sây sát, ban da, hoặc condylom phẳng. Những phương thức lây truyền ít phổ biến hơn gồm có sự tiếp xúc không theo sinh dục của cá nhân và nhiễm trùng trong tử cung hoặc tiếp theo sau truyền máu.

Tổng số ca mắc giang mai ghi nhận hàng năm ở Hoa Kỳ (hình 60-1) giảmg xuống rõ rệt từ 575.593 năm 1943 đến mức thấp là 64.621 năm 1977, một mức giảm 88 phần trăm, nhưng sau đó lại tăng lên đến 134.255 năm 1990, với một mức tăng 97 phần trăm từ 1986 tới 1990. Số lượng những trường hợp mới nhiễm giang mai đạt tới đỉnh cao năm 1947 và sau đó tụt xuống tới quãng 6000 năm 1956; từ đó đã có một sự gia tăng khá đều đặn về lây nhiễm giang mai với ba thời kỳ nổi bật lên về tăng nhanh: 10.000 trường hợp mới mắc nhiều hơn ở năm 1960 so với năm 1956; 13.000 trường hợp mới mắc nhiều hơn ở năm 1987 so với năm 1979; và từ 1986 đến hết 1990, có một sự gia tăng 22.340 ca mới mắc trong vòng 4 năm. Năm 1990 có 50.323 trường hợp được ghi nhận về giang mai thời kỳ I và thời kỳ II và 55.132 trường hợp giang mai tiềm ẩn sớm; số lượng trường hợp chưa chẩn đoán phát hiện được ước lượng là lớn hơn nhiều.

Những loại cư dân có nguy cơ cao nhất mắc bệnh giang mai đã thay đổi. Giữa 1977 và 1982, gần một nửa số bệnh nhân mới mắc giang mai là những người luyến ái đồng giới và khác giới tính. Do dịch AIDS gây ra sự biến đổi biện pháp thực hành tình dục cho nên tỷ lệ bệnh nhân mắc giang mai sớm ở những người luyến ái đồng giới và khác giới tính đã giảm với mức độ lớn. Dịch bệnh giang mai hiện hành xảy ra chủ yếu ở những đàn ông và đàn bà luyến ái khác giới người da đen, đa số ở vùng đô thị. Trong một số thành phố, bệnh giang mai lây nhiễm có mối quan hệ ý nghĩa với sự trao đổi tình dục lấy "crack" cocain.

https://tieulun.hopto.org



Hình 60-2. Tỷ lệ giang mai kỳ I và kỳ II ở đàn ông và đàn bà tại Hòa Kỳ, theo nguồn gốc mầu da năm 1981-1990 (tài liệu của các trung tâm phòng chống bệnh tật).

Đỉnh cao của chỉ số giang mai nằm vào lứa tuổi 15 đến 34. Mặc dầu chỉ số ghi nhận về giang mai ở người da đen và da mầu cao hơn ở người da trắng, và ở thành thị cao hơn ở nông thôn, song những sự khác biệt này một phần phản ánh tình hình nhiều thành viên của các nhóm thiểu số ở đô thị được điều trị ở các bệnh viện công cộng, ở đó sự đăng ký bệnh được đầy đủ hơn. Tỉ lệ người mới mắc giang mai cao nhất ở các trung tâm đô thị lớn, bao gồm thành phố New York, những vùng của Florida và Texas, Los Angeles, và quận Columbia.

Chỉ số giang mai bẩm sinh gần như song song với chỉ số giang mai của phụ nữ. Số lượng trường hợp đã ghi nhận về giang mai bẩm sinh ở trẻ em ≤ 1 tuổi thấp nhất (107 trường hợp) vào năm 1978, lúc đó bệnh giang mai lây nhiễm xảy ra nhiều nhất ở đàn ông luyến ái đồng giới và khác giới. Sự gia tăng bị thảm giang mai kỳ I và kỳ II ở phụ nữ từ 1986 đến 1990 đã gây ra một sự gia tăng tương xứng về số trẻ sinh ra có giang mai bẩm sinh, với 2.899 trẻ năm 1990. Tuy nhiên cần phải lưu ý rằng định nghĩa về giang mai bẩm sinh đã được mở rộng năm 1989 và hiện nay bao gồm toàn bộ trẻ em còn sống hoặc chết lúc đẻ từ những người phụ nữ cho tới khi đẻ chưa được điều trị hoặc được chữa trị chưa đầy đủ về bệnh giang mai.

Quãng một trong hai cá nhân những người có tiếp xúc về sinh dục với giang mai trở nên bị nhiễm bệnh. Nhiều người tiếp xúc theo đường sinh dục khi được khám bệnh lần đầu đã có các biểu hiện bệnh giang mai phát triển, và quãng 30 phần trăm những người tiếp xúc bề ngoài có vẻ không bị lây nhiễm mà được thăm khám trong vòng 30 ngày kể từ khi tiếp xúc thì đang ở giai đoạn nung bệnh và sẽ bị bệnh giang mai lây nhiễm phát triển nếu không được điều trị. Do đó, việc xác nhận và việc điều trị "phòng dịch" đối với mọi người mới tiếp xúc theo đường sinh dục đã trở thành một biểu hiện quan trọng của việc phòng chống bệnh giang mai. Đối với các đối tác tiếp xúc tình dục với giang mai trong năm 1991, Trung tâm kiểm soát bệnh tật ước tính rằng quãng 0,2 có thể bệnh giang mai chưa được chữa trị trước phát triển và được nhận điều trị, và rằng 0,5 có tiếp xúc bệnh nhưng âm tính huyết thanh và được nhận điều trị dự phòng. Việc cũng quan trọng là xác định được những người bị lây nhiễm bằng test huyết

https://tieulun.hopto.org

thanh ở những phụ nữ mang thai, những người vào bệnh viện, những người khám tuyển làm nhiệm vụ quân sự, những người đến khám bệnh ở các phòng thăm bệnh của thầy thuốc. Đáng bàn cãi hơn nữa là vấn đề luật pháp và các quy định yêu cầu công tác kiểm tra thường quy bằng test huyết thanh tìm giang mai trước khi cưới, trong đó kết qủa chắc là thấp, mặc dầu số liệu quốc gia về việc này không có sẵn.

DIỄN BIẾN TỰ NHIÊN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA GIANG MAI KHÔNG CHỮA TRỊ. *T.pallidum* nhanh chóng xâm nhập các niêm mạc nguyên vẹn hoặc da sây sát và trong vòng vài giờ chui vào hệ bạch huyết và máu để gây ra tình trạng nhiễm khuẩn hệ thống và các ổ di căn trong một thời gian lâu trước khi xuất hiện tổn thương tiên phát. Máu của một bệnh nhân đang nung bệnh hoặc có giang mai mới mắc có thể truyền bệnh. Thời gian sinh tồn của *T.pallidum* ở trong cơ thể vào thời kỳ bệnh cấp mới nhiễm ước tính là 30 đến 33 giờ và thời kỳ nung bệnh của giang mai tỷ lệ nghịch với số lượng vi khuẩn được truyền vào. Nồng độ treponem thông thường lên tới ít nhất 10^7 trong mỗi gam tổ chức trước khi xuất hiện tổn thương lâm sàng. Trong thực nghiệm gây nhiễm bệnh cho thỏ và người, những số lượng treponem rất thấp có thể gây ra sự nhiễm bệnh dẫn tới tổn thương chỉ có thể phát hiện được sau nhiều tuần, mặc dầu các biến đổi về giải phẫu bệnh lý biểu hiện rõ rệt sớm hơn; tiêm nội bì 10^6 vi khuẩn thông thường tạo ra tổn thương trong vòng 72 giờ. Số lượng vi khuẩn cần thiết để tạo ra bệnh có triệu chứng ở người được xác định bằng tiêm nội bì ba liều *T.pallidum* với mức độ tăng dần, cùng tiêm một lúc ở các điểm xa nhau ở từng người trong tám người tình nguyện; căn cứ theo các kết qủa này, liều 50 phần trăm gây nhiễm bệnh (ID_{50}) được tính ra là 57 vi khuẩn. Thời gian nung bệnh trung bình quãng 21 ngày ở người làm cho người ta nghĩ rằng liều tiêm nhiễm trung bình ở bệnh mắc tự nhiên là 500 đến 1000 vi khuẩn gây bệnh - Những thực nghiệm tiêm truyền mầm bệnh ở người và thỏ cho thấy rằng thời kỳ từ lúc tiêm truyền cho tới lúc tổn thương tiên phát có thể phát hiện được ít khi vượt qúa 6 tuần - Sự điều trị không đầy đủ trong thời kỳ nung bệnh có thể làm trì hoãn tổn thương tiên phát xuất hiện, nhưng không bảo đảm rằng công tác điều trị này làm giảm được khả năng phát triển bệnh lâm sàng sau này.

Tổn thương tiên phát xuất hiện ở bên phía mầm bệnh xâm nhập, thông thường tồn tại trong 2 đến 6 tuần và sau đó tự liền sẹo. Giải phẫu bệnh lý tổn thương tiên phát cho thấy có sự xâm nhiễm thành mạch, chủ yếu bởi lympho-bào L bao gồm tế bào) $CD8^+$ và $CD4^+$, tương bào, và mô bào làm cho thành nội mạch dầy lên và tiếp theo là các mạch máu nhỏ bị tắc nghẽn. Vào thời gian này T.pallidum có thể được phát hiện trong nốt săng trong khoảng giữa các tế bào biểu mô và cả trong các khối thực bào của tế bào mô, nguyên bào xơ, tương bào và các tế bào thành nội mạch của các mao quản nhỏ, trong các mạch bạch huyết, và trong các hạch lympho thuộc khu vực sở tại. Việc thực bào vi khuẩn do các đại thực bào gây nên và cuối cùng tiêu diệt chúng, kết cuộc là làm cho nốt săng tự biến mất.

Những biểu hiện bệnh lý lan rộng của giang mai kỳ II thuộc về nhu mô, tạng, niêm mạc-da, thông thường xuất hiện 6 đến 8 tuần sau khi nốt săng liền sẹo, tuy rằng số bệnh nhân giang mai kỳ II có nốt săng vẫn tồn tại hoặc đã liền sẹo- Ở những bệnh nhân khác, những tổn thương thuộc kỳ II có thể xuất hiện nhiều tháng sau khi nốt săng liền sẹo, và một số bệnh nhân có thể vào giai đoạn tiềm ẩn mà chưa bao giờ có tổn thương kỳ II. Những tổn thương da kỳ II dạng ban sẩn thể hiện hình thái giải phẫu bệnh lý của trạng thái sừng hóa qúa mức của thượng bì, trương nở của mao quản với màng nội quản phình dày lên ở lớp sừng ngoài và nhú của da với sự di trú lớp sừng của bạch cầu đa dạng nhân và ở trong sâu có sự thẩm lậu qua thành mạch của các đơn bào tương bào, và lympho bào. Treponeme được phát hiện ở nhiều tổ chức, kể cả dịch thể lỏng của mắt và dịch não tủy. Sự xâm nhập của *T.pallidum* vào hệ thần kinh trung ương xảy ra trong những tuần đầu hoặc tháng đầu nhiễm bệnh và những sự biến đổi trong dịch não tủy được phát hiện tới 40 phần trăm bệnh nhân thuộc kỳ II. Viêm gan lâm sàng và viêm cầu thận thể tạo phức hợp miễn dịch ở màng tương đối hiếm nhưng được xác nhận là những biểu hiện của giang mai kỳ II; những biến đổi về chức năng gan có thể được các xét nghiệm chứng minh là có xảy ra ở tới một phần tư số bệnh nhân giang mai mới mắc. Trạng thái nổi hạch lan rộng có mặt

https://tieulun.hopto.org

ở 85 phần trăm bệnh nhân giang mai kỳ II và biểu hiện đặc trưng bằng qúa sản nang với thâm nhiễm mô bào và mất lympho bào ở vùng quanh vỏ, ở đó có treponeme với số lượng lớn nhất. Lý do về tính mâu thuẫn trong việc xuất hiện các biểu hiện lâm sàng kỳ II đối mặt với các hiệu giá cao kháng thể T.pallidum (kể cả các kháng thể bất động) chưa được biết. Các tổn thương kỳ II tồn tại trong vòng 2 tới 6 tuần, và bệnh nhân bước vào một giai đoạn bệnh tiềm ẩn, chỉ có thể phát hiện được bằng các nghiệm pháp huyết thanh. Ở thời kỳ trước khi có kháng sinh, có tới 25 phần trăm người không được chữa trị phải chịu đựng một hay hơn một đợt tái phát các tổn thương niêm mạc-da lan rộng hoặc khu trú vào một thời gian nào đó trong khoảng 2 tới 4 năm đầu tiên sau khi nhiễm bệnh. Từ 50 phần trăm trở lên những tái phát bệnh như vậy xảy ra trong năm đầu, sự phát hiện và kiểm tra các sự tiếp xúc tình dục là cực kỳ quan trọng đối với giang mai trong thời kỳ dưới một năm. Hiện nay tình hình phát ban lan rộng hiếm xảy ra.

Trong thời kỳ tiền kháng sinh, quãng một phần ba số bệnh nhân giang mai tiềm ẩn không được chữa trị có phát triển các biểu hiện lâm sàng rõ rệt của bệnh kỳ III; ngày nay công tác điều trị đặc hiệu và công tác chữa trị trùng khớp ngẫu nhiên đối với giang mai mới mắc và giang mai tiềm ẩn đã làm giảm nhiều chỉ số bệnh giang mai kỳ III phát rõ rệt. Ngày trước, kiểu giang mai kỳ III phổ biến nhất là gôm, một tổn thương dạng u hạt thông thường lành tính. Ngày nay, gôm rất ít thấy- Những tổn thương kỳ III có nguyên nhân từ sự viêm tắc nội mạch các động mạch nhỏ, thường xảy ra ở mạch của đoạn đi lên của động mạch chủ và ít khi ở hệ thần kinh trung ương. Sự tổn thương của hệ thần kinh trung ương mà không phát ra triệu chứng được phát hiện ở tới 25 phần trăm bệnh nhân giang mai tiềm ẩn. Các yếu tố quyết định sự phát ra và tiến triển của giang mai kỳ III thì còn chưa được biết rõ.

Tình hình diễn biến của giang mai không điều trị được nghiên cứu theo phương pháp truy cứu ở một nhóm chừng 2000 bệnh nhân giang mai kỳ I hoặc kỳ II đã được chẩn đoán về lâm sàng, trước khi có sự ứng dụng kính hiển vi nền tối và nghiệm pháp Wassesmann (nghiên cứu Oslo, 1891-1951), theo phương pháp điều tra trực tiếp ở 431 người da đen có giang mai tiền ẩn với huyết thanh dương tính đã mắc bệnh trong 3 năm hoặc hơn (nghiên cứu Tuskegee 1932-1972); và bằng truy cứu ở trong một bản tổng kết giải phẫu bệnh lý 198 bệnh nhân giang mai không chữa trị (nghiên cứu Rosahn 1917-1942).

Trong nghiên cứu Oslo, 24 phần trăm bệnh nhân bị tổn thương kỳ hai tái phát trong vòng 4 năm, và 28 phần trăm cuối cùng có biểu hiện lâm sàng của giang mai kỳ cuối trong một lần hay nhiều hơn. Giang mai tim mạch, kể cả viêm động mạch, được phát hiện ở 10 phần trăm trong đó không có ca nào xảy ra ở bệnh nhân lứa tuổi dưới 15; giang mai có triệu chứng thần kinh chiếm 7 phần trăm, và 16 phần trăm có biểu hiện giang mai kỳ III lành tính (gồm ở da, niêm mạc và xương). Giang mai là nguyên nhân tử vong đầu tiên ở 15 phần trăm đàn ông và 8 phần trăm đàn bà. Giang mai tim mạch được phát hiện ở 35 phần trăm nam giới và 22 phần trăm phụ nữ được giải phẫu bệnh lý sau khi chết. Nói chung những biến chứng cuối cùng trầm trọng ở nam giới gần gấp đôi ở phụ nữ.

Nghiên cứu Tuskegee cho thấy rằng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân da đen không được chữa trị, 25 đến 50 tuổi là 17 phần trăm cao hơn so với người không nhiễm bệnh và 30 phần trăm số người chết thuộc về giang mai ở tim mạch hoặc ở hệ thần kinh trung ương. Những kết qủa hợp lý rút ra từ nghiên cứu này, bắt đầu từ thời kỳ tiền kháng sinh nhưng tiếp tục đến những năm đầu 1970, có ảnh hưởng chủ yếu đến sự phát triển của nguyên tắc chỉ đạo hiện hành về thực nghiệm y học con người. Cho tới nay yếu tố quan trọng nhất trong tình hình tử vong gia tăng là giang mai tim mạch. Viêm động mạch chủ được phát hiện bằng giải phẫu ở 40 tới 60 phần trăm bệnh nhân giang mai thông qua giải phẫu tử thi (so với 15 phần trăm đối chứng), trong lúc đó thì giang mai hệ thần kinh trung ương chỉ được phát hiện với 4 phần trăm. Chứng cao huyết áp cũng gia tăng ở những người nhiễm bệnh. Những nghiên cứu này cho thấy rằng quãng một phần ba bệnh nhân giang mai không điều trị có biểu hiện phát triển về lâm sàng và bệnh lý của giang mai kỳ III, quãng một phần tư chết do nguyên nhân trực tiếp là giang mai kỳ III, và cũng thấy rằng phần tử vong còn lại không thể quy kết được cho giang mai.

BIỂU HIỆN BỆNH. Giang mai kỳ đầu. Nốt săng

https://tieulun.hopto.org

tiên phát điển hình thông thường bắt đầu bằng một nốt sần đơn độc không đau nhanh chóng trở nên nhẵn phẳng và thông thường, nhưng không phải là thường xuyên, rắn lại, và lúc sờ nắn thì cho cảm giác một thể sụn đặc trưng ở bờ và đáy vết loét (hình 60-3). Xét nghiệm vi thể vết loét cho thấy có sự thâm nhập của lympho bào và mô bào cùng với trạng thái viêm tắc nghẽn của các thành nội động mạch và ngoại động mạch của các huyết quản nhỏ. Qua kính hiển vi điện tử T.pallidum được thấy nằm ở những khoảng mô kẽ quanh mạch máu và trong các chỗ lõm vào hoặc cục thực bào của đại thực bào, bạch cầu trung tính, tế bào nội mạch và tương bào.

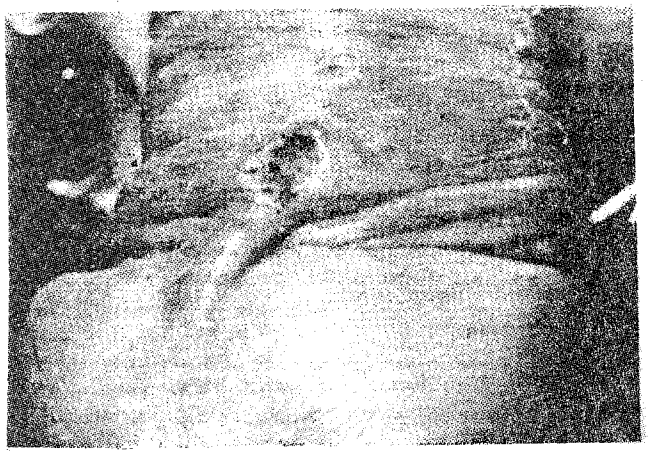
Nốt săng thông thường có vị trí ở dương vật ở đàn ông luyến ái khác giới, còn ở người đàn ông luyến ái đồng giới thì nó thường ở ống hậu môn hoặc trực tràng, ở trong miệng, hoặc ở bộ phận sinh dục ngoài. Ở phụ nữ nơi khu trú đầu tiên thông thường là âm đạo và môi sinh dục và cổ tử cung. Vì thế cho nên giang mai kỳ đầu ở phụ nữ và đàn ông luyến ái đồng giới có diễn biến mà không được phát hiện.

Những tổn thương đầu tiên không điển hình có tính chất phổ biến. Biểu hiện lâm sàng tùy thuộc vào số lượng treponem tiêm nhiễm và tình trạng miễn dịch của bệnh nhân. Một lượng tiêm nhiễm lớn gây ra một tổn thương loét dương tính khi soi kính nền tối ở những người tình nguyện không có miễn dịch những với những cá nhân có tiền sử giang mai thì có thể gây ra một nốt sần nhỏ dương tính với kính nền tối, một trạng thái nhiễm bệnh tiềm ẩn không triệu chứng nhưng dương tính huyết thanh, hoặc không gây ra một đáp ứng bệnh nào cả. Một lượng tiêm nhiễm nhỏ thông thường chỉ tạo ra một tổn thương dạng sẩn, kể cả ở người không có miễn dịch. Tuy vậy cũng nên suy xét đến bệnh giang mai khi nhận xét về các tổn thương bộ phận sinh dục có vẻ tầm thường hoặc không điển hình, âm tính với kính nền tối. Những tổn thương bộ phận sinh dục phổ biến nhất mà cần chẩn đoán phân biệt với giang mai gồm có các tổn thương về chấn thương bị bội nhiễm, bệnh nhiễm khuẩn do virus herpes simplex gây ra và hạ cam. *Herpes sinh dục tiên phát* có thể làm sưng hạch bẹn, nhưng các hạch thì mềm và có kèm theo nhiều mụn nước đau rồi sau đó bị loét ra và thường có kèm theo các triệu chứng hệ thống trong đó có sốt; *Herpes sinh dục tái phát* điển hình bắt đầu bằng một chùm mụn nước đau, thông thường không có kèm theo sưng hạch. *Hạ cam* gây ra những mụn loét đau, nông, chảy nước, không rắn lại, và thông thường là với nhiều mụn; sưng hạch xảy ra ở một bên hoặc ở hai bên, mềm và có thể mưng mủ.

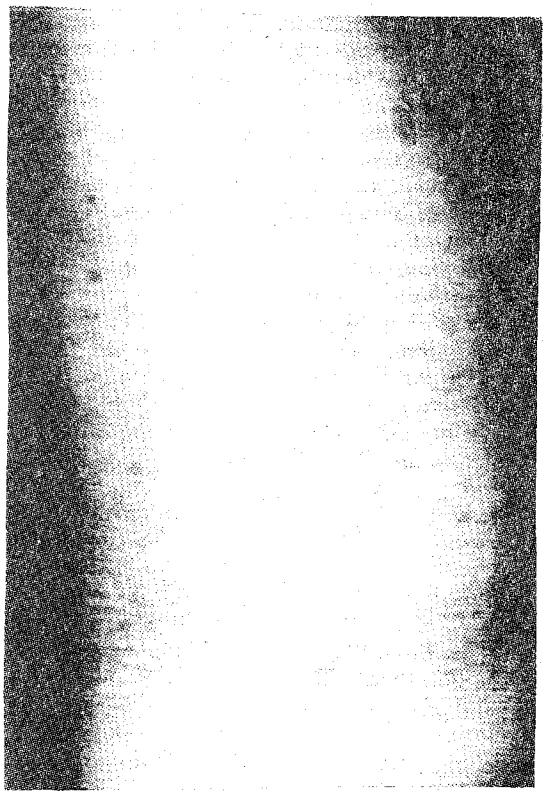
Thông thường giang mai kỳ I có kèm theo sưng hạch lympho khu vực, xuất hiện trong vòng tuần đầu khi tổn thương khởi phát. Các hạch rắn chắc, không nung mủ và không đau. Hạch bẹn sưng ở cả hai bên và xảy ra với nốt săng ở hậu môn cũng như ở phần ngoài các bộ phận sinh dục vì rằng các hạch bẹn cũng đảm nhiệm việc lưu thông bạch huyết cho hậu môn. Nốt săng trực tràng gây nên sưng các hạch vùng quanh trực tràng, còn những nốt săng của âm đạo hoặc âm hộ gây ra sưng hạch vùng hố chậu hoặc vùng quanh trực tràng. Thông thường nốt săng kết sẹo trong vòng 4 đến 6 tuần (giới hạn rộng từ 2 đến 12 tuần), nhưng tình trạng hạch sưng tồn tại nhiều tháng.

Giang mai kỳ II. Những biểu hiện bệnh của giang mai kỳ II hay thay đổi nhưng thông thường gồm có các tổn thương niêm mạc-da khu trú hoặc lan tỏa đối xứng và sưng hạch không mềm ở khắp cơ thể. Nốt sần đã kết sẹo hãy còn tồn tại trong 15 phần trăm trường hợp. Ban ở da thể hiện bằng nốt kiểu dát, kiểu sẩn, kiểu sẩn vảy, và cá biệt là mụn mủ giang mai, thường xuất hiện dưới một dạng kiểu hay nhiều kiểu cùng có mặt đồng thời. Ban có thể rất khó nhận biết và quãng 25 phần trăm bệnh nhân với ban giang mai kỳ II có thể nhận biết được mà vẫn có thể không hay rằng mình có biểu hiện bệnh ở da. Các tổn thương ban đầu là những nốt dát đối xứng hai bên, đỏ nhạt hoặc hồng, không ngứa, tròn với đường kính 5-10 mm, phân bố ở thân và các phần trên của chi (hình 60-4).Sau nhiều ngày hoặc nhiều tuần, các tổn thương kiểu sẩn đỏ với đường kính 3 đến 10 mm cũng xuất hiện. Những tổn thương này có thể tiến triển thành tổn thương hoại tử (giống như các mụn mủ) có liên quan với sự gia tăng viêm nội mạch và sự xâm nhiễm của tế bào đơn nhân ở quanh huyết quản. Những tổn thương phân tán rộng, thường hay ở lòng bàn tay và lòng bàn chân và có thể xảy ra ở mặt và da đầu. Những ban sẩn dạng nang giang mai ăn vào nang lông có thể gây ra rụng tóc lốm đốm từng mảng và mất tóc da đầu, mất lông mày hoặc râu ở tới 5 phần trăm bệnh nhân.

https://tieulun.hopto.org



Hình 60-3. Nốt săng tiên phát ở dương vật. In lại từ Sexually Transmitted Diseases, Prof.Dr.E.Stolz, Rotterdam, Boehringer Ingelheim International, 1977)



Hình 60-4. Ban dát sẩn của giang mai kỳ II. In lại từ Sexually Transmitted Diseases, Prof.Dr.E Stolr. Rotterdam. Boehringer Ingelheim International 1977).

https://tieulun.hopto.org

Tình trạng mất tóc không theo dạng từng mảng cũng xảy ra trong giang mai kỳ II. Viêm nội mạch nghẽn tắc tiến triển và tình hình thiếu máu cục bộ làm cho các nốt sẩn tróc vảy bề mặt (giang mai sẩn-vảy) và cuối cùng có thể trở nên hoại tử giữa (giang mai nung mủ). Ở những vùng nóng ấm, ẩm ướt, có lông, bao gồm vùng quanh hậu môn, âm hộ, bìu, bẹn,nách, và vùng da dưới nếp vú, nốt sẩn to lên và loét ra để thành những tổn thương rộng, ẩm, hồng hoặc xám trắng, nhiễm khuẩn, gọi là condylom phẳng, thấy có ở 10 phần trăm bệnh nhân giang mai kỳ II. Những mụn loét niêm mạc bề mặt, gọi là nốt mụn nhầy, xảy ra ở 10 đến 15 phần trăm bệnh nhân và có thể ở môi niêm mạc miệng, lưỡi (hình 60-6), vòm miệng, họng, âm vật và âm hộ, quy đầu, hoặc da quy đầu. Nốt tổn thương niêm mạc điển hình là một vết loét mầu xám bạc có bờ đỏ bao quanh và thông thường không đau.

Trong những đợt tái phát của giang mai kỳ II, condylom phẳng xảy ra một cách đặc biệt phổ biến, và những tổn thương da có xu hướng phân bố không đối xứng và dầy cộm hơn, tương tự như những tổn thương da ở giang mai mắc từ lâu, có lẽ nó phản ánh tình hình gia tăng miễn dịch tế bào.

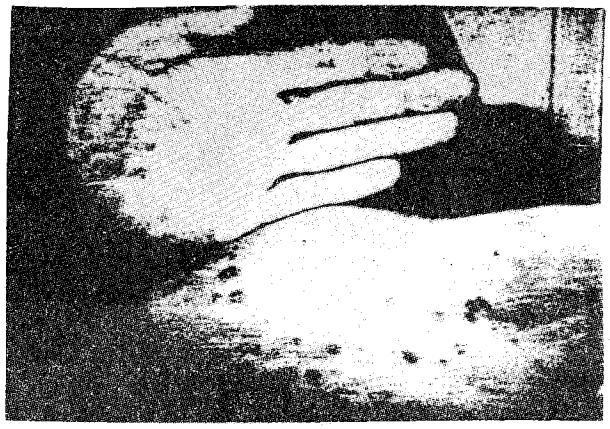
Những triệu chứng thể trạng có thể theo sau hoặc xảy ra trước giang mai kỳ II gồm có đau họng (15 đến 30 phần trăm), sốt (5 đến 8 phần trăm), sụt cân (2 đến 20 phần trăm), khó chịu (25 phần trăm), chán ăn (2 đến 10 phần trăm), nhức đầu (10 phần trăm, và hội chứng màng não (5 phần trăm). *Viêm màng não cấp* chỉ xảy ra ở 1 đến 2 phần trăm bệnh nhân, nhưng tăng tế bào và protein ở dịch não tủy đã thấy xảy ra ở 30 phần trăm hoặc hơn nữa. *T.Pallidum* đã tìm thấy được từ dịch não tủy của 30 phần trăm bệnh nhân giang mai đang trong kỳ đầu hoặc kỳ II; sự phát hiện này thường có quan hệ với những biến đổi khác của dịch não tủy nhưng vẫn có thể thấy ở những bệnh nhân có dịch não tủy bình thường khác.

Những biến chứng khác của giang mai kém phổ biến hơn gồm có viêm gan, đau thận, tổn thương đường dạ dầy ruột (viêm dạ dầy phì đại, viêm trực tràng đốm, viêm đại tràng loét, hoặc đám rắn đại tràng xích ma, viêm khớp và viêm cốt mạc, và viêm mống mắt-thể mi.

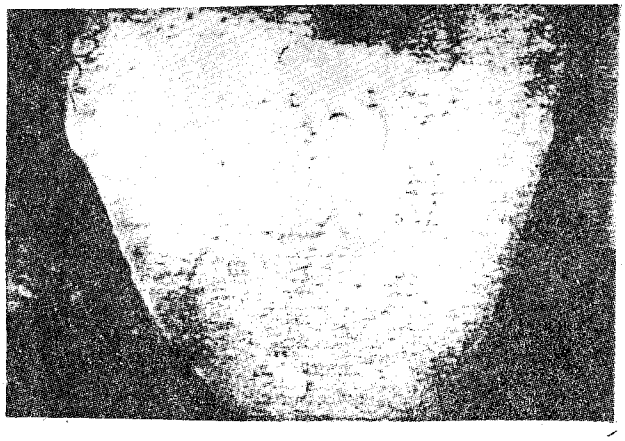
Những biểu hiện ở mắt làm cho nghĩ tới giang mai kỳ II gồm có các biến đổi khác ở đồng tử mà không giải thích được, viêm thần kinh thị giác và viêm võng mạc sắc tố cùng với chứng viêm mống mắt cổ điển (đặc biệt là viêm mống mắt dạng u hạt hoặc viêm màng bồ đào). Chẩn đoán giang mai kỳ II thường chỉ được xét tới sau điều trị bằng steroid thất bại. Bệnh viêm màng bồ đào phía trước đã được ghi nhận ở 5 đến 10 phần trăm bệnh nhân giang mai kỳ II, và *T.pallidum* đã được phát hiện trong thủy tinh dịch của những bệnh nhân này. Viêm gan giang mai được phân biệt dựa theo mức phosphataza kiềm của huyết thanh cao lên một cách bất bình thường và hình ảnh giải phẫu vi thể không đặc trưng không giống như viêm gan virus và có tình trạng viêm trung bình với bạch cầu nhân đa dạng và lympho bào, có một vài tổn thương tế bào gan, và không có ú mật. Tổn thương thận có kèm theo protein niệu, với một hội chứng suy thận cấp, hoặc hiếm có kèm theo viêm cầu thận xuất huyết và được biểu hiện đặc trưng bằng những đám lắng đọng đặc và tìm được các phức hợp miễn dịch ở tiểu cầu khiến cho người ta nghĩ rằng biến chứng này là một dạng viêm cầu thận kiểu phức hợp miễn dịch.

Giang mai tiềm ẩn. Chẩn đoán giang mai tiềm ẩn dựa theo nghiệm pháp tìm giang mai bằng kháng thể treponeme đặc hiệu dương tính cùng với kiểm tra dịch não tủy thấy bình thường và thăm khám thân thể và chụp x quang thì thấy không có biểu hiện lâm sàng về giang mai. Đôi khi chẩn đoán được coi là nghi ngờ có bệnh dựa theo tiền sử có tổn thương giang mai kỳ I hoặc kỳ II, tiền sử có tiếp xúc với bệnh giang mai, hoặc đẻ ra trẻ có giang mai bẩm sinh. Một test huyết thanh âm tính đã thực hiện trước đó và một tiền sử có tổn thương hoặc có tiếp xúc có thể giúp cho xác định được thời hạn của bệnh tiềm ẩn. Giang mai tiềm ẩn sớm xảy ra trong vòng năm đầu sau khi bị lây nhiễm, còn giang mai tiềm ẩn muộn bắt đầu một năm sau khi bị lây nhiễm ở người không được chữa trị và có liên quan với một tình trạng đề kháng tăng lên đối với sự tái nhiễm bệnh. *T.pallidum* còn có thể thỉnh thoảng có mặt trong hệ tuần hoàn trong giai đoạn này; phụ nữ đang thai nghén có giang mai tiền ẩn có thể làm cho thai nhi lây bệnh ở trong tử cung; và bệnh nhân đang có giang mai tiềm ẩn trong nhiều năm đã gây ra được bệnh giang mai do truyền máu.Người ta nghĩ rằng bệnh giang mai tiềm ẩn muộn có thể đi tới ba kết

https://tieulun.hopto.org



Hình 60-5. Ban thứ phát trên lòng bàn tay và chân. (Theo Ronald Roddy, in lại từ Gynecology and Obstetrics, JW Sciarra (ed) New York, Harper Row, 1985)



Hình 60-6. Vết sẩn nhầy trên lưỡi (Theo Ronald Reddy, in lại từ Sexually Transmitted Diseases, 2d ed. KK. Holmes et al (eds). New York. Mc Graw - Hill, 1990).

https://tieulun.hopto.org

qủa: (1) nó có thể tồn tại suốt đời ở người mắc bệnh, (2) nó có thể kết thúc bằng cách phát triển thành giang mai muộn, hoặc (3) nó có thể kết thúc bằng cách tự lành bệnh với sự chuyển test huyết thanh sang âm tính. Tuy vậy hiện nay điều thấy hiển nhiên là test kháng thể treponime càng nhậy thì ít khi hoặc không bao giờ trở nên âm tính. Quãng 70 bệnh nhân giang mai tiềm ẩn không được chữa trị không bao giờ phát triển thành thể giang mai muộn với lâm sàng rõ rệt, nhưng sự việc mà nó tự khỏi thì là một nghi vấn.

Giang mai muộn.Sự khởi phát ra bệnh viêm nhiễm tiến triển một cách chậm chạp tới giang mai kỳ III bắt đầu sớm trong qúa trình bệnh sinh của giang mai, mặc dầu về lâm sàng nó không biểu hiện ra ngoài trong nhiều năm. Viêm động mạch chủ do giang mai sớm được phát hiện sớm sau khi các tổn thương kỳ II lặn đi và những bệnh nhân có biến đổi trong dịch não tủy trong các giai đoạn đầu của giang mai có nhiều nguy cơ bị những biến chứng thần kinh sau này.

GIANG MAI THẦN KINH KHÔNG CÓ TRIỆU CHỨNG. Giang mai hệ thần kinh trung ương là sự kế tiếp của nhiễm bệnh đầu tiên, thông thường diễn ra trong những tuần hoặc tháng đầu nhiễm bệnh, gây nên các tổn thương không triệu chứng có thể hoặc không thể trở thành những biểu hiện thần kinh. Theo thường lệ, giang mai thần kinh vô triệu chứng được chẩn đoán ở những bệnh nhân không còn có những biểu hiện giang mai kỳ I hoặc kỳ II, không có các triệu chứng và dấu hiệu thần kinh, mà có một só biến đổi về dịch não tủy. Những biến đổi như vậy được thấy ở một phần tư bệnh nhân có giang mai muộn tiềm ẩn mà không được chữa trị, và chính những bệnh nhân này được coi là có nguy cơ bị biến chứng thần kinh. Tuy nhiên có thể xác nhận là dịch não tủy bị nhiễm bệnh khi phân lập được *T.pallidum* ở đó, kể cả khi không thấy có biến đổi ở dịch não tủy, và quãng 40 phần trăm bệnh nhân giang mai kỳ I và kỳ II đã có *T.pallidum* phân lập được từ dịch não tủy, có các biến đổi ở dịch não tủy phù hợp với thể giang mai thần kinh vô triệu chứng, hoặc đều có tất cả hai cái đó. Tuy rằng từ những biểu hiện này việc quy kết yêu cầu chữa trị không được chắc chắn lắm nhưng có lẽ là điều thích hợp khi kết luận rằng những bệnh nhân với những biểu hiện như vậy là có giang mai vô triệu chứng.

Ở những bệnh nhân có giang mai vô triệu chứng không được chữa trị thì xác suất toàn bộ tích lũy lại về sự tiến triển đến giang mai thần kinh lâm sàng là quãng 20 phần trăm trong 10 năm đầu nhưng tăng lên cùng với thời gian đã trải qua và cao nhất ở những người có biểu hiện rõ tăng lympho bào hoặc tăng protein. Những bệnh nhân có giang mai tiềm ẩn không được chữa trị và dịch não tủy bình thường có lẽ về sau này không có nguy cơ bị giang mai thần kinh phát triển tiếp theo.

GIANG MAI THẦN KINH CÓ TRIỆU CHỨNG. Tuy rằng các bệnh cảnh hỗn hợp cũng phổ biến, các thể lâm sàng chủ yếu của giang mai thần kinh gồm có các thể giang mai màng não, màng não mạch, và nhu mô. Thể sau này có liệt toàn thân và bệnh tabet lưng. Khoảng thời gian từ lúc nhiễm khuẩn cho tới lúc triệu chứng xuất hiện là vài tháng đến 20 năm đối với giang mai màng não (thông thường trong năm đầu) và đối giang mai màng não mạch (trung bình 7 năm), 20 năm đối thể bại liệt toàn thân, và 25 đến 30 năm đối với bệnh tabet lưng. Tuy nhiên nhiều bệnh nhân giang mai thần kinh có triệu chứng, đặc biệt là trong thời đại kháng sinh không có một bệnh cảnh cổ điển mà chỉ có những hội chứng hỗn hợp và thoảng qua hoặc không đầy đủ. Giang mai màng não có thể xâm nhiễm hoặc não hoặc tủy sống, và ở bệnh nhân có thể thấy nhức đầu, buồn nôn, nôn mửa, cứng gáy, tê liệt thần kinh sọ não, co giật và những biến đổi về trạng thái tâm thần. Giang mai màng não mạch có viêm lan tỏa các màng mềm và màng nhện đồng thời có biểu hiện tổn thương khu trú hoặc mở rộng của các mạch máu nhỏ, vừa hoặc lớn. Biểu hiện phổ biến nhất là một hội chứng đột quỵ về tổn thương động mạch trung não ở một người thành niên tương đối trẻ; tuy nhiên khác với hội chứng đột quỵ thông thường của tắc mạch hoặc nghẽn mạch có tính chất bột phát, giang mai màng não mạch thường thường có tiền chứng viêm não bán cấp với nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, và các biến đổi tâm lý, tiếp theo sau đó là một hội chứng mạch tiến triển đều đặn. Các biểu hiện của tê liệt toàn thân phản ánh tình hình tổn thương nhu mô lan rộng và bao gồm cả các những biến đổi tương ứng với sự tê liệt còn trí nhớ (nhân cách, xúc động, phản xạ (qúa nhậy) mất (đồng tử Argyll Robertson),

https://tieulun.hopto.org

bộ máy cảm giác (ảo giác, mê sảng, hoang tưởng), trí tuệ (giảm trí nhớ gần, định hướng, tính toán, phán xét, sáng suốt và ngôn ngữ).

Bệnh tabet lưng thể hiện các triệu chứng và dấu hiệu của bó sau tủy sống, các dấu hiệu rễ lưng và rễ hạch tủy sống lưng. Các triệu chứng gồm có thất điều vận động với dáng đi đưa chân rộng và duỗi bàn chân, dị cảm giác, rối loạn tiểu tiện, bất lực tình dục, mất phản xạ, và mất khả năng giữ tư thế, cảm giác đau sâu, và cảm giác nóng. Sự thoái hóa dinh dưỡng khớp (khớp Charcot) và loét thủng bàn chân có thể là do sự mất cảm giác đau. Đồng tử Argyll Robertson, có mặt ở cả trong bệnh *tabet lưng* và trong khi liệt nhẹ thể hiện là một đồng tử nhỏ, không đều, có phản ứng với sự điều tiết của mắt mà không phản ứng với ánh sáng.Teo thần kinh thị giác cũng xảy ra thường xuyên trong bệnh tabet.

GIANG MAI TIM MẠCH. Những biểu hiện bệnh lý ở tim mạch giới hạn ở các mạch lớn, cung cấp máu. Viêm nội mạch nghẽn tắc của động mạch gây ra hoại tử trung tâm với sự hủy hoại của tổ chức đàn hồi, đặc biệt là nhánh lên và nhánh ngang của cung động mạch chủ, dẫn đến viêm động mạch chủ không biến chứng, trào ngược động mạch chủ, phình động mạch hình túi, hoặc hẹp động mạch vành. Các triệu chứng khởi phát từ 10 đến 40 năm sau khi nhiễm bệnh. Các biến chứng tim mạch phổ biến hơn và xảy ra vào lứa tuổi sớm hơn ở đàn ông so với đàn bà và có thể phổ biến hơn ở người da đen so với da trắng. Trong thời kỳ tiền kháng sinh, chỉ số biến chứng tim mạch có triệu chứng trong giang mai muộn không được chữa trị là 10 phần trăm, với trào ngược động mạch chủ nhiều hơn phình mạch hai đến bốn lần. Tuy nhiên, giang mai động mạch chủ được phát hiện qua giải phẫu tử thi ở gần một nửa số người da đen có giang mai không được chữa trị. Có thể nghi mắc giang mai động mạch chủ vô triệu chứng khi có hình ảnh vôi hóa thẳng ở phim x quang ngực, còn trong bệnh xơ vữa động mạch ít khi có triệu chứng này. Hình giãn động mạch chủ và tiếng ép van động mạch chủ khi đóng là những triệu chứng không đáng tin cậy của viêm động mạch chủ. Phình động mạch do giang mai thông thường hình cái túi, đôi khi có hình con thoi, và không dẫn tới yêu cầu phải mổ. Quãng 1 đến 10 phần trăm phình động mạch do giang mai nằm ở phần động mạch chủ bụng, nhưng những phình này có xu hướng xảy ra phía trên các động mạch thận, còn những phình động mạch bụng do bệnh xơ vữa động mạch thông thường ở phía dưới động mạch thận. Theo sự gia tăng của tuổi, có tới 40 phần trăm bệnh nhân giang mai tim mạch cũng bị nhiễm bệnh ở hệ thần kinh.

TỔN THƯƠNG CHẬM Ở MẮT. Viêm đồng tử có kèm theo cảm giác đau, sợ ánh sáng và thị lực mờ hoặc viêm màng đệm võng mạc xảy ra không những trong giang mai kỳ II mà cũng tương đối phổ biến ở giang mai chậm. Tình hình đồng tử dính liền với phần thủy tinh thể trước tạo nên một đồng tử bất động, không được lẫn với kiểu đồng tử Argyll Robertson.

GIANG MAI MUỘN LÀNH TÍNH (GÔM). Gôm có thể có nhiều cái hoặc có dạng tản mạn nhưng thông thường là những tổn thương đơn lẻ có đường kính từ cỡ tiểu vi đến nhiều centimet và về vi thể học là thâm nhiễm dạng u hạt với phần giữa hoại tử bao quanh bởi các tế bào đơn nhân, tế bào dạng biểu mô và sợi xơ, đôi khi có tế bào khổng lồ và viêm quanh mạch. Mặc dù *T.pallidum* hiếm được phát hiện bằng kính hiển vi, nhưng người ta ghi nhận rằng đã thu thập được nó từ các tổn thương. Những nốt hay có nhất là da và những hệ xương cốt, miệng và đường hô hấp trên, thanh quản, gan, và dạ dầy, mặc dầu mỗi cơ quan đều bị xâm nhiễm. Gôm của da là những tổn thương không đau, dạng cục sần vẩy hoặc loét, trở nên rắn cứng lại và tạo thành các vòng tròn hoặc các vành cung đặc trưng, với chu vi đậm màu sắc tố. Các tổn thương thông thường không đau và có thể tự liền sẹo thành sẹo cứng, nhưng nó cũng có thể vỡ ra khi xuất hiện và thường là có tính chất hủy hoại. Những tổn thương này có thể giống như nhiều các bệnh u hạt mạn tính trong đó có bệnh lao và bệnh sarcoid, bệnh phong, và các bệnh nhiễm nấm sâu. Gôm xương xảy ra với tần số lớn nhất ở các xương dài của cẳng chân, tuy rằng bất cứ xương nào cũng có thể bị. Chấn thương có thể giúp cho bệnh tạo dựng ra một ổ riêng biệt. Những triệu chứng nổi lên thông thường gồm có đau ở ổ bệnh và mềm. Khi tổn thương đã tiến triển đến mức tạo thành các biến đổi X quang, các hình ảnh thấy được biểu hiện viêm kết mạc, hoặc viêm xương hoại tử hoặc xơ hóa Gôm đường hô hấp trên có thể dẫn tới thủng vách mũi và vòm họng. Viêm

https://tieulun.hopto.org

gan do gôm có thể gây ra đau ở vùng thượng vị, mềm, và sốt nhẹ và có thể kèm theo có sưng lách và thiếu máu.

Tình hình giải phẫu bệnh lý và hoại tử tổ chức lan rộng xảy ra cùng với gôm làm cho ta nghĩ rằng sự qúa mẫn chậm đối với *T.pallidum* gây ra các tổn thương này. Một số người tỏ ra có sự đáp ứng chậm qúa mức với *T.pallidum*, coi như là do sự điều hòa của các lympho bào T đã cảm ứng và các đại thực bào. Vì rằng những biến đổi giải phẫu bệnh lý đang có tính chất giả thuyết nhưng không phải là đặc trưng, cho nên chẩn đoán giang mai lành tính chậm phải được xác định bằng nghiệm pháp huyết thanh và nghiệm pháp trị liệu. Công tác điều trị bằng penicillin sẽ có kết qủa làm cho các tổn thương gôm cấp tính chóng liền sẹo.

Giang mai bẩm sinh. Sự lây truyền *T.pallidum* từ phụ nữ bị giang mai cho thai nhi của họ thông qua nhau thai có thể xảy ra trong bất cứ thời kỳ nào của thai nghén, nhưng nói chung những tổn thương của giang mai bẩm sinh phát triển sau tháng thụ thai thứ tư, khi sự đấu tranh miễn dịch bắt đầu phát triển. Sự lựa chọn thời gian làm cho nghĩ rằng cơ chế bệnh giang mai bẩm sinh có thể tùy thuộc vào sự đáp ứng miễn dịch của thân chủ hơn là tùy thuộc vào ảnh hưởng độc tính trực tiếp của *T.pallidum*. Nguy cơ nhiễm bệnh của thai nhi trong giang mai của người mẹ mới mắc mà không được chữa trị là 75 đến 95 phần trăm, giảm xuống gần 35 phần trăm ở giang mai người mẹ mắc chưa qúa 2 năm, với nguy cơ lây nhiễm thai nhi rõ ràng là kéo dài trong suốt thời kỳ giang mai tiềm ẩn chậm của người mẹ. Sự chữa trị thích đáng cho người mẹ trước tuần lễ thai nghén thứ sáu sẽ phòng ngừa được tai hại cho thai nhi. Bệnh của người mẹ mà không được chữa trị có thể làm cho thai nhi chết tới 40 phần trăm (đẻ non phổ biến hơn sẩy thai, vì sự phát bệnh chậm ở thai nhi), đẻ non, chết lúc đẻ, hoặc giang mai bẩm sinh không chết. Với những người mẹ bị giang mai không được chữa trị trong thời kỳ dưới 2 năm thì 21 phần trăm bị sẩy thai hoặc bị đẻ non, 43 phần trăm có con bị giang mai sống sót được 2 tháng, và 23 phần trăm có con không bị giang mai. Chỉ những trường hợp giang mai bẩm sinh kịch phát được thấy rõ ở những trẻ em đang sống lúc sinh và những trẻ sơ sinh này có tiên lượng rất xấu. Vấn đề lâm sàng phổ biến nhất là đứa trẻ bề ngoài khỏe mạnh sinh ra từ một người mẹ có test huyết thanh dương tính. Nghiệm pháp huyết thanh thường quy trong thời kỳ thai nghén sớm được coi là có giá trị hiệu qủa trong hầu hết mọi dân cư, kể cả trong những khu vực có chỉ số giang mai tiền sinh thấp. Ở những người khước từ, nghiệm pháp sàng lọc phản ứng huyết thanh nhanh cần được thực hiện khi phát hiện có thai để bảo đảm chữa trị ngay. Ở nơi mà chỉ số giang mai cao, và ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, xét nghiệm huyết thanh giang mai nên được làm tiếp tục khi có thai qúy thứ ba và lúc sinh nở.

Những biểu hiện của giang mai bẩm sinh có thể chia ra (1) những biểu hiện sớm, xuất hiện trong hai năm tuổi đầu tiên, thỉnh thoảng vào quãng giữa 2 đến 10 tuần tuổi, chúng có tính chất truyền nhiễm và giống như giang mai nặng kỳ II của người trưởng thành; (2) những biểu hiện chậm, xuất hiện sau 2 tuổi và không truyền nhiễm; và những dấu vết còn sót lại của giang mai bẩm sinh. Trong năm 1990, 87 phần trăm số trường hợp giang mai bẩm sinh có đăng ký đã được chẩn đoán trong năm tuổi đầu tiên.

Dấu hiệu sớm nhất của giang mai bẩm sinh thông thường là viêm mũi ("khụt khịt"), chẳng bao lâu có các tổn thương niêm mạc da tiếp theo sau. Những tổn thương này có thể có các mụn phỏng nước, các mụn nước bong vẩy bề mặt, đốm xuất huyết và cuối cùng, các tổn thương sần vẩy, các đám mụn nhầy, và condylom phẳng. Những biểu hiện sớm phổ biến nhất là viêm sụn xương và viêm xương, đặc biệt ở hành xương của các xương dài. Tiến triển nặng trong 6 tháng tuổi đầu tiên và sau đó tự nó giảm đi; và viêm kết mạc, tiếp tục tiến triển sau 6 tháng tuổi đầu tiên. Sưng gan lách, sưng hạch lympho, thiếu máu, vàng da, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu là phổ biến. Thiếu máu thông thường có tính chất giảm tăng sinh nhưng có thể có tính chất tan huyết (huyết cầu tố lạnh niệu kịch phát do kháng thể Donath-Lansteiner, một loại kháng thể IgG bao quanh kháng nguyên P của hồng cầu ở nhiệt độ thấp). Hội chứng thận hư ở giang mai bẩm sinh sớm, cũng như ở giang mai người lớn kỳ II, biểu hiện bằng một thể viêm cầu thận do phức hợp miễn dịch.Một bản tổng hợp các biểu hiện lâm sàng giang mai bẩm sinh trong chín công trình nghiên cứu với tổng số 212 trẻ em gồm có hình ảnh X quang xương biến đổi (61 phần trăm), gan to (51 phần trăm), lách to (49 phần

https://tieulun.hopto.org

trăm), đốm xuất huyết (41 phần trăm), các ban da khác (35 phần trăm), thiếu máu (34 phần trăm), sưng hạch lympho (32 phần trăm), vàng da (30 phần trăm), liệt giả và khụt khịt (23 phần trăm).

Giang mai bẩm sinh ở trẻ mới đẻ phải được chẩn đoán phân biệt với các loại nhiễm khuẩn bẩm sinh toàn thân khác, gồm có bệnh rubêôn, nhiễm khuẩn do cytomegalovirus hoặc bệnh do herpes simplex, và bệnh do toxoplasma cũng như do tăng nguyên bào hồng cầu trẻ em. Tử vong lúc mới sinh thông thường do xuất huyết phổi, nhiễm khuẩn thứ phát, hoặc viêm gan nặng.Các hiện tượng bệnh lý gồm có viêm mô kẽ và quanh mạch. Kèm theo tăng sinh xơ hóa biến đổi ở vùng da, xương, gan, thận, tụy tạng, lách, phổi, ruột, và do tăng tế bào máu ngoài tủy.

Giang mai bẩm sinh muộn được định nghĩa là giang mai bẩm sinh chưa được chữa trị sau 2 tuổi. Trong quãng 60 phần trăm trường hợp, bệnh nhiễm khuẩn không diễn biến rõ rệt về lâm sàng, còn ở những trường hợp còn lại thì bệnh cảnh lâm sàng về một số mặt nào đó khác với bệnh cảnh giang mai đã mắc phải muộn ở người lớn. Chẳng hạn, giang mai tim mạch hiếm khi phát triển trong giang mai bẩm sinh muộn, thế nhưng viêm kết mạc ở mô kẽ thì lại phổ biến hơn nhiều và xảy ra ở lứa tuổi giữa 5 và 25. Bệnh khởi phát cấp tính, với chói mắt, đau nhức, và xung huyết quanh giác mạc kèm theo xuất hiện tuần hoàn giác mạc nông và sâu, bệnh vẫn cứ tiến triển dù có điều trị bằng kháng sinh và cuối cùng phát ra cả hai bên. Các triệu chứng và dấu hiệu có thể khỏi được với liệu pháp corticoid. Mặc dầu đôi khi có tìm được treponema ở dịch thể trong bệnh viêm kết mạc mô kẽ nhưng cơ chế bệnh sinh còn chưa rõ và được quy kết cho trạng thái qúa mẫn. Những biểu hiện bệnh khác cũng kết hợp với viêm kết mạc *mô kẽ* là điếc dây thần kinh VIII và bệnh khớp tái diễn tràn dịch cả hai bên khớp gối được gọi là *khớp Clutton.* Kiểm tra dịch não tủy phát hiện ra giang mai thần kinh không triệu chứng ở quãng một phần ba những bệnh nhân không được chữa trị mà không có những biểu hiện lâm sàng muộn khác, và giang mai thần kinh có triệu chứng lâm sàng xảy ra ở một phần tư những cá nhân bị giang mai bẩm sinh trên 6 tuổi mà không được chữa trị. Những biểu hiện lâm sàng của giang mai thần kinh bẩm sinh tương tự như ở giang mai thần kinh người lớn. Viêm cốt mạc dạng gôm xảy ra ở lứa tuổi giữa 5 và 20, và cũng như ở giang mai của lứa tuổi trẻ không có bệnh hoa liễu lưu hành nó có xu hướng gây ra những tổn thương hủy hoại ở vòm miệng và vách ngăn mũi.

Di chứng đặc trưng của bệnh là *bộ răng kiểu Hutchinson* với những răng cửa giữa của hàm trên bị nứt nẻ (khía chữ V) ở giữa, hình nêm, khe răng hở rộng, và các răng hàm hình qủa dâu, là những răng hàm của tuổi thứ sáu, có nhiều mấu lồi kém phát triển, làm cho số lượng của chúng vượt qúa số lượng thông thường là bốn chiếc. Kiểu mặt khác thường của giang mai bẩm sinh với trán dô hình yên ngựa và xương hàm kém phát triển, cũng có thể thấy ở bệnh dị sản ngoại bì bẩm sinh, chân vòng kiềng hoặc xương chầy trước cong lại, bây giờ hiếm thấy, nhưng trước đây có lẽ phổ biến hơn vì viêm cột mạc giang mai của xương chầy trước có kèm theo thiếu vitamin D. *Các vết nứt* là những vết sẹo dài, hẹp và đều ở các góc miệng và mũi do nhiễm khuẩn thứ phát của ban nổi sớm ở mặt gây ra. Những di chứng khác gồm có điếc thần kinh không lý giải được, viêm võng mạc-màng mạch lâu ngày, teo thần kinh thị giác, và đục giác mạc do bệnh viêm giác mạc mô kẽ xảy ra trước đây.

KẾT QỦA CÁC XÉT NGHIỆM LABÔ. **Kỹ thuật soi kính nền tối.** Soi kính nền tối chủ yếu để đánh giá các tổn thương da như nốt săng giang mai kỳ I hoặc condylom phẳng trong giang mai kỳ II. Tuy rằng thường có khó khăn để phát hiện *T. pallidum* trong các tổn thương dát sần khô của giang mai kỳ II bằng soi kính nền tối, có thể tìm thấy được vi khuẩn này bằng cách hút ra dung dịch mặn tiêm vào hạch lympho trong giai đoạn này. Bề mặt nốt loét nghi ngờ cần được lau rửa bằng nước muối và gạc và sau đó chà xát nhẹ nhàng bằng gạc khô mà không gây ra chảy máu. Sau đó nặn chỗ tổn thương để cho chảy một chất dịch, thấm ra giống huyết thanh và lấy một giọt nước này lên mặt một phiến kính. Nếu cần có thể cho một giọt nước muối (trong đó không có thêm chất kháng khuẩn) trộn lẫn với chất dịch nặn ra này, sau đó dùng mảnh kính đậy lên và đưa ngay cho một người thành thạo soi qua kính nền tối hoặc kính phản pha. Việc một vi khuẩn đặc trưng đơn độc di động được một người thành thạo xác nhận ra là đủ để chẩn đoán. Không nên xét nghiệm các tổn thương ở miệng bằng phương pháp này, và cũng khó mà phân biệt được

https://tieulun.hopto.org

T.pallidum với các xoắn trùng khác có thể có mặt tại các vết loét ở hậu môn. Một lần xem phết kính đơn độc mà âm tính thì không thể phủ định được giang mai, vì rằng phải có ít nhất 10^4 treponema trong mỗi microlit dịch thấm mới có thể thấy được lúc soi và nếu trước đó bệnh nhân đã bôi thuốc sát trùng hoặc gột rửa thì có thể làm hỏng kết qủa xét nghiệm. Bởi vậy cho nên nên tránh gột rửa hoặc bôi thuốc, và điều lý tưởng là xét nghiệm soi kính nền tối được tiến hành trong ba ngày liên tiếp trước khi kết luận âm tính.

Phương pháp miễn dịch huỳnh quang trực tiếp. Đa số giang mai được chẩn đoán ở các phòng khám bệnh tư mà ở đó không có sẵn kỹ thuật soi kính nền tối; cần thiết phải có phương pháp thay thế để phát hiện ra *T.pallidum* trong chất xuất tiết. Nghiệm pháp kháng thể huỳnh quang trực tiếp *T.pallidum* (DFA-TP), sẵn có ở các trung tâm xét nghiệm, sử dụng kháng thể kháng treponema đa clôn kết hợp với chất huỳnh quang để tìm ra *T.pallidum* trong các tiêu bản chế từ các tổn thương nghi ngờ. Do có phản ứng chéo của các kháng thể làm cho các xoắn trùng hội sinh không gây bệnh cũng bị nhuộm cho nên kháng huyết thanh được hấp thu dồi dào với các treponema nuôi cấy để cố gắng tạo thành một chất xét nghiệm đặc hiệu.

Kỹ thuật này đã được cải tiến bằng cách dùng một kháng thể đơn clôn chỉ đặc hiệu với các treponema gây bệnh nhưng nó hiện chưa thể sẵn có ở thương trường. Tại các thử nghiệm lâm sàng nó đã chứng tỏ ra cũng nhậy và đặc hiệu như soi kính nền tối trong việc xét nghiệm các tổn thương đáng nghi. Một nghiệm pháp ELISA dựa trên một kháng thể đơn clôn mới, phát hiện *T.pallidum* ở tiêu bản quệt trên các tổn thương kỳ I và kỳ II, đang được đánh giá.

Phát hiện T.pallidum ở tổ chức. Thường cần phải phát hiện *T.pallidum* ở tổ chức khi các hình ảnh lâm sàng và giải phẫu bệnh lý làm cho nghĩ tới chẩn đoán giang mai. Tuy rằng vi khuẩn có thể được thấy có ở tổ chức bằng cách dùng các thuốc nhuộm bạc thích hợp, nhưng những kết qủa này cần được đánh giá một cách cẩn thận, bởi vì đôi khi có thể nhìn phải các hình giả tương giống như *T.pallidum*. Có thể phát hiện treponema ở tổ chức một cách chắc chắn hơn bằng miễn dịch huỳnh quang hoặc bằng phương pháp mô hóa học miễn dịch trong đó sử dụng kháng thể đơn clôn hoặc đa clôn với *T.pallidum*.

Các test huyết thanh tìm giang mai. Tình hình có thừa thãi các nghiệm pháp huyết thanh tìm giang mai gây ra nhiều sự lẫn lộn không cần thiết. Sự nhiễm khuẩn giang mai sản sinh ra hai loại kháng thể, kháng thể *phản ứng nhân* không đặc hiệu và kháng thể đặc hiệu kháng treponema, những kháng thể này được đo bằng các nghiệm pháp tương ứng không xoắn khuẩn treponema và xoắn khuẩn. Các nghiệm pháp thử nghiệm kháng thể xoắn khuẩn cũng như không xoắn khuẩn đều có tác động với những người có bất cứ bệnh xoắn trùng nào, bao gồm *bệnh ghẻ cóc*, bệnh pinta, giang mai lưu hành địa phương.

Các kháng thể không xoắn khuẩn sinh sản ra trong bệnh giang mai gồm có 2 loại immunoglobulins IgG và IGM đối kháng với một kháng nguyên béo (lipoidal antigen), kháng nguyên này là kết qủa của sự tương tác giữa T.pallidum với tổ chức thân chủ và có thể đối kháng ngay cả với kháng nguyên béo của *T.pallidum*. Thuật ngữ *chất phản ứng* là không chuẩn, vì rằng kháng thể không liên quan IgE tham gia trong một số hiện tượng dị ứng cũng được coi là chất phản ứng test không xoắn khuẩn hoặc test kháng thể phản ứng tìm giang mai được sử dụng rộng rãi nhất là test RPR, nó có thể được tự động hóa (ART), và nghiệm pháp phiến kính của phòng xét nghiệm tìm bệnh hoa liễu (Venereal Disease Research Laboratory - VDRL). Những test không xoắn khuẩn khác ít được sử dụng hơn là chất phản ứng huyết thanh không sấy nóng (URS) và test sàng lọc chất phản ứng (RST). Trong các test này, kháng thể được phát hiện bằng sự kết bông vi thể (VDRL, USR) hoặc đại thể (RPR, RST) của dung dịch treo kháng nguyên (xem bảng 60-1).

Test RPR thường đắt hơn test VDRL nhưng dễ thực hiện hơn và sử dụng huyết thanh không nóng; nó là test đáng chọn để chẩn đoán nhanh bằng huyết thanh ở một phòng khám bệnh hoặc một điều kiện cơ sở y tế. Nghiệm phẩm VDRL ít đắt hơn nhưng phải được pha chế tươi hàng ngày. Tuy rằng sự phát triển của test vĩ mô đơn giản hơn đã dẫn đến thay thế VDRL bằng RPR để xét nghiệm huyết thanh trong nhiều labô, nhưng test VDRL vẫn còn là test

https://tieulun.hopto.org

chuẩn để dùng với dịch não tủy.

RPR và VDRL đều nhậy như nhau và có thể dùng để phát hiện sơ bộ hoặc để định lượng hiệu giá kháng thể phản ứng nhân của huyết thanh. Hiệu giá phản ứng nhân phản ánh tình hình hoạt động của bệnh tật. Sự tăng hiệu giá gấp 4 lần hoặc lớn hơn có thể được thấy trong qúa trình tiến triển của giang mai kỳ đầu; hiệu giá của VDRL thông thường lên tới 1:32 hoặc cao hơn trong giang mai kỳ II; sự giảm hiệu giá một cách ổn định tiếp theo sau khi chữa trị giang mai mới mắc là một biểu hiện chủ yếu rằng có sự đáp ứng thích đáng đối với trị liệu. Các hiệu giá VDRL không tương ứng trực tiếp với các hiệu giá RPR, và công tác xét nghiệm định lượng có hệ thống phải dùng một test riêng rẽ.

Có hai test chuẩn xét nghiệm treponema: test hấp thu kháng thể treponema huỳnh quang (FTA-ABS) và nghiệm pháp ngưng kết hồng cầu vi lượng (microhemagglutination assay) với các kháng thể *T.pallidum* (MHA-TP). Một test ngưng kết hồng cầu khác, test TPHA, được sử dụng rộng rãi ở Âu châu nhưng không sẵn có ở Hoa Kỳ.

Bảng 60-1. Các test huyết thanh phổ biến tìm giang mai

Tests không xoắn khuẩn (chất phản ứng)
Kết bông vi thể: Labô nghiên cứu các bệnh hoa liễu (VDRL)
Kết bông đại thể: Phản ứng nhân nhanh của huyết tương (RPR-chất phản ứng huyết tương nhanh)
Test xoắn khuẩn
Miễn dịch huỳnh quang: Kháng thể hấp thu với treponem có gắn chất huỳnh quang (FTA-ABS)
Ngưng kết hồng cầu: Nghiệm pháp ngưng kết hồng cầu T.pallidum (MHA-TP, TPHA)

Với test FTA-ABS, huyết thanh bệnh nhân trước hết được pha trộn với một chất kháng nguyên treponema không gây bệnh (chất hấp thu) để bọc lại các kháng thể của các nhóm đặc trưng có thể được sinh sản ra để chống các treponema hoại sinh ở miệng và đường sinh dục. Huyết thanh bệnh nhân đã được hấp thu này sau đó được cho lên một phiến kính có T.pallidum đã được cố định. Nếu kháng thể đặc trưng với *T.pallidum* có mặt ở trong huyết thanh bệnh nhân nó vón lại cùng với các treponema đã cố định và sau đó được phát hiện ra bằng cách cho thêm gamma globulin kháng của người có gắn chất huỳnh quang và sau đó đưa vào xem ở kính hiển vi huỳnh quang. Các test ngưng kết hồng cầu *T.pallidum* (MHA-TP và TPHA) cũng dùng một chất hấp thu pha trộn tương tự để lắm vón lại các nhóm kháng thể treponema. Kháng thể đặc trưng *T.pallidum* được phát hiện bằng sự ngưng kết của T.pallidum kết hợp hồng cầu cừu hoặc hồng cầu gà tây. Các tests ngưng kết hồng cầu này được sử dụng phổ thông hơn là test FTA-ABS. Test bất động T.pallidum, trong đó T.pallidum sống được bất động bằng huyết thanh miễn dịch kèm trên bổ thể, là test treponema đặc hiệu nhất nhưng công phu hơn và ở Hoa Kỳ thì chỉ có được ở các labô nghiên cứu. Cả hai tests ngưng kết hồng cầu và FTA-ABS đều rất đặc hiệu và, khi được dùng để xác nhận các test phản ứng dương tính kháng thể, chúng có chẩn đoán sớm rất cao đối với giang mai. Tuy nhiên, ngay cả những test này cũng cho tỉ lệ dương tính giả cao tới 1 đến 2 phần trăm khi được dùng để điều tra ở những quần thể cư dân bình thường.

Tính nhậy cảm tương đối của các tests VDRL, FTA-ABS, và MHA-TP trong các giai đoạn khác nhau của giang mai được biểu hiện ở bảng 60-2. Test không xoắn khuẩn không có tác động phản ứng ở gần một phần ba bệnh nhân giang mai kỳ đầu hoặc giang mai muộn. Ở giang mai kỳ đầu mới mắc, sự phát hiện kháng thể có thể được khuếch đại tối đa bằng cách thực hành một test FTA-ABS hoặc đơn giản hơn làm lại một test VDRL sau 1 đến 2 tuần nếu thử VDRL lần đầu cho kết qủa âm tính. Tuy nhiên, đạt được một test kháng thể phản ứng nhân đơn độc là không đủ để đánh giá giang mai muộn có triệu chứng, cần làm được một cách thông lệ test FTA-ABS nhậy hơn trong những trường hợp nghi ngờ giang mai muộn. Các test ngưng kết hồng cầu cũng kém nhậy hơn các test phản ứng nhân ở giang mai kỳ đầu nhưng lại cũng nhậy bằng test FTA-ABS trong các giai đoạn bệnh khác. Tất cả các test xoắn khuẩn và không xoắn khuẩn đều có tác động phản ứng trong giang mai kỳ II, và với kết tủa là không tác động phản ứng thì loại trừ được bệnh

https://tieulun.hopto.org

giang mai ở một bệnh nhân với các tổn thương niêm mạc da phù hợp với bệnh khác. (Dưới 1 phần trăm bệnh nhân giang mai kỳ II có test VDRL không phản ứng hoặc phản ứng yếu với huyết thanh không pha loãng nhưng lại trở nên dương tính với các nồng độ pha loãng cao hơn - *hiện tượng prozone)*. Trong khi tests không xoắn khuẩn trở nên âm tính hoặc giảm hiệu giá sau khi chữa trị giang mai mới mắc thì test xoắn khuẩn thường vẫn còn có phản ứng sau khi chữa trị và không có tác dụng xác định được trạng thái nhiễm bệnh ở những người trước đấy có giang mai.

Sự hiện diện của IgM đặc trưng đã được đề nghị coi như là một chỉ điểm cuả giang mai đang hoạt động, với luận điểm là IgM biến mất sau công tác chữa trị thích đáng. Mức độ giảm IgM sau khi chữa trị biến đổi rõ rệt từ bệnh nhân này sang bệnh nhân khác, và việc dùng nó để làm tiêu chuẩn đánh giá chữa khỏi bệnh không được mọi người chấp nhận. Một test mới FTA-ABS về giang mai đã được các trung tâm phòng chống bệnh tật chấp nhận cho sử dụng và được khuyến nghị dùng để đánh giá các trẻ em nghi bị giang mai bẩm sinh.

Các test huyết thanh dương tính giả về giang mai. Vì rằng kháng nguyên sử dụng trong test không xoắn khuẩn nên test này được thấy có ở trong các tổ chức khác, các test này có thể có tác động phản ứng ở những người không bị nhiễm treponema, tuy rằng ít khi hiệu giá vượt qúa 1:8. Trong một cư dân đã được lựa chọn để điều trị vì có nghi ngờ về lâm sàng, tiền sử tiếp xúc, hoặc vì nguy cơ lây truyền theo đường sinh dục tăng lên, tỉ lệ dương tính giả là 2 phần trăm của số test có tác động phản ứng. Các test phản ứng nhân dương tính giả được coi là cấp tính nếu chúng trở nên âm tính trong vòng 6 tháng và có thể xảy ra trong một số bệnh nhiễm khuẩn cấp tính, như là các bệnh do virus, phế viêm do Mycoplasma và sốt rét, và tiếp theo sau một số trạng thái miễn dịch. Những phản ứng mạn tính, tồn tại kéo dài trong 6 tháng hoặc lâu hơn, xảy ra ở loại nghiện ma túy theo đường tiêm chích, ở các bệnh tự miễn dịch, và lão hóa. Tests phản ứng dương tính giả xảy ra ở 25 phần trăm những người nghiện thuốc ngủ và ở 10 đến 20 phần trăm bệnh nhân bị lupus ban đỏ hệ thống đang tiến tiến. Bản chất tự miễn dịch của test phản ứng dương tính giả được người ta nghĩ rằng là do sự có mặt của lupus ban đỏ hệ thống hoặc những bệnh khác của mô liên kết ở 15 đến 45 phần trăm phản ứng dương tính giả mạn tính. Những kháng thể khác mà ta thấy nhiều ở huyết thanh của các phản ứng giả mạn tính gồm có các kháng thể kháng nhân, kháng giáp trạng và kháng ti lạp thể cùng với yếu tố dạng thấp và globulin lạnh. Kháng thể Donath-Landsteiner gây ra chứng huyết cầu tố lạnh niệu kịch phát là một hemolysin tự miễn dịch sinh ra trong bệnh giang mai. Chỉ số hiện mắc của tests phản ứng dương tính giả tăng lên với tuổi cao, và 10 phần trăm người trên 70 tuổi có phản ứng dương tính giả. Những bệnh khác có kèm theo tăng globulin huyết như bệnh phong cũng có thể gây ra phản ứng dương tính giả.

Bảng 60-2. Tình hình phản ứng của các nghiệm pháp chẩn đoán huyết thanh trong bệnh giang mai không được chữa trị

Test	Giai đoạn bệnh. % dương tính *			
	Kỳ I	Kỳ II	Tiềm ẩn	Kỳ III
VDRL	59-87	100	73-91	37-94
FTA-ABS	80-100	99-100	96-99	96-100
MHA-TP	64-87	96-100	96-100	94-100

* Các số liệu phần trăm trên đây không nên coi là có giá trị tuyệt đối vì trong một số loại có số lượng nhỏ và các tests thay đổi giữa các nghiên cứu.

NGUỒN GỐC.Đã có cải biên (được phép) trích của H.Jaffe, D.Musher. Xử lý về phản ứng huyết thanh giang mai trong "Sexually transmitted Diseases". K.K. Holmes et al. (eds) 2d et. New York. Mc Graw Hill-1990, trang 935.

Ở bệnh nhân có test phản ứng dương tính giả, chẩn đoán giang mai được loại trừ khi có được một test xoắn khuẩn không tác động phản ứng. Một test FTA-ABS điển hình dương tính ít khi xảy ra ở các trường hợp khác ngoài bệnh giang mai. Mặc dầu các test FTA-ABS dương tính giả đã được ghi nhận ở 15 phần trăm bệnh nhân có bệnh lupus ban đỏ hệ thống đang hoạt động, hình bất mầu huỳnh quang

https://tieulun.hopto.org

thường yếu và có dạng một chuỗi hạt không điển hình mà nếu chuyên viên giỏi có thể nhận ra được. Với mục đích thực dụng, mọi cán bộ lâm sàng cần phải quen thuộc với việc sử dụng ba test huyết thanh tìm giang mai: (1) trong xét nghiệm số lượng lớn huyết thanh để điều tra hoặc chẩn đoán (như là RPR hoặc VDRL) (2) trong định lượng hiệu giá kháng thể phản ứng nhân để đánh giá tình hình tiến triển lâm sàng của giang mai hoặc để theo dõi hiệu giá chất phản ứng đáp ứng với công tác chữa trị (như VDRL hoặc RPR), và (3) trong chẩn đoán khẳng định bệnh giang mai ở một bệnh nhân có test kháng thể phản ứng nhân dương tính hoặc có chẩn đoán lâm sàng nghi là giang mai (như là FTA-ABS hoặc MHA-TP).

Đánh giá về giang mai thần kinh không triệu chứng. Tình hình nhiễm bệnh mà không có triệu chứng của hệ thần kinh trung ương được phát hiện bằng cách xem xét dịch não tủy. Sự biến đổi dịch não tủy rất hiếm có trong thời kỳ I, nhưng tăng bạch cầu hoặc tăng protein được phát hiện trong dịch não tủy ở tới 40 phần trăm bệnh nhân bị giang mai kỳ II hoặc tiềm ẩn. Bằng cách tiêm truyền cho thỏ dịch não tủy *T.pallidum* đã được phân lập ở quãng 40 phần trăm số bệnh nhân bị giang mai kỳ I và kỳ II nhưng hiếm có đối với giang mai tiềm ẩn. Trong dịch não tủy T.pallidum được phát hiện thường có kết hợp với các biến đổi khác của dịch não tủy; tuy nhiên vi khuẩn có thể được tìm thấy ở những bệnh nhân không có *tăng bạch cầu* hoặc tăng protein. Ở thời kỳ tiền penicillin, nguy cơ phát triển giang mai thần kinh thể lâm sàng gần như tương ứng với tỉ lệ biến đổi dịch não tủy trong giang mai mới mắc. Kiểm tra dịch não tủy có giá trị chủ yếu đối với mọi bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng thần kinh mà huyết thanh dương tính và được khuyến nghị với tất cả mọi bệnh nhân giang mai không được chữa trị với thời hạn không rõ hoặc lớn hơn 1 năm. Những khuyến nghị này không áp dụng cho những bệnh nhân giang mai ở kỳ II hoặc ở thời kỳ mới tiềm ẩn mà có khả năng có giang mai thần kinh vô triệu chứng. Vì rằng chữa trị bằng penicillin G benzathine chuẩn không đạt được các mức độ diệt treponema ở dịch não tủy ở giang mai mới mắc cho nên một số chuyên gia có ý kiến nên chọc dịch não tủy với giang mai kỳ II và giang mai tiềm ẩn sớm, và làm các kiểm tra tiếp theo sau cho những bệnh nhân có các biến đổi bất thường.

Dịch não tủy được xét nghiệm để tìm xem tăng bạch cầu, nồng độ protein tăng, và phản ứng với VDRL. Test VDRL với dịch não tủy thì rất đặc hiệu nếu không bị dây máu. Tuy nhiên test VDRL dịch não tủy phản ứng tương đối không nhậy và cũng có thể không-có phản ứng ở bệnh giang mai thần kinh có triệu chứng đang tiến triển. Phản ứng nhậy nhất xảy ra ở giang mai mạch-màng não và liệt nhẹ; phản ứng kém nhậy hơn ở giang mai thần kinh vô triệu chứng và bệnh tabet lưng. Test FTA không hấp thu đối với dịch não tủy thì có tác động phản ứng thường thường nhiều hơn hẳn so với test VDRL ở dịch não tủy trong mọi giai đoạn của giang mai, nhưng sự phản ứng của FTA có thể phản ánh tình hình kháng thể của huyết thanh được chuyển một cách thụ động vào dịch não tủy. Đa số chuyên gia khuyến nghị không nên làm một test FTA với dịch não tủy. Cũng tương tự như vậy, phát hiện thấy test FTA-ABS dương tính ở dịch não tủy mà không có những biến đổi khác ở dịch não tủy ở một bệnh nhân với những triệu chứng thần kinh không đặc trưng thì không thể chẩn đoán xác định được là giang mai thần kinh. Ngay như khi không có được một kết qủa khẳng định trong xét nghiệm dịch não tủy, cũng vẫn phải bảo đảm chữa trị thử bằng penicillin với liều lượng thích hợp cho giang mai thần kinh đối với bệnh nhân nào mà có huyết thanh dương tính với kháng thể treponema và đồng thời có các biểu hiện phù hợp với giang mai thần kinh.

Có một chỉ số nhạy và đặc hiệu hơn để nhận biết giang mai thần kinh là do dải ít dòng dịch não tủy và định lượng các IgM và IgG kháng xoắn khuẩn trong vỏ.

Dịch não tủy của 80% bệnh nhân bị xơ cứng rải rác và xấp xỉ 40% bệnh nhân bị các bệnh của hệ thần kinh trung ương khác (gồm giang mai thần kinh viêm màng não do vi khuẩn, viêm não virus, viêm não xơ cứng bán cấp) có sự phân tách các dải globulin miễn dịch ít dòng trong vùng globulin sau điện di thạch lỏng. Người ta cho rằng các kháng thể này được tạo ra trong vỏ và đặc hiệu với tác nhân gây bệnh (ví dụ: T.pallidum trong giang mai và virus sởi trong viêm não xơ cứng bán cấp); tuy vậy mẫu dải ít dòng không đặc hiệu đối với giang mai thần kinh mà huyết thanh dương tính.

https://tieulun.hopto.org

Đánh giá bệnh giang mai ở bệnh nhân đồng thời nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Vì bệnh nhân có nguy cơ cao mắc giang mai (dân nội thành và nam giới đồng tính luyến ái đang hoạt động) cùng có nguy cơ cao mắc phải HIV, người ta thường thấy các nhiễm trùng này ở cùng một bệnh nhân. Có bằng chứng cho rằng giang mai và các bệnh gây loét bộ phận sinh dục ngoài khác có thể là yếu tố nguy cơ quan trọng gây mắc phải và lây truyền HIV. Một vài nghiên cứu cho rằng các triệu chứng của bệnh giang mai có thể thay đổi ở những bệnh nhân nhiễm HIV đồng thời và nhiều trường hợp lại giảmbệnh lý thần kinh sau điều trị chuẩn đã được báo cáo trên những bệnh nhân nhiễm HIV.

Người ta đã phân lập được T.pallidum từ dịch não tủy của bệnh nhân có điều trị ở giai đoạn sớm của bệnh giang mai bằng penicillin G benzathine. Người ta đã báo cáo một trường hợp bệnh giang mai thứ phát có huyết thanh VDRL và FTA-ABS âm tính ở bệnh nhân bị AIDS; bệnh nhân này đã biến đổi huyết thanh trước khi điều trị vài tuần sau khi có triệu chứng. Ngược lại, ở bệnh nhân bị nhiễm HIV thường có hàm lượng VDRL và RPR cao. Cần phải nhấn mạnh rằng tính tự nhiên và mức độ tương tác giữa nhiễm HIV và bệnh giang mai chưa được xác định rõ tần suất mà các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm hiếm gặp của bệnh giang mai ở bệnh nhân đồng nhiễm với HIV chưa được biết đến, và các biến đổi như vậy có thể phụ thuộc vào giai đoạn nhiễm HIV và mức độ kìm hãm miễn dịch. Không có bằng chứng nào rõ ràng về tính nhạy cảm của các thử nghiệm huyết thanh đối với bệnh giang mai hoặc đáp ứng huyết thanh đối với điều trị có sự khác biệt ở phần lớn bệnh nhân bị nhiễm HIV và phân tích kết qủa huyết thanh học ở những bệnh nhân này có thể tương tự với những bệnh nhân không nhiễm HIV.

Việc đánh giá tất cả các bệnh nhân bị giang mai gồm thử nghiệm huyết thanh học với HIV (cần sự đồng ý của bệnh nhân). Ngược lại, những người mới được chẩn đoán nhiễm HIV cần được thử với bệnh giang mai. Một vài tác giả khuyên nên kiểm tra dịch não tủy để có chứng cớ về bệnh giang mai thần kinh cho mọi bệnh nhân đồng nhiễm trùng, không tính đến giai đoạn lâm sàng của bệnh giang mai. Nếu có bất thường trong dịch não tủy hoặc nếu không kiểm tra được dịch não tủy thì cần điều trị thích hợp đối với một giang mai thần kinh, không kể giai đoạn nhiễm trùng. Thử nghiệm về huyết thanh học sau điều trị quan trọng đối với tất cả bệnh nhân bị giang mai và đặc biệt cho những bệnh nhân nhiễm thêm cả HIV.

ĐIỀU TRỊ GIANG MAI MẮC PHẢI. Đối với mọi giai đoạn bệnh thì penicillin G là thuốc được lựa chọn. T. pallidum bị tiêu diệt bởi một nồng độ penicillin rất thấp, mặc dù penicillin đã được sử dụng một thời gian dài để điều trị bởi vì vi khuẩn được nhân lên không thường xuyên và ít. Tác dụng mà penicillin đối với bệnh giang mai không bị suy giảm sau gần 50 năm sử dụng.

Các kháng sinh khác có tác dụng với bệnh giang mai gồm tetracycline, erythromycin và cephalosporin. Aminoglycoside và spectinomycin chỉ ức chế T.pallidum khi liều cao còn sulfonamide và quinolone không có tác dụng.

Liều và thời gian điều trị tốt nhất chưa xác định đối với bất kỳ kháng sinh nào ở bất kỳ giai đoạn nào của bệnh.

Nhất thiết phải đạt được nồng độ penicillin G trong huyết thanh là 0,03μg/ml hoặc hơn nữa trong tối thiểu 7 ngày đối với điều trị giang mai giai đoạn sớm. Tỉ lệ tái phát tăng lên khi điều trị bệnh vì nhiễm trùng phát triển tăng dần từ giang mai ủ bệnh đến giang mai tiên phát có huyết thanh âm tính, giang mai tiên phát có huyết thanh dương tính, giang mai thứ phát và giang mai giai đoạn muộn. Vì thế, có thể, nhưng chưa được chứng minh, thời gian điều trị cần thiết đạt hiệu qủa kéo dài hơn khi nhiễm trùng phát triển. Vì lý do này một vài tác giả dùng penicillin kéo dài hơn như trong chỉ dẫn của Tổ chức sức khỏe cộng đồng Mỹ khi điều trị giang mai thứ phát, giang mai tiềm tàng và giang mai muộn.

Phác đồ điều trị giang mai tóm tắt trong bảng 60-3 và mô tả dưới đây.

Giai đoạn sớm. Điều trị dự phòng (hay điều trị ngăn ngừa, điều trị dịch tễ) được tiến hành ở những người có huyết thanh âm tính, không có biểu hiện bệnh giang mai, những người này đã bị nhiễm giang mai trong vòng 3 tháng trước. Trước khi điều trị, cần cố gắng chẩn đoán bằng xét nghiệm huyết thanh học và thăm khám. *Điều trị dự phòng cũng giống như điều trị giang mai giai đoạn sớm.*

https://tieulun.hopto.org

Đối với bệnh nhân không rõ có biểu hiện bệnh nhưng đã điều trị bệnh lây truyền qua đường tình dục khác, hiện nay hầu hết phác đồ điều trị *đúng tiêu chuẩn* bằng các kháng sinh β-lactam và tetracycline cũng có thể có tác dụng đối với giang mai thời kỳ ủ bệnh. Hiện nay phác đồ để điều trị lậu cầu (Ceftriaxone 250 mg tiêm bắp, sau đó uống tetracycline hoặc doxycycline trong 1 tuần) cũng có tác dụng đối với giang mai thời kỳ ủ bệnh.

Penicillin G benzathine được sử dụng rộng rãi để điều trị giang mai giai đoạn sớm, bao gồm cả tiên phát, thứ phát và giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm mặc dù đường tiêm gây đau nhiều hơn penicillin G procaine. Trên 95% các trường hợp giang mai tiên phát đã được chữa khỏi với liều duy nhất 2,4 triệu đơn vị, một số bác sĩ nội khoa điều trị liều 2,4 triệu đơn vị lần hai cách liều ban đầu 1 tuần đối với giang mai thứ phát. Người ta đã thông báo thất bại khi điều trị penicillin G benzathine ở bệnh nhân đồng thời nhiễm HIV và giang mai giai đoạn sớm. Phác đồ điều trị dựa theo những rối loạn trong dịch não tủy của những bệnh nhân như vậy. Cần phải kiểm tra dịch não tủy ở bất cứ giai đoạn nào của bệnh giang mai ở những bệnh nhân có huyết thanh dương tính với HIV. Bệnh nhân không bị nhiễm HIV cũng có ích khi kiểm tra dịch não tủy. Một số chuyên gia giới thiệu các phác đồ có tác dụng chống lại giang mai thần kinh ở những bệnh nhân có huyết thanh dương tính với HIV ở bất kỳ giai đoạn nào của bệnh giang mai.

Giang mai giai đoạn muộn và tiềm tàng muộn.

Cần tiến hành chọc dò tủy sống để xác định giang mai tiềm tàng kéo dài trên 1 năm, có nghi ngờ giang mai thần kinh cũng như các biến chứng muộn khác của giang mai thần kinh có triệu chứng, vì giang mai không triệu chứng có thể cùng tồn tại với các biến chứng muộn khác. Ở người già không triệu chứng, ít chọc dò tủy sống hơn, chỉ định kiểm tra dịch não tủy tuyệt đối ở những tình huống sau đây: có các dấu hiệu hay triệu chứng về thần kinh, điều trị thất bại, nồng độ chất phản ứng trong huyết thanh ≥1:32; kháng thể kháng HIV dương tính, các bằng chứng khác về bệnh giang mai đang hoạt động (như viêm động mạch chủ, gôm, biến đổi về thị lực và thính lực), hay không được điều trị penicillin.

Điều trị giang mai tiềm tàng giai đoạn muộn có dịch não tủy bình thường, giang mai có biểu hiện tim mạch và giang mai nhẹ (gôm) cần dùng penicillin G benzathine 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp 1 lần 1 tuần trong 3 tuần (tổng liều là 7,2 triệu đơn vị). Nếu có bất thường về dịch não tủy, cần điều trị như với giang mai thần kinh.

Không có nghiên cứu nào về penicillin G benzathine đối với giang mai có biểu hiện tim mạch được thông báo và tác dụng của penicillin đối với bất cứ thể nào của giang mai biểu hiện tim mạch chưa được chứng minh. Đôi khi đáp ứng của giang mai tim mạch đối với penicillin tỏ ra kỳ diệu vì phình mạch chủ và trào ngược ở động mạch chủ không thể bị biến đổi bởi điều trị kháng sinh, mặc dù có thể kìm hãm được tiến triển hơn nữa các tổn thương này. Ngược lại, đáp ứng với penicillin G thường tốt đối với giang mai kỳ III nhẹ và giang mai có viêm mạch máu-màng não.

Đáp ứng đối với giang mai thần kinh thuộc mô mềm thì thay đổi. Trong một nghiên cứu cộng tác về điều trị 1086 trường hợp liệt nhẹ toàn thân bằng penicillin, tần suất cải thiện trên lâm sàng và ngăn chặn phát triển thêm bệnh đạt 38% trong nhóm bệnh nhân nặng và 81% nhóm bệnh nhân nhẹ. Tabet hoặc teo thị đáp ứng ít hơn. Nói chung, điều trị giang mai thần kinh không hoạt động nhưng các tổn thương thần kinh đã có thì có thể không có bất kỳ một biến đổi nào về lâm sàng và không cần phải điều trị lại những trường hợp như thế. Tuy vậy sự tăng lympho bào trong dịch não tủy hay tăng lympho bào tái lại sau khi đáp ứng ban đầu với điều trị chỉ ra rằng nhiễm trùng vẫn tiếp tục hoạt động; khi đó cần điều trị hỗ trợ thêm. Hướng dẫn điều trị theo trung tâm kiểm soát bệnh tật 1989 về bệnh giang mai thần kinh ghi trong bảng 60-3. Bởi vì liều cao tới 7,2 triệu đơn vị penicillin G benzathine đối với người lớn hay 50.000 đơn vị/kg đối với trẻ nhỏ không tạo ra nồng độ penicillin G benzathine có thể đo được trong dịch não tủy, nên loại penicillin này không thể tin cậy để điều trị giang mai thần kinh ở người lớn hay trẻ em và người ta nhận thấy giang mai thần kinh không triệu chứng tái phát tới 1/4 bệnh nhân được điều trị với liều 2,4 triệu đơn vị penicillin G benzathine. Vì thế dùng penicillin G benzathine đơn độc để điều trị giang mai thần kinh

https://tieulun.hopto.org

không được đề cập đến. Mặt khác, dùng penicillin G tiêm tĩnh mạch với liều tới 12 triệu đơn vị/ngày hoặc cao hơn nữa trong 10 ngày hay hơn nữa đảm bảo có nồng độ penicillin G trong dịch não tủy đủ để diệt xoắn khuẩn và đôi khi chữa khỏi được những bệnh nhân thất bại với phác đồ điều trị khác. Không có dữ liệu về các kháng sinh nào khác ngoài penicillin G để điều trị giang mai thần kinh; tuy vậy, một số cephalosprine thế hệ ba có thể tốt hơn. Đối với những bệnh nhân dị ứng penicillin khi thử trên da thì tốt nhất cần tiến hành giải mẫn cảm.

Điều trị giang mai khi có thai

Mọi phụ nữ mang thai cần thử test không có xoắn khuẩn vào lần khám thai đầu tiên trước khi sinh và phụ nữ có nguy cơ mắc cao cần thử nhiều lần vào 3 tháng cuối và lúc sinh nở.

Bảng 60-3: Hướng dẫn điều trị bệnh giang mai

Giai đoạn bệnh	Bệnh nhân không dị ứng với penicillin	Bệnh nhân chắc chắn có dị ứng với penicillin
Tiên phát Thứ phát Tiềm tàng giai đoạn sớm	Benzathine penicillin G: liều duy nhất 2,4 triệu đơn vị, tiêm bắp (tiêm mỗi bên mông 1,2 triệu đơn vị)	Tetracycline hydrochloride: 500 mg uống 4 lần/ngày hoặc doxycycline 100 mg uống 2 lần/ngày trong 2 tuần
Tiềm tàng giai đoạn muộn (hoặc tiềm tàng không có thời gian) Bệnh lý tim mạch hoặc kỳ III nhẹ	Chọc dịch não tủy (DNT) DNT bình thường: Benzathine penicillin G 2,4 triệu đơn vị, tiêm bắp hàng tuần trong 3 tuần DNT bất thường: Điều trị như giang mai thần kinh	Chọc dịch não tủy: DNT bình thường: tetracycline hydrochlorid 500 mg uống 4 lần/ngày hoặc doxycycline 100 mg uống 4 lần/ngày trong 4 tuần DNT bất thường: điều trị như giang mai thần kinh
Giang mai thần kinh (không hoặc có triệu chứng)	Penicillin G dạng dịch 12-24 triệu đơn vị/ngày 10-14 ngày (tiêm tĩnh mạch) Hoặc procaine penicillin G dạng dịch 2,4 triệu đơn vị/ngày tiêm bắp kết hợp probenecid 500 mg 4 lần/ngày trong 10-14 ngày	Thử trên da để chắc chắn có dị ứng với penicillin nếu có, giải mẫn cảm và điều trị bằng penicillin
Giang mai ở phụ nữ có thai	Tùy giai đoạn	Thử trên da để chắc chắn có dị ứng với penicillin, nếu có, giải mẫn cảm và điều trị bằng penicillin

Đối với bệnh nhân có thai dự đoán bị giang mai (bằng chứng là phản ứng huyết thanh học, có hay không có triệu chứng lâm sàng) và không có tiền sử điều trị giang mai thì cần thiết phải đánh giá nhanh chóng và điều trị ngay. Liệu pháp cần thực hiện tùy vào giai đoạn bệnh như những bệnh nhân không có thai. Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ phản ứng kiểu Jarisch-Herxheimer, có thể do co cơ nhẹ sớm nhưng ít gây hậu qủa đẻ non.

Penicillin là thuốc duy nhất được hướng dẫn để điều trị giang mai ở phụ nữ có thai. Nếu bệnh nhân có tiền sử dị ứng penicillin và điều này được minh chứng bởi đáp ứng đỏ da có mụn phỏng khi thử trên da với penicilloyl polylysine hoặc hỗn hợp có ít penicillin G thì cần giải mẫn cảm và điều trị penicillin cần thực hiện tại bệnh viện có sử dụng hướng dẫn chuẩn 1989 của Trung tâm kiểm soát bệnh tật. Sau điều trị, cần nhắc lại thử nghiệm về

https://tieulun.hopto.org

số lượng chất phản ứng hàng tháng suốt thời kỳ mang thai và nếu có tăng hàm lượng gấp 4 lần thì cần điều trị nhắc lại. Điều trị những phụ nữ mà hàm lượng không giảm xuống 4 lần trong 3 tháng cũng cần nhắc lại.

Đánh giá và điều trị giang mai bẩm sinh

Trẻ mới sinh từ người mẹ có phản ứng với VDRL hoặc FTA-ABS có thể chính chúng cũng cần thử phản ứng, dù có hoặc không, chúng cũng trở nên nhiễm bệnh, vì có sự truyền kháng thể IgG từ mẹ sang. Sự tăng hay giữ nguyên hàm lượng cho biết có nhiễm trùng, và trẻ nhỏ cần được điều trị.

Nếu người mẹ có huyết thanh dương tính được điều trị bằng penicillin không đủ hoặc kháng sinh khác không phải penicillin, nếu không biết người mẹ đã điều trị gì hoặc nếu khó theo dõi đứa trẻ thì trẻ nhỏ phải được điều trị từ lúc sinh. Cần có bằng chứng để chẩn đoán trước khi điều trị những trường hợp như vậy. Cần kiểm tra dịch não tủy như là xét nghiệm cơ bản trước khi điều trị những trẻ này. Penicillin là thuốc duy nhất để điều trị giang mai ở trẻ nhỏ. Cần tính liều lượng để điều trị giang mai bẩm sinh muộn giống như trẻ em, tới khi liều dựa theo cân nặng đạt tới liều dùng cho người lớn bị giang mai thần kinh.

Điều trị đặc hiệu đối với trẻ em có thể tìm hiểu thêm trong hướng dẫn điều trị của Trung tâm kiểm soát bệnh tật 1989. Kháng thể IgM ở trẻ sơ sinh có thể phát hiện trong dây rốn hoặc huyết thanh sơ sinh khi thử nghiệm IgM 19S FTA-ABS, trong đó IgM tập trung thành cột sắc ký (loại bỏ IgG) và được phát hiện bằng kháng thể IgM có đánh dấu bằng chất huỳnh quang. Thử nghiệm này tránh được những vấn đề về tính nhạy cảm và tính đặc hiệu do biến đổi sớm hơn của thử nghiệm IgM FTA-ABS. Mặt khác, thử nghiệm số lượng chất phản ứng hàng tháng cần được thực hiện ở những trẻ nhỏ không triệu chứng sinh ra từ bà mẹ đã được điều trị đủ penicillin trong thời kỳ có thai.

Phản ứng Jarisch-Herxheimer

Phản ứng nguy kịch, mặc dù thường nhẹ, gồm sốt (nhiệt độ tăng trung bình 1,5^{O}C), run, đau đầu, nhịp tim nhanh, thở nhanh, tăng số lượng bạch cầu trung tính (tổng số bạch cầu trung bình 12.500/μl) và giảm mạch với hạ huyết áp nhẹ có thể gặp lúc bắt đầu điều trị bệnh. Phản ứng gặp ở xấp xỉ 50% bệnh nhân bị bệnh giang mai tiên phát, 90% giang mai thứ phát và 25% giang mai tiềm tàng sớm.

Trong vòng 2 giờ bắt đầu điều trị, nhiệt độ đạt cực điểm trong khoảng 7 giờ và giảm dần trong 12 đến 24 giờ. Phản ứng muộn hơn ở giang mai thần kinh với sốt cực điểm sau 12 đến 14 giờ.

Đối với bệnh nhân giang mai thứ phát, gặp tổn thương phù niêm mạc da và ban đỏ: đôi khi các tổn thương niêm mạc da sớm hoặc không biểu hiện trên lâm sàng lần đầu xuất hiện trong lúc có phản ứng. Cơ chế bệnh sinh của phản ứng này chưa xác định được. Cần thông báo cho bệnh nhân biết về các triệu chứng như vậy có thể có và cần nghỉ tại giường và dùng aspirin. Việc phối hợp với steroid tỏ ra không phòng được phản ứng Jarisch-Herxheimer trong bệnh giang mai và không được đề cập đến.

Theo dõi đánh giá đáp ứng đối với điều trị ở mọi giai đoạn của bệnh giang mai

Đáp ứng của giang mai giai đoạn sớm đối với điều trị cần được xác định bằng định lượng nồng độ VDRL hoặc RPR sau điều trị 1,3,12 tháng. Cần kiểm tra thường xuyên hơn vi huyết thanh học (1,2,3,6,9 và 12 tháng) đối với những bệnh nhân hiện tại nhiễm HIV. Vì phản ứng ngưng kết hồng cầu và FTA-ABS vẫn dương tính ở hầu hết các bệnh nhân được điều trị bệnh giang mai đến sớm có huyết thanh dương tính, nên các thử nghiệm này không giúp ích để theo dõi đáp ứng với điều trị. Sau khi chữa khỏi giang mai tiên phát giai đoạn đầu hoặc thứ phát mà có huyết thanh dương tính, hàm lượng VDRL sẽ giảm đáng kể; trở nên âm tính sau 12 tháng ở 40 đến 75% trường hợp tiên phát có huyết thanh dương tính và 20 đến 40% trường hợp thứ phát. Hai năm sau điều trị giang mai tiên phát giai đoạn đầu, ≥60% bệnh nhân có VDRL âm tính, mặc dù 25 đến 58% bệnh nhân bệnh thứ phát và một tỉ lệ cao hơn bệnh nhân này được điều trị giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm còn duy trì một hàm lượng chất phản ứng thấp. Bệnh nhân có tiền sử giang mai có sự giảm chậm hơn và có thể ít trở về VDRL hoặc RPR âm tính hơn. Nếu VDRL chuyển âm tính hoặc cố định với nồng độ thấp trong vòng 1 đến 2 năm, không cần thiết phải chọc dò tủy sống vào lúc đó, vì kiểm tra dịch não tủy gần như chắc chắn bình thường và ít có nguy cơ di chứng giang mai thần

https://tieulun.hopto.org

kinh. Tuy vậy, nếu hàm lượng VDRL là 1:8 hoặc giảm không tới 4 lần trong vòng 1 tháng, nếu hàm lượng VDRL tăng bốn lần hoặc nếu triệu chứng lâm sàng tồn tại hay tái phát thì cần điều trị lại.

Nên phân biệt điều trị thất bại do tái nhiễm, cần kiểm tra dịch não tủy. Bệnh nhân bị nghi ngờ điều trị thất bại, đặc biệt những bệnh nhân này có bất thường về dịch não tủy cần được xử trí như trong phần điều trị giang mai thần kinh. Nếu sau điều trị như trên mà huyết thanh còn dương tính nhưng không có triệu chứng, không cần thiết phải điều trị thêm. Bệnh nhân bị giang mai tiền tàng đến muộn đã được điều trị thường có thử nghiệm VDRL với hàm lượng thấp trước khi điều trị và có thể không giảm xuống 4 lần sau điều trị penicillin; khoảng 1/2 số bệnh nhân này có huyết thanh dương tính với hàm lượng thấp trong vài năm sau khi điều trị. Không cần phải điều trị lại trừ khi hàm lượng tăng lên hoặc có các triệu chứng và biểu hiện của bệnh tái lại.

Mức độ hoạt động của giang mai thần kinh tương quan chặt chẽ với mức độ tăng lympho bào trong dịch não tủy. Các biến đổi về số lượng tế bào và với phạm vi ít hơn, nồng độ protein trong dịch não tủy cung cấp những chỉ số nhạy nhất về đáp ứng với điều trị. Cần kiểm tra dịch não tủy cứ 3-6 tháng 1 lần trong 3 năm sau điều trị bệnh giang mai thần kinh có hay không có triệu chứng. Số lượng tế bào dịch não tủy giảm xuống tới 10 hoặc ít hơn trên 1 microlit trong vòng 3 đến 12 tháng ở 95% trường hợp được điều trị đúng và về bình thường trong tất cả các trường hợp trong vòng 2 đến 4 năm. Nồng độ protein dịch não tủy cao sẽ giảm chậm hơn và hàm lượng chất phản ứng trong dịch não tủy giảm chậm trong thời gian vài năm.

Thể xoắn khuẩn tồn tại dai dẳng

Người ta đã nêu ra sự tồn tại của T.pallidum trong thủy tinh dịch, dịch não tủy, hạch lympho, não, động mạch thái dương bị viêm, và các mô khác dựa trên soi kính hiển vi nền tối, kỹ thuật nhuộm bạc và kháng thể miễn dịch huỳnh quang và tiêm truyền cho thỏ. Vì các dữ liệu về sự tồn tại của xoắn khuẩn không đủ, nên không có một công thức điều trị nào đảm bảo đối với giang mai đến muộn hoặc tiềm tàng. Tôn trọng hướng dẫn về kiểm tra dịch não tủy trước khi lựa chọn phương pháp điều trị có thể hạn chế được khả năng tồn tại dai dẳng của T.pallidum.

MIỄN DỊCH VÀ DỰ PHÒNG BỆNH GIANG MAI

Khoảng 50% trường hợp tiếp xúc với bệnh nhân bị giang mai tiên phát hoặc thứ phát trở nên nhiễm bệnh, những nguy cơ nhiễm thực sự sau 1 lần tiếp xúc thì có thể thấp hơn nhiều. Tỉ lệ xuất hiện đáp ứng thu được chống lại T.pallidum qua nhiễm bệnh tự nhiên hay thực nghiệm có liên quan về mặt định lượng với số lượng kháng nguyên kích thích mà số lượng kháng nguyên này phụ thuộc vào cả chất tiêm truyền bị nhiễm và cả thời gian bị nhiễm trước khi điều trị. Vai trò của kháng thể trong huyết thanh trong miễn dịch thu được đối với bệnh giang mai còn đang tranh luận. Kháng thể thụ động thu được từ khi còn ở giai đoạn hồi phục của bệnh giang mai thử nghiệm ngăn cản hoặc làm các triệu chứng lâm sàng của bệnh giang mai xuất hiện muộn; nhưng nó không có tác dụng phòng bệnh. Người ta cho rằng miễn dịch tế bào đóng vai trò quan trọng trong qúa trình hàn gắn tổn thương sớm và khống chế được bệnh. Xâm nhiễm tế bào vào các tổn thương sớm nổi bật hơn cả là lympho T, đại thực bào và đặc biệt lympho T dễ nhạy cảm, xuất hiện sớm trong giai đoạn nhiễm bệnh ở người và trên thỏ nhiễm bệnh thực nghiệm. Sự thải vi khuẩn từ các tổn thương sớm được nuôi cấy trên đại thực bào. Kháng thể đặc hiệu làm tăng hiện tượng thực bào và cần để đại thực bào nuôi cấy diệt được T. pallidum. Việc không thể nuôi cấy xoắn khuẩn gây bệnh in vitro đã ngăn cản sự phân tích, tinh chế và nồng độ kháng nguyên của xoắn khuẩn. Việc tiêm chủng để cố gắng tạo ra miễn dịch đối với bệnh giang mai tỏ ra ít hứa hẹn, mặc dù một số kháng nguyên đặc hiệu đã được phát hiện ra và đặc trưng. Người ta đã xác định màng ngoài của T.pallidum gồm toàn bộ một số protein màng và không có kháng nguyên bề mặt. Nhiều kháng nguyên chính là lipoprotein, có thể kết hợp với đuôi lipid với màng bên trong, nhô vào khoảng nguyên sinh chất. Tiêm nhắc lại vào thỏ chủng di động có chiếu tia gama đã thu được miễn dịch đối với lần tiếp xúc sau. Chừng nào chưa có được vaccin hiệu qủa và được áp dụng trên thực tế thì việc phòng bệnh giang mai vẫn còn phụ thuộc vào việc sử dụng bao cao su và các yếu tố dự phòng sát khuẩn cũng như vào việc phát hiện, điều trị những trường hợp bị bệnh.

https://tieulun.hopto.org

61. BỆNH DO XOẮN KHUẨN GÂY DỊCH

ĐẠI CƯƠNG

Bệnh xoắn khuẩn không thuộc bệnh hoa liễu xuất hiện ở những vùng xa xôi nghèo đói trên thế giới. Bệnh ghẻ cóc, pinta và giang mai dịch tễ khác với bệnh giang mai hoa liễu về những đặc điểm lâm sàng và dịch tễ. Bệnh ghẻ cóc, pinta và giang mai dịch tễ do xoắn khuẩn gây ra, chúng không khác biệt với T.Pallidum về hình thái và gen. Căn nguyên của bệnh ghẻ cóc và xoắn khuẩn gây dịch là giống như T.pallidum và đã được mô tả như các chủng *T.pallidum*, *endemicum* và ssp.*pertenue*. Bệnh pinta do *T.carateum* và gây tổn thương da đơn độc. Bệnh ghẻ cóc ảnh hưởng tới da và xương, bệnh giang mai dịch tễ vùng gây tổn thương da, xương và niêm mạc. Mỗi bệnh đều tiến triển theo từng giai đoạn, nhưng chúng không khác và cũng không có các triệu như giang mai. Nhiễm trùng sinh dục và tổn thương hệ tim mạch và hệ thống thần kinh trung ương rất hiếm gặp. Nếu có, chỉ là trong bệnh xoắn khuẩn không thuộc bệnh hoa liễu, trong khi đó rất thường gặp trong bệnh giang mai. Vẫn chưa rõ là những khác biệt về lâm sàng và dịch tễ trong các bệnh ghẻ cóc, pinta, giang mai dịch tễ và giang mai hoa liễu là do những yếu tố môi trường và vật chủ quyết định hay là do những khác biệt sinh học chưa được xác định trong các chủng xoắn khuẩn gây bệnh. Mối liên quan giữa các bệnh xoắn khuẩn được nêu ở bảng 61-1.

DỊCH TỄ HỌC

Kháng thể chống xoắn khuẩn đã được chứng minh ở một số loài động vật không phải là người ở những vùng châu Phi, ở đó bệnh ghẻ cóc người và giang mai dịch tễ thường gặp và các xoắn khuẩn gây bệnh đã thấy ở các tổn thương da và hạch bạch huyết của các động vật có phản ứng huyết thanh dương tính. Những xoắn khuẩn này gây ra các tổn thương giống như ghẻ ở những con khỉ và động vật thực nghiệm mẫn cảm. Không có những bằng chứng dịch tễ để chứng tỏ rằng những xoắn khuẩn này đóng vai trò có ý nghĩa trong dịch tễ học bệnh ghẻ ở người.

Bệnh ghẻ cóc và giang mai dịch tễ là những bệnh của người trẻ. Bệnh ghẻ cóc xuất hiện trên toàn thế giới giữa vùng nhiệt đới Cancer và Capricorn trong môi trường ẩm, ấm. Lây truyền của bệnh ghẻ cóc ở trẻ em chủ yếu là do quần áo chật hẹp, vệ sinh kém và thường bị chấn thương da. Lan truyền do tiếp xúc trực tiếp với tổn thương bị nhiễm và có lẽ do vận chuyển thụ động các xoắn khuẩn bởi côn trùng. Giang mai dịch tễ xảy ra ở những vùng cận nhiệt đới và ôn đới khô cằn ở Châu Phi, đông Địa Trung Hải, bán đảo Ả rập, và Trung Á. Người ta chưa gặp ở Tây bán cầu. Lây truyền da-da ít quan trọng hơn trong bệnh ghẻ cóc mà nhiễm niêm mạc do tiếp xúc trực tiếp miệng-miệng hoặc qua ăn hoặc uống chung bằng những đồ dùng bị nhiễm. Giang mai hoa liễu có thể lan tràn do các tiếp xúc không phải tình dục ở trẻ em và gây nên các vụ dịch tại nhà ở những thành phố hiện đại khi sống đông đúc và có các yếu tố lây truyền T.pallidum thuận lợi.

Mặc dù những thay đổi sắc tố dưới da giống như giai đoạn muộn của bệnh pinta có xuất hiện ở bệnh ghẻ cóc hoặc giang mai dịch tễ, Pinta là bệnh khác và lành tính hơn, nó chỉ xuất hiện ở Tây bán cầu. Khởi phát điển hình thì muộn hơn so với bệnh ghẻ cóc và giang mai dịch tễ, thường vào lúc 10 đến 20 tuổi. Bệnh pinta không dễ lây và phương thức lây truyền của nó vẫn chưa được xác định rõ.

Chiến dịch rộng lớn dưới sự trợ giúp của WHO/UNICEF để tiệt trừ bệnh xoắn khuẩn gây dịch không phải giang mai từ 1948 đến 1969 đã là chiến dịch y tế cộng đồng thành công đặc biệt. Trên 160 triệu người đã được khám ở 46 nước và khoảng 50 triệu bệnh nhân, người tiếp xúc và nhiễm trùng muộn đã được điều trị. Kết qủa chương trình này thật rõ nét. Tỷ lệ các tổn thương của bệnh ghẻ cóc hoạt động giảm từ trên 10% xuống còn dưới 1% ở nhiều vùng xa xôi. Ở Bosnia, trước đây là một phần của Nam Tư, giang mai dịch tễ đã được tiệt trừ là một ví dụ điển hình về việc loại trừ xoắn khuẩn gây dịch.

Việc ngừng hoạt động giám sát tích cực sau chiến dịch rộng rãi dẫn đến sự trỗi dậy của bệnh ghẻ cóc, đặc biệt ở châu Phi, bệnh ghẻ cóc vẫn chưa được tiệt trừ ở nhiều vùng rộng lớn. Một nguồn lớn ghẻ cóc tồn tại dai dẳng ở Tây Phi bao gồm bờ biển Ivory, Ghana, Togo, Benin và những người picmê ở Zaire, Cộng hòa Trung Phi. Bệnh ghẻ cóc cũng là một bệnh thường gặp ở Indonesia; Papua Tân

https://tieulun.hopto.org

Guinea và đảo Solonun của Tây Thái Bình Dương. Các quốc gia Sehelian châu Phi gồm Mali, Niger,Burkina Faso và Senegal cũng có tỷ lệ cao ở một số vùng từ 10 đến 15% đối với giang mai dịch tễ. Tỷ lệ này vượt quá tỷ lệ báo cáo trước khi có chiến dịch điều trị mở rộng. Đáp ứng huyết thanh và biểu hiện muộn của giang mai dịch tễ tiếp tục xuất hiện ở những người gia cư ở Arập Saudi. Tái xuất hiện bệnh ghẻ cóc và giang mai dịch tễ đã dẫn đến có chiến dịch chống ghẻ cóc mới ở Ghana vào 1980 và các chiến dịch quốc gia khác đã được kế hoạch hóa để khống chế việc tái xuất hiện của bệnh ghẻ cóc và giang mai dịch tễ ở châu Phi.

Phản ứng huyết thanh chống xoắn khuẩn và kháng nguyên đã được phát hiện ở tỷ lệ thấp các trẻ em mà không có bệnh lâm sàng, sinh ra sau một chiến dịch rộng lớn ở một số vùng (như Nigeria, Tân Guinea và Bosnia). Điều này thể hiện nhiễm trùng đã mờ đi hoặc không có triệu chứng hoặc có thể đơn giản là giảm giá trị tiên đoán của phản ứng huyết thanh (chắc chắn là có bệnh nếu phản ứng dương tính) khi tỉ lệ bệnh giảm xuống đột ngột.

Bảng 61-1. Căn nguyên, dịch tễ học và các biểu hiện lâm sàng của bệnh xoắn khuẩn

	Giang mai sinh dục	Giang mai dịch tễ	Ghẻ cóc	Pinta
Vi sinh vật	T.pallidum ssp.palidum	T.pallidum ssp.endemicum	T.P.ssp.pertenue	T.Carateum
Lây truyền	Tình dục, qua rau thai*	Tiếp xúc trong gia đình: Miệng-miệng hoặc ăn-uống đồ bị nhiễm	Da-da Vector ký sinh trùng (?)	Da-da Vector ký sinh trùng
Tuổi thường gặp	Người lớn	Thiếu nhi	Thiếu nhi	Thanh niên
Tổn thương ban đầu	Săng	Hiếm gặp	Trẻ môi hay "trệch miệng mẹ"	Những dát sần không loét với vết xung quanh
Tổn thương thứ phát	Dưới da hoặc viêm màng xương	Tổn thương do niêm mạc (miệng niêm mạc, dát sần rạn) viêm xương-màng xương	Tổn thương dát tế bào vảy dưới da, viêm màng xương	Đám pinta
Kỳ ba	Gôm, hệ tim mạch và hệ thần kinh trung ương	Phá hủy cấu trúc da, khớp, xương	Phá hủy cấu trúc da, khớp, xương	Sần loạn sắc tố hay mất sắc tố

* Vì bệnh xoắn khuẩn không thuộc bệnh hoa liễu thường mắc ở trẻ em, nhiễm khuẩn huyết do treponema sẽ giảm theo thời gian. Chỉ bệnh giang mai hoa liễu xuất hiện ở người lớn mang thai mới có khả năng truyền cho con.

Ở Mỹ, ổ ghẻ cóc dai dẳng ở Haiti; Dominica, St.Lucia và St.Vincent; Pene, Colombia, và Ecuador, một ít vùng ở Bazil và Guyana và Surinan. Pinta gặp ở Trung Mỹ và phía bắc Nam Mỹ, nơi bệnh thường xuất hiện ở những vùng người Ấn Độ xa xôi. Ngày nay, tỷ lệ bệnh có lẽ dưới 7% số bệnh nhân cách đây 20 năm.

CÁC MỐI LIÊN QUAN SINH HỌC

Kháng thể miễn dịch đặc hiệu với T.pallidum được sinh ra ở người bị ghẻ cóc, pinta hoặc giang mai dịch tễ, nhưng thời gian xuất hiện kháng thể sau khi bị nhiễm thì khác nhau. Test hấp thụ kháng thể xoắn khuẩn huỳnh quang (FTA-ABS), test ngưng kết hồng cầu của T.pallidum và test ngừng vận động

https://tieulun.hopto.org

T.pallidum không thể phân biệt được các xoắn khuẩn.

Ngoài những khác biệt về lâm sàng và dịch tễ ở các chủng xoắn khuẩn ở người, phổ của các động vật chủ cảm nhiễm và một số biểu hiện lâm sàng trong nhiễm trùng thực nghiệm cũng khác nhau. Đặc biệt T.Carateum đã gây nhiễm trùng ở tinh tinh giống như bệnh Pinta nhưng lại không gây nhiễm được ở các động vật khác. Những người bị bệnh ghẻ cóc hoặc Pinta được coi là có miễn dịch tương đối với giang mai và những người bị Pinta tiến triển hoặc giang mai không thể cảm nhiễm với T.pallidum pertenue bằng nuôi cấy thực nghiệm.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Ghẻ cóc còn gọi là bệnh Pian, framboesia hoặc bubas, ghẻ cóc là bệnh nhiễm trùng mạn tính ở trẻ nhỏ do *T.pallidum ssp.pertenue*. Bệnh biểu hiện bởi tổn thương da đầu tiên, sau đó tái phát, tổn thương thứ phát, không hủy hoại cấu trúc da và xương. Ở giai đoạn muộn có thể xuất hiện tổn thương hủy hoại cấu trúc của da, xương và khớp.

Thời kỳ ủ bệnh sau khi nung bệnh thực nghiệm ở người bị nhiễm là 3 đến 4 tuần. Tổn thương da do ký sinh trùng đốt, trầy da, hoặc bị thương sẽ làm tăng nguy cơ bị nhiễm trùng tự nhiên do tiếp xúc tự nhiên, hầu hết là do những ngón tay bị nhiễm trực tiếp hoặc gián tiếp những chất của các tổn thương ghẻ cóc giai đoạn sớm. Tổn thương sớm ban đầu là những nốt sẩn đơn độc, thường ở chân. Tổn thương to dần và trở thành dát sẩn (hình 61-1). Tổn thương này còn gọi là trẻ môi. Nó bị trợt ở bề mặt và được phủ một lớp vỏ dịch tiết huyết thanh có chứa T.pallidum spp.pertenue. Không thấy xuất hiện ban và sẹo cứng. Tổn thương ngứa nhẹ và có thể có hạch địa phương. Tổn thương lành sẹo sau 6 tháng. Do váng khuẩn huyết xoắn khuẩn và tự tiêm nhiễm, phát ban thứ phát toàn thân của các tổn thương tương tự hoặc xuất hiện trước hoặc sau tổn thương ban đầu sẽ liền sẹo và nặng nhất ở vùng tiếp xúc của thân thể. Các tổn thương da sớm của bệnh ghẻ cóc này có các dạng khác nhau bao gồm những ban không có vảy cũng như dạng nhú. Dạng nhú rất đau ở lòng bàn chân dẫn đến dáng đi "như cua" nên gọi là "ghẻ cóc cua". Các tổn thương sớm thì rất lây và chậm lên sẹo. Có thể để lại sẹo, giảm sắc tố hoặc mất sắc tố giống như thay đổi sắc tố trong bệnh Pinta. Tổn thương tế bào học và thâm nhiễm tế bào đơn nhân; dày lớp gai, tăng sừng hóa và nhiều xoắn khuẩn.

Các biểu hiện khác của ghẻ cóc sớm gồm hạch to, đau xương về đêm và đau nhiều ngón do viêm màng xương. Sốt và các triệu chứng thực thể khác hiếm gặp, trừ những tổn thương bị nhiễm trùng da thứ phát và đặc trưng trong 5 năm đầu sau nhiễm. Tổn thương ghẻ cóc muộn gặp ở 10% các trường hợp sau nhiễm trùng 5 năm hoặc hơn và khác với tổn thương sớm về tổ chức học viêm nội mạc. Các tổn thương muộn gồm đau xương dài, đặc biệt là chân, tăng keratin của lòng bàn tay, viêm xương, viêm màng xương, hạch xơ hóa các khớp kề nhau và tràn dịch khớp.

Các tổn thương muộn của ghẻ cóc điển hình là nặng và thường thay đổi cấu trúc. Biến dạng mũi, hàm trên, vòm miệng, và thanh quản gọi là viêm mũi hầu loét hủy xuất hiện ở ghẻ cóc muộn cũng như trong bệnh phong và bệnh do leishmania. Viêm xương hàm trên cạnh mũi teo nhỏ tạo ra bộ mặt đặc biệt là bệnh dày xương mũi châu Phi.

Những đặc điểm lâm sàng của ghẻ cóc trở nên ít có giá trị chẩn đoán vì tỷ lệ mắc bệnh đã giảm, nên cần sử dụng các phản ứng huyết thanh để thực hiện như test chẩn đoán nhanh (RPR). Có thể thấy T.pallidum ssp. pertenue bằng soi kính nền tối các tổn thương da sớm nhưng phải không được nhầm với các xoắn khuẩn khác thấy trong bệnh loét nhiệt đới. Teşt kháng thể trong huyết thanh sẽ dương tính sau 1 tháng và test FTA-ABS cũng dương tính.

Giang mai dịch tễ còn gọi là Bejel, Siti, Diehuchwa, Njovera và Skerljevo. Là bệnh nhiễm xoắn trùng mạn tính không phải bệnh hoa liễu, biểu hiện là tổn thương loét sớm ở niêm mạc và da, thời kỳ ủ bệnh thầm lặng, biến chứng muộn gồm gôm xương và da. Tác nhân là T.*pallidum* ssp, *endemicum* khác với T. pallidum pallidum. Giang mai dịch tễ khác với giang mai sinh dục ở chỗ thay đổi về răng, viêm ruột và hiếm có giang mai thần kinh. Biến chứng tim mạch hiếm gặp cả trong giang mai dịch tễ và thần kinh.

Tổn thương da tiên phát ít gặp, nếu có là ngoài sinh dục. Biểu hiện sớm của giang mai dịch tễ thường là những mảng ở niêm mạc miệng hoặc các tổn thương

https://tieulun.hopto.org



Hình 61-1. Một đàn ông có các mụn sần dát vảy nhỏ biểu hiện của ghẻ cóc giai đoạn sớm kèm bệnh u nhú ở nách trái và vùng xương vai.

da, niêm mạc giống như những dát nút nẻ hoặc nổi lên của giang mai thứ phát. Thường gặp viêm màng xương. Hạch địa phương xuất hiện nhưng hiếm có hạch toàn thân. Xoắn khuẩn gặp rất nhiều ở các tổn thương sớm chảy mủ và dịch hút từ hạch lympho. Sau một thời kỳ yên lặng khác nhau, các tổn thương muộn có thể xuất hiện và là biểu hiện lâm sàng thường gặp. Những biểu hiện này giống các biểu hiện của bệnh giang mai lành tính muộn và bao gồm xương và da. Gôm biến dạng cấu trúc, viêm xương và bệnh dày xương mũi châu Phi thường gặp hơn so với bệnh ghẻ cóc. Gôm xuất hiện ở núm vú của những người mẹ trước đây bị giang mai dịch tễ và những người cho con bú mà con bị tổn thương ở miệng. Như vậy cả giang mai dịch tễ sớm và muộn có thể xuất hiện trong một gia đình. Tổn thương thứ ba của giang mai dịch tễ đôi khi có thể là hậu qủa của tiếp xúc nhiều lần ở những người trước đây đã nhạy cảm với tái nhiễm.

Bệnh Pinta còn gọi là mal del pinto carate, azul hoặc purupuru. Pinta là bệnh nhiễm trùng da do *T.Carateum*. Bệnh này có 3 giai đoạn ở da đặc trưng bởi thay đổi màu da, không làm tổn thương tổ chức xương hoặc nội tạng và không gây dị tật ngoài gây xấu về mặt thẩm mỹ.

Tổn thương ban đầu là những sẩn nhỏ xuất hiện sau khi tiếp xúc 7 đến 30 ngày và thường gặp nhất ở các chi, mặt, cổ, mông. chu vi nốt sẽ to dần lên và kết hợp lại kèm các nốt sẩn vệ tinh nhỏ hơn. Hạch địa phương sưng. Phát ban thứ phát không liên quan với hạch toàn thân thường xuất hiện 1 tháng đến 1 năm sau khi xuất hiện tổn thương ban đầu. Tổn thương thứ phát gọi là đám pinta có thể rất nhiều và tổn thương vẩy nến hoặc dạng hình thoa hoặc hình vòng phối hợp. Pinta lúc đầu màu đỏ nhưng sau đó biến màu rõ và chuyển thành màu xanh nhạt sau một thời gian tiếp xúc với nắng. Nhiều sắc tố xuất hiện rất nhanh ở những phần bộc lộ của cơ thể. Những tổn thương nhiễm sắc tố này được biết như những đám loạn sắc tố và chứa xoắn khuẩn ở thượng bì ở những tổn thương cũ hơn. Về tổ chức học, có lắng đọng sắc tố ở bì với giảm sắc tố melanin ở lớp tế bào đáy. Trong vòng 3 tháng đến 1 năm hầu hết các pinta đều có những mức độ biến sắc khác nhau và trở thành màu xám và cuối cùng là màu trắng làm cho da bị loang lổ. Những tổn thương sắc tố màu

https://tieulun.hopto.org

trắng sứ biểu hiện giai đoạn muộn của bệnh, lúc đó lớp biểu bì bị teo, mất các tế bào tạo melanin và không còn melanin. Có thể thấy T. carateum ở dịch tiết lúc đầu, ở tổn thương thứ phát sớm hoặc những tổn thương loạn sắc. Các test thuốc thử và kháng thể chống xoắn khuẩn dương tính nhưng trong bệnh Pinta thì thời gian để có được phản ứng dương tính gấp 4 lần thời gian trong bệnh giang mai hoa liễu.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị giống nhau trong các loại xoắn khuẩn dịch tễ. Người lớn, tiêm bắp 2,4 triệu đơn vị benzatin Penicillin G và trẻ em bằng nửa liều người lớn sẽ giải quyết nhanh các tổn thương và phòng tái phát. Người ta đã sử dụng rộng rãi Procain Penicillin G trong dầu và 2% monostearate nhôm. Ở người dị ứng với Penicillin, dùng Tetracyclin hydrochlorid với liều như trong giang mai nhiễm trùng cũng có hiệu qủa. Ở những vùng có dưới 5% dân số bị bệnh tiến triển thì điều trị dựa vào từng bệnh nhân và tất cả những người tiếp xúc phải điều trị bằng kháng sinh.

PHÒNG BỆNH

Mặc dù xoắn khuẩn không thuộc hoa liễu nhưng là bệnh kém khả năng thanh toán hơn đậu mùa. Một số nhà chức trách đã gợi ý áp dụng các biện pháp thanh toán đậu mùa để áp dụng vào khống chế bệnh ghẻ cóc ở một số vùng dịch tễ chọn lọc. Chiến lược này được nhấn mạnh trong giám sát tích cực, nghiên cứu các vụ dịch và điều trị các ca bệnh tiến triển và người tiếp xúc hơn là điều trị đại trà. Người ta lo ngại là về dịch tễ học và diễn biến của ghẻ cóc và giang mai dịch tễ sẽ bị ảnh hưởng xấu bởi đại dịch HIV ở châu Phi và châu Á, các tổn thương ở da có thể kéo dài và dễ bị nhiễm khuẩn thứ phát và nặng và nó như một đường vào để lây truyền bệnh không thuộc hoa liễu của HIV.

62. BỆNH DO LEPTOSPIRA

ĐỊNH NGHĨA. *Bệnh do Leptospira* là một từ dùng chỉ bệnh gây ra bởi tất cả các leptospira bất kể do typ huyết thanh đặc hiệu nào. Tương quan giữa các hội chứng lâm sàng với nhiễm trùng do các typ huyết thanh khác nhau đưa đến kết luận rằng một typ huyết thanh đơn độc của Leptospira có thể biểu hiện bằng nhiều dấu hiệu lâm sàng; ngược lại, một hội chứng đơn độc, ví dụ như viêm màng não vô trùng, có thể gây nên bởi nhiều typ huyết thanh. Do vậy người ta thích dùng từ chung *bệnh do leptospira* hơn là các từ đồng nghĩa như *bệnh Weil* hoặc *sốt canicola*

CĂN NGUYÊN. Giống Leptospira chỉ gồm một loài *L.interrogans,* loài này có thể chia làm hai phức hệ: interrogans và biflexa. Phức hệ interrogans gồm những chủng gây bệnh, còn phức hệ biflexa gồm những chủng loại sinh thực vật. Trong mỗi phức hệ, các cá thể lại biểu hiện những biến đổi kháng nguyên ổn định, cho phép ta chia chúng thành các typ huyết thanh. Các typ huyết thanh có kháng nguyên chung được xếp vào nhóm huyết thanh. Mặc dù trái với cách dùng chung, sau đây là một ví dụ về tên gọi đúng của *Leptospira*: nhóm huyết thanh Pomona của L.interrogans hay là L.interrogans var. Pomona, chứ không phải là L.pomona phức hệ interrogans hiện nay gồm khoảng 240 typ huyết thanh được xếp trong 23 nhóm huyết thanh (con số trong ngoặc đơn chỉ số typ huyết thanh trong nhóm huyết thanh): Icterohemorrhagiae (18), Hebdomadis (30), Autumnalis (17), Canicola (12), Australis (12), Tarassovi (17), Pyogenes (12), Bataviae (10), Javanica (8), Pomona (8), Ballum (3), Cynopteri (3), Celledoni (3), Grippotyphosa (5), Panama (2), Shermani (1), Ranarum (2) và Bufonis (1). Ít nhất 27 typ huyết thanh xuất hiện tự nhiên ở Mỹ.

DỊCH TỄ HỌC.Bệnh do leptospira được coi là bệnh do động vật truyền cho người lan tràn rộng nhất trên thế giới. Các ca bệnh được ghi nhận ở tất cả các lục địa, trừ châu Nam Cực, và đặc biệt thịnh hành ở những vùng nhiệt đới. Mặc dầu bệnh do leptospira không phải là bệnh phổ biến, nó vẫn được ghi nhận ở tất cả các vùng của nước Mỹ, kể cả những miền khô cằn như Arizona. Từ năm 1987 đến 1992, có 43 đến 93 ca được ghi nhận hàng năm. Nhiễm trùng ở người xảy ra ngẫu nhiên và không có vai trò chính trong sự duy trì bệnh do leptospira. Bệnh xảy ra trên phạm vi rộng rãi các súc vật nuôi và động vật hoang dã là vật chủ, gồm các động vật có xương sống biến nhiệt. Ở nhiều loài như chồn hôi, gấu trúc

https://tieulun.hopto.org

Mỹ và cáo, tỉ lệ nhiễm trùng trong khoảng 10 - 50% không phải là hiếm gặp. Sự lây lan giữa các loài động vật làm vật chủ của những typ huyết thanh đặc hiệu của leptospira cũng thường gặp ; ví dụ pomona là một typ huyết thanh chủ yếu gặp ở gia súc, nhưng đã được xác minh trên chó. Nhiễm trùng ở động vật có thể rất khác nhau, từ bệnh thể ẩn tới bệnh nặng và nguy hiểm. Ngay cả những động vật không có triệu chứng cũng có thể mang một số lượng lớn ($>10^{10}$ vi khuẩn trong 1 gram) ở thận của chúng. Tình trạng mang trùng, ở đó vật chủ có thể thải các leptospira qua nước tiểu hàng tháng đến hàng năm, có thể tiến triển ở nhiều động vật. Tạo miễn dịch cho chó không ngăn ngừa được tình trạng mang trùng hay tình trạng thải trùng.

Sự sống sót của các leptospira gây bệnh trong thiên nhiên bị chi phối bởi các yếu tố như: pH của nước tiểu của vật chủ, pH của đất hoặc nước nơi nó bị thải vào, và nhiệt độ xung quanh. Các leptospira trong phần lớn các "chỗ đi tiểu" trong đất vẫn giữ khả năng gây nhiễm trùng trong vòng 6 đến 48 giờ. Nước tiểu toan chỉ cho phép hạn chế sự sống sót của vi khuẩn; tuy nhiên nếu nước tiểu trung tính hoặc kiềm và được thải vào một môi trường ẩm ướt tương tự, ở đó có độ mặn thấp, không bị ô nhiễm nặng bởi các vi sinh vật và chất tẩy rửa và có nhiệt độ trên $22^{o}C$, thì các leptospira có thể sống sót trong nhiều tuần. Nhiễm trùng ở người có thể xảy ra do tiếp xúc trực tiếp với nước tiểu hoặc mô của một động vật bị nhiễm khuẩn, hay gián tiếp thông qua nước, đất hoặc cây cỏ bị nhiễm bẩn. Đường vào thường gặp ở người là da bị xây xát, đặc biệt ở chân, và niêm mạc hở của kết mạc, mũi, miệng. Nuốt nước bị nhiễm bẩn khi bị chìm dưới nước cũng gắn liền với tỉ lệ nhiễm bệnh cao. Các quan niệm trước đây cho rằng vi khuẩn có thể xâm nhập qua da lành đã bị nghi ngờ. Mặc dù các leptospira được phân lập từ ve, các động vật tiết túc này tỏ ra không quan trọng trong truyền bệnh.

Do nhiễm trùng động vật gặp ở khắp nơi, bệnh do leptospira ở người có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, mọi mùa và cả hai giới. Tuy nhiên, nó chủ yếu là bệnh của tuổi thiếu niên và người trẻ (khoảng một nửa số bệnh nhân thuộc lứa tuổi từ 10 đến 39), xảy ra trội hơn ở nam giới (80%) và thường phát triển nhất trong thời tiết nóng (ở Mỹ một nửa những nhiễm trùng này xảy ra từ tháng 7 tới tháng 10). Do phạm vi rộng các động vật là vật chủ nên bệnh cho người xảy ra cả ở thành thị và nông thôn. Bệnh do leptospira được coi là một bệnh nghề nghiệp; tuy vậy, các biện pháp tiến bộ kiểm soát chuột và trình độ vệ sinh tốt hơn đã làm giảm bệnh trong các nhóm nghề nghiệp như thợ mỏ than và những người làm việc trong cống rãnh. Mô hình dịch tễ đã thay đổi: ở Mỹ, Anh, châu Âu và Israel, bệnh do leptospira liên quan với nước và gia súc là phổ biến nhất. Dưới 20% bệnh nhân đã tiếp xúc trực tiếp với động vật, họ chủ yếu là nông dân, người đặt bẫy, hay công nhân ở lò mổ súc vật. Ở phần lớn bệnh nhân, sự biểu hiện bệnh là ngẫu nhiên; hai phần ba các ca xảy ra ở trẻ em, sinh viên hay người nội trợ. Bơi hoặc ngâm một phần cơ thể trong nước bẩn, ví dụ như lái mô-tô qua vũng nước, liên quan tới một phần năm bệnh nhân và là lý do của phần lớn những vụ bùng nổ bệnh có nguồn gốc công cộng đã được công nhận ở Hawaii, một phần tư các ca liên quan tới công nghiệp nuôi trồng thủy sản, ở Anh là nghề đánh cá, trong khi đó ở Italy nông dân đang có nguy cơ tăng hơn; bệnh do leptospira vẫn còn phổ biến ở những vùng trồng lúa của thung lũng sông Pô (một điều tra huyết thanh học ở công nhân đường sắt trong vùng cho thấy kháng thể lưu hành tới 10%).

GIẢI PHẪU BỆNH LÝ. Ở những bệnh nhân chết có liên quan tới biểu hiện gan-thận (hội chứng Weil), những biến đổi toàn thân quan trọng là xuất huyết và thấm mật ở tổ chức. Xuất huyết có thể thay đổi từ chấm xuất huyết tới mảng bầm máu, là thường gặp và nổi bật ở cơ vân, thận, tuyến thượng thận, gan, dạ dày, lách và phổi.

Ở các cơ vân có những biến đổi ổ, hoại tử và hoại sinh đặc thù cho bệnh do leptospira. Sinh thiết sớm thấy có sự sưng phồng và tạo không bào. Kháng nguyên leptospira được chứng minh là có trong những tổn thương này nhờ kỹ thuật kháng thể huỳnh quang. Sự lành bệnh sau đó là do sự tạo thành những xơ cơ mới với những xơ hóa tối thiểu. Những thương tổn thận trong giai đoạn cấp liên quan nổi bật tới ống thận và thay đổi từ giãn ống lượn xa đơn thuần tới thoái hóa, hoại tử và thủng màng đáy. Phù kẽ và thâm nhập tế bào (bao gồm lympho bào, bạch cầu trung tính, tổ chức bào và tương bào) cùng hiện diện như nhau. Tổn thương tiểu cầu thận không có

https://tieulun.hopto.org

hoặc gồm tăng sản màng nâng cuộn mao mạch và kết hợp đáy thành ổ được giải thích là biểu hiện của những biến đổi không đặc hiệu đi kèm với viêm cấp và sự lọc protein. Những biến đổi hiển vi trong gan không chẩn đoán được và không tương ứng với độ suy chức năng gan. Những biến đổi bao gồm phồng đục tế bào nhu mô, phá vỡ cột thùy gan, nở rộng tế bào Kupffer và ứ mật ở các tiểu quản mật. Những biến đổi ở não và màng não cũng tối thiểu và không giúp cho chẩn đoán. Dấu vết hiển vi của viêm cơ tim đã được ghi nhận. Các biểu hiện thấy ở phổi gồm viêm phổi đốm và xuất huyết khu trú. Những kỹ thuật nhuộm đặc biệt sử dụng phương pháp bão hòa bạc đã chứng minh có vi khuẩn ở trong lòng ống thận nhưng hiếm có ở cơ quan khác.

BỆNH SINH. Bệnh do leptospira là một trong những bệnh xoắn khuẩn ở người đã biết; các bệnh khác trong nhóm này gồm giang mai, bệnh pinta, ghẻ cóc, bệnh do treponema pallidum, sốt hồi qui (do các loài *Borrelia*), bệnh Lyme và sốt chuột cắn (do *Spirillum minus*). Mặc dù có những khác biệt về dịch tễ, có nhiều điểm tương đồng giữa những bệnh này. Nhiễm xoắn khuẩn huyết phát triển sớm sau khi các leptospira xâm nhập qua da hoặc niêm mạc, đi kèm với lan tràn rộng ra khắp các mô và dịch thể. Trùng hợp với một đáp ứng miễn dịch (cả dịch thể và tế bào) xoắn khuẩn huyết kết thúc hay giảm mạnh; tuy nhiên vi khuẩn có thể vẫn còn tồn tại ở những vùng biệt lập về mặt miễn dịch. Trong bệnh do leptospira, sự tồn tại dai dẳng trong thận hoặc thải các leptospira trong nước tiểu là không thể thiếu đối với dịch tễ. Những biểu hiện muộn như viêm màng não vô trùng, viêm mống mắt-thể mi được cho là biểu hiện bệnh lý miễn dịch gián tiếp. Những biến diễn như vậy là đặc trưng trong mỗi bệnh do xoắn khuẩn.

Vỏ của L.interrogans chứa lipopolysaccharide (nội độc tố). Với sự đề xuất kháng sinh trị liệu trong bệnh do leptospira, có thể xảy ra phản ứng giống Jarisch-Herxheimer (J-HR) tương tự như ta quan sát thấy trong những bệnh do xoắn khuẩn khác. Người ta từng mặc nhiên thừa nhận rằng J-HR do sự phóng thích nội độc tố gây ra; tuy vậy trong những J-HR nặng và tiên lượng được nhất trên lâm sàng (là những J-HR kèm với sốt hồi qui do mang chấy rận), các xét nghiệm limulus amebocyte lysate (L.A.L) tìm nội độc tố lại âm tính, và người ta đã kết luận rằng nội độc tố, nếu có mặt, là lọt vào tuần hoàn từ các vi khuẩn gram âm đường ruột.

Watt và cộng sự nghiên cứu trên 24 bệnh nhân được xác định bệnh do leptospira và được điều trị bằng penicillin. Khi không có J-HR, 78% có nội độc tố huyết, đo bằng phân tích LAL. Những bệnh nhân mà LAL dương tính có số lượng bạch cầu và nồng độ Créatinin và bilirubin huyết thanh cao hơn một cách có ý nghĩa so với những bệnh nhân có LAL âm tính. Các tác giả mặc nhiên thừa nhận sự thanh thải chậm qua gan của nội độc tố là do suy gan. Mới đây, ở những bệnh nhân đã xác định nhiễm trùng do *Borrelia recurrentis* và có trải qua J-HR sau điều trị penicillin, đỉnh của J-HR liên quan mạnh với nồng độ cao của yếu tố hoại tử u (TNF) trong huyết tương. Đỉnh của interleukin 6 và interleukin 8 xảy ra ngay sau đỉnh của TNF. Ngoại suy từ những số liệu này cho bệnh do leptospira gợi ý rằng sự giải phóng các cytokine qua thực bào nhanh L.interrogans do đáp ứng với kháng thể hay điều trị có thể gián tiếp gây ra nhiều triệu chứng, đặc biệt là trong giai đoạn thứ phát.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Biểu hiện chung thời kỳ ủ bệnh sau khi ngâm nước hoặc phát hiện labo ngẫu nhiên nằm trong khoảng 2 đến 26 ngày, thông thường từ 7 đến 13 ngày và trung bình là 10 ngày.

Bệnh do leptospira là một bệnh có hai pha điển hình. *Trong khi nhiễm leptospira huyết, hay là giai đoạn đầu* các leptospira có mặt trong máu và dịch não tủy (CSF). Bệnh bắt đầu đột ngột điển hình, và triệu chứng đầu tiên là đau đầu, thường ở vùng trán, ít gặp hơn là sau hốc mắt, nhưng đôi khi ở hai thái dương hay vùng chẩm. Đau cơ dữ dội xảy ra ở phần lớn bệnh nhân, nổi bật là đau các cơ vùng đùi và lưng, và thường kèm theo đau dữ dội khi bóp cơ. Bệnh nhân thường phàn nàn đau chân khi đi lại. Đau cơ có thể kèm theo tăng cảm giác da ở ngọn chi (đau cháy). Thường có ớn lạnh sau khi nhiệt độ tăng lên nhanh. Sau khi ập tới đột ngột, pha leptospira huyết kéo dài 4 đến 9 ngày. Đặc trưng của khoảng thời gian này là ớn lạnh tái phát, sốt đỉnh cao (thường $38^{o}9C$ ($102^{o}F$) hoặc hơn), đau đầu, và đau cơ dữ dội liên tục. Biểu hiện của một

https://tieulun.hopto.org

hệ cơ quan có thể nổi bật thường làm sai chẩn đoán ban đầu. Các phức hợp triệu chứng như vậy thường gặp nhất là viêm gan, viêm thận, viêm phổi không điển hình, cúm, hoặc viêm dạ dày-ruột "do virus". Chán ăn, buồn nôn và nôn gặp trong một nửa hoặc hơn nửa số bệnh nhân. Một vài bệnh nhân có ỉa chảy. Các biểu hiện phổi, thường là ho hoặc đau ngực, xảy ra với tần suất thay đổi từ dưới 25% đến 86% bệnh nhân. Ho ra máu hiếm xảy ra ở Mỹ và Châu Âu nhưng là một đặc trưng phổ biến ở Trung Quốc và Triều Tiên. Khám trong pha này thấy có đau cấp tính, bệnh nhân sốt với nhịp tim nhanh tương ứng và huyết áp bình thường. Rối loạn ý thức có thể gặp trong hơn 25% bệnh nhân và trong một nửa bệnh nhân vàng da. Những cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua ở trẻ em liên quan đến viêm động mạch do leptospira đã được ghi nhận ở Trung Quốc.

Dấu hiệu thực thể đặc thù nhất là tràn máu kết mạc, thường xuất hiện trước tiên vào ngày thứ 3 hoặc ngày thứ 4. Nó có thể không thấy ở một số bệnh nhân, nhưng thường bị bỏ qua nhiều hơn. Nó có thể kèm theo sợ ánh sáng, nhưng hiếm khi có tiết thanh dịch hay mủ. Những dấu hiệu ít phổ biến hơn có thể là xung huyết họng, xuất huyết da và ban trên da mà nếu có cũng không nổi bật. Các ban có thể là dát, dát sẩn hay mày đay và thường xuất hiện trên thân. Những dấu hiệu ít gặp là lách to, gan to, bệnh hạch bạch huyết, vàng da. Pha đầu kết thúc sau 4 đến 9 ngày, thường với hạ sốt và cải thiện các triệu chứng. Điều này trùng hợp với sự biến mất của leptospira trong máu và trong dịch não tủy.

Giai đoạn hai được đặc trưng là một pha "miễn dịch" với sự xuất hiện của kháng thể IgM lưu hành, độ tập trung C_3 trong khuyết thanh vẫn còn bình thường. Những biểu hiện lâm sàng của pha này đa dạng hơn nhiều so với pha đầu. Sau một thời kỳ tương đối không có triệu chứng từ 1 đến 3 ngày, sốt và những triệu chứng sớm hơn lại xuất hiện và kích thích màng não có thể tiến triển. Sốt hiếm khi vượt qúa $38^{o}9C$ ($102^{o}F$) và thường trong 1 đến 3 ngày. Cũng có khi không sốt hoặc hầu như thoáng qua.

Ngay cả khi không có các triệu chứng hoặc dấu hiệu của kích thích màng não, kiểm tra dịch não tủy theo lệ thường sau ngày thứ 7 cho thấy có tăng lympho bào ở 50 đến 90% bệnh nhân. Những đặc trưng ít phổ biến hơn là viêm mống mắt-thể mi, viêm thần kinh thị giác và các biểu hiện khác của hệ thần kinh, gồm viên não, viêm tủy, và bệnh thần kinh ngoại vi. Bệnh do leptospira trong khi có thai có thể liên quan tới nguy cơ sảy thai tăng.

Biểu hiện đặc trưng. HỘI CHỨNG WEIL, có thể gây ra bởi nhiều typ huyết thanh khác ngoài Icterohemorrhagiae, được định nghĩa là bệnh do leptospira có hoàng đảm, thường kèm theo tăng nitơ huyết, xuất huyết, thiếu máu, rối loạn ý thức và sốt tiếp diễn. Nó xảy ra trên 1 đến 6% bệnh nhân, tuy vậy con số có thể cao tới 62% trong một loạt mới đây ở Bồ Đào Nha. Bệnh sinh của hội chứng này không chắc chắn, nghĩa là không rõ nó là biểu hiện tổn thương nhiễm độc trực tiếp do leptospira hay là hậu qủa của đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên leptospira. Thỏa thuận chung nghiêng về thương tổn nhiễm độc.

Khởi phát và giai đoạn đầu giống với những thể bệnh do leptospira nhẹ hơn. Những đặc trưng riêng biệt của hội chứng Weil xuất hiện từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 6 nhưng chưa đạt đến đỉnh của nó trước khi bước vào giai đoạn hai. Cũng như trong thể nhẹ của bệnh do leptospira, ở đây cũng có xu hướng hạ sốt vào khoảng ngày thứ 7; tuy nhiên, sốt rõ rệt xuất hiện lại và có thể dai dẳng trong nhiều tuần. Những biểu hiện gan và thận có thể nổi bật. Biến đổi gan gồm tăng cảm giác đau ở phần tư trên phải và gan to, cả hai dấu hiệu này thường gặp khi đã xuất hiện vàng da. Nồng độ aspartate aminotransferase trong huyết thanh (AST) ít khi tăng trên 5 lần bất kể mức độ tăng bilirubin máu (trong đó chủ yếu tăng bilirubin liên hợp). Biểu hiện cơ học nổi bật là tắc mật trong tế bào gan.

Các biểu hiện thận của hội chứng Weil chủ yếu là protein niệu, mủ niệu, huyết niệu và urê huyết. Đái khó hiếm gặp. Thương tổn thận nặng xuất hiện trong thể hoại tử ống thận cấp với triệu chứng thiểu niệu. Nitơ-urê máu thường tăng cao nhất vào ngày thứ 5 đến ngày thứ 7. Các triệu chứng xuất huyết phổ biến nhất trong nhóm bệnh nhân này và bao gồm chảy máu cam, ho ra máu, chảy máu dạ dày-ruột, chảy máu trong tuyến thượng thận, viêm phổi chảy máu, và chảy máu dưới màng nhện. Những triệu chứng này được giải thích là do viêm mạch máu lan tỏa cùng với tổn thương mao mạch. Thêm vào đó, ở một số bệnh nhân có giảm prothrombin máu, giảm tiểu

https://tieulun.hopto.org

cầu và thấy có ban xuất huyết giảm tiền cầu huyết khối.

SỐT XUẤT HUYẾT KÈM HỘI CHỨNG THẬN. Nghiên cứu dịch tễ học bệnh do Hantavirus cho thấy trong 24 đến 72 giờ đầu các đặc điểm lâm sàng rất giống với bệnh do leptospira, sốt xuất huyết có hội chứng thận, và sốt rừng rậm (theo thông báo riêng của H.W.Lee). Ở Triều Tiên, nơi lưu hành cả 3 bệnh này, 21% các mẫu máu đưa làm chẩn đoán huyết thanh Hantavirus có kháng thể kháng các kháng nguyên *Leptospira* và 6% có kháng thể kháng *Rickettsia tsutsugamushi*. Ngược lại, trong 261 bệnh nhân trên lâm sàng bị nghi ngờ có bệnh do leptospira ở Singapo, 3% có bằng chứng huyết thanh học chứng tỏ có nhiễm trùng Hantavirus. Do những biểu hiện lâm sàng và dịch tễ tương tự, và do tiềm năng nhiễm trùng kép, người ta khuyên nên làm huyết thanh chẩn đoán Hantavirus cho tất cả những trường hợp nghi ngờ có bệnh do leptospira. Trên lâm sàng, từ *hội chứng lepthangamushi* được dùng để mô tả hội chứng chồng chéo này.

HỘI CHỨNG VIÊM PHỔI KHÔNG ĐIỂN HÌNH. Các triệu chứng và biểu hiện ở phổi là phổ biến ở bệnh nhân bị bệnh do leptospira, thậm chí có cả hội chứng suy hô hấp cấp tính ở người lớn (ARDS) trong khi ở Mỹ sự kết hợp này còn chưa được đánh giá đầy đủ thì ở các vùng khác trên thế giới, bệnh do leptospira được coi là một cân nhắc chẩn đoán phân biệt quan trọng ở những bệnh nhân có sốt, ớn lạnh, đau đầu, đau cơ dữ dội, và viêm phế quản-phổi hai bên, có hoặc không có kèm theo cặn nước tiểu "hoạt tính". Ở Italy, các triệu chứng hô hấp hoặc giống cúm là dấu hiệu lâm sàng duy nhất của bệnh ở 21% trong trên 300 bệnh nhân được khẳng định có bệnh do leptospira- Trong nhóm 37 bệnh nhân Triều Tiên được chụp X quang phổi, 21 có những nốt mờ nhỏ dày đặc, 10 có hình ảnh vùng kính lan tỏa, 6 có những vùng đông đặc hợp lưu rộng. Những bất thường có cả ở hai phổi không theo thùy thấy ở tất cả các bệnh nhân. Ở những bệnh nhân sống sót, tiêu viêm xuất hiện trong vòng 15 ngày. Ở những hoàn cảnh dịch tễ thích hợp, bệnh do leptospira nên được thêm vào các chẩn đoán phân biệt của viêm phổi "không điển hình".

VIÊM NÃO-MÀNG NÃO VÔ KHUẨN. Căn nguyên leptospira được xác định trong 5 đến 13% các ca viêm màng não vô khuẩn tản phát. Không xuất hiện tăng tế bào lympho trước pha miễn dịch nhưng sau đó thì tăng nhanh. Thường có vài chục đến vài trăm bạch cầu, đôi khi tới 1000 trong một microlit, trong đó bạch cầu trung tính và đơn nhân có thể chiếm ưu thế. Nồng độ glucoza trong dịch não tủy hầu như luôn luôn bình thường, nhưng đôi khi có những ca hạ thấp. Protein dịch não tủy có thể vượt qúa 1g/L (100mg/dL) từ sớm. Dịch não tủy màu vàng thấy trong trường hợp có vàng da. Biểu hiện thần kinh có thể gồm viêm não và, hiếm khi có liệt nửa người. Mỗi typ huyết thanh của Leptospira có gây bệnh cho người đều có thể có khả năng gây ra viêm màng não vô trùng. Những typ huyết thanh phổ biến nhất là Canicola, Icterohemorrhagiae và Pomona.

VIÊM CƠ TIM. Loạn nhịp tim, gồm rung nhĩ kịch phát, cuồng nhĩ, nhịp nhanh thất và ngoại tâm thu thất đã được mô tả nhưng thường ít có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên, trong vài ca hiếm gặp thấy có viêm ngoại tâm mạc và giãn tim rõ ràng kèm với suy thất trái cấp. Các biểu hiện đi kèm gồm vàng da (xuất hiện trong 95% các ca được báo cáo mới đây), thâm nhiễm phổi, viêm khớp, và ban ở da. Các typ huyết thanh sau là thủ phạm gồm Icterohemorrhagiae, Autumnalis, Pomona và Grippotyphosa.

TRẺ EM. Nhiều đặc điểm lâm sàng không thấy hoặc rất hiếm ở người lớn xuất hiện ở trẻ em: tăng huyết áp, viêm túi mật không do sỏi (ở 5 trong một loạt 9 trẻ), viêm tụy, đau bụng dữ dội và trong da ở các dát ngoại vi có thể kèm với hoại thư và ngừng tim phổi. Các đặc điểm của bong da, liên quan đến cơ tim và phồng nước gợi ý tới hội chứng Kawasaki (hội chứng u bạch huyết niêm mạc).

ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG. Đếm bạch cầu thay đổi từ giảm bạch cầu đến tăng nhẹ ở những bệnh nhân không có vàng da. Ở bệnh nhân có vàng da, có thể thấy tăng bạch cầu đến mức 70000 bạch cầu trong một microlit. Tuy nhiên, bất kể tổng số bạch cầu thế nào, thường gặp tăng bạch cầu trung tính (trên 70% bạch cầu trung tính) trong giai đoạn đầu của bệnh.

Nuôi cấy các leptospira gây bệnh đã chứng tỏ có các chất gây tan huyết. Trái với nhiều tan huyết tố

https://tieulun.hopto.org

của các vi khuẩn không gây tan huyết in vivo, các tan huyết tố của leptospira tỏ ra hoạt động ở in vivo. Ở những bệnh nhân có vàng da, có thể thiếu máu nặng và đặc trưng nhất là do tan huyết trong mạch. Các cơ chế khác của thiếu máu gồm tăng nitơ máu và mất máu thứ phát sau chảy máu. Thiếu máu do bệnh leptospira hiếm gặp ở những bệnh nhân không có vàng da.

Có thể gặp giảm tiểu cầu toàn bộ kết hợp với chảy máu (dưới 30000 tiểu cầu trong mỗi microlit). Những biến loạn phụ về huyết học gồm tăng tốc độ lắng hồng cầu ở trên một nửa số bệnh nhân (thường dưới 50 mm/giờ).

Xét nghiệm nước tiểu trong pha nhiễm leptospira huyết thấy có protein niệu nhẹ, trụ niệu và tăng các nguyên tố nội bào. Trong nhiễm trùng không có vàng da các bất thường này nhanh chóng mất đi sau tuần đầu, protein niệu và các bất thường trong cặn nước tiểu thường không kèm với tăng nitơ urê máu. Vì thể không vàng da thường không được chẩn đoán, nên tần số ước lượng có tăng nitơ máu và vàng da có thể cao. Tăng nitơ máu được ghi nhận ở gần một phần tư bệnh nhân. Trong 3/4 những bệnh nhân này, nitơ urê máu 36mmol/l (100 mg/dL). Tăng nitơ máu thường kèm với vàng da. Nồng độ bilirubin trong huyết thanh có thể lên tới 1110μmol/L (65 mg/dL); tuy nhiên, ở 2/3 bệnh nhân nồng độ này thấp hơn 340μmol/L (20mg/dL). Trong pha đầu, một nửa số bệnh nhân có tăng đáng kể nồng độ creatine phosphokinase (CK) trong huyết thanh, gấp 5 lần bình thường. Tăng CK như vậy không gặp trong viêm gan virus, và một tăng nhẹ transaminase kèm theo tăng CK rõ rệt gợi đến bệnh do leptospira hơn là viêm gan virus.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán dựa trên nuôi cấy vi khuẩn hoặc bằng chứng về sự tồn tại của nó trong huyết thanh. Những chẩn đoán ban đầu phổ biến nhất gây chú ý ở những bệnh nhân mắc bệnh do leptospira là viêm màng não, viêm gan, viêm thận, sốt kéo dài không rõ nguyên nhân, cúm, hội chứng Kawasaki, hội chứng sốc nhiễm độc, và bệnh giả lính lê dương. Các leptospira có thể được phân lập khá dễ dàng từ máu và dịch não tủy trong pha đầu và từ nước tiểu trong pha hai. Các leptospira có thể được bài xuất theo nước tiểu trong vòng 11 tháng sau khi khỏi bệnh và có thể tồn tại dai dẳng cho dù được điều trị kháng sinh. Toàn bộ máu nên được chủng vào các ống nghiệm chứa môi trường nửa lỏng như môi trường Fletcher hoặc môi trường EMJH. Nếu không sẵn có môi trường nuôi cấy thì, theo các báo cáo, các leptospira vẫn có thể sống đến 11 ngày trong máu đã chống đông rất thích hợp bằng natri oxalat. Tiêm vào động vật (tốt hơn là chuột hang còn bú hay là chuột lang) có thể làm và có giá trị đặc biệt nếu con vật bị nhiễm. Soi trực tiếp máu hoặc nước tiểu bằng kính hiển vi nền tối cũng được dùng; *tuy nhiên, phương pháp này thường thất bại hoặc chẩn đoán sai đến mức không nên dùng nó.* Chẩn đoán huyết thanh có thể dùng được trong pha thứ hai; kháng thể xuất hiện từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 12 của bệnh. Hai phương pháp chẩn đoán huyết thanh thường được dùng là test ngưng kết vĩ mô hoặc phiến kính, dễ thực hiện nhưng ít đặc hiệu và nhạy cảm do đó chỉ thích hợp cho sàng lọc, và test ngưng kết vi thể, phức tạp hơn nhưng cũng đặc hiệu hơn. Xét nghiệm miễn dịch đặc hiệu ELISA có hiệu qủa trong chẩn đoán bệnh do leptospira ở trong vùng dịch địa phương. Nguyên tắc chẩn đoán huyết thanh là hàm lượng phải tăng gấp 4 lần hoặc nhiều hơn trong tiến trình bệnh. Các phản ứng ngưng kết chéo giữa các typ huyết thanh khác nhau rất thường xảy ra nên typ huyết thanh bị nhiễm không thể xác định chắc chắn nếu không phân lập được các leptospira.

TIÊN LƯỢNG. Tiên lượng phụ thuộc vào độc lực của vi khuẩn và thể trạng chung của người bệnh. Tỉ lệ tử vong trong các ca được thông báo ở Mỹ thay đổi mỗi năm trong khoảng 2,5 đến 16,4%, trung bình là 7,1%. Tuổi là yếu tố quan trọng nhất ở vật chủ, liên quan đến tỉ lệ tử vong tăng.

Trong một loạt tiêu biểu, tỉ lệ tử vong tăng lên từ 10% ở người dưới 50 tuổi tới 56% ở những người trên 51 tuổi. Độc lực của các leptospira bị nhiễm tương quan mạnh với sự tiến triển của vàng da. Ở những bệnh nhân không có vàng da thì đặc biệt hiếm gặp tử vong, nhưng nếu có vàng da thì tỉ lệ tử vong ở nhiều loạt bệnh nhân là từ 15 đến 48%. Chết thường là thứ phát sau chảy máu (đặc biệt là chảy máu dạ dày-ruột) hoặc do suy thận.

Tiên lượng xa của thương tổn thận cấp tính trong bệnh do leptospira thì tốt. Hệ số lọc cầu thận thường trở về bình thường trong vòng 2 tháng; tuy nhiên ở vài bệnh nhân còn lại biểu hiện suy chức năng ống thận như là giảm dung tích cô đặc.

https://tieulun.hopto.org

ĐIỀU TRỊ. Nhiều loại kháng sinh, gồm penicillin, streptomycin, nhóm tetracycline, chloramphenicol, erythromycin và ciprofloxacin có hiệu qủa in vitro và ở những nhiễm trùng do leptospira thực nghiệm. Dữ liệu về hiệu qủa của các kháng sinh trên người vẫn có nhiều mâu thuẫn. Trong vòng 4 đến 6 giờ sau khi bắt đầu dùng Penicillin G, có thể xảy ra một dạng phản ứng Jarisch-Herxheimer chỉ điểm tác động kháng leptospira. Thử nghiệm có kiểm soát dùng Penicillin G tiêm tĩnh mạch (1,5 triệu đơn vị mỗi 6 giờ một lần trong 7 ngày) đã chứng minh rõ ràng có sự rút ngắn thời gian sốt và tăng creatinin, rút ngắn thời gian nằm viện và ngăn ngừa leptospira niệu, ngay cả khi điều trị bắt đầu sau ngày thứ 5 của bệnh. Trái lại, thử nghiệm ngẫu nhiên dùng liều cao penicillin tỏ ra vô ích ở những bệnh nhân vàng da. Docycycline (100mg uống 2 lần mỗi ngày trong 7 ngày) nếu bắt đầu dùng trong vòng 4 ngày kể từ khi xuất hiện triệu chứng làm rút ngắn một cách có ý nghĩa thời gian sốt và hầu hết các triệu chứng khác, làm giảm tần số leptospira niệu ở những bệnh nhân thể nhẹ. Doxycycline (200mg uống 1 lần mỗi tuần) cũng có hiệu qủa cao phòng bệnh ở những vùng bệnh lưu hành cao. Nitơ huyết và vàng da đòi hỏi phải chú ý rất tỉ mỉ đến điều trị truyền dịch và điện giải. Do thương tổn thận là có thể đảo ngược, bệnh nhân có nitơ huyết nên được cân nhắc cho thẩm phân phúc mạc. Thay máu có thể có ích trong chăm sóc bệnh nhân có tăng bilirubin máu qúa mức.

63. SỐT HỒI QUY

ĐỊNH NGHĨA. Sốt hồi quy là một nhóm các nhiễm khuẩn cấp tính đặc trưng ở các chu kỳ sốt lặp đi lặp lại ngăn cách nhau bằng các khoảng hồi phục biểu kiến không có triệu chứng. Nguyên nhân là các xoắn khuẩn thuộc loại *Borrelia* và gặp ở hai biến thể dịch tễ học là thể do rận và thể do ve.

NGUYÊN NHÂN BỆNH. *Borrelia* là những vi khuẩn mảnh hình lò xo, linh động, dài từ 7 đến 20 micromet và đường kính 0,7 micromet. Khác với các xoắn khuẩn khác, chúng được nhuộm màu bằng phẩm anilin. Đó là những chủng ít ái khí, do ve truyền, mọc nhiều trên môi trường Kelly. Các chủng *Borrelia* do ve được gọi tên theo các ve trung gian truyền bệnh mà ở Hoa Kỳ có các chủng *B.Hermsi, B.Parkeri,* và *B.Turicate.*

DỊCH TỄ HỌC. Sốt hồi quy do chấy rận truyền từ người này qua người khác chỉ do chấy rận người, nhiễm *B.Recurrentis* vào máu xoắn trùng chui qua thành ruột của rận và sinh sản trong xoang cơ thể rận. Nhiễm khuẩn xảy ra khi con rận bị đè bẹp lên chỗ vết cắn hoặc có vết xây xát do gãi. Không có ổ chứa ở súc vật. Là một bệnh lưu hành địa phương ở các miền xa xôi trung và đông Phi châu, dãy Andes ở Peru, tại Trung Quốc, tại những nơi sống nghèo khổ và đông đúc làm tăng lây nhiễm chấy rận. Giống như thương hàn hiện nay bệnh đang có trong số dân tị nạn tại Ethiopia. Có một ca ngẫu nhiên sốt hồi quy do chấy rận đã nhập vào châu Âu và Bắc Mỹ.

Con ve trung gian truyền bệnh sốt hồi quy là thuộc một số giống thuộc loài *Ornithodorus*. Loại ve này sống dai, có vỏ mềm, ẩn nấp kín và đốt về đêm, thường sống trên sóc và các con gậm nhấm khác. Chỗ đốt đau và còn lại gần một giờ. Có thể xuất hiện đám ngứa trợt da nhỏ trong khoảng vài hôm ở chỗ bị đốt. Ve đực và ve cái đều có thể gây nhiễm và xoắn khuẩn có thể truyền từ con ve cái sang con của nó. Ổ chứa sốt hồi quy do ve là loài gậm nhấm, có thể tồn tại dai dẳng gần nơi ở của người lâu hàng thập kỷ. Xảy ra sự lây lan cho người khi nước dãi của con ve bị nhiễm vào chỗ đốt. Đa phần các ca ở Hoa Kỳ xảy ra trong mùa xuân và mùa hè khi loài gậm nhấm trở nên hoạt động mạnh nhất tại các bang miền Tây từ Texas đến Colorado, Washington, Montana và Idaho. Nhiều ca bệnh luôn luôn gắn liền với một chỗ ở nhiễm khuẩn ve được du khách từ nhiều nơi trong nước đến thăm.

SINH BỆNH HỌC VÀ BỆNH LÝ. Một khi đã ủ vào cơ thể người, các borrelia đi vào dòng máu gây nhiễm xoắn khuẩn huyết. Mặc dầu phần lớn các cơ quan và mô đều bị xâm nhập song vi khuẩn ở lại và sinh sôi chủ yếu ở hệ mạch máu. Sốt là biểu hiện đầu tiên của bệnh, xuất hiện 3 đến 12 ngày sau khi nhiễm. Mức độ nặng của bệnh và tổn thương ở mô tương ứng với số lượng xoắn khuẩn đi vào tuần hoàn. Tổn thương nội mô do borrelia thì lan rộng và sự

https://tieulun.hopto.org

đông máu rải rác nội mạch cấp tính có giảm tiểu cầu và ngập máu vào màng thanh dịch và da là phổ biến. Kháng thể bất động (opsonin hóa) xuất hiện sau 3 đến 5 ngày, và vi khuẩn nhanh chóng bị bạch cầu thực bào loại trừ khỏi dòng máu, gây ra một cơn sốt ngắn. Sốt hết nhưng một số nhỏ của một biến thể kháng nguyên mới của xoắn khuẩn sống sót trong máu hoặc tách riêng ra trong các mô. Một biến thể mới lại xuất hiện tự động nhờ biến dị di truyền với tần suất là 1 phần 10^3 đến 10^4 xoắn khuẩn và có chứa các protein bề mặt khác với typ huyết thanh nhiễm trước đây. Chúng sinh sôi và được phát hiện ở máu ngoại vi sau một thời kỳ tiềm tàng khoảng 1 tuần lễ, gây ra một đợt sốt thứ hai. Số lần tái phát ít hơn đối với nhiễm khuẩn chấy rận so với nhiễm khuẩn ve và có thể bị hạn chế do túc chủ sản xuất kháng thể trực tiếp chống lại các protein toàn vẹn thông thường mà mỗi biến thể mới đều có.

CÁC BIỂU HIỆN. Các triệu chứng và dấu hiệu thường là ở mức độ nặng đối với sốt hồi quy do chấy rận và có thể biến đổi đối với các nhiễm khuẩn do ve phụ thuộc vào các giống đặc biệt. Sau một thời kỳ ủ bệnh 3 đến 18 ngày, bệnh bắt đầu một cách đột ngột khởi thủy là sốt (39 đến 40°C) kéo dài đến lúc cơn. Bệnh nhân kiệt sức cấp tính với một vài rối loạn trạng thái tinh thần. Họ kêu đau đầu, đau cơ và khớp, yếu sức và ăn mất ngon. Buồn nôn và nôn, đau bụng trên và ho khan, thường thấy. Mạch tăng lên tỷ lệ với sốt. Phản ứng màng não xuất hiện ở khoảng 40 phần trăm bệnh nhân. Gan và lách căng và to ra ở đa số người bệnh, nhất là những người lây nhiễm qua chấy rận. Vàng da tiếp sau tổn thương tuần hoàn gan xảy ra trong 10 đến 80 phần trăm các ca xuất hiện chậm sau thời gian nhiễm khuẩn và thường thường là đi với bệnh do chấy rận.

Xuất huyết thường gặp cả ở hai typ sốt hồi quy. Ở 10 đến 60 phần trăm các ca có đốm xuất huyết và ban bầm máu. Sau đó, viêm gan phát ra 25 phần trăm bệnh nhân có chảy máu mũi nặng và kéo dài đối với bệnh do chấy rận. Ít thấy hơn là ho ra máu, đái ra máu, chảy máu dưới kết mạc và võng mạc. Xuất huyết não và dạ dày ruột có thể gặp và là biến chứng cuối cùng của các ca tử vong. Các dấu hiệu thần kinh khu trú tạm thời có thể có mà không chảy máu trong não. Thường sợ ánh sáng, viêm mống mắt và viêm mống mi dẫn tới giảm sút thị lực vĩnh viễn có thể phát ra ở bệnh nhân nhiễm khuẩn do ve sau vài lần tái phát.

Ba đến sáu ngày sau khi khởi đầu các triệu chứng thì trận công kích chuyển sang cơn. Bắt đầu là một thời kỳ ngắn rét run sau đó nhiệt độ tăng tạm thời song rõ rệt, nhịp tim, nhịp thở và áp lực tâm thu cũng tăng. Sau đó lại tiếp đến giảm nhiệt độ và sức bền của mạch máu ngoại vi gây ra một thời kỳ giảm huyết áp trong vài giờ. Phần lớn người bệnh hồi phục với các dấu hiệu sống trở lại bình thường sau 24 giờ, người bệnh mệt nhưng dễ chịu. Một thể giống như vậy - phản ứng giống như Jarisch - Herxheimer xảy đến do hiệu pháp kháng sinh. Không xác định được trung gian của cơn đó, song sự kiện khởi đầu là thực bào hay xoắn khuẩn bị phá hoại vì oposonin hóa hoặc do thuốc kháng sinh. Một giai đoạn không sốt tưởng như hồi phục kéo dài 5 đến 7 ngày tiếp theo trước khi người bệnh sốt trở lại. Khi tái phát, các triệu chứng nhẹ hơn, ngắn hơn và cơn ít nặng hơn trận kịch phát đầu tiên. Trong khi chỉ có một hoặc hai cơn tái phát trong bệnh do chấy rận, thì bệnh do ve lại đặc trưng ở chỗ có nhiều đợt tái phát trong vài tuần lễ.

XÉT NGHIỆM. Thường có thiếu máu vừa phải. Số lượng bạch cầu thường là bình thường trừ khi mất bạch cầu vào đỉnh cao của cơn. Tỷ lệ lắng hồng cầu tăng cao. Giảm tiểu cầu với số lượng tiểu cầu dưới 150 000 trên microlit và luôn thấy chảy máu kéo dài. Lượng aminotransferase và bilirubin trong huyết thanh tăng lên, và thường thấy thời gian prothrombin và thromboplastin từng phần kéo dài. Nitơ huyết không liên quan đến thể tích chất dịch ngoài tế bào xảy ra ở đa số bệnh nhân do chấy rận. Các bất thường về điện tâm đồ bao gồm một khoảng QTc kéo dài. Đa số người bệnh do chấy rận và 30 phần trăm do ve bị sốt tái phát có phát triển ngưng kết tố với kháng nguyên OXK *Proteus*.

Chẩn đoán xác định được thực hiện bằng cách chứng minh được có borrelia trong máu ngoại vi khi đang ở giai đoạn sốt bằng cách xem xét phiến máu nhuộm Giemsa hay nhuộm Wright. Cần xét nghiệm nhắc lại. Các xoắn khuẩn linh động có thể thấy được ở tiêu bản ướt máu mới lấy soi bằng kính hiển vi

https://tieulun.hopto.org

trường tối hoặc đối pha. Nếu các phương pháp trực tiếp đều âm tính và nghi ngờ bệnh do ve thì có thể tiêm máu vào chuột nhắt hay chuột cống và xét nghiệm thường xuyên máu của chúng xem có xoắn khuẩn không.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Nhiều bệnh sốt cấp tính bao gồm cả bệnh Lyme, sốt chuột cắn, bệnh do salmonella, thương hàn và bệnh Weil đều cần xem xét. Trong thực tế ít khi có nhầm lẫn nếu xem xét tiền sử bệnh nhân và nếu xét nghiệm cẩn thận phiến kính đàn máu.

ĐIỀU TRỊ. Máu ngoại vi sẽ nhanh chóng sạch hết xoắn khuẩn nhờ điều trị bằng penicilin, tetracyclin, erythromycin hoặc cloramphenicol. Liều đầu tiên của bất kỳ một chất kháng khuẩn nào trong số đó thường gây phản ứng giống Jarisch - Herxheimer bắt đầu 1 đến 2 giờ sau khi khởi đầu điều trị. Mức độ trầm trọng của phản ứng này nặng và dễ thấy trước đối với bệnh do chấy rận só với bệnh do ve, ở đây có nguy cơ tử vong. Cần phải điều trị ở bệnh viện, có thể săn sóc hỗ trợ và các dấu hiệu thiết yếu có thể được theo dõi cẩn thận. Có thể chữa sốt bằng acetaminiphen và chườm mát. Phần lớn người bệnh giảm lưu lượng máu và cần phải tiếp 4 lít hoặc nhiều hơn nước muối đẳng trương trong 24 giờ đầu tiên. Những người chảy máu và vàng da cần dùng vitamin K; heparin không hiệu quả kiểm soát bệnh đông máu và không nên dùng.

Liệu pháp chọn lọc đối với sốt hồi quy do chấy rận là tetracyclin, cloramphenicol hoặc erythromycin stearat 500mg một liều duy nhất uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Nên dùng tetracyclin hydroclorid 500mg uống mỗi 6 giờ một lần trong 10 ngày đối với sốt hồi quy do ve. Doxycyclin 100mg hai lần trong một ngày cũng có hiệu quả. Liều cho trẻ em dưới 12 tuổi bằng một nửa. Uống erythromycin stearat hoặc cloramphenicol 500mg 6 giờ một lần trong 10 ngày có thể dùng cho bệnh nhân dị ứng tetracyclin.

TIÊN LƯỢNG. Tỷ lệ tử vong do không điều trị trong dịch chấy rận là 30 đến 70 phần trăm. Điều trị thỏa đáng sẽ hạ thấp tỷ lệ tử vong xuống dưới 1 phần trăm. Các dấu hiệu xấu là vàng da đậm, mê sảng hoặc hôn mê, chảy máu không cầm được và kéo dài đáng kể khoảng QTc. Sốt thương hàn, sốt rét và sốt ruột non có thể xảy ra đồng thời với sốt hồi quy do chấy rận và có thể góp phần vào tỷ lệ tử vong nhất là trong trận dịch.

64. BỆNH LYME DO BORRELIA

ĐỊNH NGHĨA. Là một bệnh xoắn khuẩn do ve truyền, thường bắt đầu bằng các vết tổn thương lan rộng đặc trưng trên da, các ban đỏ di chuyển kèm theo các triệu chứng "giống như cúm" hoặc "giống như viêm màng não" (giai đoạn 1). Tiếp theo pha rối loạn này là viêm màng não, viêm thần kinh não và ngoại vi. Viêm cơ tim hoặc đau cơ xương di chuyển (giai đoạn 2), hoặc viêm khớp gián cách hoặc mạn tính hoặc các bất thường mạn tính về thần kinh hay da (giai đoạn 3).

NGUYÊN NHÂN BỆNH. Tác nhân gây ra bệnh là *Borrelia burgdorferi*, dài 11 đến 39μm. Vi sinh vật này có 7-11 tiêm mao và tỷ lệ cytosin/guamin của nó là 27,3/30,5 phần trăm. Giống như các Borrelia khác chúng mọc trên môi trường Barbour, Stoenner và Kelly (BSK). Chất phân lập của B.burgdorferi có bốn đến bảy plasmid, một trong số đó mã hóa hai protein ngoài chủ yếu của vi sinh vật đó là protein 31-kDa OspA và protein 34-kDa OspB. Các protein này dường như mang biến thể kháng nguyên trong quá trình bệnh.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh Lyme phân bố rộng rãi khắp thế giới liên quan trước hết đến vùng địa lý của một số ve *Ixodes dammini, I.pacificus, I.ricinus* và *I.persulcatus. I.dammini* là vectơ bệnh chính ở vùng Đông Bắc nước Mỹ từ Massachusetts đến Maryland và miền Trung Tây ở Wiscinsin và Minnesota. Điều tra về *I.dammini* ở các bang này thấy hơn 20 phần trăm các con ve bị nhiễm B.burgodorferi và phần lớn các ca bệnh Lyme ở Mỹ đều gặp ở miền này. *I.pacificus* là vectơ truyền bệnh ở miền Tây Hoa Kỳ. Bệnh cũng có thể mắc ở khắp châu Âu, từ Anh qua Scandinavi đến Nga, nơi đây *I.ricinus* là vectơ truyền bệnh; ở châu Á, *I.persulcatus* là vectơ truyền bệnh;

https://tieulun.hopto.org

và ở châu Úc nữa. Các ve có những chỗ cư ngụ khác nhau; đối với I.dammini thì chuột chân trắng là chỗ cư ngụ yêu thích của ve non và hươu đốm trắng là của ve trưởng thành.

Phần lớn các ca mới mắc đầu bắt đầu vào mùa hè. Các ca bệnh gặp ở các nhóm đi bộ, cắm trại, đi săn và hoặc ở các cư dân sống ở miền rừng hoặc ở thôn quê. Tuổi nào và giới nào cũng mắc bệnh. Đã có 33 bang báo cáo các ca bệnh và nay hơn 1000 người nhiễm bệnh ở nước Mỹ mỗi mùa hè.

SINH BỆNH HỌC. Sau khi tiêm vào da, B,burgdorferi có thể di chuyển ra ngoài da, sinh ra ban đỏ di chuyển và qua máu mà lan tràn sang các cơ quan khác. Xoắn khuẩn đã được nuôi cấy từ máu, từ da (EM), dịch não tủy, dịch khớp và thấy ở hầu hết các mô nhiễm bệnh. Các phát hiện này và sự đáp ứng của mọi giai đoạn bệnh đối với liệu pháp kháng sinh cho phép người ta nghĩ rằng vi sinh vật tràn ngập và tồn tại dai dẳng trong các mô nhiễm bệnh trong suốt thời kỳ bệnh.

Thoạt đầu, đáp ứng miễn dịch dường như bị ức chế. Các tế bào đơn nhân của người bệnh đáp ứng tối thiểu với kháng nguyên *B.burgdorferi* và ít hơn bình thường đối với mitogen. Hoạt tính ức chế của tế bào lớn hơn bình thường. Sau một vài tuần đầu nhiễm vi khuẩn thì nói chung các tế bào đơn nhân đáp ứng nhiều hơn với kháng nguyên B.burgdorferi và với mitogen, hoạt tính ức chế của tế bào ít hơn bình thường và thể hiện tăng hoạt tính tế bào B-tăng nồng độ trong huyết thanh của IgM, các chất kết tủa khi làm lạnh và các phức hợp miễn dịch tuần hoàn. Đáp ứng kháng thể đặc hiệu của xoắn khuẩn phát sinh dần dần qua nhiều tháng đến nhiều năm và tăng hàng ngũ polypeptid của xoắn khuẩn. Kháng thể IgM đặc hiệu đo được tới điểm đỉnh của *B.burgdorferi* giữa tuần lễ thứ ba đến thứ sáu sau khi bệnh khởi phát; độ chuẩn kháng thể IgG đặc hiệu tăng lên dần và thường cao nhất mấy tháng hoặc nhiều năm sau khi có viêm khớp. Lúc đó các tế bào đơn nhân phản ứng với kháng nguyên và các phức hợp miễn dịch được phát hiện trong dịch. Bệnh nhân viêm khớp mạn tính tăng dần mắt kháng nguyên khác loại DR3 và DR4 của tế bào B.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Cũng giống như với các bệnh xoắn khuẩn khác, bệnh Lyme xuất hiện các giai đoạn có lúc lui, lúc bột phát mạnh và có những biểu hiện lâm sàng khác nhau ở mỗi giai đoạn. Giai đoạn 1 thường kéo dài vài tuần lễ, giai đoạn 2 tiếp theo kéo dài mấy tháng và giai đoạn 3 kéo dài nhiều tháng đến nhiều năm kể từ khi bệnh khởi phát. Có thể biến thái đáng ghi nhớ trong biểu hiện lâm sàng của bệnh. Một số bệnh nhân không bị ban đỏ di chuyển có những triệu chứng không đặc hiệu thuộc giai đoạn 1. Một số bệnh nhân khác có quan ngại ở tim, thần kinh hoặc khớp là dấu hiệu hiện hữu của bệnh. Điều trị bằng kháng sinh bất kỳ lúc nào cũng có thể sửa đổi hoặc ức chế hoàn toàn sự phát triển và diễn tiến của các giai đoạn đặc trưng.

Giai đoạn 1. Sau thời kỳ ủ bệnh từ 3 đến 32 ngày, xuất hiện chỗ ve đốt thường bắt đầu như vết hoặc nốt đỏ phát triển rộng ra hình thành đám tổn thương vòng rộng, thường có viền ngoài đỏ sáng và ở giữa từng phần sạch. Vì các ve ixod có kích thước nhỏ nên phần lớn bệnh nhân không nhớ nổi trước có ve đã đốt. Trung tâm của vết thương tổn thỉnh thoảng trở nên phát ban đậm và cứng lên, có túi nước hay hoại thư. Trong các trường hợp khác, vết thương lan rộng vẫn giữ màu đỏ thậm chí đỏ đậm; có một vài vòng đỏ nằm bên ngoài một vòng hoặc miền trung tâm trở thành xanh trước khi biến sạch. Mặc đầu vết tổn thương có thể khu trú bất kỳ, thường hay gặp đặc biệt ở đùi, háng và nách.

Vết tổn thương ấm nóng song không phải luôn luôn đau. Sinh thiết da cho thấy có chất thấm nhiễm quanh mạch hoặc các lympho bào hoặc mô bào. Ở một số bệnh nhân, xoắn khuẩn Lyme vẫn còn khu trú ở vết tổn thương da đó và ở các nút lympho khu vực và đôi khi kèm theo các triệu chứng thể trạng nhẹ. Ở một số người khác, vi khuẩn lan tỏa theo máu tới nhiều vị trí khác nhau. Trong khoảng vài hôm sau khi bắt đầu phát ban đỏ di chuyển ở những bệnh nhân này thường phát sinh vết thương da vòng thứ cấp giống như các vết tổn thương lúc ban đầu. Các biểu hiện khác trên da thêm nữa gồm đỏ má, ban lan tỏa, mày đay hoặc các vết tổn thương chóng mất. Biến đổi ở da thường hay đi kèm đau đầu nặng, cứng cổ nhẹ, sốt, ớn lạnh, đau cơ xương di chuyển, đau khớp, rất khó chịu và mệt mỏi. Biểu hiện ít gặp hơn là bệnh hạch lympho toàn thân, lách to, viêm

https://tieulun.hopto.org

gan, đau họng, ho khan, viêm kết mạc, viêm mống mắt, sưng tinh hoàn.

Trừ mệt mỏi và ngủ lịm thường xuyên có, các dấu hiệu sớm và các triệu chứng bệnh Lyme đều thể hiện cách hồi điển hình và thay đổi. Ngay bệnh nhân không điều trị, các triệu chứng sớm cũng thường được cải thiện hoặc biến mất sau vài tuần lễ. Tuy nhiên mệt mỏi và ngủ lịm, và đôi khi đau cơ xương di chuyển có thể kéo dài nhiều tháng sau khi vết tổn thương trên da đã biến mất.

Giai đoạn 2. Các triệu chứng cho nghĩ về kích ứng màng não có thể xảy ra sớm trong bệnh Lyme khi có ban đỏ di chuyển song thường không liên quan gì với tăng lympho bào dịch não tủy hoặc thiểu năng thần kinh khách quan. Sau vài tuần lễ hoặc vài tháng, khoảng 15 phần trăm bệnh nhân có các bất bình thường thực thể về thần kinh bao gồm viêm màng não, các dấu hiệu cho thấy viêm dây thần kinh sọ não (bao gồm liệt hai bên), bệnh rễ thần kinh vận động và cảm giác, viêm đơn thần kinh nhiều chỗ, múa vờn hoặc viêm tủy, đơn độc hoặc kết hợp nhau. Mô hình thường gặp là các triệu chứng bất thường viêm màng não kết hợp với liệt mặt và bệnh rễ thần kinh ngoại vi. Dịch não tủy cho thấy tăng lymphho bào (khoảng 100 tế bào trong một microlit), thường xuyên có protein tăng và glucoza bình thường hay hơi thấp. Các bất thường về thần kinh thường biến mất hoàn toàn trong khoảng mấy tháng song bệnh thần kinh mạn tính có thể xảy ra chậm hơn.

Trong vòng mấy tháng sau khi bệnh khởi phát, khoảng 8 phần trăm bệnh nhân có rắc rối về tim. Thường hay gặp nhất là những bất thường là phong bế nhĩ thất dao động (độ một, Wenckebach, hay là phong bế tim hoàn toàn). Một số bệnh nhân có rắc rối về tim phân tán nhiều hơn bao gồm các biến đổi điện tim, viêm cơ-màng ngoài tim, rối loạn chức năng tâm thất trái thể hiện trên chụp phóng xạ nhấp nháy hoặc hiếm hơn là to tim hoặc viêm toàn bộ tim. Rắc rối về tim thường chỉ kéo dài vài tuần song có thể tái diễn. Trong giai đoạn này thường đau cơ xương. Mô hình điển hình là đau di chuyển ở khớp, gân, bìu, cơ hoặc xương, thường không sưng khớp.

Giai đoạn 3. Vài tuần đến hai năm sau khi bắt đầu nhiễm khuẩn, khoảng 80 phần trăm bệnh nhân ở Mỹ mà không được điều trị bằng thuốc kháng sinh đều phát sinh các triệu chứng khớp bao gồm từ đau khớp chủ quan cho đến các cơn từng đợt viêm khớp, cho đến viêm loét màng hoạt dịch mạn tính. Sưng khớp rõ rệt thường chưa bắt đầu hàng tháng sau khi bắt đầu phát bệnh. Mô hình điển hình là các cơn từng hồi viêm khớp ít khớp ở các khớp lớn, nhất là đầu gối, kéo dài nhiều tuần đến hàng tháng ở một khớp nhất định. Các khớp nhỏ và quanh khớp cũng có thể chịu ảnh hưởng. Tổng số bệnh nhân tiếp tục có các cơn sốt tái phát giảm đi khoảng 10 đến 20 phần trăm mỗi năm song bệnh nhân đã được biết có tái phát trong khoảng 8 năm. Một số ít phần trăm bệnh nhân có rắc rối ở khớp lớn thì sẽ trở nên mạn tính, hao mòn sụn và xương.

Bạch cầu trong dịch khớp đếm được từ 500 đến 110000 tế bào trong một microlit (trung bình 25 000 tế bào trong một microlit) hầu như là bạch cầu đa nhân đa dạng. Các nghiệm pháp đối với yếu tố thấp khớp hoặc kháng thể kháng nhân thường âm tính. Sinh thiết màng hoạt dịch cho thấy các tích tụ fibrin, tăng sinh nhung mao, tăng sản mạch, các vết thương vi mạch và thâm nhiễm nặng lympho bào và tương bào.

Tuy không hay gặp song rắc rối về thần kinh hoặc da mạn tính (viêm da đầu chi mạn tính teo) có thể xuất hiện nhiều tháng hay nhiều năm sau khi bắt đầu nhiễm bệnh. Nhiều bệnh nhân có từng hồi dị cảm đau nhói các chi hàng năm. Trong các ca nặng B.burgdorferi có thể gây viêm não tủy tuần tiến, hội chứng não cơ, liệt nhẹ cơ dưới co cứng, viêm tủy ngang hoặc sa sút trí tuệ. Viêm da đầu chi bắt đầu với các vết bầm đỏ dần trở thành cứng hoặc teo sau nhiều năm.

ĐIỀU TRỊ. Đối với bệnh Lyme mới phát, dùng tetracyclin 250mg mỗi ngày bốn lần, có công hiệu đối với người lớn. In vitro, B.burgdorferi nhạy cảm với doxycyclin và amoxicillin cũng như tetracyclin. Phenoxymethylpenicillin 500mg bốn lần mỗi ngày hoặc erythromycin 250mg bốn lần mỗi ngày là thuốc thay thế hàng hai hoặc hàng ba được chọn. Liệu pháp tiến hành ít là 10 ngày và tới 30 ngày nếu còn dai dẳng hay tái phát triệu chứng. Trẻ em dùng amoxicillin hoặc phenoxymethylpenicillin sẽ có hiệu lực (50mg/kg hàng ngày nhưng liều không cao hơn).

https://tieulun.hopto.org

Mục 9. Rickettsia, Mycoplasma và Chlamydia

65. CÁC BỆNH DO RICKETTSIA

MỞ ĐẦU. Các bệnh do Rickettsia của người bao gồm nhiều thực thể lâm sàng gây ra do các vi sinh vật thuộc họ Rickettsiaceae. Các Rickettsia là những ký sinh trùng bắt buộc trong tế bào có kích thước gần giống vi khuẩn và qua kính hiển vi thường thấy như những cầu trực khuẩn đa dạng. Mỗi loại Rickettsia gây bệnh đối với người đều có khả năng sinh sôi trong một hay nhiều loài động vật chân đốt cũng như ở các động vật và người. Thực vậy, đa số Rickettsia đều duy trì trong tự nhiên bằng một chu kỳ có liên quan đến một vật truyền côn trùng và một nguồn động vật, nhiễm khuẩn của người trong chu kỳ này không quan trọng. Bệnh sốt Rickettsia dịch tễ có một số điểm không giống với hầu hết các bệnh Rickettsia khác. Cho đến gần đây, người ta cho rằng chu kỳ nhiễm khuẩn tự nhiên chỉ có liên quan đến chấy rận. Sự phát hiện nguồn ở rừng trong các con sóc bay có liên quan đến một bệnh của người giống bệnh sốt Rickettsia cổ điển nhấn mạnh rằng có những cơ chế khác.

Một bản tóm tắt thông tin về các bệnh do Rickettsia được trình bày trong bảng 65-1.

Trong tất cả các tai họa của loài người, các bệnh do Rickettsia đặc biệt là bệnh sốt Rickettsia dịch tễ được xếp là một trong những nguyên nhân đầu tiên gây đau khổ và chết chóc. Số chết cao nhất do bệnh sốt Rickettsia dịch tễ ở thế kỷ này tại các nước vùng Ban căng và tại Balan và Nga đã đạt tới những con số làm người ta kinh ngạc. Bệnh sốt rickettsia đã hoành hành ở nước Nga và miền tây Balan từ năm 1915 đến 1932 làm 30 triệu người mắc bệnh và ước tính làm 3 triệu người chết.

Hai thập kỷ vừa qua đã chứng kiến sự phát triển những phương pháp rất tốt để phòng và chữa các bệnh do Rickettsia. Thực vậy, các biện pháp này đã thành công đến mức các bệnh do Rickettsia đã trở thành có tầm quan trọng không đáng kể ở Hoa Kỳ và ở nhiều nước khác. Mặc dù đã bị chinh phục, các nhiễm khuẩn này vẫn chưa bị loại trừ và lại có thể trở thành lan tràn nếu như không chú ý phòng chống chúng, những chuẩn mực cao hiện nay về vệ sinh và những khả năng công nghiệp cần thiết để sản xuất những thuốc diệt côn trùng có hiệu quả và những tác nhân điều trị bị phương hại.

BỆNH SINH. Các bệnh do Rickettsia phát triển sau khi nhiễm khuẩn qua da hay đường hô hấp. Các tác nhân của bệnh sốt Rickettsia và nhóm bệnh sốt đốm xuất huyết thâm nhập qua vết đốt của vật tryền loài chân đốt bị nhiễm khuẩn. Các con tic và con ve truyền tác nhân của bệnh sốt đốm xuất huyết và bệnh sốt Rickettsia Tsutsugamushi bằng cách truyền trực tiếp Rickettsia vào da khi hút máu. Chấy rận hay bọ chét truyền lần lượt bệnh sốt Rickettsia dịch tễ và bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột, để lại phân có nhiễm khuẩn trên da, nhiễm khuẩn xuất hiện khi các sinh vật bị xước da thành những vết thương có lỗ chọc do động vật chân đốt tạo ra. Các Rickettsia của bệnh sốt Q thâm nhập qua đường hô hấp khi hít phải bụi nhiễm khuẩn, đôi khi đường hô hấp cũng liên quan đến bệnh sốt Rickettsia dịch tễ khi nhiễm khuẩn là do hít phải chất xác cặn của chấy rận nhiễm khuẩn khô.

Mặc dù các vi sinh vật có lẽ sinh sôi ở chỗ xâm nhập đầu tiên trong mọi trường hợp, các tổn thương tại chỗ chỉ xuất hiện một cách đều đặn ở một số bệnh như là các tổn thương da đầu tiên của bệnh sốt Rickettsia trutsugamushi, bệnh do Rickettsia akari và bệnh sốt nổi mụn và bệnh viêm phổi khu trú thường phát triển trên khoảng nửa số người bị bệnh sốt Q.

Những người tình nguyện bị nhiễm bệnh sốt Rickettsia trutsugamushi hoặc bệnh sốt Q đều có

https://tieulun.hopto.org

Bảng 65-1. Các bệnh do Rickettsia

Bệnh			Chu kỳ tự nhiên			Chẩn đoán huyết thanh học	
Tip	Tác nhân	Phân bố địa lý	Động vật chân đốt	Động vật có vú	Các cách truyền bệnh chính cho người	Phản ứng Weil-Felix	Các phản ứng cố định bổ thể ngưng kết vi thể và kháng thể miễn dịch huỳnh quang
NHÓM BỆNH SỐT ĐỐM XUẤT HUYẾT							
Bệnh sốt do Rickettsii	R.rickettsii	Tây bán cầu	Tic,ve	Loài gậm nhấm rừng, chó	Vết đốt của tic, ve	Dương tính OX-19 OX-2	Dương tính đặc hiệu nhóm và típ
Bệnh sốt nổi mụn	R.canarii	Châu Phi, C. Âu, Trung Đông, Ấn Độ					
Bệnh sốt do ve Queensland đốt	R.australis	Australia		Thú có túi, loài gậm nhấm rừng			
Bệnh do Rickettsia do ve Bắc Á đốt	R.sibirica	Siberia Mông cổ		Loài gậm nhấm rừng			
Bệnh do Rickettsia akari	R.akari	Hoa Kỳ, Nga, Châu Phi(?)	Ve hút máu	Chuột nhà, các loài gậm nhấm khác	Vết đốt của ve	Âm tính	
NHÓM BỆNH SỐT RICKETTSIA							
Dịch (truyền do chuột)	R.typhi	Khắp thế giới	Bọ chét	Loài gậm nhấm nhỏ	Phân bọ chét, nhiễm khuẩn xâm nhập chỗ da tổn thương	Dương tính OX-19	Dương tính đặc hiệu nhóm và típ
Dịch tễ	R.prowazekii	Khắp thế giới	Rận	Người sóc bay	Phân rận nhiễm khuẩn xâm nhập chỗ da tổn thương	Dương tính OX-19	
	R.canada	Bắc Mỹ	Tic,ve			Dương tính OX-19	
Bệnh Brill-Zinsser	R.poowarzckii	Khắp thế giới	Tái phát nhiều năm sau cơn sốt Rickettsia dịch tễ đầu tiên			Thường âm tính	
Truyền do ve	R.tsutsugamushi	Châu Á, châu Úc, các đảo Thái bình dương	Ve	Loài gậm nhấm rừng	Vết đốt của ve	Dương tính OX-K	Dương tính trên khoảng 50% số bệnh nhân
CÁC BỆNH DO RICKETTSIA KHÁC							
Bệnh sốt Q	R.burnetii	Khắp thế giới	Tic,ve	Động vật có vú nhỏ, gia súc, cừu, dê	Hít phải các vật nhiễm khuẩn khô	Âm tính	Dương tính
Bệnh sốt hầm hào	R.quintarat+	Châu Âu châu Phi, Bắc Mỹ	Rận	Người	Phân rận nhiễm khuẩn xâm nhập chỗ da xước	Âm tính	Không phản ứng nào có sẵn

+ Một số chuyên gia không xếp tác nhân này trong loại Rickettsia vì nó có thể được nuôi cấy trên các môi trường nhân tạo.

https://tieulun.hopto.org

Rickettsia - huyết ở cuối thời kỳ ủ bệnh, thường là vài giờ trước khi phát sốt. Những sự kiện tương tự có thể xảy ra trong tất cả các bệnh do Richettsia; Các Rickettsia tuần hoàn trong máu có thể phát hiện được trong thời kỳ đầu của cơn sốt thực tế ở tất cả mọi bệnh nhân. Người ta còn biết ít điều về bệnh sinh của nhiễm khuẩn trong đoạn giữa của thời kỳ ủ bệnh. Dù sao cũng là hợp lý khi cho rằng trong thời điểm này, ở các bệnh nhân bị sốt Rickettsia hay bệnh đốm xuất huyết, một Rickettsia-huyết mức thấp tạm thời do giải phóng các sinh vật sinh sản ở những chỗ nhiễm khuẩn đầu tiên và sẽ reo rắc nhiễm khuẩn trong các tế bào nội mô của hệ mạch. Các tổng thương mạch máu phát triển ở những chỗ đó giải thích cho những thay đổi bệnh lý, kể cả phát ban.

Các Rickettsia biểu hiện xâm nhập và tăng sinh trong các tế bào nội mô của các mạch máu nhỏ. Sự hủy hoại tế bào nội mô xảy ra do sự tăng sinh và phá hủy có thể xảy ra. Các Rickettsia có thể gây hiệu quả độc hại tế bào trên các tế bào nội mô, trên chuột, các độc tố Rickettsia làm tăng đáng kể tính thấm của mao mạch, không phụ thuộc sự tăng sinh. Sự khu trú giải phẫu của rất nhiều tổn thương vi thể và nhiều ổ biến đổi mạch máu do Rickettsia với các Rickettsia có mặt trùng hợp hoàn toàn với các cơ quan đã được xét về mặt vi mô như thận, phổi, tim và gan. Các phát hiện này khẳng định kết luận ban đầu của Wolbach là "Các tổn thương mạch máu là do sự hiện diện của ký sinh trùng". Không có các phản ứng tế bào viêm trong bệnh do Rickettsia rickettsii bạo phát có khuynh hướng loại trừ nhiều cơ chế bệnh sinh miễn dịch do vật chủ trung gian. Nguyên nhân cần nhấn mạnh của trạng thái sốt nhiễm độc chỉ rõ đặc trưng của các bệnh do Rickettsia hiện nay chưa rõ. Nhiều loài Rickettsia chứa các độc tố đặc hiệu của típ gây tử vong cho chuột và các độc tố này có thể có một vai trò trên người.

SINH LÝ BỆNH HỌC. Truy mạch ngoại vi dẫn đến tử vong trong các trường hợp bạo phát trong tuần lễ đầu tiên, có giãn mao mạch và ứ huyết nhưng không tăng tính thấm mao mạch hay thất thoát chất dịch vào các khoang ngoài mạch. Các tổn thương tăng sinh và huyết khối phát triển ở các mạch máu nhỏ dẫn đến hoại tử và tăng tính thấm mao mạch với thất thoát nước, các chất điện giải, protein và hồng cầu. Điều này lại dẫn đến sự giảm khối lượng máu cùng với tăng trong khoảng ngoài mạch và phù lâm sàng. Phù, thiếu oxy-mô của cơ tim và có bằng chứng mô học của viêm cơ tim được phát hiện bằng bất thường về điện tâm đồ, bao gồm loạn nhịp nghiêm trọng. Chức năng gan bị tổn thương. Urê huyết phát triển ở các bệnh nhân mắc bệnh nghiêm trọng hình như là của giai đoạn trước thận. Các biểu hiện lâm sàng do truy mạch ngoại biên là giảm niệu và vô niệu, nhiễm nitơ huyết, thiếu máu, giảm protein-huyết, giảm natri-huyết, phù và hôn mê. Ở các bệnh nhân bị bệnh sốt đốm xuất huyết và bị bệnh sốt do Rickettsia có các tổn thương xuất huyết ngoài da thì có bệnh đông máu tiêu hủy. Tất cả các biến đổi này đều không có hay có tối thiểu ở các ca nhẹ hay ở các người được điều trị đặc hiệu sớm.

BỆNH HỌC. Các thay đổi cơ bản trong các nhóm bệnh sốt đốm xuất huyết bệnh sốt do rickettsia là các tổn thương mạch máu với tổn thương lan rộng ở các cơ quan thuộc nhu mô gần kề. Các tổn thương này hầu như phổ biến ở da, cơ, tim, phổi và não. Tổn thương rõ ràng và đa dạng nhất tìm thấy trong bệnh do Rickettsia rickettsii, ở nơi xuất hiện sưng, tăng sinh và thoái hóa các tế bào nội mô, thường hình thành huyết khối làm tắc một phần hay toàn bộ lòng mạch. Các tế bào cơ của tiểu động mạch bị các thay đổi sưng và dạng fibrin. Các mô ngoại mạc bị thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân, lympho bào và tế bào huyết tương. Tổn thương mạch rải rác dọc theo các động mạch, tĩnh mạch và mao mạch với kiến trúc bình thường lan khắp hầu hết mạng mạch máu. Các thay đổi trong bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột, bệnh sốt Rickettsia dịch tễ, và bệnh sốt Rickettsia trutrugamushi giống những thay đổi trong bệnh do Rickettsia rickettsii nhưng chứng huyết khối ít gặp và sự liên quan đến hệ cơ cũng hiếm.

Viêm cơ tim kẽ xuất hiện trong mỗi loại bệnh này nhưng thường lan rộng nhất trong bệnh sốt do Rickettsia rickettsii và bệnh sốt Rickettsia tsutsugamushi. Trong não tìm thấy các hạt thần kinh đệm ở tất cả các thành viên của nhóm nhưng các hiện tượng nhồi máu vi mô trong mô não hay trong cơ tim thường quan sát thấy nhiều nhất trong bệnh sốt đốm xuất huyết.

https://tieulun.hopto.org

Bệnh viêm phổi khu trú do Rickettsia xảy ra ít nhất tới một phạm vi nào đó trên nhiều bệnh nhân bị bệnh sốt đốm xuất huyết hay sốt do Rickettsia và đặc trưng trên các bệnh nhân bị bệnh sốt Q. Quá trình này không có hệ thống và về vi thể bao gồm những vùng xung huyết và phù. Trong các vùng bị đông đặc, các phế nang tràn đầy dịch tiết fibrin-tế bào đặc lại chứa các lympho bào, tương bào, tế bào đơn nhân lớn và hồng cầu nhưng các bạch cầu đa nhân nếu có thì chỉ có ít.

Các Rickettsia đôi khi có thể quan sát được bằng kính hiển vi trên các lát cắt mô. Không chứng minh được Rickettsia thì không có ý nghĩa chẩn đoán nào. Các Rickettsia có thể được nhận biết dễ dàng bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang.

CHẨN ĐOÁN LABÔ. Các quy trình chẩn đoán tùy thuộc sự cô lập tác nhân bệnh căn từ máu hoặc tài liệu lâm sàng khác đều tốn tiền, tốn thì giờ và nguy hiểm cho nhân viên xét nghiệm. Sự cô lập bước đầu các Rickettsia bằng cách tiêm truyền cho bào thai gà hay bằng nuôi cấy mô thường thất bại vì trong máu bệnh nhân có số lượng nhỏ vi sinh vật. Các Rickettsia đã được nhận biết trong các bạch cầu đơn nhân được nuôi cấy và nhuộm của các con khỉ bị nhiễm khuẩn và bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang trực tiếp hay gián tiếp các mô động vật bị nhiễm khuẩn. Trừ các trường hợp nhiễm khuẩn không thông thường, dù sao các test huyết thanh học sẵn có hiện nay đều thích hợp để khẳng định về mặt labô sự chẩn đoán lâm sàng trong mỗi bệnh do Rickettsia. Sự chứng minh là có tăng về độ chuẩn (hàm lượng) của kháng thể đặc hiệu trong thời gian bình phục có tầm quan trọng hàng đầu trong việc xác nhận chẩn đoán của phòng xét nghiệm. Bảng 65-2 tổng kết các kết quả huyết thanh học thường gặp ở những người bị các bệnh do Rickettsia ở Hoa Kỳ. Test Weil-Felix sử dụng các chủng Proteus OX-19 và OX-2 cho các kết quả dương tính ở các bệnh nhân bị bệnh đốm xuất huyết và bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột và ở những người bị bệnh do rickettsia akari và bệnh sốt Q thì cho kết quả âm tính. Với tính chất một quy trình sàng lọc thì test này có lợi nhưng không thể dựa vào đó để phân biệt bệnh sốt đốm xuất huyết với bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột. Ở các bệnh nhân bị bệnh Brill-Zinsser, phản ứng *proteus* OX-19 thường âm tính hoặc thấp về độ chuẩn.

Các test huyết thanh học sử dụng các kháng nguyên Rickettsia đặc hiệu nhóm cho các số liệu phân biệt một cách rõ ràng các nhiễm khuẩn thường gặp nhất như là bệnh sốt Rickettsia dịch tễ, bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột, bệnh sốt do Rickettsia rickettsii và bệnh sốt Q. Các kháng nguyên Rickettsia đặc hiệu typ nói chung làm cho nó có thể phân biệt bệnh do Rickettsia akari với bệnh sốt đốm xuất huyết và bệnh Brill-Zinsser với bệnh Rickettsia truyền do chuột.

Typ globulin miễn dịch trong bệnh cấp (IgM) và bệnh muộn hay tái phát (IgG) tỏ ra có ích trong việc nhận biết bệnh sốt do Rickettsia tái phát (bệnh Brill-Zinsser). Nói chung các test Well-Felix và test cố định bổ thể đều có ích cho việc chẩn đoán theo thông lệ; Hiện tượng ngưng kết vi thể kháng thể miễn dịch huỳnh quan và các phản ứng ngưng kết hồng cầu đều có giá trị đối với việc chẩn đoán đặc hiệu.

Liệu pháp kháng sinh đặc hiệu có ít hiệu quả ở thời điểm xuất hiện các kháng thể hay ở độ chuẩn tối đa của chúng miễn là việc điều trị tiến hành vài ngày sau khi bệnh khởi phát. Tuy nhiên nếu trạng thái bệnh được rút ngắn lại bằng cách điều trị sớm tích cực, sự sản sinh kháng thể có thể chậm lại trong một tuần và độ chuẩn tối đa đạt được có thể ở dưới các độ chuẩn được minh họa trong bảng 65-2. Trong các trường hợp này cũng cần xét nghiệm một mẫu máu được lấy 4 đến 6 tuần sau khi bệnh khởi phát.

Test kháng thể miễn dịch huỳnh quang rất có lợi trong việc phát hiện Rickettsia trong các mô của bệnh nhân bị các bệnh do Rickettsia thuộc nhóm bệnh sốt do Rickettsia, các bệnh sốt đốm xuất huyết và bệnh sốt Q. Các Rickettsia có thể nhận biết đã được trông thấy ở các vết thương ngoài da của các bệnh nhân bị bệnh sốt do Rickettsia rickettsii sớm vào ngày thứ tư của bệnh và muộn là vào ngày thứ mười. Các Rickettsia có thể trông thấy ở các mô của người nhiều ngày sau khi điều trị bằng cloramphenicol hay tetracyclin. Kỹ thuật còn làm cho Rickettsia trông thấy được trên con tíc, và trên các mô động vật, gồm các mô được cố định bằng parafin.

Chứng thiếu máu đẳng sắc xuất hiện ở các bệnh nhân bị các bệnh do Rickettsia nặng. Đếm bạch cầu

https://tieulun.hopto.org

Bảng 65-2 Chẩn đoán huyết thanh học các bệnh do Rickettsia ở Hoa Kỳ

Nhóm	Bệnh	Phản ứng Weil-Felix				Các test cố định bổ thể với kháng nguyên đặc hiệu của típ				
		Proteus	Độ chuẩn minh họa		Các ca có độ chuẩn chẩn đoán	Kháng nguyên Rickettsia	Độ chuẩn minh họa			Các ca có độ chuẩn chẩn đoán
			Ngày thứ 10	Ngày thứ 20			Ngày thứ 10	Ngày thứ 20	Ngày thứ 30	
Bệnh sốt đốm xuất huyết	Bệnh do Rickettsia rickettsii	OX-19 OX-2	40 20	320 160	Phần lớn	R.ricke-ttsii	20	160	80	Phần lớn
	Bệnh do Rickettsia akari	OX-10 OX-2	0 0	0 0	Không ca nào	R.akari	0	64	128	Phần lớn
Bệnh sốt Rickettsia	Bệnh Rickettsia truyền do chuột	OX-19 OX-2	160 10	640 40	Phần lớn	R.typhi	0	160	160	Phần lớn
	Bệnh Rickettsia dịch tễ liên quan đến sóc	OX-19 OX-2	160 10	640 10	Phần lớn	R.pro-wazekii	0	160	1160	Phần lớn
	Bệnh Brill-Zinsser	OX-19 OX-2	160 0	20 0	Không thường gặp	R.pro-wazekii	1280	640	320	Phần lớn
	Bệnh sốt Q	OX-19 OX-2	0 0	0 0	Không ca nào	R. Bur-netii	10	80	160	Phần lớn

thường nằm trong dải bình thường ở bệnh sốt do Rickettsia rickettsii, bệnh do Rickettsia akari, bệnh sốt do Rickettsia dịch tễ và bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột, bệnh Brill-Zinsser, bệnh sốt Q và các bệnh do Rickettsia khác, 6000 đến 10000 tế bào trong một microliter. Đôi khi quan sát thấy chứng giảm bạch cầu và khi có biến chứng như các nhiễm khuẩn thêm vào và các tổn thương mạch máu rộng, xuất hiện tăng bạch cầu mức độ vừa. Đếm tế bào máu khác nhau thường bình thường. Xuất hiện giảm bạch cầu ở các bệnh nhân bị sốt Rickettsia tsutsugamushi và sốt đốm xuất huyết nặng có các tổn thương mạch máu rộng, giảm Fibrinogen máu, thời gian prothrombin kéo dài và xảy ra thời gian thromboplastin từng phần và các bất thường về đông máu khác.

ĐIỀU TRỊ. Các bệnh nhân bị một trong các bệnh thuộc nhóm sốt do Rickettsia-sốt đốm xuất huyết có thể bị trụy tuần hoàn, hôn mê, giảm niệu và vô niệu, urê-huyết, thiếu máu, giảm protein-huyết, giảm clo-huyết, giảm natri-huyết và phù. Các biến đổi này thường không có ở người bị bệnh nhẹ và ở họ việc quản lý ít phức tạp hơn nhiều. Các nguyên tắc điều trị cần thiết để chữa các bệnh do Rickettsia là (1) hóa liệu pháp đặc hiệu và (2) chăm sóc nâng đỡ. Chú ý đến cả hai nguyên tắc đó đối với bệnh nhân ở trạng thái nghiêm trọng, lần đầu được phát hiện muộn ở cuối giai đoạn bệnh. Trong tuần lễ thứ nhất ở bệnh nhân bị bệnh mức độ vừa, liệu pháp nâng đỡ không cần tích cực lắm, vì liệu pháp hóa học đặc hiệu thường là đủ. Các trường hợp nhẹ có thể điều trị kết quả tại nhà; các bệnh nhân nặng hơn cần được chăm sóc tại bệnh viện.

Liệu pháp đặc hiệu phần lớn có hiệu quả khi được bắt đầu trong các giai đoạn sớm của bệnh trùng với sự xuất hiện vết ban. Khi điều trị muộn, mãi khi vết ban trở thành xuất huyết và lan rộng thì sự đáp ứng ít nhậy cảm hơn. Các kháng sinh được chọn là cloramphenicol và tetracyclin đều hiệu quả vì tính chất kìm Rickettsia của các thuốc này. Đây không phải là những thuốc diệt rickettsia.

Chế độ kháng sinh sau đây được xem là tối ưu: đối với Cloramphenicol, liều lượng ban đầu là 50mg cho 1kg cân nặng, đối với tetracyclin là 25mg/kg. Liều lượng hàng ngày tiếp theo cũng như liều lượng hướng dẫn ban đầu, cần chia đều và cho cách quãng 6 đến 8giờ. Điều trị kháng sinh tiếp tục cho đến khi bệnh nhân khả quan lên và hết sốt khoảng 24giờ. Ở các bệnh nhân nặng quá không thể dùng thuốc đường miệng thì nên dùng một chế phẩm tiêm tĩnh mạch của một trong các chất kháng vi sinh vật.

https://tieulun.hopto.org

Các hormon vỏ thượng thận có thể cần đến vì các hiệu quả kháng nhiễm độc máu của chúng trên những bệnh nhân được quan sát lần đầu tiên muộn trong quá trình tiến triển của trạng thái bệnh nặng. Các liều lượng lớn cho các thời kỳ ngắn khoảng 3 ngày, kết hợp với các kháng sinh đặc hiệu nên chỉ định ở các bệnh nhân ở trạng thái hiểm nghèo.

Trong các ca bệnh sốt đốm xuất huyết không có biến chứng, có sự khả quan về triệu chứng trong 24giờ và nhiệt độ trở lại bình thường trong 60 đến 72giờ.

Chăm sóc hỗ trợ. Trở mình thường xuyên cho bệnh nhân làm nhẹ áp lực của các phần xương lồi lên và cùng chống sự phát triển bệnh viêm phổi do hút phải đờm ứ đọng. Chăm sóc miệng thích hợp bằng cách lau khoang miệng thường xuyên có thể ngăn ngừa sự phát triển các bệnh viêm tuyến mang tai và viêm lợi. Mút lát chanh hay bôi miệng bằng glyxerin hay dầu khoáng chất cũng có lợi. Thường thường ở các bệnh nhân bị bệnh do Rickettsia, thức ăn được dung nạp tốt và chế độ ăn hàng ngày nên cho 1 đến 2g protein cho 1kg cân nặng, chế độ ăn cần phải bổ sung bằng cách bồi dưỡng đường miệng hay ngoài đường tiêu hóa.

Khi được chỉ định, truyền hồng cầu từ từ cũng có lợi. Nâng đỡ bệnh nhân bị bệnh do Rickettsia có giảm huyết áp cũng giống như các bệnh nhân bị sốc khác. Thẩm phân được chỉ định khi có bằng chứng rõ rệt của suy thận cấp.

BỆNH DO RICKETTSIA RICKETTSII (VÙNG NÚI ROCKY)

Định nghĩa. Đây là một bệnh có sốt cấp tính do *Rickettsia rickettsii* gây ra. Rickettsia truyền cho người qua con tic. Bệnh này đặc trưng bởi sự khởi phát đột ngột với đau đầu, rét run và sốt tồn tại trong 2 đến 3 tuần lễ. Một loại ngoại ban đặc trưng xuất hiện trên các chi và trên thân mình vào khoảng ngày thứ tư của bệnh. Mê sảng, sốc và suy thận xảy ra ở các trường hợp nặng.

Bệnh căn và dịch tễ học. Vi sinh vật gây bệnh, Rickettsia rickettsii là loại đầu tiên đối với nhóm tác nhân Rickettsia. Các sinh vật nhỏ này có màu đỏ tía khi được nhuộm bằng phương pháp Giemsa hay có màu đỏ khi được nhuộm bằng kỹ thuật Machiavello; hầu hết các vi sinh vật này đều là gram âm. Các sinh vật này thường xuất hiện từng đôi và có một thành tế bào giống nhau về cấu trúc và thành phần hóa học so với thành tế bào của các vi khuẩn gram âm; có một màng tế bào, các hạt tương bào tương đương với Ribosom và tổ chức nhân rải rác của vật liệu nhân. Màng tế bào có tính thấm chọn lọc, thành tế bào là ổ kháng nguyên quan trọng và là một chất giống như nội độc tố.

Các Rickettsia phát triển trong nhân và trong bào tương của các tế bào bị nhiễm khuẩn của tic, các động vật có vú và các trứng đã thụ tinh, tình trạng trong nhân của các sinh vật bị chia sẻ bởi các thành viên khác của nhóm bệnh sốt đốm xuất huyết nhưng không phải do các Riekettsia của nhóm sốt do Rickettsia. Rickettsia rickettsii có thể phân biệt dễ dàng với các tác nhân của các bệnh sốt do Rickettsia bằng các test miễn dịch chéo trên chuột lang và bằng các test cố định bổ thể sử dụng các kháng nguyên điều chế từ các mô bao lòng đỏ trứng bị nhiễm khuẩn. Sự phân biệt Rickettsia rickettsii với các thành viên có liên quan chặt chẽ của nhóm bệnh sốt đốm xuất huyết luôn yêu cầu phải vạch ra quy trình. Các chủng của tác nhân bệnh do Rickettsia rickettsii thay đổi rất nhiều về độc tính của chúng đối với người và động vật.

Các báo cáo đầu tiên về bệnh sốt đốm xuất huyết tại Idaho và Montana trong thập kỷ cuối cũng của thế kỷ vừa qua đã dẫn đến tên gọi bệnh sốt đốm xuất huyết núi đá Rocky (Rocky Montain spodted fever) tuy rằng bệnh này cũng đã được báo cáo từ tất cả các bang (trừ các bang Maine, Alaska và Hawaii) cũng như từ Canada, Mehico, Colombia và Brazin. Mặc dù các bệnh có quan hệ họ hàng đã được tìm thấy trên nhiều lục địa khác, loại nhiễm khuẩn đặc biệt này chỉ giới hạn ở Tây bán cầu. Trong các năm 1981, 1982, 1983, 1984, 1985, 1986 và 1987 đã có 1176, 976, 1126, 848, 714, 760 và 604 trường hợp được báo cáo. Vì sao có sự giảm này hiện nay chưa biết. Tỷ lệ chết vào khoảng 20% trước liệu pháp đặc hiệu nhưng đã giảm xuống khoảng 7%. Hơn nữa số trường hợp xảy ra ở các bang Nam Đại Tây Dương và Trung Nam với số lớn nhất ở miền Bắc Carolina, Viirginia, Georgia, Maryland, Tennessee và Oklahoma.

Cơn dịch không thông thường của bệnh sốt đốm xuất huyết "đô thị" đã xuất hiện ở thị xã Bronx của

https://tieulun.hopto.org

thành phố New York mùa hè 1987. 8% số ve của chó dương tính đối với Rickettsia rickettsii.

Một số loài tíc đã được phát hiện bị nhiễm Rickettsia rickettsii trong tự nhiên nhưng chỉ có hai loài có tầm quan trong trong việc truyền bệnh sốt đốm xuất huyết cho người. Đây là loài *Dermacentor andersoni*, một loài của gỗ là vật truyền chính ở miền Tây và *D.variabilis*, loài tíc của chó, đảm nhiệm vai trò này ở miền Đông. *Amblyomma americanum*, loài tíc hình sao cô đơn và D.variabilis là những vật truyền thường gặp ở các bang miền tây nam trung tâm. Các con tíc cái bị nhiễm khuẩn truyền tác nhân này qua trứng tối ít nhất một số con của chúng. Các con tíc trở nên bị nhiễm khuẩn hoặc qua trứng hay ở một trong những giai đoạn trong chu kỳ phát triển của chúng qua hút máu trên một động vật có vú bị nhiễm khuẩn, nuôi dưỡng các Rickettsia suốt đời chúng, có thể là nhiều năm, làm cho con tíc trở thành một nguồn cũng như là một vật truyền. Các động vật có vú hoang dã nhỏ có lẽ đóng một vai trò quan trọng trong việc lan truyền các Rickettsia trong tự nhiên bằng cách gây nhiễm khuẩn các con tíc hút máu chúng trong khi bị Rickettsia-máu.

Bệnh ở người nói chung mắc phải do tíc, bị nhiễm khuẩn đốt. Truyền bệnh không xảy ra trừ khi tíc, ve vẫn bám vào da trong nhiều giờ. Cũng có thể mắc nhiễm khuẩn qua các vết xước trên da trở nên bị lây nhiễm phân của ve bị nhiễm khuẩn hay các dịch mô; do đó, sự ngẫu nhiên kết hợp với sự bóp nát các con tíc giữa các ngón tay khi gãi chúng khỏi người hay động vật. Tác nhân bệnh do Rickettsia rickettsii ngẫu nhiên đã được truyền vào người qua truyền máu lấy từ một người cho máu đúng lúc trước khi khởi phát bệnh.

Về tỷ lệ mới mắc các ca bệnh sốt đốm xuất huyết có sự biến đổi theo mùa cũng như các khác nhau về phân bố các ca bệnh theo tuổi và giới. Trong mỗi trường hợp các khác nhau này có liên quan đến sự tiếp xúc với tíc. Hầu hết các ca bệnh đều gặp trong thời kỳ hoạt động tối đa của tíc, nghĩa là tháng tư đến tháng chín và và 60% trường hợp xảy ra ở những người dưới 20 tuổi. Sự phân bố tuổi này chắc chắn bị ảnh hưởng bởi sự tiếp xúc gần gụi với các tíc, ve của gỗ và chó. Tỷ lệ chết tăng cùng với tuổi của bệnh nhân.

Bệnh sốt do Rickettsia rickettsii vùng núi mà các nhân viên phòng xét nghiệm mắc phải qua sự truyền bệnh bằng soi kính hiển vi và cần phải thận trọng đặc biệt khi tác nhân này được nghiên cứu trong phòng xét nghiệm.

Các biểu hiện lâm sàng.

THỜI KỲ Ủ BỆNH VÀ CÁC TIỀN TRIỆU. Tiền sử bị tíc ve đốt được làm rõ trong khoảng 80% số bệnh nhân. Thời kỳ ủ bệnh thay đổi giữa 3 và 12 ngày, trung bình 7 ngày. thời kỳ ủ bệnh ngắn thường chỉ rõ một nhiễm khuẩn nghiêm trọng hơn.

KHỞI PHÁT. Ở những người không được tiêm chủng, khởi phát bệnh thường đột ngột với nhức đầu nặng, rét run bất chợt, mệt lả, đau cơ toàn thân, đặc biệt ở các cơ vùng lưng và cẳng chân, buồn nôn và đôi khi nôn, sốt tới 39,4 đến 40°C (103 đến 104°F) trong vòng hai ngày đầu tiên. Đau ở các cơ bụng có thể nặng, đau khớp không thường gặp. Sờ nắn cơ sâu thường phát hiện trạng thái nhạy cảm đau. Đôi khi ở trẻ em và người lớn sự phát bệnh thường nhẹ, kèm theo ngủ lịm, chán ăn, đau đầu và sốt nhẹ. Các triệu chứng này giống các triệu chứng của nhiều bệnh nhiễm khuẩn cấp, làm cho việc chẩn đoán đặc hiệu khó khăn trong vài ngày đầu tiên.

SỐT Sốt tiếp tục trong khoảng 15 đến 20 ngày ở những ca không được điều trị. Ở trẻ em, sự tiến triển sốt có thể ngắn hơn, Sốt cao 40,5^{O}C (105°F) hoặc cao hơn có ý nghĩa tiên lượng không thuận lợi, mặc dù tử vong có thể xảy ra khi bệnh bị hạ nhiệt, với xẹp vận mạch xuất hiện đồng thời. Nói chung sốt kết thúc bằng cách giảm dần qua thời kỳ nhiều ngày, nhưng ít khi kết thúc như thế ở con bệnh sốt. Sốt tái phát không thường gặp trừ khi có các biến chứng sinh mủ thứ phát.

Nhức đầu thường ở khắp đầu, rất khó chịu và thường mạnh nhất ở vùng trán. Nhức đầu tồn tại trong suốt tuần lễ thứ nhất và thứ hai của bệnh trong các ca không được điều trị. Đôi khi đau đầu nhẹ. Khó chịu tiếp tục trong tuần lễ đầu tiên; rất dễ bị kích thích và bệnh nhân thường tránh các điều làm bối rối như hỏi bệnh và khám xét.

CÁC BIỂU HIỆN NGOÀI DA. Vết ban thực tế biểu hiện trong tất cả các ca là dấu hiệu chẩn đoán đặc trưng và có lợi nhất. Vết ban thường xuất hiện vào ngày sốt thứ tư; kéo dài 2 đến 6 ngày. Các vết

https://tieulun.hopto.org

màu hồng nhạt biến đi khi căng ép được ghi nhận vào ngày sốt đầu tiên. Các tổn thương ban đầu ở trên cổ tay, cổ chân, lòng bàn tay, lòng bàn chân và cẳng tay. Các tổn thương đầu tiên là các dát, không cố định, màu hồng, ranh giới không đều và đo được 2 đến 6mm. Một miếng gạc ấm đắp vào chi làm nổi rõ vết ban trong các giai đoạn đầu. Ngoại ban hầu hết trội lên khi nhiệt độ tăng. Sau 6 đến 12giờ, vết ban lan hướng tâm đến nách, hai mông, thân, cổ và mặt. (Điều này trái với các ban của bệnh sốt đốm xuất huyết, bắt đầu trên thân lan theo hướng li tâm, ít khi liên quan tới mặt, lòng bàn tay hay lòng bàn chân). Vết ban trở thành dát-sần sau 2 đến 3 ngày (sờ nhẹ có thể cảm thấy hơi gồ lên và có màu đỏ sẫm hơn. Vào khoảng ngày thứ tư vết ban trở thành đốm xuất huyết và không biến đi khi ấn không phải là không thường gặp các tổn thương xuất huyết kết tụ với nhau làm thành các đám bầm máu lớn, các tổn thương này có khuynh hướng hình thành trên các ụ xương và cuối cùng có thể tróc da hình thành những vết loét không đau, chậm lành. Bệnh nhân nào đã có vết ban điển hình này thường có sự đổi màu nâu tại chỗ trong nhiều tuần lễ của thời gian bình phục. Trong các ca nhẹ hơn, vết ban không trở thành ban xuất huyết và có thể lặn đi trong vài ngày. Liệu pháp kháng sinh có thể làm tan ngoại ban sớm; tổn thương cố định muộn hơn thường tan đi không nhanh với liệu pháp đặc hiệu. Đôi khi vết ban không xảy ra hay bị bỏ qua đặc biệt ở các bệnh nhân có màu da sẫm.

Áp garô trong nhiều phút hay thỉnh thoảng đo huyết áp có thể gây thêm các đốm xuất huyết (hiện tượng Rumpel-leede), một bằng chứng nữa của các bất thường mao mạch

CÁC ĐẶC ĐIỂM TIM MẠCH VÀ HÔ HẤP. Trong các giai đoạn đầu, mạch nhanh, đều và gia tăng tỉ lệ thuận với mức nhiệt độ cao, huyết áp vẫn duy trì tốt. Ở đỉnh cao của bệnh trên các bệnh nhân bị bệnh nghiêm trọng, mạch nhanh và yếu thường gặp, hạ huyết áp 90mmHg hay thấp hơn. Nếu suy tuần hoàn kéo dài, chứng giảm ôxy và sốc hậu quả dẫn đến kích động, mê sảng và góp phần hình thành các bầm máu và hoại thư các ngón tay, ngón chân, bộ phận sinh dục, mông, dái tai và mũi. Xanh tím các phần ngoại biên của thân thể thường gặp. Đôi khi thấy giảm khối lượng máu toàn bộ. Điện tâm đồ biểu hiện điện thế thấp, lệch nhẹ đoạn ST và đôi khi chậm dẫn truyền tâm nhĩ-thất. Những biến đổi này chỉ thoáng qua và không đặc hiệu. Những bệnh nhân ốm nặng có biểu hiện phù ở mặt, bàn tay, cổ chân, bàn chân và phần thấp của xương cùng. Đôi khi một loạn nhịp trầm trọng kết hợp với viêm cơ tim dẫn đến chết đột ngột.

Hô hấp bình thường hoặc hơi nhanh. Họ có thể làm khó chịu và là ho khan, viêm phổi khu trú có thể xảy ra nhưng chứng đông đặc phổi hết sức hiếm. Có thể phát triển phù phổi sau khi sử dụng một cách thiếu cân nhắc các chất dịch đường tĩnh mạch.

CÁC BIỂU HIỆN GAN VÀ THẬN. Trên đa số bệnh nhân, có ít biến đổi về chức năng thận hoặc gan. Gan có thể to nhưng không thường gặp hoàng đản. Giảm niệu và vô niệu thường xảy ra ở những người bị bệnh nghiêm trọng. Thường gặp chứng urê-huyết, khi tăng rõ đó là một dấu hiệu rất không thuận lợi. Các bất thường về chức năng gan gồm giảm protein-huyết nhất là phần albumin.

CÁC BIỂU HIỆN THẦN KINH. Các biểu hiện thần kinh chính là đau đầu, bồn chồn và mức độ mất ngủ thay đổi. Thường gặp chứng cứng lưng. Dịch não tủy trong với động học bình thường và các thành phần hóa học bình thường. Đôi khi áp lực dịch não tủy tăng, có thể có tăng nhẹ tế bào đơn nhân. Có thể xảy ra hôn mê và cứng cơ. Các động tác dạng múa vờn, các cơn co giật và liệt nửa người là những biểu hiện nặng. Điếc trong các giai đoạn hoạt động của bệnh không phải là ít gặp. Về nguyên tắc tất cả các triệu chứng thần kinh đều giảm đi không có di chứng. Những phát hiện dựa trên khám xét, theo dõi và điện não đồ có thể được giải thích là biểu thị của tổn thương não di chứng nhỏ trong một năm hay lâu hơn sau khi bình phục của một số bệnh nhân bị bệnh do Rickettsia rickettsii.

CÁC BIỂU HIỆN THỰC THỂ KHÁC. Các bệnh nhân bị mất nước với khô môi cao độ, dử mắt, khô lợi, lưỡi và họng. Da nóng và khô. Màng tiếp hợp thường bị xung huyết và mắt bị có nước mắt tràn ra. Thường gặp chứng sợ ánh sáng trong các giai đoạn sớm của bệnh. Có thể thấy các xuất huyết đốm ở màng tiếp hợp hay võng mạc. Trên khoảng một nửa số ca thấy lách to, chắc và không dễ vỡ. Thường

https://tieulun.hopto.org

có căng thành bụng và một mức độ tắc ruột. Đôi khi khó chịu ở bụng mức độ nặng có thể gợi ý chẩn đoán viêm ruột thừa hay viêm túi mật.

Tiến triển. Ở các bệnh nhân bị các ca bệnh nhẹ và nặng vừa không được cho một liệu pháp kháng sinh đặc hiệu nào, bệnh thuyên giảm trong vòng hai tuần và bình phục nhanh. Ở các ca hết sức nặng thường xảy ra tử vong ở cuối tuần lễ thứ hai do nhiễm độc huyết, xẹp vận mạch và sốc, hay suy thận. Trên một vài bệnh nhân, sự tiến triển có tính chất bạo phát với tử vong xảy ra sớm vào ngày thứ sáu của bệnh.

Ở những người đã được tiêm chủng mà mắc bệnh, bệnh thường nhẹ với một quá trình sốt ngắn và với vết ban không điển hình.

Tiên lượng. Nếu các biểu hiện nghiêm trọng của bệnh sốt đốm xuất huyết được xem như phần nội tại của bệnh, khi đó các biến chứng thường không gặp và bao gồm chủ yếu các nhiễm khuẩn thứ phát như viêm phế quản phổi, viêm tai giữa và viêm tuyến mang tai. Huyết khối của các mạch máu lớn có thể dẫn đến hoại tử một đoạn chi. Liệt nửa người và viêm dây thần kinh ngoại vi là những biến chứng hiếm gặp.

Tỉ lệ chết toàn bộ đối với bệnh sốt đốm xuất huyết trước kia là khoảng 20%. Chết xảy ra trên hơn phần nửa số người trên 40 tuổi nhưng tỉ lệ chết thấp hơn nhiều ở trẻ em và thanh niên. Từ khi các kháng sinh phổ rộng được đưa vào điều trị và kiến thức chính xác hơn được phát triển liên quan đến việc điều chỉnh các bất thường sinh học biến diễn trong bệnh này, các trường hợp xảy ra ít hơn, một số trong các trường hợp tử vong có thể do không xét đến bệnh sốt đốm xuất huyết về chẩn đoán phân biệt và do đó bị chậm tiến hành liệu pháp thích hợp.

Chẩn đoán phân biệt. Trong các giai đoạn nhiễm khuẩn sớm trước khi vết ban xuất hiện, khó phân biệt với các nhiễm khuẩn cấp khác. Tiền sử bị tíc, ve đốt trong khi sống hoặc du lịch ở những nơi có rừng hay bụi rậm đã được biết rõ là trong khu vực có dịch cao là bổ ích. Vết ban của màng não cầu huyết (giống bệnh sốt do rickettsia rickittsii về một số điểm, vì nó là vết dát, dát sần hay đốm xuất huyết ở thể mạn tính và đốm xuất huyết, kết tụ hay bầm máu ở thể bạo phát. Tổn thương da do màng não cầu khuẩn thì mềm và phát triển hết sức nhanh ở thể bạo phát. Trong khi vết ban do Rickettsia xảy ra vào khoảng ngày thứ tư của bệnh và dần dần trở thành đốm xuất huyết. *Bệnh sốt đốm xuất huyết thường dễ lẫn với bệnh sởi.* Ngoại ban của bệnh rubêon nhanh chóng trở thành kết tụ trong khi ngoại ban của bệnh rubella *thường vẫn kín đáo.*

Bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột là một bệnh nhẹ hơn bệnh do Rickettsia rickettsii vùng núi Rocky; vết ban ít lan rộng, không thành ban, xuất huyết và không kết tụ, không thường gặp các biến chứng thận và mạch máu. Không phải không thường gặp, phân biệt hai loại nhiễm khuẩn Rickettsia này phải đợi các kết quả của các test huyết thanh học đặc hiệu. Bệnh sốt Rickettsia dịch tễ có thể gây ra tất cả các biến đổi lâm sàng, sinh lý học và giải phẫu rõ rệt đã gặp ở những bệnh nhân bị bệnh do Rickettsia rickettii, nghĩa là hạ huyết áp, xẹp mạch ngoại biên, xanh tím, hoại tử da và hoại thư ngón tay, suy thận, urê-huyết, và các biểu hiện thần kinh. Dù sao vết ban của chứng sốt do Rickettsia cổ điển được nhận thấy ban đầu ở nếp nách của thân và về sau lan rộng ra ngoại vi, ít khi liên quan đến lòng bàn tay, lòng bàn chân hay mặt. Các mẫu huyết thanh học trong hai bệnh này khác nhau khi sử dụng các kháng nguyên Rickettsia đặc hiệu. Hơn nữa bệnh sốt Rickettsia do chấy rận hiện nay được công nhận ở Hoa Kỳ là một bệnh có liên quan đến loài sóc bay xuất hiện lẻ tẻ và là bệnh Brill-Zinsser (bệnh sốt do Rickettsia tái phát). Bệnh do Rickettsia akari mặc dù do một thành viên của nhóm bệnh sốt đốm xuất huyết gây ra nhưng lại thường dễ phân biệt với bệnh do Rickettsia rickettsii bằng tổn thương ban đầu, tính chất tương đối nhẹ của bệnh và sớm tạo mụn nước của các vết ban dát-sần. Phản ứng Weil-Felix dương tính trong bệnh do rickettsia rickettsii và trong bệnh sốt do rickettsia truyền do chuột và dịch tễ, nhưng âm tính trong bệnh Rickettsia akari. Các ngưng kết tố chống Proteus OX-19 và OX-2 xuất hiện trong huyết thanh của các bệnh nhân bị bệnh sốt đốm xuất huyết nhưng chỉ có các ngưng kết tố chống OX-19 nói chung được tìm thấy trong bệnh sốt do Rickettsia truyền do chuột và dịch tễ.

Biến chứng. *Các biến chứng sinh mủ* gồm viêm tai giữa và viêm tuyến mang tai gặp ở các bệnh nhân mắc bệnh do Rickettsia rickettsii nặng và các bệnh

https://tieulun.hopto.org

do rickettsia khác. Các nhiễm khuẩn khu trú này đáp ứng với liệu pháp kháng sinh thích hợp kết hợp với các biện pháp ngoại khoa.

Bệnh *viêm phổi* khu trú có thể phát triển như là hậu quả tác động của Rickettsia đặc hiệu hay do bội nhiễm một vi khuẩn nào đó. Đờm ít và cần được xét nghiệm để xác định có nhiễm khuẩn song trùng hay không. Hướng dẫn liệu pháp đặc hiệu bằng kết quả của các nghiên cứu labô này. Bệnh viêm phổi khu trú nói chung đáp ứng với liệu pháp kháng sinh mà bệnh nhân đang sử dụng, nhưng khi có nghi vấn bệnh viêm phổi do tụ cầu khuẩn thì cần cộng thêm penicillin kháng penicillinaza hay một cephalosporin với tetracyclin hay với chloramphenicol.

Suy tuần hoàn nguồn gốc ngoại biên hay trung ương được điều trị bằng cách thận trọng cho các chất huyết tương và dịch. Khi các dấu hiệu lâm sàng phát hiện bằng chứng rõ ràng của trạng thái suy tim, cần sử dụng digitalis, các thuốc lợi tiểu và các thuốc trợ tim khác như đã được chỉ định.

Phòng bệnh Phòng bệnh cấp một bằng cách tránh các khu vực bị nhiễm ký sinh trùng do tíc, ve. Khi không thực hành được việc này, các biện pháp phòng bệnh bao gồm(1) phun mặt đất bằng diedrin hay chlordane để phòng chống tic, ve của khu vực (mặc dù có ý kiến phản đối về môi trường đối với việc dùng các chất diệt côn trùng thừa dư trong việc phòng chống tíc, ve của khu vực, dưới những điều kiện đặc biệt, các quy trình đó có thể được phép(2) áp dụng các chất xua côn trùng như diethyltoluamide hay dimethylphthalate cho quần áo và những phần cơ thể để trần hay trong những khu vực bị nhiễm ký sinh trùng rất nặng, việc mặc quần áo gây trở ngại cho việc bám da của tíc, ve, nghĩa là các người khuân hành lý và quần áo ngoài lao động, tốt nhất nên tẩm thuốc xua côn trùng; và(3) kiểm tra hàng ngày toàn bộ cơ thể, gồm những phần có tóc để phát hiện và gỡ các con tíc, ve bám vào. Khi gỡ các con tíc, ve bám vào cần hết sức cẩn thận để tránh làm nát động vật chân đốt với hậu quả lây nhiễm ở vết thương do bị đốt. Cần phải kéo nhẹ nhàng bằng các nhíp đặt gần phần miệng; khu vực da cần phải khử khuẩn tẩy uế bằng xà phòng và nước hay các thuốc sát trùng khác. Cũng vậy phải thận trọng khi gỡ các con tíc, ve mọng máu khỏi các con chó và các động vật khác bởi bì nhiễm khuẩn qua các vết da bị trợt nhỏ trên tay có thể xảy ra. Các vaccin cải tiến chứa rickettsia khử hoạt tính đang phát triển và khi sẵn có bán cần được dùng cho những người có nguy cơ lớn, đó là những người rất hay lui tới các vùng có dịch và các nhân viên phòng xét nghiệm tiếp xúc với tác nhân gây bệnh. Vì các kháng sinh phổ rộng là những tác nhân chữa bệnh rất tốt trong bệnh sốt đốm xuất huyết nên đã làm giảm việc tiêm chủng cho những người chỉ có ít nguy cơ nhiễm khuẩn.

Sau khi bị tíc, ve đốt ở một khu vực đã biết là có dịch, người đã bị tiếp xúc cần được quan sát về các triệu chứng sốt, đau đầu, mệt lả và ban; điều trị rất có hiệu quả trong thời kỳ đầu nhiễm khuẩn.

BỆNH SỐT RICKETTSIA TRUYỀN DO CHUỘT (DỊCH ĐỊA PHƯƠNG)

Định nghĩa. Đây là một bệnh sốt cấp tính gây ra do *Rickettsia typhi (mooseri)* do bọ chét và truyền cho người. Bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng bởi sốt từ 9 đến 14 ngày, đau đầu, ban dát-sần xuất hiện vào ngày thứ ba đến ngày thứ 5 và đau cơ.

Bệnh căn và dịch tễ học. *R.typhi* giống các rickettsia khác về các đặc tính hình thái, các thuộc tính nhuộm màu, và sự nhiễm ký sinh trùng trong tế bào. Dưới kính hiển vi điện tử R.typhi thấy có chứa những khối đặc vật liệu nhân trong chất nguyên sinh đồng nhất đặc, toàn bộ chất này được bao bọc bởi một màng giới hạn. Loài này khác R rickettsii ở chỗ nó luôn luôn sinh sản trong tương bào, trái với các vị trí trong nhân và tương bào của các rickettsia của bệnh sốt đốm xuất huyết.

R. typhi xâm nhập cơ thể gây ra những phản ứng miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu. Sử dụng các kháng nguyên tinh khiết cao độ, các kháng thể đặc hiệu có thể được phát hiện dễ dàng bằng các phản ứng cố định bổ thể, ngưng kết vi thể và kháng thể miễn dịch huỳnh quang. Phản ứng Weil - Felix dương tính xảy ra trong bệnh này không đặc hiệu vì nó có thể cho là do sự có mặt các kháng nguyên cacbohidrat thường gặp.

Vật truyền phổ biến của R.typhi đối với chuột và người là bọ chét chuột (*Xenopsylla cheopis*). Trong tự nhiên, loại rận chuột (*Polypax spirulosis*) có thể truyền tác nhân gây bệnh giữa các loài gặm nhấm. Theo lệ thường các loại bọ chét chuột bị nhiễm

https://tieulun.hopto.org

khuẩn khi hút máu các loài chuột đã mắc bệnh; các Rickettsia sinh sản trong tế bào ruột của động vật chân đốt này và được bài tiết trong phân. Nhiễm khuẩn ở người xảy ra sau khi bị bọ chét đốt và sự lây nhiễm của phần da bị tổn thương do phân chứa đầy Rickettsia. Phân của bọ chét khô cũng có thể gây nhiễm khuẩn qua các màng tiếp hợp hay của đường hô hấp trên.

Chuột nhà và chuột đồng bị nhiễm khuẩn tự nhiên với bệnh sốt rickettsia truyền do chuột và mặc dù bệnh của loài gặm nhấm không nguy hiểm gây chết nhưng các rickettsia có khả năng sống tồn tại ở não trong những thời kỳ khác nhau.

Bệnh sốt rickettsia truyền do chuột là một trong những bệnh Rickettsia phổ biến và lành tính nhất ở Hoa Kỳ. Thường thấy ở các bang miền Đông Nam và các bang ven bờ vịnh, bệnh đã được chẩn đoán ở hầu hết các bang khác và ở các trung tâm cảng khắp thế giới ở bất cứ nơi nào có rất nhiều chuột. Vào đầu những năm 1940, 2000 đến 5000 trường hợp bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột đã được báo cáo hàng năm. Điều này trái với 67 trường hợp đã được báo cáo ở Hoa Kỳ lần lượt vào những năm 1986 và 1987. Sự giảm rõ rệt này đã thực hiện bằng việc phòng chống chuột và các loài bọ chét của chúng tại các khu vực đã biết rõ có tỷ lệ mắc bệnh cao. Ở các khu vực thành thị bệnh thường gặp hơn ào mùa hè và mùa lá rụng và xảy ra chủ yếu ở những người làm việc gần các kho thóc hay các kho thực phẩm. Đã có sự lan rộng đến một số khu vực nông thôn khi thay đổi việc làm ăn nông nghiệp đã làm cho chuột dễ dàng tới gần các kho cung cấp thực phẩm thích hợp. Bệnh sốt dịch địa phương do Rickettsia đã được báo cáo ở các nhân viên phòng xét nghiệm. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng phải đề phòng đặc biệt khi làm việc với các sinh vật Rickettsia trong phòng xét nghiệm.

Các biểu hiện lâm sàng THỜI KỲ Ủ BỆNH VÀ TIỀN TRIỆU. Thời kỳ ủ bệnh giao động từ 8 đến 16 ngày, trung bình 10 ngày. Các tiền triệu thường gặp là đau đầu, đau lưng, đau khớp và cảm giác ớn lạnh. Buồn nôn, khó chịu và tăng nhiệt độ thoáng qua có thể dẫn tới sự khởi phát bệnh thật sự.

KHỞI PHÁT BỆNH VÀ CÁC TRIỆU CHỨNG CHUNG. Ớn lạnh, rùng mình thật sự và nhiều cơn rét run lặp đi lặp lại thường có ở thời kỳ khởi phát kết hợp với đau đầu vùng trán trầm trọng và sốt tiếp theo tam chứng này gồm đau đầu, ớn lạnh và sốt trong vòng vài giờ, có buồn nôn và nôn... Khó chịu và yếu sức khá nhiều làm ngừng hoạt động ở người lớn, ngược lại đối với trẻ em, tình trạng bệnh của chúng ít trầm trọng hơn. Đôi khi, các triệu chứng nhẹ làm khó xác định sự khởi phát hiện tại.

SỐT. Quá trình sốt thông thường một bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột kéo dài khoảng 12 ngày ở người lớn, nhiệt độ lên xuống từ 38,8 đến 40°C (102 đến 104°F) nhưng có thể lên tới 40,5 đến 41,1^{O}C (105 đến 106°F) ở trẻ em. Nhiệt độ có thể đạt các mức cao đột ngột sau khi khởi phát hoặc tăng từng nấc trong vài ngày đầu. Với sự xuất hiện của ban, sốt thường kéo dài với những lúc thuyên giảm trong ngày, đôi khi đến mức bình thường vào buổi sáng. Nói chung hạ sốt giảm dần trong nhiều ngày nhưng đôi khi xảy ra theo cơn bệnh. Sốt nhẹ thoáng qua 37°C(100°F) không thường gặp trong thời kỳ đầu lại sức. Một số bệnh nhân từ đầu đến cuối chỉ có sốt nhẹ nhưng điều đó tất yếu không có nghĩa là một bệnh nhẹ.

CÁC BIỂU HIỆN NGOÀI DA. Các tổn thương sớm, rải rác và kín đáo nằm ẩn ở vùng nách và mặt trong cánh tay. Lúc đó phần lớn bệnh nhân phát triển một cách đột ngột bất ngờ loại ban dát màu đỏ xỉn ở phần trên của bụng, vai, ngực, cánh tay, đùi. Các tổn thương riêng lẻ thường kín đáo, có kích thước như hạt đậu, nhăn nhúm không rõ rệt và mất đi khi ấn lên trong 24 giờ đầu. Về sau các tổn thương này trở thành dát-sần, ngược lại với ngoại ban của bệnh sốt do Rickettsia dịch tễ, tổn thương tồn tại mãi là dát. Sự phân bố trên khắp thân mình có liên quan rải rác ở các chi, lòng bàn tay, lòng bàn chân và trái với sự phân bố ngoại vi mà sự liên quan đến mặt của bệnh do Rickettsia rickettsii. Sốt ban truyền do chuột nói chung xuất hiện lúc đầu vào ngày sốt thứ 5 nhưng hiếm thấy xảy ra đồng thời với khởi phát của sốt hay phát triển muộn vào ngày thứ bảy. 80% bệnh nhân phát triển ban tồn tại 4 đến 8 ngày và mất dần trước khi hạ sốt. Các biểu hiện ngoài da rất khác nhau về cường độ và thời

https://tieulun.hopto.org

gian và có thể dễ bay. Các tổn thương ngoài da không dễ dàng nhận thấy ở những bệnh nhân có màu da sẫm, trường hợp này phải tìm bằng cách sờ nhẹ và chiếu sáng gián tiếp.

CÁC ĐẶC ĐIỂM TIM MẠCH VÀ HÔ HẤP. Một chứng ho gây khó chịu, thường làm giảm xuất tiết và đôi khi kết hợp với khái huyết mức độ vừa. Đầu tuần lễ thứ hai có thể phát hiện ran ở vùng đáy phổi. Các thay đổi này về căn nguyên nói chung do rickettsia hơn là do vi khuẩn và đáp ứng với các kháng sinh phổ rộng. Xung huyết phổi xảy ra ở những người già và bị bệnh hết sức nặng. Mạch nhanh và hạ huyết áp xảy ra mặc dù ít gặp hơn ở các bệnh nhân bị sốt do Rickettsia dịch tễ hay bị bệnh do rickettsia rickettsii.

CÁC BIỂU HIỆN THẦN KINH. Đau đầu là biểu hiện thần kinh thường gặp nhất của bệnh sốt rickettsia truyền do chuột và có thể trội trong bệnh cảnh lâm sàng. Đau đầu ở vùng trán và tiếp tục trong tuần lễ thứ hai của bệnh. Sững sờ và mệt là có thể xảy ra ở tuần lễ thứ hai và trong các ca nặng có thể có mê sảng, kích động dữ dội hoặc hôn mê. Hôn mê ở các bệnh nhân có tuổi sau hai tuần lễ mắc bệnh báo trước sẽ tử vong. Cứng gáy và tình trạng co cứng toàn thân thường làm nghĩ đến bệnh viêm màng não dù dịch não tủy bình thường ngoại trừ tăng nhẹ áp lực và có lympho bào (5 đến 30 trong 1 microlit). Đôi khi xảy ra điếc cục bộ, thoáng qua nhưng hiếm có viêm dây thần kinh khu trú hay liệt nửa người. Không thường gặp các di chứng thần kinh. Các trẻ em bị các thay đổi thần kinh tối thiểu.

CÁC BIỂU HIỆN THỰC THỂ KHÁC. Trong hai ngày đầu mắc bệnh, bệnh nhân có thể buồn nôn và nôn nhưng nôn muộn hơn thì cần nghi vấn một biến chứng. Đau bụng rất khó chịu, khi kết hợp với tiêu chảy hay tắc ruột, nó đáp ứng với nuôi dưỡng đường tĩnh mạch. Chứng gan to và vàng da không thường gặp. Trên khoảng 25 phần trăm số bệnh nhân có lách to.

Chứng sợ ánh sáng, đau sau mắt và tràn máu màng tiếp hợp thường gặp nhưng ít trầm trọng hơn trong các bệnh sốt đốm xuất huyết và bệnh sốt do Rickettsia khác.

Chức năng thận thường không biến đổi trừ ở những người có tuổi bị hạ huyết áp kéo dài. Trong những trường hợp này, urê huyết có thể phát triển tới mức độ đã quan sát thấy trong bệnh sốt do Rickettsia dịch tễ. Trong bệnh sốt rickettsia truyền do chuột cũng như trong bệnh sốt do rickettsia dịch tễ gặp chứng giảm natri-huyết và giảm albumin-huyết.

Tiến triển Sau khi hạ sốt các bệnh nhân bị bệnh sốt rickettsia truyền do chuột hồi phục nhanh. Nguy hiểm chết người xảy ra giữa ngày thứ 9 và ngày thứ 12 ở những người có tuổi bị suy yếu, thường là do hậu quả của suy tuần hoàn và suy thận hay nhiễm khuẩn gian phát.

Tiên lượng. Tỉ lệ chết trong bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột thấp cả trước khi có liệu pháp đặc hiệu (< *1phần trăm).*

Chẩn đoán phân biệt. Bởi vì bệnh sốt rickettsia truyền do chuột và bệnh do rickettsia rickettsii xảy ra ở nhiều trong cùng các bang, vấn đề chẩn đoán phân biệt thường nổi lên. Bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột do bọ chét trội lên là một bệnh ở thành thị, chắc hay xảy hơn vào cuối mùa hạ và mùa thu. Ngược lại bệnh sốt đốm xuất huyết là bệnh ở nông thôn và ngoại thành, ở đây sự tiếp xúc với tíc, ve là quan trọng. Hầu hết các ca bệnh xảy ra ở mùa xuân và mùa hạ.

Điều trị và phòng bệnh. Cả hai loại kháng sinh Cloramphenicol và Tetracyclin đều chống được bệnh này (xem trên). Việc phòng bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột ở người đạt được bằng cách giảm nguồn tự nhiên và vật truyền bệnh do áp dụng các biện pháp loại trừ loài gặm nhấm và sử dụng các thuốc diệt côn trùng thích hợp ở các khu vực nhiễm ký sinh trùng do chuột để kiểm loài bọ chét. Phun các hang chuột bằng DDT làm giảm có hiệu quả số lượng vật truyền bệnh.

BỆNH SỐT DO RICKETTSIA DỊCH TỄ (DO CHẤY RẬN)

Định nghĩa. Bệnh sốt do Rickettsia dịch tễ cổ điển là một bệnh nghiêm trọng, có sốt gây ra do *R.prowazekii* và truyền sang người bởi rận. Đau đầu dữ dội, sốt liên tục khoảng hai tuần, nổi vết dát trên da xuất hiện vào khoảng ngày sốt thứ 5, khó chịu, các rối loạn mạch máu và thần kinh là những đặc

https://tieulun.hopto.org

điểm lâm sàng chính. Khẳng định chẩn đoán bằng cách phát hiện các ngưng kết tố Proteus OX-19 và các kháng thể cố định bổ thể đặc hiệu ở thời kỳ lại sức. Các kháng sinh phổ rộng là những tác nhân điều trị đặc hiệu.

Bệnh căn và dịch tễ học. Vi sinh vật gây bệnh R.prowazekii có họ hàng gần gũi với R. typhi gây bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột; thật vậy hai loại này có một số kháng nguyên chung.

Nói chung người bị nhiễm khuẩn khi phân rận chứa đầy rickettsia được trà sát vào phần da bị sây sướt, làm sướt da ở vết đốt của rận tạo thuận lợi cho quá trình này. Pediculus humanus corporis thích ứng một cách đặc biệt với người là vật truyền quan trọng duy nhất của bệnh sốt do Rickettsia dịch tễ. Nó chết vì bị nhiễm khuẩn và không truyền được rickettsia cho con cái của nó, R.prowazekii đã được cô lập từ loài sóc bay và sinh vật này có lẽ gây nhiễm ngoại ký sinh trùng của chúng. Nói chung dù sao sinh vật này vẫn được duy trì bằng một chu kỳ liên quan người-rận-người. Các bệnh dịch mới có lẽ bắt nguồn từ các bệnh nhân bị bệnh Brill-Zinsser (bệnh sốt do Rickettsia dịch tễ tái phát). Các con sóc bay có thể dùng như một vật chủ mạnh, để bắt đầu một cơn bệnh sốt do Rickettsia dịch tễ miễn là một vật truyền đói khát của người như rận là thường gặp. Các Rickettsia sinh bệnh cư trú một thời kỳ đầu trên người bị bệnh sốt rickettsia dịch tễ cũng như bệnh do R.rickettsii và bệnh sốt rickettsia tsutsugamushi. Rận dễ bị nhiễm khuẩn khi hút máu trên bệnh nhân bị sốt do rickettsia tái phát. Hít phải bụi chứa phân rận khô cũng có thể gây nhiễm khuẩn. Một nguồn được tạo lập không phải người như các con sóc bay là một đe dọa nghiêm trọng.

Nếu không được phòng chống, bệnh do rickettsia dịch tễ lưu hành như một bệnh chu kỳ trong một quần thể dễ cảm thụ, lan rộng trong một thời kỳ 3 năm sau. Trong năm thứ nhất có sự reo rắc dần dần các ca bệnh trong khắp nhóm; trong năm thứ hai có sự lan tràn dịch tễ, và trong năm thứ ba bệnh dịch đã thu nhỏ lại vì đa số người đã trở nên miễn dịch. Sự phát bệnh sốt do rickettsia dịch tễ xảy ra lần cuối cùng ở Hoa Kỳ vào thế kỷ thứ XIX và sự có mặt của nó hiện nay được nhận ra trong thể của bệnh Brill-Zinsser và bệnh sốt do rickettsia có liên quan đến sóc bay.

Các biểu hiện lâm sàng. Bệnh sốt do rickettsia dịch tễ giống bệnh sốt do rickettsia truyền do chuột nhưng nặng hơn. Sau một thời kỳ ủ bệnh khoảng 7 ngày khởi phát đột ngột, nhức đầu, ớn lạnh và sốt tăng nhanh báo hiệu tình trạng bệnh. Đau đầu, khó chịu và mệt là tiếp tục không thuyên giảm cho đến khi ban xuất hiện vào ngày sốt thứ năm. Lúc đầu đây là vết dát ở các nếp nách nhưng cuối cùng xâm nhập thân mình và các chi như một tổn thương dát màu hồng không đều, tổn thương nay trở thành cố định đốm xuất huyết và kết tụ với nhau ở giai đoạn muộn hơn.

Các đặc điểm thần kinh từ nhức đầu và cứng toàn thân đến kích động cao độ, sững sờ và hôn mê. Các rối loạn tuần hoàn gồm có nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và xanh tím sâu sắc hơn những rối loạn quan sát được trong bệnh sốt Rickettsia truyền do chuột và hầu hết đều nặng như trong bệnh do Rickettsia rickettsii. Cuối cùng trong các ca không được điều trị, urê-huyết thường đạt mức cao với tính chất là hậu quả của suy mạch máu và suy thận và tử vong xảy ra muộn trong tuần lễ thứ hai của bệnh. Chứng huyết khối của các mạch máu lớn và hoại thư ngoài da phát triển giống như cách đã gặp trong thể độc lực cao của bệnh sốt R.rickettsii.

Các biến chứng và di chứng của bệnh sốt do rickettsia dịch tễ nặng hơn trong bệnh sốt do Rickettsia truyền do chuột nhưng không nặng bằng các biến chứng và di chứng trong bệnh R.rickettsii. Dù sao trong một số cơn, bệnh sốt do rickettsia dịch tễ nguy hiểm chết người trong 60% số người bị nhiễm khuẩn và thời kỳ bình phục ở những người còn sống kéo dài. Dùng Cloramphenicol hay Tetracyclin hầu hết đã loại trừ được tử vong trong loại bệnh khủng khiếp này, miễn là liệu pháp được tiến hành trước khi xảy ra các biến đổi hệ thống cơ quan không thể hồi phục được.

Chẩn đoán phân biệt. Chẩn đoán phân biệt bệnh sốt do Rickettsia dịch tễ với các bệnh rickettsia khác và các bệnh khác có thể gây lầm lẫn mô tả trên đây. Người ta không biết bệnh này xảy ra ở các thể dịch tễ mà không có nhiễm ký sinh trùng của rận trong toàn dân. Trong điều kiện mà các dịch của bệnh sốt do rickettsia có thể xảy ra, các bệnh khác có thể gây

https://tieulun.hopto.org

lầm lẫn bao gồm bệnh sốt rét, sốt tái phát, bệnh viêm phổi và bệnh lao. Bệnh sốt do rickettsia cổ điển mà một người trước đây đã được tiêm phòng bị mắc thường là nhẹ và về mặt lâm sàng không thể phân biệt được với bệnh do rickettsia truyền do chuột trừ bằng các phương pháp huyết thanh học.

Điều trị và phòng bệnh. Cả hai kháng sinh Cloramphenicol và Tetracyclin đều thấy là các tác nhân điều trị có hiệu quả cao trong bệnh sốt do ricketsia dịch tễ. Thông thường bệnh nhân hết sốt sau hai ngày điều trị. Trong các điều kiện của vùng. 100mg doxycyclin ở liều lượng uống một lần đã dẫn đến thuyên giảm các biểu hiện lâm sàng và giảm sốt trong bệnh do Rickettsia dịch tễ.

Các biện pháp hiệu quả nhất để phòng chống bệnh sốt do rickettsia dịch tễ là các biện pháp loại trừ chấy rận. DDT hay bột lindane được rắc vào quần áo rất phù hợp với mục đích này. Nếu thấy chấy rận kháng các loại thuốc trên, malathion hay carbaryl có thể tỏ ra có hiệu quả.

Một kháng sinh có bán trên thị trường được điều chế bằng các dịch treo có xử lý bằng formalin của các mô túi lòng đỏ trứng bị nhiễm khuẩn là một tác nhân gây miễn dịch có hiệu quả.

BỆNH BRILL-ZINSSER (BỆNH DO RICKETTSIA TÁI PHÁT). Bệnh Brill-Zinsser là một giai đoạn tái phát của bệnh sốt do rickettsia dịch tễ, xảy ra nhiều năm sau cơn bệnh đầu tiên *Rickettsia prowazekii* đã được cô lập từ chấy rận hút máu trên bệnh nhân trong giai đoạn hoạt động của bệnh.

Thực thể lâm sàng này không phải bao giờ cũng nhẹ, giống như bệnh sốt do rickettsia dịch tễ về tính cách của ban, các rối loạn tuần hoàn và các biến đổi của gan thận và hệ thần kinh. Hồi phục là phổ biến. Phản ứng Weill-Felix với các kháng nguyên proteus khác nhau thường âm tính hay dương tính ở độ chuẩn rất thấp. Các phản ứng cố định bổ thể đặc hiệu, ngưng kết vi thể và kháng thể miễn dịch huỳnh quang có giá trị trong việc chẩn đoán. Trong bệnh Brill-Zinsser, các kháng thể cố định bổ thể đặc hiệu xuất hiện sớm vào ngày thứ tư sau khi bệnh khởi phát, các kháng thể là IgG và phản ứng đinh nhọn đã thu được vào các ngày thứ tám đến ngày thứ mười. Các độ khuẩn kháng thể đặc hiệu trong cơn đầu tiên của bệnh sốt rickettsia dịch tễ bắt đầu muộn hơn vào khoảng ngày thứ tám đến ngày thứ mười hai với các độ chuẩn tối đa vào khoảng ngày thứ mười sáu sau khi bệnh khởi phát. Điều trị cũng giống như các nhiễm khuẩn do rickettsia khác.

BỆNH SỐT RICKETTSIA TSUSUGAMUSHI.

Định nghĩa. Bệnh này giới hạn ở đông Á và Đông Nam Á, Ấn Độ, Nam Australia và các đảo gần kề. Bệnh này do *R.trutsugamushi* gây ra và đặc trưng bằng một tổn thương ban đầu ở chỗ da bị một con ve nhiễm khuẩn đốt, sốt khoảng thời gian hai tuần và ban ngoài da phát triển vào khoảng ngày thứ 5 và xuất hiện muộn trong tuần lễ thứ hai. Các ngưng kết tố chống chủng OX-K của trực khuẩn proteus. Các kháng sinh phổ rộng là các tác nhân điều trị đặc hiệu.

Bệnh căn. Tác nhân của bệnh sốt R.tsutsugamushi giống các rickettsia khác về các tính chất thân thể nhưng khác chúng về cấu trúc kháng nguyên, vật truyền và nguồn bệnh. Bệnh này truyền bằng ấu trùng của nhiều giống ve, đặc biệt là *Leptotronbiddium (Trombicula)akamushi* và *L.deliense*. Các côn trùng nhỏ xíu này bám vào da và trong quá trình hút chất dịch mô, có thể mắc nhiễm khuẩn từ vật chủ hay truyền các rickettsia cho loài động vật có xương sống. Nhiễm khuẩn được duy trì trong tự nhiên bằng một chu kỳ liên quan đến ve và các loài gặm nhấm nhỏ và bằng cách truyền qua trứng ở ve, nhiễm khuẩn của người là một ngẫu nhiên. Có thể cho là do quan hệ gần gụi.

Các biểu hiện lâm sàng. Khoảng 10 đến 12 ngày sau khi nhiễm khuẩn, bệnh bắt đầu đột ngột với ớn lạnh, đau đầu nặng, sốt, sung huyết màng tiếp hợp và bệnh hạch bạch huyết toàn thân mức nhẹ nổi trội hơn cả ở các hạch dẫn lưu vùng tổn thương ban đầu. Tổn thương đầu tiên ở lúc bắt đầu sốt biểu hiện bằng một vùng ban đỏ cứng đường kính 1cm, có một mụn nước nhiều ổ bao quanh; trong vài ngày, mụn nước bị loét và được phủ bởi một vảy màu đen.

Sốt tăng dần trong tuần lễ đầu tiên, nói chung đạt tới 40 đến 40,5^{O}C (104 đến 105°C), song mạch vẫn tương đối chậm, 70 đến 100 nhịp mỗi phút. Vết ban dát đỏ bắt đầu trên thân mình vào khoảng ngày thứ

https://tieulun.hopto.org

năm và lan tới các chi, đôi khi trở thành dát sần nhưng thường biến dần trong vài ngày. Sự tiến triển của bệnh và các biến chứng giống như trong bệnh sốt Rickettsia dịch địa phương và dịch tễ, tuy nhiên bệnh viêm cơ tim kẽ có phần trội hơn trong các bệnh sốt Rickettsia khác.

Tiên lượng. Trước khi có cloramphenicol và tetracyclin, tỷ lệ chết biến đổi từ 1 đến 60 phần trăm, phụ thuộc vào vùng địa lý và độc tính của các chủng R.tsutsugamushi địa phương, và thời kỳ lại sức kéo dài. Với các phương pháp điều trị hiện đại, tử vong hiếm và thời gian phục hồi ngắn.

Chẩn đoán phân biệt. Bệnh sốt R.tsutsugamushi cần phải phân biệt với các thành viên khác của nhóm bệnh sốt do Rickettsia và bệnh sốt đốm xuất huyết cũng như với bệnh sởi, [illegible] thương hàn và các nhiễm màng não cầu khuẩn. Khu trú địa lý của bệnh sốt đốm xuất huyết, tổn thương ban đầu và sự xuất hiện các ngưng kết tố OX-K đặc biệt bổ ích trong việc xác lập chẩn đoán.

Điều trị và phòng bệnh. Các kháng sinh Cloramphenicol và Tetracyclin hết sức có hiệu quả trong bệnh sốt do R.tsutrugamushi. Bệnh sốt do R.tsutsugamushi chịu các thuốc này tốt hơn các nhiễm khuẩn do rickettsia khác và các bệnh nhân bị bệnh này đều trở nên hết sốt và dứt khoát khả quan trong vòng 24 đến 36 giờ sau khi bắt đầu điều trị, không kể giai đoạn nào của bệnh. Điều trị kháng sinh có thể ngừng sau nhiều ngày hết sốt.

Tái phát trạng thái lâm sàng không thường gặp trừ khi điều trị đặc hiệu không bắt đầu sớm như trước ngày sốt thứ 5. Trong các trường hợp này, để phòng tái phát bằng cách cho kháng sinh trong nhiều ngày và lại tiếp tục điều trị khoảng 5 ngày sau khi ngừng liệu trình ban đầu.

Phòng bệnh ở cá nhân được thực hiện bằng cách áp dụng các hóa chất diệt ve (dibutyl phthalat benzyl benzoat, diethyltoluamid, v.v...) bôi vào quần áo và da. Hiện nay chưa có vaccin thỏa đáng. Các nghiên cứu phòng bệnh bằng hóa chất được tiến hành ở các khu vực nhiễm ký sinh trùng có bệnh dịch địa phương cao về bệnh sốt R.tsutsugamushi đã cho thấy các liều lượng uống đơn độc cloramphenicol hay tetracyclin cho 5 ngày 1 lần trong tổng số 35 ngày (7 liều với cách quãng không điều trị 5 ngày) đề phòng được bệnh sốt do R.tsutsugamushi và dẫn đến miễn dịch tích cực. Cách tiến hành này nên làm trong những hoàn cảnh đặc biệt. Một tetracyclin tác dụng kéo dài (Doxycyclin) đáp ứng cùng mục đích này.

SỐT HẦM HÀO Đây là một bệnh sốt hiếm gặp, truyền từ người này sang người khác bởi rận *Pediculus numanus corporis*. Bệnh này đặc trưng bằng khởi phát đột ngột với đau đầu, đau trầm trọng các cơ, xương và khớp. Ở hầu hết các ca bệnh, sốt và các triệu chứng khác có tính chất tái phát. Nguy hiểm chết người hiếm gặp. Người ta còn biết bệnh này như một chứng sốt xương chày, sốt Volhynia, bệnh His-Werner và bệnh sốt cách 4 ngày.

BỆNH SỐT DO RICKETTSIA AKARI

Định nghĩa. Đây là một bệnh sốt nhẹ, không nguy hiểm chết người tự khỏi, gây ra do R.akari truyền từ chuột sang người qua ve. Bệnh này đặc trưng bởi một tổn thương ban đầu ngoài da ở nơi ve đốt, một quá trình sốt một tuần lễ và một vết ban dát sần.

Bệnh căn và dịch tễ học. Bệnh sốt do R.akari được phát hiện lần đầu tiên ở thành phố New York vào năm 1946 và khoảng 180 ca bệnh đã được báo cáo hàng năm trong nhiều năm từ đó về sau. Bệnh này đã được chẩn đoán ở nhiều khu vực khác của Hoa Kỳ và các đợt bệnh đã được báo cáo ở nước Nga, châu Âu. Vật truyền là một loại ve nhỏ không màu Allodermanyssus sanguneus (Hist), gây nhiễm chuột và các loài gặm nhấm nhỏ. Chuột nhà là một nguồn nhiễm khuẩn.

R.akari về hình thái học và sinh học giống các rickettsia khác và về mặt kháng nguyên có liên quan với nhau nhưng lại khác với R.rickettsii, nguyên nhân của bệnh sốt đốm xuất huyết núi đá.

Biểu hiện lâm sàng. Tổn thương ban đầu ở ngoài da xuất hiện khoảng 7 đến 10 ngày sau khi bị ve đốt như một vết sần đỏ chắc đường kính 1 đến 1,5cm. Trong vài ngày phần trung tâm mọng nước và vết sần có một vùng ban đỏ bao quanh. Các hạch bạch huyết khu vực hơi to lên. Tổn thương ban đầu này, thường không đau trở thành bị phủ bằng một vảy đen; tổn thương khỏi chậm và có thể thấy một sẹo

https://tieulun.hopto.org

nhỏ khi vảy bong da.

Giai đoạn sốt bắt đầu 3 đến 7 ngày sau tổn thương ban đầu và một ngoại ban có thể kèm theo sốt hay bắt đầu nhiều ngày sau. Khởi phát sốt đột ngột với cảnh giác ớn lạnh hay ớn lạnh thật sự, đau đầu, vã mồ hôi, đau cơ, chán ăn và sợ ánh sáng. Sốt lên xuống từ 38,4 đến 40°C (103 đến 104°F) và tiếp tục trong khoảng một tuần, đôi khi có thuyên giảm vào buổi sáng.

Ngoại ban là dát-sần-mụn nước, phân bổ toàn thân và có thể dày hoặc thưa. Các tổn thương có thể ở cả khoang miệng nhưng không có ở lòng bàn tay và gan bàn chân. Trong một tuần, các mụn nước khô đi tạo thành các vảy sẽ bong ra nhưng không để lại sẹo.

Các triệu chứng thể tạng nói chung nhẹ và quá trình bệnh không có biến chứng. Không có trường hợp tử vong nào đã được báo cáo.

Bệnh này có thể nhầm lẫn với bệnh thủy đậu, thủy đậu khác vì thường xuất hiện ở tuổi trẻ em, không có tổn thương ban đầu nào và tổn thương sần ngoài da hoàn toàn chuyển thành một mụn nước. Bệnh đậu mùa thường kèm theo một phản ứng thể tạng nặng hơn và các mụn nước trở thành các mụn mủ. Các tổn thương ngoài da của các bệnh Rickettsia khác khác ở chỗ không hóa thành mụn nước. Phản ứng Weil-Felix thường âm tính trong các bệnh do Rickettsia này, nhưng các phản ứng cố định bổ thể đặc hiệu, ngưng kết vi thể và kháng thể miễn dịch huỳnh quang là những phương tiện bổ ích giúp cho chẩn đoán ngay cả khi có sự giao chéo kháng nguyên đáng kể với bệnh sốt R.rickettsii.

Điều trị và phòng bệnh. Các kháng sinh Cloramphenicol và Tetracyclin đều có hiệu quả trong việc điều trị các bệnh nhân bị bệnh do R.akari. Nhiệt độ đạt mức bình thường trong vòng hai ngày và hồi phục nhanh.

Cần hướng các biện pháp phòng chống vào việc loại trừ chuột nhà và vật truyền bệnh ve là nguyên nhân gây truyền bệnh này.

CÁC BỆNH DO RICKETTSIA KHÁC DO TÍC TRUYỀN

Định nghĩa. Bệnh sốt nổi mụn, các bệnh sốt rickettsia bắc Á do tíc truyền, và bệnh sốt rickettsia do tíc Queensland, ba bệnh xảy ra ở đông bán cầu gây ra do rickettsia có họ hàng gần gũi với nhau và với tác nhân của bệnh do R.rickettsii. Mỗi bệnh đều truyền qua vết đốt của một loài tíc, ve ixodid. Những bệnh nhẹ đến nặng vừa này đặc trưng bởi một tổn thương ban đầu, một sốt nhiều ngày đến hai tuần lễ và một ban đỏ dát sần toàn thân xuất hiện vào khoảng ngày thứ 5 và thường liên quan tới lòng bàn tay và gan bàn chân. Các kháng thể cố định bổ thể xuất hiện trong huyết thanh của bệnh nhân trong thời kỳ lại sức nhưng các ngưng kết tố đối với Proteus OX-19 (phản ứng Weil-Felix) thường chỉ phát hiện ở độ chuẩn thấp.

Bệnh căn và dịch tễ học. Các tác nhân bệnh căn của 3 bệnh đều là thành viên của nhóm bệnh sốt đốm xuất huyết của các rickettsia. Cùng với *R.rickettsia* và *R.akari*, chúng có các kháng nguyên nhóm chung dễ dàng chứng minh bằng các phản ứng ngưng kết cố định bổ thể, ngưng kết vi mô và kháng thể miễn dịch huỳnh quang.

Bệnh sốt nổi mụn có thể xem như bệnh đầu tiên trong ba bệnh do R.conosii gây ra. Các phương pháp huyết học hiện đại sử dụng các kháng nguyên rickettsia đặc hiệu đã chỉ rõ rickettsia này là tác nhân sinh bệnh đối với một bệnh đơn độc lan rộng được biết qua rất nhiều tên gọi địa phương trong thông tin về phân bố và bệnh căn của các bệnh sốt rickettsia khác nhau do tíc chúa trong bảng 65-1.

Nói chung dịch tễ học các bệnh sốt rickettsia do tíc đốt này giống dịch tễ học của bệnh sốt đốm xuất huyết ở Tây bán cầu. Loài tíc ixodid và các động vật hoang dã nhỏ duy trì các rickettsia trong tự nhiên nếu người tình cờ xâm nhập vào chu kỳ, hỗ trợ thành một điểm bế tắc không có lối thoát trong dây truyền bệnh. Tại một số vùng, chu kỳ của bệnh sốt nổi mụn liên quan đến các môi trường, nhà ở, với loại tíc chó màu nâu *Rhipicephalus sanguineus* là vật truyền bệnh chủ yếu.

Biểu hiện lâm sàng. Ba bệnh sốt rickettsia do tíc đốt này hết sức giống nhau. Sự tiến triển lâm sàng thường nhẹ hơn tiến triển của bệnh sốt đốm xuất huyết, với một thời kỳ sốt ngắn hơn và các biến chứng nặng ít hơn, tử vong hiếm và nói chung giới hạn đối với những người có tuổi và suy yếu. Tổn

https://tieulun.hopto.org

thương ban đầu xuất hiện ở hầu hết các ca bệnh ở thời kỳ bắt đầu sốt, khởi chậm; các hạch bạch huyết khu vực to ra. Ban thường ở dạng sần và chỉ trong các ca nặng mới trở thành xuất huyết.

Bệnh cảnh lâm sàng (bao gồm tổn thương ban đầu) vị trí địa lý và các nghiên cứu về dịch tễ học đều có ích trong việc xác lập chẩn đoán. Các bệnh sốt do rickettsia, các nhiễm khuẩn màng não cầu khuẩn, bệnh do Leptospira và bệnh sởi phải được xem xét trong khi chẩn đoán phân biệt, các thử nghiệm Weil-Felix và cố định bổ thể là có giá trị.

Điều trị và phòng bệnh. Cloramphenicol và Tetracyclin là những tác nhân điều trị có hiệu quả, nói chung bệnh nhân hết sốt sau hai đến ba ngày điều trị và hồi phục nhanh. Các phương pháp phòng tránh có hiệu quả lớn liên quan đến biện pháp tránh tíc đốt, biện pháp này bao gồm việc áp dụng các thuốc xua côn trùng và khẩn trương gỡ các con tíc bám vào da. Hiện nay chưa có bán sẵn các vaccin có hiệu quả.

BỆNH SỐT Q

Định nghĩa. Đây là một bệnh nhiễm khuẩn cấp tính gây ra do *Coxiella burnetii* và đặc trưng bằng khởi phát sốt đột ngột, khó chịu, đau đầu, suy yếu, chán ăn, và viêm phổi kẽ. Rickettsia-huyết xảy ra trong thời kỳ sốt và có các kháng thể cố định bổ thể đặc hiệu trong thời kỳ lại sức. Trái với các bệnh do rickettsia khác, bệnh này không kết hợp với ngoại ban hay các ngưng kết tố đối với vi khuẩn *Proteus* (phản ứng Weil-Felix).

Bệnh căn và dịch tễ học. *C.burnetii* có các tính chất chung của các rickettsia khác nhưng có phần kháng hơn với sự khử hoạt tính trong các môi trường không thuận lợi và đa dạng hơn các chủng khác tính gây nhiễm khuẩn của nó sau khi làm khô dưới các điều kiện tự nhiên có tầm quan trọng trong việc lan nhiễm khuẩn sang người. C.burnetii có một dải vật chủ rộng trong tự nhiên, nhưng chuột lang và các trứng chứa phôi là những vật chủ của phòng thí nghiệm thường gặp đã được sử dụng cho sự lan truyền của nó.

C.burnetii bị sự biến đổi giai đoạn kháng nguyên giống sự phân ly sùi nhẵn của vi khuẩn. Các sinh vật giai đoạn một được tìm thấy trong tự nhiên, chúng có một kháng nguyên bề mặt kết hợp thành tế bào có lẽ liên quan đến độc tính và có tính chất kháng thực bào. Biến loại giai đoạn hai là một hình dải tiếp sau sự tích ứng của giai đoạn một trong phôi gà con. Các kháng thể cố định bổ thể đối với kháng nguyên giai đoạn một phản ánh một nhiễm khuẩn cấp mới đây, chúng xuất hiện trong 7 đến 10 ngày, đỉnh cao vào khoảng 20 ngày rồi giảm từ từ.

Bệnh sốt Q ở người bị mắc do hít phải bụi nhiễm khuẩn, do sờ vào các vật nhiễm khuẩn, có thể do uống sữa bị nhiễm C.burnetii và có trường hợp do truyền máu. Ở Australia bệnh này là bệnh dịch địa phương súc vật đặc biệt ở chuột túi, và trong tự nhiên truyền do tíc. Phân của loài tíc chứa đầy Rickettsia có thể lây nhiễm da của gia súc và sự hít phải vật này đã gây ra nhiễm khuẩn ở người. Ở Hoa Kỳ một số loài tíc bị nhiễm khuẩn tự nhiên, trong số đó có *Dermacentor andersoni* và *Amblyomma americanum*; ở bắc Mỹ, sự truyền tác nhân này qua trứng ở các loài ve bản xứ đã được chứng minh. Cừu, dê và bò đã được phát hiện là bị nhiễm khuẩn tự nhiên ở bắc Mỹ và ở châu Âu và C.burnetii lại đã tìm được trong sữa của các động vật này. Sữa cũng như các chất tiết bị nhiễm khuẩn của các vật nuôi, có thể giải thích một số đợt dịch bệnh của người sau khi bò hít phải bụi nhiễm khuẩn từ các chuồng trâu bò và bãi nhốt trâu bò. Đường không khí của vật liệu lây nhiễm khô là phương pháp lan truyền chắc chắn nhất. Một số bệnh dịch đã xảy ra trong các nhân viên phòng xét nghiệm đã tham gia vào các nghiên cứu về C.burnetii. Bệnh này không lây truyền từ người này sang người kia.

Các công nhân lò sát sinh thường tiếp xúc với các khí dung nhiễm khuẩn, vào năm 1985 năm ca viêm gan đã xảy ra ở chỗ nhà máy đóng gói thịt, chế biến thịt cừu ở California. Một nghiên cứu huyết thanh của khoảng 100 nhân viên được tiến hành để xác định mức lan rộng của cơn dịch, đã phát hiện tổng số 31 người có bằng chứng nhiễm khuẩn. Các nguồn C.burnetii ban đầu là gia súc cừu dê và tíc. Nhiều động vật hoang dã và nuôi trong nhà có thể gây nhiễm khuẩn. Ở Uruguay, có 14 cơn dịch bệnh sốt Q giữa những năm 1975 và 1985; gần 1358 ca có nghi vấn về lâm sàng, tất cả đều xảy ra ở các công nhân ở các nhà máy chế biến thịt; 814 ca đã được xác nhận về mặt huyết thanh học.

https://tieulun.hopto.org

Một cơn dịch bệnh sốt Q "thành thị" xảy ra trên 12 người chơi pôke ở Halifax, Nova Scotia. Rất có thể bệnh này được truyền do chuột sắp đẻ.

Biểu hiện lâm sàng. Sau khi nung bệnh khoảng 19 ngày, (từ 14 đến 26 ngày, bệnh bắt đầu bằng đau đầu, cảm giác ớn lạnh, sốt, khó chịu, đau cơ và chán ăn. Trong nhiều ngày, nhiệt độ lên xuống từ 38,3 đến 40°C (101 đến 104°F); cả quá trình tiến triển ít khi quá hai tuần lễ và thường lên xuống từ 3 đến 6 ngày. Có thể có sự dao động rộng về sốt. Các triệu chứng hô hấp và tiêu hóa không rõ thấy trong giai đoạn đầu. Đau đầu và sốt trội lên. Ho khan và đau ngực xảy ra sau khoảng 5 ngày, lúc này thường nghe được ran. Các phát hiện của phim chụp tia X có thể phân biệt với các phát hiện của bệnh viêm phổi không điển hình sơ phát thường có vào ngày thứ ba đến ngày thứ tư của bệnh, lúc đầu như những vùng đông đặc lốm đốm liên quan đến một phần một thùy phổi cho biểu hiện một kính mờ đồng nhất. Đôi khi một thâm nhiễm khu trú đồng nhất có thể giống một khối u. Các biểu hiện này tồn tại quá giai đoạn sốt và có thể xuất hiện ở những bệnh nhân không biết có liên quan đến phổi. Các biến chứng hiếm gặp và trong giai đoạn giảm sốt bắt đầu hồi phục ăn ngon miệng. Thời kỳ lại sức tiến triển chậm nhiều tuần lễ, trong thời kỳ này loạn hoạt năng chính là suy nhược. Bệnh nhân thường mất 7 đến 9kg trong giai đoạn bệnh hoạt động. Bệnh có thể kéo dài ở khoảng 20% số ca với sốt tồn tại trong hơn 4 tuần lễ, đặc biệt là ở các bệnh có tuổi. Đôi khi xảy ra tái phát, đặc biệt ở các bệnh nhân đã được điều trị bằng kháng sinh trong những ngày đầu tiên của bệnh.

Viêm gan với sự phát triển hoàng đản có thể phát hiện trên lâm sàng xảy ra ở khoảng một phần ba số bệnh nhân mắc thể kéo dài. Thể này của bệnh sốt Q đặc trưng bằng sốt, khó chịu, không có đau đầu hay các triệu chứng hô hấp, gan to có đau ở một phần tư trên bên phải. Các tiêu bản sinh thiết gan trên cho thấy các biến đổi u hạt lan tỏa với các tế bào khổng lồ nhiều nhân và các thâm nhiễm rải rác của các bạch cầu đa nhân, lympho bào và đại thực bào. C.burnetii có thể được chứng minh trong các tiêu bản này bằng kỹ thuật kháng thể huỳnh quang. Bệnh sốt Q phải được chẩn đoán phân biệt trên các bệnh nhân bị viêm gan và những người bị các u hạt gan như bệnh lao, bệnh sacoit, bệnh nấm histoplasma, bệnh Brucella, bệnh tularemia, bệnh giang mai, v.v...

Viêm màng trong tim do C.burnetii đã được xác nhận bằng phết kính và cô lập Rickettsia trong các xùi tren van tim lấy được khi phẫu thuật hay khám nghiệm tử thi. Van động mạch chủ hầu hết thường có liên quan, với các sùi lớn. Điều quan trọng là phải nghi vấn khả năng có bệnh sốt Q trong các ca viêm màng trong tim, vi khuẩn bán cấp rõ rệt với nuôi cấy máu nhiều lần thường âm tính. Can thiệp phẫu thuật thay các van bị tổn thương thường cần thiết cho sự hồi phục bởi vì các kháng sinh hiện có không có tính chất diệt Rickettsia. Điều trị kháng sinh lâu dài đã có kết quả trong một số trường hợp.

Độ chuẩn kháng thể cố định bổ thể cao đối với kháng nguyên giai đoạn một có trên các bệnh nhân bị viêm màng trong tim và viêm gan u hạt.

Tiên lượng Đã có một số ca tử vong, trừ đối với bệnh nhân bị bệnh kéo dài và có liên quan đến gan hay viêm màng trong tim, bệnh tiến triển nói chung không có biến chứng và lành tính.

Điều trị và phòng chống Các kháng sinh tetracyclin và cloramphenicol có hiệu quả trong việc điều trị các bệnh nhân bị bệnh sốt Q. Hầu hết bệnh nhân khi được điều trị sớm trong quá trình tiến triển của bệnh, đáp ứng rất nhanh và hồi phục không có tái phát. Các biện pháp điều trị có thể so sánh với các biện pháp đã dùng trong bệnh sốt đốm xuất huyết.

Việc phòng chống bệnh sốt Q phụ thuộc trước tiên vào việc tiêm chủng những người có thể bị nhiễm bằng các vaccin đặc hiệu các vaccin điều chế từ các rickettsia giai đoạn một, có hiệu lực và có đủ khả năng phòng bệnh khá tốt cho các công nhân lò sát sinh và công nhân sản xuất bơ sữa, các người chăn vật nuôi, các công nhân nhà máy nấu chảy đầu mỡ, các người phân loại lông cừu, thợ thuộc da, các nhân viên phòng xét nghiệm và những người khác có nguy cơ. Để tránh các phản ứng phụ, điều quan trọng là chỉ cho vaccin cho những người có thử nghiệm da âm tính. Cần có các biện pháp để tránh tiếp xúc với các hạt bụi khí nhiễm khuẩn, sữa của các vật nuôi trong nhà bị nhiễm khuẩn phải được diệt khuẩn theo phương pháp Pasteur hoặc đun sôi.

https://tieulun.hopto.org

66. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO MYCOPLASMA

MỞ ĐẦU. Các mycoplasma là một nhóm không đồng nhất các vi khuẩn không thông thường thuộc lớp vi sinh thân nhuyễn. Chúng khác các vi khuẩn cổ điển ở chỗ không có các cấu trúc thành tế bào cứng, đáng lẽ được bao bọc bởi các màng ba lá cho mỗi đơn vị tế bào. Tính chất này làm cho các mycoplasma không có khả năng phản ứng với các thuốc nhuộm hữu cơ, như các thuốc nhuộm Gram, và tính không nhạy cảm tuyệt đối với penicillin, vì không có các vị trí thụ thể thành tế bào với các kháng sinh này. Hệ gen bằng khoảng một phần sáu kích thước của hệ gen trong *Escherichia coli*, làm cho chúng trở thành các loài khó nuôi cấy đòi hỏi nhiều chất tác động trước để phát triển trong các môi trường nhân tạo. Với các kích thước tối đa 0,15 đến 0,5μm, nhỏ hơn một số virus lớn hơn, các mycoplasma là các sinh vật nhỏ nhất được biết có khả năng sống ngoài tế bào.

Các mycoplasma có ở khắp nơi trong tự nhiên và gây ra rất nhiều loại bệnh ở các động vật, chim, cây cối và côn trùng. Ở người tác nhân gây bệnh quan trọng nhất là *Mycoplasma pneumoniae*, nguyên nhân phổ biến của các nhiễm khuẩn đường hô hấp *M.hominis* và *Ureaplasma urealyticum* cũng liên quan đến bệnh chủ yếu thuộc hệ thống sinh dục tiết niệu. Một loài mới được mô tả có nhiều tính chất gây bệnh, M.genitalium, có ý nghĩa không chắc chắn thêm vào các sinh vật này, có tám loài khác là thành phần của hệ vi thực vật bình thường trên bề mặt niêm mạc vùng miệng họng và sinh dục.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

ĐỊNH NGHĨA. *M.pneumoniae* gây ra một bệnh hô hấp giống cảm cúm khởi phát tăng từ từ với đau đầu, khó chịu, sốt và ho. Khi có biểu hiện viêm phổi, các phát hiện về thể chất có thể rất nhỏ mặc dầu trên X.quang lồng ngực đã thấy những biến đổi rộng. Các từ đồng nghĩa: viêm phổi tác nhân Eaton, viêm phổi dương tính ngưng kết tố hồng cầu lạnh, viêm phổi không điển hình hay viêm phổi không điển hình tiên phát và viêm phổi (đi bước một). Các nhiễm khuẩn không triệu chứng cũng xảy ra, đặc biệt ở trẻ em bé và một phần người lớn miễn dịch.

BỆNH CĂN. *M.pneumoniae* được Eaton phát hiện năm 1941 và có liên quan đến hội chứng viêm phổi không điển hình. Đó là một sợi nhỏ di động, kích thước 0,1 đến 2μm, có một cực biệt hóa ở đó có chất bám chuyên biệt làm môi giới cho sự kết gắn với các liên bào hô hấp. Việc sản ra peroxyt và một chất ức chế của catalaza tế bào chủ được cho là các chất môi giới chính của tổn thương tế bào có virus ký sinh. Vi sinh vật có thể được cô lập từ các chất tiết đường hô hấp sử dụng các môi trường phức tạp nhân tạo, thường cần một đến ba tuần lễ hay lâu hơn cho các quy trình tăng trưởng và nhận dạng. Các kỹ thuật chẩn đoán mới, nhanh dựa trên phát hiện kháng nguyên hay các thử nghiệm acid nucleic được sử dụng trực tiếp trên các tiêu bản, tỏ ra có hứa hẹn.

DỊCH TỄ HỌC. Người ta cho rằng các nhiễm khuẩn M.pneumonniae lây truyền qua các giọt li ti dịch tiết đường hô hấp, tiếp xúc gần trong nhà như trong các môi trường gia đình, bệnh viện hay nhà ở tập thể làm dễ dàng sự lây lan. Thời kỳ ủ bệnh ước tính hai đến ba tuần lễ. Bệnh xảy ra phổ biến nhất ở trường học, trẻ em, thiếu niên và thanh niên. Các nhiễm khuẩn có thể thấy ở một người trong năm, mặc dù bệnh dịch có khuynh hướng xảy ra vào mùa thu và những tháng đầu mùa đông ở các nước ôn đới. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy rõ tính chu kỳ 3 đến 5 năm trong việc xảy ra các vụ dịch lớn. Ở Seattle, Washington thấy tỷ lệ mắc bệnh trung bình hàng năm qua tất cả các năm và các nhóm tuổi là 2/1000 dân mỗi năm. Sự xuất hiện này gấp đôi trong những năm có dịch bệnh và cao hơn trong các nhóm tuổi giữa 5 và 40. Ở các bệnh nhân thanh thiếu niên, 15 đến 20 phần trăm trong tất cả các viêm phổi là tại M.pneumoniae. Vi sinh vật này đã dính líu đến 50 phần trăm các thời kỳ viêm phổi ở các sinh viên cao đẳng và ở 20 đến 30 phần trăm các trường hợp xảy ra ở các tân binh.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Hội chứng lâm sàng phổ biến nhất kết hợp với nhiễm khuẩn M.pneumoniae và hội chứng viêm khí phế quản cấp hay bán cấp. Các triệu chứng xuất hiện trong thời gian nhiều ngày gồm đau đầu, khó chịu, sốt, đau ngứa họng và ho khan. Ho có thể mang tính kịch

https://tieulun.hopto.org

phát thường làm rối loạn giấc ngủ và dần dần sinh đờm niêm dịch hay niêm dịch mủ. Các phát hiện về thể chất có thể rất ít khác với tăng nhiệt độ ít khi quá 38,9°C (102°F). Nếu viêm phổi, các tiếng lách tách đơn độc hay những vùng có tiếng thở khò khè có thể nghe thấy thường trên một trong các thùy dưới. Các vùng xẹp phổi dưới phân thùy và các tràn dịch màng phổi nhỏ ít khi thấy được trên X.quang lồng ngực có thể phát hiện được bằng khám xét cơ thể.

Phần lớn bệnh M.pneumoniae nhẹ và tự giới hạn, tiếp tục tiến triển trong hai đến bốn tuần lễ nếu không được điều trị. Các kháng sinh thích hợp trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra đã chứng tỏ rút ngắn có ý nghĩa thời kỳ sốt, ngày nằm viện và các biểu hiện X.quang. Ít khi có thể xảy ra các đợt bệnh nặng, đe dọa cuộc sống hay gây tử vong.

Có thể gặp rất nhiều biến chứng của đường hô hấp và ngoài đường hô hấp. Có thể thấy viêm tai giữa ở trẻ em trong khi ở người lớn thường xuất hiện viêm xoang. Thỉnh thoảng có bệnh nhân phát triển hội chứng viêm màng nhĩ bọng nước. Các vết ban dát sần khó phân loại ở ngoài da thường gặp ở trẻ em và các nhiễm khuẩn M.pneumoniae kết hợp với ban đỏ đa dạng và hội chứng Stevens-Johnson. Các biến chứng của hệ thần kinh trung ương gồm viêm não màng não, thất điều tiểu não và các bệnh rễ thần kinh khác nhau đã được mô tả. Các biến chứng ít gặp khác gồm viêm một khớp, viêm cơ tim, viêm màng tim, các bệnh đông máu, thiếu máu tan huyết và phù phổi không do tim.

CÁC PHÁT HIỆN TRÊN X.QUANG. Các biểu hiện chụp tia X của bệnh viêm phổi M.pneumoniae hay thay đổi và không đặc hiệu mẫu thường gặp nhất là dày phế quản với các khu vực thâm nhiễm kẽ và xẹp phổi dưới phân thùy liên quan đến một trong các thùy dưới. Một phát hiện thường gặp khác là xuất hiện các xẹp phổi "giống một phiến" thường thấy khi thuận lợi nhất trên phim chụp nghiêng. Những biến đổi khác gồm những vùng có mật độ hình cục nhỏ, có thể nhầm với bệnh lao và bệnh hạch rốn phổi làm nghĩ đến nhiều thực thể khác. Đông đặc tiểu thùy hay thùy và các tràn dịch màng phổi lớn không hay gặp.

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM. Đếm bạch cầu và các tế bào khác nhau trong máu toàn phần nói chung bình thường, nhưng tốc độ lắng hồng cầu thường tăng và các protein phản ứng C có thể biểu hiện. Không có phát hiện gì đặc trưng trong phân tích nước tiểu, các thử nghiệm chức năng gan hay thận, các chất điện giải huyết thanh hay điện tâm đồ, mặc dù có thể thấy các bất thường với một số biến chứng của bệnh các thử nghiệm chẩn đoán đặc hiệu gồm M.pneumoniae từ các chất tiết đường hô hấp hay phát hiện những thay đổi độ chuẩn bốn điểm giữa các huyết thanh ghép đôi sử dụng nhiều phương pháp, trong đó kỹ thuật cố định bổ thể được dùng rộng rãi nhất. Dù sao các kết quả thử nghiệm này không sẵn có để dùng một cách đủ khẩn trương để giúp quyết định điều trị. Các thử nghiệm chẩn đoán nhanh mới có thuộc hai loại đã được tiếp thị: một loại thuộc về phát hiện ARN của M.pneumoniae bằng kỹ thuật lại acid nucleic; loại thứ hai phát hiện một protein phân tử lớn có trong các vi sinh vật. Tính hữu ích của các thử nghiệm nhanh này sẽ được xác định là một kinh nghiệm lâm sàng lớn hơn cùng với chúng được tích lũy. Một thử nghiệm hữu ích khác là huyết thanh học ngưng kết hồng cầu lạnh vì thử nghiệm này nhanh và đơn giản. Các kháng thể hạng IgM hướng về một kháng nguyên của màng hồng cầu phát triển trong tuần lễ bệnh thứ nhất hoặc thứ hai trong 70 phần trăm bệnh nhân bị viêm phổi và có thể hiện ra ở các độ chuẩn cao hoặc tăng dần khi các bệnh nhân đến khám lần đầu. Các độ chuẩn đơn bằng hoặc cao hơn 64 hoặc các thay đổi độ chuẩn 4 lần hoặc nhiều hơn trong các huyết thanh được lấy cách nhau 5 hoặc nhiều ngày hơn, được xem là có ý nghĩa. Các phản ứng ngưng kết tố hồng cầu lạnh dương tính giả có thể thấy trong bệnh rubeôn, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, các bệnh viêm phổi adenovirus, nhiều bệnh nhiệt đới và ít gặp hơn trong bệnh mạch máu chất tạo keo. Vì trong một số các thực thể bệnh này, sự hoạt hóa lympho bào B nhiều dòng và suy giảm tế bào T xảy ra trong các nhiễm khuẩn M.pneumoniae, có thể giải thích sự xuất hiện của các tụ kháng thể khác nhau của các mô chủ và sự mất ứng tạm thời trên một số bệnh nhân.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Vì xuất hiện phổ biến, M.pneumoniae cần được xem xét trong mọi trường hợp viêm phổi. Nói chung các bệnh nhân bị viêm phổi do mycoplasma có bệnh lý nhẹ hơn các bệnh

https://tieulun.hopto.org

do các vi khuẩn cổ điển, thâm nhiễm phổi ít đậm độ trên X.quang, và các giá trị bạch cầu trong máu bình thường. Các số liệu dịch tễ học đặc biệt có ích, tuổi (5 đến 40); mùa (các tháng mùa thu và đầu mùa đông là chủ yếu); năm (các chu kỳ dịch bệnh 3 đến 5 năm); và tiền sử tiếp xúc với các trường hợp bệnh khác. Các nhiễm khuẩn khác đòi hỏi phải xem xét đặc biệt là bệnh viêm phổi virus, cảm cúm hay các biến chứng nhiễm khuẩn thứ phát trong các thời kỳ bệnh dịch, các viêm phổi adenovirus (đặc biệt ở tân binh) và các thể nhẹ của *bệnh viêm phổi do Legionella pneumophilia* cộng đồng mắc phải. Một tác nhân mới được nhận biết gọi là *Chlamydia pneumoniae (TWAR)* có thể gây bệnh về mặt lâm sàng khó phân biệt với bệnh do mycoplasma pneumoniae.

ĐIỀU TRỊ. Erythromycin và các dẫn chất tetracyclin có hiệu quả trong việc làm giảm tỷ lệ bệnh do *M.pneumoniae*. Cho người lớn, erythromycin (0,5g, uống 6 giờ/lần), tetracyclin (250mg uống 6 giờ/lần) hay doxycyclin (100mg, uống 1 lần/ngày), trong các liệu trình 10 đến 14 ngày thường được chỉ định. Ở các bệnh nhân nặng có thể chọn erythromycin tiêm tĩnh mạch, nhưng tetracyclin thì không nên cho bằng đường này. Cho trẻ em dưới 8 đến 10 tuổi, erythromycin (30 đến 50mg/kg uống mỗi ngày trong 14 ngày) là lựa chọn đầu tiên; tetracyclin hay doxycyclin là các lựa chọn cho các bệnh nhân lớn hơn. Đôi khi xảy ra tái phát khi ngừng điều trị nhưng vẫn đáp ứng với điều trị trở lại. Trong các trường hợp chắc chắn là nhiễm khuẩn *Legionella* thì nên chọn erythromycin để điều trị. Nếu bệnh *viêm phổi do Chlamydia pneumoniae* được xem xét thì khuyên nên dùng tetracyclin hoặc doxycyclin.

CÁC NHIỄM KHUẨN MYCOPLASMA KHÁC

Một khối lượng ngày càng tăng các tài liệu y văn bằng chứng của các nhiễm khuẩn mycoplasma của người, do rất nhiều hội chứng sinh dục tiết niệu ở cả hai giới và trong các bệnh chu sinh. Nhiễm khuẩn mycoplasma cần được xem xét trong các quá trình làm mủ mà các nuôi cấy vi khuẩn cổ điển âm tính; các ví dụ như viêm niệu đạo, viêm vòi trứng, viêm màng ối, viêm thận bể thận, nhiễm khuẩn sau đẻ và viêm phổi màng não sơ sinh. Các apxe hay viêm khớp do mycopplasma có thể xảy ra ở các bệnh nhân bị tổn thương miễn dịch. Các bệnh truyền theo đường sinh dục kết hợp với các mycoplasma được xem xét trong các chương riêng.

Trong các nhiễm khuẩn này, các loài thường gặp nhất là *M.hominis* và *U.urealyticum*. Các môi trường vi khuẩn học chuẩn có thể hỗ trợ sự phát triển của M.hominis thành các khuẩn lạc nhỏ, đặc biệt là các môi trường cho các khuẩn lạc kỵ khí đã nung bệnh nhiều ngày. Các môi trường chọn lọc cho loài Ureaplasma có sẵn có thể cho phép nhận biết các loài đó trong 24 đến 48 giờ. Các phương tiện nuôi cấy cho các loài mycoplasma có sẵn trong một số phòng thí nghiệm vi sinh học chẩn đoán, trong khi huyết thanh chẩn đoán các nhiễm khuẩn khác với các nhiễm khuẩn do M.pneumoniae không phải là thông lệ. Các tiêu bản có thể chuyển vận có đá trong vòng (24 giờ) hay trên huyết (trên 24 giờ) tới các phòng xét nghiệm chuyển đến nhờ giúp đỡ. Đối với các nhiễm khuẩn M.hominis, tetracyclin hay clindamycin là các kháng sinh có hiệu quả; các loài này không nhạy cảm với erythromycin. Erythromycin hay tetracyclin có thể dùng cho các nhiễm khuẩn do ureaplasma. Kháng thuốc của cả hai loài này với các kháng sinh khuyên nên dùng trên đây xảy ra và là một vấn đề đòi hỏi hướng dẫn đặc biệt của phòng xét nghiệm.

67. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO CHLAMYDIA

Giống *Chlamydia* gồm 3 loại: *C.psittaci*, *C.trachomatis* và *C.pneumoniae* (trước kia là tác nhân TWAR). C.psittaci phân bố rộng rãi trong tự nhiên, sinh ra các nhiễm khuẩn sinh dục, ruột hay hô hấp ở nhiều loài có vú và loài chim. Các nhiễm khuẩn sinh dục với C.psittaci đã được định rõ đặc điểm ở nhiều loài và gây các biến chứng như sảy thai và vô sinh. Mặc dù các dòng có vú của C.psittaci hiện nay không biết có gây nhiễm khuẩn cho người, các chủng chim đôi khi gây nhiễm khuẩn cho người gây viêm phổi. C.pneumoniae là một loài chlamydia khó nuôi cấy, có vẻ là nguyên nhân hay gặp của nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và viêm phổi trước

https://tieulun.hopto.org

hết ở trẻ em và thanh niên. Không có nguồn động vật nào được nhận biết đối với C.pneumoniae, và nó có vẻ là một tác nhân sinh bệnh cho người lây lan qua tiếp xúc gần gũi giữa người này với người kia.

C.trachomatis là tác nhân gây bệnh duy nhất cho người và đã được nhận ra là nguyên nhân của bệnh mắt hột vào những năm 1940. Từ đó trở đi, C.trachomatis đã được thừa nhận là một nhiễm khuẩn lớn lây bằng đường sinh dục và nhiễm khuẩn chu sinh.

Chlamydia là các ký sinh trùng bắt buộc trong tế bào. Chúng có cả ADN và ARN, có một vách tế bào và các ribosom giống như của các vi khuẩn gram âm, và bị ức chế bởi các kháng sinh như tetracyclin. Chlamydia được xếp vào loại vi khuẩn thuộc một bộ riêng (chlamydial) và giống riêng (chlamydia).

Đặc điểm duy nhất của toàn bộ giống chlamydia là chu kỳ sinh sản phức tạp của chúng. Hai dạng vi sinh vật (tiểu cầu ngoài tế bào và thể lưới trong tế bào) tham gia vào chu trình này. Tiểu cầu được thích ứng để sống sót ngoài tế bào và là dạng nhiễm khuẩn truyền từ người này sang người khác. Các tiểu cầu gắn với các tế bào đích dễ cảm thụ (thường là các tế bào biểu mô trụ hay chuyển tiếp). Qua các thụ thể đặc thù và đi vào tế bào trong một thể thực bào. Trong vòng 8 giờ, các tiểu cầu tổ chức lại trong các thể lưới. Các thể này được thích ứng với cuộc sống và sự sinh sản trong tế bào. Chúng được nhị phân, có khi sinh ra nhiều bản sao chứa trong "thể vùi" ở liên kết màng chiếm nhiều tế bào chủ nhiễm khuẩn. Các thể vùi chlamydia chống lại sự kết hợp thể tiêu bào cho đến cuối chu kỳ phát triển. Sau 24 giờ, các thể lưới đọng lại và tạo thành các tiểu cầu vẫn chứa trong thể vùi. Thể vùi lúc đó tan ra giải phóng các tiểu cầu từ các tế bào để bắt đầu gây nhiễm các tế bào bên cạnh.

C.psittaci, C.pneumoniae và C.trachomatis có cùng kháng nguyên đặc thù của giống hay kháng nguyên nhóm. Kháng thể chống kháng nguyên này được định lượng trong thử nghiệm huyết thanh học cố định bổ thể trong phần lớn các Cục Y tế của bang. Với một thử nghiệm huỳnh quang miễn dịch vi sinh, các chủng C.trachomatis có thể được định rõ đặc điểm thêm về huyết thanh học trên cơ sở kháng thể được sản ra chống lại protein phân tử lớn ngoài màng. Dùng bảng phân loại huyết thanh của Wang và Graystan, các chủng kết hợp với bệnh mắt hột nói chung là những chủng biến thể huyết thanh A, B và C, trong khi các biến thể huyết thanh D đến K đã kết hợp rộng lớn với các nhiễm khuẩn truyền bằng đường sinh dục và các nhiễm khuẩn mắc phải chu sinh. Các biến thể huyết thanh L_1, L_2, và L_3 sinh ra bệnh Nicolas-Favre (LGV) và bệnh viêm trực tràng đại tràng xuất huyết. Các chủng của bệnh Nicolas-Favre này đã biểu diễn hành vi sinh học duy nhất trong đó chúng bị xâm nhập nhiều hơn các biến thể khác, sinh bệnh ở các mô bạch huyết, dễ mọc trong các hệ thống nuôi cấy tế bào và các đại thực bào và chết khi được tiêm chủng trong não của chuột và khỉ. Các chủng C.trachomatis không gây bệnh Nicolas-Farve đặc biệt sinh ra các nhiễm khuẩn nông liên quan đến biểu bì cột của mắt, bộ phận sinh dục và đường hô hấp.

CÁC NHIỄM KHUẨN C.TRACHOMATIS TRUYỀN THEO ĐƯỜNG SINH DỤC VÀ CHU SINH

PHỔ NHIỄM KHUẨN ĐƯỜNG SINH DỤC DO C.TRACHOMATIS. Các nhiễm khuẩn sinh dục do C.trachomatis gây ra là bệnh truyền theo đường sinh dục (STD) phổ biến nhất ở Hoa Kỳ. Ước tính 3 đến 4 triệu trường hợp xảy ra hàng năm. Ở người lớn phổ lâm sàng của các nhiễm khuẩn do C.trachomatis truyền theo đường sinh dục sóng đôi với phổ các nhiễm lậu cầu khuẩn (bảng 67-1). Các nhiễm khuẩn chlamydia và lậu cầu khuẩn đã kết hợp với viêm niệu đạo ở cả hai giới với viêm mào tinh hoàn, viêm cổ tử cung dịch mủ, viêm vòi trứng cấp, viêm tuyến Bartholin, viêm trực tràng và hội chứng Fitz-Hugh-Curtis (viêm quanh gan) và cả hai đều có thể kết hợp với các biến chứng hệ thống đặc biệt với viêm khớp. Nhiễm khuẩn đồng thời với C.trachomatis xảy ra ở 30 đến 50 phần trăm phụ nữ bị nhiễm lậu cầu khuẩn cổ tử cung và ở khoảng 25 phần trăm nam hoạt động tình dục khác giới bị viêm niệu đạo do lậu cầu khuẩn.

DỊCH TỄ HỌC Các nhiễm khuẩn sinh dục khác với bệnh Nicolas-Favre do C.trachomatis biến thể từ D đến K gây ra. Tỷ lệ mới mắc viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn (nongonococcal urethritis - NGU)

https://tieulun.hopto.org

tăng một cách kinh khủng trong những năm 1960 và 1970. Trong những năm 1980, tỷ lệ mới mắc viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn ổn định ở Mỹ, còn tỷ lệ mới mắc viêm niệu đạo do lậu cầu khuẩn đã giảm, có lẽ phản ánh sự thiếu tương đối việc thực hiện chương trình để phòng chống các nhiễm khuẩn chlamydia.

Bảng 67-1. So sánh lâm sàng giữa các nhiễm khuẩn truyền theo đường sinh dục do Neisseria gonorrhoeae và chlamydia trachomatis.

	Hội chứng lâm sàng	
Vị trí nhiễm khuẩn	N.gonorrhoeae	C.trachomatis
Nam		
Niệu đạo	Viêm niệu đạo	Viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn, viêm niệu đạo sau lậu
Mào dinh hoàn	Viêm mào tinh hoàn	Viêm mào tinh hoàn
Trực tràng	Viêm trực tràng	Viêm trực tràng
Kết mạc	Viêm kết mạc	Viêm kết mạc
Hệ thống	Nhiễm khuẩn do lậu cầu khuẩn rải rác (DGI)	Hội chứng Reiter
Nữ		
Niệu đạo	Hội chứng niệu đạo cấp	Hội chứng niệu đạo cấp
Tuyến Bartholin	Viêm tuyến Bartholin	Viêm tuyến Bartholin
Cổ tử cung	Viêm cổ tử cung	Viêm cổ tử cung
Nội mạc tử cung	Viêm nội mạc tử cung	Viêm nội mạc tử cung
Vòi Fallop	Viêm vòi dẫn trứng	Viêm vòi dẫn trứng
Kết mạc	Viêm kết mạc	Viêm kết mạc
Bao gan	Viêm quanh gan	Viêm quanh gan
Hệ thống	Nhiễm khuẩn do lậu cầu khuẩn rải rác (DGI)	Hội chứng Reiter

C.trachomatis đã được phân lập một cách chắc chắn từ 30 đến 50 phần trăm nam giới bị viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn. Lứa tuổi mắc bệnh cao nhất đối với các nhiễm khuẩn C.trachomatis sinh dục khoảng cuối tuổi 19 và đầu tuổi 20 giống các nhiễm khuẩn lây theo đường sinh dục khác. Tỷ lệ mắc bệnh chung của nhiễm khuẩn niệu đạo do chlamydia ở thanh niên giao động từ 3 đến 5 phần trăm nam giới được thăm khám trong các môi trường nội khoa, đến trên 10 phần trăm binh sĩ không có triệu chứng được khám xét cơ thể theo thông lệ, đến 15-20 phần trăm nam tình dục khác giới được thăm khám ở các khoa chữa bệnh lây bằng đường tình dục. Trong số nam loạn dục đồng giới, nhiễm khuẩn niệu đạo không phổ biến như ở số nam tình dục khác giới, nhưng các nhiễm khuẩn trực tràng xảy ra ở số nam tình dục đồng giới thực hành giao hợp hậu môn-trực tràng không dùng bao cao su (condom). Tỷ lệ viêm niệu đạo do chlamydia so với viêm niệu đạo do lậu cầu khuẩn cao nhất đối với số nam loạn dục khác giới và những người có tình trạng xã hội kinh tế cao và thấp nhất đối với số nam tình dục đồng giới và dân nghèo.

Nhiễm khuẩn cổ tử cung ở nữ giao động từ khoảng 5 phần trăm số sinh viên cao đẳng không có triệu chứng hay các bệnh nhân trước khi đẻ ở Mỹ, đến trên 10 phần trăm nữ được thăm khám tại các khoa kế hoạch hóa gia đình, đến trên 20 phần trăm nữ được thăm khám tại các khoa bệnh lây bằng đường

https://tieulun.hopto.org

tình tục. Ở Mỹ, tỷ lệ nhiễm C.trachomatis ở cổ tử cung của phụ nữ có thai 5 đến 10 lần cao hơn tỷ lệ nhiễm Neisseri gonorrhoeae. Tỷ lệ nhiễm khuẩn đường sinh dục với cả hai tác nhân cao nhất ở những người độc thân, không phải người da trắng hoặc người châu Á và trong khoảng tuổi 18 và 24. Tỷ lệ nhiễm khuẩn không triệu chứng đối với C.trachomatis có vẻ cao hơn đối với N.gonorrhoeae và các nhiễm khuẩn C.trachomatis có triệu chứng ít trầm trọng về mặt lâm sàng. Người ta nghi ngờ rằng các nhiễm khuẩn chlamydia nhẹ hoặc không triệu chứng có ở các vòi Fallop, tuy nhiên có thể gây tổn thương vòi tiếp diễn và vô sinh. Hơn nữa vì tổng số nhiễm khuẩn C.trachomatis vượt tổng số nhiễm khuẩn N.gonorrhoeae tại các nước công nghiệp hóa, tỷ lệ mắc bệnh toàn bộ do các nhiễm khuẩn C.trachomatis đường sinh dục bằng hay vượt tỷ lệ mắc bệnh toàn bộ do N.gonorrhoeae gây ra. Tỷ lệ mắc bệnh chung C.trachomatis cao hơn tỷ lệ mắc bệnh chung N.gonorrhoeae ở các nước công nghiệp hóa, một phần vì các biện pháp như điều trị bạn tình và nuôi cấy theo thường lệ để phát hiện trường hợp bệnh ở những người không triệu chứng đã được áp dụng đối với bệnh lậu một cách có hiệu quả hơn nhiều so với việc kiểm tra nhiễm khuẩn C.trachomatis.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn và sau lậu. Viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn là một chẩn đoán loại trừ được áp dụng cho nam giới có các triệu chứng và/hay các dấu hiệu viêm niệu đạo nhưng không bị bệnh lậu. Viêm niệu đạo sau lậu (Postgonococcal urethritis -PGU) thuộc bệnh viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn phát triển 2 đến 3 tuần lễ sau khi điều trị bệnh viêm niệu đạo do lậu cầu khuẩn ở nam giới. *C.trachomatis* gây 30 đến 50 phần trăm các trường hợp viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn và viêm niệu đạo sau lậu ở nam giới tình dục khác giới nhưng được phân lập ít phổ biến ở nam giới tình dục đồng giới bị các hội chứng này. Nguyên nhân của các trường hợp còn lại không chắc chắn mặc dù có bằng chứng đáng kể lâm sàng cho phép nghĩ rằng *Ureaplasma Urealyticum* gây ra một số nhiễm khuẩn này.

Bệnh viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn được chẩn đoán bằng các tập hợp tài liệu về một dịch rỉ bạch cầu niệu đạo và bằng cách loại trừ bệnh lậu bằng thuốc nhuộm gram hay nuôi cấy. Viêm niệu đạo do C.trachomatis nói chung không nặng bằng viêm niệu đạo do lậu cầu khuẩn mặc dù ở những bệnh nhân cá biệt hai thể viêm niệu đạo này không thể phân biệt duy nhất trên cơ sở lâm sàng. Các triệu chứng gồm tiết dịch niệu đạo, đái khó (thường là chất tiết trắng và giống dịch viêm hơn là mủ thật sự, và ngứa niệu đạo. Khám xét có thể cho thấy đỏ và nhậy cảm đau ở lỗ niệu đạo và có dịch rỉ niệu đạo thường chỉ có thể bộc lộ bằng cách ấn niệu đạo. Khoảng một phần ba bệnh nhân nam mắc bệnh truyền bằng đường tình dục bị nhiễm khuẩn niệu đạo doC.trachomatis không có các dấu hiệu hay triệu chứng nào của viêm niệu đạo có thể phát hiện được. Viêm niệu đạo do chlamydia không triệu chứng đã được chứng minh trong 5 đến 10 phần trăm thanh thiếu niên đang tuổi hoạt động tình dục được điều tra ở các khoa thanh thiếu niên. Các bệnh nhân này thường bị đái mủ bãi đầu (15 bạch cầu trong 400 x vi trường trong lắng cặn nước tiểu bài tiết lần đầu), một thử nghiệm esteraza bạch cầu dương tính hay tăng số lượng bạch cầu trên phết kính nhuộm gram chuẩn bị với một tăm bông tiết niệu sinh dục đưa sâu 1 đến 2 cm vào niệu đạo trước. Phết kính được quét lần thứ nhất ở cường độ ánh sáng thấp để nhận biết các khu vực của phiến kính có nồng độ bạch cầu cao nhất. Sau đó các vùng này được khảo sát dưới vật kính dầu (1000x). Trung bình có 4 bạch cầu hay nhiều hơn ở ít nhất ba trong năm (1000x) vật kính dầu vi trường là biểu thị của viêm niệu đạo và có liên quan với sự tìm thấy C.trachomatis. Để phân biệt giữa viêm niệu đạo thật và các triệu chứng chức năng ở các bệnh nhân có triệu chứng, hay để chẩn đoán sơ bộ nhiễm khuẩn C.trachomatis ở nam giới không triệu chứng (ví dụ các bệnh nhân nam tại các khoa bệnh lây truyền bằng đường tình dục, các bạn tình của nữ bị viêm vòi trứng không do lậu cầu khuẩn hay viêm cổ tử cung niêm dịch mủ, cha của các trẻ em bị viêm kết mạc chất vùi tế bào), khám xét một tiêu bản nội niệu đạo để tìm bạch cầu tăng có lợi nếu các thử nghiệm chẩn đoán đặc hiệu chlamydia không có sẵn. Xen kẽ, có thể thực hiện điều tra không xâm nhập đối với viêm niệu đạo bằng các xét nghiệm một mẫu nước tiểu bài tiết lần đầu đối với mủ niệu hoặc bằng kính hiển vi hay bằng xét nghiệm bạch cầu esteraza.

https://tieulun.hopto.org

Viêm mào tinh hoàn. *C.trachomatis* là nguyên nhân chính của viêm mào tinh hoàn ở nam giới loạn dục khác giới đang tuổi tình dục mạnh dưới 35 tuổi có biểu hiện viêm mào tinh hoàn. Các vi khuẩn dạng coli *Pseudomonas aeruginosa* là các nguyên nhân thông thường nhất của viêm mào tinh hoàn ở nam giới trên 35 tuổi. Ở nam giới loạn dục đồng giới, nhiễm khuẩn dạng coli truyền bằng đường tình dục mắc phải qua giao hợp trực tràng có thể gây viêm mào tinh hoàn. Xoắn tinh hoàn cần được loại trừ ngay bằng chụp cắt lớp phóng xạ, nghiên cứu lưu tốc Doppler, hay thăm dò ngoại khoa ở một thanh thiếu niên biểu hiện với đau tinh hoàn một bên cấp mà không có viêm niệu đạo. U hay nhiễm khuẩn mạn tính tinh hoàn (ví dụ bệnh lao) cần phải loại trừ ở bệnh nhân có đau trong bìu một bên và sưng không đáp ứng với liệu pháp kháng vi sinh vật thích hợp.

Hội chứng Reiter. *C.trachomatis* đã được phát hiện từ niệu đạo của trên 70 phần trăm nam giới với hội chứng Reiter không có tiêu chảy không được điều trị và viêm niệu đạo kết hợp. Hội chứng này bao gồm viêm kết mạc, viêm niệu đạo (hay viêm cổ tử cung ở nữ), viêm khớp và các tổn thương da niêm mạc đặc trưng. Khi không có viêm niệu đạo rõ, điều quan trọng là phải loại trừ viêm niệu đạo dưới lâm sàng.

Viêm trực tràng. *C.trachomatis* của các loại miễn dịch sinh dục D đến K hay loại miễn dịch LGV L2 gây viêm trực tràng ở đàn ông loạn dục đồng giới hay đàn bà loạn dục khác giới thực hành giao hợp hậu môn trực tràng. Hoặc nhiễm khuẩn không triệu chứng hoặc viêm đại tràng nhẹ, không phải không giống viêm đại tràng do lậu cầu khuẩn do nhiễm khuẩn với các loại miễn dịch D đến K. Về mặt lâm sàng các bệnh nhân này thể hiện với đau trực tràng nhẹ, tiết niêm dịch, mót rặn và đôi khi chảy máu. Gần như tất cả đều có tăng bạch cầu trung tính khi nhuộm gram tiêu bản trực tràng. Soi trực tràng sigma ở các trường hợp không LGV này của viêm trực tràng do Chlamydia phát hiện tính chất mủn niên mạc từng vết nhẹ và tiết niêm dịch mủ, và quá trình bệnh giới hạn ở trực tràng xa. Các chủng LGV sinh ra viêm trực tràng hay viêm trực tràng đại tràng loét nặng hơn về mặt lâm sàng có thể nhầm với viêm trực tràng do virus herpes và về mặt mô học giống bệnh Crohn trong đó có thể thấy cấu tạo tế bào khổng lồ và các u hạt.

Viêm cổ tử cung niêm dịch mủ. *C.trachomatis* được phân lập từ cổ tử cung của 30 đến 60 phần trăm phụ nữ bị bệnh lậu hay có tiền sử tiếp xúc với bệnh lậu, từ 30 đến 70 phần trăm phụ nữ có bạn tình bị viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn, và từ 10 đến 20 phần trăm phụ nữ có mặt ở các khoa bệnh lây bằng đường tình dục không có tiền sử tiếp xúc với bạn tình bị viêm niệu đạo. Các phụ nữ bị lạc chỗ cổ tử cung hay dùng các thuốc uống tránh thai hình như có tỷ lệ mắc bệnh tăng về nhiễm khuẩn cổ tử cung do C.trachomatis.

Mặc dù một số phụ nữ có nhiễm khuẩn C.trachomatis cổ tử cung không có triệu chứng hay dấu hiệu nào, khám xét cẩn thận bằng mỏ vịt cho thấy nhiều người bị viêm cổ tử cung niêm dịch mủ. Bệnh viêm cổ tử cung niêm dịch mủ kết hợp với tiết niêm dịch mủ màu vàng từ biểu mô trụ nội mạc cổ tử cung và với ≥ 30 bạch cầu trung tính trong 1000x vi trường trong các dải niêm mạc cổ tử cung trên một triệu bản chế phẩm phết mỏng, nhuộm gram của dịch rỉ nội mạc cổ tử cung. Các phát hiện đặc trưng gồm phù của vùng lạc chỗ cổ tử cung và khuynh hướng niêm mạc bị chảy máu khi bị chấn thương nhỏ như xảy ra khi lấy các tiêu bản bằng một tăm bông. Phết kính nhu mô cho thấy tăng bạch cầu trung tính cũng như một mẫu đặc trưng các tế bào viêm đơn nhân, gồm các tương bào, các lympho bào chuyển dạng và các mô bào. Sinh thiết cổ tử cung cho thấy ưu thế một thâm nhiễm tế bào đơn nhân của chất đệm dưới biểu mô, thường là với viêm cổ tử cung nang.

Bệnh viêm khung chậu (Pelvic inflamenatory disease-PID) *C.trachomatis* đóng vai trò gây bệnh quan trọng trong bệnh viêm vòi trứng. Nhiễm khuẩn C.trachomatis đã được chứng minh trong bệnh viêm vòi trứng được kiểm tra bằng soi ổ bụng được phát hiện từ các vòi Fallop khi không có các tác nhân gây bệnh khác, và bằng chứng huyết thanh học của nhiễm khuẩn C. trachomatis mới đây đã được tìm thấy ở phụ nữ bị bệnh viêm khung chậu hông. Ở Hoa Kỳ, C.trachomatis đã được nhận biết tại các vòi Fallop hay nội mạc tử cung ở trên 50 phần trăm phụ nữ bị bệnh viêm khung chậu và vai trò của nó là một tác nhân bệnh căn quan

https://tieulun.hopto.org

trọng trong hội chứng này đã được hoàn toàn chấp nhận.

Bệnh viêm khung chậu là do sự lây lan theo đường trong ống đi lên của C.trachomatis từ phần thấp đường sinh dục. Viêm cổ tử cung niêm dịch mủ dẫn tới viêm nội mạc tử cung, viêm nội mạc vòi trứng cuối cùng viêm phúc mạc chậu hông. Bằng chứng của viêm cổ tử cung niêm dịch mủ thường có ở phụ nữ bị viêm vòi trứng được kiểm tra bằng soi ổ bụng. Tương tự, viêm nội mạc tử cung được chứng minh bằng sinh thiết nội mạc tử cung cho thấy thâm nhiễm tương bào của biểu mô nội mạc tử cung, có ở hầu hết phụ nữ bị viêm vòi trứng do Chlamydia (hay do lậu cầu khuẩn) đã được kiểm tra bằng soi ổ bụng. Viêm nội mạc tử cung do Chlamydia cũng xảy ra khi không có bằng chứng lâm sàng của viêm vòi trứng: khoảng 40 đến 50 phần trăm phụ nữ viêm cổ tử cung niêm dịch mủ mắc viêm nội mạc cổ tử cung tương bào. Bằng chứng mô học của viêm nội mạc tử cung có tương quan với một "hội chứng viêm nội mạc tử cung" gồm chảy máu âm đạo, đau bụng dưới và nhạy cảm đau tử cung khi không có nhạy cảm đau phần phụ, và có tăng bạch cầu máu ngoại biên. Vì không tiến hành soi ổ bụng ở các bệnh nhân này nên không biết tỉ lệ những người bị viêm nội mạc tử cung do Chlamydia mà không có nhạy cảm đau phần phụ đã bị viêm vòi trứng. Dù sau viêm vòi trứng do Chlamydia rõ ràng có gây các triệu chứng nhẹ sau đó gây viêm vòi trứng do lậu cầu khuẩn và kết hợp với nhạy cảm đau phần phụ không rõ rệt lắm. Có nhạy cảm đau nhẹ của phần phụ hay tử cung ở phụ nữ hoạt động tình dục mạnh, bị viêm cổ tử cung cần nghĩ đến bệnh viêm khung chậu.

Vô sinh kết hợp với làm sẹo vòi Fallop có liên quan chặt chẽ với tiền sử nhiễm khuẩn C.trachomatis trong các nghiên cứu huyết thanh học. Vì nhiều phụ nữ vô sinh bị làm sẹo vòi trứng và kháng thể kháng Chlamydia trong các nghiên cứu này không hề có tiền sử bệnh viêm khung chậu trước, nhiễm khuẩn vòi trứng dưới lâm sàng có thể gây quá trình làm sẹo. Có thai lạc chỗ, xảy ra ở trên 70000 phụ nữ hàng năm ở Hoa Kỳ cũng được coi là có liên quan đến quá trình làm sẹo vòi trứng do Chlamydia gây ra ở nhiều trường hợp.

Viêm quanh gan, hay hội chứng Fitz- Hugh-Curtis đã được mô tả một cách độc đáo như một biến chứng của bệnh viêm chậu hông do lậu cầu khuẩn. Dù sao bằng chứng về nuôi cấy và/ hay là huyết thanh học của nhiễm khuẩn C.trachomatis được tìm thấy ở phần tư số phụ nữ có hội chứng này. C.trachomatis cũng được nuôi cấy từ các dịch rỉ trên bao gan trong các trường hợp được kiểm tra bằng soi ổ bụng. Hội chứng này cần nghi ngờ bất cứ khi nào một phụ nữ trẻ đang tuổi hoạt động tình dục mạnh biểu hiện có một bệnh giống bệnh viêm túi mật (sốt và đau ở một phần tư trên bên phải khởi phát bán cấp hay cấp). Các triệu chứng và dấu hiệu của viêm vòi trứng có thể không đáng kể.

Hội chứng niệu đạo ở phụ nữ. *C.trachomatis* đã được phát hiện là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất được phân lập từ các phụ nữ ở trường cao đẳng bị đái khó, đái dắt, và mủ niệu khi không có các tác nhân gây bệnh đường tiết niệu như các dạng coli hay Staphylococus saprophyticus ở một đậm độ nào đó trong tiêu bản nước tiểu đoạn giữa. Cũng có thể phân lập Chlamydia từ niệu đạo của các phụ nữ không có các triệu chứng của viêm niệu đạo, và đến 25 phần trăm số bệnh nhân nữ của khoa bệnh lây truyền bằng đường tình dục đã có nuôi cấy C.trachomatis dương tính duy nhất từ niệu đạo.

Nhiễm khuẩn C.trachomatis khi có thai. C.trachomatis trong thời kỳ có thai liên quan đến một số nghiên cứu với đẻ non và với viêm nội mạc tử cung sau đẻ. Các biến chứng này một phần được coi là do *C.trachomatis* song còn chưa rõ ràng.

CÁC NHIỄM KHUẨN CHU SINH: VIÊM KẾT MẠC VÙI VÀ VIÊM PHỔI

DỊCH TỄ HỌC. Các nghiên cứu ở Hoa Kỳ đã chứng minh rằng 5 đến 25 phần trăm phụ nữ có thai bị nhiễm khuẩn *C.trachomatis* ở cổ tử cung. Trong các nghiên cứu này, khoảng một nửa đến hai phần ba số trẻ sơ sinh đã tiếp xúc trong khi sinh ngẫu nhiên cho thấy bằng chứng labo của nhiễm khuẩn hay (25 phần trăm của nhóm đã tiếp xúc) đã phát triển viêm kết mạc chất vùi tế bào trên lâm sàng. Thêm vào nhiễm khuẩn mắt, C.trachomatis luôn luôn phân lập được và kéo dài từ mũi họng, trực tràng và âm đạo, có khi trong thời kỳ quá một năm không được điều trị. Viêm phổi xuất hiện trong khoảng 10 phần trăm trẻ em bị nhiễm khuẩn chu sinh và viêm tai giữa có thể trong một số trường hợp do nhiễm khuẩn

https://tieulun.hopto.org

Chlamydia mắc phải ở thời kỳ chu sinh.

VIÊM KẾT MẠC VÙI TRẺ SƠ SINH (VIÊM KẾT MẠC DO CHLAMYDIA Ở TRẺ SƠ SINH). Ở trẻ mới đẻ, viêm kết mạc do Chlamydia nói chung có thời kỳ ủ bệnh dài hơn viêm kết mạc do lậu cầu khuẩn (thường là 5 đến 14 ngày so với 1 đến 3 ngày), nhưng điều này không chắc chắn một bệnh nhân cá biệt. Các nguyên nhân thường gặp khác của viêm kết mạc ở trẻ sơ sinh gồm *Staphylococus aureus*, *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* và virus *herpes sinplex*. Viêm kết mạc do Chlamydia sơ sinh thường khởi phát cấp và thường gây tiết nhiều niêm dịch mủ. Dù sao, không thể phân biệt viêm kết mạc do Chlamydia với các thể khác của viêm kết mạc do vi khuẩn ở trẻ sơ sinh về mặt lâm sàng, nên đòi hỏi phải chẩn đoán labo. Các thể vùi trong các tế bào biểu mô thường có thể làm hiện rõ trên các kính phết kết mạc được nhuộm Giemsa, nhưng các phết kính này kém nhậy so với nuôi cấy hay các xét nghiệm phát hiện kháng nguyên. Cũng tương tự, các phết kính nhuộm gram có thể cho thấy các lậu cầu khuẩn hay đôi khi có trực-cầu khuẩn nhỏ gram âm trong viêm kết mạc do Haemophilus, nhưng các phết kính cần tiến hành song song với nuôi cấy để tìm các tác nhân này. Rất ít gặp một bệnh mắt giống bệnh mắt hột xảy ra ở trẻ em bị nhiễm khuẩn Chlamydia sống ở các khu vực không có bệnh mắt hột dịch tễ. Nếu viêm kết mạc do Chlamydia sơ sinh không được điều trị thích hợp bằng các thuốc kháng sinh uống thì có thể dẫn đến viêm phổi do Chlamydia.

VIÊM PHỔI TRẺ EM. *C.trachomatis* gây một hội chứng viêm phổi đặc biệt ở trẻ em. Về chi tiết tham khảo các sách giáo khoa về nhi khoa.

BỆNH NICOLAS - FAVRE (LYMPHO-GRANULOMA VENEREUM)

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh Nicolas-Favre là một nhiễm khuẩn lây truyền bằng đường tình dục do các chủng C.trachomatis của các biến thể huyết thanh L_1, L_2 hay L_3 gây ra. Phần lớn các trường hợp đều do các nhiễm khuẩn L_2 gây ra. Bệnh cấp tính ở nam giới loạn dục khác giới đặc trưng bằng một tổn thương sinh dục tiên phát thoáng qua dẫn tới bệnh hạch bạch huyết nhiều ổ mủ khu vực. Phụ nữ, nam giới loạn dục đồng giới và đôi khi nam giới sinh hoạt tình dục khác giới có thể phát triển bệnh viêm trực tràng xuất huyết với viêm hạch bạch huyết vùng. Bệnh Nicolas-Favre hầu hết đều luôn luôn kết hợp với các triệu chứng hệ thống như sốt, tăng bạch cầu và ít khi có các biến chứng hệ thống như viêm màng não - não. Sau một thời kỳ tiềm tàng nhiều năm, các biến chứng muộn gồm phù voi sinh dục gây ra do dính dáng đến bạch huyết, các chỗ hẹp và dò dương vật, niệu đạo và trực tràng.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh Nicolas-Favre thường truyền bằng đường tình dục nhưng đã có tài liệu chứng minh có khi truyền do tiếp xúc cá nhân không qua đường tình dục, đồ vật truyền bệnh hay các tai nạn thuộc phòng xét nghiệm. Công tác của phòng xét nghiệm có liên quan tới việc tạo ra khí dung của vi sinh vật này (ví dụ siêu âm, thuần nhất hóa) phải được quản lý với sự kiểm chế sinh học thích hợp.

Tỷ lệ mắc bệnh hàng năm cao điểm của bệnh Nicolas-Favre tương ứng với tuổi hoạt động tình dục mạnh nhất từ 20 đến 40 tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh Nicolas-Favre trên thế giới đang giảm nhưng bệnh vẫn còn tính chất dịch tễ và là nguyên nhân chính của bệnh lý ở châu Á, châu Phi và Nam Mỹ. Năm 1987, chỉ có 303 trường hợp được báo cáo ở Hoa Kỳ.

Tần suất nhiễm khuẩn sau khi tiếp xúc chắc chắn thấp hơn nhiều so với tần suất nhiễm khuẩn kết hợp với bệnh lậu và bệnh giang mai. Các biểu hiện sớm được nhận biết thường xuyên hơn hẳn ở nam giới so với nữ giới, nữ thường biểu hiện với các biến chứng muộn. Ở Hoa Kỳ, tỉ lệ giới đã được báo cáo là 3,4 nam đối với một nữ, phần lớn các trường hợp đều dính dáng đến nam giới tuổi hoạt động tình dục đồng giới. Các khách du lịch, thủy thủ và nhân viên quân sự từ nước ngoài về, và các cá nhân thuộc tình trạng xã hội kinh tế thấp sống ở các khu vực mà tính lan tràn của bệnh thấp nhưng vẫn tiếp diễn ở vùng đông nam, ổ nhiễm khuẩn chính được cho là những người bị nhiễm khuẩn không triệu chứng, mặc dù điều này chưa được chứng minh trực tiếp.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Ở những người sinh hoạt tình dục khác giới, các tổn thương sinh dục tiên phát xảy ra từ 3 ngày đến 3 tuần sau khi tiếp xúc. Đó là một mụn nước nhỏ không đau hay một vết loét không cứng hay vết sần trên dương vật ở nam

https://tieulun.hopto.org

giới hay trên các môi, âm đạo sau, hay hậm môi âm hộ ở nữ. Tổn thương tiên phát nhận thấy ở tỉ lệ dưới một phần ba ở nam giới bị bệnh Nicolas-Favre và chỉ rất ít gặp ở nữ giới. Tổn thương khỏi trong vài ngày không thành sẹo và cả khi được nhận thấy thường không được coi là bệnh Nicolas-Favre trừ trường hợp hồi cứu. Các chủng C.trachomatis của bệnh Nicolas-Favre có khi được phát hiện từ các lối thoát sinh dục và cả từ niệu đạo của đàn ông và nội mạc cổ tử cung của đàn bà có biểu hiện bệnh hạch bẹn làm nghĩ rằng các vùng này có thể là vị trí đầu tiên của nhiễm khuẩn trong một số trường hợp.

Ở phụ nữ và nam giới tình dục đồng giới, nhiễm khuẩn hậu môn hay trực tràng tiên phát xảy ra sau giao hợp hậu môn trực tràng. Ở phụ nữ, nhiễm khuẩn trực tràng với các chủng C.trachomatis của bệnh Nicolas (hay không phải bệnh Nicolas - Favre) rất có thể tăng hoặc qua lan truyền các chất tiết nhiễm khuẩn do giáp gần theo tầng sinh môn (như với nhiễm khuẩn trực tràng do lậu cầu khuẩn ở nữ) hay có lẽ bằng cách lan tới trực tràng qua đường bạch huyết chậu hông. Từ vị trí nhiễm khuẩn ban đầu của niệu đạo, sinh dục, hậu môn hay trực tràng vi sinh vật lan qua đường bạch huyết khu vực về nhiễm khuẩn dương vật, âm hộ và hậu môn có thể dẫn đến viêm hạch bạch huyết bẹn và đùi. Nhiễm khuẩn trực tràng gây viêm hạch bạch huyết vùng hạ vị và vùng chậu sâu. Nhiễm khuẩn âm đạo đoạn cao và cổ tử cung dẫn đến chỗ cơ bịt và các hạch chậu hông to ra. Bệnh cảnh thường gặp nhất ở nam giới tình dục khác giới là hội chứng bẹn đặc trưng bằng bệnh hạch bạch huyết vùng bẹn đau bắt đầu hai đến sáu tuần lễ sau khi tiếp xúc, ít khi khởi đầu sau nhiều tháng. Bệnh hạch vùng bẹn ở một trên trong hai phần ba trường hợp hạch chậu hông và đùi to ra, có thể sờ thấy, thường xuất hiện ở cùng một bên với hạch vùng bẹn to. Các hạch lúc đầu kín đáo nhưng viêm quanh hạch tiến triển dẫn tới một khối hạch kết lại với nhau trở thành bùng nhùng và làm mủ. Phần da phủ bên trên cố định, viêm và mỏng đi, cuối cùng phát triển nhiều lỗ dò chảy nước. Các dây hạch bẹn to lan rộng ra phía trên và dưới dây chằng bẹn ("dấu hiệu rãnh máng") thường gặp nhưng không đặc hiệu và chỉ có trong một số ít trường hợp. Về mô học, các hạch nhiễm khuẩn lúc đầu cho thấy các áp xe hình sao nhỏ đặc trưng có các mô bào bao quanh. Các áp xe này kết dính với nhau để gây ra một ổ hoại tử, làm mủ lớn. Thường xảy ra khỏi bệnh tự phát sau nhiều tháng, để lại các sẹo ở vùng bẹn hay các khối u hạt kích thước khác nhau tồn tại cả đợt. Bệnh hạch bạch huyết hàng loạt vùng chậu hông ở phụ nữ hay nam giới tình dục đồng giới có thể dẫn đến mở bụng thăm dò.

Vì các phương pháp nuôi cấy và huyết thanh học đối với C.trachomatis đang được dùng nhiều hơn, việc làm tăng con số các trường hợp viêm trực tràng của bệnh Nicolas-Favre đang được nhận biết ở nam giới tình dục đồng giới. Các bệnh nhân này biểu hiện có đau hậu môn trực tràng và tiết niêm dịch mủ, máu ở trực tràng. Mặc dù bệnh nhân có thể phàn nàn vì tiêu chảy, điều này thường phản ánh những cố gắng khi đại tiện thường xảy ra, đau và mót rặn. Soi đại tràng sigma phát hiện viêm trực tràng hay viêm trực tràng đại tràng, loét với dịch tiết mủ và chảy máu niêm mạc. Vì tác nhân bệnh Nicolas - Favre là một tác nhân sinh bệnh bắt buộc trong tế bào, các phát hiện mô bệnh học ở niêm mạc trực tràng gồm các u hạt với các tế bào khổng lồ cùng với các áp xe hốc và viêm lan rộng các phát hiện lâm sàng soi đại tràng sigma và mô bệnh học này có thể rất giống bệnh Crohn của trực tràng.

Các triệu chứng thể tạng phổ biến trong giai đoạn bệnh hạch bạch huyết khu vực và khi có viêm trực tràng có thể gồm sốt, ớn lạnh, đau đầu, phản ứng màng não, chán ăn, đau cơ và đau khớp, các phát hiện này khi có bệnh hạch bạch huyết đôi khi nhầm với u lympho ác tính. Các biến chứng hệ thống khác không hay gặp nhưng gồm viêm khớp với tràn dịch vô khuẩn, viêm màng não vô khuẩn, viêm não màng não, viêm kết mạc, viêm gan và ban đỏ nốt. Các Chlamydia đã được phát hiện từ dịch não tủy và trong một trường hợp từ máu của một bệnh nhân có các triệu chứng thể tạng nặng, chỉ rõ là đã xảy ra nhiễm khuẩn rải rác. Các nhiễm khuẩn ở phòng xét nghiệm do nghi hít phải khí liên quan với viêm hạch bạch huyết trung thất, viêm phổi khu trú và tràn dịch màng phổi.

Các biến chứng của nhiễm khuẩn hậu môn trực tràng không được điều trị gồm áp xe quanh trực tràng, dò hậu môn, dò trực tràng âm đạo, dò trực tràng bàng quang và dò ụ ngồi-trực tràng. Nhiễm khuẩn thứ phát có lẽ góp phần vào các biến chứng này. Hẹp trực tràng là một biến chứng muộn của

https://tieulun.hopto.org

nhiễm khuẩn hậu môn trực tràng và thường xảy ra cách lỗ hậu môn 2 đến 6cm trong tầm ngón tay khi khám trực tràng bằng ngón tay. Hẹp có thể lan rộng nhiều centimet, dẫn tới chẩn đoán nhầm về lâm sàng và X.quang là caxinom.

Một tỉ lệ nhỏ trường hợp bệnh Nicolas-Favre ở đàn ông xuất hiện với các tổn thương mạn tính tiến triển thâm nhiễm, loét hay dò dương vật, niệu đạo hay bìu. Tắc mạch bạch huyết kết hợp có thể gây phù voi. Tắc niệu đạo có thể xảy ra và thường dính dáng đến niệu đạo sau gây đái dầm dễ hay đái khó.

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC NHIỄM KHUẨN MẮT - SINH DỤC DO C.TRACHOMATIS

Hiện nay đã có bốn loại quy trình phòng xét nghiệm để xác nhận nhiễm khuẩn *C.trachomatis*. Đây là loại khám xét hiển vi trực tiếp các mảnh cắt tế bào để tìm thể vùi trong tế bào, để phân lập vi khuẩn, tìm kháng nguyên chlamydia bằng các phương pháp miễn dịch và tìm kháng thể trong huyết thanh hay trong chất xuất tiết.

Chỉ trừ đối với viêm kết mạc, còn lại việc xét nghiệm soi hiển vi trực tiếp mảnh cắt tế bào nhuộm Giemsa chất vùi điển hình cho một độ nhậy thấp không chấp nhận được và thường có các giải thích dương tính giả do những người quan sát thiếu kinh nghiệm.

Các kỹ thuật nuôi cấy tế bào đã thay thế túi lòng đỏ trứng của các trứng đã thụ tinh để phân lập C.trachomatis. Trong khi các chủng của bệnh Nicolas-Favre mọc tốt ở nhiều dòng tế bào, các chủng C.trachomatis khác lại khó nuôi cấy hơn nhiều. Mặc dù việc nuôi cấy vẫn là một chuẩn vàng để chẩn đoán nhiễm khuẩn do Chlamydia, song cách phát hiện này đòi hỏi phải có kỹ thuật nhưng chưa được sử dụng rộng rãi. Do đó các phương pháp phát hiện kháng nguyên đã phát triển kỹ thuật có thể dùng thay cho nuôi cấy. Trong thử nghiệm phiến kính miễn dịch huỳnh quang, các chất tiết của bộ phận sinh dục hay của mắt bị nhiễm khuẩn mạnh được phát hiện trên một phiến kính, được cố định và nhuộm với kháng thể kết hợp huỳnh quang. Khi xem phiến kính, dùng một kính hiển vi huỳnh quang, sự có mặt các hạt vùi (tiểu cầu) huỳnh quang xác nhận chẩn đoán. So với nuôi cấy, thử nghiệm này có độ nhậy 85 đến 90 phần trăm và hoàn toàn đặc hiệu khi được dùng để xác định nhiễm khuẩn niệu đạo, cổ tử cung hay mắt ở các bệnh nhân có nguy cơ cao với nghi vấn nhiễm khuẩn C.trachomatis. Độ nhậy của thử nghiệm này xuất hiện thấp hơn ở các quần thể nguy cơ thấp. Thử nghiệm này cộng với bản chất tương đối mạnh về lao động của thử nghiệm giới hạn giá trị của nó như một thử nghiệm sàng lọc. Một kỹ thuật thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA) để phát hiện kháng nguyên Chlamydia cũng đã được phát triển và cung cấp một giải pháp khác nuôi cấy. Độ nhậy và tính đặc thù của thử nghiệm này đối với các nhiễm khuẩn sinh dục đã được báo cáo là 70 đến 95 phần trăm và 92 đến 97 phần trăm ở các quần thể nguy cơ cao. Thử nghiệm này rất thích hợp để sàng lọc bởi vì có thể tiến hành dễ dàng một số lớn tiêu bản.

Các thử nghiệm huyết thanh học đã giới hạn lợi ích trong chẩn đoán các nhiễm khuẩn mắt-sinh dục do Chlamydia, thử nghiệm cố định bổ thể (CF) với kháng nguyên đặc thù chủng ổn định nhiệt đã được sử dụng để chẩn đoán bệnh Nicolas-Favre với một số kết quả, nhưng nó không nhạy trong các nhiễm khuẩn C.trachomatis không phải bệnh Nicolas-Favre. Thử nghiệm vi miễn dịch huỳnh quang (micro-IF) với các kháng nguyên C.trachomatis nhạy hơn nhưng nói chung chỉ có sẵn để dùng trong các phòng xét nghiệm nghiên cứu. Thử nghiệm này đo các kháng thể bằng độ đặc thù biến thể huyết thanh và bằng lớp globulin miễn dịch (IgM, IgG, IgA, IgA tiết) ở cả hai loại chất tiết huyết thanh và tại chỗ. Chẩn đoán huyết thanh học sử dụng thử nghiệm vi miễn dịch huỳnh quang có thể có ích trong bệnh viêm phổi trẻ em (kháng thể IgM độ chuẩn cao và/hay là tăng độ chuẩn 4 lần thường có thể chứng minh được), ở phụ nữ bị viêm vòi trứng do Chlamydia (đặc biệt với hội chứng Fitg-Hugh-Curtis) và trong bệnh Nicolas-Favre.

Bảng 67-2 tổng kết các thử nghiệm chẩn đoán lựa chọn cho các bệnh nhân nghi bị nhiễm khuẩn Chlamydia. Trừ một số ngoại lệ, phương pháp thích hợp nhất để chẩn đoán là chứng minh tác nhân gây bệnh trong nuôi cấy tế bào mô hay bằng các phương pháp phát hiện kháng nguyên. Việc chọn thử nghiệm thích hợp nhất trong các thử nghiệm này tùy thuộc khả năng sẵn có và và trình độ chuyên môn của địa phương. Vì C.trachomatis là một tác nhân gây bệnh

https://tieulun.hopto.org

trong tế bào, các tiêu bản thích hợp để nuôi cấy Chlamydia phải gồm các tế bào biểu mô. Nuôi cấy mủ dẫn đến ít phân lập được vi sinh vật. Trong bệnh viêm niệu đạo, một tăm bông tiết niệu sinh dục mảnh cần đưa sâu vào niệu đạo ít nhất 2cm để có một tiêu bản thích đáng. Khi lấy tiêu bản nuôi cấy cổ tử cung, trước hết lỗ ngoài phải được làm sạch các chất mủ và mảnh vụn và sau đó đưa một tăm bông thân bằng chất dẻo vào cổ tử cung, ngoáy chậu nhiều lần và rút ra. Khi tìm các tiêu bản kết mạc, phải quệt tăm bông trên biểu mô để lấy tế bào chứ không đơn thuần lấy chất mủ. Tất cả các tiêu bản nuôi cấy Chlamydia phải đặt ngay vào trong một môi trường vận chuyển và sau đó để vào tủ lạnh nếu có thể đưa đến phòng xét nghiệm trong vòng 12 đến 18 giờ hay được làm đông lạnh ở -70°C nếu dự kiến phải để trong kho lâu hơn. Ích lợi chính của các kỹ thuật phát hiện kháng nguyên là các đòi hỏi vận chuyển chúng ít nghiêm ngặt.

Do quan điểm y tế công việc sử dụng thử nghiệm chẩn đoán Chlamydia có hiệu quả nhất đã không được tạo lập và sẽ thay đổi tùy theo quần thể lâm sàng, các nguồn lực của địa phương và trình độ của phòng xét nghiệm. Các trung tâm phòng chống bệnh đã khuyến cáo việc chữa bệnh theo kinh nghiệm (không làm thử nghiệm chẩn đoán nếu không có sẵn các nguồn lực để thử nghiệm) các nhóm nguy cơ cao được lựa chọn. Các nhóm này bao gồm nam giới bị viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn hay bị viêm nào tinh hoàn truyền bằng đường tình dục; phụ nữ bị viêm cổ tử cung niêm dịch mủ (MPC) hay PID; các đối tượng tình dục không triệu chứng của bệnh nhân bị các hội chứng này; phụ nữ và nam giới tình dục khác giới bị bệnh lậu (vì tỉ lệ cao các bệnh nhân này cũng sẽ bị nhiễm khuẩn); và tiếp xúc với nam giới hay phụ nữ bị bệnh lậu. Ở đâu các quỹ dành cho thử nghiệm chẩn đoán bị hạn chế (ví dụ trong các khoa công cộng phục vụ các bệnh nhân bàn xứ), điều hợp lý là các nhóm này sẽ được điều trị theo kinh nghiệm trong bất cứ trường hợp nào và do đó việc thử nghiệm chẩn đoán không phải là chủ yếu tuyệt đối. Dù sao có nhiều điều lợi lớn ở các bệnh nhân này bao gồm xác nhận nhiễm khuẩn và nâng đỡ chẩn đoán lâm sàng (đặc biệt ở phụ nữ bị viêm cổ tử cung niêm dịch mủ và PID), khuyến khích tư vấn các bạn tình của họ và thực hiện đúng liệu pháp dùng thuốc, xác định tiên lượng và giáo dục (khả năng liên hệ các dấu hiệu triệu chứng với các kết quả nuôi cấy). Ở nơi nào việc thử nghiệm chẩn đoán bị hạn chế do các nguồn lực bị giới hạn thì cần ưu tiên cao nhất cho các phụ nữ có nguy cơ cao không có triệu chứng, đặc biệt là những người gặp ở các môi trường có nguy cơ cao (ví dụ qua bệnh truyền bằng đường tình dục, các khoa bệnh hoa liễu, các khoa kế hoạch hóa gia đình), hay những người có nguy cơ cao (thanh niên, nhiều bạn tình dục, tình trạng xã hội kinh tế thấp).

ĐỘ NHẠY KHÁNG VI SINH VẬT. Trong các thử nghiệm labo chuột được tiêm truyền và phôi gà con bị chết cũng như sự phát triển trong các nuôi cấy tế bào được ngăn ngừa dự phòng hay bị ức chế bởi tetracyclin, erythromycin, rifampin (rifampicin), và một số trong thuốc fluoroquinolon, Sulfonamid, Clindamycin và cycloserin đều có hoạt tính chống C.trachomatis nhưng bacitracin và polymycin B thì kém hiệu quả, penicillin và ampicillin triệt sự sinh sản chlamydia nhưng không tiệt trừ được vi sinh vật trong ống nghiệm. Các cephalosporin cũng hình như không có hiệu quả tương đối chống C.trachomatis. Streptomycin, gentamycin, neomycin, kanamycin, vancomycin, ristocetin, spectinomycin và nystatin không có hiệu quả ở các nồng độ ức chế đối với hầu hết vi khuẩn và nấm. Đối với việc điều trị nhiễm khuẩn C.trachomatis ở người, tetracyclin, erythromycin và sulfonamid có hiệu quả hơn cả.

ĐIỀU TRỊ. Nói chung không thể trừ tiệt các nhiễm khuẩn do Chlamydia bằng các chế độ kháng vi sinh vật liều đơn độc hay ngắn hạn. Trong phần lớn các tình huống cần phải dùng ít nhất 7 ngày kháng sinh và đôi khi hai đến ba tuần lễ. Thất bại sau khi điều trị các nhiễm khuẩn sinh dục bằng một tetracyclin thường chỉ rõ liệu pháp không thích hợp không theo đúng chế độ điều trị hay tác nhiễm khuẩn. Các chủng C.trachomatis kháng tetracyclin chưa được mô tả.

Điều trị viêm niệu đạo do C.trachomatis có hiệu quả hơn điều trị các thể khác của viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn. C.trachomatis bị tiệt trừ khỏi niệu đạo bằng cách điều trị với tetracyclin hydrochlorid, 500mg mỗi ngày trong 7 ngày, hay doxycyclin, 100mg uống hai lần mỗi lần mỗi ngày trong 7 ngày. Một chế độ xen kẽ có hiệu quả là

https://tieulun.hopto.org

erythromycin 500mg trong 7 ngày.

Tiệt trừ C.trachomtis khỏi cổ tử cung đã được chứng minh với liều lượng và các thời lượng tương tự của tetracyclin, doxycyclin và erythromycin Erythromycin kiềm, 500mg bốn lần mỗi ngày trong 10 đến 14 ngày là chế độ lựa chọn đối với phụ nữ có thai bị nhiễm khuẩn C.trachomatis. Amoxicillin 500mg ba lần mỗi ngày trong 10 ngày, cũng đã được dùng có kết quả trong một nghiên cứu các phụ nữ có thai. Tetracyclin hydroclorid, 500mg bốn lần mỗi ngày trong 14 ngày cho tác dụng chữa bệnh viêm mào tinh hoàn kết hợp với nhiễm khuẩn C.trachomatis về lâm sàng và về sinh học.

Điều trị cho bạn tình. Các nhiễm khuẩn tình dục do C.trachomatis tiếp tục tăng về tỉ lệ mắc bệnh hàng năm, trong khi đó các nhiễm khuẩn do lậu cầu khuẩn giảm đều đặn về tỉ lệ mắc bệnh hàng năm trong cùng thời kỳ. Tăng nhiễm khuẩn do Chlamydia có lẽ do không có khả năng chẩn đoán nhiễm khuẩn không có triệu chứng và còn do sự thất bại trong chẩn đoán và điều trị các nhiễm khuẩn C.trachomatis ở các bệnh nhân có triệu chứng hay các bạn tình của họ. Các trường hợp viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn, viêm mào tinh hoàn, hội chứng Reiter và viêm nội mạc cổ tử cung niêm dịch mủ đôi khi không được điều trị bằng các thuốc kháng vi sinh và các bạn tình được điều trị không thường xuyên. Nhiễm khuẩn niệu đạo và cổ tử cung do C.trachomatis đã được chứng minh bằng tài liệu rõ ràng ở tỉ lệ cao bạn tình của bệnh nhân bị viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn, viêm mào tinh hoàn, hội chứng Reiter, viêm vòi trứng hay viêm nội mạc cổ tử cung. Điều này giống như vấn đề nhiễm khuẩn không triệu chứng do lậu cầu khuẩn ở các bạn tình của bệnh nhân bị lậu các thủ nghiệm labo xác định đối với Chlamydia cần có được nếu có thể, nhưng các thử nghiệm phát hiện kháng nguyên có thể kém nhậy trong các người mang mầm bệnh không triệu chứng. Cả những người không có bằng chứng của một bệnh về lâm sàng mà mới đây đã tiếp xúc với nhiễm khuẩn Chlamydia đã được chứng minh hay là có khả năng (ví dụ viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn) đều cần được điều trị.

Ở các trẻ sơ sinh bị viêm kết mạc hay các trẻ em bị viêm phổi, erythromycin ethylsuccinat hay estolat có thể cho đường miệng với liều 50mg mỗi ngày, tốt nhất là 12,5mg/kg bốn lần mỗi ngày, trong hai tuần. Cần phải hết sức chú ý theo đúng phương pháp điều trị một vấn đề thường gặp. Tái phát nhiễm khuẩn mắt thường gặp sau khi điều trị bằng mỡ tra mắt erythromycin hay tetracyclin và có thể xảy ra cũng sau liệu pháp erythromycin uống, như vậy các nuôi cấy theo dõi cần có sau khi điều trị. Cả bố mẹ cũng cần được khám xét việc nhiễm khuẩn do C.trachomatis và nếu các thử nghiệm chẩn đoán không sẵn có, cần được điều trị bằng tetracyclin.

BỆNH MẮT HỘT VÀ VIÊM KẾT MẠC VÙI Ở NGƯỜI LỚN

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh mắt hột là một viêm kết mạc mạn tính kết hợp với nhiễm khuẩn do *C.trachomatis* biến thể huyết thanh A,B và C. Nhiễm khuẩn này đã gây ra khoảng 20 triệu trường hợp mù trên khắp thế giới và hiện nay vẫn là một nguyên nhân quan trọng có thể phòng được của bệnh mù. Viêm kết mạc thể vùi tế bào là một nhiễm khuẩn mắt cấp tính gây ra do các chủng C.trachomatis truyền bằng đường tình dục (thường là các biến thể huyết thanh D đến K) ở người lớn tiếp xúc với các chất tiết sinh dục nhiễm khuẩn và trẻ sơ sinh của họ.

DỊCH TỄ HỌC. Về mặt dịch tễ học có hai loại bệnh của mắt do C.trachomatis gây ra. Ở các vùng có bệnh dịch mắt hột ở địa phương hay gặp bệnh mắt cổ điển, truyền bệnh từ mắt người này sang mắt người kia qua bàn tay, khăn mặt, ruồi và các đồ vật truyền bệnh khác và thường liên đới với các biến thể huyết thanh A, B hay C. Ở Các vùng không có bệnh dịch địa phương, các vi sinh vật của các biến thể huyết thanh D đến K có thể truyền từ đường sinh dục tới mắt, thường chỉ gây ra hội chứng viêm kết mạc chất vùi tế bào với có hay không có viêm giác mạc. Ít khi bệnh mắt mắc phải theo cách này tiến triển với sự phát triển màng máu và sẹo giống như bệnh mắt hoạt dịch địa phương. Những trường hợp này có thể quy về bệnh cận mắt hạt để phân biệt chúng về mặt dịch tễ học với bệnh mắt hột dịch địa phương truyền từ mắt người này sang mắt người kia.

Tỉ lệ mắc bệnh hàng năm trên thế giới và mức độ nặng của bệnh mắt hột đã giảm đột ngột trong 30 năm qua ở các vùng có các điều kiện vệ sinh và kinh

https://tieulun.hopto.org

tế được cải thiện. Bệnh mắt hột dịch địa phương còn là nguyên nhân lớn của chứng mù có thể đề phòng được ở bắc Phi, châu Phi cận Sahara, Trung Đông và các phần của châu Á, việc truyền bệnh dịch địa phương này lúc đầu xảy ra qua việc tiếp xúc chặt chẽ giữa người này với người kia, đặc biệt trong số các trẻ nhỏ tại các cộng đồng nông thôn. Trong các vùng dịch địa phương, bệnh mắt hột kết hợp với tiếp xúc nhiều lần và tái nhiễm khuẩn, nhưng nhiễm khuẩn cũng có thể tiềm tàng. Ở Hoa Kỳ bệnh mắt hột dịch địa phương thể nhẹ vẫn xảy ra ở những người Mỹ - Mêhicô cũng như ở các người nhập cư từ các vùng mà bệnh mắt hột có tính dịch địa phương. Tái phát cấp tính bệnh mắt hột cũ đôi khi có gặp sau khi điều trị bằng mỡ tra mắt cortison hay ở những người rất già đã tiếp xúc ở tuổi thanh niên của họ.

Bảng 67-2. Các thử nghiệm chẩn đoán trong nhiễm khuẩn C.trachomatis.

Nhiễm khuẩn	Các dấu hiệu/triệu chứng gợi ý	Chẩn đoán phỏng chừng(*)	Thử nghiệm xác định lựa chọn
NGƯỜI LỚN, NAM			
Viêm niệu đạo không do lậu cầu khuẩn, viêm niệu đạo sau lậu	Chất tiết, đái khó	Nhuộm Gram với hơn bốn bạch cầu trung tính trong mỗi vi trường vật kính dầu, không có lậu cầu khuẩn	Nuôi cấy chất tiết niệu đạo hay thử nghiệm phát hiện kháng nguyên đối với C.trachomatis
Viêm mào tinh hoàn	Sưng, đau, nhạy cảm đau trong bìu một bên: sốt, viêm niệu đạo không do lậu cầu	Cần luôn luôn nghi ngờ C.trachomatis, không có lậu cầu khuẩn	Nuôi cấy chất tiết niệu đạo hay thử nghiệm phát hiện kháng nguyên đối với C.trachomatis
NGƯỜI LỚN, NỮ			
Viêm cổ tử cung	Chất tiết cổ tử cung nhầy-mủ, phù cổ tử cung, lạc chỗ, chảy máu	Nhuộm Gram cổ tử cung với ≥30 bạch cầu trung tính trong một vi trường vật kính dầu trong chất nhầy cổ tử cung	Nuôi cấy cổ tử cung hay thử nghiệm phát hiện kháng nguyên đối với C.trachomatis
Viêm vòi trứng	Có bằng chứng bệnh viêm khung chậu khi khám	Trong viêm vòi tử cung, cần luôn luôn nghi C.trachomatis	Nuôi cấy cổ tử cung hay thử nghiệm phát hiện kháng nguyên đối với C.trachomatis
Viêm niệu đạo	Đái khó và đái dắt mà không có tình trạng cấp cứu hay đái máu	Viêm cổ tử cung nhầy - mủ, mủ niệu vô khuẩn, nuôi cấy nước tiểu âm tính	Nuôi cấy niệu đạo và cổ tử cung hay thử nghiệm phát hiện kháng nguyên đối với C.trachomatis

https://tieulun.hopto.org

Viêm trực tràng	Đau, chất tiết trực tràng, đau mót, máu, giao hợp hậu môn - trực tràng.	Nuôi cấy lậu cầu khuẩn và nhuộm Gram âm tính: ≥ 1bạch cầu trung tính trong nhuộm Gram trực tràng	Nuôi cấy trực tràng hay thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp đối với C.trachomatis
Hội chứng Reiter	Viêm niệu đạo không do lậu cầu, viêm khớp, viêm kết mạc, các tổn thương da điển hình	Nhuộm Gram với hơn bốn bạch cầu trung tính trong một vi trường vật kính dầu, không có lậu cầu khuẩn	Nuôi cấy niệu đạo hay thử nghiệm phát hiện kháng nguyên đối với C.trachomatis.
Bệnh Nicolas - Favre (LGV)	Bệnh hạch khu vực, tổn thương sơ phát, viêm trực tràng, các triệu chứng hệ thống	Không có	Phân lập chủng LGV từ hạch, trực tràng đôi khi từ niệu đạo hay cổ tử cung, chuẩn độ LGV - CF ≥ 1:64; chuẩn độ micro - IF≥ 1:512.
TRẺ SƠ SINH			
Viêm kết mạc	Chất tiết kết mạc mủ 6 đến 18 ngày sau lọt lòng	Các nuôi cấy và nhuộm Gram âm tính đối với lậu cầu khuẩn, Haemophilus, phế cầu khuẩn, tụ cầu khuẩn	Nuôi cấy kết mạc hay thử nghiệm phát hiện kháng nguyên đối với C.trachhomatis, mảnh kết mạc thải được nhuộm Giemsa có thể cho chẩn đoán nhanh hơn nhưng không nhạy lắm.
Viêm phổi trẻ em	Không sốt, ho từng thôi, ran lan tỏa, tình trạng quá căng phồng hai bên, các đám thâm nhiễm kẽ	Không có	Nuôi cấy Chlamydia trong đờm, họng, mắt, trực tràng; kháng thể vi miễn dịch huỳnh quang đối với C.trachomatis - thay đổi tăng gấp 4 lần về kháng thể IgG hay IgM.

(*). Mặc dù chẩn đoán sơ bộ chứng nhiễm Chlamydia thường được tiến hành trong các hội chứng đã liệt kê khi không tìm thấy lậu cầu khuẩn, một thử nghiệm dương tính với Neiseria gonorrhoeae không loại trừ C.trachomatis, loại này cũng rất thường gặp ở các bệnh nhân bị bệnh lậu.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG Cả bệnh mắt hột dịch địa phương và viêm kết mạc chất vùi tế bào người lớn lúc đầu đều thể hiện như một viêm kết mạc đặc trưng bởi các nang dạng bạch huyết nhỏ ở kết mạc. Ở các vùng có bệnh mắt hột dịch địa phương cao cổ điển gây mù, bệnh này thường bắt đầu âm ỉ trước hai tuần. Tái nhiễm khuẩn thường gặp và có lẽ góp phần vào bệnh sinh của bệnh mắt hột.

Giác mạc bị liên đới với thâm nhiễm bạch cầu viêm

https://tieulun.hopto.org

và tạo mạch nông (hình thành màng máu). Vì viêm nhiễm tiếp tục, có hiện tượng làm sẹo kết mạc, đôi khi làm vẹo các mi mắt, làm cho chúng vẹo vào bên trong đến mức các lông mi quặp vào thường xuyên mài mòn nhãn cầu (lông xiên và quặm) có khi biểu bì giác mạc bị mài mòn và sau đó có thể loét với hậu quả làm sẹo giác mạc và mù. Sự phá hủy các tế bào hình đài của kết mạc, các ống lệ và các tuyến lệ có thể gây ra hội chứng khô mắt với hậu quả chấm đục mờ giác mạc gây ra do khô mắt hoặc loét giác mạc nhiễm khuẩn thứ phát.

Các cộng đồng bị đau mắt hột gây mù thường trải qua những vụ dịch viêm kết mạc nhiễm khuẩn theo mùa do Haemophilus influenzae, loại này góp phần làm tăng cường độ quá trình viêm. Trong các khu vực này, quá trình nhiễm khuẩn hoạt động thường tiêu đi tự phát ở những người bị nhiễm phải trong khoảng tuổi 10 - 15, nhưng các sẹo kết mạc tiếp tục co rút, gây ra lông xiên và quặm và sẹo giác mạc xảy ra về sau ở người lớn ở các các khu vực có bệnh với tỷ lệ nhẹ hơn và kém, quá trình có thể chậm hơn nhiều, với hoạt động tiếp diễn đến tuổi người lớn, mù hiếm gặp trong các trường hợp này.

Nhiễm khuẩn mắt với các chủng C.trachomatis sinh dục, thường là ở thanh niên đang ở tuổi hoạt động biểu hiện khởi phát cấp bệnh viêm kết mạc nang một bên và bệnh hạch bạch huyết trước tai giống bệnh viêm kết mạc adenovirus cấp hoặc viêm kết mạc do virus herpes. Nếu không được điều trị, bệnh có thể tồn tại 6 tuần lễ đến 2 năm. Bệnh thường kết hợp với viêm giác mạc ở dạng đục kín đáo ("các vết thâm nhiễm"), các vết xước biểu bì hình chấm và các mức độ nhẹ của tạo mạch giác mạc nông. Rất ít xảy ra làm sẹo kết mạc và vẹo mi mắt, đặc biệt ở các bệnh nhân đã được điều trị trong nhiều tháng bằng các corticosteroid tại chỗ. Các nhiễm khuẩn mắt tái phát hầu hết thường xảy ra ở các bệnh nhân mà có chồng/vợ không được điều trị bằng các thuốc kháng sinh.

CHẨN ĐOÁN Có thể tiến hành chẩn đoán lâm sàng bệnh mắt hột cổ điển nếu có hai trong các triệu chứng sau đây:

1. Các nang dạng bạch huyết trên kết mạc mi trên.
2. Làm sẹo kết mạc điển hình.
3. Màng máu
4. Các nang vùng bờ hay di chứng của chúng là các vết lõm Herbert.

Chẩn đoán lâm sàng bệnh mắt hột dịch địa phương cần được xác nhận bằng các thử nghiệm labo ở trẻ em bị các mức độ viêm rõ hơn. Các chất vùi tế bào trong bào tương do Chlamydia xảy ra trong 10 đến 60 phần trăm các phết kính kết mạc nhuộm Giemsa trong các quần thể đó nhưng phân lập trong các nuôi cấy tế bào thì nhạy hơn. Viêm kết mạc nang ở những người châu Âu và người Mỹ trưởng thành sống ở những vùng có bệnh mắt hột thì hiếm khi là bệnh mắt hột.

Các trường hợp đơn phát viêm kết mạc chất vùi tế bào người lớn phải phân biệt với viêm giác kết mạc do adenovirus và virus herper simphlex trong 15 ngày đầu sau khi khởi phát, và muộn hơn với các thể khác của viêm kết mạc nang mạn tính. Việc chứng minh nhiễm khuẩn Chlamydia bằng các phết kính nhuộm Giemsa hay nhuộm miễn dịch huỳnh quang hoặc bằng cách phân lập trong các nuôi cấy tế bào là bằng chứng rõ ràng của nhiễm khuẩn. Khám sinh dục và các test về nhiễm khuẩn Chlamydia sinh dục được chỉ định. Kháng thể huyết thanh không phải là bằng chứng của nhiễm khuẩn mắt do Chlamydia vì nhiều người lớn đang tuổi hoạt động tình dục mạnh đều có kháng thể huyết thanh. Một qui trình chẩn đoán thực hành trong các trường hợp viêm kết mạc nang mạn tính là điều trị trong 6 ngày với tetracyclin uống hay erythromycin, một đáp ứng rõ về triệu chứng trong vòng 3 đến 4 ngày cho phép nghĩ nhiều đến viêm kết mạc chất vùi tế bào và việc điều trị cần phải tiếp tục ít nhất trong 3 tuần lễ.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT VIÊM KẾT MẠC VÀ VIÊM GIÁC MẠC. Mắt và bộ phận phụ của nó có thể bị nhiễm khuẩn trong quá trình của nhiều bệnh virus ngoài da và bệnh virus hệ thống. Đôi khi các nhiễm khuẩn của mắt này gây ra các biểu hiện nhỏ như mất tạm thời sự điều tiết trong bệnh dengue và các thể nhẹ của viêm kết mạc trong các nhiễm khuẩn adenovirus hệ thống. Các nhiễm khuẩn virus khác như herpes simplex, herpes zoster, sởi, bệnh đậu bò có khi gây mất thị giác nghiêm trọng và thường xuyên. Ngoài ra, các nhiễm khuẩn bẩm sinh là nguyên nhân quan trọng của chứng mù, đặc biệt là bệnh rubeon, dẫn đến đục thủy tinh thể và mắt

https://tieulun.hopto.org

bé, bệnh hạt vùi tế bào do virus cự bào có dính dáng đến võng mạc và bệnh giang mai với viêm giác mạc kẽ, trong các nhiễm virus giới hạn ở bên ngoài mắt và biểu hiện như một viêm kết mạc nang là viêm giác kết mạc dịch tễ (epedemic kerato-conjuncti vitis- EKC), viêm giác-kết mạc do herpes simplex, bệnh viêm kết mạc do virus, bệnh Newcasthe (Newcastle disease visus - NDV) và viêm kết mạc xuất huyết cấp.

ĐIỀU TRỊ Các chương trình kiểm tra y tế về bệnh mắt hột dịch địa phương gồm việc dùng hàng loạt mỡ mắt tetracyclin hay erythromycin tra mắt cho tất cả trẻ em trong các cộng đồng nhiễm bệnh trong 21 đến 60 ngày hoặc theo một lịch gián đoạn. Các chương trình này bao gồm cả việc điều chỉnh ngoại khoa các mi mắt bị quặm bởi một ê kíp ngoại khoa lưu động đến thăm từng địa phương. Erythromycin uống chú không phải tetracyclin uống cho một phương pháp lựa chọn để điều trị bằng kháng sinh hàng loạt cho bệnh mắt hột ở trẻ nhỏ và phụ nữ có thai.

Viêm kết mạc chất vùi tế bào người lớn đáp ứng tốt với điều trị bằng liều cao nhất tetracyclin uống hay erythromycin trong 3 tuần lễ. Điều trị tất cả các bạn tình của bệnh nhân đồng thời cũng cần thiết để đề phòng tái nhiễm khuẩn mắt và tránh các bệnh sinh dục do nhiễm khuẩn chlamydia. Điều trị kháng sinh tại chỗ không cần thiết ở các bệnh nhân đã được chữa bằng các kháng sinh có hệ thống.

ĐỀ PHÒNG Các nỗ lực để phát triển một vaccin bệnh mắt hột hiện nay chưa có kết quả. Các biện pháp vệ sinh chung kết hợp với các chuẩn mực sống được cải thiện có hiệu quả trong việc loại trừ bệnh mắt hột dịch địa phương. Cung cấp nước thích đáng cho vệ cá nhân có thể là nhân tố chủ yếu. Ở một vài khu vực việc diệt ruồi trong nhà khá quan trọng.

CÁC NHIỄM KHUẨN KHÁC DO C.TRACHOMATIS Ở NGƯỜI LỚN

C.trachomaits đã được báo cáo là một nguyên nhân không hay gặp của viêm màng trong tim bán cấp, viêm màng bụng, viêm màng phổi và có thể viêm ruột thừa, và có thể gây các nhiễm khuẩn hô hấp ở các trẻ lớn và người lớn. Các bệnh nhân suy giảm miễn dịch bị viêm phổi trong một vài trường hợp đã có bằng chứng huyết thanh học hay nuôi cấy của nhiễm khuẩn C.trachomatis nhưng cần có thêm số liệu để xác định vai trò của Chlamydia ở các bệnh nhân này.

BỆNH VIRUS VẸT

ĐỊNH NGHĨA Bệnh virus vẹt trước tiên là một bệnh nhiễm khuẩn của chim do *Chlamydia psittasi* gây ra. Truyền nhiễm khuẩn từ chim sang người gây ra một bệnh sốt đặc trưng bởi bệnh viêm phổi khu trú và các biểu hiện hệ thống. Các nhiễm khuẩn không biểu hiện hay các bệnh giống các bệnh cúm nhẹ cũng có thể xảy ra. Thuật ngữ bệnh virus do chim (ornithosis) đôi khi được áp dụng cho các nhiễm khuẩn bị mắc của các loại chim khác với vẹt hay vẹt đuôi dài, nhưng bệnh virus do vẹt là thuật ngữ chung hay được dùng với mọi thể của bệnh này.

DỊCH TỄ HỌC Hầu như bất cứ giống chim nào cũng đều có thể cho *C.psittaci* nương náu. Các loài chim họ vẹt (vẹt, vẹt đuôi dài, một loại chim ở Australia) hầu hết thường bị nhiễm khuẩn nhưng các trường hợp ở người là đã có tiếp xúc với chim bồ câu, vịt, gà tây, gà và nhiều giống chim khác. Bệnh virus do vẹt có thể xem như một bệnh nghề nghiệp của người chủ cửa hàng bán vật cưng, các công nhân nuôi gia cầm, những người chơi chim, những người nhồi xác động vật, các thầy thuốc thú y và những người chăm sóc động vật. Từ năm 1973 đã có sự tăng vững chắc về tỷ lệ mắc bệnh hàng năm với các trường hợp xảy ra lúc đầu ở các nhân viên của các nhà máy chế biến thịt gia cầm. Người ta nghi ngờ rằng nhiều ca bệnh không được chẩn đoán và không được báo cáo. Bệnh này có vẻ thường gặp hơn ở nước Anh là nơi những con chim nói trên là những con vật cưng phổ biến trong gia đình và là nơi đã nới rộng việc hạn chế nhập các loại chim này.

Tác nhân thường có trong các chất tiết của mũi, ở các chất thải, các mô và lông của loài chim bị nhiễm khuẩn. Mặc dù bệnh có thể gây chết người, các loài chim bị nhiễm thường chỉ cho thấy một bằng chứng rất ít của bệnh như bộ lông bị xù lên, ngủ lịm và chán ăn. Thường gặp những người mang mầm bệnh gia cầm không triệu chứng mà hồi phục hoàn toàn có dần tới mang tiếp vi khuẩn này trong nhiều tháng.

Bệnh virus do vẹt hầu như bao giờ cũng truyền cho người bằng đường hô hấp. Ở những dịp hiếm gặp,

https://tieulun.hopto.org

bệnh có thể bị mắc do bị một con chim cưng cắn. Tiếp xúc lâu dài không phải là điều kiện chủ yếu để truyền bệnh. Một vài phút để qua trong một môi trường trước đây có nuôi một con chim nhiễm khuẩn đã dẫn đến nhiễm khuẩn ở người. Độ nặng của bệnh ở người hình như không có liên quan đến sự gần gụi hay thời gian tiếp xúc, mặc dù các loài chim bị bệnh có thể hay truyền nhiễm khuẩn hơn các loài chim lành. Sự truyền một tác nhân giống bệnh virus do vẹt giữa người này và người khác đã xảy ra trong số nhân viên bệnh viện bị các nhiễm khuẩn trầm trọng và đôi khi làm chết người. Có bằng chứng là các chủng ở người này độc hơn các sinh vật tự nhiên của chim. Không có hồ sơ nào về nhiễm khuẩn mắc phải do ăn các thực phẩm gia cầm.

BỆNH SINH Tác nhân của bệnh virus do vẹt xâm nhập có thể qua phần trên đường hô hấp, lan qua đường máu và cuối cùng khu trú ở tại các phế nang và các tế bào lưới - nội mô của lách và gan. Xâm nhập phổi có lẽ xảy ra bằng đường máu hơn là lan rộng trực tiếp từ đường hô hấp trên. Phản ứng viêm lympho bào xảy ra trên cả các mặt kẽ và mặt hô hấp của các phế nang cũng như trong các khoang quanh mạch. Vách phế nang và các mô kẽ của phổi dày lên, phù, hoại tử và có khi xuất huyết. Về mô học, các khu trú bị tổn thương biểu hiện có khoảng phế nang đầy chất dịch, hồng cầu và lympho bào. Hình ảnh không phải là đặc trưng bệnh lý của bệnh virus do vẹt trừ khi các đại thực bào chứa các thể vùi tế bào chất đặc trưng (các thể LCL) có thể được nhận biết. Biểu mô hô hấp của phế quản và tiểu phế quản thường vẫn nguyên vẹn.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG Các biểu hiện lâm sàng và tiến triển của bệnh virus do vẹt hết sức biến đổi. Sau một thời kỳ nung bệnh 7 đến 14 ngày hoặc lâu hơn, bệnh có thể bắt đầu đột ngột với rét run và sốt cao đến 40,5°C (105°F), nhưng khởi phát thường tăng dần với sốt ngày càng cao trong 3 đến 4 ngày. Đau đầu hầu như luôn luôn là triệu chứng nổi trội, đau đầu thường lan tỏa và làm bệnh nhân rất khổ sở, thường là than phiền chính của bệnh nhân.

Nhiều bệnh nhân bị ho khan, thường không nhiều, nhưng có ít chất nhầy hoặc đờm có máu có thể tăng vì bệnh ngày càng tiến triển. Ho có thể xuất hiện sớm. Khi bệnh tiến triển hoặc 5 ngày sau khi khởi phát sốt. Đau ngực, viêm màng phổi tràn dịch hoặc tiếng cọ màng phổi đều có thể xảy ra nhưng hiếm. Viêm màng tim và viêm cơ tim đã được báo cáo. Hầu hết bệnh nhân có tăng nhịp thở bình thường hoặc tăng nhẹ; Khó thở rõ có tím tái chỉ xuất hiện trong bệnh virus do vẹt nặng với tổn thương rộng của phổi. Trong bệnh virus do vẹt cũng như trong hầu hết các bệnh viêm phổi không do vi khuẩn, các dấu hiệu thể chất của viêm phổi có chiều hướng không trội như các triệu chứng và các phát hiện X.quang đã có thể chỉ ra. Khám xét ban đầu có thể phát hiện các ran rít nhỏ, hoặc bằng chứng lâm sàng của bệnh viêm phổi có thể hoàn toàn không có. Các ran thông thường có thể nghe thấy và nhiều hơn vì bệnh ngày càng tiến triển. Các dấu hiệu đông đặc thật sự thường không có. Các triệu chứng nhiễm khuẩn đường hô hấp trên không nổi bật, mặc dầu thường có viêm họng nhẹ, viêm hầu và bệnh hạch ở cổ, đôi khi các chứng này có thể là các biểu hiện duy nhất của bệnh. Đổ máu cam gặp sớm trong quá trình tiến triển của gần một phần tư các trường hợp. Chứng sợ ánh sáng cũng thường là một than phiền của bệnh nhân.

Bệnh nhân thường than phiền là đau cơ toàn thân, co thắt và co cứng các cơ của lưng và cổ có thể dẫn đến chẩn đoán nhầm là viêm màng não. Ngủ lịm, trầm nhược, vật vã; mất ngủ và mất định hướng là những đặc điểm nổi bật của bệnh trong một vài vụ dịch, mê sảng và sững sờ xảy ra gần cuối tuần lễ thứ nhất trong các trường hợp nặng. Thỉnh thoảng có một số bệnh nhân bị hôn mê khi được thăm lần đầu tiên và có thể chẩn đoán bệnh virus do vẹt bị bỏ qua. Trong một số trường hợp có các than phiền về đường tiêu hóa như đau bụng, buồn nôn, nôn hay tiêu chảy, táo bón và căng chướng bụng đôi khi xảy ra như những biến chứng muộn. Hoàng đản, hậu quả của liên đới viêm gan nặng là một phát hiện hiếm và tiên lượng xấu, phát ban ngoài da không rõ (các vết Horder) giống các vết chấm hồng của bệnh thương hàn đã được mô tả.

Các bệnh nhân không có ho hay không có bằng chứng lâm sàng khác tổn thương hô hấp biểu hiện như một sốt không rõ nguyên nhân. Nhịp mạch chậm liên quan đến sốt khi có lách to ở bệnh nhân bị viêm phổi cấp, bệnh virus do vẹt cần được xem

https://tieulun.hopto.org

xét; tỉ lệ lách to được báo cáo từ 5 đến 10%. Gan to, rắn cũng có thể xảy ra nhưng hoàng đản thì hiếm. Viêm tắc tĩnh mạch thường không có trong giai đoạn lại sức, nhồi máu phổi đôi khi là một biến chứng muộn có thể hết sức nguy kịch.

Trong các trường hợp bệnh virus do vẹt không được điều trị. Sốt kéo dài hay có cơn tăng giảm nhẹ tồn tại trong 10 ngày đến 3 tuần hay đôi khi đến 3 tháng. Trong thời kỳ đó, các biểu hiện hô hấp dịu dần đi. Bệnh virus do vẹt bị lây nhiễm từ chim bồ câu hay gia cầm. Tái phát xảy ra nhưng hiếm. Thỉnh thoảng có bệnh nhân phát triển viêm nội tâm mạc và nhiễm C.psittaci cần phải được xem xét trong các trường hợp viêm nội tâm mạc nuôi cấy âm tính. Thường không hay gặp các nhiễm khuẩn thứ phát. Miễn dịch đối với tái nhiễm có thể lâu dài.

CÁC PHÁT HIỆN LABO Chụp X.quang lồng ngực trong bệnh virus do vẹt giống như trong rất nhiều bệnh phổi. Các tổn thương phổi thường biểu hiện không đều nhưng có thể bị mờ, lan tỏa, đồng nhất, cả thùy, xẹp phổi, có hình chữ V, hình nốt hay hình kẽ. Đếm bạch cầu bình thường hay giảm trung bình trong giai đoạn cấp của bệnh nhưng có thể tăng trong giai đoạn lại sức. Tốc độ lắng hồng cầu thường không tăng. Thường có protein niệu thoáng qua. Dịch não tủy đôi khi chứa một số tế bào đơn phương nhưng trường hợp khác lại bình thường. Mặc dù gan to, các thử nghiệm chức năng gan nói chung bình thường.

Chẩn đoán có thể khẳng định duy nhất bằng cách phân lập vi sinh vật gây bệnh hay bằng các nghiên cứu huyết thanh học. Tác nhân sinh bệnh có trong máu trong giai đoạn bệnh cấp và trong các chất tiết phế quản nhiều tuần lễ, đôi khi nhiều năm sau khi nhiễm virus, nhưng khó phân lập. Bệnh virus do vẹt hầu hết đã được chẩn đoán bằng cách chứng minh sự tăng chuẩn độ kháng thể cố định bổ thể trong huyết thanh. Một mẫu cấp và mẫu bình phục bao giờ cũng cần phải thử nghiệm. C.trachomatis, C.psittaci và C.pneumoniae có cùng một kháng nguyên nhóm đặc hiệu của chủng, đó là cơ sở của thử nghiệm kết hợp bổ thể và có thể dẫn đến các phản ứng chéo trong thử nghiệm micro-IF. Ba chủng này có các kháng nguyên protein khác nhau, đó là những kháng nguyên chính trong thử nghiệm micro-IF. Bắt đầu khẩn trương điều trị với tetracyclin đã được chứng tỏ làm trì hoãn sự ăn kháng thể ở thời kỳ bình phục trong nhiều tuần lễ hay nhiều tháng. Đọc thử nghiệm cố định bổ thể đơn độc có thể khó khăn bởi vì phản ứng chéo kháng nguyên giữa C.psittaci, C.pneumoniae và C.trachomatis.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Có tiền sử phơi nhiễm với chim có thể là cơ sở lâm sàng duy nhất để phân biệt bệnh virus do vẹt với nhiều rối loạn có sốt do nhiễm khuẩn hay không do nhiễm khuẩn. Một phần danh mục các bệnh phổi có thể nhầm với bệnh virus do vẹt bao gồm bệnh viêm phổi do Mycoplasma, bệnh viêm phổi do C.pneumomiae, bệnh do legionella, bệnh viêm phổi virus, bệnh sốt Q, bệnh nấm Coccidioides immitis, bệnh lao, nhiễm virus ruột non, Canxinom phổi có tắc phế quản và các viêm phổi do vi khuẩn thường gặp. Ở các giai đoạn sớm trước khi xuất hiện viêm phổi, bệnh virus do vẹt có thể nhầm với bệnh cúm, thương hàn, lao kê và chứng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

ĐIỀU TRỊ Các tetracyclin có hiệu quả chắc chắn trong điều trị bệnh virus do vẹt. Thời kỳ hạ sốt và bình ổn các triệu chứng thường xảy ra trong 24 đến 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị với 2 gam mỗi ngày, liều lượng chia làm 4 lần. Để tránh tái phát, điều trị nên tiếp tục trong ít nhất 7 ngày sau khi hết sốt. Trong các trường hợp nặng có thể chỉ định nhập viện và chăm sóc bệnh phổi tích cực. Các sulfonamid không có tác dụng chống C.psittaci.

CÁC NHIỄM KHUẨN DO C.PNEUMONIAE

Chủng Chlamydia thứ ba là *C.pneumoniae* đã được Grayston và đồng nghiệp mô tả trước đây. C.pneumoniae có cùng kháng nguyên đặc hiệu chủng với C.trachomatis và C.psittaci nhưng mặt khác lại khác nhau về huyết thanh học. C.pneumoniae cũng có thể phân biệt với hai chủng khác dựa trên cơ sở lai tạo ADN và các phân tích endonucleaza hạn chế. Mặc dù C.pneumoniae có thể mọc trên hàng loạt môi trường nuôi cấy tế bào nhưng nuôi cấy khó hơn khá nhiều so với Chlamydia khác, đặc biệt từ các tiêu bản lâm sàng. Dưới 50 mẫu cô lập đã thu được từ các bệnh nhân khắp thế giới.

https://tieulun.hopto.org

Kiến thức về dịch tễ học nhiễm C.pneumoniae lúc đầu xuất xứ từ các nghiên cứu huyết thanh học. Các nhiễm khuẩn bắt đầu xảy ra ở cuối tuổi trẻ em và thanh thiếu niên và tiếp tục phát triển suốt đời người lớn. Tỷ lệ mắc bệnh huyết thanh trên nhiều quần thể người lớn đã được thử nghiệm trên khắp thế giới là trên 40% và nói lên rằng nhiễm khuẩn C.pneumoniae có ở khắp nơi. Các nhiễm khuẩn thứ phát hình như xảy ra ở người đứng tuổi hơn. Ở Scandinavia, C.pneumoniae gây ra các dịch viêm phổi và bệnh hô hấp tiếp theo là các thời kỳ nhiễm khuẩn không thường gặp. Tỷ lệ mới mắc (incidence) xảy ra ngoài các vụ dịch vẫn chưa xác định rõ. Lan truyền được cho là từ người nọ sang người kia.

Phổ lâm sàng của nhiễm khuẩn C.pneumoniae gồm viêm họng cấp, viêm xoang, viêm phế quản, và viêm phổi, đầu tiên ở thanh niên. Viêm phổi này giống viêm phổi do Mycolasma pneumoniae vì bệnh nhân thường có tiền sử nổi bật các triệu chứng đường hô hấp trên, sốt, ho không nhiều, mức độ bệnh từ nhẹ đến trung bình, không có tăng bạch cầu, phát hiện rất ít khi nghe lồng ngực và trên chụp X.quang có các thâm nhiễm phân thùy nhỏ. Ở các bệnh nhân có tuổi, viêm phổi do C.pneumoniae có thể nặng hơn và cần phải nằm viện và hỗ trợ hô hấp.

Chẩn đoán C.pneumoniae không chắc chắn vì các kỹ thuật nuôi cấy tế bào có lẽ cũng không nhạy đối với sử dụng lâm sàng thông lệ và các thử nghiệm không nuôi cấy sử dụng các phương pháp phát hiện kháng nguyên hay các thăm dò ADN đã không được phát triển. Có thể thử nghiệm các huyết thanh giai đoạn cấp hay giai đoạn bình phục đối với kháng thể Chlamydia CF để làm chẩn đoán hồi cứu. Song, thử nghiệm này không phân biệt được nhiễm khuẩn C.pneumoniae với nhiễm khuẩn do C.trachomatis và C.psittaci. Mặc dù chưa có hướng dẫn các thử nghiệm điều trị có tiêu chuẩn để so sánh, trong ống nghiệm C.pneumoniae bị ức chế bởi erythromycin và tetracyclin. Nên điều trị với 2g trong một ngày trong 10 đến 14 ngày đối với cả ba loại.

Mục 10. Các bệnh do virus

68. SINH HỌC CỦA CÁC VIRUS

CẤU TRÚC VÀ PHÂN LOẠI CÁC VIRUS. Một phần tử virus điển hình (*virion*) chứa một lõi acid nucleic hoặc của ADN hoặc của ARN. Có một tính khả biến đáng kể trong cấu trúc và kích cỡ các acid nucleic virus (Bảng 68-1). Các bộ gen có trọng lượng phân tử nhỏ nhất, như các bộ gen của các virus nhỏ (parvoviridae) chẳng hạn, mã hóa ba hoặc bốn protein trong khi các bộ gen lớn hơn, như của các virus phức tạp (poxviridae) chẳng hạn, thì mã hóa hơn 50 protein cấu trúc và enzym. Con số các protein được một bộ gen virus mã hóa có thể lớn hơn cả điều dự đoán dựa trên trọng lượng phân tử của bộ gen vì lý do sự hiện diện của vô số các khung mở để đọc và/hoặc sự hiện diện các vùng acid nucleic chồng lên nhau có thể sao chép được thành nhiều ARN truyền tin (mRNA). Hiện ta có trong tay nhiều dữ kiện sâu rộng về trình tự nucleotit cho một phần hay toàn thể các bộ gen của nhiều virus. Acid nucleic virus được bao bọc bởi một vỏ (capsid) đơn hay kép bằng protein. Acid nucleic virus cộng với vỏ được gọi là *nucleocapsid*. Các vỏ virus được cấu thành bởi nhiều đơn vị phụ nhỏ hơn lặp đi lặp lại (*capsomers*) được sắp xếp thành các cấu trúc đối xứng. Các đơn vị phụ lặp đi lặp lại này tạo thuận lợi cho việc tập hợp các protein virus thành các phần tử virus và giảm bớt lượng thông tin của bộ gen cần để mã hóa các protein cấu trúc. Các lớp vỏ được tạo thành bởi sự tự tập hợp các đơn vị phụ cấu trúc của mình. Hai kiểu cơ bản đối xứng cấu trúc vỏ là kiểu 20 bề mặt phẳng và kiểu xoắn ốc. Một số các virus cỡ lớn nhất (proxvirus) có các kiểu cấu trúc phức tạp hơn. Các retrovirus thể hiện có đối xứng 20 bề mặt phẳng và đối xứng lõi xoắn ốc.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 68-1. Cấu trúc của acid nucleic virus

Họ	Ví dụ	Typ acid nucleic	Kích cỡ bộ gen, Kilobazơ hay các cặp Kilobazơ	Vỏ	Đối xứng capsit
Picornaviridae	virus bại liệt	ss(+)RNA	7.2-8.4	không	I
Caliciviriidae	virus Norwalk	6s(+)RNA	8	không	I
Togaviridae	virus rubella	ss(+)RNA	12	có	I
Flaviviridae	virus sốt vàng	ss(+)RNA	10	có	không rõ
Coronaviridae	coronavirus	ss(+)RNA	16-21	có	H
Rhabdoviridae	virus dại	ss(-)RNA	13-16	có	H
Filoviridae	virus Marburg	ss(-)RNA	13	có	H
Paramyxoviridae	virus sởi	ss(-)RNA	16-20	có	H
Orthomyxovididae	virus cúm	8ss(-)RNA*	14	có	H
Bunyaviridae	virus viêm não California	Các đoạn ss(-) RNA ba vòng	13-21	có	H
Arenaviridae	virus viêm màng đệm-màng não tăng tế bào lympho	Các đoạn ss(-) RNA hai vòng	10-14	có	H
Reoviridae	virus ruột tá	10-12 đoạn dsRNA†	16.27	không	I
Retrovinidae	HIV-1	2 đoạn ss(+) RNA giống nhau	3-9	có	capsit-1 nucleocapsit-H (có thể)
Hepadnavviridae	viêm ganB	dsDNA với các phần ss	3	có	không rõ
Parvoviridae	parvovirus người B-19	ss(+) hoặc (-)DNA	5	không	I
Papovaviridae	virus Nhật bản C	dsDNA	8	không	I
Adenoviridae	virus hạch người	dsDNA	36-38	không	I
Herpesviridae	virus herpes simplex	dsDNA	120-220	có	I
Poxviridae	virus đậu bò	dsDNA với các đuôi khép kín đồng hóa trị	130-180	có	phức hợp

(*) Cúm C=7 đoạn

† Reovirus, orbovirus=10 đoạn; rotavirus=11 đoạn; sốt coloradodotic=12 đoạn.

Ghi chú: ds-dây kép; ss= một dây xoắn; (+)ý nghĩa thông tin; (-): ý nghĩa chống thông tin; I=20 bề mặt phẳng; H=xoắn ốc

Nguồn: FA Murphy trong virus học cơ bản (1986); KL Tyler trong chẩn đoán labô các bệnh nhiễm trùng (1988)

https://tieulun.hopto.org

Các virus có đối xứng vỏ 20 bề mặt phẳng thường theo các nguyên lý cấu tạo vật lý mang tính đặc hiệu của con số toàn bộ các đơn vị phụ cấu trúc cho phép. Acid nucleic trong các virus 20 bề mặt phẳng thì thường nằm trong một dạng đặc và về mặt hình học không phụ thuộc cấu trúc vỏ chung quanh.

Các virus động vật có đối xứng xoắn ốc thì có các bộ gen ARN. Một nét chung của các virus động vật là sự gắn của các đơn vị phụ protein của vỏ theo một cách đều đặn và mang tính chu kỳ cùng với ARN virus. Sự tương tác chặt chẽ này giữa các protein vỏ với acid nucleic là một tương phản rõ nét đối với các tương tác lỏng lẻo trong các virus có đối xứng 20 mặt phẳng và áp đặt các hạn chế khác nhau cho sự tập hợp virus.

Nhiều virus có một lớp vỏ bao quanh nucleocapsid. Vỏ virus được cấu tạo bằng các protein mang tính chất đặc hiệu virus và bằng các lipit và cacbohydrat dẫn chất từ các màng tế bào vật chủ. Các thành phần của tế bào vật chủ được thêm vào khi virus mọc chồi xuyên qua màng nhân tế bào vật chủ, lưới nội bào tương bộ máy Golgi hoặc màng bào tương. Nhiều virus khác nhau sử dụng các typ màng tế bào riêng biệt để mọc chồi. Các yếu tố quyết định tính đặc hiệu này hoàn toàn chưa được biết. Trong một số trường hợp các protein đặc hiệu của vỏ virus có thể bao gồm cả một protein làm khuôn cột (*M protein*) bọc lót mặt trong của vỏ và tiếp giáp với nucleocapsid. Các glycoprotein đặc hiệu của virus chồi ra khỏi mặt ngoài của vỏ (giống như những "cái gai"), và trong một vài trường hợp có thể chứa các vùng không thấm nước, nó bắc cầu giữa hai lớp lipit của vỏ, cũng như các vùng bên trong có thể tiếp xúc với các protein M.

Các protein virus, được gọi là các *protein cấu trúc* hoặc *protein phần tử virus*, có thể tạo thành capsid, có thể là một thành phần quan trọng của các vỏ virus, hoặc có thể kết hợp với acid nucleic virus (*các protein lõi*). Một số các virus chứa các glycoprotein bề mặt làm ngưng kết các hồng cầu (hemagglutinin) bằng cách gắn vào các thụ thể trên bề mặt hồng cầu. Nhiều virus chứa các protein có hoạt tính enzym. Trong nhiều trường hợp, các enzym này cần cho sự tổng hợp ARN thông tin (mRNA) của chiều phân cực thích hợp (+) cho sự dịch mã thành protein hoặc cho sự sao chép bộ gen của virus. Người ta tìm thấy một hoạt tính men polimeraza ARN phụ thuộc ARN trong tất cả các virus ARN có chiều phân cực (-). Các poxvirus chứa một men ARN polimeraza phụ thuộc ADN thường được gọi là *men phiên mã ngược*. Một số virus, kể cả các poxvirus, reovirus, paramyxovirus và các rhabdovirus, có các "enzym trùm lên trên" ("capping enzymes") chúng làm thay đổi các ARN thông tin của virus tại vị trí 5' tận cùng của chúng bằng cách trùm phân tử 7-methylguanosin lên cầu nối 5'-5'-triphotphat. Các enzym làm nhiệm vụ đa - adenyl - hóa đầu mut 3' của các ARN thông tin của virus cũng có thể được mã hóa theo kiểu virus. Các enzym bổ sung được mã hóa theo kiểu virus gồm các men protein kinaza, nucleosid triphotphat photphohydrolaza, endonucleiaza và ARNaza.

Các cách phân loại sớm nhất các virus chỉ dựa trên năng lực của chúng vượt qua các bộ phận lọc có các lỗ kích thước nhỏ. Các phân loại tiếp theo nhấn mạnh các thuộc tính sinh bệnh, khả năng hướng tới các cơ quan đặc hiệu (ví dụ: các virus đường ruột) hoặc các đặc trưng dịch tễ học (ví dụ các virus arbor). Hiện nay, các phân loại virus dựa trên một tổ hợp các yếu tố gen, hóa lý và sinh học. Các yếu tố này bao gồm typ và cấu trúc của acid nucleic của virus, bản chất siêu cấu trúc của phân tử virus gồm kích cỡ, typ đối xứng của capsid, thành phần cấu tạo capsid và có hay không có một vỏ cũng như chiến lược mà virus sử dụng để sao chép bộ gen. Việc dựa vào các tiêu chuẩn hình thái thường có nghĩa là các nghiên cứu chụp hiển vi điện tử cung cấp thông tin đủ để nhận dạng cả gia đình lẫn họ hàng của một virus. Việc phân loại các nhóm lớn virus thành các nhóm nhỏ có thể dựa vào các đặc điểm miễn dịch, tế bào bệnh học, sinh bệnh hoặc dịch tễ học. Việc ứng dụng các kỹ thuật tái tổ hợp ADN sẽ đòi hỏi duyệt xét lại các cách phân loại nói trên dựa vào các mức độ liên hệ gen học.

SỰ SAO CHÉP. Sao chép chỉ quá trình theo đó các virus gây nhiễm cho các tế bào nhạy cảm, tái tạo các protein và chất liệu bộ gen của chúng, rồi tập hợp và phóng thích con nhiễm trùng. Tính đa dạng trong các virus hiểu theo nghĩa cấu trúc và typ chất liệu bộ gen được phản ánh thông qua nhiều chiến lược sao chép. Giai đoạn đầu tiên các tế bào đích bị nhiễm virus khởi sự với quá trình hấp thụ

https://tieulun.hopto.org

các phần tử virus và kết thúc với sự bắt đầu hình thành virus con nhiễm trùng. Thời kỳ này được gọi là *thời kỳ mờ nhạt* , thay đổi từ 1 đến 5 giờ (ví dụ các picornavirus, togavirus, rhabdovirus, orthomyxovirus, virus herpes) tới 8 đến 14 giờ (virus hạch, papovavirus). Trong thời kỳ này, có một tình trạng giảm đáng kể số lượng các virus lây nhiễm, chúng có thể được phục hồi từ các tế bào đã bị phá vỡ.

Hấp phụ thể hiện là một quá trình khởi thủy có tính đảo ngược, bắt nguồn từ những va chạm tình cờ giữa các virus và các tế bào đích. Người ta đã ước lượng chỉ có một trong 10^3 và 10^4 những cuộc va chạm như vậy là đưa tới sự gắn chặt hơn mà thôi. Hiện tượng gắn chặt được tạo thuận lợi nhờ các điều kiện ion và pH thích hợp song phần lớn tùy thuộc nhiệt độ và không cần năng lượng. Hấp phụ virus vào một tế bào đích có thể dính líu tới hiện tượng gắn đặc hiệu các protein virus vào các thụ thể trên bề mặt tế bào (còn gọi là gắn chặt). Cấu trúc phần tử virus đóng vai trò trung gian trong hiện tượng gắn chặt tế bào đã được nhận dạng cho một số các virus. Với các virus có vỏ thì protein điển hình gắn virus là một trong số những "chiếc gai" cắm vào mặt ngoài của vỏ virus như ngưng kết tố hồng cầu tố (HA) của các virus cúm chẳng hạn. Một số các virus có vỏ như virus herpes và ngựa đậu có thể có nhiều typ protein gắn tế bào. Trong các virus không có vỏ, các đa peptit bề mặt, như protein sợi của virus hạch và protein ngưng kết hồng cầutố (σ1) của reovirus chẳng hạn, thường hoạt động như các protein gắn tế bào.

Bản chất đích thực của các thụ thể tế bào đối với các virus động vật chỉ được biết trong một vài trường hợp đặc biệt cho dù chưa biết được thụ thể đặc hiệu song người ta vẫn có khả năng nhận dạng được các "gia đình" hoặc các tầng lớp của các thụ thể virus bằng cách nghiên cứu sự gắn cạnh tranh. Các virus cùng chủng loại, nhưng khác typ huyết thanh, có thể cạnh tranh với cùng một lớp thụ thể (ví dụ các typ huyết thanh 1, 2, 3 của virus bại liệt) hoặc đối với các lớp thụ thể khác nhau (ví dụ rhinovirus ở người typ 2 và 4). Các virus từ các gia đình khác nhau (ví dụ virus cocsackie B_3 và virus hạch 2) cũng có thể cạnh tranh với cùng một lớp thụ thể. Kết quả nghiên cứu hiện tượng gắn của các typ này gợi ra rằng nói chung có tới 10^4 đến 10^6 các vị trí gắn virus (các thụ thể) cho mỗi tế bào.

Một khi hiện tượng gắn đã diễn ra rồi, toàn bộ phần tử virus hoặc một đơn vị cấu trúc phụ chứa bộ gen virus và bất kỳ các men polimenraza virus nào cần cho phiên mã ban đầu của nó đều phải được chuyển đoạn vượt qua màng tương của tế bào. Tốc độ thâm nhập thay đổi tùy theo bản chất của virus, typ các tế bào đã bị nhiễm virus và các yếu tố môi trường như nhiệt độ chẳng hạn. Một số các virus không có vỏ, như virus bại liệt và reovirus chẳng hạn, đều theo một quá trình vùi vào trong tế bào qua vai trò trung gian thụ thể và xuất hiện trong các bọng vùi trong tế bào bên trong bào tương. Các virus không có vỏ khác có thể có khả năng trực tiếp xuyên qua màng bào tương và xuất hiện ở trạng thái tự do trong bào tương mà không chui vào trong các bọng vùi trong tế bào.

Các virus có vỏ cũng sử dụng ít nhất hai chiến lược thâm nhập. Chiến lược thứ nhất được dẫn ra làm thí dụ tiêu biểu liên quan đến virus Rừng Semliki (SFV: Semliki Forest Virus). SFV, một togavirus, gắn vào các thụ thể đặc hiệu bề mặt tế bào rồi thu nạp tại các vị trí riêng biệt trên màng bào tương (các hố có một lớp phủ ngoài) rồi được thâm nhập vào trong bởi hiện tượng vùi vào trong tế bào thông qua vai trò trung gian là thụ thể. Tiếp theo, chúng xuất hiện bên trong các bọng có phủ clathrin ở bên ngoài nằm trong bào tương của tế bào. Sự hợp nhất giữa vỏ virus với màng nội thể khiến nucleocapsid virus được phóng thích vào trong bào tương. Một cơ chế thâm nhập thứ hai của các virus có vỏ diễn ra với các paramyxovirus (ví dụ Sendai). Vỏ virus hợp nhất thẳng với màng tương tế bào và nucleocapsid virus được phóng thích tự do vào trong bào tương.

Tước vỏ là quá trình lấy đi một phần hoặc toàn bộ capsid protein virus trong việc chuẩn bị cho phiên mã và dịch mã của bộ gen virus. Trong nhiều trường hợp, thâm nhập và tước vỏ đều là các bộ phận của một quá trình duy nhất. Một số picornavirus chẳng hạn, dường như có bị thay đổi cấu trúc và tính toàn vẹn của capsid và mất đi một protein nội tại khi chúng được chuyển đoạn vượt qua màng tương. Những hư biến kiến trúc kết hợp với mất protein có thể tạo thuận lợi cho ARN virus thâm nhập vào trong tương bào.

https://tieulun.hopto.org

Các virus không vỏ nào thâm nhập được các endosom (thể nội) như virus hạch chẳng hạn, thì có thể khiến các lysosom và endosom hợp nhất với nhau và capsid của chúng bị các enzym tiêu thể làm rời ra. Trong trường hợp các reovirus, các men proteaza bên trong endosom lần lượt lấy đi các protein của ba lớp ngoài capsid để tạo ra một "phần tử virus phụ" là một quá trình dẫn tới hoạt hóa men phiên mã virus. Quá trình tước vỏ của các poxvirus, như trường hợp virus ngưu đậu chẳng hạn, tước kết dính liu tới sự xuống cấp của lớp áo protein bên ngoài bởi các enzym bên trong endosom và sau đó của "lõi" còn lại, giải phóng ADN virus. Bước này dường như cần cho quá trình tổng hợp một "protein tước vỏ" đặc hiệu virus.

Một số các chiến lược đã được sử dụng cho *phiên mã* các bộ gen virus thành ARN thông tin và *dịch mã* ARN thông tin thành protein. Một cách tiếp cận là các virus phải chứa ARN thông tin đặng được dịch mã thành một chất tiền thân đa-protein lớn rồi được tách ra thành đủ loại các protein phần tử virus. Cách tiếp cận này được sử dụng làm hiển hình bởi các virus như picornavirus và togavirus trong đó acid nucleic thuộc một dạng ARN chiều phân cực (+) có một dây xoắn (ssRNA: Single - stranded RNA) và có chức năng như ARN thông tin. Nó gắn vào các đa thể ribô lớn và được dịch mã đầy đủ (5'--3') để tạo thành một đa-protein lớn độc nhất, rồi được tách ra theo một loạt các bước để tạo ra các protein không mang tính cấu trúc, lõi và capsid. Trong trường hợp cả picornavirus lẫn togavirus thì một men ARN polimeraza được mã hóa kiểu virus tổng hợp một ARN bổ sung bằng cách lấy ARN bộ gen làm mẫu. Đến lượt mình, ARN mới được tổng hợp này lại được dùng làm mẫu cho việc tổng hợp thêm ARN bộ gen. Các ARN mới này của bộ gen có thể được dùng làm các ARN thông tin hoặc làm ARN tiền thân cho các phần tử virus con.

Các virus nào chứa ARN kiểu đường thẳng hoặc từng đoạn nhỏ sẽ tạo ra các ARN thông tin độc nhất vô nhị đối với mỗi protein virus thay vì một phân tử ARN thông tin lớn độc nhất.

Cần có một enzym phiên mã được chứa trong phần tử virus (men virion polimeraza) để tạo ra các ARN thông tin từ ARN của bộ gen. Sự hiện diện của vô số các ARN thông tin giúp cho việc điều hòa khối lượng mỗi protein được tổng hợp. Một vùng duy nhất của ARN bộ gen có thể có vô số các khung làm nhiệm vụ đọc, mỗi khung được phiên mã thành các ARN thông tin duy nhất, đến lượt mình chúng lại được dịch mã thành các protein riêng biệt. ARN một dây xoắn (-) được sao chép thông qua một ARN một dây xoắn (+) làm trung gian rồi lại được dùng làm một mẫu để tổng hợp thêm ARN một dây xoắn (-) của bộ gen.

Các reovirus chứa một men ARN polimeraza tùy thuộc ARN nó phiên mã thành các ARN một dây xoắn (+) từ dây xoắn (-) của mỗi đoạn ARN dây xoắn kép. Các ARN một dây xoắn (+) này được kéo ra từ lõi virus qua các kênh trong gai lõi, và được dùng làm các ARN thông tin để dịch mã thành các protein virus. Men ARN polimeraza của virus cũng tổng hợp các ARN một xoắn (+), đến lượt mình chúng được dùng làm mẫu cho dây xoắn bổ sung (-) trong quá trình sao chép của bộ gen virus. Các reovirus sử dụng một chiến lược sao chép duy nhất ARN một dây xoắn (+) của virus dùng làm một mẫu cho men ADN polimeraza phụ thuộc ARN của phân tử virus (men phiên mã ngược) và các ARN vận tải (tRNA) hàng đầu. Một bản sao ADN một dây xoắn được tạo ra và khởi thủy được bắc cầu hydrogen với ARN một dây xoắn (+) của nó. Một men ribonucleaza được mã hóa theo kiểu virus tiêu hóa ARN một dây xoắn và một dây xoắn ADN bổ sung được tổng hợp. Sau đó ADN dây xoắn kép được chỉnh hợp vào ADN thể nhiễm sắc trong nhân tế bào vật chủ. Sự phiên mã của ADN chỉnh hợp này của virus được đặt dưới sự kiểm soát của các men phiên mã của tế bào vật chủ.

Các virus chứa ADN có khả năng sử dụng các chiến lược tương tự như các chiến lược trong các tế bào có nhân điển hình để sao chép trong thời gian nhiễm trùng làm dung giải. Các papovavirus, virus hạch và virus herpes đều sử dụng các chiến lược trong đó phiên mã ADN virus thành ARN thông tin diễn ra trong nhân của tế bào vật chủ và tùy thuộc các enzym của tế bào vật chủ. Trong trường hợp các papovavirus (ví dụ SV40) thì các protein ban đầu được tạo ra sau khi nhiễm trùng là các *kháng nguyên T* (kháng nguyên u hoặc các *kháng nguyên ban đầu*). Một số các protein kháng nguyên-T dường như tương tác với ADN dây xoắn kép của bộ gen virus bằng cách gắn vào gần vị trí mới phát khởi quá trình

https://tieulun.hopto.org

sao chép ADN. Sự gắn này tạo thuận lợi cho sao chép ADN. Tiếp theo, các ARN thông tin làm nhiệm vụ mã hóa các đa-peptit capsid được phiên mã (các *protein muộn*). Tất cả các ARN thông tin đầu tiên được dẫn chất từ chỉ một trong hai dây xoắn ADN virus mà thôi (được gọi là: dây xoắn E - Early strand), và các ARN thông tin sau là từ dây xoắn kia (được gọi là dây xoắn muộn - L strand). Các virus hạch cũng có các gen sớm và muộn, song chúng đan xen hỗn hợp với nhau dọc theo chiều dài cả hai dây xoắn của ADN virus thay vì trên từng dây riêng biệt.

Trong việc sao chép cả papovavirus lẫn virus hạch, các gen sớm được thấy bản chất làm nhiệm vụ điều hòa trước tiên và thường có cả hai chức năng. Các gen (protein) muộn thì bao gồm các protein cấu trúc. Từng ARN thông tin của cả các protein sớm lẫn muộn đều thường mang tính chất bổ sung cho các đoạn ADN virus phân tán, điều này chỉ ra rằng sự nối bện sâu rộng đã diễn ra đồng thời loại bỏ các vùng xen vào giữa. Trong nhiều trường hợp, các ARN thông tin được tổng hợp do chồng lên nhau các vùng của ADN virus. Kiểu dư thừa này làm giảm lượng ADN cần để mã hóa các protein virus.

Các poxvirus là các virus rắc rối nhất trong số các virus động vật đã biết nên chu trình sao chép của chúng cũng phức tạp tương tự. Tất cả các bước khởi đầu phiên mã và dịch mã đều thấy xuất hiện trong bào tương của tế bào vật chủ, nó đòi hỏi virus phải chứa men ARN polimeraza phụ thuộc ADN của riêng mình để phát khởi phiên mã. Một trong các protein sớm được mã hóa virus có trách nhiệm đối với giai đoạn thứ hai của quá trình tước vỏ khiến ADN virus tiếp cận đầy đủ với phiên mã và sao chép. Sao chép, phiên mã, và muộn hơn, sự tập hợp virus, hết thảy đều diễn ra trong các "xí nghiệp" được virus phát động nằm bên trong bào tương của tế bào vật chủ. Các nhóm protein mang tính đặc hiệu virus liên tiếp nhau có thể được phát hiện trong các tế bào đã bị nhiễm trùng. Các protein sớm bao gồm một số các enzym (ví dụ một ADN polimeraza và một thymidin kinaza), cũng như một số các protein cấu trúc. Khi nhiễm trùng diễn tiến thì quá trình sao chép ADN khởi sự, quá trình tổng hợp các protein sớm không mang tính cấu trúc thì ngưng lại, và bắt đầu quá trình tổng hợp các protein muộn. Có nhiều protein muộn là những protein mang tính cấu trúc; các protein muộn khác gồm các enzym và các protein có thể đóng một vai trò trong tập hợp virus.

Một khi quá trình sao chép bộ gen virus và quá trình tổng hợp các protein virus được hoàn tất rồi, thì sau đó các phần tử virus nguyên vẹn phải được tập hợp lại và được phóng thích khỏi các tế bào vật chủ. Sự tập hợp các virus không có vỏ và nucleocapsid của các virus không có vỏ thường được thấy diễn ra theo một cung cách giống như tinh thể hóa, nó tùy thuộc sự tập hợp các capsome virus.

Trong phần lớn các trường hợp, các phần tử virus không vỏ tích lũy lại bên trong tế bào bị nhiễm và tất cả đều được phóng thích cùng một lúc nếu các tế bào dung giải. Các sự kiện khiến tế bào bị phá vỡ gồm sự ức chế quá trình tổng hợp protein, lipit và các acid nucleic của vật chủ, sự tan rã bộ khung tế bào vật chủ và tình trạng hư biến cấu trúc màng tế bào vật chủ - sự phá vỡ màng tế bào có thể làm tăng tính thấm tế bào và khiến các tiêu thể phóng thích enzym tiêu protein. Sự thể tế bào không còn tái cung cấp đủ các phân tử cơ chất giàu năng lượng đã kìm hãm hoạt động của các bơm chuyển vận ion và gây xáo trộn vận chuyển các chất dinh dưỡng thiết yếu và các sản phẩm dư thừa của tế bào. Các virus có vỏ, trong trường hợp điển hình, được các tế bào bị nhiễm trùng phóng thích bằng cách nhú ra. Quá trình này có thể giết chết tế bào. Trong tất cả mọi trường hợp, các proteien đặc hiệu với virus nằm xen vào trong các màng tế bào vật chủ như thế để cấu trúc lại màng bằng cách chuyển chỗ một số các thành phần protein bình thường của nó. Sau đó các capsid virus có thể gắn vào các phần tử protein là cơ chất đặc hiệu với virus nằm lót bên phía tương bào của các mảng đã bị hư biến này của màng tế bào. Trong trường hợp các virus có vỏ nhỏ nhất, các togavirus, thì capsid gắn vào các vùng bên trong bào tương của các protein virus nằm xen trong màng tế bào vật chủ thay vì các protein cơ chất.

SINH BỆNH HỌC. Các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh là hậu quả tích lũy cả hàng loạt các tương tác giữa virus và vật chủ. Một virus trước hết phải có khả năng xâm nhập được vào vật chủ, sau đó cần một giai đoạn sao chép sơ cấp, tiếp theo là bành trướng tới mô tế bào đích sau chót. Một khi một virus đã tới được các cơ quan đích của nó rồi, thì

https://tieulun.hopto.org

sau đó nó phải gây nhiễm trùng và sao chép thành công trong một số nhạy cảm của các tế bào vật chủ. Kết thúc của bước sau cùng này có thể là một bệnh nhiễm trùng đang tiến triển có thương tổn tế bào hoặc không, có thể là bệnh nhiễm trùng tiềm ẩn, hoặc có thể là nhiễm trùng dai dẳng. Để truyền được virus gây nhiễm trùng sang vật chủ khác thì virus phải tránh được hoặc thắng được đáp ứng miễn dịch của vật chủ và cả các cơ chế phòng vệ khác của vật chủ. Có thể đã diễn ra cả một qui mô sao chép lớn lao trước khi có bất kỳ dấu hiệu hay triệu chứng nào của bệnh có thể phát hiện trên lâm sàng. "Giai đoạn ủ bệnh" này có thể kéo dài từ vài ngày (ví dụ: bệnh cúm), đến nhiều tuần (ví dụ sởi, thủy đậu) tới nhiều tháng (bệnh dại, viêm gan) thậm chí hàng năm (bệnh virus chậm).

Phần lớn các bệnh do virus là do tiếp xúc với các virus từ bên ngoài. Tuy vậy, trong một số trường hợp bệnh phát sinh là do tái hoạt hóa virus nội sinh đã nằm chờ (tiềm ẩn) bên trong các tế bào vật chủ. Ví dụ về các bệnh nhiễm trùng do virus tiềm ẩn gồm có herpes zoster, bệnh viêm não chất trắng nhiều ổ tuần tiến (các papovavirus JC hoặc BK), bệnh herpes môi và bộ phận sinh dục (herpes simplex), và một số typ bệnh nhiễm trùng do virus cự bào (CMV: cytomegalovirus).

Trong đa số các trường hợp, việc truyền các bệnh do virus giữa các thành viên của một dân số vật chủ nhạy cảm (*truyền bệnh theo chiều ngang*). *Truyền bệnh theo chiều dọc*, diễn ra khi thai bị nhiễm virus trong tử cung thông qua virus nằm trong dòng tế bào mầm, virus gây nhiễm trùng rau thai, hoặc virus ở trong đường sinh dục của người mẹ. Virus rubeon, CMV, virus herpes simplex, virus thủy đậu, và virus viêm gan B hết thảy đều có thể gây ra các bệnh nhiễm trùng bẩm sinh truyền theo chiều dọc.

Tuổi và cơ địa gen của vật chủ có thể những nội hàm quan trọng đối với tiên lượng các bệnh nhiễm trùng do virus. Trẻ mới đẻ, chẳng hạn, đặc biệt dễ nhạy cảm với các bệnh nhiễm trùng do virus nặng, phát tán. Ngược lại, nhiều bệnh có ngoại ban, như bại liệt, Epstein-Barr, nếu là thể điển hình thì ở người già nặng hơn ở trẻ em. Trong chuột nhắt, các gen đặc hiệu giúp xác định tính nhạy cảm với một số bệnh nhiễm trùng do virus nào đó. Các gen này có thể tác động thông qua các ảnh hưởng lên hệ miễn dịch, ảnh hưởng đến sản xuất interferon hoặc các thụ thể virus. Tình trạng dinh dưỡng thiếu hụt của vật chủ có thể làm tăng tính nhạy cảm với các bệnh nhiễm trùng như sởi, chẳng hạn, có thể làm suy giảm tính miễn dịch qua trung gian tế bào. Vật chủ cũng có thể ảnh hưởng đến các bệnh nhiễm trung do virus theo các cách còn ít được biết đến. Stress có thể phát khởi viêm môi sinh dục hồi quy do herpes. Luyện tập căng thẳng có thể có một ảnh hưởng xấu đến tiến trình của bệnh bại liệt.

Bệnh nhiễm trùng do virus khởi sự từ lúc *thâm nhập* vào vật chủ, có thể diễn ra theo các con đường khác nhau. Lớp sừng của da vừa là một hàng rào vật lý vừa là một hàng rào sinh học ngăn cản các virus thâm nhập. Một số virus vượt qua hàng rào da theo vết cắn của côn trùng hay súc vật hoặc các cơ cấu cơ học như các kim tiêm chẳng hạn. Các virus truyền qua các côn trùng tiết túc thì trực tiếp được đưa vào dòng máu khi một con ve hay con muỗi hút máu người. Virus bệnh dại, virus herpes simplex và virus giống herpes khỉ (virus B ở khỉ) thâm nhập các mô tế bào sau một vết cắn của súc vật theo dây thần kinh. Việc truyền bệnh do thầy thuốc gây ra cho phép một số lớn các virus thâm nhập cơ thể. Virus viêm gan B, virus cự bào, virus gây thiếu hụt miễn dịch ở người (HIV-1) hết thảy đều có thể hiện diện trong các sản phẩm máu đã bị ô nhiễm đem truyền cho người. Các mảnh ghép giác mạc đã bị nhiễm trùng, các dụng cụ mổ xẻ đã bị nhiễm trùng và các mô tế bào tuyến yên để sản xuất hocmon tăng trưởng cũng được xem là các nguyên nhân gây ra bệnh Creutzfelt-Jakob(*). Tiêm vaccin dùng virus sống giảm hoạt được xem là một nguy cơ khác truyền bệnh do thày thuốc gây ra.

Một số lớn các virus thâm nhập vật chủ bằng cách vượt qua các hàng rào niêm mạc trong các đường hô hấp và tiêu hóa. Nhiễm trùng hô hấp có thể hoặc do hít phải các giọt li ti, các chất chế tiết ở mũi hoặc nước bọt. Thâm nhập qua đường hô hấp hoặc đường tiêu hóa đòi hỏi virus phải vượt qua cả loạt các cơ chế phòng vệ vật chủ ghê gớm. Trong phổi, các cơ chế phòng vệ miễn dịch gồm IgA chế tiết, các tế

(*) *Bệnh Creutzfeldt-Jakob, là một bệnh của hệ thần kinh trung ương do một virus chậm gây ra, mà nét đặc trưng là sa sút trí tuệ tuần tiến và các cơn co giật co cứng cơ, xảy ra ở lứa tuổi trung niên và khó tránh tử vong (ND).*

https://tieulun.hopto.org

bào tiêu diệt tự nhiên (NK: natural killer cells) và các đại thực bào. Các chất ức chế virus, glycoprotein, không đặc hiệu hiện diện trong niêm dịch khí phế quản. Các tế bào biểu mô lông rung hô hấp liên tục đẩy niêm dịch ra ngoài khỏi đường hô hấp dưới. Môi trường acid mạnh của dạ dày làm bất hoạt các virus không bền vững trong môi trường acid chẳng hạn như các rhinovirus. Các muối mật, có trong lòng ruột non có thể phá hủy vỏ lipit của nhiều virus và có thể giải thích sự thể là việc thâm nhập qua đường dạ dày-ruột rất bị giới hạn đối với các virus không vỏ. Các endim tiêu protein và IgA chế tiết góp phần vào các cơ chế phòng vệ chống virus của vật chủ tại đường dạ dày-ruột. Các protein capsid đặc hiệu virus có thể giúp một số virus chống trả với việc tiêu hóa làm tiêu protein trong ruột.

Đối với một số virus đường ruột, muốn vượt qua hàng rào niêm mạc của ruột thì phải qua trung gian một số tế bào đặc biệt phủ lên mảng Peyer có tên gọi các vi tế bào (M: microfold). Các tế bào này, và có lẽ cả các tế bào tương tự trong mô lympho phế quản, dường như là để tạo thuận lợi cho việc chuyển vận một số virus, kể cả reovirus và có thể virus ruột tới sát niêm mạc ruột non.

Việc truyền bệnh hoa liễu vượt qua lớp niêm mạc tiết niệu - sinh dục hay trực tràng được thấy là quan trọng đối với virus herpes simplex typ 2, CMV, virus viêm gan B và HIV-1.

Đối với một số virus, các quá trình thâm nhập, sao chép sơ cấp, và hướng tới mô tế bào đích..., hết thảy đều diễn ra tại cùng một vị trí giải phẫu. Các ví dụ của typ bệnh do virus này gồm các bệnh nhiễm trùng hô hấp trên và dưới do các rhinovirus, ortho- và paramyxovirus; viêm ruột do rotavirus; và các thương tổn da do virus u nhú ở người và virus para vaccinia gây ra. Trong các trường hợp khác, một virus thâm nhập tại một vị trí và sau đó phải lan tới một vùng xa, như hệ thần kinh trung ương, để gây bệnh. Các virus ruột thâm nhập qua đường dạ dày - ruột song phải bành trướng tới hệ thần kinh trung ương để gây ra viêm màng não, viêm não và viêm tủy xám. Virus sởi và virus thủy đậu thâm nhập cơ thể qua đường hô hấp song sau đó bành trướng gây ra bệnh ngoài ra (ngoại ban) và thường dính líu đến các bộ phận trong cơ thể.

Các con đường như: dây thần kinh, đường máu, bạch mạch... tất cả đều được các virus sử dụng để bành trướng tới các mô tế bào đích. Virus dại, virus herpes simplex, virus giống herpes khỉ (khỉ B), virus thủy đậu... đều lan truyền qua các dây thần kinh.

Virus herpes simplex được thấy thâm nhập các dây thần kinh đi qua các thụ thể trước hết nằm gần các đầu tận của khớp thần kinh thay vì trên thân tế bào thần kinh. Virus dại tích tụ tại tâm vận động tận cùng của khớp thần kinh - cơ (NMJ-Neuromascular Joint) và có thể sử dụng thụ thể acetylcholin (AChR) hoặc một cấu trúc rất gần gũi để thâm nhập các trục xa của các nơron vận động. Các virus khác gồm bunyavirus Crosse và togavirus Sindbis cũng tích tụ tại NMJ, mặc dầu các phân tử thụ thể của chúng vẫn chưa nhận dạng được. Virus bệnh dại cũng gây nhiễm cơ và lan truyền qua các dây thần kinh vận động và cảm giác để tới dây tủy sống. Các hiện tượng động học của lan truyền thần kinh đối với bệnh dại, bệnh herpes simplex, và bệnh bại liệt gợi ra chắc chắn rằng các tác nhân này sử dụng các cơ chế nội - nơron dính líu đến sự vận chuyển mau lẹ trong trục thần kinh - tác nhân gây bệnh thần kinh ở cừu, được thấy lan truyền chậm chạp dọc theo các đường dây thần kinh, có thể là một ví dụ về sự chuyển động qua sự vận chuyển chậm chạp của trục thần kinh. Bệnh nhiễm trùng của các tế bào Schwann có thể là một con đường "thần kinh" khác tới hệ thần kinh trung ương. Sự lan truyền theo đường thần kinh có thể có vai trò quan trọng không những chỉ được xem như một con đường tới hệ thần kinh trung ương mà còn đối với cả sự lan truyền bên trong hệ thần kinh trung ương và từ hệ thần kinh trung ương tới ngoại vi nữa.

Con đường khứu giác được xem là một phương cách đặc biệt của sự lan truyền thần kinh. Các con đường thẳng của các tế bào thụ thể khứu giác nằm ngay trên niêm mạc khứu giác. Các tế bào này khớp trực tiếp với các tế bào trong hành khứu bên trong hệ thần kinh trung ương. Trong thực nghiệm cho ngửi hoặc hít các sản phẩm cấy truyền virus dại, virus herpes, virus bại liệt và một số togavirus có thể gây nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương qua ngả đường khứu giác. Con đường này có thể là một cách tới hệ thần kinh trung ương ở người đối với bệnh dại và có lẽ cả đối với các virus khác nữa như trong các hang hốc có chứa một số lớn các virus dại hoặc trong các bệnh nhiễm trùng do sơ xuất tại labô, nơi

https://tieulun.hopto.org

có các chất khí dung có hiệu giá cao. Một con đường lan truyền theo cơ quan khứu giác có thể là một cách lý giải sự định vị virus herpes simplex tại vỏ não vùng trán hố mắt và vùng thái dương giữa trong các trường hợp viêm não do virus herpes simplex gây ra.

Lan truyền qua đường máu là cách lan truyền quan trọng đối với nhiều virus. Thường có một giai đoạn sao chép sơ cấp diễn ra trước nhiễm virus - máu ban đầu và có thể là giai đoạn không có triệu chứng hoặc dẫn tới các tiền triệu. Đối với các virus ruột, sao chép sơ cấp diễn ra trong các mảng Peyer và các mô tế bào lympho quanh hạch hạnh nhân. Sao chép sơ cấp của các virus hô hấp diễn ra trong các tế bào biểu mô hoặc tế bào phế nang và đối với nhiều virus ruột và togavirus thì sao chép lại diễn ra trong cơ xương. Trong một số trường hợp, virus du lịch từ vị trí sao chép ban đầu qua ngả các hạch bạch huyết cấp vùng trước khi thâm nhập dòng máu. Giai đoạn virus - máu ban đầu (*sơ cấp*) thường làm phát tán các virus tới các mô tế bào như lách và gan, chẳng hạn, nơi virus tiếp tục được nhân lên trong các tế bào nhu mô và dẫn tới một giai đoạn nhiễm virus - máu thứ cấp ào ạt hơn. Sự tăng trưởng trong các tế bào nội mô có thể giúp duy trì pha nhiễm virus - máu trong một số bệnh nhiễm trùng do togavirus: sự khuyếch đại nhiễm virus - máu thứ cấp được duy trì đòi hỏi virus phải tránh sự thanh lọc do các tế bào liên võng nội mô thực hiện.

Virus lan truyền qua đường máu có thể đi lại tự do hoặc kết hợp với các nhân tế bào. Virus viêm gan B, các picornavirus và các togavirus, tất cả đều đi lại tự do bên trong huyết tương; virus gây bệnh sốt do Tic Colorado và virus gây sốt ở thung lũng Rift thấy kết hợp với các hồng cầu; EB virus, CMV, rubeôn, và HIV là những virus có kết hợp với tế bào lympho hoặc tế bào đơn nhân.

Trong một số các trường hợp, các virus sử dụng các con đường lan truyền khác nhau tại các giai đoạn khác nhau trong chu trình nhiễm trùng - virus thủy đậu phát tán tới da qua đường máu để gây ra chứng "thủy đậu". Sau đó, virus lan truyền hướng tâm dọc theo các dây thần kinh từ da tới các nơron nằm trong hạch rễ vùng lưng rồi ẩn náu tại đó. Sự tái hoạt hóa khiến virus lan truyền theo hướng ly tâm xuống các dây thần kinh cảm giác ra tới ngoài da và gây ra các "mụn nhỏ". Sự lan truyền virus theo đường dây thần kinh đại để có thể lý giải những đợt nhiễm trùng hồi quy ở mồm và bộ phận sinh dục do virus herpes simplex gây ra. Virus bại liệt được xem là một ví dụ về một virus có khả năng lan truyền cả theo đường máu lẫn đường thần kinh. Con đường máu, nói chung, được chấp nhận như con đường sơ cấp tới hệ thần kinh trung ương, mặc dầu virus có thể lan truyền tới hệ thần kinh trung ương qua ngả các dây thần kinh tự chủ trong ruột: sự chuyển vận qua trục thần kinh cũng có thể đóng một vai trò trong sự lan truyền virus bại liệt bên trong hệ thần kinh trung ương. Một khi một virus đã lan truyền từ vị trí sao chép đầu tiên của nó tới một cơ quan đích rồi, nó phải gây bệnh cho một quần thể tế bào nhạy cảm. Điều này đòi hỏi phải có sự tương tác giữa các cấu trúc đặc hiệu của virus (*các protein gắn của virus*) với các thụ thể virus trên các tế bào. Các tác nhân tăng cường của mô tế bào đặc hiệu được mã hóa virus có thể một phần đóng vai trò trung gian khiến virus gây thương tổn cho các quần thể tế bào đặc hiệu. Bệnh nhiễm trùng làm dung giải cũng đòi hỏi tất cả các bước tiếp theo trong chu trình sao chép virus phải được hoàn tất.

CÁC YẾU TỐ VẬT CHỦ

Đáp ứng kháng thể. Phần lớn các virus là những kháng nguyên tốt kích thích đáp ứng miễn dịch vì lý do chúng chứa một số lớn các protein lạ, mỗi protein lại có thể chứa vô số các vị trí kháng nguyên. Ngoài ra, mặc dầu khối lượng chất liệu kháng nguyên virus lúc đầu có thể hoàn toàn nhỏ, song có sự khuyếch đại lượng kháng nguyên này nhờ quá trình sao chép của virus. Có một ít trong số các kháng thể đóng một vai trò có ý nghĩa trong việc bảo vệ vật chủ chống lại nhiễm trùng, và trong một số trường hợp chính bản thân chúng lại dính líu tới quá trình sinh bệnh.

Tính sinh miễn dịch của các virus tùy thuộc bản chất bản thân virus và tùy thuộc các yếu tố vật chủ. Các tác nhân virus chậm gây ra bệnh ngủ rũ (Kuru) và bệnh Creutzfeld-Jakob dường như không gây ra bất cứ một đáp ứng miễn dịch nào có thể phát hiện được ở vật chủ. Con đường nhiễm trùng do virus cũng có thể đóng một vai trò trong tính miễn dịch. Trong nhiễm trùng cúm thực nghiệm, đưa virus vào tĩnh mạch có khả năng tạo ra miễn dịch nhiều hơn

https://tieulun.hopto.org

là tiêm virus vào màng bụng, và tiêm màng bụng thì hơn tiêm dưới da.

Các kháng thể nào bảo vệ vật chủ bằng cáchh hủy hoại tính gây nhiễm trùng của virus thì được gọi là kháng thể vô hiệu hóa (Nab: netralizing antibodies). Các Nab thường trực chỉ các epitope hiện diện trên các protein virus nằm trên bề mặt của phần tử virus. Hiện tượng Nab gắn với virus nói chung là một phản ứng có thể hồi phục được. Tính gây nhiễm trùng của virus có thể bị giảm vì lý do Nab ngăn cản sự gắn, sự thâm nhập hoặc tước vỏ của virus; hoặc tăng cường quá trình opsonin-hóa virus và quá trình thực bào tiếp theo đó. Trong trường hợp virus bại liệt, hiện tượng gắn của Nab được thấy là tạo ra sự sắp xếp lại diện mạo của capsid lớp ngoài virus nó ngăn chặn hiện tượng tước vỏ chứ không ngăn chặn hiện tượng gắn của virus.

Bổ thể. Các virus có thể phát khởi sự hoạt hóa cả các con đường thay thế lẫn những con đường cổ điển của sự hoạt hóa bổ thể nếu không có đáp ứng kháng thể. Các thành phần bổ thể được hoạt hóa (ví dụ C3b) có thể tác động như các opsonin làm tăng cường hiện tượng thực bào của virus. Hoạt hóa con đường bổ thể thay thế, kết hợp với kháng thể, có thể làm dung giải các virus có vỏ hoặc các tế bào đã bị nhiễm virus. Mặc dầu hệ bổ thể đóng một vai trò trong việc bảo vệ chống nhiễm trùng virus ở súc vật, song các tình trạng thiếu hụt bổ thể ở người, trong trường hợp điển hình, không thấy làm tăng tần số mức nghiêm trọng của các bệnh do virus.

Tính miễn dịch qua trung gian tế bào. Các tế bào bị nhiễm virus có thể bị dung giải bởi các tế bào lympho và các tế bào khác thông qua các con đường phụ thuộc kháng thể và không phụ thuộc kháng thể. Các tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) là các tế bào lympho lớn có hạt gắn vào các tế bào đích đã bị nhiễm virus và sau đó chế tiết ra các phân tử gây độc tế bào chứa các túi hạt bắt màu xanh. Hoạt tính NK gia tăng bởi các interferons và có thể bởi một số glycoprotein virus mà không cần có kháng thể. Tính gây độc tế bào của NK tạo ra một trong các cơ chế phòng vệ sớm nhất của vật chủ chống lại nhiễm trùng do virus (hoạt tính đỉnh điểm vào các ngày 2 và 3) và diễn ra trước khi xuất hiện kháng thể (7 ngày), các tế bào lympho T gây độc tế bào (CTL), và typ tăng mẫn cảm chậm (DTH). Các tế bào NK được hoạt hóa đã được nhận dạng trong các bệnh nhiễm trùng do virus ở người do các virus CMV, EBV, sởi và quai bị gây ra. Sự dung giải phụ thuộc kháng thể của các tế bào đã bị nhiễm virus có thể diễn ra qua ngả tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) hoặc qua ngả các CTL không phụ thuộc kháng thể. Trong các phản ứng ADCC, kháng thể đặc hiệu với virus gắn vào các kháng nguyên nằm trên một tế bào đã bị nhiễm virus tương tác với các thụ thể Fc đối với IgG trên bề mặt các tế bào dạng limpho bào chuyên biệt Các tế bào (K) "tiêu diệt". Việc gắn IgG với thụ thể Fc hoạt hóa tế bào K và giết chế tế bào mục tiêu. Các đại thực bào, các tế bào lympho, và các tế bào đa nhân trung tính (PMN) cũng có các thụ thể Fc và cũng có thể tham gia ADCC.

Sự dung giải các tế bào đã bị nhiễm virus qua vai trò trung gian là các CTL trong trường hợp điển hình chỉ giới hạn ở kháng nguyên hòa hợp tổ chức loại I, mặc dầu người ta có mô tả các ví dụ về các CTL giới hạn loại II. Các CTL phải được hoạt hóa bởi kháng nguyên được trình diện bởi các đại thực bào hoặc các tế bào trình diện kháng nguyên khác (APC). Người ta đã làm sáng tỏ bản chất các epitope đặc hiệu bộ lộ trên bề mặt các tế bào bị nhiễm virus được các CTL nhận dạng đối với một số virus, như virus cúm chẳng hạn.

Ngược lại với tính đặc hiệu của các kháng thể làm nhiệm vụ vô hiệu hóa mà trong trường hợp điển hình, nhận dạng được các epitope trên các protein bề mặt virus còn nguyên vẹn, các CTL nhận dạng được các đoạn protein dẫn chất vừa từ bề mặt virus lẫn các protein bên trong. Các con đường theo đó các peptit này tác động được thấy trên bề mặt các tế bào đã bị nhiễm virus, và tương tác với các kháng nguyên MHC còn đang được khẩn trương nghiên cứu.

Các interferon. Các bạch cầu sản xuất ra hơn một tá interferon alpha ("bạch cầu") chia sẻ chừng 70 phần trăm sự tương đồng trình tự acid amin. Các interferon beta ("tế bào xơ non") do các tế bào xơ non và các tế bào biểu mô sản xuất ra và có tính tương đồng tới 30 phần trăm đối với interferon alpha.

Cả interferon alpha lẫn beta đều ổn định trong môi trường acid (pH=2) và tương đối kháng lại nhiệt.

https://tieulun.hopto.org

Interferon γ) "miễn dịch", do cả các tế bào lympho T được mẫn cảm và không mẫn cảm tạo ra, có các thuốc tính lý hóa khác nhau và các tác nhân cảm ứng khác nhau và sử dụng một thụ thể tế bào khác các interferon alpha và beta. Các gen mã hóa các interferon nằm trên các thể nhiễm sắc số 9 của người (α và β), 2(β), 5(β) và 12(γ).

Các interferon có thể được cảm ứng bởi các virus có hoạt tính lẫn không hoạt tính, bởi ARN có dây xoắn kép, và bởi một số các thành phần khác nữa. Lượng interferon được tạo ra có thể thay đổi tùy các virus khác nhau. Hết thảy các interferon đều có hoạt tính đặc hiệu cực kỳ cao và nói chung có hoạt tính mạnh nhất trong các tế bào của các chủng loại trong đó chúng đã được cảm ứng (đặc hiệu chủng loại) đại để vì lý do có sự biến thiên trong bản chất của thụ thể interferon. Sự sản xuất interferon được thấy có dính líu tới một sự suy giảm các gen tế bào được cảm ứng bởi sự hiện diện của acid nucleic virus trong tương bào của tế bào vật chủ. Điều này dẫn tới sự sản xuất mau lẹ các ARN thông tin cho interferon và cho sự tổng hợp interferon tiếp theo đó.

Interferon mới được sản xuất được phóng thích vào khoang ngoài tế bào rồi sau đó gắn vào một thụ thể đặc hiệu nằm trên các tế bào kề đó. Gen mã hóa thụ thể glycoprotein đối với interferon (α) và (β) được thấy là nằm trên thể nhiễm sắc. Việc gắn interferon vào thụ thể này gây ra đủ loại các sự kiện phức tạp sau đó. Một men protein kinaza được tổng hợp có chức năng photphoryl-hóa một yếu tố phát khởi tổng hợp protein ngăn chặn sự tạo thành phức hợp phát khởi và do vậy ngăn chặn quá trình tổng hợp protein virus. Một men 2,5 oligoiso adenylat syntheza được cảm ứng sẽ sản xuất ra 2,5 oligo adenylat và đến lượt mình, nó hoạt hóa một enzym endonucleaza tế bào (RNaseL) làm hóa giáng ARN truyền tin của virus. Các phản ứng của men methyltranferaza bị ngăn chặn, nó làm giảm phản ứng methyl-hóa của ARN thông tin và do vậy ngăn chặn quá trình tổng hợp protein virus. Ngoài các phản ứng này ra, còn có những thay đổi trong các kháng nguyên bề mặt của tế bào mục tiêu khiến sự biểu hiện các kháng nguyên hòa hợp tổ chức cả loại I lẫn loại II đều được tăng cường. Các interferon còn làm tăng cường hoạt tính của các tế bào NK, các tế bào CTL và các tế bào dính líu đến các phản ứng ADCC. Tầm quan trọng tương đối của mỗi hoạt tính trong số này trong việc tạo ra tình trạng chống virus được cảm ứng bởi interferon chưa được xác lập.

Miễn dịch bệnh lý cảm ứng do virus. Các virus có thể tổ hợp với các kháng thể đặc hiệu virus để tạo ra các phức hợp miễn dịch lưu hành có thể dính líu tới miễn dịch bệnh sinh. Kích thích virus các tế bào limpho B có thể dẫn tới việc sản xuất ra các kháng thể đa dòng đối với các kháng nguyên không có liên hệ gì tới virus gây cảm ứng cả. Các virus cũng có thể cảm ứng các kháng thể có phản ứng chéo đối với các cấu trúc vật chủ bình thường có chứa các vùng kháng nguyên tương tự như các cấu trúc của virus (*sự giống hệt phân tử*). Các typ tự kháng thể này cũng có thể kích thích sự thành hình phức tạp miễn dịch. Các phức hợp kháng thể này có thể bị mắc kẹt trong các màng đáy tại đủ loại các vị trí kể cả da, thận, đám rối màng mạch và các thành mạch máu. Các phức hợp kháng thể này gây thương tổn mô tế bào bằng cách thu hút và hoạt hóa đủ loại các chất trung gian gây viêm.

Các tự kháng thể do nhiễm trùng virus sản xuất ra cũng có thể trực tiếp gây thương tổn mô tế bào. Các tự - kháng thể chống tế bào lympho, tiểu cầu, cơ nhẵn, các sợi trung gian, các globulin miễn dịch và chất protein cơ bản của myêlin thường là xuất hiện tạm thời và hiệu giá thấp. Các tự kháng thể này có lẽ đã bắt nguồn từ đủ loại các cơ chế gồm: (1) sáp nhập các kháng nguyên vật chủ vào trong các cấu trúc virus hoặc thay đổi các kháng nguyên vật chủ do cảm ứng virus; (2) các thay đổi do cảm ứng virus trong các hệ điều hòa miễn dịch, (3) tính phản ứng chéo giữa các kháng nguyên virus với các cấu trúc tế bào bình thường của vật chủ (sự giống hệt phân tử), và (4) mọi ra các kháng thể typ vô căn chúng kích thích các thụ thể của tế bào vật chủ.

DỊCH TỄ HỌC. Dịch tễ học virus bao gồm việc nghiên cứu các nguyên nhân, sự phân bố, tần số, các phương thức truyền bệnh và sự lan truyền các bệnh virus. Việc liệt kê chính xác tỷ lệ mới mắc và tình trạng phổ biến của các bệnh do virus là một phương diện quan trọng của dịch tễ học. *Số mới mắc* (incidence) có thể được định nghĩa là con số các ca mới của một bệnh nào đó xuất hiện trong một khoảng thời gian nhất định, còn *số hiện mắc*

https://tieulun.hopto.org

(prevalence) là tổng số các trường hợp, thường thì người ta hay dùng *tỷ lệ mới mắc* và *tỷ lệ hiện mắc*, có được bằng cách chia con số mới mắc hay con số hiện mắc cho tổng số dân cư có nguy cơ. Các thuật ngữ như "bệnh dịch" hay "bùng nổ" là có tính quy ước và chỉ có nghĩa là một con số các trường hợp một bệnh nào đó lớn hơn mong đợi đã xảy ra trong quần thể nào đó, một vùng địa lý hay một giai đoạn nào đó.

Sự xuất hiện một bệnh cấp tính nào đó do virus chỉ ra rằng một vật chủ đã bị nhiễm trùng đã tiếp xúc với một cá nhân có nguy cơ trong các điều kiện thuận lợi cho một tác nhân virus đặc biệt nào đó truyền bệnh. Khoảng thời gian giữa sự tiếp xúc với một virus và sự xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh được gọi là "giai đoạn ủ bệnh", và có thể xê dịch từ vài ngày (ví dụ bệnh cúm) tới hàng năm (các bệnh do virus chậm). Nhiễm trùng do virus không phải bao giờ cũng bộc lộ thành bệnh công khai về mặt lâm sàng. Tỷ lệ những người bị nhiễm virus xuất hiện bệnh công khai là từ 100 phần trăm (ví dụ: bệnh dại, bệnh sởi) tới 0 phần trăm (papovirus BK, JC). Trong phần lớn các trường hợp bệnh xuất hiện thành triệu chứng thì ở trẻ em không phổ biến bằng người lớn (ví dụ: bệnh nhiễm virus EB, tăng bạch cầu đơn nhân, bệnh bại liệt, viêm gan virus A).

Sự truyền bệnh của một virus từ một vật chủ bị nhiễm sang một người có nguy cơ có thể diễn ra theo nhiều dạng. Truyền bệnh từ người sang người có thể xảy ra từ một người ốm cấp diễn từ một người lành mang mầm bệnh mạn tính hoặc từ mẹ sang thai nhi. Cách thức lan truyền có thể do ngửi khí dung, lây theo đường phân - miệng, do tiếp xúc tình dục hoặc truyền trực tiếp theo các kim tiêm hay các chế phẩm máu đã bị nhiễm virus.

Việc truyền bệnh bằng đường hô hấp thường xảy ra khi ho hoặc hắt hơi. Mỗi lần hắt hơi có thể làm bắn ra tới 2 triệu phần tử khí dung, và một lần ho tới 90.000. Số phận các phần tử này tùy thuộc cả các điều kiện môi trường chung quanh (ví dụ: độ ẩm, tốc độ gió) lẫn kích cỡ của phần tử. Các phần tử nhỏ ở lại trong không khí lâu hơn và có thể thoát khỏi tác dụng lọc của mũi khiến các phần tử có đường kính lớn hơn 6μm bị kẹt lại. Con số các phần tử virus có trong không khí có thể thay đổi đối với các chủng khác nhau của cùng một virus.

Đối với phần lớn các virus, người ta không rõ là cần bao nhiêu phần tử virus để phát khởi một bệnh nhiễm trùng hô hấp. Với virus cúm A, virus hạch hoặc virus coxsackie A21, thì chỉ 10 phần tử là đủ. Hít phải không khí không phải là con đường duy nhất lan truyền bệnh hô hấp. Virus EB là ví dụ điển hình lây qua nước bọt lúc hôn. Con đường lan truyền chủ yếu các rhinovirus, gây bệnh cảm mạo, là từ bàn tay sang mắt, mũi hoặc miệng - chu trình này có thể bị phá vỡ bằng cách rửa tay.

Lan truyền theo đường dạ dày - ruột diễn ra nếu virus theo phân gây ô nhiễm thức ăn hoặc nước uống và sau đó bị người có nguy cơ ăn phải ("lan truyền từ phân sang miệng"). Các bàn tay dính phân, vì vệ sinh cá nhân tồi, lại là một con đường khác nữa lây các bệnh do virus đường ruột. Tỷ lệ cao các bệnh nhiễm trùng do virus ruột ở trẻ em tại các nhà trẻ hay các bệnh viện chăm sóc những trẻ chậm khôn phản ánh sự khó khăn trong việc giữ gìn vệ sinh tại các cơ sở này.

Trong nhiều typ bệnh do virus, vectơ truyền bệnh là một côn trùng hay một con vật đã bị nhiễm: trong bệnh sốt Dengue, có một chu trình liên tục giữa người và muỗi bị nhiễm virus. Virus Dengue sinh sản trong ruột của muỗi *Aedes aegypti*, lan ra các tuyến nước bọt của nó rồi truyền sang người mỗi khi muỗi đốt hút máu người. Người đã bị nhiễm virus có một hiệu giá cao nhiều virus - máu đủ truyền bệnh cho một con muỗi, còn chưa bị nhiễm, lúc hút máu người. Trong các bệnh khác do virus arbor thì con người là một "vật chủ ngõ cụt" là vì mức nhiễm virus - máu ở những người nhiễm trùng không đủ để truyền bệnh cho một nhóm mới các vectơ côn trùng. Các ví dụ về typ chu trình này có thể tìm thấy ở các togavirus, như các virus bệnh viêm não miền đông, miền tây và viêm não Thành Louis. Các ổ chứa là động vật bình thường đối với các virus arbor gồm các loài chim nhỏ và các loài động vật có vú. Ngựa, giống người, thường là một "vật chủ - ngõ cụt", mặc dầu trong viêm não ngựa Vênêzuêla, loài ngựa có thể là một ổ chứa virus.

Một số các bệnh nhiễm trùng truyền bệnh do loài tiết túc không cần một vật chủ là động vật có xương sống bị nhiễm virus máu. Virus có thể được truyền theo cách qua buồng trứng cho con của con hay muỗi đã nhiễm virus hoặc bằng cách giao hợp giữa con muỗi đực và con muỗi cái: truyền qua buồng trứng có thể giúp các virus tiết túc sống qua các tháng mùa đông.

https://tieulun.hopto.org

Các bệnh nhiễm trùng do động vật truyền sang người minh họa một cơ chế khác của việc truyền bệnh. Trong trường hợp bệnh dại, truyền bệnh là do vết cắn của một con vật đã bị nhiễm. Nhiều bệnh nhiễm trùng ở người xảy ra khi con người tiếp xúc với các chất bài tiết (phân, nước tiểu, nước bọt) của các con vật gặm nhấm đã bị nhiễm virus. Các ví dụ gồm các bệnh nhiễm trùng do arenavirus và các bệnh sốt xuất huyết với bệnh thận do các bunyavirus gây ra.

Các tác nhân có khuyết tật, như các parvo virus liên quan đến hạch ở người (AAHP: adeno - associated human parvo viruses) và viêm gan virus D cần có nhiễm trùng song song với một virus "hỗ trợ". Nhiễm trùng do virus D tùy thuộc nhiễm trùng trùng hợp với virus viêm gan B (HBV) và không xuất hiện nếu không có nó. Nhiều chi tiết dịch tễ học của các virus này còn cần được làm sáng tỏ. Các parvovirus ở người liên quan đến hạch không thấy làm thay đổi đáng kể bệnh chỉ đơn thuần do virus hạch hỗ trợ gây ra mà thôi. Ngược lại, nhiễm trùng đồng thời với HBV và các kháng nguyên delta (D) thường gây ra viêm gan tối cấp.

CHẨN ĐOÁN CÁC BỆNH DO VIRUS

Chẩn đoán chính xác một cách có lý một số bệnh do virus, như sởi chẳng hạn, có thể chỉ dựa trên bệnh cảnh lâm sàng là đủ. Trong một số trường hợp khác, cách tốt nhất dựa trên lâm sàng là nhận dạng một nhóm các virus chắc là gây ra một số bệnh đặc biệt nào đó. Chẩn đoán dứt khoát hơn thường là điều cần thiết vì lý do hiện nay trong tay ta chỉ có sẵn một số thuốc virus có tác dụng với một số typ virus nào đó thôi. Chẩn đoán dứt khoát đòi hỏi phải phân lập được virus trong các con vật hoặc trong môi trường mô tế bào, phải nhận dạng được virus hoặc phát hiện các kháng thể đặc hiệu virus, hoặc các acid nucleic virus trong các mô tế bào hoặc các dịch trong cơ thể, hoặc có được các thông tin về các đáp ứng huyết thanh học đặc hiệu. Người thầy thuốc phải đảm bảo lấy được các mẫu phẩm thích hợp cho các thử nghiệm chẩn đoán trong một giai đoạn thích hợp của bệnh, đảm bảo các mẫu phẩm được chuyển nhanh chóng tới các labô chẩn đoán có kèm các thông tin lâm sàng cần thiết.

Trong trường hợp bệnh ỉa chảy hay bệnh dạ dày - ruột có nghi nguyên nhân do virus, thì việc ưu tiên phải là lấy một mẫu phân tươi để phân lập virus. Trong các bệnh của hệ hô hấp, gồm viêm họng, viêm thanh quản, viêm tiểu phế quản và viêm phổi thì *hút* dịch mũi họng hoặc khí quản là kỹ thuật tốt nhất để lấy mẫu phẩm. *Ngoáy* mũi họng hoặc hầu bằng tăm bông thì không tốt bằng. Nếu thương tổn là một ban có túi nước, thì cách tối ưu là dùng kim hút dịch trong túi nước đó. Nếu thương tổn là một chấm xuất huyết hay một ban dát sần thì tiến hành cả hút mũi họng lẫn lấy mẫu phân. Ở những người mắc các bệnh hệ thần kinh trung ương nghi do nguyên nhân virus, gồm viêm màng não, viêm não, viêm tủy và hội chứng Guillain - Barré thì phải hút dịch mũi họng đồng thời lấy mẫu phẩm phân và dịch não tủy. Một mẫu nước tiểu có thể là hữu ích nếu nghi nhiễm trùng do CMV, sởi, quai bị hoặc papovavirus. Các mẫu máu có thể là cần để phát hiện một số virus arbor, virus herpes và LCM. Nước bọt đã được dùng để phát hiện các virus dại và quai bị. Một mẫu sinh thiết não thường là cần để có chẩn đoán dứt khoát viêm não do herpes simplex, bệnh não chất trắng nhiều ổ tuần tiến, bệnh viêm toàn bộ não xơ hóa bán cấp (SSPE), bệnh viêm não toàn bộ do rubeôn tuần tiến, và các bệnh do virus chậm như bệnh Creutzfeldt - Jakob chẳng hạn.

Các mẫu phẩm dùng tăm bông ngoáy ở mũi họng hoặc trực tràng phải được bảo quản trong một môi trường thích hợp trước khi chuyển tới phòng labô. Nói chung thì môi trường này gồm vài mililit dung dịch mặn đẳng trương trung tính đã cho thêm vào đó một lượng nhỏ protein huyết thanh súc vật. Phải cho thêm kháng sinh để ngăn chặn các vi khuẩn đã nhiễm vào các mẫu phẩm. Có thể được bảo quản trong một phích đá, nếu dự kiến phải để lâu. Theo nguyên tắc thì các mẫu phẩm phải được nuôi cấy trong các hệ môi trường thích hợp ngay khi đưa tới labô virus học. Việc bảo quản an toàn trong 48 giờ thường có thể thực hiện được bằng tủ lạnh $4^{o}C$, và lâu hơn nữa phải để ở $-70^{o}C$. Nhiều virus nhanh chóng mất đi tính gây nhiễm trùng nếu để đông lạnh rồi làm tan giá nhiều lần.

Việc phân lập virus từ các mẫu phẩm lâm sàng được thực hiện trong các môi trường tế bào, các trứng được phôi hóa và các con vật như chuột còn bú chẳng hạn. Các kỹ thuật nuôi cấy tế bào liên quan đến việc sử dụng các nuôi cấy tế bào sơ cấp được chế tạo từ các con vật vừa mới bị giết xong (ví dụ các tế bào thận khỉ); các dòng tế bào lưỡng bội ở người như các tế bào xơnọn của phôi WI-38; và các dòng tế bào (dị - lưỡng bội) liên tục như HeLa, HEp-2, BHK-21 và Vero. Một số các virus phát

https://tieulun.hopto.org

triển trên một số dòng tế bào nào đó mạnh hơn một số khác. Trong phân lập virus cúm, người ta thường dùng khoang ối hoặc khoang noãn hoàng của các trứng phôi hóa của gà. Nuôi cấy trong màng bụng và trong não chuột nhắt mới đẻ có thể là cần thiết để phân lập các virus Coxsackie A và có thể giúp thêm phân lập nhiều virus arbor, virus dại, các arenavirus và các orbivirus. Chuột nhắt trưởng thành hoặc chuột lang có thể được dùng để phân lập virus LCM. Nhận dạng tác nhân gây ra các bệnh virus chậm như Kuru và bệnh Creutzfeldt - Jakob có thể cần nuôi cấy vào não các loài linh trưởng cấp cao như loài tinh tinh chẳng hạn. Cần các kỹ thuật phân lập đặc biệt dùng mô tế bào não để nhận dạng virus sởi trong các trường hợp bệnh não xơ hóa tuần tiến bán cấp (SSPE), hoặc virus rubeôn ở những người mắc bệnh viêm toàn não rubeôn tuần tiến.

Một khi đã thực hiện nuôi cấy tế bào rồi, các mẫu phẩm được quan sát để nhận ra các kiểu hiệu quả bệnh học tế bào (CPE: cytopathic effect) riêng biệt. Các virus như HSV và nhiều virus ruột chẳng hạn có thể có kết quả CPE sớm, trong khi có thể cần tới nhiều tuần lễ thậm chí phải nuôi cấy bổ sung phát hiện được CPE do CMV, các virus rubeôn và một số các virus hạch. Người ta quan sát các tế bào nuôi cấy để xem hiện tượng dung giải và hốc hóa tế bào. Sự hiện diện của hợp bào gợi ra các virus HSV, RSV, sởi hoặc quai bị. Cự bào được thấy trong HSV, virus thủy đậu và CMV. Muốn phát hiện các thể vùi thì cần nhuộm Giemsa hoặc các kỹ thuật nhuộm khác. Nhuộm các tế bào nuôi cấy bằng kỹ thuật hóa miễn dịch tế bào để phát hiện các kháng nguyên virus dùng các kháng thể đặc hiệu kháng virus gắn men hoặc huỳnh quang có thể giúp phát hiện và nhận dạng nhiều virus. Một số các virus tạo ra CPE không đáng kể hoặc không thể phát hiện được. Các Orthovirus và paramyxovirus (cúm, cúm, sởi, quai bị) có thể phát hiện được dựa vào khả năng các môi trường nuôi cấy đã nhiễm virus hấp phụ một số hồng cầu (hiện tượng hấp phụ hồng cầu-Hemadsorption). Nhiễm trùng do virus rubeôn có thể phát hiện được dựa vào khả năng các nuôi cấy đã nhiễm virus ngăn chặn hiện tượng CPE do nhiễm trùng gây ra bằng một thử thách virus lần thứ hai.

Nhận dạng các phần tử hoặc các kháng nguyên virus trong các mẫu phẩm mô tế bào là một phương pháp quan trọng khác chẩn đoán virus. Có thể tiến hành nhuộm Wright hoặc Giemsa theo phương pháp Tzanck mẫu phẩm cạo trên da từ đáy các túi nước để giúp nhận dạng HSV hoặc VZV. Các kỹ thuật tương tự có thể giúp nhận dạng các tế bào nhiễm CMV trong cặn nước tiểu hoặc các tế bào nhiễm virus sởi cạo từ một Koplik. Trong một số trường hợp, quan sát các mẫu phẩm được chuẩn bị thích hợp bằng kính hiển vi điện tử (EM) có giá trị chẩn đoán, sẽ thấy virus với mật độ cao. Một kỹ thuật đặc biệt tập trung virus trong các mẫu phẩm bằng cách hấp phụ thừa dịch và muối trên một bề mặt Agaroza có thể cho phép phát hiện tới 10^4 các phần tử trong 1ml (kỹ thuật giả sao chép). EM dễ dàng phân biệt giữa virus ngưu đậu với virus thủy đậu trong dịch của các túi nước không bắt màu acid photphotangstic, và có thể là cực kỳ hữu ích trong nhận dạng các virus da như virus u nhú ở người chẳng hạn, virus ort(*) và bệnh u mềm biểu mô (lây). Việc dùng kháng huyết thanh đặc hiệu làm ngưng tập virus trong các mẫu phẩm đã được xử lý giúp EM phát hiện các sotavirus, virus viêm gan A, và tác nhân Norwalk. Quan sát bằng kính hiển vi điện tử các mẫu phẩm sinh thiết não có thể giúp nhận dạng viêm não do virus herpes simplex, PML và SSPE.

Phát hiện các kháng nguyên đặc hiệu virus được thực hiện bằng các kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch - hóa học - tế bào. Các kỹ thuật này đặc biệt có giá trị trong chẩn đoán bệnh dại, nhiễm herpes simplex, PML và SSPE trong các mẫu sinh thiết não; chẩn đoán viêm kết mạc herpes dựa vào mẫu phẩm cào trên giác mạc; HSV, VZV và các bệnh nhiễm trung ngưu đậu dựa vào mẫu phẩm cào từ các túi nước; các bệnh nhiễm trùng cúm, cúm và RSV dựa vào dịch hút mũi họng; viêm gan B bằng mẫu phẩm sinh thiết gan; và nhiễm trùng sốt Tic Colorado do virus bằng các cục máu đông. Các kháng nguyên virus có thể được phát hiện trong các mẫu phẩm mô tế bào này dùng các kháng thể đặc hiệu virus cặp đôi trực tiếp hay gián tiếp với Fluorescein isothiocynat (FITC) hoặc các enzym gồm men peroxidaza của ngựa(**) (HRP), photphataza kiềm (AP) và glucoza oxidaza (GO). Các kỹ thuật kháng thể gắn men có ưu điểm làm tăng độ nhạy, giữ lâu các mẫu phẩm nhuộm và dễ phát hiện bằng hiển vi quang học. Kết hợp một

(*). Virus orf, một loại poxvirus, gây bệnh viêm da có mụn nước ở cừu có thể lây sang người (ND).

(**). Horseradish Peroxidase.

https://tieulun.hopto.org

kháng thể gắn biotin với FITC gắn avidin hoặc các enzym có triển vọng cải thiện được các kỹ thuật miễn dịch hóa học tế bào. Các kỹ thuật miễn dịch phóng xạ và miễn dịch trong đó kháng thể virus gắn vào một giá đỡ đặc (ELISA) được dùng để phát hiện các kháng nguyên virus, đã tỏ ra hữu ích trong chẩn đoán virus viêm gan A và B, rotavirus, và các bệnh nhiễm trùng do virus hạch.

Nếu phát hiện một hiệu giá kháng thể tăng gấp bốn lần trở lên đối với một tác nhân virus đặc hiệu trong một mẫu huyết thanh kép của một người bệnh ở giai đoạn cấp diễn và giai đoạn lại sức (3 hoặc 4 tuần sau) thì thường có thể được xem là một bệnh nhiễm trùng cấp tính. Một mẫu huyết thanh duy nhất thì hãn hữu mới có giá trị chẩn đoán bệnh virus. Một hiệu giá kháng thể cao đối với một tác nhân virus hiếm gặp trên một người có biểu hiện lâm sàng điển hình hoặc một kiểu đặc biệt các hiệu giá kháng thể đối với các kháng nguyên virus typ đặc hiệu có thể là bằng chứng được xem là một bệnh nhiễm trùng cấp tính. Máu để xét nghiệm huyết thanh học phải được bảo quản trong các ống nghiệm có thuốc chống đông và để cho máu đông. Phải tách hẳn huyết thanh ra và giữ trong tủ lạnh, rồi thử nghiệm thường quy với một số typ kháng thể khác nhau gồm kháng thể trung hòa (N) cố định bổ thể (CF) và ức chế ngưng kết hồng cầu (H). Tiến trình cho các đáp ứng kháng thể này và tính nhạy cảm và tính đặc hiệu của chúng khác nhau rất xa.

Giới hạn phân tích endim của các bộ gen các virus ADN (ví dụ HSV, VZV, CMV) và lấy dấu ngón tay Oligonucleotid của các bộ gen ribonucleaza T_1 được tách ra của các virus ARN (ví dụ: các virus cúm, dengue, đường ruột) có giá trị trong nghiên cứu dịch tễ học và xác định nguồn gốc của một số typ virus được phân lập. Kỹ thuật lai giống tại chỗ và phản ứng chuỗi men polymenraza có thể cho phép phát hiện thậm chí những bản sao độc nhất của các bộ gen virus trong các mẫu mô tế bào hoặc các tế bào lấy ra từ các dịch cơ thể.

DỰ PHÒNG CÁC BỆNH DO VIRUS

Các vaccin. Các vaccin đang có trong tay hiện nay dùng virus bất hoạt, virus giảm hoạt hoặc các đơn vị phụ virus để tạo ra miễn dịch chủ động. Ta đang có các vaccin formalin - hoặc β-propioluctone bất hoạt đối với bệnh dại, cúm, và bại liệt. Các chủng được dùng trong vaccin tổng thể virus cúm bất hoạt đã được đặc hiệu hóa từng năm bởi Cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc (FDA). Vaccin thì gồm các chủng phân lập tự nhiên của virus cúm bất hoạt và các chủng thích hợp được thiết kế trong labô có chứa các gen hemagglutinin và men neuraminidaza của các virus cúm đang lưu hành. Có tới 60 đến 80 phần trăm những người được miễn dịch cho thấy có giảm tần số hoặc mức nghiêm trọng của các bệnh cúm. Hội chứng Guillain-Barré xảy ra trong 1 trên 100.000 người được tiêm vaccin cúm lợn vào năm 1976 tới 1977 song lại không thấy xảy ra với các chế phẩm vaccin cúm sau đó. Vaccin bại liệt chết được dùng ở Thụy Điển, Phần Lan và Hà Lan, và được dùng phối hợp với vaccin sống ở Đan Mạch, nhưng đã được thay bằng vaccin Sabin sống uống tại Hoa Kỳ, ngoại trừ không được dùng cho những người thiếu hụt miễn dịch.

Các vaccin virus bất hoạt có các ưu điểm và nhược điểm so với các vaccin sống. Do thiếu các virus sống nên việc gây miễn dịch không có nhiễm trùng chủ động. Là vì không có virus sống nên không phục hồi khả năng gây bệnh, mặc dầu các vaccin sản xuất không đúng quy cách có thể chứa virus có độc lực hoặc các virus tạp nhiễm (ví dụ SV40, virus tăng bạch cầu ở chim). Tính miễn dịch hữu hiệu tại chỗ không phát triển, thành thử những người được tiêm vaccin vẫn có thể truyền virus sang cộng đồng. Trong các trường hợp hiếm hoi (sởi, RSV), các vaccin bất hoạt đã tạo ra các đáp ứng miễn dịch không điển hình có khả năng ngừa những bệnh nhiễm trùng tự nhiên tiếp theo đó.

Các vaccin virus giảm hoạt hiện đang được sử dụng đã được sản xuất hoặc từ các virus giảm hoạt xuất hiện tự nhiên (ví dụ virus bại liệt typ 2 chủng 712) hoặc từ các virus sau một loạt các lần chuyển sang các tế bào nuôi cấy mô hoặc các trứng phôi hóa. Các virus đã chọn lọc như vậy có các đột biến nếu đem so sánh với các typ hoang dại là cha mẹ chúng. Chẳng hạn, chủng vaccin bại liệt typ 1 khác thế hệ trước trong 21 acid amin. Trên một số vaccin, con số đột biến lớn nhất nằm trong các gen mã hóa các protein bề mặt virus, chẳng hạn như VP1 (bại liệt) hoặc V3 (sốt vàng). Tuy vậy, trong trường hợp chủng vaccin bại liệt typ 1, các đột biến có trách nhiệm làm giảm hoạt được thấy là phân bố qua suốt bộ gen virus. Trong các trường hợp khác (ví dụ quai bị) thì người ta lại chưa nhận dạng được một dấu tích rõ ràng đối với chủng virus vaccin.

Tiếp theo việc gây miễn dịch bằng vaccin bại liệt

https://tieulun.hopto.org

Sabin uống, thì người uống vaccin bài xuất virus có thể truyền bệnh cho những người khác trong cộng đồng. Trong các trường hợp hiếm hoi, các virus bị bài xuất ra được thấy có độc lực mạnh hơn chủng vaccin và có thể giải thích một số ca bại liệt hiếm hoi do tiếp xúc gần gũi với những người uống vaccin.

Sự hồi phục trở lại độc lực bởi chủng vaccin virus cũng có thể gây ra bại liệt ở những người đã uống vaccin. Chừng 1 trên 10 triệu người uống vaccin thấy xuất hiện bại liệt và có 3 trường hợp bại liệt trong 10 triệu lần tiếp xúc của những người uống vaccin với hộ gia đình và cộng đồng. Các nguy cơ này là nhỏ nhoi và có thể đã bị cường điệu và thực ra là những ca trùng hợp cũng như có kết hợp nguyên nhân. Trong một số ít cơ sở, nơi tiếp xúc với bại liệt xảy ra ở lứa tuổi rất nhỏ thì nên phối hợp dùng vaccin bất hoạt (virus đã chết) với vaccin giảm hoạt. Có thể tiêm đồng thời các vaccin sống giảm hoạt sởi, quai bị và rubeôn (MMR) mà không hề mất đi khả năng miễn dịch nào (> 90 phần trăm). Trong số những người chỉ tiêm vaccin sởi không thôi (chủng Schwarz) thì 10 tới 30 phần trăm có các phản ứng nhẹ trên lâm sàng và hiếm có các ca viêm não. Không rõ những ca viêm não xảy ra rất hiếm hoi ở những người tiêm vaccin sởi có liên quan gì đến virus vaccin không. Ngược lại, bằng cách ngăn ngừa sởi tự nhiên vaccin sởi đã làm giảm đáng kể tỷ lệ bệnh SSPE. Chủng Jeryl Lynn B giảm hoạt được dùng trong vaccin quai bị virus sống. Các tác dụng bất lợi hiếm thấy và gồm các phản ứng dị ứng cũng như các biến chứng của hệ thần kinh trung ương. Chủng vaccin rubeôn được dùng nhiều nhất (RA 27/3) được giảm hoạt bằng cách chuyển nhiều lần qua dòng W1-38 của các tế bào xơ non lưỡng bội ở người. Các biến chứng đáng kể nhất là đau khớp nhất thời và ít thấy viêm khớp.

Một loại vaccin sống giảm hoạt phòng bệnh sốt vàng đã được sản xuất dùng virus được chuyển sang phôi gà. Trong số những người tiêm trong da, 95 phần trăm xuất hiện một đáp ứng miễn dịch. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng xuất hiện chưa tới một trong một triệu ca.

Một cách tiếp cận mới với việc dùng vaccin được minh họa bởi virus hạch. Trong trường hợp này các chủng virus vaccin sống (4, 7) là các virus giảm hoạt, song con đường dùng vaccin (qua đường uống các viên có bọc tá dược) đã gây ra một bệnh nhiễm trùng không triệu chứng có tạo ra miễn dịch sau đó: Virus uống không tới được đường hô hấp song lại gây ra một nhiễm trùng đường ruột kích thích một đáp ứng miễn dịch chống lại các bệnh nhiễm trùng hô hấp do virus hạch gây ra.

Có hai vaccin sử dụng các đơn vị phụ virus thay vì toàn bộ virus tạo được miễn dịch. Vaccin cúm thuộc loại này gồm các glycoprotein vỏ tinh chế, và độc lực không bằng vaccin virus toàn phần song tính kháng nguyên cũng kém. Vaccin viêm gan B dùng một kháng nguyên xử lý bằng formalin như một tác nhân sinh miễn dịch. Các phần tử protein tinh chế từ ADN virus đơn dòng hóa đã được dùng trong chế tạo vaccin viêm gan B có thể sử dụng được trong một vaccin herpes. Các Đa peptit tổng hợp tương đồng ứng với nhiều vị trí kháng nguyên trên các protein cấu trúc virus có thể có giá trị hoặc như các vaccin hoặc như những "ngòi nổ" tạo ra một đáp ứng miễn dịch sơ cấp và cần một mũi tiêm tiếp theo.

LIỆU PHÁP CHỐNG VIRUS. Globulin miễn dịch. Trong liệu pháp chống virus, vai trò các globulin miễn dịch chiết ra từ nhiều kho huyết tương có giá trị giới hạn. Các hiệu giá kháng thể đối với các virus đặc hiệu trong các kho gama globulin khác nhau hơn kém nhau tới 10 lần. Tiêm bắp globulin miễn dịch vào lúc tiếp xúc với virus viêm gan A có thể dự phòng được nhiễm trùng hoặc làm giảm được tính nghiêm trọng của bệnh. Một kết quả tương tự đã được thông báo với nhiễm trùng sởi và có lẽ cả với viêm gan B nữa.

Các globulin miễn dịch đặc hiệu được sản xuất từ huyết tương có hiệu giá kháng thể cao chống các virus đặc hiệu. Nội trong 72 giờ sau khi nhiễm virus thủy đậu thì tiêm globulin miễn dịch này có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm nhẹ bệnh nhiễm trùng đó. Một liệu pháp như vậy là hữu ích đối với những người vốn có tổn hại về miễn dịch, các phụ nữ có thai, các trẻ còn bú mà người mẹ đã mắc thủy đậu, và những trẻ sơ sinh mà người mẹ vốn không được miễn dịch lại đang mắc thủy đậu. Globulin miễn dịch viêm gan B được dùng trong việc dự phòng nhiễm trùng cho những người tiếp xúc với các dụng cụ có nhiễm HBsAg (ví dụ kim tiêm) hoặc những trẻ còn bú tiếp xúc với người mẹ bị viêm gan B. Globulin miễn dịch bệnh dại là một bộ phận chỉnh hợp trong kế hoạch phòng bệnh dại sau khi tiếp xúc. Hiện cũng có các globulin miễn dịch khác nhưng không được sử dụng rộng rãi.

Liệu pháp hóa dược chống virus. Xem chương sau.

https://tieulun.hopto.org

69. HÓA TRỊ LIỆU CHỐNG VIRUS

MỞ ĐẦU. Việc sử dụng các hợp chất hóa dược để điều trị và dự phòng các bệnh virus là một lĩnh vực tương đối mới trong phạm vi các bệnh nhiễm trùng, nhất là nếu so sánh với kinh nghiệm dùng các kháng sinh chống vi khuẩn hơn 40 năm trước đây. Các nguyên lý chỉ đạo việc dùng các thuốc chống virus đã được mô hình hóa sau khi dùng các kháng sinh chữa thành công các bệnh nhiễm khuẩn, như được phác họa trong chương 68. Tuy vậy, việc ứng dụng các nguyên lý này vào trị liệu và dự phòng bằng thuốc chống virus vẫn đặt ra một số vấn đề riêng biệt.

Trước hết, các thuốc chống virus phải có một tính chọn lọc cao độ vì lý do các thuộc tính sinh học của các virus. Các vi khuẩn sinh sản ngoài tế bào và có những nét riêng về chuyển hóa và cấu trúc khác hẳn các tế bào loài có vú. Tuy vậy, các virus phải nhân lên bên trong tế bào và thường sử dụng các enzym của tế bào vật chủ, các đại phân tử và các bào quan để tổng hợp các phần tử virus. Do vậy, các thuốc chống virus muốn được an toàn và có hiệu lực thì phải có khả năng phân biệt cao độ hiệu năng giữa các chức năng tế bào với các chức năng đặc hiệu virus. Các chất nào ức chế sinh sản virus mà thiếu tính chọn lọc này thì hẳn có độc tính quá mạnh nếu dùng trong lâm sàng.

Thứ hai, vì lý do bản chất sự sao chép virus, nên việc lượng giá tính nhạy cảm in vivo của các virus được phân lập với các thuốc chống virus phải được thực hiện trong một hệ môi trường nuôi cấy phức hợp có chứa cả các tế bào sống (ví dụ môi trường nuôi cấy mô tế bào). Các kết quả rút ra từ các hệ thử nghiệm như vậy sẽ thay đổi rất nhiều tùy theo typ tế bào nuôi cấy được sử dụng và tùy theo các điều kiện thực nghiệm nữa. Ngoài ra, mối quan hệ chính xác giữa tính nhạy cảm in vivo của một virus phân lập với hiệu quả của trị liệu chống virus vẫn chưa được sáng tỏ.

Thứ ba, thông tin về dược động học các thuốc chống virus nhất là tại nhiều cơ sở điều trị bị hạn chế, đặc biệt nếu so sánh với các kháng sinh. Đối với các thuốc như acyclovir chẳng hạn, thì ta có nhiều dữ kiện chi tiết về dược động học, còn một số khác như rimantadine thì lại tương đối ít có thông tin. Các xét nghiệm để xác định nồng độ các thuốc chống virus, nhất là các nửa phần có hoạt tính bên trong các tế bào thì không được cung cấp rộng rãi. Ít có các chỉ dẫn điều chỉnh liều lượng nhằm phát huy tối đa hoạt tính chống virus và giảm độc tính tới mức tối thiểu.

Thứ tư, rõ ràng là các hệ phòng vệ phức tạp cao độ của vật chủ giữ các vai trò mấu chốt trong tiến trình các bệnh nhiễm trùng do virus. Tính miễn dịch có tồn tại trước đó hay không, năng lực tạo ra các đáp ứng miễn dịch thể dịch và/hoặc qua trung gian tế bào là những yếu tố đặc biệt quan trọng quyết định tiên lượng các bệnh nhiễm trùng do virus. Chẳng hạn, "tình trạng ngăn chặn miễn dịch" sâu sắc có thể đưa tới các bệnh nhiễm trùng trong đó sự sinh sản virus diễn ra dai dẳng và việc ức chế sự sinh sản như vậy bằng các thuốc chống virus có thể là đặc biệt hữu ích. Mặt khác, nếu các cơ chế phòng vệ vật chủ bị suy giảm nặng nề, như trong các trường hợp ghép tủy xương, thì liệu pháp chống virus có thể tương đối vô hiệu. Tình trạng các cơ chế phòng vệ vật chủ và các tương tác của chúng với các thuốc chống virus cần được cứu xét khi sử dụng và lượng giá các thuốc chống virus.

Sau cùng, cũng như với các kháng sinh chống các vi khuẩn, việc sử dụng tối ưu các thuốc trị virus đòi hỏi phải có chẩn đoán đặc hiệu và đúng lúc. Với một vài bệnh nhiễm trùng do virus, như virus herpes chẳng hạn, thì các biểu hiện lâm sàng mang tính đặc trưng đến độ chỉ cần chẩn đoán lâm sàng không thôi là đủ. Với các bệnh nhiễm trùng khác do virus cúm A chẳng hạn, thì có thể sử dụng thông tin dịch tễ học (ví dụ các vụ dịch lan rộng trong cộng đồng) để làm cơ sở chẩn đoán với một độ chính xác cao. Tuy vậy, với phần lớn các bệnh nhiễm trùng do virus, kể cả viêm não do herpes, nhiễm trùng do virus cự bào, và viêm dạ dày ruột cấp diễn do virus thì chẩn đoán chỉ dựa vào lâm sàng không thôi không chắc chắn. Với các bệnh nhiễm trùng như vậy, các kỹ thuật chẩn đoán mau lẹ, không gây chảy máu là rất cần thiết và đang có nỗ lực to lớn mở rộng việc triển khai các test đó.

Dẫu có những sự phức tạp nói trên, hiệu lực của nhiều thuốc trị virus đã được xác minh rõ ràng trong

https://tieulun.hopto.org

nhiều công trình nghiên cứu nghiêm túc và có kiểm soát. Các thuốc hiện đang được sử dụng hoặc chắc sẽ được đưa vào sử dụng trong lâm sàng trong một tương lai gần và được bàn tới dưới đây và được tóm tắt trong bảng 69-1.

Bảng 69-1. Các thuốc chữa và phòng bệnh do virus

Bệnh nhiễm trùng	Thuốc chống virus	Cách dùng	Liều lượng	Lời bàn
Cúm A (dự phòng)	Amantadine	Uống	Người lớn: 200mg/ngày lúc có nguy cơ	Cần dùng trong thời gian đang có dịch. Phải giảm liều trong suy thận và ở người có tuổi
	hoặc		Trẻ em ≤ 9 tuổi: 4,4-8,8mg/kg/ngày không quá 150mg/ngày	Có thể cho uống cùng với vaccin
	Rimantadine	Uống	Như trên	Chưa được Cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc cấp giấy phép - Có thể dung nạp tốt hơn amantadine
Cúm A (điều trị)	Amantadine	Uống	Như trên, trong 5-7 ngày	Cả Amantadine lẫn rimantadine đều có hiệu lực trong bệnh cúm không biến chứng. Cả hai loại thuốc đều chưa có bằng chứng có hiệu lực trong cúm biến chứng (ví dụ viêm phổi)
	hoặc			
	Rimantadine	Uống	Như trên, trong 5-7 ngày	Đang được nghiên cứu để điều trị cúm biến chứng có kiểm soát dùng thuốc vỏ
Virus hợp bào hô hấp	Ribavirin	Khí dung	Dùng liên tục bằng khí dung các phần tử nhỏ đóng ống 20mg/ml trong 3-6 ngày	Dùng điều trị trẻ còn bú và trẻ em nhập viện mắc bệnh viêm phổi và viêm tiểu phế quản do RSV
Viêm não do herpes simplex	Acyclovir hoặc	Tĩnh mạch (TM)	10mg/kg 8 giờ/lần trong 10 ngày	Acyclovir là thuốc ưu tiên cho bệnh này để so sánh với Vidarabin. Sẽ đạt được kết quả tối ưu nếu dùng sớm
	Vidarabin	TM	15mg/kg/ngày truyền nhỏ giọt liên tục trong 12 giờ trong 10ngày	

https://tieulun.hopto.org

Bệnh do herpes simplex ở trẻ sơ sinh	Vidarabine hoặc	TM	30mg/kg/ngày truyền chậm trong 12 giờ/ ngày, trong 10 ngày	Vidarabin làm giảm tử vong song bệnh nặng vẫn có phổ biến. Hiện nay đang thực nghiệm lâm sàng so sánh với acyclovir
	Acyclovir	TM	10mg/kg mỗi 8giờ/ lần trong 10 ngày	
Bệnh do herpes simplex đường sinh dục: sơ nhiễm	Acyclovir	TM	5mg/kg 8giờ/lần trong 5-10 ngày	Nên dùng đường TM nếu bệnh đủ nặng cần vào viện, hoặc nếu có biến chứng thần kinh
		Uống	200mg, 5lần/ngày trong 10 ngày	Thường cho uống nếu bệnh nhân không cần nằm viện. Phải đảm bảo bù nước đủ.
		tại chỗ	Thuốc mỡ 5%, bôi 4-6lần/ngày trong 7-10 ngày	Được thay thế rộng rãi bằng đường uống
Bệnh do herpes simplex đường sinh dục: nhiễm trùng hồi quy (điều trị)	Acyclovir	Uống	200mg, 5lần/ngày, trong 5 ngày	Hiệu quả lâm sàng còn khiêm tốn, tốt hơn nếu dùng sớm. Không ảnh hưởng đến các tỷ lệ tái phát
Bệnh do herpes simplex sinh dục: các đợt hồi quy (ngăn chặn)	Acyclovir	Uống	200mg, 3lần/ngày, dùng tới 6 tháng	Chỉ nên dùng liệu pháp ngăn chặn cho những người bệnh có nhiều đợt hồi quy, ít nhất 6-10 lần mỗi năm. Đôi khi có thể xảy ra hiện tượng "chọc thủng", virus có thể lan truyền nhưng không có triệu chứng
Bệnh herpes simplex ở da-niêm mạc ở những người bệnh bị tổn hại miễn dịch (điều trị)	Acyclovir	TM	250mg/m^2 mỗi 8 giờ một lần trong 7 ngày	Tiêm tĩnh mạch hoặc cho uống là tùy thuộc mức độ nặng nhẹ của bệnh và nếu bệnh nhân uống được
	hoặc	Uống	200mg 5 lần/ngày trong 10 ngày	
		Tại chỗ	Thuốc mỡ 5%; bôi 4-6 lần/ngày trong 7 ngày cho đến khi lành	Uống hay tiêm TM đã thay thế liệu pháp tại chỗ trừ phi các thương tổn nhỏ, dễ tiếp cận
	Vidarabin	TM	10mg/kg/ngày trong 7 ngày truyền nhỏ giọt trong 12 giờ	Hiệu lực đã được chứng minh trong các bệnh nhiễm HSV-1 và ở những người bệnh trên 40 tuổi. Có vẻ kém công dụng so với Acyclovir trong tình trạng này

https://tieulun.hopto.org

Bệnh do herpes simplex ở da-niêm mạc ở những người bệnh có tổn hại miễn dịch (dự phòng các đợt hồi quy trong các thời kỳ miễn dịch bị ức chế nghiêm trọng)	Acyclovir	Uống	200mg, 4 lần trong ngày	Acyclovir được dùng trong các giai đoạn được xem là miễn dịch đang bị ức chế, ví dụ dùng thuốc chống ung thư, sau khi ghép phủ tạng, sau khi ngừng trị liệu thì thương tổn lại tái phát
		TM	5mg/kg cứ mỗi 12 giờ một lần	
Viêm kết mạc do herpes simplex	Trifluorothymidine hoặc	Tại chỗ	Một giọt dung dịch tra mắt 0,1% cứ 2 giờ một lần lúc thức (tối đa 9 giọt trong ngày)	Việc điều trị phải đặt dưới sự kiểm soát của một thầy thuốc nhãn khoa
	Vidarabine	tại chỗ	0,5 trong mảnh gạc thấm thuốc mỡ tra mắt 0,5%, 5 lần trong ngày	Như trên
Bệnh thủy đậu ở người bệnh có tổn hại miễn dịch	Acyclovir	TM	500mg/m^2 cứ 8 giờ một lần trong 7 ngày	Đã tiến hành nghiên cứu so sánh acyclovir với vidarabine trong điều trị thủy đậu. Các nghiên cứu dùng thuốc vờ cho thấy hiệu lực của cả hai thuốc giống nhau đối với thủy đậu
	hoặc			
	Vidarabine	TM	10mg/kg/ngày truyền nhỏ giọt trong 12 giờ, trong 5 ngày	
Bệnh do herpes zoster ở người bệnh tổn hại miễn dịch	Acyclovir	TM	500mg/m^2 cứ 8 giờ một lần trong 7 ngày	Hiệu lực của acyclovir và vidarabine đã được xác định đối với zoster tại chỗ, nhất là nếu điều trị sớm bằng acyclovir thì hiệu lực tốt hơn. Hiệu quả của cả hai thứ thuốc đối với zoster lan tỏa đang được nghiên cứu. Đang nghiên cứu dùng acyclovir uống (4g/ngày) trong herpes zoster ở người bệnh có tổn hại miễn dịch và người bệnh có miễn dịch "bình thường"
	hoặc			
	Vidarabine	TM	10mg/kg/ngày tiêm chậm trong 12 giờ, trong 5 ngày	

https://tieulun.hopto.org

Bệnh mắt do herpes zoster	Acyclovir	Uống	600mg uống 5 lần trong ngày, trong 10 ngày	Làm giảm các biến chứng như viêm màng tiếp hợp và viêm màng bồ đào
Các bệnh nhiễm trùng do virus cự bào	Ganciclovir	TM	5mg/kg, 2 lần mỗi ngày, trong 14-21 ngày sau đó 5mg/kg mỗi ngày, liều duy trì	Thuốc đang được nghiên cứu chữa AIDS. Có thể có hiệu lực trong viêm mũi, viêm ruột kết, "các hội chứng suy mòn" do CMV- có thể kém hiệu lực trong viêm phổi do CMV
Bệnh nhiễm virus gây thiếu hụt miễn dịch ở người (HIV)	Zidovudine	Uống	200mg uống 4giờ/lần	Được phép điều trị cho bệnh nhân AIDS và ARC có CD4 dưới 200/microlit. Có tác dụng tốt giảm tử vong và giảm mắc bệnh sau 1 năm điều trị. Hiệu lực của liều thấp và hiệu quả đối với người bệnh ARC giai đoạn đầu hoặc nhiễm trùng HIV chưa có triệu chứng đang được nghiên cứu

AMANTADINE VÀ RIMANTADINE

Amantadine (1-adamanamine hydroclorua) và chế phẩm gần gũi với nó, rimantadine (α-methyl-1-adamantanemethylamine hydroclorua) là các amin đối xứng sơ cấp có hoạt tính chống virus có giới hạn đối với các virus cúm A. Chúng kìm hãm sự sao chép của virus cúm A tại một giai đoạn không đặc hiệu sau khi virus bám vào tế bào; có lẽ thông qua tương tác với protein M2 của virus cúm A. Trong nhiều hệ thực nghiệm, rimantadine có hoạt tính mạnh (gấp hai tới bốn lần amantadine) chống lại các chủng virus cúm A phân lập.

Amantadine và rimantadine đã được chứng minh là có hiệu lực phòng ngừa bệnh cúm A trong các công trình nghiên cứu quy mô rộng ở người lớn trẻ tuổi và trong một phạm vi hẹp hơn ở các trẻ em và người có tuổi. Trong các nghiên cứu này, tỷ lệ thành công là 55 đến 80 phần trăm trong dự phòng bệnh giống cúm đã được ghi nhận, thậm chí có các tỷ lệ cao hơn đã được báo cáo khi tính đến các tỷ lệ tấn công do virus đặc hiệu. Amantadine và rimantadine cũng được chứng minh là có tác dụng trong điều trị bệnh cúm A, trong các nghiên cứu thực hiện trước hết ở người lớn, và trong phạm vi hẹp hơn, ở trẻ em. Dùng thuốc này nội trong 24 đến 72 giờ sau khi bệnh khởi phát đã làm giảm thời gian tồn tại các dấu hiệu và các triệu chứng tới gần 50 phần trăm nếu so sánh với nhóm chứng dùng thuốc vờ (placebo). Tác dụng đối với các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh đã được chứng minh là ưu việt hơn so với nhóm thường được dùng các thuốc giảm đau và hạ nhiệt. Chỉ có những báo cáo mang tính giai thoại mới nói đến hiệu lực của amantadine hoặc rimantadine trong dự phòng hoặc điều trị các biến chứng của bệnh cúm (ví dụ viêm phổi).

Amantadine và rimantadine hiện chỉ có sẵn ở dạng uống và thường được dùng với một liều 200mg/ngày với người lớn, một hoặc hai lần trong ngày. Mặc dầu cấu trúc thì giống nhau nhưng các đặc tính dược động học của hai thứ thuốc này lại khác nhau. Amantadine không bị chuyển hóa và được bài xuất hầu như hoàn toàn qua thận, với thời gian bán hủy 12 đến 17 giờ và các nồng độ đỉnh điểm trong huyết tương là 0,4mcg/mL. Rimantadine được chuyển hóa triệt để thành các dẫn chất hydroxyl-hóa và có thời gian bán hủy 30 giờ. Chỉ có 30 phần trăm liều uống là được tìm thấy trong nước tiểu. Các nồng độ đỉnh điểm trong huyết tương của rimantadine xấp xỉ bằng nửa amantadine, song rimantadine được tập trung trong các chất chế tiết hô hấp nhiều hơn

https://tieulun.hopto.org

amantadine. Để phòng bệnh thì phải dùng các thuốc này hàng ngày trong thời kỳ có nguy cơ (ví dụ thời gian lây bệnh). Để điều trị, amantadine và rimantadine thường được dùng 5 đến 7 ngày.

Mặc dầu các thuốc này nói chung không gây phản ứng gì song có 5 tới 10 phần trăm số người dùng cảm thấy có các phản ứng phụ nhẹ ở hệ thần kinh trung ương, chủ yếu là chóng mặt, lo hãi, mất ngủ và khó tập trung tư tưởng. Các phản ứng phụ này sẽ nhanh chóng được phục hồi nếu ngừng thuốc. Với một liều 200mg/ngày, rimantadine dùng dễ chịu hơn amantadine, và trong một nghiên cứu rộng rãi ở người lớn thì các phản ứng phụ ở người dùng rimantadine không nhiều hơn so với nhóm chứng. Các cơn co giật và tình trạng suy tim thấy tồi hơn đã được báo cáo ở những người dùng amantadine nhưng chưa giải thích được nguyên nhân. Amantadine đã được cấp giấy phép sử dụng để điều trị và dự phòng bệnh cúm A tại Hoa Kỳ, còn rimantadine vẫn ở trong thời kỳ thực nghiệm. Vì lý do tính hiệu lực và không có độc tính nên rimantadine có thể là có ưu điểm đặc biệt dùng cho dự phòng dài hạn hoặc để điều trị bệnh cúm cho những người dễ bị nhiễm độc ở hệ thần kinh trung ương, như những người cao tuổi chẳng hạn. Nếu dùng amantadine cho nhóm người này thì nên dùng liều 100mg/ngày.

RIBAVIRIN. Ribavirin là một nucleosid tổng hợp tương tự có tác dụng ức chế một phạm vi rộng các virus ARN và ADN. Cơ chế tác dụng của Ribavirin chưa được xác định đầy đủ và có thể khác nhau đối với các nhóm virus khác nhau. Ribavirin-5'-monophotphat ngăn cản quá trình hoán chuyển inosine-5'-monophotphat thành xanthosine-5'-monophotphat và ngăn cản quá trình tổng hợp các nucleosid guanine và cả quá trình tổng hợp ARN và ADN nữa. Ribavirin - 5'-monophotphat cũng ức chế quá trình tổng hợp ARN đặc hiệu trong một số hệ virus. Trong các nghiên cứu chứng minh hiệu lực của ribavirin, người ta dùng hợp chất này dưới dạng khí dung phần tử nhỏ. Thuốc đã được dùng điều trị nhiễm trùng do virus hợp bào (RSV) ở trẻ còn bú, và trong chừng mực ít hơn, các bệnh nhiễm trùng cản cúm ở trẻ lớn và nhiễm trùng cúm A và B ở người lớn. Trong nhiễm RSV ở trẻ còn bú, dùng khí dung ribavirin liên tục 3 đến 6 ngày đã nhanh chóng làm lui bệnh, làm mất các dấu hiệu đường hô hấp dưới và khử bão hòa oxy động mạch có so sánh với nhóm chứng. Dùng ribavirn trong các bệnh nhiễm trùng nặng do RSV ở người lớn thì kết quả không rõ. Ribavirin uống không có hiệu quả trong điều trị các bệnh nhiễm trùng do virus cúm A. Hiện nay, ribavirin đang được đánh giá trong điều trị nhiễm trùng do adenovirus và arenavirus, kể cả chứng sốt Lassa và cho những bệnh nhân AIDS.

Ribavirin uống liều cao (800 đến 1000mg/ngày) thấy gây nhiễm độc hệ tạo máu nhưng có thể hồi phục, song vì được dùng khí dung thì không hẳn là vì lý do thuốc ít được hấp thu vào cơ thể. Người ta tán thành việc dùng khí dung ribavirin để điều trị bệnh nhiễm trùng do virus hợp bào ở trẻ còn bú. Vì lý do cần thiết phải dùng khí dung nên thuốc chỉ có thể được dùng cho chỉ định này với sự giám sát chặt chẽ. Nhân viên y tế tiếp xúc với thuốc đã thấy có bị nhiễm độc nhẹ gây kích ứng mắt và đường hô hấp.

ACYCLOVIR. Acyclovir, *9'-[(2-hydroxyethoxy)methyl]- guanine*là một tác nhân có khả năng ức chế chọn lọc quá trình sao chép một số virus herpes, gồm herpes simplex 1 (HSV-1), herpes simplex 2 (HSV-2), virus thủy đậu (VZV) và virus Epstein-Barr (EBV). Nó tương đối không có tác dụng trong các bệnh nhiễm trùng do virus cự bào (CMV) ở người.

Tính chọn lọc cao của acyclovir có liên quan đến cơ chế tác dụng của nó, nghĩa là trước hết nó cần được photphat-hóa thành acyclovir monophotphat. Quá trình photphat-hóa này thực sự diễn ra trong các tế bào đã bị nhiễm virus herpes nhờ một men thymidien kinaza mã hóa với virus. Trong các tế bào loài có vú không bị nhiễm virus, thì ít xảy ra quá trình photphat-hóa acyclovir và do vậy thuốc được tập trung vào các tế bào nhiễm virus herpes. Acyclovir monophotphat sau đó, nhờ các men kinaza của tế bào vật chủ, được chuyển thành một triphotphat là một tác nhân ức chế mạnh đối với men ADN polimeraza do virus gây ra, song tương đối ít có tác dụng đối với men ADN polimeraza của tế bào vật chủ. Acyclovir triphotphat cũng có thể được sáp nhập vào ADN virus với sự kết thúc sớm của chuỗi.

Acyclovir hiện có sẵn dưới dạng tiêm tĩnh mạch, uống và bôi tại chỗ. Acyclovir tiêm tĩnh mạch, đã được chứng minh là có tác dụng rõ rệt trong trị liệu các bệnh nhiễm trùng HSV da niêm mạc ở những người bệnh vốn bị tổn hại miễn dịch, rút ngắn thời

https://tieulun.hopto.org

gian lành bệnh, thời gian đau đớn, thời gian tồn tại của virus. Nếu dùng với mục đích dự phòng trong các giai đoạn gây ngăn chặn miễn dịch tích cực như dùng hóa trị liệu chữa bệnh tăng bạch cầu hay ghép cơ quan, nhưng trước khi xuất hiện các tổn thương, thì acyclovir tiêm tĩnh mạch cũng làm giảm tần số xuất hiện bệnh HSV. Sau khi dự phòng bị gián đoạn, các thương tổn HSV lại tái phát. Acyclovir tiêm tĩnh mạch cũng đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị viêm não do herpes, và hai công trình thực nghiệm đối chiếu đã chỉ ra rằng acyclovir có hiệu lực hơn vidarabin trong điều trị bệnh này (xem phần dưới). Virus thủy đậu nói chung kém nhạy cảm với acyclovir hơn so với virus herpes simplex, thành thử phải dùng acyclovir liều cao hơn để chữa các bệnh nhiễm trùng do virus thủy đậu zoster. Ở những người bệnh có tổn hại miễn dịch với virus herpes zoster thì acyclovir tiêm tĩnh mạch làm giảm tần số các biến chứng và nội tạng và có tác dụng hơn vidarabine trong một công trình thực nghiệm đối chiếu.

Acyclovir uống với liều 800mg 5 lần một ngày đã có một tác dụng khiêm tốn trên các thương tổn herpes zoster cục bộ ở cả những người có tổn hại miễn dịch lẫn không bị và đang được lượng giá trong các cuộc thử nghiệm rộng rãi. Acyclovir uống (600mg 5 lần trong ngày) đã làm giảm các biến chứng của bệnh mắt do herpes zoster trong một cuộc nghiên cứu dùng thuốc vỏ có kiểm soát.

Acyclovir được dùng rộng rãi nhất trong trị liệu các bệnh nhiễm trùng đường sinh dục do virus herpes simplex. Cả thuốc tiêm lẫn thuốc uống đều đã rút ngắn được thời gian có triệu chứng, thời gian tồn tại của virus và thời gian lành bệnh nếu đem điều trị các bệnh nhiễm trùng tiên phát ở bộ phận sinh dục do HSV. Acyclovir uống cũng có một tác dụng khiêm tốn trong trị liệu các bệnh nhiễm trùng tái phát của đường sinh dục do HSV.

Tuy vậy, điều trị bệnh sơ phát hay hồi quy cũng không làm giảm được tần số các đợt tái phát sau đó, điều này chỉ ra rằng acyclovir không có tác dụng trong việc loại trừ bệnh nhiễm trùng tiềm tàng. Dùng acyclovir uống lâu năm, từ 1 đến 6 năm, đã cho thấy làm giảm rõ rệt tần số các đợt hồi quy còn nếu đang tiếp tục uống mà ngừng điều trị thì thương tổn lại tái phát. Ở những người bệnh AIDS, dùng acyclovir lâu ngày thấy xuất hiện các chủng kháng lại tác dụng của thuốc và người bệnh suy sụp về mặt lâm sàng.

Với khả năng có sẵn các dạng tiêm và uống, nên có ít chỉ định dùng acyclovir tại chỗ, mặc dầu điều trị bằng thuốc này đã tỏ ra có tác dụng khiêm tốn đối với các bệnh nhiễm trùng sơ phát đường sinh dục do virus và các bệnh nhiễm do da niêm mạc do HSV ở những người vốn có tổn hại miễn dịch.

Nói chung thì acyclovir dễ dùng và thường không gây nhiễm độc. Độc tính thường gặp nhất là rối loạn chức năng thận hãn hữu xảy ra, nhất là sau khi tiêm nhanh vào tĩnh mạch hoặc nếu người bệnh bị thiếu nước. Những thay đổi ở hệ thần kinh trung ương, kể cả ngủ lịm và run rẩy, đôi khi đã được báo cáo, trước hết ở những bệnh nhân có tổn hại miễn dịch. Tuy vậy, điều chưa được rõ là liệu những thay đổi này có liên quan đến acyclovir, đến các liệu pháp dùng đồng thời hay đến các bệnh cơ bản hay không. Acyclovir được bài xuất trước hết qua nước tiểu, dưới dạng không được chuyển hóa, vừa do được lọc qua cầu thận vừa do ống thận chế tiết. Chừng 15 phần trăm một liều acyclovir được chuyển hóa thành 9-[*(cacboxymethoxy) methyl*] *guanin* hoặc thành một số ít các sản phẩm chuyển hóa khác. Giảm liều được chỉ định cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 50mL/phút tính theo diện tích cơ thể 1,73m^2. Thời gian bán hủy của acyclovir là chừng 3 giờ ở người lớn bình thường và các nồng độ đỉnh điểm trong huyết tương sau khi truyền một liều 5mg/kg nhỏ giọt trong 1giờ là 9,8mcg/mL. Chừng 22 phần trăm liều acyclovir uống được hấp thu và các nồng độ đỉnh điểm đạt tới trong huyết tương là 0,3 đến 0,9mcg/mL sau khi dùng một liều 200mg. Acyclovir ngấm tương đối tốt vào dịch não tủy, với nồng độ xấp xỉ một nửa nồng độ trong huyết tương.

GANCYCLOVIR. Một hóa dược tương tự như acyclovir là ganciclovir, 9-[*(1,3-dihydroxy - 2 propoxy) methyl*] guanine có hoạt tính tăng rõ rệt với CMV. Ganciclovir triphotphat ức chế các men ADN polimeraza của CMV và có thể được sáp nhập vào ADN của CMV song, trái với acyclovir, nó không hoạt động như một tác nhân kết thúc chuỗi. CMV, không giống HSV, không mã hóa đối với chính men thymidien kinaza của nó, nên chưa xác định được cơ chế theo đó quá trình photphoryl-hóa ganciclovir diễn ra trong các tế bào vật chủ. Ganciclovir đã được sử dụng rộng rãi nhất trong điều trị bệnh nhiễm trùng CMV trong AIDS và ở những người bệnh bị ức chế miễn dịch khác, và thuốc cũng được

https://tieulun.hopto.org

sử dụng trong các bệnh nhiễm trùng CMV ở sơ sinh. Có nhiều kinh nghiệm lâm sàng với ganciclovir đã không được kiểm soát, song bằng chứng có được chỉ ra rằng nó có hiệu lực trong điều trị viêm võng mạc do CMV, nhờ đó Cơ quan quản lý thuốc của Liên bang đã duyệt thuốc này.

Hiệu quả của thuốc trong viêm đại tràng do CMV, tình trạng "suy kiệt" do CMV, và có thể ở mức kém hơn, trong viêm phổi do CMV còn cần được xác định. Hiện thời vấn đề này đang được nghiên cứu và chỉ có dạng thuốc tiêm tĩnh mạch thôi. Liều lượng thường dùng nhất trong trị liệu ban đầu là 5mg/kg hai lần mỗi ngày trong 14 đến 21 ngày, tiếp theo là một liều duy trì 5mg/kg/ngày, có thể dùng dài ngày chừng nào vẫn tồn tại tình trạng ức chế miễn dịch. Dùng ganciclovir đã thấy gây ức chế tủy xương, nhất là gây giảm bạch cầu trung tính, và phản ứng này được xem là một hạn chế quan trọng của thuốc này ở nhiều người bệnh. Nguy cơ độc tính với tủy xương càng gia tăng nếu cùng lúc dùng các thuốc ngăn chặn hoạt động của tủy xương như Zidovudine chẳng hạn. Hiện đang tiến hành các thử nghiệm lâm sàng nhằm xác định liều tối ưu và lượng giá các dạng ganciclovir uống.

Foscarnet là một tác nhân ức chế khác đối với men ADN polimeraza của CMV. Độc tính mạnh thể hiện với giảm chức năng thận và ít hơn với tủy xương khiến thuốc này trở thành một thuốc thay thế hấp dẫn đối với những bệnh nhân không dùng được ganciclovir. Nó cũng có tác dụng đối với HIV in vitro. Các thử nghiệm lâm sàng nhằm xác định hiệu lực và độc tính của foscarnet hiện đang được tiến hành.

ZIDOVUDINE. Zidovudine (ZDV), còn được biết là AZT (Azidothymidine) ngăn chặn quá trình sao chép HIV-1 thông qua một cơ chế ức chế cạnh tranh men sao chép ngược HIV bởi AZT triphotphat và có thể là cũng thông qua sự kết thúc chuỗi của quá trình tổng hợp ADN virus. Một cuộc thử nghiệm quy mô lớn được tiến hành trên những người bệnh AIDS hoặc có phức hợp liên quan đến AIDS (ARC: AIDS-Related complex) theo phương pháp dùng thuốc vờ có kiểm soát, đã chứng minh rằng dùng ZDV thấy kéo dài cuộc sống cho người bệnh và giảm tần số và mức nghiêm trọng của các bệnh nhiễm trùng cơ hội. Trên cơ sở này, ZDV đã được cấp giấy phép để điều trị bệnh nhân AIDS hoặc những bệnh nhân ARC mà số tế bào lympho CD4 chưa tới 200 trong một micorlit máu ngoại biên. Trong cuộc nghiên cứu, những bệnh nhân được dùng ZDV thì 85 phần trăm sống sót sau một năm nhưng tỷ lệ này giảm rõ rệt trong năm sau. Lý do làm giảm hiệu lực này thì không rõ song có thể liên quan đến độc tính tuần tiến của tủy xương do ZDV. Trong một nghiên cứu theo dõi 21 tháng thì 70 phần trăm các đối tượng dùng ZDV bị thiếu máu hoặc giảm bạch cầu hạt tới mức phải được truyền máu và/hoặc buộc ngừng thuốc. Ngoài ra, người ta có mô tả sự đề kháng tương đối của HIV-1 đối với ZDV sau hơn 6 tháng dùng thuốc này. Các công trình thử nghiệm đang được tiến hành nhằm xác định vai trò các yếu tố tăng sinh tủy (G-CSF và GM-CSF) và yếu tố tạo hồng cầu trong việc đảo ngược độc tính với tủy xương của ZDV.

Liều uống ZDV được khuyến nghị là 200mg cứ 4 giờ một lần, song vì lý do độc tính của thuốc, người ta thường dùng liều nhẹ 200mg uống 8 giờ một lần. Hiện nay đang nghiên cứu hiệu quả các liều nhẹ ZDV trong dự phòng tiến triển của bệnh ở những người nhiễm HIV nhưng chưa có triệu chứng hoặc ở giai đoạn đầu của ARC.

Các tác nhân khác ức chế quá trình sao chép HIV cũng đang được lượng giá trong các nghiên cứu labô và lâm sàng. Có hứa hẹn nhất là dideoxycytidine và dideoxyinosine, là các nucleosid tương tự có tác dụng in vitro và cho thấy có tác dụng chống HIV-1 trong giai đoạn được nghiên cứu ở người. Các nghiên cứu so sánh các thuốc này với ZDV đang được tiến hành.

VIDARABINE. Vidarabine (9-β-D - Arabinofuranosyladenine) là một purine nucleosid có tác dụng chống HIV-1, HSV-2, VZV và EBV. Vidarabine ức chế quá trình tổng hợp ADN virus thông qua sản phẩm chuyển hóa của nó là 5'-triphotphoryl-hóa, mặc dầu các cơ chế tác dụng phân tử đích thực thì chưa được biết đầy đủ.

Trong trị liệu bệnh herpes zoster ở những người vốn bị ức chế miễn dịch, thì vidarabine dùng với liều 10mg/kg/ngày trong 5 ngày, đã làm giảm mức tán phát da và nội tạng và triệu chứng đau dây thần kinh sau herpes, song tác dụng lại kém acyclovir trong một thực nghiệm so sánh. Các tác dụng tích cực cũng được quan sát thấy trong điều trị bệnh thủy đậu ở những người vốn bị ức chế miễn dịch. Vidarabine được dùng với một liều cao (15mg/kg/ngày trong 10 ngày) được chứng minh là

https://tieulun.hopto.org

có hiệu quả trong điều trị viêm não do herpes simplex trong một công trình nghiên cứu dùng thuốc vờ làm chứng, thấy tử vong giảm từ 70 xuống 40 phần trăm ở những người dùng vidarabine điều trị viêm não do herpes simplex. Tuy vậy, các công trình đối chiếu chỉ ra rằng acyclovir (30mg/kg mỗi ngày) thấy có hiệu quả hơn vidarabine trong điều trị viêm não do herpes simplex, nên acyclovir đã được xem là thuốc ưu tiên dùng thay thế vidarabine trong điều trị bệnh này. Các nghiên cứu nói trên cũng chỉ ra rằng thành công của trị liệu liên quan chặt chẽ với việc tiến hành điều trị sớm.

Vidarabine cũng thấy làm giảm tử vong do nhiễm herpes simplex ở trẻ mới đẻ từ 74 phần trăm xuống còn 38 phần trăm mặc dầu phần lớn các trẻ được cứu sống có bị ảnh hưởng nặng nề chức năng hệ thần kinh trung ương - Vidarabine cũng tỏ ra có hiệu lực trong điều trị các bệnh nhiễm trùng da niêm mạc do HSV ở những người ốm bị ngăn chặn miễn dịch, mặc dầu các kết quả quan sát thấy chỉ giới hạn ở những bệnh nhân bị nhiễm HSV-1 và trên 40 tuổi. Vidarabine dùng tại chỗ nói chung không thấy có tác dụng trong điều trị các bệnh nhiễm HSV ở da niêm mạc bộ phận sinh dục hoặc miệng mặt, nhưng lại có tác dụng trong điều trị viêm giác mạc do HSV.

Nếu cần dùng toàn thân, vidarabine hiện chỉ có dưới dạng tiêm tĩnh mạch ít được hòa tan và được dùng tiêm truyền liên tục 12 giờ thành thử cần truyền một lượng dịch đáng kể nên cũng đặt thành một vấn đề trong các bệnh nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương.

Ở người, vidarabine nhanh chóng bị khử amin bởi một men adenosine khử amin có trong huyết thanh thành dẫn chất của nó là hypoxanthine, ara - Hx, hoạt tính 10 lần kém sản phẩm gốc, nhưng quan trọng chống virus trong huyết tương.

Các thử nghiệm quy mô lớn có đối chứng với vidarabine liều 10 đến 15 mg/kg/ngày lại không thấy có biểu hiện độc tính đáng kể. Với liều hơi cao hơn một chút (20mg/kg/ngày) thấy xuất hiện các phản ứng phụ về mặt tạo huyết, gồm thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Nhiễm độc thần kinh cũng đã được báo cáo, nhất là với liều cao, ở những người thiểu năng gan hoặc thận và có thể là có dùng đồng thời interferon hoặc allopurinol. Các hậu quả nhiễm độc thần kinh gồm run rẩy, giảm ý thức, hiếm có hôn mê hoặc co giật, và các hội chứng đau bất thường nơi các ngón chi đã kéo dài tới 6 tháng sau khi ngừng thuốc.

CÁC THUỐC CHỐNG VIRUS DÙNG TẠI CHỖ

IUdR (5'-iodo - 2'-deoxyuridine) là một tác nhân ức chế quá trình sao chép ADN của virus, gồm các virus herpes và các poxvirus. Trước đây, thuốc này được dùng theo con đường toàn thân chữa các bệnh nhiễm trùng do virus herpes, gồm viêm não do HSV, song vì lý do độc tính của nó và hiệu lực của thuốc không được chứng minh nên việc dùng chữa toàn thân phần lớn đã bị bãi bỏ. IUdR dùng tại chỗ cho thấy có tác dụng trong điều trị viêm giác mạc do HSV, nhất là trong các bệnh nhiễm trùng biểu mô nông, song phần lớn được thay thế bằng trifluorothymidien hoặc vidarabine dùng tại chỗ.

Trifluorathymidien (TFT) là một thuốc tương tự như deoxythymidien, cũng có tác dụng chống các bệnh nhiễm trùng do virus herpes. Vì lý do hoạt động tủy xương bị ngăn chặn nên thuốc chỉ được dùng tại chỗ để tra mắt mà có vẻ dùng như vậy có phần nào tác dụng hơn và được dễ chịu hơn IUdR và ít ra tác dụng cũng chẳng kém vidarabine. TFT cũng thấy có công hiệu trong một số người bệnh đã không đáp ứng về mặt lâm sàng đối với IUdR hoặc vidarabine dùng tại chỗ.

INTERFERON. Từ những mô tả sớm nhất, người ta đã quan tâm rất nhiều đến việc ứng dụng interferon vào dự phòng và/hoặc điều trị các bệnh nhiễm trùng do virus. Các nghiên cứu ban đầu về interferon bạch cầu ở người chứng minh một hiệu quả dự phòng các bệnh nhiễm trùng thực nghiệm do virus ở người và trong điều trị các bệnh nhiễm trùng do virus thủy đậu - zoster ở những người bị ức chế miễn dịch. Kỹ thuật tái tổ hợp ADN đã giúp chế tạo các interferon α, β, và γ có độ tinh khiết cao và đã được đánh giá trong đủ loại các bệnh nhiễm trùng do virus. Các kết quả có được từ các thực nghiệm này đã xác nhận tính hiệu quả của interferon dùng nhỏ mũi trong việc phòng ngừa các bệnh nhiễm trùng do virus mũi mặc dầu có gây ra hiện tượng kích ứng niêm mạc mũi. Dùng interferon đưa thẳng vào nơi có tổn thương hoặc tiêm bắp đã đem lại kết quả tích cực đối với các mụn nhỏ trên bộ phận sinh dục, và các thử nghiệm trị liệu dùng interferon trong bệnh u nhú đang được tiến hành. Liệu pháp interferon cũng đang được lượng giá trong các bệnh nhiễm trùng viêm gan B mạn tính, và được xem là một trị liệu phụ trợ cho ZDV trong điều trị AIDS. α-Interferon đã được chứng minh là có tác dụng làm giảm các biểu hiện của sarcoma Kaposi ở những bệnh nhân AIDS.

https://tieulun.hopto.org

Mục 11. Virus ADN

70. CÁC VIRUS HERPES SIMPLEX

ĐỊNH NGHĨA: Các virus herpes simplex (HSV-1, HSV-2) (*Herpes virus hominis*) gây ra nhiều loại bệnh nhiễm virus có liên quan đến bề mặt da, niêm mạc, hệ thần kinh trung ương và đôi khi các cơ quan nội tạng. Hậu quả chống virus của hóa trị liệu xảy ra đối với nhiễm HSV đã làm mọi người thừa nhận nhanh chóng các hội chứng này là có vai trò lâm sàng quan trọng.

BỆNH NGUYÊN. Bộ gen của virus herpes simplex là một phân tử ADN kép, thẳng (trọng lượng phân tử khoảng 100 x 10^6), đủ lớn để mã hóa cho hơn 60 sản phẩm gen. Cấu trúc bộ gen không bình thường so với các virus ADN khác là vì hai chuỗi nucleotide duy nhất được các chuỗi lặp đi lặp lại ngược cắm hai bên cạnh. Hai thành phần này có thể đảo ngược lẫn nhau, do đó ADN phân lập từ virus gồm có 4 đồng phân (isomer) khác nhau do sự định hướng của chúng với hai thành phần đó. Các bộ gen của các virus HSV-1 và HSV-2 giống nhau quãng 50%. Các chuỗi giống nhau được phân bổ trong suốt bản đồ của bộ gen, và đa số (nếu không phải là tất cả) các đa peptit đặc hiệu cho một typ virus là có liên quan về kháng nguyên với đa peptit của typ virus kia. Phương pháp phân tích bằng endonucleaza hạn chế ADN của virus có thể được sử dụng để phân biệt hai dưới typ và các chủng của hai dưới typ này. Tính thay đổi của các chuỗi nucleotid từ các chủng HSV-1 và HSV-2 trong lâm sàng cũng như sự thay đổi ở các chuỗi của HSV phân lập từ hai cá thể có thể được phân biệt bằng enzym hạn chế trừ khi virus phân lập được là từ các nguồn có liên quan dịch tễ như vợ chồng, cặp mẹ-con hay các nguồn bột phát chung.

Bộ gen của virus được gói trong một lớp vỏ protein hình khối hai mươi mặt đều đặn gồm có 162 capsomer. Lớp vỏ ngoài của virus là màng (vỏ bọc) chứa lipit xuất phát từ màng tế bào đã biến đổi, thu được khi vỏ có chứa ADN nẩy chồi từ lớp trong của màng nhân tế bào vật chủ. Giữa lớp vỏ và hai lớp lipit của vỏ là một lớp vỏ có nhiều protein của virus mà đặc tính và chức năng chưa được biết. Sự nhân lên của virus có cả hai pha nhân và bào tương. Các giai đoạn khởi đầu của sự nhân lên gồm có gắn dính, hòa phối giữa vỏ của virus và màng tế bào để giải phóng vỏ nhân vào trong bào tương tế bào và tách rời vỏ nhân để giải phóng ADN virus. Đã xác định được 3 lớp gen HSV. Các gen α được biểu lộ sớm nhất trong nhiễm virus mà không cần phải có sự tổng hợp trước protein của virus. Một vài gen α sao chép trong các tế bào nhiễm virus tiềm tàng. Các gen β của HSV đòi hỏi phải có sự tổng hợp trước protein α nhưng không cần sự tái sao ADN virus. Các protein β gồm các protein điều hòa và các enzym cần cho tái sao ADN. Đa số các thuốc chống virus hiện nay cắt bỏ các protein β như enzym ADN polymeraza của virus. Lớp thứ ba của gen HSV (γ) cần sự tái tạo ADN virus để biểu lộ và đa số các protein cấu trúc đặc hiệu của virus là các protein γ.

Tiếp sau sự tái sao bộ gen virus và sự tổng hợp các protein cấu trúc, các vỏ nhân tập hợp trong nhân tế bào. Sự tạo vỏ bọc xuất hiện khi các vỏ nhân nẩy chồi qua lớp màng trong của nhân vào trong khoảng trống quanh nhân. Trong một vài tế bào, sự nhân lên của virus trong nhân tạo thành hai typ vật thể vùi, vật thể typ A nhuộm mầu ưa kiềm Feulgen dương tính có chứa ADN của virus và một thể vùi ưa toan không phải acid nhân của virus hay protein mà biểu thị một "vết sẹo" của sự nhiễm virus. Các hạt virus con sau đó được vận chuyển thông qua lưới nội nguyên sinh (nội bào tương-endoplasmic reticulum) và bộ máy Golgi để ra bề mặt tế bào.

Sự nhiễm HSV của một vài tế bào thần kinh không

https://tieulun.hopto.org

gây chết tế bào. Thay vào đó, các bộ gen virus được giữ lại trong tế bào trong trạng thái ức chế như các hoạt tính sống còn và bình thường của tế bào, quá trình này được gọi là tiềm tàng. Sau đó, sự hoạt hóa bộ gen virus có thể xuất hiện gây ra sự nhân lên của virus và trong vài trường hợp, các tổn thương do herpes tái phát triển, quá trình này được gọi là tái hoạt hóa. Trong khi mà virus gây nhiễm ít có thể tìm được trong các hạch thần kinh cảm giác hay tự trị phẫu tích từ các tử thi, sự duy trì và sự tăng trưởng của các tế bào thần kinh trong môi trường nuôi cấy mô đưa lại sự sản xuất các hạt virus con gây nhiễm, quá trình này được gọi là nuôi cấy bệnh phẩm và tiếp theo là sự nhiễm virus cho phép của các tế bào nhạy cảm, quá trình này được gọi là "đồng nuôi cấy". Sự nhân lên của virus lần đầu tiên được phát hiện trong các tế bào thần kinh trong khi tái hoạt hóa in vitro, gợi ý rằng tế bào thần kinh che giấu virus tiềm ẩn in vivo. Như thế, ADN virus tìm thấy được trong tổ chức thần kinh ở thời điểm mà virus gây bệnh không thể phân lập được ADN của HSV chiết xuất từ tổ chức thần kinh bị nhiễm virus tiềm tàng. Khác với ADN của HSV trong các tế bào có virus nhân lên mạnh mẽ, trong các tế bào nhiễm virus tiềm tàng chỉ xuất hiện sự tái sao một phần, protein virus. Hai ARN sao chép trùng lặp với sản phẩm gen α sớm tức khắc được gọi là ICP-o, tìm thấy nhiều trong nhân các nơron bị nhiễm virus tiềm tàng. Các ARN sao chép này mã hóa theo hướng "antisense", gợi ý rằng chúng có thể là một yếu tố ức chế sự sao chép tiếp theo của các protein β và α. Các biến dị bằng cách cắt bỏ vùng này đã được thực hiện. Trong lúc các virus này có thể trở thành tiềm tàng, hiệu quả của sự tái hoạt hóa chúng tiếp theo bị giảm, gợi ý rằng các bản sao chép antisense có thể có vai trò trong việc duy trì sự tiềm tàng hơn là thiết lập nó. Sự hiểu biết các cơ chế phân tử của tính tiềm tàng có thể đưa đến các trị liệu mới, ngăn ngừa sự tái hoạt hóa của HSV.

SINH BỆNH HỌC. Sự tiếp xúc của virus với các bề mặt và khởi động sự nhân lên trong tế bào thượng bì và da. Dù có biểu lộ tổn thương lâm sàng hay không, sự nhân lên của virus đủ cho xuất hiện nhiễm virus ở đầu tận cùng các dây thần kinh cảm giác hay tự trị. Không biết có phải sự tiềm tàng là thường xuyên do nhiễm virus ở niêm mạc hay không vẫn còn là điều chưa rõ. Virus, hay đúng hơn, vỏ nhân được coi là được vận chuyển bên trong sợi trục thần kinh đến thân tế bào thần kinh trong các hạch. Ở người, còn chưa biết thời gian để từ khi virus vào tổ chức ngoại vi lan rộng đến hạch là bao lâu. Trong giai đoạn đầu của nhiễm virus, sự nhân lên của virus xuất hiện trong hạch và trong tổ chức thần kinh tiếp cận. Sau đó virus lan rộng đến các bề mặt da, niêm mạc khác bằng cách di chuyển ly tâm các hạt virus con qua các dây thần kinh cảm giác ngoại vi. Sự lan rộng của virus từ các dây thần kinh cảm giác ngoại vi đến da giúp giải thích cho vùng có diện tích lớn, tần suất cao của các tổn thương mới cách xa với cụm nang đầu tiên đặc hiệu ở bệnh nhân bị nhiễm HSV đường sinh dục, miệng-môi và cho việc tìm thấy virus từ các tổ chức thần kinh xa các nơron phân bổ ở nơi cấy truyền. Sự lan rộng do tiếp giáp của virus đã tiêm truyền tại chỗ cũng có thể xuất hiện và cho phép bệnh lan rộng theo niêm mạc.

Tiếp theo sự giảm nhẹ bệnh nguyên phát, virus gây nhiễm có thể không tìm được trong các hạch và các protein bề mặt của virus không được biểu lộ với các khối lượng đủ để phát hiện được. Các cơ chế gây tái hoạt hóa nhiễm HSV của các kích thích khác nhau còn chưa rõ. Ánh sáng tử ngoại (UV-ultra violet), sự ức chế miễn dịch và chấn thương da hay hạch có liên quan đến sự tái hoạt hóa. Phân tích ADN của HSV từ các chuỗi phân lập từ các chủng HSV hay từ các hạch đã nhiễm virus trong bất kỳ cá thể nào đã phát hiện rằng cách cắt của endonucleaza hạn chế là giống nhau ở đa số mọi người. Đôi khi, và thường thấy hơn ở những người bị rối loạn miễn dịch, rất nhiều chủng của cùng một dưới typ virus có thể phát hiện được cùng một người, gợi ý rằng sự nhiễm khuẩn ngoại sinh với các chủng khác nhau của cùng một dưới typ là có khả năng.

MIỄN DỊCH. Các đáp ứng của vật chủ với nhiễm virus ảnh hưởng đến sự hình thành bệnh, tính nghiêm trọng của nhiễm virus, sức đề kháng để có tính tiềm tàng, duy trì tiềm tàng, và tỷ lệ, tái phát HSV. Cả hai loại phản ứng qua trung gian kháng thể và qua trung gian tế bào đều quan trọng về lâm sàng. Các bệnh nhân bị rối loạn miễn dịch với suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào thì bị nhiễm HSV nặng hơn và lan rộng hơn so với bệnh nhân suy giảm miễn dịch dịch thể, ví dụ như không có gamma clobulin trong máu. Thực nghiệm cắt bỏ

https://tieulun.hopto.org

lympho bào chứng tỏ rằng các tế bào T có vai trò chủ yếu trong ngăn ngừa bệnh lan rộng gây chết, mặc dù các kháng thể giúp giảm hiệu giá virus trong tổ chức thần kinh. Một vài đặc điểm của cơ chế bệnh sinh của bệnh cũng có thể có liên quan với đáp ứng miễn dịch của vật chủ, ví dụ đục chất đệm phối hợp với giác mạc do herpes tái phát. Các glycoprotein bề mặt của virus đã được chứng minh là các kháng nguyên được nhận biết bởi các kháng thể trung hòa và kháng thể trung gian phản ứng độc tế bào (ADCC-antibody-dependant cell- mediated cytotoxicity). Các kháng thể đơn chôn đặc hiệu với mỗi loại glycoprotein virus đã hết, trong các nhiễm virus thực nghiệm, đã được cho là hình thức bảo vệ chống bệnh lý thần kinh hay tính tiềm tàng của virus trong hạch sau đó, nhiều quần thể tế bào kể cả các tế bào diệt tự nhiên (natural killer-NA), các đại thực bào, một số quần thể tế bào lympho T và các lymphokin do các tế bào T này sản xuất ra có vai trò trong cơ chế đề kháng của vật chủ được truyền thụ động các tế bào lympho đã mẫn cảm tạo ra sự bảo vệ với lần thử thách tiếp theo. Sự bảo vệ tối đa thường đòi hỏi sự hoạt hóa của nhiễm dưới nhóm tế bào T, kể cả các tế bào Tc (T gây độc-T cytotoxic) và T chịu trách nhiệm của phản ứng quá mẫn chậm (T_{DTH}: delayed typ hypersensitivity). Các tế bào T_{DTH} này có thể tạo ra sự bảo vệ bằng cách giải phóng các lymphokin khi có kháng nguyên kích thích (ví dụ, các interferon), có thể có tác dụng chống virus trực tiếp hay hoạt hóa các tế bào tác động không đặc hiệu khác. Ở người còn chưa biết về các protein của virus được các T_c đáp ứng trực tiếp.

DỊCH TỄ HỌC. Các nghiên cứu dịch tễ huyết thanh học đã chứng minh rằng các thể nhiễm HSV có trên toàn thế giới. Đa số đáp ứng miễn dịch thể với HSV là với các nhóm quyết định kháng nguyên chung của typ, làm cho việc phát hiện các kháng thể chống HSV-2 khó khăn trong những người trước đó đã nhiễm HSV-1 và các kháng thể chấp HSV-1 ở những người trước đó đã bị nhiễm HSV-2. Các test huyết thanh sử dụng các chế phẩm kháng nguyên là toàn bộ virus như các kỹ thuật cố định bổ thể, trung hòa, miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (indirect immunofluorent-IFA), ngưng kết hồng cầu thụ động (passive heamagglutination-PHA), định lượng miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay-RIA), và xét nghiệm định lượng miễn dịch huỳnh quang gắn men (enzyme-linked imminosorbent assay-ELISA) không đủ tin cậy để xác định những người đã bị nhiễm cả hai dưới typ virus. Mới đây, các test huyết thanh để xác định các kháng thể chống các protein bề mặt đặc hiệu typ của cả hai typ virus này đã được phát triển. Các test này có thể phân biệt một cách tin cậy đáp ứng kháng thể ở người đối với HSV-1 và HSV-2. Các test này dựa trên sự chứng minh của kháng thể chống epityp đặc hiệu typ của glycoprtein G của HSV-1 (gG1) và HSV-2(gG2).

Sự nhiễm virus HSV-1 thường xảy ra hơn và xảy ra và sớm hơn so với nhiễm HSV-2. Trên 90% người trưởng thành có các kháng thể chống HSV-1 vào tuổi 40. Trong các quần thể dân cư có đời sống kinh tế xã hội thấp hơn, đa số người dân bị nhiễm HSV-1 trước tuổi 30.

Các kháng thể chống HSV-2 thường không phát hiện được trước tuổi dậy thì và tỷ lệ chung có kháng thể tương quan với hoạt động tình dục, các kháng thể chống HSV-2 thấy trong 10-40% các quần thể dân cư chung ở Hoa kỳ. Ở đa số các nhà hộ sinh thông thường 20-30% phụ nữ có thai có các kháng thể chống HSV-2, mắc dù chỉ có 10% có lịch sử tổn thương sinh dục. Đến 50% những người trưởng thành hoạt động tình dục khác giới đang chữa bệnh ở các bệnh viện chuyên khoa hoa liễu có kháng thể chống HSV-2. Trung bình tỷ lệ chung có kháng thể ở phụ nữ cao hơn so với ở nam giới là 5%.

Sự nhiễm HSV xảy ra quanh năm. Thời kỳ ủ bệnh là 1-26 ngày (trung bình là 6-8ngày). Tiếp xúc với các tổn thương có loét hoạt tính hay với chất tiết của các bệnh nhân không triệu chứng có thể bị lây bệnh. Nước bọt bài tiết HSV-1 không có triệu chứng gặp ở 2-9% người trưởng thành và 5-8% trẻ em. Đã phân lập được HSV-2 ở đường sinh dục ở 0,3-6% nam giới và 1,5-13% phụ nữ đến khám ở các phòng khám bệnh hoa liễu. Hiệu giá HSV trong các môi trường nuôi cấy các tổn thương cao hơn 100 đến 1000 lần so với trong nước bọt và chất tiết của đường sinh dục ở những người không có triệu chứng bài tiết ra. Hậu quả là lây truyền bệnh lớn hơn trong thời kỳ có triệu chứng so với thời kỳ không có triệu chứng của giai đoạn bài tiết virus.

https://tieulun.hopto.org

PHỔ LÂM SÀNG. HSV phân lập được ở hầu hết các cơ quan nội tạng hay da, niêm mạc. Các biểu hiện lâm sàng và tiến triển của HSV phụ thuộc vào vị trí giải phẫu của nhiễm virus, tuổi và trạng thái miễn dịch của vật chủ, typ kháng nguyên của virus. Các thời kỳ đầu tiên của bệnh lý nhiễm HSV, đặc biệt nhiễm virus nguyên phát (nghĩa là, nhiễm lần đầu với HSV-1 hoặc HSV-2, khi đó vật chủ chưa có các kháng thể chống HSV trong huyết thanh ở giai đoạn cấp tính), thường là kèm theo các dấu hiệu và triệu chứng toàn thân / có cả ở niêm mạc và ngoài niêm mạc, có thời gian kéo dài hơn, thời gian từ khi nhiễm virus đến khi phân lập được từ vết thương cũng dài hơn và tỷ lệ biến chứng cao hơn so với các thời kỳ tái phát của bệnh. Cả hai dưới typ virus đến cơ thể gây nhiễm virus đường sinh dục, mặt-miệng, và không thể phân biệt được về lâm sàng các thể nhiễm virus này. Song, tỷ lệ tái hoạt hóa sự nhiễm virus về sau còn bị ảnh hưởng bởi vị trí giải phẫu và typ virus. Nhiễm HSV-2 đường sinh dục tái hoạt hóa gấp nhiều lần và tái phát 8-10 lần nhiều hơn nhiễm HSV-1 đường sinh dục. Ngược lại, nhiễm HSV-1 ở môi-miệng sẽ hay tái phát hơn so với nhiễm HSV-2 ở môi-miệng.

Các bệnh nhiễm HSV ở miệng-mặt. Viêm lợi-miệng và họng là các biểu hiện lâm sàng hay gặp nhất của nhiễm HSV-1 giai đoạn đầu, còn viêm môi tái phát do herpes lại là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất của tái hoạt hóa của nhiễm HSV. Viêm họng và viêm lợi, miệng do HSV thường thấy sau nhiễm virus nguyên phát và thường thấy nhất ở trẻ em và ở người trưởng thành. Các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng bao gồm sốt, khó chịu, đau cơ không ăn được, tình trạng kích thích và đau hạch cổ có thể kéo dài từ 3 đến 14 ngày. Các tổn thương có thể thấy ở vùng vòm miệng cứng và mềm, lợi, lưỡi, môi và vùng mặt. Nhiễm virus HSV-1 và HSV-2 của họng thường gây nên các tổn thương xuất tiết, loét họng sau và/hoặc các cột amiđan. Các tổn thương đồng thời của lưỡi, niêm mạc miệng hay lợi có thể xuất hiện chậm hơn trong diễn biến của 1/3 trường hợp. Sốt kéo dài từ 2 đến 7 ngày và thường thấy viêm hạch cổ. Rất khó phân biệt về lâm sàng nhiễm mycoplasma pneumoniae và các nguyên nhân không nhiễm khuẩn gây lét họng như hội chứng Stevens-Johnson. Không có chứng cớ rõ ràng gợi ý rằng sự tái hoạt hóa nhiễm HSV miệng-môi có phối hợp với viêm họng do tái phát có triệu chứng.

Sự tái hoạt hóa HSV từ hạch tam thoa có thể phối hợp với bài tiết không có triệu chứng trong nước bọt, sự phát triển các ổ loét trong niêm mạc miệng hay loét do herpes ở bờ môi đỏ hay ở bề da ngoài của mặt. Quãng 50-70% bệnh nhân có huyết thanh dương tính bị giảm áp ở rễ dây tam thoa và 10-15% những người này bị nhổ răng sau đó thường phát triển nhiễm HSV ở môi - miệng trung bình sau nhổ răng 3 ngày.

Ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, nhiễm virus có thể lan rộng trong các lớp niêm mạc và da sâu. Có thể bị dễ loét, hoại tử, chảy máu, đau nhiều và không ăn hay uống được. Viêm niêm mạc do HSV về lâm sàng giống với các tổn thương niêm mạc do điều trị bằng các thuốc độc tế bào, chấn thương hay nhiễm nấm, vi khuẩn. Các nhiễm HSV có loét kéo dài là một trong các triệu chứng phổ biến nhất ở bệnh nhân AIDS. Thường cũng hay gặp nhiễm HSV đồng thời với nhiễm Candida. Điều trị với acyclovir toàn thân làm nhanh chóng lành vết thương và giảm đau ở niêm mạc nhiễm HSV ở các bệnh nhân bị ức chế miễn dịch. Các bệnh nhân bị chàm dị ứng cũng có thể phát triển nhiễm HSV ở miệng-mặt nặng (chàm do herpes), có thể lan rộng nhanh ra những vùng da lớn và đôi khi lan vào các cơ quan nội tạng. Có thể làm giảm đột ngột chàm lan rộng do herpes bằng tiêm tĩnh mạch acyclovir. Các ban đỏ đa dạng cũng có thể phối hợp với nhiễm HSV và vài chứng cớ gợi ý rằng đó là hiện tượng hội tụ trong quãng 75% trường hợp có ban đỏ đa dạng ở da. Đã chứng minh được là có kháng nguyên HSV trong các phức hợp lưu thông và trong các sinh thiết da tổn thương của các bệnh nhân này. Các bệnh nhân bị ban đỏ đa dạng kết hợp với HSV có thể là các ứng cử viên cho trị liệu uống acyclovir để ức chế mạn tính.

Các bệnh nhiễm HSV đường sinh dục. Giai đoạn đầu của nhiễm herpes nguyên phát đường sinh dục có đặc điểm đặc trưng là sốt, đau đầu, khó chịu và đau cơ. Đau, ngứa, khó đái, tiết dịch âm đạo và niệu đạo và viêm hạch nhẹ ở bẹn là các triệu chứng tại chỗ chủ yếu. Thấy có các tổn thương ở hai bên rộng đặc trưng ở cơ quan sinh dục ngoài. Các tổn thương có thể thuộc nhiều giai đoạn khác nhau gồm các nang, các ổ mủ hay các ổ loét đỏ, đau đớn. Cổ

https://tieulun.hopto.org

tử cung và niệu đạo bị tổn thương trong hơn 80% phụ nữ ở giai đoạn nhiễm virus đầu tiên. Các biểu hiện đầu của nhiễm virus herpes đường sinh dục ở bệnh nhân đã nhiễm HSV-1 trước đó thường ít kèm với các triệu chứng toàn thân hơn và nhanh lành hơn là nhiễm herpes nguyên phát đường sinh dục giữa các bệnh nhân nhiễm HSV-1 và HSV-2 là giống nhau. Song, tỷ lệ tái phát bệnh đường sinh dục lại khác nhau. Khoảng 90% bệnh nhân bị nhiễm HSV-2 trước sẽ bị tái phát trong vòng 12 tháng, (số lần tái phát trung bình là 4) so với 55% số người bị nhiễm HSV-1 nguyên phát (số lần tái phát trung bình ít hơn dưới 1 lần). Tỷ lệ tái phát của nhiễm HSV-2 rất khác nhau giữa các cá thể và cũng khác nhau trong thời gian bị những của cùng một cá thể. Đã phân lập được HSV từ niệu đạo và nước tiểu của đàn ông và đàn bà không có các tổn thương sinh dục ngoài kèm theo việc tiết chất nhầy trong và triệu chứng khó đái là các triệu chứng đặc trưng của viêm niệu đạo do HSV. Đã phân lập được HSV từ niệu đạo của 5% phụ nữ có hội chứng khó đái. Đôi khi bệnh lý đường sinh dục do HSV có thể được biểu hiện bằng viêm nội mạc tử cung và viêm phần phụ ở phụ nữ, viêm tiền liệt tuyến ở đàn ông. Có thể gặp nhiễm HSV trực tràng và quanh hậu môn do HSV-1 và HSV-2, đặc biệt ở những đàn ông hoạt động tình dục đồng giới và hay ở phụ nữ hoạt động tình dục khác giới những giao hợp đường hậu môn trực tràng. Các triệu chứng của viêm trực trạng do HSV gồm đau trực tràng hậu môn, có dịch tiết trực tràng hậu môn, đau mót và táo bón. Soi đại tràng xích ma thấy các tổn thương loét ở niêm mạc trực tràng cách hậu môn 10cm. Sinh thiết trực tràng cho thấy loét niêm mạc, hoại tử, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân và lympho ở lớp lamina proria và đôi khi có các tế bào đa nhân có các hạt vùi trong nhân. Các thương tổn quanh hậu môn cũng thấy ở các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch do điều trị bằng các thuốc gây độc tế bào. Các chủng HSV-1 phân lập từ các tổn thương này thường giống với các chủng thấy trong hầu họng, gợi ý rằng cách thức lan truyền là tự cấy truyền vùng quanh hậu môn bằng nước bọt và (hay) các tổn thương từ ngón tay bị nhiễm HSV. Các tổn thương quanh hậu môn lan rộng do herpes và (hay) viêm trực tràng do HSV có thể xuất hiện ở các bệnh nhân AIDS.

Bệnh viêm đầu ngón tay do Herpes. Viêm đầu ngón tay do herpes, nhiễm HSV ở ngón tay có thể xuất hiện như là biến chứng của herpes, nhiễm HSV ở ngón tay có thể xuất hiện như là biến chứng của herpes nguyên phát ở họng hay đường sinh dục bằng cách tự cấy truyền virus qua chỗ đứt, sước bề mặt thượng bì hay virus trực tiếp đi vào tay do nghề nghiệp hay do tiếp xúc khác. Các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng gồm phù nề, bắt đầu đột ngột, xung huyết nhạy cảm đau khu trú ở ngón tay bị nhiễm virus. Các tổn thương nang, mụn mủ ở đầu ngón tay không khác gì với nhiễm vi khuẩn gây mủ. Sốt, viêm hạch, sưng hạch ở mỏm trên ròng rọc và nách là phổ biến. Có thể xuất hiện. Tái phát cần chẩn đoán tức thì để tránh điều trị ngoại khoa một cách không cần thiết và có thể làm trầm trọng thêm bệnh và gây lây truyền bệnh.

Các bệnh nhiễm virus herpes ở mắt. Nhiễm HSV ở mắt là nguyên nhân hay gặp nhất gây mù giác mạc ở Hoa kỳ. Viêm giác mạc do HSV biểu hiện bằng đau khởi phát đột ngột, nhìn nhòe mờ, phù kết mạc, viêm màng tiếp hợp và các tổn thương đuôi gai đặc trưng ở giác mạc. Dùng corticosteroid tại chỗ có thể làm các triệu chứng nặng thêm và đưa đến tổn thương vào các cấu trúc sâu hơn của mắt. Cắt bỏ mô hoại tử, điều trị bằng thuốc chống virus tại chỗ và (hay) interferon sẽ làm mau chóng lành vết thương song hay xảy ra tái phát và có thể xuất hiện tổn thương miễn dịch bệnh lý ở các cấu trúc sâu hơn của mắt. Viêm vỗng mạc-màng nhện thường là một biểu hiện của nhiễm HSV lan rộng, có thể xuất hiện ở trẻ sơ sinh hay ở các bệnh nhân AIDS. Viêm vỗng mạc hoại tử cấp do HSV ít gặp nhưng là một biểu hiện trầm trọng của nhiễm HSV.

Nhiễm HSV -1 và HSV-2 ở hệ thần kinh trung ương và ngoại vi. Đã xác định được viêm não do HSV là nguyên nhân phổ biến nhất của viêm não do virus cấp tính, lẻ tẻ ở Mỹ, chiếm từ 10 đến 20% tổng số trường hợp.

Đã xác định được tần suất là khoảng 2, 3 ca trên một triệu người trong 1 năm. Các ca này phân bố quanh năm, và sự phân bố tuổi hình như theo 2 pha với đỉnh cao ở khoảng giữa 5 và 30 và trên 50 tuổi. Hơn 95% số ca là do HSV-1. Cơ chế bệnh sinh của viêm não do HSV thay đổi. Ở trẻ em và người trưởng thành trẻ, nhiễm HSV nguyên phát có thể

https://tieulun.hopto.org

dẫn đến viêm não, có lẽ virus có được từ bên ngoài đi vào hệ thần kinh trung ương bằng cách lan truyền hướng thần kinh từ ngoại vi qua hành khứu giác. Song đa số người trưởng thành bị viêm não do HSV đã có chứng cớ lâm sàng hay huyết thanh học của nhiễm HSV-1 ở da niêm mạc trước khi bắt đầu các triệu chứng ở hệ thần kinh trung ương. Trong khoảng 25% các ca nghiên cứu thấy các chủng HSV-1 từ hầu họng và tổ chức não, ở các bệnh nhân là khác nhau, gợi ý rằng một số trường hợp có thể là hậu quả của tái nhiễm một chủng HSV-1 khác chủng này và đã đi đến hệ thần kinh trung ương. Người ta đưa ra hai giả thuyết giải thích cho sự phát triển của HSV nhân lên một cách tích cực trong nhiều vùng khu trú của hệ thần kinh trung ở những người mà virus phân lập từ hạch và từ hệ thần kinh trung ương giống nhau. Sự tái phất hóa nhiễm HSV tiềm tàng ở rễ thần kinh tam thoa và tự trị có thể được phối hợp với sự lan rộng của virus trong hệ thần kinh trung ương thông qua các dây thần kinh trung ương thông qua các dây thần kinh chi phối hố sọ giữa. HSV ADN đã được chứng minh bằng lai ADN trong sinh thiết tổ chức não người. Tái hoạt hóa nhiễm virus tiềm ẩn kéo dài có thể là cơ chế có khả năng khác gây phát triển bệnh viêm não do HSV.

Tiêu chuẩn lâm sàng xác nhận viêm não do HSV là cơn sốt cấp tính và các triệu chứng thần kinh khu trú, đặc biệt của thùy thái dương. Đến nay chưa có kỹ thuật điện quang hay kỹ thuật virus học không gây chảy máu não tin cậy để chẩn đoán viêm não do HSV trong các giai đoạn lâm sàng sớm và sự phân biệt viêm não do HSV với các viêm não do virus khác và với nhiễm khuẩn ổ khu trú khác hay với các quá trình không nhiễm khuẩn còn khó khăn. Sự tăng cao các kháng thể chống HSV trong dịch tủy sống và trong huyết thanh xuất hiện ở hầu hết các trường hợp bị viêm não do HSV. Song, các kháng thể này ít khi tăng cao trước khi bị bệnh 10 ngày và mà ích lợi chẩn đoán hồi cứu thì không giúp được gì cho xác định chẩn đoán lâm sàng sớm diễn biến của bệnh. Do sinh thiết não có tính nhạy cao tỷ lệ biến chứng thấp và khả năng xác định các chẩn đoán khác có khả năng điều trị nên đã được cho là phương pháp nhanh chóng nhất để chẩn đoán viêm não do HSV, nhưng hiện nay mới phát triển các xác định kháng nguyên HSV hay ADN trong dịch tủy sống có thể sẽ loại bỏ sinh thiết não hóa trị liệu chống virus làm giảm tỷ lệ tử vong do viêm não HSV. Tiêm tĩnh mạch acyclovir là có hiệu quả hơn vidarabine. Song ngay cả khi được điều trị thì vẫn thường gặp các di chứng thần kinh.

Đã phân lập được HSV trong dịch tủy sống của 0,5 đến 3% bệnh nhân vào viện viêm màng não vô khuẩn. Viêm màng não do HSV thường phối hợp với nhiễm HSV ở đường sinh dục nguyên phát. Viêm màng não là một bệnh cấp tính tự giới hạn biểu hiện bằng đau đầu, sốt, và sợ ánh sáng bình thường, kéo dài từ 2 đến 7 ngày. Có tăng tế bào lympho trong dịch tủy sống đặc trưng. Hiếm thấy di chứng thần kinh. Các đợt tái phát của viêm màng não vô khuẩn có liên quan với sự tái hoạt hóa của HSV cũng đã được thông báo.

Đã có thông báo là rối loạn chức năng hệ thần kinh tự động, đặc biệt ở vùng cùng có liên quan với nhiễm HSV và thủy đậu do nhiễm virus herpes zoster. Có thể xuất hiện các dấu hiệu đau nhói dây thần kinh ở mông hay vùng quanh hậu môn, bí đái, táo bón, tăng tế bào lympho trong dịch tủy sống và liệt dương ở nam giới. Các triệu chứng đó giảm nhẹ chậm chạp trong nhiều ngày đến nhiều tuần lễ. Đôi khi giảm cảm giác và (hay) yếu các chi dưới có thể kéo dài nhiều tháng. Hiếm khi thấy một viêm tủy sống ngang kèm theo liệt đối xứng tiến triển nhanh các chi dưới hay hộ chứng Guillain-Barré sau nhiễm HSV. Tương tự, tổn thương hệ thần kinh ngoại vi (liệt mặt không rõ nguyên nhân, liệt Bell hay viêm đa thần kinh sọ não cũng có thể có liên quan đến tái hoạt hóa HSV-1. Giảm cảm giác nhất thời ở vùng da dây thần kinh tam thoa chi phối và rối loạn chức năng hệ thống tiền đình đó bằng ghi rung giật nhãn cầu là các dấu hiệu chủ yếu của bệnh. Các nghiên cứu nhằm thử nghiệm hóa trị liệu chống virus để cắt bỏ hay giảm nhẹ tỷ lệ và tính nghiêm trọng của các dấu hiệu này đều thất bại.

Nhiễm HSV nội tạng. Nhiễm HSV nội tạng thường là kết quả của nhiễm virus máu, và khi đó nhiều cơ quan bị thương tổn là phổ biến. Song, đôi khi biểu hiện lâm sàng của nhiễm HSV chỉ có thể liên quan đến thực quản, phổi hay gan. Viêm thực quản do HSV có thể là kết quả của sự lan rộng trực tiếp từ nhiễm HSV hầu họng vào thực quản hay có thể xuất hiện trở lại do tái hoạt hóa HSV và virus

https://tieulun.hopto.org

lan rộng tới niêm mạc thực quản thông qua dây thần kinh phế vị. Triệu chứng chủ yếu của viêm thực quản do HSV là nuốt đau, khó nuốt, đau dưới xương ức và sút cân. Có nhiều ổ loét hình bầu dục trên nền xung huyết, có thể có mảng màng giả trắng. Vùng thực quản ngoại biên dễ bị nhất. Khi bệnh lan rộng loét lan rộng ra toàn bộ thực quản. Không thể dùng nội tạng soi hay chụp có chất cản quang để phân biệt viêm thực quản đó HSV với viêm thực quản do Candida, hay loét thực quản do bỏng nhiệt chiếu xạ và các chất ăn mòn. Các chất tiết lấy khi nội soi đem xét nghiệm tế bào học và cấy sẽ cho chẩn đoán chính xác nhất. Những quan sát có tính chất truyền miệng gợi ý rằng các triệu chứng của viêm thực quản do HSV giảm nhẹ là do hóa trị hội chứng virus hệ thống.

Viêm phổi do HSV không phổ biến ngoại trừ ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng và có thể là do viêm phế quản khí quản do herpes lan rộng vào nhu mô phổi. Thường thấy viêm phổi hoại tử ổ. Sự phát tán theo đường máu của virus từ da và niêm mạc, đường sinh dục bị bệnh có thể xuất hiện và gây viêm phổi kẽ hai bên. Các yếu tố gây bệnh đồng thời của vi khuẩn, nấm và ký sinh trùng thường gặp trong viêm phổi do HSV. Do tỷ lệ tử vong của viêm phổi do HSV ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch cao (80%) nên các bệnh nhân này có thể thực sự cần hóa trị liệu kháng virus, HSV cũng được phân lập ở đường hô hấp dưới của những người bị hội chứng suy hô hấp cấp tính. Song, mối liên quan giữa sự phân lập HSV và cơ chế bệnh sinh của hội chứng nguy cấp hô hấp còn chưa rõ.

HSV là một nguyên nhân không phổ biến gây viêm gan ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Nhiễm HSV gan kết hợp với sốt, tăng đột ngột bilirubin và transaminaza huyết thanh và giảm bạch cầu (*4000/l). Cũng có thể gặp đông máu nội mạch rải rác.*

Các biến chứng đã thông báo tuy chỉ là lẻ tẻ gồm viêm đơn khớp, hoại tử thượng thận, giảm tiểu cầu không rõ nguyên nhân và viêm cầu thận. Hiếm gặp nhiễm HSV lan tỏa ở bệnh nhân có chức năng miễn dịch bình thường. Ở các bệnh nhân có rối loạn miễn dịch, bệnh nhân bỏng, người suy dinh dưỡng, đôi khi có sự phát tán HSV đến các cơ quan nội tạng khác như thượng thận, tụy, ruột non và ruột già và tủy xương. Hiếm hơn, nhiễm HSV nguyên phát ở người có thai có thể lan tỏa và liên quan đến tỷ lệ tử vong cả mẹ và phôi thai. Hiện tượng ít gặp đó thường liên quan với nhiễm HSV nguyên phát thu được vào ba tháng thứ ba của thời kỳ thai nghén.

NHIỄM HSV Ở SƠ SINH. Các trẻ sơ sinh (<6 tuần tuổi) chiếm tỷ lệ cao nhất về nhiễm HSV nội tạng và hay của hệ thần kinh trung ương trong các quần thể bệnh nhân nếu khong được điều trị thì ở trên 70% sơ sinh tình trạng nhiễm herpes sẽ lan tỏa và phát triển thành các nhiễm virus hệ thần kinh trung ương không điều trị, tỷ lệ tử vong chung của sơ sinh bị herpes là 65% và dưới 10% trẻ sơ sinh có nhiễm virus ở hệ thần kinh trung ương phát triển bình thường. Trong khi các tổn thương da là các đặc điểm phổ biến nhất đã nhận biết thì nhiều trẻ em lại không bị các tổn thương này cho đến khi diễn biến bệnh rõ rệt. 70% trẻ sơ sinh bị nhiễm HSV là do HSV-2 gây nên, hầu hết tất cả số trẻ này là do tiếp xúc với chất tiết đường sinh dục đã bị nhiễm virus trong thời gian xổ thai. Song, đã có thông báo về trẻ nhiễm virus bẩm sinh, thường là con của các bà mẹ bị nhiễm HSV nguyên phát mắc phải trong thời gian mang thai. Các nhiễm HSV-1 ở sơ sinh thường mắc phải sau khi sinh thông qua tiếp xúc với những thành viên trong gia đình trực tiếp có hay không triệu chứng nhiễm HSV-1 miệng - hầu hay do lây truyền trong bệnh viện. Hóa trị liệu chống virus làm giảm tỷ lệ tử vong của nhiễm herpes ở các trẻ sơ sinh xuống 25%. Song, tỷ lệ mắc bệnh đặc biệt ở trẻ em với tổn thương của hệ thần kinh trung ương do HSV-2 vẫn còn rất cao.

CHẨN ĐOÁN. Các thông số lâm sàng và xét nghiệm đều có ích cho việc xác định chẩn đoán nhiễm HSV. Chẩn đoán lâm sàng có thể thực hiện chính xác ở nơi có nhiều thương tổn nang trên nền xung huyết. Nạo nền các vết thương rồi đem nhuộm Wright, Giemsa (tiêu bản Tzanck) hay papanicolaou sẽ thấy các tế bào khổng lồ đặc trưng hay các thể vùi trong nhân của tế bào nhiễm virus herpes. Các kỹ thuật tế bào nhanh thường có ích lợi như một kỹ thuật thường qui nhanh để khẳng định chẩn đoán.

Hạn chế của phỏng đoán này là nó không phân biệt được HSV và các nhiễm virus thủy đậu zoster và chỉ quãng 60% nhạy như phương pháp phân lập virus. Sự khẳng định labô của nhiễm HSV được thực hiện tốt nhất bằng phân lập virus trong nuôi cấy tổ chức. HSV gây ra tác dụng bệnh lý tế bào nhận thấy

https://tieulun.hopto.org

rõ ràng trong nhiều hệ thống nuôi cấy tế bào và đa số các mẫu tiêu bản có thể nhận dạng trong 48-96 giờ sau cấy truyền. Nuôi cấy khuếch đại bằng lắc quay tròn sau đó nhuộm kháng nguyên HSV đã rút ngắn thời gian cần thiết để nhận dạng HSV xuống dưới 24giờ. Tính nhạy cảm của phân lập virus thay đổi tùy giai đoạn của tổn thương (cao hơn trong tổn thương nang so với các tổn thương loét), tùy thuộc là bệnh nhân ở giai đoạn đầu tiên hay tái phát của bệnh (cao hơn vào các giai đoạn đầu) hay tùy thuộc là mẫu tiêu bản từ bệnh nhân bị ức chế miễn dịch hay có chức năng miễn dịch bình thường (nhiều kháng nguyên hơn ở bệnh nhân bị ức chế miễn dịch). Các miễn dịch huỳnh quang sử dụng các kháng thể đơn clôn và vài kỹ thuật lai ADN đã tiếp cận được với tính nhạy cảm của phân lập virus nhằm phát hiện HSV từ các tổn thương sinh dục hay miệng-môi, nhưng chỉ quãng 50% nhạy cảm như phân lập virus để phát hiện HSV không triệu chứng trong các chất tiết từ cổ tử cung hay nước bọt. Sự khẳng định labô cho phép xác định dưới nhóm virus, có thể có ích lợi về dịch tễ học cũng như giúp cho tiên đoán tỷ lệ tái hoạt hóa sau giai đoạn thứ nhất của nhiễm HSV mặt- miệng hay cơ quan sinh dục. Phân tích bằng enzym endonucleza hạn chế của ADN của virus cũng có thể dùng để phân biệt HSV-1 với HSV-2 cũng tốt như phân biệt giữa các chủng bên trong cùng các dưới typ, thông tin có thể rất có ích để nhận dạng nguồn chung của các vụ bùng phát HSV.

Huyết thanh của giai đoạn cấp và khỏi bệnh có thể có lợi làm bằng chứng cho sự chuyển đổi huyết thanh trong nhiễm HSV-1 hay nhiễm HSV-2 nguyên phát. Song, chỉ 5% bệnh nhân với nhiễm HSV tái phát ở da niêm mạc chứng minh có sự tăng cao 4 lần hay lớn hơn các kháng thể kháng HSV giữa các huyết thanh của giai đạon cấp và khỏi bệnh. Các nghiệm pháp huyết thanh có ích lợi trong chẩn đoán nhiễm HSV cấp tính ở da niêm mạc và được sử dụng tốt nhất để nhận dạng những người đã bị nhiễm virus. Các test huyết thanh đặc hiệu typ mới phát triển có thể được sử dụng để nhận dạng những người nhiễm HSV-1 hay HSV-2 không có triệu chứng.

ĐIỀU TRỊ. Nhiều dạng nhiễm HSV ở da niêm mạc, nội tạng phải dùng hóa trị liệu chống virus để điều trị. Với nhiễm virus ở da và niêm mạc acyclovir là thuốc điều trị chính. Một vài thuốc chống virus có giá trị tại chỗ trong nhiễm HSV ở mắt: idoxuridin, trifluorothymidin, và vidarabin bôi tại chỗ. Với viêm não HSV, tiêm tĩnh mạch acyclovir là cách điều trị chọn lọc tốt nhất. Với các nhiễm HSV sơ sinh tiêm tĩnh mạch liều cao vidarabin và acyclovir có hiệu quả.

Đã chứng minh rằng acyclovir có hiệu quả trong làm giảm nhẹ các triệu chứng và rút ngắn thời gian kéo dài tổn thương nhiễm HSV da và niêm mạc ở các bệnh nhân bị tổn thương miễn dịch và ở giai đoạn thứ nhất nhiễm herpes sinh dục ở bệnh nhân có chức năng miễn dịch bình thường (bảng 70-1).

Tiêm tĩnh mạch và uống acyclovir sẽ ngăn cản sự tái hoạt hóa HSV ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch có huyết thanh dương tính đang được điều trị bệnh bạch cầu cấp hay trong giai đoạn ngay sau cấy ghép.

Acyclovir uống cũng chứng tỏ làm nhanh chóng lành vết thương, giảm các triệu chứng của các thời kỳ đầu và tái phát các nhiễm HSV-1 và HSV-2 cơ quan sinh dục. Kết quả điều trị các giai đoạn bệnh cấp tính hay tái phát đường sinh dục bằng cách uống acyclovir là rất khiêm tốn và do đó sử dụng thường xuyên cho các giai đoạn tái phát của bệnh, đặc biệt cho các giai đoạn giữa của bệnh, là không nên.

Điều trị ức chế kéo dài hàng ngày có thể có ích lợi trong việc làm giảm tần suất tái hoạt hóa của bệnh trong số các bệnh nhân với các herpes simplex cơ quan sinh dục. Uống acyclovir kéo dài với mục đích ức chế không loại trừ được các bạch tiềm tàng ở vùng cùng cụt và tái hoạt hóa virus herpes cơ quan sinh dục xuất hiện khi điều trị đứt quãng. Uống acyclovir có kết quả trong viêm lợi - miệng nhưng ít có kết quả trong điều trị các tổn thương tái phát miệng-môi, các tổn thương không hết và tổng thời gian để lành vết thương không giảm. Nếu bắt đầu sớm, thời gian kéo dài giai đoạn loét của tổn thương môi có thể giảm bớt.

Bảng 70-1: Hóa trị liệu chống HSV hiện nay.

I. Nhiễm HSV ở da và niêm mạc:

A: Các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

1. *Các giai đoạn có triệu chứng cấp tính hay tái phát*: Acyclovir tiêm tĩnh mạch (5mg/kg/mỗi 8giờ) hay uống (400mg, 4 lần/ngày trong 7 - 10 ngày) giảm đau và nhanh lành tổn thương. Với các tổn thương khu trú ở ngoài dùng mỡ acyclovir 5% bôi tại chỗ, dùng 4 - 6 lần/ngày có thể có kết quả.

https://tieulun.hopto.org

2. *Ức chế sự tái hoạt hóa bệnh* Tiêm TM (5mg/kg/mỗi 8giờ) hay uống acyclovir (400mg, 3-5 lần/ngày) sẽ ngăn cản tái phát, dùng hàng ngày trong giai đoạn có nguy cơ cao, nghĩa là giai đoạn ngay sau cấy ghép mô.

B. Các bệnh nhân có chức năng miễn dịch tốt:

1. Herpes sinh dục.

a. Các giai đoạn đầu: Uống acyclovir (200mg 5 lần/ngày trong 10 - 14 ngày) là điều trị chọn lọc. Tiêm TM acyclovir (5mg/kg/ mỗi 8 giờ 1 lần trong 5 ngày) khi bệnh nặng hay biến chứng thần kinh như viêm màng não vô khuẩn. Bôi mỡ 5% tại chỗ hay kem 4 - 6 lần/ngày trong 7 - 10 ngày có thể có lợi cho bệnh nhân không có tổn thương cổ tử cung, niệu đạo, họng.

b. Có triệu chứng sinh dục tái phát: Uống acyclovir 200mg, 5 lần/ngày trong 5 ngày có kết quả khiêm tốn làm rút ngắn các tổn thương và thời gian bài tiết virus. Không nên dùng thường xuyên hàng ngày cho mọi giai đoạn bệnh.

c. *Ức chế herpes sinh dục tái phát*: Uống acyclovir hàng ngày viên 200mg, 2-3 lần/ngày hay 400mg, 2 lần /ngày sẽ ngăn cản tái hoạt hóa các triệu chứng tái phát. Hiện nay dùng giới hạn trong 6 tháng tiến triển ở người hay tái phát.

2. *Nhiễm HSV môi-miệng.*

a. Giai đoạn đầu: Uống acylovir 200mg, 4-5 lần/ngày.

b. Các giai đoạn tái phát: mỡ acyclovir bôi tại chỗ không có hiệu quả lâm sàng. Uống acyclovir có kết quả tối thiểu.

3. *Viêm đầu ngón tay do herpes.* Uống acyclovir 200mg, 5 lần/ngày trong 7-10 ngày.

4. Viêm đại tràng do HSV: uống acyclovir (400mg, 5 lần/ngày) có lợi là rút ngắn quá trình nhiễm trùng. Ở các bệnh nhân bị ức chế miễn dịch hay bị nhiễm khuẩn nặng, tiêm TM acyclovir 5mg/kg mỗi 8 giờ có thể có lợi.

c. Nhiễm herpes mắt.

1. Viêm giác mạc: Dùng tại chỗ trifluorohymidin, vidanabin, idoxuridin, acyclovir, và interferon đều tốt. Có khi cần phải cắt lọc mô hoại tử, dùng steroid tại chỗ có thể làm bệnh xấu đi.

II. *Nhiễm HSV hệ thần kinh trung ương.*

A. Viêm não do HSV: Tiêm Acyclovir 10mg/kg/ mỗi 8 giờ (30mg/kg/ngày) trong 10 ngày hay vidarabin (15mg/kg/ngày) làm giảm tỷ lệ tử vong, acyclovir là thuốc được ưa thích nhất.

B. Viêm màng não vô khuẩn do HSV: không có các nghiên cứu của hóa trị liệu chống virus hệ thống. Nếu dùng thuốc đường tĩnh mạch thì nên dùng acyclovir 15-30mg/kg/ngày.

C. Bệnh lý rễ thần kinh tự động. Không có các nghiên cứu có giá trị.

III. Nhiễm HSV sơ sinh: tiêm TM vidarabin (30mg/kg/ngày) hay acyclovir (30mg/kg/ngày) các trẻ sơ sinh có vẻ dung nạp được liều vidarabin cao.

IV. Nhiễm HSV nội tạng:

A. Viêm thực quản do HSV: dùng đường uống acyclovir (15mg/kg/ngày) hay vidarabin (15mg/kg/ngày) nên thận trọng.

B. Viêm phổi do HSV: không có các nghiên cứu kiểm tra uống acyclovir (15mg/kg/ngày) hay vidarabin (15mg/kg/ngày) nên thận trọng.

V. Nhiễm HSV lan tỏa toàn thân: không có các nghiên cứu kiểm tra nên thử tiêm TM acyclovir hay vidarabin không có chứng cớ xác định rằng điều trị sẽ giảm tỷ lệ tử vong.

VI. Ban đỏ đa dạng kết hợp với HSV: các quan sát mang tính chất kinh nghiệm truyền miệng: Gợi ý rằng uống acyclovir viên 2-3 lần/ngày sẽ làm giảm ban đỏ đa dạng.

Cả hai cách tiêm tĩnh mạch vidarabin 15mg/kg/ngày trên 12 giờ hàng ngày và acyclovir 30mg/kg/ngày tiêm truyền 10mg/kg/cách quãng 1-8 giờ đã chứng minh là có hiệu quả làm giảm tỷ lệ tử vong của viêm não do HSV. Những nhân tố quyết định chủ yếu cho kết quả là gồm có tuổi trẻ và điều trị sớm. Các nghiên cứu thử nghiệm so sánh hai thứ thuốc nầy trong điều trị viêm não do HSV đã chứng tỏ rằng

https://tieulun.hopto.org

tỷ lệ tử vong thấp hơn và ít di chứng thần kinh hơn khi tiêm acyclovir tĩnh mạch.

Tác dụng phụ chủ yếu kết hợp với tiêm tĩnh mạch acyclovir là suy thận tam thời, thường do sự kết tinh của thuốc trong nhu mô thận. Điều này có thể tránh được bằng cách cho thuốc vào chậm trên 1giờ đồng hồ và bệnh nhân được uống đủ nước. Do nồng độ acyclovir trong dịch tủy sống trung bình chỉ từ 30 đến 50% của để điều trị nhiễm HSV trong hệ thần kinh trung ương (30mg/kg/ngày) phải gấp đôi liều dùng để điều trị cho bệnh ở da niêm mạc hay nội tạng (15mg/kg/ngày). Vidarabin ở liều 15mg/kg/ngày có xu hướng gây độc cho cơ quan tạo máu và gan hơn so với acyclovir, nhưng điều này thường không phải là vấn đề hạn chế trong điều trị các nhiễm virus ở trẻ sơ sinh hay ở hệ thần kinh trung ương.

Các chủng đề kháng với acyclovir đã được nhận dạng có tần suất tăng cao. Hầu hết tất cả các chủng đề kháng đáng kể với acyclovir trong lâm sàng đều thấy ở các bệnh nhân bị tổn thương hệ miễn dịch, những người đã được nhận nhiều đợt điều trị cách quãng. Người ta thấy tăng dần số bệnh nhân bị nhiễm HIV thường xuyên có nhiễm HSV ở da niêm mạc, không đáp ứng ngay cả với liều điều trị acyclovir rất cao. Đa số các chủng HSV đề kháng với acyclovir đều có tính đặc hiệu cơ chất bị rối loạn để photphayl hóa acyclovir. Sự tái hoạt hóa virus thường xuyên và các hiệu giá virus cao trong các tổn thương ở bệnh nhân bị rối loạn miễn dịch kết hợp với việc sử dụng thuốc chọn ra các chủng đề kháng này. Ở vài bệnh nhân, các liều acyclovir cao hơn sẽ được kết hợp với sự dọn sạch các tổn thương. Ở một số bệnh nhân khác, bệnh lý lâm sàng vẫn tiến triển mặc dù điều trị với liều cao. Điều trị với thuốc chống virus với cơ chế tác động khác ví dụ foscarnate hay vidarabin có thể có ích lợi.

DỰ PHÒNG. Một lượng lớn mang HSV-1 và HSV-2 không triệu chứng chứng tỏ rằng sự kiểm soát bệnh lý HSV bằng hóa trị liệu ức chế, chống virus và (hay) các chương trình giáo dục còn hạn chế. Sự kiểm soát nhiễm HSV đòi hỏi phải phòng nhiễm trùng. Đây là một mục tiêu có thể thực hiện chủ yếu bằng tiêm chủng. Các vaccin HSV có hiệu quả hiện nay chưa thể kiếm được dễ dàng. Các vaccin hỗn hợp như đậu mùa, BCG và cúm là các vaccin đã được dùng để điều trị nhiễm HSV sinh dục nhưng không có kết quả.

Các thể loại tránh thai đặc biệt bao cao su có thể làm giảm sự lây truyền bệnh đặc biệt các giai đoạn có bài tiết virus không có triệu chứng. Vẫn có thể bị lây truyền bệnh đang có tổn thương dù có sử dụng bao cao su cho nên cần khuyên bệnh nhân tránh sinh hoạt tình dục khi đang có các tổn thương sinh dục.

71. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO VIRUS THỦY ĐẬU

ĐỊNH NGHĨA. Virus varicellce zoster (VZV) - virus thủy đậu gây ra hai thực thể lâm sàng khác nhau: thủy đậu và herpes zoster hay bệnh zona. Bệnh thủy đậu, một bệnh thấy ở khắp nơi, một bệnh nhiễm trùng cực kỳ dễ lây thường là một bệnh lành tính của trẻ em được đặc trưng bằng chứng phát ngoại ban và ban mụn nước. Sự tái hoạt hóa VZV tiềm tàng thường gặp hơn sau tuổi 60 với bệnh lý biểu hiện như là phát ban có mụn nước ở da kết hợp với đau dữ dội.

NGUYÊN NHÂN. Mối liên quan giữa thủy đậu trên lâm sàng đã được biết từ gần 100 năm nay. Từ những năm đầu thế kỷ 20 đã chứng minh được có sự giống nhau của các tổn thương da về mô bệnh học giữa thủy đậu và bệnh zona. Virus phân lập được từ bệnh nhân thủy đậu và bệnh nhân zona đều gây các tổn thương giống nhau trong nuôi cấy mô, đặc biệt là sự xuất hiện các thể vùi ái toan trong nhân và các tế bào khổng lồ nhiều nhân, cho thấy các virus này về sinh học là giống nhau. Sự phân tích bằng enzym cắt nhân hạn chế ADN của virus phân lập từ bệnh nhân bị thủy đậu về sau đã phát triển thêm zona đã xác minh tính đồng nhất phân tử của hai virus gây hai biểu hiện lâm sàng khác nhau này. Virus gây thủy đậu và zona là một thành viên của họ herpes, cùng có các đặc điểm cấu trúc giống nhau như vỏ bọc lipid bao quanh một vỏ nhân có hai mươi mặt đối xứng, kích thước toàn bộ xấp xỉ 150-200nm và ở trung tâm có chuỗi ADN kép với trọng lượng phân tử xấp xỉ 80 triệu. Chỉ có các đơn vị nhỏ nhất của virus có vỏ bọc là gây nhiễm virus được.

https://tieulun.hopto.org

BỆNH SINH VÀ BỆNH HỌC

Nhiễm trùng tiên phát. Sự lây truyền hình như theo đường hô hấp, tiếp theo là sự sao chép tại chỗ ở một vị trí chưa xác định rõ, đưa đến sự sinh sôi nẩy nở trong hệ liên võng nội mạc và cuối cùng là nhiễm virus máu. Sự xuất hiện nhiễm virus máu ở các bệnh nhân thủy đậu dựa trên cơ sở bản chất của các tổn thương da lan tỏa và trải khắp nơi và có thể xác minh bằng tìm thấy virus trong máu ở một số ca chọn lọc. Các bọc nang có liên quan với chân da và da với các biến đổi thoái hóa, đặc trưng bằng sự căng phồng các tế bào khổng lồ đa nhân và các thể vùi ái toan bên trong nhân. Nhiễm trùng có thể liên quan đến các mạch máu tại chỗ của da, kết quả là gây hoại tử, chẩy máu thượng bì. Với sự tiến triển của bệnh, dịch nang trở nên đục, chứa nhiều bạch cầu múi (đa nhân), các tế bào thoái hóa fibrin. Cuối cùng, hoặc các nang bị vỡ, giải phóng các chất chứa trong nang gồm cả virus gây nhiễm hoặc là dần dần tái hấp thu các chất.

Nhiễm tái phát. Cơ chế tái hoạt hóa VZV để gây bệnh zona còn chưa rõ. Người ta cho rằng virus gây nhiễm rễ hạch thần kinh lưng khi bị thủy đậu rồi ở đó tiềm tàng cho đến khi tái hoạt hóa. Xét nghiệm mô bệnh học rễ hạch lưng trong bệnh zona hoạt động thấy có xuất huyết, phù và thâm nhiễm tế bào lympho.

Có thể xuất hiện tổn thương trong các cơ quan khác như phổi, não kèm theo sự nhân bội tích cực của VZV trong thủy đậu hay zona nhưng không phổ biến ở các vật chủ có miễn dịch đầy đủ. Tổn thương phổi đặc trưng bằng viêm phổ kẽ, tạo thành các tế bào khổng lồ nhiều nhân, các thể vùi trong nhân và chẩy máu trong phổi. Nhiễm trùng ở hệ thần kinh trung ương đưa đến các tổn thương mô bệnh học ở lớp áo quanh mạch giống như các tổn thương thấy trong bệnh sởi và các viêm não do virus khác. Các ổ hoại tử chẩy máu trong não, đặc trưng của viêm não do virus hepes simplex ít gặp trong nhiễm VZV.

DỊCH TỄ HỌC VÀ BIỂU HIỆN LÂM SÀNG.

Thủy đậu ở người là ổ bệnh duy nhất đã biết của VZV. Thủy đậu rất lây với tỷ lệ gây bệnh ít nhất là 90% trong số những người nhạy cảm hay huyết thanh âm tính. Cả hai giới và các cá thể của tất cả các chủng tộc đều dễ bị nhiễm virus như nhau. Virus này lưu hành địa phương trong quần thể lớn, song, bệnh trở thành dịch trong các cá thể nhạy cảm theo mùa, cuối đông và đầu xuân ở vùng có khí hậu ôn hòa. Hầu hết trẻ em 5-9 tuổi đều mắc và chiếm đến 50% tổng số ca. Những trường hợp khác trong độ tuổi từ 1 đến 4 và từ 10 đến 14 tuổi. Số trên 15 tuổi chiếm xấp xỉ 10% dân cư Mỹ nhạy cảm với nhiễm trùng.

Thời kỳ ủ bệnh của thủy đậu từ 10 đến 21 ngày nhưng thường là 14-17 ngày. Tỷ lệ bị bệnh thứ phát trong các anh chị em ruột nhạy cảm trong một gia đình là từ 70-90%. Bệnh nhân có thể gây lây nhiễm virus từ 49giờ trước khi bị phát hiện ban nang suốt trong giai đoạn mọc ban, thường là 4-5 ngày và cho đến khi các nang đóng vẩy.

Về lâm sàng thủy đậu biểu hiện bằng phát ban, sốt nhẹ và khó chịu, mặc dù một số ít bệnh nhân có tiền chứng trong 1-2 ngày trước đợt mọc ban. Ở người có miễn dịch đầy đủ bệnh thường là lành tính với biểu hiện mệt, sốt từ 37,8 đến 39,4^{O}C (100 đến 103°F) kéo dài 3-5 ngày. Các tổn thương da, được coi là tiêu chuẩn xác nhận bệnh gồm các ban dát sần, các nang và vẩy ở các giai đoạn tiến triển khác nhau. Sự tiến triển của tổn thương từ dát sần đến các nang xuất hiện sau nhiều giờ đến nhiều ngày. Các tổn thương xuất hiện ở thân và ở mặt và nhanh chóng lan ra các vùng khác của cơ thể. Đa số là nhỏ trên nền ban đỏ có đường kính từ 5 đến 10mm. Các đám liên tiếp xuất hiện sau 2-4 ngày. Các tổn thương cũng có thể thấy ở niêm mạc ở vùng họng hay âm đạo. Mức độ nghiêm trọng của chúng thay đổi giữa các cá thể. Một số cá thể có rất ít tổn thương trong khi đó một số khác có thể có nhiều tới 2000 tổn thương. Trẻ nhỏ có xu hướng có ít nang hơn so với những người lớn tuổi hơn. Những người thiếu hụt miễn dịch, cả trẻ em và người trưởng thành, đặc biệt những người bị bệnh bạch cầu có nhiều tổn thương hơn, thường trên nền chảy máu và các tổn thương lâu lành hơn. Các cá thể này cũng có nguy cơ bị biến chứng nội tạng lớn hơn khoảng 30 - 50% số ca và khoảng 15% bị chết. Biến chứng nhiễm trùng phổ biến nhất của thủy đậu là bội nhiễm vi khuẩn thứ phát ở da, thường là do *liên cầu gây mủ (Streptococcus pyogenes)* hay *tụ cầu vàng (Staphycococus aureus)*. Có thể là do trợt da có thể giúp làm sáng tỏ nguyên nhân ban đỏ bất thường và các mụn mủ.

Vị trí tổn thương ngoài da phổ biến nhất ở trẻ em là hệ thần kinh trung ương và gồm có mất điều hòa tiểu não cấp tính thường xuất hiện vào khoảng 21 ngày sau đợt phát ban và rất hiếm thấy ở giai đoạn trước phát ban. Triệu chứng lâm sàng rõ rệt nhất là

https://tieulun.hopto.org

mất điều hòa và kích thích màng não. Dịch não tủy có các tế bào lympho và nồng độ protein cao. Đó là một biến chứng nhẹ của nhiễm VZV ở trẻ em và nói chung là không cần phải nằm bệnh viện. Viêm màng não vô khuẩn, viêm não, viêm tủy ngang và hội chứng Reye cũng có thể xuất hiện. Viêm não thấy ở 0,1 - 0,2% số trẻ em bị thủy đậu. Không có điều trị đặc hiệu với các bệnh nhân bị tổn thương hệ thần kinh trung ương do VZV.

Viêm phổi do virus thủy đậu là biến chứng trầm trọng nhất sau thủy đậu, thường gặp hơn ở người trưởng thành (đến 20%) so với trẻ em. Thường xuất hiện sau 3-5 ngày bệnh tiến triển và kèm theo tim đập nhanh, ho, khó thở và sốt. Thường gặp tím tái, đau ngực do viêm màng phổi và ho ra máu. Chụp X quang phổi thấy có thâm nhiễm dạng hạt và phế viêm kẽ. Sự giảm nhẹ viêm phổi tiến triển song song với giảm phát ban da, song, bệnh nhân có thể vẫn bị sốt, và rối loạn chức năng phổi trong nhiều tuần lễ.

Các biến chứng khác của thủy đậu gồm viêm cơ tim, các tổn thương giác mạc, viêm thận, viêm khớp tạng chảy máu, viêm cầu thận cấp và viêm gan. Các tổn thương gan khác với hội chứng Rege thường gặp trong thủy đậu và thường được đặc trưng bằng tăng các enzym gan, đặc biệt là glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) và glutamic pyruvic transaminase (SGPT). Các tổn thương gan thường không có triệu chứng.

Thủy đậu chu sinh liên quan với tỷ lệ tử vong cao khi mẹ bị bệnh trong 5 ngày trước đẻ và 48 giờ sau đẻ. Do trẻ sơ sinh không nhận được qua rau thai các kháng thể bảo vệ và lại có hệ miễn dịch chưa phát triển hoàn chỉnh nên bệnh có thể nặng lên.

Đã có thông báo là tỷ lệ tử vong cao đến 30% trong nhóm này. Bệnh thủy đậu bẩm sinh với các biểu hiện lâm sàng lúc đẻ là đặc biệt ít gặp.

Bệnh zona. Bệnh zona, một bệnh mắc lẻ tẻ, là hậu quả của sự tái hoạt hóa virus tiềm tàng từ rễ hạch lưng. Bệnh xuất hiện ở mọi lứa tuổi nhưng chủ yếu ở người lớn. Đa số bệnh nhân không có lịch sử tiếp xúc với người nhiễm VZV. Tần suất bị bệnh cao nhất là 5-10 trường hợp trên 1000 người đối với những người ở độ tuổi 60-80. Xấp xỉ 2% bệnh nhân zona không được điều trị ức chế miễn dịch sẽ phát triển sang giai đoạn nhiễm trùng thứ hai.

Hình ảnh này nặng hơn ít nhất 5 lần ở những người bị rối loạn miễn dịch.

Bệnh zona được đặc trưng bằng phát ban dạng nang một bên, bên trong một khúc bì, thường kết hợp với đau khủng khiếp. Thường gặp nhất ở các khúc bì từ T_3 đến L_3. Nếu nhánh mắt của dây thần kinh tam thoa bị tổn thương thì sẽ bị bệnh zona ở mắt. Còn chưa biết các yếu tố gây tái hoạt hóa virus. Ở trẻ em, sự tái hoạt hóa thường là nhẹ, trong khi đó ở người trưởng thành, viêm thần kinh cấp và đau thần kinh sau nhiễm herpes có thể đặc biệt gây yếu sức. Cơn phát bệnh có thể được báo trước bằng triệu chứng đau bên trong khúc bì có thể xảy ra trước các tổn thương từ 48-72giờ, kèm theo ban đỏ dát sần, phát triển nhanh chóng hình thành nang. Ở người có chức năng miễn dịch bình thường, các tổn thương này có thể ít và chỉ tiếp tục hình thành trong vòng 3-5 ngày. Tổng thời gian kéo dài của bệnh là từ 7 đến 10 ngày; song nó có thể kéo dài từ 2 đến 4 tuần lễ trước khi da trở lại bình thường. Ở một số ít bệnh nhân thấy có sự khu trú đặc trưng của đau trong khúc bì kèm test huyết thanh đặc trưng của herpes zoster nhưng không có tổn thương, các tổn thương có thể xuất hiện trên mặt, trong miệng, trong mắt hay trong lưỡi. Các tổn thương xuất hiện ở ống tai và lưỡi khi nhánh cảm giác của thần kinh mặt bị tổn thương (hội chứng Ramsay Hunt).

Biến chứng nguy hại nhất của bệnh zona, cả ở người có chức năng miễn dịch bình thường và suy giảm là đau kết hợp với viêm dây thần kinh và đau thần kinh sau nhiễm virus. Đau thần kinh sau nhiễm ít gặp ở người trẻ, ít nhất trên 50% bệnh nhân trên 50 tuổi bị bệnh zona sẽ còn đau trong khúc bì nhiều tháng sau giảm bệnh lý da. Các biến đổi cảm giác bên trong khúc bì thường gặp là giảm hay tăng cảm giác.

Rối loạn hệ thần kinh trung ương sau bệnh zona khu trú có thể xuất hiện. Nhiều bệnh nhân không có triệu chứng kích thích màng não sẽ có tăng lympho bào trong dịch não tủy và tăng vừa phải nồng độ protein trong dịch não tủy. Viêm não - màng não triệu chứng đặc trưng bằng đau đầu, sốt, sợ ánh sáng, viêm màng não và nôn mửa. Sự biểu hiện hiếm thấy của tổn thương hệ thần kinh trung ương là viêm mạch u hạt với liệt nửa người bên đối diện, có thể chẩn đoán bằng chụp động mạch não. Các biểu hiện thần kinh khác gồm có viêm tủy ngang có hoặc không kèm với liệt vận động.

Cũng như với thủy đậu, bệnh zona ở người có rối loạn miễn dịch sẽ nặng hơn so với ở người bình

https://tieulun.hopto.org

thường. Sự hình thành tổn thương tiếp tục trong hơn một tuần lễ và sự đóng vẩy toàn bộ không xảy ra ở đa số bệnh nhân trước 3 tuần bị bệnh. Các bệnh nhân bị bệnh Hodgkin và khối u lympho không phải Hodgkin có nguy cơ lớn nhất bị bệnh zona vì rằng sự phân tán virus trong da thấy ở quãng 40% số bệnh nhân này. Trong số bệnh nhân có phân tán virus da thì có 5-10% tăng nguy cơ bị viêm phổi, viêm não màng não, viêm gan và các biến chứng nghiêm trọng khác. Song ngay cả ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch thì bệnh zona phân tán ít khi gây chết.

Các bệnh nhân ghép tủy xương đặc biệt có nguy cơ cao nhiễm VZV. 30% số trường hợp sau ghép xuất hiện nhiễm VZV trong vòng 1 năm (50% số bệnh nhân này là trong vòng 9 tháng) và 45% những bệnh nhân đó có phân tán virus ở da hay phủ tạng. Tỷ lệ tử vong là 10% và thường gặp hơn đau thần kinh sau nhiễm lên sẹo, bội nhiễm vi khuẩn ở các trường hợp nhiễm VZV xuất hiện trong 9 tháng sau ghép. Trong số bệnh nhân bị nhiễm trùng, bệnh mảnh ghép chống vật chủ làm tăng cơ hội phân tán và (hay) kết thúc bằng tử vong.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Chẩn đoán thủy đậu không khó khăn. Ban đỏ đặc trưng của thủy đậu và lịch sử dịch tễ học có tiếp xúc có thể chẩn đoán ngay. Các nhiễm virus khác có thể giống với thủy đậu bao gồm nhiễm virus herpes simplex phân tán ở bệnh nhân với viêm da dị ứng và các tổn thương sần mụn nước rải rác đôi khi kết hợp với virus coxsackie, echovirus, hay nhiễm virus sởi không điển hình. Các phát ban này thường là có dạng sởi với xuất huyết nhiễm hơn là dạng nang hay sần mụn nước. Thủy đậu do Rickettsia có thể lẫn với thủy đậu do herpes, song có thể phân biệt dễ dàng bằng "chấm báo trước" ở vị trí bị bọ đốt và đau đầu rất dữ dội. Test huyết thanh học cũng có ích cho chẩn đoán phân biệt thủy đậu do rickettsia và do herpes.

Các tổn thương dạng nang một bên trong khúc bì có thể giúp chẩn đoán nhanh chóng bệnh zona. Cả hai loại nhóm nhiễm virus herpes simplex và coxsackie đều có thể là nguyên nhân gây tổn thương dạng nang ở khúc bì. Trong các tình huống như vậy, làm tiêu bản Tzanck để chẩn đoán virus học cùng cố sẽ giúp đảm bảo chẩn đoán chính xác. Ở giai đoạn tiền triệu của bệnh zona, chẩn đoán có thể rất khó và chỉ có thể thực hiện được một khi các tổn thương đã xuất hiện, hay bằng đánh giá hồi cứu bằng huyết thanh học.

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM. Sự khẳng định rõ rệt chẩn đoán chỉ có thể bằng cách phân lập virus trong các dòng tế bào nuôi cấy thường trực hay bằng sự chuyển đổi huyết thanh hay tăng cao kháng thể lên gấp 4 lần hoặc nhiều hơn khi so các mẫu huyết thanh ở giai đoạn cấp tính và lành bệnh. Ấn tượng nhanh chóng là từ tiêu bản Tzanck, thực hiện bằng cách quệt đáy tổn thương để chứng minh là có các tế bào khổng lồ nhiều nhân. Nhuộm huỳnh quang trực tiếp các tế bào lấy từ đáy tổn thương ở da hay phát hiện kháng nguyên virus bằng các test khác (miễn dịch peroxidase) có thể được sử dụng mặc dù các test như thế chưa có giá trị phổ biến. Thường dùng nhất là huyết thanh để đánh giá đáp ứng của vật chủ bằng cách phát hiện các kháng thể chống kháng nguyên màng VZV bằng miễn dịch huỳnh quang, test kháng thể huỳnh quang với kháng nguyên màng (fluorescent antibody to membrane antigen -FAMA), miễn dịch ngưng kết gắn miễn dịch hay ELISA (miễn dịch huỳnh quang gắn men). Các test FAMA và ELISA tỏ ra nhạy nhất.

PHÒNG BỆNH. Ở người bệnh có chức năng miễn dịch bình thường, việc phòng bệnh và điều trị thủy đậu ít có giá trị vì bệnh thường là nhẹ. Song vì các cá thể có rối loạn miễn dịch có nguy cơ cao bị bệnh thủy đậu tiến triển, nên các phương thức dự phòng nên dùng bao gồm mẫn cảm thụ động hay tiêm thực nghiệm vaccin sống giảm độc. Phòng bệnh bằng miễn dịch có thể thực hiện bằng cách tiêm globulin miễn dịch đặc hiệu của bệnh zona (Zoster immune globulin-ZIG), lấy từ các bệnh nhân bị bệnh zona các globulin miễn dịch của bệnh thủy đậu-zona (varicella-zoster immune globulin-VZIG) hay tiêm tĩnh mạch huyết tương miễn dịch của bệnh nhân bị zona (ZIP). Cả hai loại ZIG và VZIG đều có thể tiêm trong vòng 96giờ nhưng tốt hơn là trong vòng 72giờ để có hiệu quả. Hình như có thể tiêm ZIP chậm hơn. Các chỉ định dùng ZIG, VZIG được tóm tắt trong bảng 71-1. VZIG có thể tiêm cho các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch dưới 15 tuổi không có hay không rõ thủy đậu trong tiền sử, chưa được tiêm chủng vaccin chống VZV và có tiếp xúc trong nhà hay với bạn cùng chơi trong nhà trong vòng hơn 1 giờ hay nằm trong cùng một phòng ở bệnh viện. Cũng nên tiêm cho trẻ sơ sinh của người mẹ bị thủy đậu dưới 5 ngày trước khi sinh hay 48 giờ sau khi sinh. Việc sử dụng VZIG cho các cá thể mẫn cảm

https://tieulun.hopto.org

trên 15 tuổi cần được cân nhắc cụ thể. Không có chứng cớ rằng VZIG có lợi cho người trưởng thành bị thủy đậu kể cả các phụ nữ có thai.

Các thử nghiệm lâm sàng ở Nhật Bản và ở Mỹ đã chứng minh hiệu quả của vaccin sống giảm độc lực cho cả người bình thường và người bị suy giảm miễn dịch. Vaccin VZV sống giảm độc có thể là phát minh của Mỹ trong tương lai.

ĐIỀU TRỊ. Can thiệp y tế cho người có miễn dịch bình thường bị là trực tiếp ngăn ngừa các biến chứng. Rõ ràng là vệ sinh tốt cần phải bao gồm cả tắm hàng ngày và ngâm nhúng qua nước. Nhiễm vi khuẩn thứ phát ở da có thể tránh được nhờ chăm sóc da kỹ lưỡng, đặc biệt là cắt móng tay rất ngắn. Ngứa có thể giảm bằng cách mặc áo quần ở vùng ngứa hay tiêm các thuốc chống ngứa. Tắm nước nóng và băng ướt tốt hơn là các thuốc bôi khô để làm giảm ngứa. Ngâm trong domeboro đối với bệnh zona có thể vừa làm dịu ngứa vừa làm sạch vết thương. Không nên dùng aspirin ở trẻ em bị thủy đậu vì có mối liên quan giữa các dẫn xuất của aspirin và sự phát triển hội chứng Reye. Các bệnh nhân thủy đậu bị viêm phế quản có thể cần phải được hút hết đờm phế quản và thông khí bổ sung. Viêm mắt do zona nên đưa đi khám thầy thuốc nhãn khoa ngay tức khắc. Điều trị gồm có dùng thuốc giảm đau khi đau nặng nề và sử dụng atropin. Vai trò của các thuốc chống virus đường tiêm trong xử trí viêm mắt zona còn chưa rõ mặc dù cả hai thứ thuốc acyclovir và vidarabine đều được sử dụng.

Cả bệnh thủy đậu và bệnh zona ở người bị rối loạn miễn dịch đều có thể được điều trị có kết quả bằng tiêm tĩnh mạch vidarabine hay acyclovir. Khi thuốc vidarabine được tiêm cho các bệnh nhân bị hai bệnh này các tổn thương da lành nhanh hơn và biến chứng phủ tạng hình như giảm đi. Đối với các bệnh nhân bị bệnh zona, tiêm tĩnh mạch vidarabine cũng làm viêm thần kinh cấp tính giảm đi nhanh hơn và giảm cả thời gian đau thần kinh sau nhiễm herpes và cũng như tần suất phân tán trong khúc bì. Liều dùng là 15mg/kg/ngày, một lần trong ngày truyền tĩnh mạch trong vòng 12 giờ ở nồng độ 0,5mg các dịch tiêm truyền tĩnh mạch chuẩn. Nếu như acyclovir chưa được. Tổ chức quản lý thực phẩm và thuốc chấp nhận cho dùng thì vidarabine được sử dụng nhiều hơn nhờ độc tính đặc biệt đối với bệnh nhân bị rối loạn miễn dịch. Tiêm tĩnh mạch Acyclovir dẫn đến giảm xuất hiện các biến chứng phủ tạng nhưng không có tác dụng làm lành các tổn thương ở da hay giảm đau. Việc điều trị bệnh zona bằng uống acyclovir còn mang tính chất thực nghiệm. Dùng đồng thời với tiêm tĩnh mạch acyclovir cho các bệnh nhân suy giảm miễn dịch thì tốt hơn vì tránh được cho các bệnh nhân khỏi phải điều trị tình trạng ức chế miễn dịch.

Xử lý viêm thần kinh cấp tính và (hay) đau thần kinh sau herpes là đặc biệt khó khăn. Thêm vào đó việc sử dụng có cân nhắc sáng suốt các thuốc chống đau, từ các dẫn xuất không gây ngủ đến gây ngủ, các thuốc như là hydrochlorit amitriptyline và hydrochlorit fluphenazine đã được thông báo là có ích lợi trong giảm đau. Cũng có thông báo trong một số công trình nghiên cứu là glucocorticoid có ích khi tiêm sớm để phòng ngừa chứng đau thần kinh sau nhiễm herpes. Các phương pháp giải quyết này vẫn còn mâu thuẫn.

Bảng 71-1. Hướng dẫn sử dụng VZIG

I. *Tiếp xúc*:

A. Tiếp xúc cả với người bị thủy đậu lẫn bị bệnh zona như:

1. Tiếp xúc liên tục trong gia đình.
2. Các bạn cùng chơi hơn 1 giờ trong nhà
3. Tiếp xúc ở bệnh viện (nằm cùng phòng hay tiếp xúc mặt đối mặt kéo dài)
4. Tiếp xúc của sơ sinh do mẹ bị thủy đậu dưới 5 ngày trước sinh đến 48 giờ sau sinh.

B. Và thời gian trôi qua ≥ 96 giờ (sớm hơn thì tốt hơn)

II. Những người nên sử dụng VZIG là:

A. Có tiếp xúc đáng kể (xem phần I ở trên)

B. Nhạy cảm với nhiễm VZV

C. Dưới 15 tuổi (những người có rối loạn miễn dịch lớn tuổi hơn cần được quyết định riêng cho từng trường hợp)

D. Có một trong số các điều kiện sau:

1. Bệnh bạch cầu hay u lympho.
2. Suy giảm miễn dịch bẩm sinh hay mắc phải.
3. Điều trị ức chế miễn dịch.
4. Trẻ sơ sinh đã xác định ở trên (xem IA4)

https://tieulun.hopto.org

72. CÁC BỆNH NHIỄM VIRUS EPSTEIN - BARR KỂ CẢ BỆNH TĂNG BẠCH CẦU ĐƠN NHÂN NHIỄM KHUẨN

ĐỊNH NGHĨA. Virus Epstein - Barr (EBV) là một virus herpes ở người hướng lympho bào B, là virus phân bố trên toàn thế giới. Nhiễm EBV nguyên phát ở trẻ em thường chưa có biểu hiện lâm sàng. Từ 20 đến 70% số thanh thiếu niên và người trưởng thành bị nhiễm EBV nguyên phát có hội chứng lâm sàng của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Bệnh tăng bạch cầu nhiễm khuẩn được kết hợp với sự xuất hiện nhất thời các kháng thể xác định bằng tam chứng lâm sàng: sốt, sưng hạch và viêm họng kết hợp với sự xuất hiện nhất thời các kháng thể heterophil và tăng tế bào lympho không điển hình. EBV cũng kết hợp với ung thư vòm họng và một số u tế bào lympho B.

DỊCH TỄ HỌC NHIỄM EBV. EBV là tác nhân gây bệnh gặp mọi nơi, tìm thấy trong mọi nhóm dân cư đã nghiên cứu cho đến nay. Virus này được Epstein mô tả đầu tiên. Achong và Barr đã nhận dạng rõ bằng kính hiển vi điện tử, sự có mặt của các hạt giống hình thái của virus herpes simplex trong các dòng tế bào thường trực phân lập từ tổ chức ung thư của các bệnh nhân u lympho Burkitt. Tiếp theo là Henles quan sát thấy các kháng thể chống EBV ở các bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, các nghiên cứu huyết thanh trong phạm vi rộng đã khẳng định rằng EBV là tác nhân gây bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

EBV được lây truyền chủ yếu qua nước bọt hay, ít phổ biến hơn qua truyền máu. Nhiễm nguyên phát có xu hướng xuất hiện ở tuổi sớm hơn trong các nhóm có điều kiện kinh tế xã hội thấp hơn và ở các nước đang phát triển. Ở các nước công nghiệp xấp xỉ 50% đã bị nhiễm EBV nguyên phát ở tuổi thanh niên. Nhiễm virus sớm thường là nhẹ và không đặc hiệu hay không có biểu hiện lâm sàng. Đợt thứ hai là đợt huyết thanh trở thành dương tính với EBV xuất hiện vào độ tuổi hoạt động xã hội, gắn với tuổi thanh niên và tuổi trưởng thành trẻ. Nhiễm EBV nguyên phát trong lứa tuổi này giải thích cho việc vì sao đa số ca bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Đỉnh cao của tần suất mắc bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn suất hiện ở con gái từ 14 đến 16 tuổi và với con trai thì từ 16 đến 18 tuổi. Ở tuổi trưởng thành đa số cá thể có huyết thanh dương tính với EBV.

EBV tiết ra từ hầu họng khi nhiễm virus nguyên phát được 18 tháng, do đó những người có huyết thanh chống EBV dương tính thỉnh thoảng tiết ra virus dù không có bệnh cảnh lâm sàng. Có thể phân lập EBV từ dịch rửa hầu họng của 15-25% số người khỏe mạnh có huyết thanh kháng EBV dương tính. Những người bị ức chế miễn dịch tiết ra virus thường xuyên hơn. Có thể phân lập EBV từ 25-50% dịch rửa hầu họng của những người được ghép thận dị gen và hầu như từ tất cả các bệnh nhân bị AIDS. Người khỏe mạnh tiết ra EBV mà không có triệu chứng là lý do EBV lan rộng sang các thành viên không bị nhiễm virus ở quần thể dù rằng EBV không phải là một virus lây truyền mạnh. Sự lây truyền phụ thuộc chủ yếu vào tiếp xúc đường nước bọt (ví dụ hôn). Hình như nó không lây truyền theo không khí hay đồ vật. Do đó việc cách ly các bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn hay những người có thể giải phóng ra EBV là không thích hợp.

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH BỆNH HỌC CỦA BỆNH TĂNG BẠCH CẦU ĐƠN NHÂN NHIỄM KHUẨN.

Dưới kính hiển vi điện tử virus Esptein - Barr trông như một màng bao nhân hai mươi mặt được bao quanh bằng một vỏ bọc và không thể phân biệt được với các virus khác của nhóm virus herpes ở người. Chuỗi kép ADN của EBV có phân tử lượng xấp xỉ $101x10^9$ và mã hóa cho ít nhất 30 đa peptit. Không có chứng cớ thuyết phục rằng có nhiều chủng EBV trong số EBV phân lập được để giải thích cho nhiều tình trạng lâm sàng khác nhau liên quan đến nhiễm EBV.

Khi EBV lây truyền theo nước bọt thì nơi đầu tiên nó nhân bội là hầu họng. EBV sinh sản và tăng trưởng bên trong tế bào lympho B và các liên bào hầu họng của bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn; Cả hai typ tế bào có các thụ thể bề mặt đặc hiệu cho EBV. Trong giai đoạn cấp tính

https://tieulun.hopto.org

của bệnh, các kháng nguyên EBV có thể thấy được trong nhân của 20% số tế bào B lưu thông. Sau khi nhiễm trùng giảm bớt có thể phân lập được virus từ một số ít lympho bào B của những người có huyết thanh kháng EBV dương tính và vẫn còn trú ngụ bên trong các liên bào vòm họng.

Các tương tác giữa virus và vật chủ. Tình trạng nhiễm EBV có cả hai tác dụng trực tiếp và gián tiếp trên các đáp ứng miễn dịch tế bào và dịch thể. Trong vòng 18 đến 24 giờ sau khi EBV vào trong các lympho bào B bằng thụ thể C3α (cũng đã biết như là phân tử CD21), các kháng nguyên nhân của EBV (Epstein - Barr nuclear antigens - EBNA) phát hiện được bên trong nhân của các tế bào bị nhiễm virus. Sự biểu lộ EBNA tương ứng với sự thu được phenotyp đã biến chuyển hay không đổi. Các tế bào lympho B bị nhiễm EBV cũng biểu lộ các kháng nguyên màng xác định tế bào lympho (lymphocyte - determined membrane antigens - LYDMA) là các kháng nguyên được xem là các phân tử đích của đáp ứng miễn dịch tế bào với các tế bào lympho B bị nhiễm virus. Các tế bào lympho B không đổi có thể phát triển liên tục in vitro và được EBV kích thích đa clôn để sản xuất ra globulin miễn dịch. Các kháng thể phản ứng với hồng cầu cừu (dị loài) và các kháng thể với một vài tính đặc hiệu khác là các biểu hiện của sự sản xuất globulin miễn dịch đa clôn và có thể sinh ra vài biến chứng của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Một số nhỏ các tế bào lympho B nhiễm EBV đi vào chu trình phân giải (sản xuất các thế hệ virus trưởng thành và làm chết các tế bào vật chủ) và sản xuất các kháng nguyên EBV phát hiện được trong quá trình sao chép virus. Các kháng nguyên này được chia thành phức hợp kháng nguyên sớm (early antigen - EA) và các kháng nguyên vỏ (viral capsid antigen - VCA). Phức hợp kháng nguyên sớm gồm hai nhóm kháng nguyên: (1) Kháng nguyên sớm phân tán (EA diffuse - EA -D) phát hiện cả trong nguyên sinh chất và trong nhân các tế bào trong chu trình phân giải và (2) Kháng nguyên sớm hạn chế (EA - R - EA restricted), chỉ thấy trong nguyên sinh chất. Các kháng nguyên này như là các dấu hiệu nhiễm trùng ở mức tế bào; Cách đáp ứng của kháng thể đối với các kháng nguyên này có ích lợi cho chẩn đoán để nhận dạng các trạng thái bệnh lý phối hợp với EBV (bảng 72-1). Sau sự xuất hiện của VCA tế bào vật chủ chết và các đơn vị virus nhỏ nhất được giải phóng ra, có thể gây nhiễm và biến chuyển thêm các tế bào lympho B.

Một đáp ứng miễn dịch chống EBV hiệu quả phải bao gồm cả đáp ứng dịch thể và tế bào. Các kháng thể trung hòa bất hoạt các tế bào không có virus và các kháng thể chống VCA và EBNA xuất hiện trong nhiễm trùng nguyên phát ở tất cả bệnh nhân; các kháng thể chống EA - D xuất hiện trong hầu hết các bệnh nhân. Đáp ứng miễn dịch tế bào chủ yếu để kiểm soát sự tăng sinh của tế bào B và sự sản xuất globulin miễn dịch đa clôn khởi động do EBV và gồm chủ yếu là các tế bào lympho T có các đặc điểm chức năng và phenotyp của các tế bào lympho T ức chế độc tế bào đã được hoạt hóa ($CD8^+$, Ia^+). Khi bệnh tiến triển, thấy các tế bào T nhớ có khả năng hạn chế sự tăng sinh của các tế bào lympho B tự nhiễm EBV. Các tế bào T nhớ này tồn tại suốt đời. Song, EBV tiềm tàng chỉ còn giữ lại trong một số ít tế bào B và cũng cả trong các liên bào vùng hầu họng.

Trong đáp ứng miễn dịch nguyên phát với EBV, sự giảm đáp ứng miễn dịch tế bào chung là rõ ràng. Nó hết giảm khi bệnh giảm nhưng sự tái hoạt hóa EBV được tạo thuận lợi để dễ dàng khi có các điều kiện làm ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch tế bào (thuốc ức chế miễn dịch, đặc biệt là cyclosporin A, và các rối loạn phối hợp với suy giảm miễn dịch tế bào, thí dụ AIDS). Sự tái hoạt hóa EBV và CMV ở các bệnh nhân bị ức chế miễn dịch thường là liên quan với sự quay trở lại các rối loạn điều hòa miễn dịch đặc trưng cho đáp ứng miễn dịch nguyên phát với các virus này. Đối với CMV, đặc biệt là tính đáp ứng giảm này có thể tham gia trong nhiều bội nhiễm thường đi kèm với nhiễm CMV ở những người bị rối loạn miễn dịch. Sự giảm tính đáp ứng tế bào liên quan với tái hoạt hóa EBV thường ít mạnh mẽ hơn và ngắn hơn so với CMV nhưng cũng có thể tham gia gây bệnh cho những người bị rối loạn miễn dịch.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Triệu chứng và dấu hiệu: Sau giai đoạn ủ bệnh từ 4 đến 8 tuần, các tiền triệu như khó chịu, ăn không ngon và rét run thường xảy ra trước đợt viêm họng, sốt, sưng hạch vài ngày. Viêm họng nặng là triệu chứng thường buộc bệnh nhân phải đến thầy

https://tieulun.hopto.org

thuốc khám bệnh. Một vài bệnh nhân chỉ chú ý đến sốt hay sưng hạch hay đến một trong số các biến chứng của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Đa số bệnh nhân còn kêu đau đầu và khó chịu. Đau vùng bụng ít gặp khi không bị vỡ lách.

Bảng 72-1. Các kháng thể đặc hiệu với EBV.

Tính đặc hiệu của kháng thể với	Thời gian xuất hiện trong bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn	Tồn tại	% bệnh nhân bị bệnh có kháng thể	Bàn luận
VCA IgM	Khi có biểu hiện lâm sàng	1-2 tháng	100	Chỉ thị tốt nhất của nhiễm virus nguyên phát. Không thấy trạng thái hoạt hóa
IgG	Khi có biểu hiện lâm sàng	Kéo dài cả đời	100	Hiệu giá EBV chuẩn được nhiều labô thương mại và quốc gia thông báo; đa số sử dụng như là dấu hiệu đi trước hay đang nhiễm virus trong các nghiên cứu dịch tễ học
EA EA-D	Đạt đỉnh cao sau 3-4 tuần kể từ khi bắt đầu bị bệnh	3-6 tháng	70	Sự có mặt liên quan với bệnh nhân bị bệnh nặng hơn; có trong bệnh ung thư vòm họng, IgA kháng EA-D có ích lợi để tiên đoán bệnh nhân ung thư vòm họng trong các quần thể có nguy cơ cao
EA-R	Sau vài tuần kể từ khi bắt đầu bị bệnh	Nhiều tháng, nhiều năm	-	Có hiệu giá cao ở bệnh u lympho Barkitt ở châu Phi, có thể coi là dấu hiệu chỉ thị trong tái hoạt hóa EBV trong các bệnh nhân bị ức chế miễn dịch.
EBNA	Sau 3-6 tuần kể từ khi bắt đầu bị bệnh	Kéo dài cả đời	100	Xuất hiện muộn kháng thể chống EBNA trong bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn làm chuyển đổi huyết thanh học, là dấu hiệu có ích lợi đối với nhiễm trùng nguyên phát nếu nghiên cứu về IgM kháng VCA không có giá trị.

Khám thực thể: Sốt thấy trong 90% bệnh nhân và có thể lên tới 39-40°C. Có thể thấy phù quanh hố mắt. Viêm họng thường lan rộng; 1/3 số ca có xuất tiết. Xuất huyết chấm ở vòm miệng cũng có thể thấy. Sưng hạch sau và trước cổ thấy ở 90% bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Một vài hạch ít khi đau nhưng có thể nhậy cảm đau khi sờ. Ít khi có gan to mặc dù đau nhẹ vùng gan gặp ở một nửa số bệnh nhân. Xấp xỉ một nửa số bệnh nhân có lách to, thường là to tối đa trong tuần lễ thứ hai hay thứ ba bị bệnh. Ở 5% bệnh nhân có thể xuất hiện ban dát, chấm, dạng tinh hồng nhiệt,

https://tieulun.hopto.org

mày đay hay ban đỏ đa dạng. Tiêm ampicillin gây phát ban dạng vết mảng, ngứa trong 90% số bệnh nhân.

Tiến triển lâm sàng: Bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn là một bệnh tự giới hạn trong đại đa số ca. Viêm họng tối đa trong 5 đến 7 ngày và rồi giảm bớt trong vòng 7 đến 10 ngày sau đó. Sốt thường tồn tại 7-14 ngày, nhưng đôi khi có thể kéo dài hơn. Tiến triển của sưng hạch thay đổi, nhưng hiếm khi quá 3 tuần lễ. Triệu chứng tồn tại lâu nhất là khó chịu. Đa số bệnh nhân khỏe lại tương đối để đi làm hay đi học trở lại sau 3 đến 4 tuần, nhưng có thể có bệnh nhân vẫn suy kiệt, khó tập trung và không thể trở lại hoạt động bình thường hoàn toàn trong vòng nhiều tháng. Nhóm này thường thấy trong số các bệnh nhân có đợt phát bệnh ít cấp tính hơn, không có viêm họng nặng và sốt cao.

Đã có thông báo là một số ít bệnh nhân bị viêm họng tái phát và sốt do kèm theo sự tồn tại của các kháng thể có ái tính dị loài hay tăng cao trở lại. Đã được mô tả là có một nhóm bệnh nhân có các triệu chứng không đặc hiệu có thể bao gồm khó chịu, mệt mỏi, viêm họng, sốt, sưng hạch và khó có chức năng nhận thức cao hơn. Các bệnh nhân này thường là có huyết thanh âm tính (ái tính thấp, tính dị ái thấp). Sự chứng minh rằng một số các bệnh nhân này có hiệu giá kháng thể kháng VCA và kháng EA-R cao hơn và anti-EBNA có hiệu giá thấp hơn só với các hiệu giá trung bình của quần thể chung đã làm cho sự suy xét rằng phức hợp triệu chứng này có thể là sự biểu hiện của sự tái hoạt hóa EBV đang xảy ra. Song, những người mạnh khỏe của quần thể thường không có các kháng thể chống các kháng nguyên EA-R và người ta nên thận trọng khi áp dụng chẩn đoán nhiễm EBV mạn tính hoạt động cho các bệnh nhân với các triệu chứng không đặc hiệu này khi chỉ đơn giản dựa trên sự có mặt của các kháng thể kháng EA-R. Một vài công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng không sử dụng được các kháng thể đặc hiệu chống EBV trong đánh giá đa số bệnh nhân bị mệt mỏi và khó chịu mạn tính. Một công trình nghiên cứu mù có kiểm tra chéo với Placebo đã chứng minh rằng điều trị bằng Acyclovir cho nhóm bệnh nhân này là không ích lợi. Đã có thông báo rằng vài bệnh nhân có tỷ lệ tử vong cao hay bệnh lý nặng (viêm phổi, sốt, giảm toàn bộ tế bào máu) có liên quan rõ ràng với sự sao chép EBV đang xảy ra. Những bệnh nhân như vậy là cực kỳ hiếm gặp và trị liệu chống virus đặc hiệu có thể có ích.

Biến chứng: Các biến chứng của bệnh này ít gặp nhưng có thể nguy kịch như là biểu hiện chủ yếu của bệnh (bảng 72-2). Các biến chứng về máu bao gồm thiếu máu tan máu tự miễn, có thể được chuyển sang các kháng thể IgM với tính đặc hiệu anti-i. Thường thì thiếu máu tan máu giảm nhẹ sau 1-2 tháng. Giảm tiểu cầu mức độ vừa phải có thể gặp ở 50% số ca, ít gặp giảm tiểu cầu nặng nhưng được biết rõ là biến chứng thường qua trung gian của kháng thể. Giảm bạch cầu hạt trung bình thường thấy ở thể bệnh không có biến chứng và giảm bạch cầu hạt nặng phối hợp với nhiễm virus hay tử vong cũng đã được thông báo. Các kháng thể phản ứng với bạch cầu hạt đã được phát hiện ở 80% bệnh nhân và đôi khi có thể gây giảm bạch cầu hạt nặng. Cả hai loại giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu hạt thường là tự giới hạn và giảm nhẹ đi sau 3-6 tuần. Chủ trương dùng glucocorticoid trong điều trị cả hai loại thiếu máu tan máu và giảm tiểu cầu phối hợp với bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, nhưng hiệu quả chưa được chứng minh trong các công trình nghiên cứu có kiểm tra. Vỡ lách là một biến chứng ít gặp của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, thường kèm theo cơn đau bụng âm ỉ hay đột ngột và thường thấy vào tuần lễ thứ hai hay thứ ba bị bệnh. Phẫu thuật cắt lách hay khâu lách là cách xử trí duy nhất có hiệu quả.

Các biến chứng thần kinh của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn có thể là biểu hiện duy nhất của bệnh. Có thể không có các kháng thể có ái tính khác nhau và các tế bào lympho không điển hình có thể không có lúc bệnh phát ra các biểu hiện thần kinh. Biến chứng thần kinh phổ biến nhất là liệt các dây thần kinh sọ não và viêm não có thể biểu hiện từ đầu với các dấu hiệu tiểu não. Khởi phát viêm não thường là đột ngột. Các dấu hiệu tìm thấy trong dịch tủy sống không chẩn đoán được bệnh và bằng các nghiên cứu thần kinh không gây chảy máu để chẩn đoán có thể gợi ý bệnh viêm não do herpes simplex. 85% số bệnh nhân có tổn thương thần kinh phối hợp EBV hồi phục tự nhiên. Viêm gan là một thành phần phổ biến của bệnh tăng bạch cầu đơn

https://tieulun.hopto.org

nhân nhiễm khuẩn. Gần 90% số bệnh nhân có tăng trung bình các enzym transaminaza của gan. Mặc dù đã được thông báo là có các di chứng gan nghiêm trọng hơn nhưng rối loạn gan nặng hay tồn tại vĩnh viễn là cực kỳ hiếm thấy.

Các rối loạn của tim ít gặp nhưng có thể gồm cả viêm màng tim, viêm cơ tim, co thắt động mạch vành hay các rối loạn điện tim.

Tắc nghẽn đường dẫn khí do sưng to các hạch ở họng, ở cận khí quản có thể xuất hiện. Trường hợp này có thể cần phẫu thuật nhưng thường là rất nhạy cảm với điều trị bằng glucorcocticoid. Các rối loạn nhu mô phổi như thâm nhiễm kẽ ít gặp ở người trưởng thành nhưng thường gặp hơn ở trẻ em.

Bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn hiếm khi gây chết. Các biến chứng thần kinh, tắc nghẽn đường dẫn khí và vỡ lách là các nguyên nhân thường gặp nhất gây chết ở những cá thể trước đó khỏe mạnh bị nhiễm EBV nguyên phát. Các ca nhiễm EBV quá mạnh lẻ tẻ hay có liên kết giới tính (liên kết nhiễm sắc thể X) kèm với tăng sinh lympho bào và rối loạn chức năng gan đã được thông báo.

Bảng 72-2: Các biến chứng của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Biến chứng máu:
Thiếu máu tan máu tự miễn
Giảm tiểu cầu
Giảm bạch cầu hạt
Vỡ lách
Các biến chứng thần kinh:
Viêm não
Liệt thần kinh sọ, đặc biệt liệt Bell
Viêm màng não - não
Hội chứng Guillain - Barré
Các cơn động kinh
Viêm một dây thần kinh
Viêm tủy sống ngang
Rối loạn tâm thần
Các biến chứng gan:
Viêm gan
Biến chứng tim:
Viêm màng tim
Viêm cơ tim
Biến chứng phổi:
Tắc đường dẫn khí
Viêm phổi kẽ

Điều kiện liên kết nhiễm sắc thể X đã biết như *tăng sinh lympho liên kết nhiễm sắc thể X* (X - linked lympho proliferative - XLP) hay *Hội chứng Duncan* gây chết ở 40% bệnh nhân nam bị nhiễm EBV nguyên phát. Cùng với sự tăng sinh tràn ngập của tế bào lympho, các bệnh nhân bị XLP có thể có biểu hiện các di chứng nặng nề về miễn dịch, hay huyết học ví dụ như không có gammaglobulin trong máu, thiếu máu bất sản hay u tế bào lympho. Tuy vậy, bệnh học của hội chứng XLP chưa được làm sáng tỏ, nhưng rối loạn đáp ứng miễn dịch chống EBV có liên kết nhiễm sắc thể X có thể không kiểm soát được sự sao chép EBV hay trong rối loạn điều hòa miễn dịch đưa đến các di chứng miễn dịch khác đã thấy trong hội chứng này.

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM: Các kháng thể có ái tính dị loài (heterophil antibodies): Các kháng thể chống hồng cầu cừu có thể loại bỏ bằng cách hấp phụ trước với hồng cầu bò, nhưng không phải với thận chuột lang được gọi là các kháng thể có ái tính dị loài. Các kháng thể có ái tính dị loài này thấy trong 50% trẻ em và 90-95% thanh niên và người trưởng thành bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Mặc dù cách hiệu giá kháng thể này trong ống nghiệm theo cổ điển vẫn còn được tiến hành trong nhiều phòng thí nghiệm, test "một điểm" (monospot test) dùng bộ thuốc thử (kit) thương mại là nhạy, đặc hiệu, dễ làm và thường được sử dụng trong phòng xét nghiệm hàng ngày hơn. Tỷ lệ dương tính với kháng thể có ái tính dị loài trong bệnh này là phụ thuộc và test đã sử dụng, tuổi của nhóm bệnh nhân trong quần thể, thời gian của bệnh lúc tiến hành xét nghiệm. Test "một điểm" có thể nhạy hơn một chút so với cách hiệu giá kháng thể có ái tính dị loài này. 10-15% số bệnh nhân bị bệnh này có thể có kết quả âm tính nếu chỉ thử trong tuần lễ bị bệnh thứ nhất. Nếu có nghi ngờ về lâm sàng là nhiều khả năng bị bệnh tăng bạch cầu đơn

https://tieulun.hopto.org

nhân nhiễm khuẩn thì thử lại kháng thể dị loài này trong tuần lễ thứ hai, thứ ba bị bệnh sẽ đảm bảo. Các kháng thể dị loài giảm hiệu giá sau khi hết đợt bệnh cấp nhưng có thể phát hiện được tới 9 tháng sau khi bệnh khởi phát.

Tăng tế bào lympho không điển hình: Sự tăng lympho tương đối hay tuyệt đối thấy trong quãng 75% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Việc tăng tế bào lympho đạt đỉnh cao thường trong tuần lễ thứ hai hay thứ ba bị bệnh và được đặc trưng bằng các tế bào có hình thái không điển hình. Các tế bào lympho không điển hình, chủ yếu là các tế bào lympho T hoạt hóa, to hơn tế bào lympho trưởng thành và thường có các nhân chia múi, lệch tâm với nhiều hạt nhân và nguyên sinh chất nhiều không bào với các bờ xếp cuộn lại. Thường gặp giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu với mức độ trung bình. Các rối loạn khác về xét nghiệm gồm có tăng trung bình các globulin miễn dịch đa clôn IgM, IgG và IgA và tăng trung bình các enzym tế bào gan.

Đáp ứng kháng thể đặc hiệu EBV: Các kháng thể chống một vài kháng nguyên EBV đặc hiệu tăng cao trong nhiễm khuẩn EBV nguyên phát (bảng 72-1). Sử dụng chính xác các nghiên cứu kháng thể đặc hiệu EBV có thể tạo thuận lợi cho chẩn đoán bệnh nhiễm EBV nguyên phát khi lâm sàng không điển hình hay khi kháng thể có ái tính dị loài âm tính. Các kháng thể IgM chống VCA có thể chẩn đoán nhiễm EBV nguyên phát. Các kháng thể IgG kháng VCA có mặt trong giai đoạn lâm sàng toàn phát ở hầu hết bệnh nhân và vẫn phát hiện được suốt đời. Kháng thể IgG kháng VCA chủ yếu là một test có ích lợi để chứng tỏ tính nhạy cảm với EBV và không có ích lợi trong chẩn đoán nhiễm EBV nguyên phát. Xấp xỉ 70% bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn sản xuất ra các kháng thể chống EA-D. Các kháng thể chống EA-D thường đạt tới đỉnh cao vào tuần thứ 3-4 từ khi bệnh khởi phát và thường biến mất sau khi khỏi bệnh. Các kháng thể chống EBV xuất hiện 6-8 tuần sau bị bệnh và tồn tại suốt đời. Sự có mặt các kháng thể IgM kháng VCA và sự chuyển huyết thanh với EBNA được dùng chẩn đoán nhiễm EBV nguyên phát. Các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch tế bào có thể không sản xuất được các kháng thể với EBNA.

CHẨN ĐOÁN Việc chẩn đoán bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn không khó khăn trong đại đa số trường hợp. Sự tập hợp các triệu chứng sốt, viêm họng và sưng hạch cộng với tăng lympho bào không điển hình và các kháng thể có ái tính dị loài - thường có thể do nhiễm EBV nguyên phát và không đòi hỏi các xét nghiệm tiếp theo nữa. Một số bệnh nhân bị tăng bạch cầu đơn nhân to do EBV đặc biệt ở trẻ chưa thành niên, hay những người có biến chứng thần kinh có thể không có kháng thể có ái tính dị loài hay có thể thiếu hiện tượng tăng lympho bào không điển hình. Nhiễm EBV nguyên phát có thể được chẩn đoán chắc chắn ở những bệnh nhân bằng việc sử dụng chính xác các nghiên cứu huyết thanh kháng EBV đặc hiệu (xem trên). Các EBV nuôi cấy từ dịch rửa hầu họng hay từ bạch cầu đơn nhân máu ngoại hầu là mất nhiều công sức và do tính phổ biến của virus trong số các cá thể có huyết thanh kháng EBV dương tính nên không dùng trong chẩn đoán nhiễm EBV nguyên phát.

Nhiễm CMV nguyên phát là bệnh thường bị nhầm lẫn với bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do EBV gây nên. Khoảng hai phần ba số bệnh nhân trưởng thành bị tăng bạch cầu đơn nhân mà kháng thể có ái tính dị loài âm tính cũng sẽ bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân to do CMV gây nên.

Nhìn chung tuổi của các bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân do CMV hơi cao hơn tuổi của bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do EBV và thường bệnh đặc trưng chủ yếu bằng sốt và khó chịu. Viêm họng hạt và viêm hạch ít phổ biến hơn với bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Bệnh do CMV thường khởi phát âm thầm hơn và lui bệnh chậm hơn so với bệnh do EBV gây nên. Chẩn đoán có thể tiến hành bằng cách phân lập CMV từ máu ngoại vi và chứng minh bằng sự chuyển biến huyết thanh và tăng hiệu giá kháng thể chống CMV lên 4 lần hay nhiều hơn nữa. Mặc dù CMV cũng được phóng thích ra trong nước bọt và nước tiểu của bệnh nhân vị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do CMV, song sự chứng minh CMV trong máu là một dấu hiệu chỉ thị bệnh lý của CMV đặc hiệu hơn tuy ít nhạy hơn.

Viêm họng nặng cũng có thể do các virus khác gây nên (ví dụ herpes simplex) hay do liên cầu tan huyết β nhóm A. Vì liên cầu tan huyết β nhóm A có thể

https://tieulun.hopto.org

được phân lập từ họng của 30% bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn nên phân lập vi khuẩn này không thể dùng để chẩn đoán bệnh đó được. Các tế bào lympho không điển hình cũng có thể quan sát được trong một số tình trạng bệnh khác gồm bệnh do rubella, viêm gan, bệnh do Toxoplasma, quai bị và các phản ứng thuốc. Các tình trạng này ít khi cần phải đặt ra những vấn đề lớn trong chẩn đoán phân biệt khi chú ý cẩn thận với các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của các bệnh này.

ĐIỀU TRỊ Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn thường chỉ đòi hỏi các can thiệp hỗ trợ. Bệnh nhân nên được nghỉ ngơi đầy đủ, song không có chứng cớ là nghỉ ngơi tại giường nhiều thì đẩy nhanh quá trình hồi phục. Thường thì sốt và viêm họng đỡ nhờ Acetaminophen. Do có biến chứng ít gặp như vỡ lách cho nên bệnh nhân tránh chơi thể thao trong 6-8 tuần lễ kể từ khi bị bệnh. Thời gian để đi học hay đi làm trở lại được xác định dựa vào các triệu chứng. Các bệnh nhân bị bệnh nhẹ có thể không cần bất kỳ thay đổi nào trong sinh hoạt hàng ngày. Một đôi bệnh nhân bị bệnh kéo dài có thể nghỉ học hay đi làm trong vài tháng. Bệnh thường hồi phục từ từ và cảm giác khó chịu có thể nhẹ hơn hay giảm dần sau một thời gian.

Mặc dù các glucocorticoid có thể làm giảm sốt nhanh chóng và giảm viêm họng, nhưng các thuốc này chỉ được chỉ định đối với vài biến chứng đặc hiệu của bệnh, sự tắc nghẽn đường dẫn khí thường đáp ứng rất mạnh với glucocorticoid đường tiêm. Các glucocorticoid cũng có thể đẩy nhanh sự hồi phục cho các bệnh nhân bị thiếu máu tan máu nặng hay giảm tiểu cầu. Không có chứng cớ là glucocorticoid có tác dụng đối với biến chứng thần kinh của bệnh. Một số bệnh nhân chọn lọc có bệnh kéo dài có thể đáp ứng tốt với một liệu trình prednisone ngắn, song nên tránh dùng glucocorticoid cho đa số bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Acyclovir, Interferon α va 9-[2 - hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethoxy] methyl guanine (gancyclovir) đều là các ức chế tố mạnh sự sao chép EBV in vitro. Interferon α có hoạt tính chống virus và có thể làm giảm sự phóng thích EBV ở các bệnh nhân nhận ghép thận dị gen đã được điều trị với kháng huyết thanh chống tế bào tuyến ức. Tiêm tĩnh mạch hay uống liều cao Acyclovir làm ngừng phóng thích EBV ở hầu họng các bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn cấp tính; song lợi ích lâm sàng rất ít hay không rõ.

BỆNH ÁC TÍNH DO EBV Từ khi mô tả EBV đầu tiên trong các bệnh nhân bị bệnh u lympho Burkitt ở châu Phi, virus này đã được phát hiện liên quan với một vài bệnh ác tính khác. Các chuỗi ADN của EBV đã được phát hiện trong tổ chức u hơn 90% bệnh nhân bị bệnh u lympho Burkitt của châu Phi, u lympho Burkitt ở châu Mỹ là các bệnh thường tấn công trẻ em lớn tuổi hơn, và thường biểu hiện như một khối u trong bụng, và chỉ có phối hợp với EBV 15% số ca. Cacxinoma vòm họng dị sản, một bệnh ung thư phổ biến ở Đông Nam Trung Quốc, có phối hợp cao với EBV, hầu như ở rất cả số bệnh nhân bị bệnh ác tính này đều có EBV trong tổ chức ung thư.

Có nhiều chứng cớ ngày càng nhiều hàm ý chỉ ra vai trò EBV trong cơ chế bệnh sinh của một số u lympho ở các bệnh nhân có suy giảm miễn dịch. Các u lympho của tế bào B thấy quá nhiều ở những người bị suy giảm miễn dịch như các người nhận ghép cơ quan dị gen, các bệnh nhân bị thất điều vận động, giãn mạch và các bệnh nhân bị AIDS. Các khu vực có đặc quyền miễn dịch ví dụ hệ thống thần kinh trung ương cũng có vẻ như nhạy cảm đặc biệt với u lympho của tế bào B. Những người nhận ghép tim dị gen được điều trị bằng cyclosporin A có vẻ đặc biệt nhạy cảm với u lympho tế bào B. Các chuỗi EBV phát hiện được đến một nửa số u ác tính tế bào B ở những người bị suy giảm miễn dịch. Sự tranh cãi còn đang là không biết có hay không sự tăng sinh của tế bào lympho B, lúc đầu là đa clôn và có thể do tái hoạt hoát EBV trên nền suy giảm miễn dịch tế bào là bước đầu tiên của sự phát triển các bệnh ác tính này. Quá trình này, được coi là có tính đa clôn lúc khởi đầu, trở thành ít clôn hay đơn clôn trong giai đoạn thứ hai có chuyển vị nhiễm sắc thể xảy ra có lẽ do tăng số lượng các tế bào B tăng sinh.

https://tieulun.hopto.org

Tính chất sinh học của các ung thư này không phải lúc nào cũng liên quan với tính cô của tế bào khi xác định bằng các kỹ thuật quy ước. Nghiên cứu các bệnh nhân chết do các quá trình tăng sinh lympho thấy có các globulin miễn dịch bề mặt (sIg) là đa cô. Các kỹ thuật nhạy hơn để xác định cô tế bào, ví dụ như sắp xếp lại gen của globulin miễn dịch có thể phát hiện rằng một tỷ lệ lớn hơn của các u lympho đa cô thực chất là ít cô hay đơn cô.

Đáp ứng của các u lympho tế bào B này với hóa trị liệu quy ước thường gây thất vọng. Một vài người ủng hộ cho việc điều trị bằng Acyclovir, một số khác cảm thấy nhiều trong số hội chứng tăng sinh lympho này hồi phục được nếu sự suy giảm miễn dịch được giảm nhẹ. Các nghiên cứu trên số lớn các bệnh nhân này về sự có mặt các chuỗi EBV và đối với sự tiến triển từ đa cô sang rối loạn ít hay đơn cô sẽ tỏa ra nhiều ánh sáng hơn về vai trò của EBV trong cơ chế sinh ung thư ở cả người suy giảm miễn dịch lẫn người có khả năng miễn dịch bình thường.

73. NHIỄM VIRUS CỰ BÀO

ĐỊNH NGHĨA: Virus cự bào (Cytomegalovirus - CMV) là virus được phân lập đầu tiên trong bệnh nhân bị bệnh bẩm sinh do cytomegalovirus ngày nay được biết là một yếu tố gây bệnh quan trọng trong tất cả mọi lứa tuổi. Bên cạnh việc gây ra các khuyết tật lúc sinh nặng nề. CMV gây một phổ rộng rối loạn ở trẻ em lớn hơn và ở người trưởng thành từ một nhiễm trùng không triệu chứng, tiến lâm sàng đến hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn ở người khỏe mạnh đến các bệnh lan rộng trong các cá thể có tổn thương miễn dịch. CMV ở người là một trong số các virus có liên quan với đặc hiệu loài gây các bệnh giống nhau trong các vật khác nhau. Tất cả đều liên quan với sự sản sinh các tế bào giãn rộng đặc trưng do đó có tên là Cytomegalo virus.

NGUYÊN NHÂN: CMV là một thành viên của nhóm virus herpes và có chứa ADN chuỗi kép, một màng protein và một vỏ bọc lipoprotein. Giống các virus khác trong nhóm herpes, CMV có hình 20 mặt đối xứng, nhân bản trong nhân tế bào và có thể gây nên hoặc là nhiễm trùng phân hủy và xuất tiết hay nhiễm trùng tiềm tàng. Có thể phân biệt CMV với các virus herpes khác nhờ một vài đặc tính sinh học, như loại túc chủ và typ tế bào bệnh lý được gây nên. Tái bản virus được phối hợp với sự sản xuất các thể vùi lớn trong nhân và các thể vùi bào tương nhỏ hơn. Hình như virus tái sinh trong nhiều typ tế bào in vivo, trong môi trường nuôi cấy tổ chức nó mọc chủ yếu trong nguyên bào sợi.

Còn chưa rõ là CMV có gây ung thư in vivo hay không. Song, virus có thể gây biến chuyển nguyên bào sợi (hiếm thấy) và đoạn gen gây biến chuyển đã được nhận dạng.

DỊCH TỄ HỌC: CMV có trên toàn thế giới. Xấp xỉ 1% trẻ sơ sinh tại Hoa Kỳ bị nhiễm CMV, và tỷ lệ này cao hơn ở các nước kém phát triển. Điều kiện sống ở nông thôn và vệ sinh cá nhân kém tạo điều kiện lan rộng sớm và dễ dàng. Các nhiễm trùng chu sinh và sớm ở trẻ em là phổ biến. Virus có thể thấy trong sữa, nước bọt, phân và nước tiểu. Sự lây truyền CMV đã được nhận dạng trong số các trẻ nhỏ ở các trung tâm chăm sóc trẻ em ban ngày và tìm được dấu vết của nó bằng kỹ thuật endonucleaza hạn chế từ các trẻ biết đi chập chững bị nhiễm trùng cho đến các phụ nữ mang thai và phôi thai đang phát triển.

Virus không dễ lan rộng bằng tiếp xúc đơn độc mà đòi hỏi nhiều lần hay tiếp xúc thân thiết kéo dài để lây truyền. Ở tuổi lớn hơn, thanh niên và ở tuổi trưởng thành trẻ, CMV thường được truyền qua đường sinh dục và tình trạng mang virus không triệu chứng trong tinh dịch hay dịch tiết cổ tử cung là phổ biến. Hiệu giá kháng thể kháng CMV đạt đến 100% ở gái mại dâm và ở đàn ông có hoạt động tình dục đồng giới. Những người trưởng thành có hoạt động tình dục có thể có vài chủng CMV đồng thời. Truyền máu toàn phần hay một vài sản phẩm của máu có chứa các bạch cầu sống cũng có thể truyền CMV với tần suất là 0,14 đến 10% trên một đơn vị máu truyền. Một khi đã nhiễm virus, cá thể có thể mang virus suốt đời. Thường gặp nhất là các nhiễm virus kiểu này ở thể tiềm tàng. Song với rối loạn miễn dịch qua trung gian tế bào lympho T như sau ghép cơ quan hay kết hợp với các ung thư tổ chức lympho và suy giảm miễn dịch đặc biệt là suy

https://tieulun.hopto.org

giảm miễn dịch do nhiễm HIV các hội chứng tái hoạt hóa CMV thường phát triển.

SINH BỆNH HỌC: Nhiễm CMV bẩm sinh có thể đi kèm với nhiễm trùng nguyên phát hay sự tái hoạt hóa của người mẹ. Song bệnh lâm sàng trong phôi hay trong sơ sinh là hầu như rất hãn hữu trong nhiễm trùng nguyên phát của người mẹ. Các yếu tố xác định mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng bẩm sinh chưa rõ: giảm khả năng sản xuất các kháng thể, gây kết tủa và gây đáp ứng của tế bào T chống CMV thường phối hợp với các bệnh nặng hơn.

Sự nhiễm trùng nguyên phát ở trẻ lớn và người trưởng thành thường phối hợp với một đáp ứng mạnh mẽ của tế bào lympho T có thể tham gia vào sự phát triển hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân giống như hội chứng đã nhận xét thấy sau nhiễm EBV. Dấu hiệu xác nhận của các bệnh nhiễm trùng đó là sự xuất hiện các tế bào lympho không điển hình trong máu ngoại vi; các tế bào này chủ yếu là các tế bào T hoạt hóa có phenotyp (kiểu hình) của tế bào T độc - ức chế. Sự hoạt hóa đa clôn tế bào B của virus gây xuất hiện các yếu tố dạng thấp và các tự kháng thể khác trong bệnh tăng bạch cầu đơn nhân do CMV.

Một khi đã bị nhiễm trùng nguyên phát có triệu chứng hay không có triệu chứng thì CMV tồn tại vĩnh viễn trong mô của túc chủ. Vị trí của nhiễm trùng có biểu hiện hay tiềm tàng còn chưa rõ, nhưng có khả năng là có liên quan với nhiều typ tế bào và các cơ quan khác nhau. Sự lây truyền sau truyền máu hay ghép cơ quan là do nhiễm trùng im lặng của các tổ chức này. Các nghiên cứu tử thiết gợi ý rằng phổi, các tuyến nước bọt và ruột cũng có thể là các khu vực nhiễm trùng tiềm tàng. Nếu đáp ứng của các tế bào T của túc chủ bị tổn thương do bệnh hay do các thuốc ức chế miễn dịch gây nên, virus tiềm tàng có thể được tái hoạt hóa để gây nhiều hội chứng khác nhau. Sự kích thích của kháng nguyên mạn tính xuất hiện sau ghép tổ chức khi có ức chế miễn dịch có vẻ là cơ sở lý tưởng cho sự hoạt hóa CMV và bệnh lý do CMV gây nên. Một số chất có tiềm năng ức chế đặc biệt miễn dịch qua trung gian tế bào T như globulin kháng tế bào tuyến ức có phối hợp với các hội chứng lâm sàng do CMV với tỷ lệ cao là các hội chứng có thể tiếp sau một nhiễm trùng nguyên phát hay tái hoạt hóa. Bản thân CMV có thể tham gia làm giảm thấp đáp ứng của tế bào lympho T sau đó, điều này thường xảy ra trước sự bội nhiễm các yếu tố gây bệnh cơ hội khác như Pneumocystis carinii. CMV và pneumocystis thường tìm thấy chung trong các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch với viêm phổi kẽ nặng. CMV có thể hoạt động như một đồng yếu tố hoạt hóa tình trạng nhiễm HIV tiềm tàng.

BỆNH HỌC: Các tế bào nhiễm CMV in vivo được xem là các liên bào bị nhiễm virus. Chúng to ra từ hai đến bốn lần hơn các tế bào xung quanh và thường có chứa một thể vùi trong nhân 8-10μm ở vị trí lệch tâm và bao quanh bằng một vòng sáng có vẻ của một "mắt cú vọ". Đôi khi có các thể vùi hạt nhỏ hơn trong bào tương. Các tế bào có CMV tìm thấy trong nhiều cơ quan kể cả các tuyến nước bọt, phổi, gan, thận, ruột, tụy, tuyến thượng thận, và hệ thần kinh trung ương.

Đáp ứng với các tế bào viêm trong nhiễm trùng gồm có các tương bào, các tế bào lympho và các đại thực bào đơn nhân. Đôi khi thấy phản ứng u hạt, đặc biệt trong gan. Các phản ứng miễn dịch bệnh lý có thể tham gia trong bệnh lý do CMV. Các phức hợp miễn dịch đã được mô tả trong trẻ em nhiễm trùng, đôi khi có phối hợp với bệnh lý cầu thận có liên quan với CMV. Bệnh lý cầu thận do phức hợp miễn dịch cũng thấy trong một vài bệnh nhân bị nhiễm CMV sau ghép thận.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Nhiễm CMV bẩm sinh: Các nhiễm trùng ở phôi có thể từ thể không biểu hiện đến nghiêm trọng và lan rộng. Bệnh kèm thể vùi CMV phát triển trong quãng 5% các phôi nhiễm virus và thấy trong hầu hết trẻ em do các bà mẹ bị nhiễm trùng nguyên phát lúc mang thai sinh ra. Các điểm xuất huyết gan lách to và vàng da là các đặc điểm biểu lộ phổ biến nhất (60 đến 80%). Đầu nhỏ có kèm theo hay không kèm theo sự vôi hóa não, chậm lớn trong tử cung, và đẻ non thấy trong từ 30 đến 50% số bệnh nhân. Thoát vị bẹn và viêm màng nhện võng mạc ít gặp hơn. Các rối loạn xét nghiệm, xếp theo thứ tự giảm dần về tần suất gồm có tăng IgM huyết thanh trên 0,02g/L (20mg/dL), tăng tế bào lympho không điển hình, tăng các enzyme transaminaza gan, giảm tiểu cầu, tăng bilirubin máu và tăng protein trong dịch tủy

https://tieulun.hopto.org

sống trên 0,02g/L (20mg/dL). Tiên lượng của các trẻ bị nhiễm virus nặng là xấu, với tỷ lệ tử vong từ 20 đến 30%: số ít bệnh nhân không bị các rối loạn về trí não và nghe trong các năm sau. Chẩn đoán phân biệt bệnh lý kèm thể vùi CMV ở trẻ em với giang mai, bệnh do rubella, bệnh do toxoplasma, herpes simplex hay nhiễm virus ở ruột và nhiễm vi khuẩn.

Đa số nhiễm CMV bẩm sinh thường là không biểu hiện về lâm sàng lúc đẻ. Từ 5 đến 25% trẻ em bị nhiễm không có triệu chứng phát triển các rối loạn có ý nghĩa về tâm thần vận động, nghe, mắt hay răng trong các năm tiếp sau đó.

Nhiễm CMV chu sinh: Trẻ sơ sinh có thể bị nhiễm CMV trong khi sinh do đi qua một âm đạo (ống đẻ) hay do sự tiếp xúc sau sinh với sữa mẹ hay các chất tiết khác. Quãng 40 đến 60% trẻ sơ sinh bú sữa mẹ liên tục trên 1 tháng của các bà mẹ có huyết thanh dương tính sẽ trở thành bị nhiễm virus. Sự lây truyền do thầy thuốc cũng có thể do truyền máu ở trẻ sơ sinh. Xét nghiệm sàng lọc các sản phẩm của máu trước khi truyền cho các trẻ em thấp cân khi sinh có huyết thanh âm tính và phụ nữ có thai có huyết thanh âm tính sẽ giảm nguy cơ lây nhiễm. Phần lớn trẻ em bị nhiễm trong hay sau khi sinh thì không có triệu chứng. Song, viêm phổi kẽ kéo dài đã phối hợp với nhiễm CMV thứ phát chu sinh, đặc biệt ở trẻ em đẻ non, phối hợp với nhiễm trùng với Clamydia trachomatis, P. Carinii hay urea plasma urealyticum. Có thể có tăng cân nặng kém, sưng hạch, ban đỏ, viêm gan, thiếu máu và tăng lympho bào không điển hình và sự bài tiết ra CMV thường kéo dài nhiều tháng đến nhiều năm.

Tăng bạch cầu đơn nhân do CMV. Biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất của nhiễm CMV trong các túc chủ bình thường ngoài giai đoạn sơ sinh là hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân mà kháng thể có ái tính dị loài âm tính. Nó có thể xuất hiện tự phát hay sau khi truyền các chế phẩm máu có chứa các bạch cầu. Mặc dù hội chứng này xuất hiện ở mọi lứa tuổi, nhưng những người trưởng thành trẻ tuổi có hoạt động tình dục mạnh mẽ thường bị nhiễm hơn. Thời kỳ ủ bệnh từ 20 đến 60 ngày, và bệnh thường kéo dài từ hai đến sáu tuần lễ. Sốt cao kéo dài, đôi khi kèm theo rét run, mệt rất nhiều và khó chịu là những nét đặc trưng cho bệnh này. Thường thấy đau cơ, đau đầu, lách to, nhưng viêm họng xuất tiết và hạch cổ sưng to ít gặp, ngược lại với tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do EBV gây nên. Đôi khi ở bệnh nhân có xuất hiện ban dạng sởi, thường là sau khi tiếp xúc với ampicillin. Ít gặp hơn là viêm phổi kẽ hay phân thùy, viêm cơ tim, viêm màng phổi, viêm khớp hay viêm não. Đôi khi (ít gặp) hội chứng Guillain - Barré có thể biến chứng với tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do CMV. Rối loạn về mặt xét nghiệm đặc trưng là tăng lympho bào trong máu ngoại vi với hơn 10% các lympho bào không điển hình. Số lượng bạch cầu chung có thể thấp, bình thường hay tăng cao rõ rệt. Mặc dù vàng da rõ rệt ít gặp, thường có tăng vừa phải transaminaza huyết thanh và các nồng độ photphataza kiềm. Không có các kháng thể ái dị loài, song thường gặp các rối loạn miễn dịch nhất thời. Các rối loạn này gồm có sự xuất hiện các cryoglobulin, các yếu tố dạng thấp, các ngưng kết tố lạnh và các kháng thể kháng nhân. Khi hồi phục thỉnh thoảng gặp các biến chứng như thiếu tan máu, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu hạt. Đa số bệnh nhân hồi phục không có biến chứng, tuy vậy tình trạng suy nhược sau nhiễm virus có thể kéo dài nhiều tháng. Sự bài tiết CMV trong nước tiểu, trong dịch sinh dục hay nước bọt thường tiếp tục trong nhiều tháng, nhiều năm. Ít gặp các bệnh nhân có các giai đoạn tái phát với sốt, khó chịu, đôi khi phối hợp với rối loạn hệ thần kinh tự động, ví dụ các cơn ra mồ hôi hay đỏ bừng mặt.

Nhiễm CMV ở người bị rối loạn miễn dịch: CMV có vẻ là virus gây bệnh phổ biến nhất và quan trọng nhất gây biến chứng sau ghép cơ quan. Trong các bệnh nhân nhận ghép thận, tim và gan, CMV gây nhiều hội chứng khác nhau bao gồm sốt và giảm bạch cầu, viêm gan, viêm phổi, viêm ruột già và viêm võng mạc. Thời gian tối đa xuất hiện nguy cơ là từ 1 đến 4 tháng sau ghép trong đó viêm võng mạc thường là một biến chứng muộn hơn.

Nguy cơ của bệnh xuất hiện nhiều hơn tiếp sau nhiễm trùng nguyên phát. Ngoài ra, các nghiên cứu với endonucleaza hạn chế chứng tỏ rằng các bệnh nhân nhận ghép có huyết thanh dương tính nhạy cảm với tái nhiễm CMV từ người cho, thường gây nên bệnh lý. Sự tái hoạt hóa nhiễm trùng, mặc dù là thường gặp, nhưng có vẻ ít quan trọng về lâm sàng. Bệnh lý lâm sàng có liên quan với mức độ ức

https://tieulun.hopto.org

chế miễn dịch; các bệnh nhân nhận một số chất ức chế miễn dịch ví dụ như globulin kháng tế bào tuyến ức, có vẻ như bị các nhiễm trùng nặng hơn là các bệnh nhân nhận các chất khác, ví dụ như cyclosporin A.

Viêm phổi do CMV xuất hiện khoảng từ 15 đến 20% số bệnh nhân nhận ghép tủy xương với tỷ lệ tử vong là 84 đến 88%. Nguy cơ cao nhất vào giai đoạn từ 5 đến 13 tuần sau ghép, và một vài yếu tố nguy cơ đã được nhận dạng. Các yếu tố đó gồm có typ ức chế miễn dịch, bệnh mảnh ghép chống túc chủ cấp tính, tuổi già, nhiễm virus máu, huyết thanh dương tính trước ghép, và truyền bạch cầu.

CMV được biết như một yếu tố gây bệnh quan trọng ở bệnh nhân AIDS. Nhiễm CMV gần như ở đâu cũng bị và thường gây viêm võng mạc hay bệnh hệ thống (lan rộng), tham gia gây chết. Sự ức chế miễn dịch do CMV cũng có thể tham gia gây suy giảm tế bào lympho T do nguyên nhân là retrovirus.

Các hội chứng CMV trong các túc chủ suy giảm miễn dịch thường bắt đầu với sốt kéo dài, khó chịu, kém ăn, mệt nhọc, đổ mồ hôi ban đêm và đau khớp hay đau cơ. Rối loạn chức năng gan, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu lympho không điển hình có thể thấy trong thời kỳ này. Sự xuất hiện thở nhanh, thiếu oxy và ho khan chứng tỏ có rối loạn hô hấp. Khám X.quang phổi thường chứng tỏ thâm nhiễm kẽ hay lưới hạt hai bên, bắt đầu từ ngoại vi của các thùy dưới lan rộng lên trung tâm và phía trên, khu trú ở phân thùy, kiểu hạt hay phế nang ít gặp hơn. Chẩn đoán đòi hỏi sinh thiết phổi, vì rằng cả sự bài tiết virus ra ngoại vi cũng như hiệu giá cao của kháng thể cũng không cung cấp thông tin đầy đủ để chứng minh nguyên nhân. Chẩn đoán phân biệt bao gồm P.carinii, virus khác, vi khuẩn hay nấm gây bệnh, xuất huyết phổi, và tổn thương thứ phát với tia xạ hay các thuốc độc tế bào.

Rối loạn tiêu hóa do CMV có thể khu trú hay lan rộng và xuất hiện hầu hết không ngoại trừ trong các túc chủ bị suy giảm miễn dịch. Loét thực quản, dạ dày, ruột non hay đại tràng có thể gây chảy máu hay thủng. Nhiễm CMV có thể đưa đến sự trầm trọng thêm các bệnh viêm đại tràng thể loét đang có. Thường bị viêm gan, và CMV phối hợp với viêm túi mật không do sỏi cũng đã được mô tả.

Ít khi CMV gây viêm não - màng não trong các cá thể khỏe mạnh khác. Mặc dù các kháng nguyên CMV và các thể vùi thỉnh thoảng thấy trong não các bệnh nhân chết do bệnh lý não của AIDS, vai trò tương đối và các tương tác giữa CMV và HIV trong bệnh này còn chưa rõ.

Viêm võng mạc do CMV là một nguyên nhân quan trọng gây mù ở các bệnh nhân bị rối loạn miễn dịch, kể cả bệnh nhân bị AIDS và bệnh nhân nhận ghép cơ quan. Các tổn thương sớm gồm có vùng nhỏ, đục, trắng hoại tử võng mạc dạng hạt theo kiểu ly tâm và về sau có kèm với xuất huyết, mạch máu bị bao bọc lại, và phù võng mạc. Cần phải phân biệt CMV với các nguyên nhân khác gây bệnh lý võng mạc kể cả bệnh do toxoplasma, nấm candida và virus herpes simplex.

Các nhiễm trùng gây chết thường phối hợp với nhiễm virus máu tồn tại và các rối loạn nhiều cơ quan hệ thống.

Các thâm nhiễm phổi tiến triển, giảm tất cả các tế bào trong máu, tăng cao amylaza trong máu và giảm huyết áp là các thay đổi đặc trưng, thường với các bội nhiễm cuối cùng do vi khuẩn, nấm, hay các nguyên sinh động vật. Hoại tử lan rộng thượng thận với các thể vùi CMV thường thấy khi mổ tử thi cũng như có CMV trong nhiều cơ quan khác.

Trong những bệnh nhân nhận ghép thận, CMV cũng tham gia trong việc gây rối loạn cơ quan ghép bằng các cơ chế khác với tác dụng gây bệnh lý tế bào trực tiếp. Bệnh lý cầu thận do phức hợp miễn dịch có thể kèm theo nhiễm CMV và cần phải phân biệt với thải ghép thật sự, vì rằng bệnh cầu thận có nhiễm CMV không đáp ứng tốt với tăng cường ức chế miễn dịch. Ngoài ra, một protein do bộ gen CMV mã hóa có một chuỗi giống và gây phản ứng miễn dịch chéo với một domain bảo tồn của kháng nguyên HLA-DR, gợi ý rằng có một cơ chế khác gây tăng rối loạn cơ quan ghép phối hợp với nhiễm trùng.

CHẨN ĐOÁN: Chẩn đoán nhiễm CMV không thể được tiến hành tin cậy nếu chỉ dựa trên cơ sở lâm sàng. Sự phân lập virus từ các bệnh phẩm lâm sàng thích hợp, cùng với sự chứng minh là kháng thể tăng lên gấp bốn lần hay hơn hay các hiệu giá kháng thể cao luôn luôn tồn tại là các kỹ thuật chẩn đoán được ưa thích nhất. Sự bài tiết ra virus hay nồng độ virus cao trong máu dễ dàng được phát hiện bằng cách

https://tieulun.hopto.org

cấy các bệnh phẩm thích hợp trên các nguyên bào sợi đơn lớp của người. Nếu hiệu giá virus cao, là trường hợp thường gặp trong nhiễm trùng lan rộng bẩm sinh hay trong các bệnh nhân bị AIDS, các tác dụng gây bệnh lý tế bào đặc trưng có thể được phát hiện trong vòng vài ngày. Song trong một vài trường hợp, ví dụ như tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do CMV, hiệu giá virus thấp và các tác dụng gây bệnh lý tế bào có thể cần vài tuần mới xuất hiện. Nhiều phòng xét nghiệm tiến hành chẩn đoán bằng cách dùng phương pháp cấy tổ chức qua đệm (test trong lọ cấy nhỏ có vỏ bọc) với kỹ thuật phát hiện bằng miễn dịch huỳnh quang sử dụng các kháng thể đơn nhân cộn đối với kháng nguyên sớm ngay tức khắc của CMV. Sự phân lập virus từ nước tiểu hay nước bọt bản thân không cần thiết để ấm chỉ nhiễm trùng cấp tính vì sự bài tiết từ các vị trí này có thể tiếp tục nhiều tháng hoặc nhiều năm về sau. Sự phát hiện CMV trong máu là một yếu tố tiên đoán nhiễm trùng cấp tính tốt hơn. Sự phát hiện trực tiếp ADN của CMV hay các kháng nguyên trong các tổ chức hay trong các dịch tiết không đủ độ nhạy hay đặc hiệu để thay thế cấy virus.

Một số test huyết thanh (cố định bổ thể, miễn dịch huỳnh quang, ngưng kết hồng cầu gián tiếp, ELISA) đều có giá trị phát hiện kháng thể chống các kháng nguyên CMV. Sự tăng cao kháng thể không thể phát hiện được cho đến 4 tuần lễ sau, nhiễm trùng nguyên phát và các hiệu giá thường vẫn cao sau nhiễm trùng nhiều năm. Bởi lý do đó, sự xác định kháng thể một mẫu đơn độc không có giá trị trong đánh giá tính cấp tính của nhiễm trùng. Sự phát hiện IgM đặc hiệu CMV đôi khi có ích lợi trong chẩn đoán sự nhiễm trùng mới hay hoạt động, các yếu tố dạng thấp lưu thông có thể do đôi khi cho các test dương tính giả với IgM.

PHÒNG BỆNH VÀ ĐIỀU TRỊ: Một vài liệu pháp phòng bệnh có ích lợi trong đề phòng nhiễm CMV ở bệnh nhân có nguy cơ cao. Việc sử dụng máu từ các người cho có huyết thanh âm tính đã được đông lạnh, làm tan đông và khử glyxerol giảm mạnh mẽ sự truyền CMV phối hợp với truyền máu. Cũng vậy, xác định huyết thanh học chống CMV trong ghép thận hay ghép tủy xương, chỉ dùng những cơ quan từ những người cho có huyết thanh âm tính cho những người nhận có huyết thanh âm tính làm giảm nhiễm trùng nguyên phát sau ghép.

Globulin miễn dịch chống CMV đã được thông báo là làm giảm các hội chứng phối hợp CMV và các bội nhiễm do nấm hay ký sinh vật trong các người nhận ghép thận có huyết thanh âm tính. Các nghiên cứu tương tự trong người nhận ghép tủy xương đã được tiến hành, đa số chứ không phải tất cả các nghiên cứu đã chứng minh rằng đề phòng bệnh có hiệu giá với globulin miễn dịch chống CMV. Đề phòng bằng acyclovir cũng đã được chứng minh là làm giảm nhiễm CMV và bệnh lý ở những người nhận ghép thận có huyết thanh âm tính; song acyclovir không có hiệu quả trong điều trị bệnh CMV hoạt động.

Ganciclovir hay DHPG (Dihydroxypropoxy methylguanine) là một dẫn suất của guanosine có hoạt tính chống CMV mạnh hơn rõ rệt so với chất cùng nhóm là acyclovir. Một vài thử nghiệm ở bệnh nhân bị rối loạn miễn dịch có các nhiễm CMV đe dọa đời sống hay đe dọa thị lực gợi ý rằng tiêm ganciclovir tĩnh mạch có nhiều tác dụng tốt và hiện nay đã được Cơ quan quản lý thuốc ở Mỹ xác nhận đối với các bệnh nhân bị viêm võng mạc do CMV. Tỷ lệ đáp ứng của viêm võng mạc hay viêm đại tràng do CMV là từ 70 đến 90%. Viêm phổi do CMV, đặc biệt ở những người nhận ghép tủy xương, đáp ứng kém hơn, với sự cải thiện là ≤ 30% khi chỉ dùng riêng ganciclovir; khi ganciclovir dùng phối hợp với globulin miễn dịch chống CMV, tỷ lệ đáp ứng từ 50 đến 70%. Giảm bạch cầu trung tính ở máu ngoại vi là tác dụng độc chủ yếu của ganciclovir và đôi khi phải giới hạn liều dùng. Ở nhiều bệnh nhân, đặc biệt bệnh nhân bị AIDS, các tái phát lâm sàng và virus của nhiễm CMV xuất hiện khi ngừng ganciclovir. Do đó người ta khuyên phải có liều duy trì kéo dài. Thông thường liều cảm ứng là 5mg/kg thể trọng 2lần/ngày trong 14 ngày rồi với liều duy trì là 5mg/kg thể trọng trong 5 đến 7 ngày cho một tuần lễ.

Phosphonoformat (foscarnet) cũng cho hứa hẹn trong điều trị viêm võng mạc do CMV ở bệnh nhân AIDS. Cả foscarnet và ganciclovir còn đang được đánh giá thêm trong việc điều trị nhiễm CMV nặng.

https://tieulun.hopto.org

74. BỆNH ĐẬU MÙA, ĐẬU BÒ VÀ CÁC POXVIRUS KHÁC

MỞ ĐẦU: Các virus đậu bò gây nhiễm cho người có đặc điểm chung với các ban gây nang bọc ở da. Chúng là các virus có chuỗi ADN kép, có hình dáng viên gạch và là các virus lớn nhất của virus ở súc vật. Các yếu tố gây bệnh ở người bao gồm đậu mùa, đậu khỉ, đậu bò, virus gây sưng hạch ở người vắt sữa và bệnh lây ở vật nhuyễn thể. Các virus này có thể được phân biệt với nhau bằng các sự khác biệt kháng nguyên, biểu hiện lâm sàng của nhiễm trùng và hình thái học của virus khi cấy vào màng đệm rối của phôi gà. Sự tiêu diệt bệnh đậu mùa trên toàn cầu và sự giảm đồng thời do các chương trình tiêm chủng vaccin đậu mùa đã làm thay đổi dịch/tễ học thủy đậu và đậu mùa và thay đổi vai trò quan trọng của chúng trong y học hiện đại.

ĐẬU MÙA

ĐỊNH NGHĨA: Đậu mùa (đậu mùa nặng) là một bệnh rất lây, được đặc trưng bằng sốt, phát ban dạng nang nước và mụn mủ và tỷ lệ tử vong cao. Thể nhẹ hơn (đậu mùa nhẹ) có thể do cùng loại virus. Sự triệt tiêu đậu mùa ở toàn cầu chính thức được tuyên bố từ năm 1979, đánh dấu sự kiện lớn nhất của y học hiện đại. Trên 10 năm qua, bệnh đậu mùa không tái xuất hiện. Mặc dù bệnh đậu mùa có thể biến mất có lẽ khôn ngoan hơn là vẫn tiếp tục giới thiệu trong các sách giáo khoa y học để nhận biết bệnh này và ngăn ngừa sự lan rộng của nó.

NGUYÊN NHÂN: Virus đậu mùa, yếu tố bệnh nguyên của bệnh đậu mùa, là một orthopoxvirus trong họ poxviridae. Virus đậu mùa là virus AND lớn (200-400nm) khác với các virus ADN khác vì nó thiếu tính đối xứng của hình 20 mặt. Khi xem dưới kính hiển vi điện tử nó có cấu trúc phức tạp và có hình của viên gạch. Nó có một màng ngoài hai thể bên và một lõi hình quả tạ có chuỗi một phân tử đơn ADN xoắn kép.

BỆNH SINH VÀ BỆNH HỌC: Họng hầu của bệnh nhân bị nhiễm trùng là nguồn lan truyền virus chủ yếu. Các tiếp xúc trở thành nhiễm virus bằng cách hít virus đi vào đường hô hấp và nhân lên tại chỗ, có lẽ là bên trong các đại thực bào. Virus được mang đi bên trong các đại thực bào vào trong vòng tuần hoàn và đến các hạch trong vùng. Sự nhân lên xuất hiện bên trong các cơ quan và có nhiễm virus trong máu thứ phát xảy ra. Virus cư trú bên trong các mạch máu nhỏ ở da, đưa đến giãn rộng các mao mạch, phù nội mạc và thâm nhiễm tế bào đơn nhân. Các tế bào thượng bì to lên và các nang trong thượng bì tạo thành trong da và trong các niêm mạc. Các nang vỡ ra tạo thành các ổ loét nông, trong lúc các tế bào thượng bì to lên và lan rộng vào trong chân da. Khi nhuộm với hematoxylin và eosin, bào tương của các tế bào nhiễm virus chứa các thể vùi nhuộm bazơ hay acid nhẹ (thể Guarnieri). Sự thâm nhiễm các bạch cầu hạt kèm thay đổi các nang nước thành nang mủ, các nang sẽ lành bằng cách vỡ mủ hay tái hấp thu. Sự lan rộng nhiễm trùng vào trong chân bì và các tuyến chất nhờn gây ra các mụn đậu hay các sẹo khi lành đặc trưng cho nhiễm virus đậu mùa. Sự thâm nhiễm đại thực bào trong gan, lách và hạch có thể xuất hiện. Sự nhiễm virus kích thích đáp ứng của tế bào Tc, các kháng thể trung hòa và sự sản xuất các interferon. Các đáp ứng này hạn chế sự nhân lên của virus và gây ra miễn dịch kéo dài nếu bệnh nhân hồi phục. Sự nhiễm trùng hầu như nặng nhất ở các túc chủ bị tổn thương, đặc biệt ở những người bị suy giảm tế bào T. Các thể nhẹ của nhiễm trùng đó thấy ở các bệnh nhân đó có miễn dịch, tuy còn chưa rõ là tại sao đậu mùa thể nhẹ có thể gây ra ở những người không có miễn dịch bởi cùng một loại virus.

DỊCH TỄ HỌC. Đậu mùa được mô tả ở châu Á trong thế kỷ thứ nhất trước công nguyên và ở châu Âu và châu Phi quãng 700 năm trước công nguyên. Sự nhiễm trùng được mang vào Trung tâm, Miền Nam và Miền Bắc châu Mỹ trong thế kỷ 16 và 17, các vụ dịch đậu mùa nặng đã được dập tắt ở Mỹ từ năm 1926, và thể đậu mùa nhẹ vào năm 1940. Sự dập tắt dịch đậu mùa chậm hơn ở châu Á, châu Phi và một số vùng ở châu Mỹ nhiễm virus đậu mùa xuất hiện tự nhiên cuối cùng xảy ra ở Somalia châu Phi vào tháng 10/1977. Ca cuối cùng đã biết là xuất hiện một năm sau đó ở Birmingham, Anh vào tháng 9 năm 1978 và là kết quả của một tai nạn ở phòng thí nghiệm. Trên một thập kỷ vừa qua đậu mùa đã

https://tieulun.hopto.org

không tái hiện. Khả năng triệt tiêu bệnh này bằng chương trình tiêm chủng toàn thế giới có hiệu quả xuất hiện hình như chủ yếu có liên quan đến các sự kiện là người là kho dự trữ độc nhất của virus đậu mùa này, không có trạng thái mang trùng mà không có triệu chứng, tạo thuận lợi cho việc theo dõi, chẩn đoán sớm và phòng bệnh hay thay đổi tiến triển của bệnh bằng tiêm chủng nhanh chóng những người tiếp xúc là có thể được.

Ở các khí hậu ôn hòa, bệnh đậu mùa địa phương xuất hiện vào mùa đông và mùa xuân. Đó chính là bệnh của trẻ em và người trưởng thành trẻ. Sự lan truyền trong những gia đình có tiếp xúc không được tiêm chủng xấp xỉ 58% so với 4% ở những người được tiêm chủng. Bệnh nhân thường bị đau nặng và nằm ở giường, hạn chế việc lây truyền cho những người tiếp xúc ngay tức khắc. Chỉ số các ca lây nhiễm không nhiễm hơn 5 bệnh nhân, chủ yếu là những người cùng sống chung. Ngoài ra sự lây truyền thường có quãng cách là hai đến ba tuần, và các ca mới có thể xuất hiện trong cộng đồng hay trong vùng trong nhiều tháng.

CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG. Đậu mùa là dịch địa phương ở mỗi nước trên thế giới và có hai thể: đậu mùa nặng là một bệnh nghiêm trọng với tỷ lệ tử vong > 20% ở người không tiêm chủng, và đậu mùa nhẹ là một nhiễm trùng nhẹ với tỷ lệ tử vong < 1%. Cả hai thể đều do cùng một virus gây ra. Nếu chỉ có trường hợp cá thể, có thể khó phân biệt thể đậu mùa nhẹ với ca trung bình của thể đậu mùa nặng. Tính nghiêm trọng của một vụ dịch là thường cần phải phân biệt hai thể này. Sự tiến triển của ban đỏ trong đậu mùa nhẹ là nhanh chóng hơn, giống với đậu mùa nặng lên.

Bệnh đậu mùa nặng đã được xếp thanh 5 loại lâm sàng:

1. *Typ thông thường:* Gồm hơn 70% các ca. Được đặc trưng bằng nổi lên các tổn thương mụn mủ ở da mà có thể chia làm ba loại:
   a) Ban hợp nhất ở mặt và cẳng tay
   b) Ban hợp nhất các ban trên mặt với các ban đỏ kín đáo ở nơi khác.
   c) Các ban kín đáo ở tất cả mọi vùng có liên quan giữa các mụn mủ là da bình thường. Ở những bệnh nhân không được tiêm chủng, tỷ lệ tử vong là 62% với ban hợp nhất, 37% cho ban bán hợp nhất và 9% cho nhiễm trùng kín đáo.
2. *Typ biến đổi.* Thể đậu mùa này giống với bệnh thông thường, trừ khi tiến triển nặng lên và các mụn mủ nhỏ hơn. Bệnh đậu mùa biến đổi gặp phổ biến ở các bệnh nhân đã tiêm chủng có phát triển các tổn thương ở cán bộ y tế tiếp xúc do tai biến khi cấy truyền và ở những người cố ý nhiễm đậu mùa, một thủ thuật đã một thời được sử dụng rộng rãi như là phương pháp tiêm chủng.
3. *Đậu mùa không có ban:* Bệnh nhân sốt nhưng không có phát ban là thể được thấy ở các bệnh nhân đã được tiêm chủng hay ở những người trước đã nhiễm virus xét nghiệm labô cần để khẳng định chẩn đoán.
4. *Typ phẳng:* Các mụn mủ phẳng dẹt và thường là phân bố hợp nhất hay bán hợp nhất. Thể này thường xuất hiện chủ yếu ở trẻ em và thường gây chết.
5. *Typ xuất huyết:* Các tổn thương da và niêm mạc bị chảy máu. Phụ nữ có thai dễ dàng bị thể đậu mùa này. Đây là thể hiếm gặp nhưng nghiêm trọng. Tình trạng kiệt sức nặng nề, suy tim, chảy máu lan rộng, và ức chế tủy xương xảy ra và đa số các nhiễm trùng gây chết trong vòng 3 - 4 ngày, do đó còn có tên gọi là "bệnh đậu mùa giáng búa tạ".

Trong một ca điển hình của thể đậu mùa thông thường, thời kỳ ủ bệnh là 7 - 19 ngày, trung bình là 12 ngày. Giai đoạn trước phát ban kéo dài 2-4 ngày, đặc trưng với cơn sốt đau đầu dữ dội, đau lưng và khó chịu. Nôn xảy ra trong 50%, phân lỏng trong 10% bệnh nhân. Ban lúc đầu xuất hiện như các chấm đỏ trên lưỡi và vòm họng và như một màng dát nhỏ các chấm báo trước trên mặt. Ban lan ra ly tâm liên quan đến mặt, các đầu chi gần, thân, rồi các đầu chi ở xa. Các ban trong miệng từ mụn đến nang, vỡ ra và giải phóng lượng lớn virus. Nội ban là một nguồn quan trọng của sự lan tràn virus. Trên da, các mảng ban từ mụn sau ngày thứ hai, nang sau 4 - 5 ngày, và mụn mủ sau 7 ngày. Sốt có thể lại xuất hiện ở giai đoạn mụn mủ. Các tổn thương từ một vài đến hàng nghìn, có cảm giác khó chịu, đau.

https://tieulun.hopto.org

Vẩy xuất hiện sau 14 ngày và lành bằng cách để lại các vùng mất sắc tố.

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM. Phân lập virus. Có thể phân lập được virus từ các tổn thương của da (cho đến khi tạo vẩy) từ hầu họng, màng tiếp hợp và nước tiểu. Nhiễm virus máu đi trước ban và sạch ở đa số bệnh nhân khi ban xuất hiện. Các hạt virus có thể thấy bằng kính hiển vi điện tử nhuộm gram âm khi tiến hành với dịch lấy từ các thương tổn ở da. Cách chẩn đoán này đã được dùng để nhận dạng các ca trong chương trình thanh toán bệnh mạnh mẽ đã thực hiện vào những năm 1960 và 1970.

Huyết thanh học. Các kháng thể xuất hiện sau nhiễm trùng 6 - 9 ngày. Hiệu quả kháng thể tăng cao có thể được phát hiện bằng cách thử các mẫu huyết thanh rút ra từ 2 - 3 tuần. Nhiều phương pháp khác nhau đã được sử dụng để đo kháng thể, kể cả ức chế ngưng kết hồng cầu, cố định bổ thể, trung hòa và kết tủa trong gel.

Huyết học. Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và tăng tế bào lympho thường thấy trong giai đoạn tiền triệu và ban sớm. Tăng bạch cầu xuất hiện khi có mủ trong các nang. Thường có đông máu lan tỏa nội mạch ở các bệnh nhân bị đậu mùa xuất huyết.

Chẩn đoán phân biệt. Phân biệt thủy đậu và đậu mùa là đặc biệt khó khăn trong các vụ dịch đậu mùa nhẹ hay khi nhiễm trùng đậu mùa nhẹ đã phát triển ở các bệnh nhân đã được tiêm chủng. Các ban dày trên thân và sự xuất hiện các tổn thương thành cụm là đặc điểm của thủy đậu không thấy trong đậu mùa. Đậu khỉ ở người thấy ở Tây và Trung tâm châu Phi, rất khó phân biệt với đậu mùa. Đậu khỉ có khối hợp với nhiều hạch sưng to hơn là đậu mùa. Trước đây cần phân lập virus để phân biệt nhiễm trùng do đậu mùa lan rộng với đậu mùa.

Biến chứng và di chứng. Biến chứng bao gồm nhiễu vi khuẩn thứ phát trên da, viêm kết mạc và loét giác mạc, viêm khớp do virus và viêm tủy xương, viêm phổi do vi khuẩn, viêm tinh hoàn và viêm não. Di chứng gồm có mù do sẹo giác mạc, biến dạng chi và sẹo đậu mùa là các vùng giảm sắc tố ở các cá thể da sẫm màu và ở các bệnh nhân da sáng màu thì bị sẫm màu do tăng sắc tố.

Điều trị và kết quả. Trong quá khứ, tỷ lệ tử vong cao nhất ở trẻ em và ở người cao tuổi. Nhiễm trùng ở phụ nữ có thai gây sẩy thai ở trên 60%. Tiêm chủng trong tuần lễ đầu tiên ủ bệnh đã thay đổi tiến triển của bệnh bằng cách bảo vệ thị lực và giảm mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng cho những người khác. Đó là một phương pháp quan trọng để kiểm soát bệnh đậu mùa. Điều trị miễn dịch với globubin miễn dịch ở người bị đậu mùa vào lúc ủ bệnh là khi mà nhiễm trùng đã biến đổi bệnh, song, các nguồn cung cấp rất hạn chế. Một vài loại thiosemicarbazon khác nhau, một lớp các phức hợp chống virus đã được thử dùng trong điều trị, nhưng không thấy có kết quả ở những người đối chứng. Một loại thiosemicarbazon metisazon thấy là có ích trong điều trị phòng ngừa sau tiếp xúc. Globulin miễn dịch đậu mùa cũng có hiệu quả phòng ngừa sau tiếp xúc mà không có tác dụng phụ của metisazon. Chỗ dựa chính của điều trị là chăm sóc y tế tốt, thường là do các thành viên của gia đình thực hiện ở nhà hay ở bệnh viện.

Kiểm soát. Mong muốn kiểm soát đậu mùa đã bắt đầu một thời khi đã có nhận xét rằng sự tiếp xúc với đậu mùa do tai nạn, do xây xát ở da làm cho nhiễm trùng ít nghiêm trọng hơn. Điều đó đưa đến việc tiến hành chủng virus đậu mùa bắt đầu ở Trung quốc và Ấn độ ở thế kỷ thứ 10. Chủng virus đậu mùa là cố ý đưa dịch của mụn mủ hay vẩy vào người chưa bị nhiễm trùng. Năm 1976, Edward Jenner đã chứng minh rằng tiêm chủng virus đậu bò đã phòng được bệnh đậu mùa và đã có ít nguy cơ bị bệnh hơn là cách chủng như trên. Sau đó tiêm chủng đã được cải tiến bằng sử dụng vaccin virus đậu mùa để kiểm soát đậu mùa. Nguồn gốc của virus đậu mùa này không rõ ràng, nhưng nhiều chủng tồn tại rất giống như xuất phát từ đậu mùa hay virus đậu bò. Tiêm chủng có hiệu quả cung cấp các mức bảo vệ cao 5 năm và đôi khi bảo vệ trong 20 năm. Tái tiêm chủng định kỳ là cần thiết để có sức đề kháng tối ưu. Tiêm chủng sau tiếp xúc hạ thấp tần suất và giảm mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng khi tiêm trong một tuần lễ sau tiếp xúc.

Năm 1959, Tổ chức y tế thế giới đã chấp thuận một chương trình thanh toán đậu mùa ở mức toàn cầu. Sự phát triển vaccin khô đông lạnh bền vững có nghĩa là các chương trình tiêm chủng có thể đạt đến

https://tieulun.hopto.org

các nước nhiệt đới kém phát triển. Các cố gắng đã được đẩy mạnh sau 1967 và đã được xây dựng dựa trên các nguyên lý theo dõi và ngăn chặn gồm có phát hiện từng ca, kiểm dịch các bệnh nhân bị nhiễm trùng, và tiêm chủng ngay lập tức cho những người tiếp xúc và những người khác sống trong khu trực tiếp. Theo dõi và tiêm chủng cho người tiếp xúc là đặc biệt quan trọng để có khả năng thành công chương trình này. Phương pháp này là hiệu quả vì đậu mùa có thời kỳ ủ bệnh dài nên tiêm chủng có thể cải thiện tiến triển của bệnh. Sự thiếu thốn kho dự trữ virus đậu mùa, ở người trường hợp có chẩn đoán lâm sàng và hiện tượng đậu mùa không tạo thành nhiễm trùng ẩn và kéo dài là các nhân tố tham gia quan trọng trong hiệu quả của chương trình thanh toán bệnh này.

BỆNH ĐẬU BÒ

ĐỊNH NGHĨA VÀ NGUYÊN NHÂN. Đậu bò là sự nhiễm trùng da khu trú được gây ra do nhiễm virus đậu bò. Ở các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nó có thể lan tràn và gây bệnh nghiêm trọng. Virus đậu bò được cho là xuất phát từ một thể virus đậu mùa khác, virus đậu bò hay có thể là virus lai của cả hai loại. Tiêm chủng bằng virus đậu bò gây được miễn dịch cho đậu mùa và là phương pháp đã được sử dụng để hạn chế hay ngăn ngừa bệnh đậu mùa. Ở Mỹ đã ngăn chặn được vụ dịch đậu mùa địa phương vào năm 1949, thậm chí còn giúp không cần sự tiêm chủng cho học sinh thường kỳ sau 1972. Bằng chứng thanh toán bệnh là không cần tiêm chủng chống đậu mùa khi đi lại quốc tế nữa. Kết quả là thầy thuốc ngày nay ít có kinh nghiệm với tiêm chủng phòng đậu mùa hay biến chứng của nó.

CÁC BIẾN CHỨNG CỦA TIÊM CHỦNG. Vaccin được bôi lên da bằng cách tiêm chích vài lần bằng kim vô trùng để đưa vào thượng bì. Chủng lần đầu sẽ tạo thành một mụn sau 4 - 5 ngày rồi trở thành nang sau 2 - 3 ngày. Sốt trung bình và sưng hạch khu trú thường thấy ở giai đoạn này. Trong hai tuần lễ hình thành vảy, để lại một sẹo khi lành hoàn toàn. Đáp ứng khi tái tiêm chủng được tăng cường và thường không phối hợp với sốt hay sưng hạch.

Virus đậu bò không cần thử nghiệm kiểm soát để xác lập tính an toàn và hiệu quả trước khi được công nhận song vaccin có hiệu quả cao mặc dù nhiều tác dụng phụ đáng kể. Các biến chứng gồm có:

1. *Bệnh đậu bò tiến triển.* (Đậu bò hoại thư - vaccinia gangrenosum) đã phát triển ở các bệnh nhân không có gammaglobulin trong máu, suy giảm tế bào T hay đang được điều trị ức chế miễn dịch. Sự phá hủy các vùng da tại chỗ, tổ chức dưới da và các cấu trúc nằm bên dưới khác xảy ra với các tổn thương di căn xuất hiện ở các vị trí khác của da và trong nội tạng, xương. Biến chứng này xảy ra ở xấp xỉ một bệnh nhân trên một triệu người trong tiêm chủng lần đầu hay tái chủng và thường là tử vong sau vài tháng.
2. *Chàm do đậu bò* lan rộng trên da ở những người tiêm chủng và người tiếp xúc với họ có chàm hay có các bệnh da mạn tính khác. Nó xuất hiện ở một trên 100.000 người tiêm chủng lần đầu hay một trên một triệu người tái chủng và đôi khi gây chết; bội nhiễm vi khuẩn thường là biến chứng của chàm do đậu bò.
3. *Đậu bò toàn thể* được đặc trưng bằng các tổn thương đi kèm theo xung quanh vị trí nhiễm virus hay đậu mùa lan tràn rộng hơn, đôi khi xuất hiện ở những người có chức năng miễn dịch tốt và đã xuất hiện ở 3/100.000 người tiêm chủng lần đầu hay 1/1 triệu người tái chủng. Biến chứng này có tiên lượng tốt.
4. *Nhiễm do tai nạn* chủ yếu ở mi mắt, tầng sinh môn và âm hộ, xuất hiện ở 3/100.000 cho đến 1 triệu người tiêm chủng. Hậu quả thường không nghiêm trọng.
5. *Viêm não sau tiêm chủng* là một biến chứng nặng xuất hiện ở 3/1.000.000 bệnh nhân sau tiêm chủng lần đầu. Thường phát triển sau tiêm chủng 6 - 15 ngày và mạnh mẽ. Các đặc điểm là co giật, liệt nửa người và không nói được. Phân tích dịch não tủy thấy bình thường trừ tăng áp lực. Sự hồi phục thường là không hoàn toàn và để lại các di chứng thần kinh.

Các chống chỉ định với tiêm chủng gồm các rối loạn miễn dịch của tế bào B hay T, ung thư hệ thống liên võng, đồng thời sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, chàm, có thai và các bệnh lý của hệ thần kinh trung ương. Khi các biến chứng xảy ra do không kiểm soát hay nhiễm đậu bò tăng dần, một số ca điều trị với

https://tieulun.hopto.org

globulin miễn dịch của đậu bò là có hiệu quả. Vai trò của các chất chống virus như thiosemicarbazon cũng chưa được xác định. Mối quan tâm lại nổi lên với đậu bò là như một vật truyền để tiêm chủng. Các gen của virus herpes simplex, HBV, HIV, và sốt rét đã được đưa vào trong bộ gen của virus đậu bò. Các protein do các gen này mã hóa được biểu lộ in vitro khi nhiễm virus đậu bò, chứng tỏ rằng virus này có tiềm năng sử dụng như một vectơ cho nhiều vaccin. Có thể phương pháp này sẽ thành công, khi đó các khuyến cáo như vậy sẽ kèm theo như trong tiêm chủng để ngăn ngừa đậu mùa.

CÁC VIRUS ĐẬU MÙA KHÁC

VIRUS ĐẬU MÙA KHỈ Ở NGƯỜI. Virus đậu mùa khỉ là một thành viên của chủng đậu mùa ortho. Virus đậu mùa khỉ ở người là một virus động vật hiếm có xuất hiện ở các rừng mưa nhiệt đới ở Tây và Trung tâm châu Phi. Bệnh này lần đầu tiên được nhận biết năm 1960 là những năm nỗ lực tiêu diệt bệnh đậu mùa. Sự nhận dạng thu được là do cố gắng xác định các ca nghi ngờ đậu mùa bằng các phương pháp labô. Nhiễm trùng không lan từ người này sang người nọ, với số người bị mắc thấp, dưới 100 người được nhận dạng về sau. Các đặc điểm lâm sàng của nhiễm trùng giống với đậu mùa trừ các hạch sưng to ở cổ và ở bẹn là rất nổi bật trong đậu khỉ trên người. Sự chẩn đoán có thể xác định bằng các đặc trưng về hình thái, khi virus được cấy vào trong màng đệm rối.

ĐẬU BÒ. Virus đậu bò là một thành viên khác của chủng virus đậu mùa ortho. Sự nhiễm trùng xảy ra do tiếp xúc của tay với các ổ loét trên đầu vú bò. Virus cũng được tìm thấy ở các loài gặm nhấm hoang dã, có thể đó là các kho dự trữ một vài loại nhiễm trùng ở người. Sau khi tiếp xúc xuất hiện một hay nhiều tổn thương ở da, thường gặp nhất là ở tay. Sự tiến triển của tổn thương giống với các tổn thương đã thấy khi tiêm chủng đậu mùa lần đầu: một nang nước tiến dần đến một mụn mủ rồi đóng thành vẩy về sau. Ban đỏ không toàn thể. Thường kết hợp với viêm các bạch mạch và sưng hạch cư trú. Bệnh có thể nhầm lẫn với các u hạt ở người vắt sữa (xem ở dưới). Sự khẳng định về mặt labô có thể thiết lập bằng các đặc điểm của virus đậu mùa phát triển khi virus được phân lập trên các màng đệm rối.

CÁC VIRUS GÂY U HẠT Ở NGƯỜI VẮT SỮA. Nhiễm trùng này là do virus á đậu mùa gây nên và đôi khi được xem là như virus giả đậu bò hay á đậu bò. Nó đòi hỏi phải có tiếp xúc với bò bị nhiễm virus. Các tổn thương xuất hiện dưới dạng các hạt đỏ tiến dần đến thành các mảng hạt đỏ tía. Không có nang hay mụn mủ để phân biệt với đậu bò. Các tổn thương là không đau và giảm nhẹ đi sau 4-6 tuần.

ORF là một bệnh ở cừu, đôi khi được xem như bệnh viêm da có mụn mủ lây, do virus á đậu mùa gây nên. Nhiễm trùng ở người cần phải có tiếp xúc với xung quanh miệng, mũi hay mắt con cừu bị nhiễm trùng. Sự nhiễm trùng ở người thường xuất hiện ở các vị trí bị trầy da trên tay. Các nang lớn, đơn hay đa nang đau đớn phát triển nhanh và thường kèm với sưng hạch. Bệnh lui trong vòng vài tuần lễ.

BỆNH HẠT CƠM LÂY. Thể nhiễm trùng này chỉ xuất hiện ở người và do virus đậu mùa không xếp loại gây ra và đã không thể nuôi cấy in vitro. Các tổn thương xuất hiện bất kỳ chỗ nào trên cơ thể, trừ ở gan bàn tay và bàn chân và xuất hiện như các hạt trai, có mầu da (hồng nhạt), tăng lên, các hạt ở rốn có đường kính từ 2-5mm. Các tổn thương phát triển thành các cụm, không đau và rút lui sau một thời kỳ từ vài tuần lễ đến vài năm. Sự lan truyền có thể là do tiếp xúc trực tiếp, đã gây ra nhiều tổn thương sinh dục ở những người trưởng thành có hoạt động tình dục mạnh mẽ. Một tần suất bệnh này tăng lên thấy ở các bệnh nhân bị nhiễm HIV. Không có điều trị đặc hiệu, mặc dù các tổn thương có thể lấy đi bằng cách nạo vét.

75. PARVOVIRUS

ĐỊNH NGHĨA. Nhóm parvovirus (virus vẹt) gồm vài chủng - là các virus đặc hiệu của động vật. Một loại có tên B19 được biết là tác nhân gây bệnh cho người, B19 là con virus nhỏ (đường kính 20 - 25 nm), hai mươi mặt, không có vỏ bọc, là virus ADN chuỗi đơn bọc bên ngoài là capsid cấu tạo từ hai protein cấu trúc. Các phần nhỏ của virus chứa chuỗi ADN có phân cực âm hoặc dương. Virus bền vững

https://tieulun.hopto.org

và vẫn duy trì khả năng nhiễm sau sấy hấp ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Nó không mọc được trong nuôi cấy tế bào đối lưu và các hệ thống mẫu động vật nhưng có thể sao chép in vitro ở các tế bào tiền thân dòng hồng cầu phân tách từ tủy xương người, dây rốn, máu ngoại vi hoặc gan bào thai.

Trong những năm 1980, đã phát hiện ra rằng B19 gây nhiều rối loạn từ mức chỉ là ban đỏ nhiễm trùng và bệnh khớp cấp tính ở người bề ngoài khỏe mạnh đến mức bị cơn kịch phát bất sản thoáng qua và thiếu máu mạn tính ở bệnh nhân bị tổn hại miễn dịch gây nhiễm trùng bào thai biểu hiện bằng thai chết lưu hoặc phù thai nhi. Nhiều biểu hiện nặng này của nhiễm virus B19 - máu có liên quan đến cơ sở là virus lây nhiễm và phân giải tiền tế bào dòng hồng cầu ở tủy xương, tên B19 xuất phát từ mã số của huyết thanh người mà đã phát hiện được virus.

BỆNH SINH. Hai công trình nghiên cứu ở người tình nguyện đã cung cấp cơ sở để hiểu được bệnh sinh của nhiễm virus B19 gồm hai giai đoạn. Giai đoạn đầu có đặc điểm là nhiễm virus - máu phát triển sau 6 ngày xâm nhiễm đường trong mũi, virus B19 vào những cá thể cảm thụ, đó là những người không có kháng thể kháng virus trong huyết thanh, nhiễm virus - máu kéo dài khoảng 1 tuần, sự đào thải virus liên quan với sự tăng lên kháng thể IgM đối với B19 và có thể phát hiện được sau vài tháng. Kháng thể IgG có chậm hơn vài ngày và không không nhận biết được trong thời gian dài. Các triệu chứng toàn thân không điển hình kéo dài 2 - 3 ngày có sớm trong giai đoạn nhiễm virus - máu. Các triệu chứng đó gồm đau đầu, khó chịu, đau cơ, sốt, rét run và ngứa đồng thời kèm theo giảm hồng cầu lưới và bài xuất virus đường hô hấp. Vài ngày sau khi bắt đầu các triệu chứng thấy giảm rõ rệt trên lâm sàng nồng độ hemoglobin, mức giảm duy trì trong 7 - 10 ngày, trong lúc này nếu xét nghiệm tủy xương sẽ thấy giảm rõ rệt các tiền tế bào dòng hồng cầu. Giảm tế bào lympho, bạch cầu trung tính trong máu và hạ đột ngột số lượng tiểu cầu cũng có thể có. Giai đoạn hai của bệnh bắt đầu từ ngày thứ 17 hoặc 18 sau khi xâm nhiễm (sau đào thải hết virus - máu, thấy virus trong dịch tiết từ họng và đỡ bị giảm hồng cầu lưới). Bệnh này giống với ban đỏ truyền nhiễm ở người lớn có biểu hiện ban dát-sần trong 2 - 3 ngày kèm với đau khớp và viêm khớp lâu hơn 1 - 2 ngày. Giai đoạn này diễn biến có tăng hiệu giá kháng thể với virus B19 trong huyết thanh.

Những nghiên cứu nói trên chỉ ra rằng bệnh do virus B19 ở người *bề ngoài khỏe mạnh* biểu hiện bằng ban đỏ nhiễm trùng tự khỏi và/hoặc bệnh khớp, đây là một rối loạn phức hợp miễn dịch chủ yếu nhất. Quan niệm này được củng cố bằng sự tạo ra ban đỏ nhiễm trùng thông qua việc truyền immunoglobulin cho những người nhiễm virus - máu mạn tính. Trái lại, bệnh do virus B19 ở người bị tổn hại miễn dịch (bệnh tan máu mạn tính hoặc hội chứng suy giảm miễn dịch) lại thường nghiêm trọng, gây hậu qủa nặng nề do virus B19 phá hủy các tiền tế bào dòng hồng cầu. Những người bình thường có thể cần 7 đến 10 ngày để tạo hồng cầu song những bệnh nhân bị bệnh tan máu cần phải tăng cường việc sản xuất hồng cầu thì sẽ không đáp ứng được trước tình trạng phá hủy tế bào dòng hồng cầu và do đó thường bị cơn kịch phát bất sản nhất thời rất nặng. Bệnh nhân thiếu hụt miễn dịch có thể không thải hết virus trong máu, kết qủa là bị nhiễm dai dẳng trong hồng cầu và bị thiếu máu mạn tính nặng. Bào thai đòi hỏi sản xuất hồng cầu nhiều hơn và có hệ thống miễn dịch chưa hoàn chỉnh, cả hai yếu tố này có thể lý giải tại sao virus B19 gây phù thai nhi.

DỊCH TỄ HỌC. Mặc dù nhiễm virus B19 có thể xảy ra quanh năm song nó có vẻ có những đợt bùng phát dạng ban đỏ nhiễm trùng chủ yếu ở học sinh vào các tháng mùa thu và mùa xuân. Khoảng từ 20 đến 60 phần trăm trẻ em trong đợt bùng phát bệnh là có triệu chứng, 10% nhiễm không có triệu chứng, các nghiên cứu dịch tễ học huyết thanh cho thấy rằng khoảng một nửa số người trưởng thành có kháng thể với B19 trong huyết thanh, có tỷ lệ có kháng thể (chứng tỏ đã nhiễm trước đó và có miễn dịch với virus) tăng nhanh từ 5 đến 18 tuổi. Có thể tìm được virus B19 trong ngoáy họng, chất xuất tiết đường hô hấp và trong huyết thanh và tìm thấy nó ở những vị trí có liên quan với nhiễm trùng. Những bệnh nhân có cơn kịch phát bất sản nhất thời dễ bị nhiễm trùng, tính dễ nhiễm khuẩn của họ đã được thông báo là nguồn của đợt bột phát bệnh ban đỏ nhiễm trùng trong số các y tá phục vụ. Ngược lại, các cá thể bị ban đỏ nhiễm trùng lại ít lây nhiễm

https://tieulun.hopto.org

hơn nhiều, đường lây truyền virus thường gặp trong các điều kiện tự nhiên còn chưa được biết rõ nhưng có thể là đường hô hấp hoặc qua tiếp xúc trực tiếp. Có thể lây truyền B19 trong khi điều trị qua chế phẩm yếu tố đông máu, thậm chí đã được xử lý bằng hơi hoặc nhiệt khô.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Ban đỏ truyền nhiễm là biểu hiện hay gặp nhất ở nhiễm virus B19 và gặp chủ yếu ở trẻ em. Nó còn được gọi là *bệnh thứ năm* vì vào cuối thế kỷ 19 bệnh được phân loại vào loại thứ năm trong số sáu thứ ngoại ban ở trẻ em. Thông thường là một bệnh nhẹ, nó biểu hiện điển hình bằng ban ở mặt với kiểu "má phính" đôi khi có trước một tình trạng sốt nhẹ. Ban có thể mọc nhanh trên cánh tay và cẳng chân và thường có độ bóng, hình lưới và ban đỏ. Thân mình, bàn tay và bàn chân ít bị hơn, thỉnh thoảng ban biểu hiện dạng dát-sần, dạng sởi, mọng nước, xuất huyết hoặc có tính chất ngứa, ban điển hình tự hết trong khoảng một tuần nhưng có thể bị nhất thời trong vài tuần, đặc biệt sau công việc qúa căng thẳng, tiếp xúc ánh nắng, tắm hoặc biến đổi nhiệt độ môi trường. Đau khớp và viêm khớp không hay gặp ở trẻ em nhưng hay gặp ở người lớn, ở họ ban thường không có hoặc không đặc hiệu kèm thiếu các đặc điểm của ban đỏ ở mặt.

Bệnh khớp. Nhiễm virus B19 ở người lớn biểu hiện chủ yếu là đau khớp và viêm khớp cấp tính, đôi khi kết hợp với nổi ban. Viêm khớp có đặc điểm đối xứng và ở các khớp ngoại vi, liên quan chủ yếu các khớp cổ tay, bàn tay và cổ chân. Thường bị đau trong khoảng 3 tuần và không gây phá hủy khớp. Tuy nhiên, có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân bị viêm khớp kéo dài trong nhiều tháng hoặc thậm chí (trong rất ít trường hợp) hàng năm. Còn chưa rõ đó là do những người đó bị nhiễm khuẩn dai dẳng hay đáp ứng bất thường với virus. Đã có báo cáo là vài trường hợp có vẻ có mối liên quan, tuy còn chưa rõ, giữa B19 và xuất huyết mạch và viêm mạch, ban xuất huyết giảm tiểu cầu ngẫu phát, hội chứng liên quan đến virus tiểu hồng cầu với giảm toàn bộ tế bào máu, viêm khớp dạng Lyme, loạn cảm giác tái phát, viêm khớp dạng thấp, đau cơ, viêm quanh động mạch nốt và bệnh luput ban đỏ hệ thống.

Cơn kịch phát bất sản nhất thời. Nhiễm virus B19 là nguyên nhân chủ yếu trong phạm vi các cơn kịch phát bất sản nhất thời phát sinh đột ngột ở những bệnh nhân bị bệnh tan máu mạn tính. Hầu như toàn bộ các tình trạng tan máu đều có thể bị nhiễm virus B19, bao gồm cả bệnh tế bào hình liềm, thiếu hụt men hồng cầu, bệnh hồng cầu bi di truyền, bệnh thalassemia, hemoglobin-niệu đêm kịch phát và tan máu tự miễn dịch. Cơn kịch phát bất sản do virus B19 còn xảy ra trong điều kiện thiếu máu cấp tính, bệnh nhân bị mệt mỏi, ngủ gà, xanh nhợt và thiếu máu nặng, hội chứng thiếu máu thường có trước đó các triệu chứng không đặc hiệu vài ngày. Những bệnh nhân này có xu hướng bị thiếu hồng cầu lưới trong 7-10 ngày và tủy xương của họ có các tiền tế bào dòng hồng cầu còn dãy tế bào dòng đơn nhân thì bình thường. Cơn kịch phát bất sản nhất thời có thể gây thiếu máu đe dọa tính mạng và có thể cần phải điều trị truyền máu cấp cứu. Không như những bệnh nhân có ban đỏ, truyền nhiễm hoặc bệnh khớp, những bệnh nhân có cơn kịch phát bất sản thoảng qua là thể nhiễm virus - máu và có thể nhanh chóng lây nhiễm virus B19 cho những người khác.

Thiếu máu mạn tính ở bệnh nhân thiếu hụt miễn dịch Các bệnh nhân thiếu hụt miễn dịch không có khả năng tự khỏi nhiễm virus B19, có thể do họ không tạo được mức kháng thể IgG đặc hiệu virus một cách thỏa đáng. Kết qủa là nhiễm trùng dai dẳng kèm phá hủy các tế tiền tế bào dòng hồng cầu trong tủy xương và thiếu máu mạn tính phụ thuộc truyền máu. Tình trạng này đã được mô tả ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch liên quan đến nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người, thiếu hụt miễn dịch bẩm sinh và bệnh bạch cầu cấp tính thể lympho đang được điều trị bằng thuốc duy trì cũng như ở những người nhận ghép tủy xương. Thiếu máu mạn tính do virus B19 cũng có thể có những dấu hiệu của thiếu hụt miễn dịch không rõ khác. Thiếu máu mạn tính có thể thay đổi về mức độ trong từng giai đoạn và có thể đỡ hoặc khống chế được bằng biện pháp globulin miễn dịch. Cả phổ của thiếu hụt miễn dịch liên quan đến thiếu máu mạn tính do virus B19 lẫn mức độ liên quan của chúng vẫn còn đang được tìm hiểu.

Nhiễm virus bào thai Nhiễm virus B19 ở người mẹ thường không có ảnh hưởng lên bào thai, trên

https://tieulun.hopto.org

thực tế thì bào thai không bị nhiễm. Theo đánh giá thì dưới 10% nhiễm virus B19 ở người mẹ dẫn đến chết thai; khi xảy ra chết thai thường do phù thai nhi không do miễn dịch, làm thai bị thiếu máu nặng và suy tim xung huyết. Có thể tìm được virus B19 trong mô của bào thai với nhiễm chủ yếu ở các nguyên hồng cầu. Một số bào thai phù sống sót sau nhiễm virus B19 và có biểu hiện bình thường sau khi đẻ. Không có bằng chứng chứng tỏ rằng nhiễm virus B19 gây dị tật bẩm sinh. Có vẻ như phụ nữ có thai không bị lây nhiễm virus B19 sau tiếp xúc với một trẻ bị ban đỏ truyền nhiễm do giai đoạn lây của bệnh này có lẽ đã kết thúc trước khi mọc ban.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán thường chủ yếu dựa vào xét nghiệm do nồng độ kháng thể IgM và IgG đặc hiệu với virus B19. Còn có thể tìm được virus, cụ thể là ADN của virus hoặc kháng nguyên của nó, trong huyết thanh hoặc mô bị nhiễm của bệnh nhân. Nhiễm trùng cấp tính có thể biểu hiện bằng các triệu chứng tương ứng và có kháng thể IgM hay chính virus còn nếu đã bị nhiễm thì tìm thấy IgG. Những người bị ban đỏ nhiễm trùng và bệnh khớp cấp tính thường có các kháng thể IgM mà không tìm được virus trong huyết thanh. Những người bị cơn kịch phát bất sản nhất thời có thể có kháng thể IgM nhưng điển hình là có hiệu giá virus và ADN virus cao trong huyết thanh. Những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch bị thiếu máu thường thiếu hụt các kháng thể nhưng lại có các cấu phần của virus và ADN trong huyết thanh. Nhiễm virus bào thai có thể nhận biết được bằng phù thai nhi và sự có mặt ADN của virus B19 trong dịch nước ối hoặc trong máu của bào thai. Cho đến gần đây các thử nghiệm huyết thanh vẫn cần dùng đến chính virus B19 (lấy được từ máu của người nhiễm); đòi hỏi này làm hạn chế ứng dụng các thử nghiệm này trong các labô nhỏ như ở các trung tâm kiểm soát và dự phòng bệnh tật. Việc mở rộng ứng dụng các capsid của virus B19 xử lý bằng công nghệ di truyền trong nuôi cấy tế bào nhiễm virus dẫn đến cần tăng cường cung cấp chất phản ứng và đòi hỏi phải có sẵn các chất thử miễn dịch để tìm kháng thể IgM.

ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG. Ban đỏ truyền nhiễm thường phải điều trị, tương tự cũng cần điều trị đối với các trường hợp bệnh khớp. Những trường hợp nặng hơn của viêm khớp, đặc biệt nếu có các triệu chứng mạn tính thì có thể điều trị bằng các thuốc chống viêm không phải steroid. Cơn kịch phát bất sản nhất thời đòi hỏi phải điều trị bằng truyền hồng cầu. Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch cần điều trị nhiễm virus B19 bằng truyền tĩnh mạch bằng globulin miễn dịch có chứa kháng thể IgG đặc hiệu với B19. Liệu pháp này kiểm soát được và có thể chữa được nhiễm virus B19, cần cân nhắc đến dự phòng nhiễm virus B19 cho bệnh nhân tan máu mạn tính hoặc thiếu hụt miễn dịch, cho phụ nữ có thai, nguy cơ nhiễm virus ở những người này có thể do không rửa tay trước khi ăn và sau tiếp xúc với chất xuất tiết đường hô hấp hay loại khác của người nhiễm virus B19 trong cộng đồng. Bệnh nhân bị cơn kịch phát bất sản nhất thời hoặc nhiễm virus B19 mạn tính (chứ không bị ban đỏ nhiễm trùng hay bệnh khớp) có nguy cơ nghiêm trọng lây truyền virus. Họ cần được nhập viện, nằm phòng cách ly và thận trọng trong tiếp xúc. Còn chưa rõ dùng globulin miễn dịch trước hay sau khi tiếp xúc thì có tác dụng ngăn chặn nhiễm trùng, còn chưa có vaccin đối với virus B19, tuy nhiên một dòng tế bào lấy từ người nhiễm virus đã khỏi có chứa protein dạng capsid của virus B19 không gây nhiễm có thể hy vọng sẽ làm vaccin đặc hiệu typ trong tương lai.

76. NHIỄM VIRUS PAPILLOMA Ở NGƯỜI

ĐỊNH NGHĨA: Virus papilloma ở người (human papilloma virus-HPV) nhiễm chọn lọc ở biểu mô da và niêm mạc. Những nhiễm này có thể âm thầm, gây mụn cóc hoặc kết hợp với nhiều loại tân sản lành cũng như ác tính.

NGUYÊN NHÂN: HPV thuộc giống A, họ papillovirus là loài virus không có vỏ bọc, đường kính 50 - 55nm, mặt ngoài có 72 capsomer, có hai genome ADN hai vòng tròn chứa khoảng 7900 đôi gốc. Papilloma virus (PV), là một loài đặc hiệu và HPV không lan truyền ở mô nuôi cấy hoặc súc vật thí nghiệm của HPV, chưa có được kháng nguyên HPV và điều trị HPV cảm ứng. Protein cấu trúc

https://tieulun.hopto.org

chiếm 88%. Khối virion của PV. Một màng dày protein với trọng lượng phân tử 56.000 và một màng mỏng protein di trú ở 76.000 đã được xác định bằng Nadodecyl sunfat polyacrylamid gel điện di. Bảy histone tế bào kết hợp với ADN của virus. Kháng nguyên đặc hiệu typ khu trú ở trên mặt virus và kháng nguyên đặc hiệu giống nằm ở bên trong. Kháng huyết thanh do gây miễn dịch cho súc vật thí nghiệm với PV hỗn hợp có phản ứng chéo rộng rãi.

Tổ chức genome của mọi PV giống nhau. Xác định typ và dưới typ bằng mức độ lai ADN trong điều kiện chặt chẽ. ADN của một typ PV riêng biệt lại chéo với dưới 50% ADN của các virus khác đã phân loại. Tối thiểu 60 typ HPV đã được biết. Những typ cá biệt kết hợp với những loại mụn cóc cụ thể (xem bảng 76-1).

DỊCH TỄ HỌC: Nghiên cứu huyết thanh dịch tễ học HPV đã bị cản trở nghiêm trọng do thiếu kháng nguyên thích hợp và có ít nghiên cứu có giá trị về tỷ lệ mới mắc và hiện mắc của mụn cóc ở trong những cư dân được xác định rõ ràng. Mụn cóc thông thường tìm thấy ở 25% trong một số nhóm và nổi bật ở trẻ nhỏ. Mụn cóc gan bàn chân cũng thấy rộng rãi và nhiều nhất ở thiếu niên và người trẻ tuổi. Tỷ lệ mụn cóc sinh dục tăng dữ dội trong 15-20 năm gần đây, và nó là một trong những bệnh lây truyền đường sinh dục ở Mỹ. Nhiễm HPV ở cổ tử cung sinh ra tế bào bất thường thấy nhiều nhất trên các tiêu bản Papanicolaou.

Bảng 76-1. Tương quan giữa HPV và bệnh.

Bệnh	Typ HPV kết hợp
Mụn cóc sâu gan chân	1,4
Mụn cóc thông thường	1, 2, 4, 41
Mụn cóc thông thường của người hàng thịt	7
Mụn cóc xẹp	3, 10, 27, 41
Mụn cóc trung gian	10, 26, 28
Nốt ruồi biểu mô loạn sản	5, 8, 9, 12, 14 15, 17, 29, 25, 36, 46, 47
Condylamata acuminata	6, 11, 40, 45, 51
Tân sản nội biểu mô chưa phân hóa	33, 35, 42, 45, 51
Bệnh Bowen	16, 31
Nốt kiểu Bowen	16, 34, 39, 42
Loạn sản cao độ	16, 18
Loạn sản mức thấp	6, 11, 31, 45
U gai thanh quản	6, 11, 30
Tăng sản biểu mô cục bộ Heck	13, 32
U gai kết mạc	6, 11
Những loại khác	37, 38

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Cho đến giữa thập kỷ 70 người ta thường nghĩ chỉ có một HPV và sự khác nhau về lâm sàng và bệnh lý giữa các mụn cóc là do bản chất của biểu mô bong ra tại nơi bị nhiễm. Với việc tìm ra nhiều HPV, rõ ràng HPV đặc hiệu là quyết định quan trọng bản chất của tổn thương. Chính thế, biểu hiện lâm sàng của HPV tùy theo vị trí của tổn thương và typ virus. Mụn cóc thông thường (verrucae vulgaris) thường ở bàn tay thành những mụn cóc màu thịt, nâu, lồi, cứng. Mụn cóc gan bàn chân (verrucae plantaris) khác với hầu hết mụn cóc khác là ăn sâu, có thể rất đau và khác với chai chân ở chỗ cạo mặt đi sẽ thấy mao mạch tắc và dễ chảy máu. Mụn cóc dẹt (verrucae plana) thường gặp nhất ở trẻ em và mọc ở mặt, cổ, ngực và mặt gấp của cánh tay và chân.

MỤN CÓC HẬU MÔN - SINH DỤC (condylomata acuminnata, hoặc mụn cóc sinh dục) mọc ở da, niêm mạc cơ quan sinh dục ngoài và quanh hậu môn. Chẩn đoán phân biệt mụn cóc hậu môn - sinh dục bao gồm condylomata lata và giang mai kỳ 2, molluscum contagiosum, nốt dương vật như ngọc, u xơ biểu mô, và nhiều loại tân sản lành và ác tính khác. Mụn cóc hậu môn - sinh dục lây đường sinh dục có thời kỳ ủ bệnh 1 - 6 tháng. Ở nam giới, thường thấy condylomata ở dây hãm và vành xong cũng có thể ở bất cứ chỗ nào thuộc dương vật, thường mọc ở miệng niệu đạo, lan ra chung quanh. Mụn quanh hậu môn thường thấy ở nam giới đồng tính luyến ái, song cũng có ở người luyến ái khác giới. Ở nữ, mụn mọc trước hết ở mép sau và môi nhỏ rồi lan đến các phần khác của âm hộ, âm đạo, cổ tử cung. Các tổn thương này có thể không có mụn ở ngoài. U gai hô hấp ít gặp và thường thấy ở trẻ em trước tuổi học, và có thể do nhiễm virus khi đẻ qua đường đẻ bị nhiễm. Đặc biệt có nhiều tổn thương và có thể đe dọa tắc đường hô hấp làm chết

https://tieulun.hopto.org

người. Bệnh ở người lớn có thể do tiếp xúc miệng - sinh dục.

Những bệnh nhân ức chế miễn dịch, nhất là những người ghép cơ quan thường bị tổn thương giống như lang ben, có thể tách ra nhiều type HPV. Đôi khi các tổn thương này có thể biến thành ác tính.

Ít thấy loạn sản thượng bì verruciformis, một bệnh nhiễm sắc thể thân lặn có đặc điểm là không kết thúc bằng nhiễm HPV, và phát triển về sau tế bào bong da ác tính. Tổn thương giống mụn cóc dẹt hoặc vết giống như lang ben.

Những biến chứng của mụn cóc gồm ngứa và đôi khi chảy máu, ít khi bị bội nhiễm vi khuẩn hoặc nấm. Mụn cóc to có thể gây ra những vấn đề cơ học như tắc đường sinh dẻ. Tài liệu dịch tễ học, tế bào bệnh học, virus học, tổ chức học gợi lên có kết hợp HPV với loạn sản và ung thư cổ tử cung. Đã tìm thấy chuyển đoạn acid mucleic HPV ở các tiêu bản hoặc sinh thiết cổ tử cung của hầu hết bệnh nhân bị bệnh này. Những chuyển đoạn đồng dẳng với một số typ HPV đã tìm thấy ở 70-90% tiêu bản ung thư cổ tử cung ở nhiều vùng địa lý. Nhiều u ác tính sinh dục cũng liên quan với các virus này.

SINH BỆNH HỌC. HPV truyền do tiếp xúc mật thiết với người, lây dễ dàng do sang chấn nhẹ ở nơi truyền vào; Có thể do tiếp xúc trực tiếp với người khác hoặc ít hơn do tự tiêm truyền qua vật truyền bệnh. Mọi loại biểu mô bong ra đều bị nhiễm HPV, tổn thương đại thể và vi thể ở từng người thay đổi tùy theo nơi bị nhiễm và typ virus. Mụn nhô lên có đặc điểm là nhiều u gai, chai cứng và bán sừng hóa. Dày lớp gai một loại tăng tế bào, xảy ra ở lớp tế bào gai, kết hợp với ADN của virus. Thể hiện gen chậm, biểu hiện bằng protein tổng hợp cấu trúc và virion tập hợp lại rõ ràng ở nhận tế bào thuộc lớp hạt nơi diễn ra biến đổi teo nhân tế bào. Đó là những tế bào tròn, to, nhân teo đặc, vùng rộng quanh nhân hồng, chung quanh có một vùng nguyên sinh chất bắt hai màu. Biểu mô bình thường về mặt tổ chức học có thể chứa ADN của HPV, có ADN cặn sau khi xử lý thường dẫn tới bệnh tái phát.

Đáp ứng tự vệ của vật chủ với nhiễm HPV ít được hiểu. Hầu hết các nghiên cứu miễn dịch học đều khó giải thích bởi vì dùng các chế phẩm thô và ít đặc hiệu kháng nguyên. Không đánh giá thỏa đáng tầm quan trọng tiềm năng của đáp ứng đặc hiệu type bởi vì không có kháng nguyên thích hợp. IgM đặc hiệu của virus và kháng thể IgG đã tìm thấy ở bệnh nhân có và không có dấu hiệu lâm sàng bị bệnh. Đáp ứng miễn dịch tế bào với kháng nguyên HPV có thể xác định được và bệnh nhân có suy giảm miễn dịch tế bào dễ cảm thụ HPV hơn người bình thường. Những người này đôi khi bị HPV nặng hơn.

CHẨN ĐOÁN. Hầu hết mụn cóc trông thấy bằng mắt thường, có thể chẩn đoán chúng bằng tiền sử và khám thực thể. Soi cổ tử cung là có giá trị nhất để đánh giá các tổn thương âm đạo và cổ tử cung và cũng có thể chẩn đoán HPV miệng và da. Tiêu bản Papanicolau làm bằng quệt cổ tử cung nhiều khi thấy rõ tế bào chứa HPV. Tổn thương dai dẳng hoặc không điển hình cần sinh thiết để khám tổ chức học. Hơn nữa kháng nguyên màng đặc hiệu giống có thể xác định bằng sinh thiết dùng kỹ thuật miễn dịch học, và có thể xác định typ virus bằng lai acid nucleic.

ĐIỀU TRỊ. Bắt đầu điều trị nên nhớ rằng hiện nay không có điều trị nào an toàn và hữu hiệu và nhiều tổn thương HPV khỏi tự nhiên. Thường dùng các liệu pháp phẫu thuật lạnh, rịt các thuốc cháy bỏng, điện khô, cắt bỏ bằng phẫu thuật hoặc bằng laser. Các chất chống chuyển hóa đầu vị như 5-fluorouracil cũng đã được sử dụng. Mọi phương pháp đều thất bại, tái phát bệnh đã được ghi nhận rõ ràng. Tỷ lệ tái phát cao có lẽ do có ADN của HPV trong mô bình thường nằm bên dưới tổn thương và những vùng trước đó bị liên lụy ở thời kỳ thuyên giảm. Trong nhiều năm người ta dùng các thuốc podophylum để chữa condyloma acuminatum. Tuy vậy, dùng thuốc này làm khỏi bệnh 50% và đầu tiên nên chữa mụn cóc sinh dục bằng phẫu thuật lạnh. Đã thấy kết quả có hứa hẹn, chữa u gai hô hấp và condyloma acuminatum bằng interferon.

Hiện nay chưa có phương pháp phòng hữu hiệu HPV, tốt hơn là tránh tiếp xúc với tổn thương bị nhiễm. Phương pháp tránh thai bằng màng ngăn có thể hữu ích ngăn ngừa lây truyền condyloma acuminatum và những bệnh khác liên quan HPV ở đường sinh dục.

https://tieulun.hopto.org

Mục 12. Virus ADN và ARN đường hô hấp

77. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG HÔ HẤP THƯỜNG GẶP DO VIRUS

ĐÁNH GIÁ CHUNG.

Các bệnh đường hô hấp cấp tính do virus là các bệnh phổ biến nhất ở người, có đến một nửa hay hơn nữa trong số các bệnh cấp tính. Tần suất bệnh hô hấp cấp tính ở Mỹ là 3 - 5,6 lần trên mỗi người trong mỗi năm. Tỉ lệ cao nhất là ở trẻ em dưới 1 tuổi (6,1 - 8,3 lần/năm) và tỉ lệ đó vẫn cao cho đến 6 tuổi rồi có sự giảm dần. Tỉ lệ bệnh do các bệnh hô hấp cấp tính làm cho 30 - 50% thời gian làm việc bị mất đi ở người trưởng thành và từ 60-80% thời gian trẻ em không đi học được.

Người ta đã cho rằng 2/3 hay 3/4 các ca bệnh hô hấp cấp tính là do virus gây nên. Đã thông báo là có hơn 200 virus khác nhau về kháng nguyên từ 8 chủng loại khác nhau gây bệnh hô hấp cấp và có thể là các yếu tố bổ sung sẽ được mô tả trong tương lai. Tuyệt đại đa số các nhiễm virus này tấn công vào đường hô hấp trên, nhưng bệnh của đường hô hấp dưới cũng có thể xuất hiện, đặc biệt trong các lứa tuổi nhỏ hơn và trong một số môi trường dịch tễ.

Các bệnh do các virus đường hô hấp thường được chia thành nhiều hội chứng khác nhau, như viêm họng do lạnh, bạch hầu (viêm thanh khí phế quản), viêm khí quản, tiểu phế quản, viêm phế quản và viêm phổi. Các loại bệnh chung này có một số đặc điểm dịch tễ và lâm sàng, ví dụ bạch hầu chỉ xuất hiện ở trẻ em rất nhỏ và có tiến triển lâm sàng đặc trưng. Một vài typ bệnh hô hấp thường là được phối hợp với một số virus, ví dụ các virus ở mũi với cảm lạnh, còn các virus khác lại chiếm các ổ dịch tễ đặc trưng như các adenovirus trong số binh lính mới tuyển. Các hội chứng thường phối hợp với nhiễm trùng do các nhóm virus chính của đường hô hấp được tóm tắt trong bảng 77-1.Mặc dù có các kiểu phối hợp này nhưng rõ ràng là đa số các virus đường hô hấp có tiềm năng gây ra nhiều thể bệnh hô hấp hơn, và thường thì các đặc điểm của một vài thể bệnh có thể hiện diện trong cùng một bệnh nhân. Hơn nữa, các bệnh lý lâm sàng do các virus này gây nên ít khi đủ khác nhau để có được chẩn đoán nguyên nhân mà chỉ dựa trên cơ sở lâm sàng, mặc dù môi trường dịch tễ làm tăng khả năng đúng của một nhóm virus gây bệnh nhiều hơn là do một nhóm khác gây nên. Nói chung thì các phương pháp labô cần phải dựa trên việc xác định chẩn đoán virus đặc hiệu.

Chương này sẽ trình bày tổng quan về nhiễm virus do 5 nhóm virus hô hấp chính: các virus mũi, coronavirus, các virus hợp bào đường hô hấp, virus á cúm, và adenovirus. Các virus cúm là virus chủ yếu gây tử vong cũng như bệnh lý, được trình bày riêng trong một chương. Các virus herpes đôi khi gây viêm họng và cũng là virus gây bệnh lý đường hô hấp thấp ở các bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, được trình bày riêng trong một chương. Các virus đường ruột, đôi khi gây các bệnh hô hấp trong các tháng hè cũng được trình bày trong một chương riêng.

NHỮNG VIRUS Ở MŨI

NGUYÊN NHÂN. Rhinovirus. Rhinovirus là thành viên của họ virus picornaviridae, là virus nhỏ (15 đến 30 nm), không có vỏ bọc, chỉ chứa 1 chuỗi ARN đơn làm bộ gen. Ngược với các thành viên khác của họ picornavirus như các virus đường ruột, virus ở mũi không bền với acid và hầu hết bị bất hoạt hoàn toàn ở pH 3 hay thấp hơn. Các rhinovirus mọc chủ yếu ở 33 đến 34°C là nhiệt độ của các chất đi qua mũi ở người, tốt hơn là ở nhiệt độ cao hơn (37°C) của đường hô hấp thấp hơn. Đã nhận hết được một trăm typ huyết thanh khác nhau của rhinovirus.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 77.1: Các bệnh liên quan với các virus hô hấp

Virus	Phổ biến nhất	Đôi khi	Ít gặp
Rhinovirus	Cảm lạnh	Làm nặng lên viêm phế quản mạn và hen	Viêm phổi (trẻ em)
Coronavirus	Cảm lạnh	Tăng cường bệnh viêm phế quản mạn và hen	Viêm phổi và viêm tiểu phế quản
Virus hợp bào hô hấp	Viêm phổi và viêm tiểu phế quản ở trẻ em nhỏ	Cảm lạnh ở người trưởng thành	Viêm phổi ở người cao tuổi
Virus á cúm	Bạch hầu và bệnh đường hô hấp dưới ở trẻ em nhỏ	Viêm họng và cảm lạnh	Viêm khí phế quản ở người trưởng thành
Adenovirus	Cảm lạnh và viêm họng ở trẻ em	Các đợt bị bệnh hô hấp cấp tính trong binh lính mới tuyển*	Viêm phổi ở trẻ em và ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch
Virus cúm A	Bệnh "giống cúm"+	Viêm phổi và tử vong cao ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	Viêm phổi ở người khỏe mạnh
Virus cúm B	Bệnh "giống cúm"+	Viêm mũi và viêm họng	Viêm phổi
Virus đường ruột	Các bệnh sốt cấp không phân biệt được ‡	Viêm mũi và viêm họng	Viêm phổi
Virus herpes simplex	Viêm lợi-họng‡ (trẻ em). Viêm họng-amiđan (người trưởng thành)	Viêm khí quản và viêm phổi ở bệnh nhân bị tổn thương miễn dịch	Nhiễm trùng lan tỏa ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch

* Typ huyết thanh 4 và 7

+ Sốt, ho, đau cơ, khó chịu

‡ Có thể có hay không có một hợp phần hô hấp

DỊCH TỄ HỌC. Các rhinovirus là nguyên nhân chủ yếu gây cảm lạnh và đã phân lập được ở 15-40% người trưởng thành bị bệnh giống như cảm lạnh. Tỉ lệ nhiễm trùng cao hơn ở trẻ em và trẻ nhỏ và giảm thấp khi tuổi tăng lên. Các nhiễm rhinovirus xuất hiện quanh năm nhưng có những đợt cao theo mùa xuất hiện vào mỗi mùa thu và xuân trong các khí hậu ôn hòa. Các nhiễm rhinovirus trong các gia đình thường ở trẻ em trước khi đi học hay trẻ em học phổ thông dưới 6 tuổi. Từ 25 đến 50% các bệnh khởi phát trong môi trường gia đình là đi theo sau các u bệnh thứ phát, có tỉ lệ tấn công cao nhất xuất hiện ở những anh chị em ruột bé nhất trong gia đình. Tỉ lệ tấn công cũng tăng cao cùng với sự tăng số người của các gia đình.

Sự lan rộng của rhinovirus có vẻ là do tiếp xúc trực tiếp với các dịch nhiễm virus, thường là dịch tiết đường hô hấp. Trong các nghiên cứu tự nguyện, sự lây truyền có hiệu qủa nhất là do tiếp xúc tay - tay, rồi tiếp theo là tự tiêm nhiễm vào màng tiếp hợp hay niêm mạc mũi. Sự lan truyền có vẻ ít hiệu qủa hơn sau khi tiếp xúc với các hạt khí dung to hay nhỏ. Virus cũng có thể được phủ trên các mặt chất dẻo đã bị nhiễm từ 1 đến 3 giờ trước đó, điều này gợi ý rằng các bề mặt của môi trường cũng có thể tham gia trong việc lan truyền virus. Trong các

https://tieulun.hopto.org

nghiên cứu tiến hành ở các cặp vợ chồng mà huyết thanh đều không có kháng thể, sự lan truyền liên quan với sự tiếp xúc kéo dài (122 giờ hay hơn) trong một thời gian 7 ngày. Sự lan truyền thường ít gặp trừ khi virus phủ trên tay người "cho" (truyền) và trên niêm mạc mũi, ít nhất là 1.000 lần $TCID_{50}$ của virus có mặt trong dịch rửa mũi của người "cho" và người cho phải ít nhất là người có triệu chứng "cảm lạnh" với mức độ vừa phải. Mặc dù có các nhận xét giai thoại nhưng sự tiếp xúc với nhiệt độ lạnh, mệt mỏi hay thiếu ngủ không làm tăng lên tỉ lệ bệnh do rhinovirus ở người tình nguyện.

Sự nhiễm rhinovirus lan rộng khắp thế giới và đến tuổi trưởng thành, hầu như tất cả các cá thể đều có các kháng thể trung hòa với nhiều typ huyết thanh, mặc dù tỉ lệ hiện có kháng thể với bất kỳ một typ huyết thanh nào đó thay đổi rất lớn nhiều typ huyết thanh lưu hành đồng thời và thường thì không một typ huyết thanh riêng nào hay nhóm typ huyết thanh đã nổi bật lên là gặp nhiều hơn các loại khác.

CƠ CHẾ BỆNH SINH. Các rhinovirus nhiễm vào các tế bào bằng cách bám dính vào các rexeptơ (thụ thể) đặc hiệu của tế bào. Còn có khá ít thông tin có giá trị về mô bệnh học và cơ chế bệnh sinh các nhiễm rhinovirus cấp tính ở người. Các sinh thiết tiến hành ở bệnh thực nghiệm hay bệnh xuất hiện tự nhiên chứng tỏ là niêm mạc mũi bị phù nề, thường là xung huyết và trong bệnh cấp tính, được phủ bởi dịch tiết nhầy. Có thâm nhiễm vừa các tế bào viêm, gồm cả bạch cầu trung tính, các lympho bào, tương bào và bạch cầu ái toan. Các tuyến tiết chất nhầy ở lớp dưới niêm mạc có vẻ tăng hoạt động, các xương cuốn của mũi phù to có thể đưa đến tắc các xoang mũi vẫn mở.

Thời kỳ ủ bệnh với rhinovirus là ngắn và thường giao động từ 1 đến 2 ngày. Sự giải phóng virus trùng hợp với sự toàn phát của bệnh hay có thể bắt đầu trước khi có triệu chứng một ít. Các cơ chế miễn dịch với rhinovirus chưa được nghiên cứu đầy đủ. Trong một vài nghiên cứu, sự có mặt của kháng thể đồng typ làm giảm thấp có ý nghĩa tỉ lệ bị nhiễm virus tiếp theo và bệnh, nhưng còn có các số liệu trái ngược như là vai trò tương đối của kháng thể huyết thanh và tại chỗ trong bảo vệ bệnh nhiễm rhinovirus.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Các biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất của nhiễm rhinovirus là các triệu chứng của cảm lạnh. Đầu tiên, bệnh bắt đầu bằng chảy mũi và hắt hơi kèm theo xung huyết mũi. Thường có viêm họng và trong một vài trường hợp có thể là các than phiền bắt đầu. Các dấu hiệu và triệu chứng toàn thân như là khó chịu và đau đầu vừa phải hay không có và ít khi có sốt. Thường bệnh kéo dài từ 4 đến 9 ngày và tự rút lui không có di chứng. Ở trẻ em, có thể có bệnh ở đường hô hấp thấp kể cả viêm phế quản, viêm tiểu phế quản và đôi khi bị cả viêm phổi-phế quản. Các rhinovirus cũng có thể làm nghiêm trọng thêm bệnh hen và các bệnh phổi mạn tính ở người trưởng thành. Đại đa số các nhiễm rhinovirus khỏi bệnh không để lại di chứng nhưng các biến chứng liên quan đến tắc các vòi Eustache hay các xoang xương như viêm tai giữa hay viêm xoang cấp có thể xuất hiện.

CHẨN ĐOÁN. Mặc dù các rhinovirus là nguyên nhân phổ biến nhất được biết của cảm lạnh, các bệnh tương tự có thể do các virus khác gây nên, và chẩn đoán nguyên nhân không thể chỉ được tiến hành chỉ dựa vào cơ sở lâm sàng. Chẩn đoán nhiễm rhinovirus được tiến hành bằng phân lập virus từ các dịch rửa của mũi hay dịch tiết của mũi trong môi trường nuôi cấy. Trong thực hành, kỹ thuật này ít khi được tiến hành do bản chất lành tính, tự giới hạn của bệnh này. Do có nhiều typ huyết thanh của rhinovirus nên chẩn đoán nhiễm rhinovirus bằng các test xác định kháng thể trong huyết thanh là không thực tế hiện nay. Các test phổ biến trong labô như đếm số lượng bạch cầu và tốc độ lắng máu không giúp gì cho chẩn đoán nhiễm rhinovirus.

ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH. Nhiễm rhinovirus thường nhẹ và tự giới hạn do đó điều trị là không cần thiết. Một vài bệnh nhân có thể đỡ khi dùng các thuốc chống đau, chống xung huyết mũi, và giảm hoạt động là khôn ngoan nếu thấy bất tiện và mệt nhọc. Điều trị virus đặc hiệu không có giá trị. Sử dụng phun interferon vào trong mũi có hiệu qủa đề phòng nhiễm rhinovirus, nhưng cũng kèm theo kích thích tại chỗ niêm mạc mũi. Đề phòng nhiễm rhinovirus bằng các kháng thể chống trực tiếp các rexcftơ với rhinovirus hay bằng cách sử dụng bản

https://tieulun.hopto.org

thăn các rexeftơ tinh khiết còn đang được nghiên cứu. Các vaccin thực nghiệm chống một vài typ huyết thanh rhinovirus cũng đang được chuẩn bị, nhưng ích lợi của chúng còn nghi ngờ vì có rất nhiều typ huyết thanh và sự không chắc chắn về cơ chế miễn dịch. Rửa thay cẩn thận hay các hàng rào phòng ngừa chống tự nhiễm có thể giúp làm giảm sự lan truyền nhiễm virus.

NHIỄM CORONAVIRUS

NGUYÊN NHÂN. Các coronavirus đa hình, là các virus có một chuỗi đơn ARN, đường kính 80-160 nm, với một cấu trúc giống hình gậy chồi ra từ vỏ virus, làm cho có vẻ giống "vòng mặt trời" từ đó có tên gọi như vậy. 3 loại typ huyết thanh coronavirus khác nhau có tên là B814, 229E và OC43 đã được phân lập từ người. Các coronavirus rất khó tính và khó cấy in vitro. Một vài chủng sẽ chỉ mọc trong các mẫu cơ quan khí quản nuôi cấy hơn là trong tổ chức nuôi cấy.

DỊCH TỄ HỌC. Có ít nghiên cứu về dịch tễ học huyết thanh đã được tiến hành về các nhiễm coronavirus. Các nghiên cứu về tần suất huyết thanh hiện có của 2 typ huyết thanh, 229E và OC43, đã cung cấp các tỉ lệ khác nhau về kháng thể trong huyết thanh, thay đổi từ 12 đến 80% trong các quần thể khác nhau. Nhìn chung các coronavirus có trong 10-20% trường hợp cảm lạnh. Nhiễm các coronavirus hình như là đặc biệt lưu hành vào cuối thu, đông và đầu xuân, ở thời điểm đó nhiễm rhinovirus lại ít gặp hơn. Tùy thuộc vào typ huyết thanh, kiểu chu kỳ của các đợt bùng phát nhiễm coronavirus đã được nghĩ đến, giao động cứ mỗi 2 năm một lần với OC43 và cứ mỗi 2 đến 4 năm một đợt với 229E.

CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG. Các đặc điểm lâm sàng của bệnh do coronavirus giống như các triệu chứng do rhinovirus gây ra. Trong các nghiên cứu tự nguyện, thời kỳ ủ bệnh trung bình của bệnh do coronavirus (3 ngày) là hơi dài hơn so với thời kỳ ủ bệnh của rhinovirus và thời gian kéo dài của bệnh lại hơi ngắn hơn, trung bình là 6-7 ngày. Trong một vài nghiên cứu, số lượng của dịch tiết ở mũi là hơi nhiều hơn trong các cảm lạnh do coronavirus so với các cảm lạnh do rhinovirus gây ra. Thấy có coronavirus ở trẻ bị viêm phổi và ở các lính mới tuyển bị bệnh đường hô hấp dưới và cũng liên quan làm viêm phế quản mạn tính nặng thêm. Tuy nhiên ý nghĩa chung của coronavirus trong bệnh đường hô hấp dưới ở người còn chưa rõ.

ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH. Phương pháp điều trị các cảm lạnh do coronavirus gây nên giống như phương pháp đã bàn luận ở trên với các bệnh do rhinovirus gây nên. Do tính không chắc chắn về số lượng và vai trò tương đối của các typ huyết thanh của các coronavirus và các cơ chế của miễn dịch, các vaccin chống lại các coronavirus còn chưa phát triển.

CÁC NHIỄM VIRUS HỢP BÀO HÔ HẤP

NGUYÊN NHÂN. Virus hợp bào hô hấp (respiratory syncytial virus - RSV) là một thành viên của họ Paramyxoviridae và bao gồm loại Pneumovirus. RSV là một virus có vỏ bọc có kích thước xấp xỉ 150 đến 300 nm, virus có tên như vậy là vì sự tải sao virus đưa đến sự hòa lẫn các tế bào lân cận thành những tế bào lớn có nhiều nhân. Bộ gen có một chuỗi ARN mã hóa cho 10 protein đặc hiệu virus ARN virus chứa trong một màng nhân hình xoắn ốc, bao quanh bởi một vỏ lipit có 2 glycoprotein, một trong số đó là protein G, nhờ protein này mà virus bám vào tế bào và protein kia là protein hòa hợp tạo thuận lợi cho virus đi vào tế bào bằng cách hòa lẫn màng tế bào túc chủ và màng virus RSV được coi là có một typ kháng nguyên đơn, nhưng đã phát hiện được là có 2 dưới typ khác nhau (A và B). Vai trò của các sự khác biệt giữa các dưới typ kháng nguyên trong dịch tễ học và trong lâm sàng còn đang được nghiên cứu.

DỊCH TỄ HỌC. RSV là yếu tố gây bệnh hô hấp chủ yếu ở trẻ nhỏ và là nguyên nhân chủ yếu gây bệnh đường hô hấp dưới ở trẻ em. Nhiễm RSV thấy có ở khắp nơi thế giới, trong các vụ dịch hàng năm, xuất hiện trong cuối thu, hay đông hoặc xuân và có thể kéo dài đến 5 tháng. Ít thấy virus trong mùa hè. Tỉ lệ cao nhất của bệnh xuất hiện ở trẻ em 1-6 tháng tuổi, với đỉnh cao xuất hiện giữa 2 và 3 tháng tuổi. Các tỉ lệ tấn công giữa các người nhạy cảm là đặc

https://tieulun.hopto.org

biệt cao, đạt 100% ở các cơ sở tập trung như các trung tâm chăm sóc ban ngày có nhiều trẻ em nhạy cảm với bệnh. RSV chiếm đến 20-25% trẻ nhỏ và trẻ em được nhận vào viện do viêm phổi và có đến 75% các ca bị viêm phế quản trong lứa tuổi này. Người ta cho rằng hơn một nửa số trẻ em có nguy cơ nhiễm virus trong vụ dịch RSV.

Ở trẻ lớn hơn và ở người trưởng thành, tái nhiễm với RSV thường gặp, nhưng bệnh nhẹ hơn ở trẻ nhỏ, một "hội chứng giống cảm lạnh" là bệnh hay phối hợp nhất với nhiễm RSV ở người trưởng thành. Bệnh đường hô hấp dưới nặng với viêm phổi có thể xuất hiện ở nhóm người già ở trung tâm người cao tuổi hay những người bị rối loạn miễn dịch hay điều trị miễn dịch. Nhiễm RSV thường nặng hơn và kéo dài hơn ở trẻ em có rối loạn miễn dịch. RSV cũng là một yếu tố gây bệnh trong bệnh viện và có thể gây nhiễm cho bệnh nhi và có đến 25-50% cán bộ nhân viên trong khoa nhi bị bệnh trong đợt dịch RSV. Sự lan tràn virus giữa các gia đình cũng có hiệu qủa, và có đến 40% anh chị em ruột có thể bị nhiễm virus khi RSV xảy ra trong gia đình.

RSV được lan truyền chủ yếu do tiếp xúc chặt chẽ qua tay nhiễm virus hay đồ vật truyền bệnh và bằng tự nhiễm của màng tiếp hợp hay lỗ mũi trước. Virus cũng có thể được lan truyền bằng khí dung thô do ho hay hắt hơi nhưng không lan truyền được bằng khí dung với các hạt nhỏ mịn. Thời kỳ ủ bệnh là xấp xỉ 1-6 ngày và xuất tiết ra virus có thể kéo dài 2 tuần lễ hay dài hơn ở trẻ em và ngắn hơn ở người trưởng thành.

BỆNH SINH. Các đặc điểm của đáp ứng miễn dịch với RSV chưa được sáng tỏ lắm. Do sự tái nhiễm xuất hiện thường xuyên và thường phối hợp với bệnh, miễn dịch phát triển sau các giai đoạn nhiễm trùng riêng rẽ là không hoàn toàn hay không kéo dài. Song, tác dụng tích lũy của các tái nhiễm liên tiếp sẽ cải thiện bệnh tiếp sau đó và cung cấp cho một vài biện pháp tạm thời để đề kháng với nhiễm trùng. Các nghiên cứu bệnh thực nghiệm ở người bình thường tự nguyện chứng tỏ rằng sự có mặt của kháng thể trung hòa IgA ở mũi liên quan chặt chẽ nhiều hơn với sự đề kháng do sự có mặt của kháng thể trong huyết thanh. Song các nghiên cứu ở trẻ em, gợi ý rằng kháng thể thu được từ mẹ cung cấp một sự đề kháng nào đó để chống bệnh lý đường hô hấp dưới, mặc dù bệnh lý nghiêm trọng cũng có thể xuất hiện ở trẻ em có các nồng độ trung bình kháng thể huyết thanh từ mẹ sang.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Nhiễm RSV dưa đến một phổ rộng các bệnh hô hấp. Ở trẻ em, 25-40% các nhiễm trùng là do bệnh lý ở đường hô hấp dưới, bao gồm cả viêm phổi, viêm tiểu phế quản và viêm khí-phế quản. Ở trẻ em, bệnh bắt đầu chủ yếu bằng chảy mũi, sốt nhẹ, và các triệu chứng toàn thân nhẹ, thường kèm với ho và hắt hơi. Đa số bệnh nhân dần dần bình phục sau 1-2 tuần lễ. Khi bệnh nặng hơn, thấy xuất hiện thở nhanh và khó thở và đôi khi thiếu oxy thực sự, tím tái và có thể xảy ra ngừng thở. Khám thực thể có thể phát hiện thở khò khè, ran ngáy và ran khắp phổi. X quang lồng ngực thấy phổi giãn rộng, dày xung quanh phế quản, và các thâm nhiễm từ các thâm nhiễm kẽ phổi lan tỏa đến đậm đặc phân thùy hay thùy. Bệnh có thể đặc biệt nghiêm trọng ở trẻ em bị bệnh tim bẩm sinh, loạn sản phổi phế quản hay ức chế miễn dịch. Có một công trình nghiên cứu đã chứng minh với 37% tử vong ở trẻ em viêm phổi do RSV kèm có bệnh tim bẩm sinh.

Ở người trưởng thành, đa số các triệu chứng phổ biến của nhiễm RSV là các triệu chứng của cảm lạnh, với chảy mũi, viêm họng và ho. Bệnh đôi khi có thể phối hợp với các triệu chứng toàn thân trung bình như khó chịu, đau đầu và sốt. RSV cũng được thông báo là gây bệnh đường hô hấp dưới có sốt ở người trưởng thành, kể cả viêm phổi nặng ở người cao tuổi.

CÁC XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán nhiễm RSV có thể nghi ngờ dựa trên cơ sở dịch tễ học, nghĩa là, bệnh nặng ở trẻ em trong vụ dịch RSV trong cộng đồng. Chẩn đoán đặc hiệu được xác định bằng cách phân lập RSV trong dịch tiết ở đường hô hấp gồm trong đờm, ngoáy họng hay các dịch rửa vòm họng. Virus được phát hiện trong tổ chức nuôi cấy và được nhận dạng đặc hiệu bằng các phản ứng miễn dịch bằng cách sử dụng phương pháp miễn dịch huỳnh quang, miễn dịch gắn enzym (ELISA) hay các kỹ thuật khác. Kính hiển vi huỳnh quang với chất nạo từ mũi hay chất rửa từ mũi, cung cấp một phương pháp chẩn

https://tieulun.hopto.org

đoán nhanh là phương pháp đang được sử dụng ở nhiều labô virus học để chẩn đoán. Các test huyết thanh phụ thuộc vào mức độ cố định bổ thể hay kháng thể trung hòa tăng hơn 4 lần hay cao hơn nữa có ích cho chẩn đoán ở trẻ lớn và ở người trưởng thành nhưng kém nhạy ở trẻ em dưới 4 tháng tuổi. Nếu so sánh với các test cố định bổ thể hay trung hòa thì ELISA phát hiện kháng thể trong huyết thanh nhạy hơn nhiều. Cũng như với các test huyết thanh khác, chẩn đoán cần phải có sự so sánh giữa huyết thanh cấp tính và huyết thanh lành bệnh và do đó không có ích trong giai đoạn bệnh cấp.

ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH. Điều trị nhiễm RSV ở đường hô hấp trên chủ yếu là điều trị triệu chứng giống như điều trị các bệnh nhiễm virus đường hô hấp trên khác. Với các nhiễm trùng ở đường hô hấp dưới, điều trị gồm có điều trị hô hấp bao gồm bồi phụ nước, hút dịch tiết, thở oxy ẩm và các thuốc chống co thắt khí quản cần thiết. Nếu có thiếu oxy nặng nề, đặt nội khí quản và thông khí hỗ trợ có thể là cần thiết. Các nghiên cứu ở trẻ em với nhiễm RSV được dùng khí dung ribavirin là một chất tương tự nucleosit có hoạt tính chống RSV in vitro, đã được chứng minh là có hiệu qủa trong việc đẩy lùi bệnh đường hô hấp dưới, kể cả cải thiện các khí trong máu. Các nghiên cứu tương tự đã không được tiến hành ở người trưởng thành bị viêm phổi do RSV và lợi ích của nó trong các bệnh nhân này là còn phải nghiên cứu.

Một mối quan tâm lớn là tìm ra một vaccin có hiệu lực để chống lại RSV. Các vaccin toàn thể virus bất hoạt hoặc là không hiệu qủa hoặc là, trong một công trình nghiên cứu, đã có tiềm năng gây bệnh ở trẻ em. Các biện pháp khác bao gồm mẫn cảm với các glycoprotein tinh khiết ở bề mặt F và G của RSV, hay sự sản sinh ra các vaccin virus giảm độc, sống, bền. Trong các cơ sở có tỉ lệ lan truyền cao ví dụ trong các khoa nhi, các phương pháp che chắn bảo vệ tay và màng tiếp hợp có thể có ích lợi cho việc giảm bớt sự lan truyền virus.

NHIỄM VIRUS Á CÚM (parainfluenza virus)

NGUYÊN NHÂN. Các virus á cúm là các thành viên của gia đình Paramyxoviridae và gồm chủng loại Paramyxovirus. Virus á cúm có đường kính 150-250 nm, có vỏ bọc và có bộ gen là ARN đơn chuỗi. Vỏ bọc đóng chặt với 2 glycoprotein, một trong hai glycoprotein đó có cả hai hoạt tính của hemagglutinin và neuraminidaza, trong lúc glycoprotein kia có hoạt tính hòa trộn. Bộ gen ARN của virus được gói trong một màng nhân hình xoắn ốc và mã hóa cho 7 protein đặc hiệu virus. Có 4 typ huyết thanh khác nhau của virus á cúm, tất cả 4 typ đó đều có chung một vài kháng nguyên với các thành viên khác của gia đình Paramyxoviridae kể cả virus quai bị và virus bệnh Newcastle.

DỊCH TỄ HỌC. Virus á cúm có ở khắp nơi trên toàn cầu, mặc dù typ 4 đã được thông báo là ít phổ biến hơn nhưng có lẽ là do nó khó mọc trong môi trường nuôi cấy tổ chức hơn. Nhiễm virus xuất hiện ở tuổi nhỏ, vì thế sau 8 tuổi, đa số trẻ em có các kháng thể của typ huyết thanh 1,2 và 3. Virus á cúm typ 1 và 2 gây dịch trong mùa thu, chủ yếu ở các năm lẻ. Nhiễm typ 3 phát hiện được và tất cả các mùa trong năm, nhưng dịch của typ 3 thường xuất hiện vào mùa xuân hàng năm.

Virus á cúm tham gia gây bệnh đường hô hấp thay đổi khác nhau tùy theo phân bố và năm. Trong các nghiên cứu tiến hành ở Mỹ, nhiễm virus á cúm chiếm từ 4,3 đến 22% các bệnh hô hấp ở trẻ em. Ở người trưởng thành, các nhiễm virus á cúm thường là nhẹ và chiếm dưới 5% các bệnh đường hô hấp. Vai trò chủ yếu của các virus á cúm chỉ là một nguyên nhân của các bệnh hô hấp ở trẻ nhỏ, là thứ yếu so với RSV, một nguyên nhân chủ yếu của bệnh đường hô hấp dưới. Giống RSV, nhưng không giống các virus á cúm typ 1 và 2, virus á cúm typ3 thường gây bệnh trong tháng sơ sinh là lúc thu được kháng thể thụ động từ mẹ truyền sang vẫn đang còn. Ngược lại, virus á cúm typ 1 là phổ biến nhất gây tắc đường hô hấp (viêm thanh khí phế quản) ở trẻ em, trong khi đó typ 2 huyết thanh gây bệnh giống như thế tuy nói chung bệnh nhẹ hơn virus á cúm typ 3 là một nguyên nhân quan trọng gây viêm tiểu ptế quản và viêm phổi ở trẻ em, còn các bệnh do virus á cúm typ 4 thường là nhẹ. Các virus á cúm lây truyền thông qua dịch tiết của đường hô hấp, chủ yếu bằng cách tiếp xúc giữa người với người và (hay) bằng các giọt lớn. Trong các nghiên cứu thực

https://tieulun.hopto.org

nghiệm, thời kỳ ủ bệnh thay đổi từ 3 đến 6 ngày, nhưng có thể ngắn hơn chút ít khi bệnh xuất hiện tự nhiên ở trẻ em.

BỆNH SINH. Miễn dịch chống virus á cúm chưa được hiểu hoàn toàn, nhưng có chứng cớ gợi ý rằng miễn dịch đối với nhiễm typ 1 và typ 2 là được trung gian qua các kháng thể IgA tại chỗ trong đường hô hấp. Các kháng thể trung hòa huyết thanh thu được thụ động cũng có một ít tác dụng bảo vệ chống nhiễm virus á cúm typ 1, 2 và với một mức độ nhẹ hơn đối với typ 3.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Nhiễm virus á cúm thường xuất hiện chủ yếu ở trẻ em, ở những trẻ mà nhiễm trùng nguyên phát với typ huyết thanh 1,2 và 3 có phối hợp với bệnh cấp tính có sốt của 50-80% các trường hợp. Trẻ em có thể bị sổ mũi, viêm họng, khàn giọng và ho, có thể có hay không có viêm tắc đường thở. Khi viêm tắc đường thở nặng, có sốt, sổ mũi nặng lên và viêm họng. Tiếng ho như sủa có thể gặp và có thể tiến triển đến ho rít thực sự. Ở đa số trẻ em, hồi phục sẽ xuất hiện sau 1-2 ngày mặc dù sự tắc nghẽn đường dẫn khí dần dần và thiếu oxy đôi khi có thể xảy ra. Nếu phát triển viêm tiểu phế quản và viêm phổi, ho sẽ tăng dần kèm với thở khò khè, thở nhanh, co kéo cơ liên sườn. Trên cơ sở đó, có thể thấy tăng tiết đờm. Khám thực thể chứng minh rằng có tăng tiết vòm họng và nhiễm trùng họng miệng kèm ran, ran ngáy, thở khò khè hay tiếng thở thô. X quang lồng ngực thấy có khí và đôi khi có thâm nhiễm kẽ.

Ở trẻ em lớn hơn và ở người trưởng thành, nhiễm virus á cúm có xu hướng nhẹ hơn, thể hiện chủ yếu như là cảm lạnh hay khàn giọng, có hay không có ho. Có bệnh lý ở đường hô hấp dưới ở trẻ lớn hơn và ở người trưởng thành là không phổ biến, nhưng viêm khí-phế quản ở người trưởng thành cũng đã được thông báo. Nhiễm virus á cúm nặng hơn và kéo dài hơn đã xảy ra ở trẻ em bị ức chế miễn dịch nặng nề.

CÁC XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN. Như với các bệnh lý virus hô hấp khác, các hội chứng lâm sàng gây ra do virus á cúm không đủ để cho phép chẩn đoán chỉ dựa độc nhất vào lâm sàng, trừ một ngoại lệ có thể là có viêm tắc đường thở ở trẻ nhỏ. Một chẩn đoán đặc hiệu được xác định bằng cách phát hiện virus trong dịch tiết đường hô hấp, ngoáy họng hay dịch rửa vòm họng. Virus được phát hiện bằng sự tăng trưởng trong môi trường nuôi cấy tổ chức, hay bằng tác dụng gây ngưng kết hồng cầu, hay bằng tác dụng gây bệnh lý tế bào, hay bằng miễn dịch huỳnh quang phát hiện các kháng nguyên virus trong các tế bào bong ra từ đường hô hấp. Chẩn đoán huyết thanh có thể được tiến hành bằng tăng cao 4 lần hay hơn trong huyết thanh giai đoạn cấp và lành bệnh phát hiện bằng ức chế ngừng kết hồng cầu, cố định bổ thể hay test trung hòa. Song, các đáp ứng dị typ thường xảy ra giữa các typ huyết thanh á cúm, do đó nhận dạng typ huyết thanh gây bệnh thường không thể chỉ thực hiện bằng kỹ thuật huyết thanh học đơn độc.

Viêm nắp thanh quản cấp do Haemophilus influenza, typ B cần phải được phân biệt với viêm tắc đường thở do virus. Virus cúm A cũng là một nguyên nhân phổ biến gây viêm tắc đường thở.

ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH. Đối với bệnh đường hô hấp trên thì điều trị triệu chứng có thể được sử dụng như đã bàn luận với các bệnh đường hô hấp do các virus khác. Nếu các biến chứng như viêm xoang, viêm tai, hay viêm phế quản do bội nhiễm vi khuẩn xuất hiện thì nên dùng các kháng sinh thích hợp. Các ca bị viêm tắc thanh quản nhẹ nên điều trị bằng nghỉ ngơi tại giường và thở ẩm có thể tạo bằng các nồi bay hơi. Các ca nặng hơn cần nằm bệnh viện và theo rõi chặt chẽ tiến triển suy hô hấp. Nếu suy hô hấp cấp tính phát triển, nên dùng oxy ẩm và thuốc giãn phế quản. Không có điều trị virus đặc hiệu có giá trị, mặc dù ribavirin có hoạt tính chống các virus á cúm in vitro và đang được đánh giá trong lâm sàng. Các vaccin có hiệu qủa chống virus á cúm còn chưa được sản xuất.

NHIỄM ADENOVIRUS

NGUYÊN NHÂN. Các adenovirus là các virus ADN phức tạp có đường kính 70-80 nm. Adenovirus ở người thuộc về chủng loại Mast adenovirus là chủng có 41 typ huyết thanh đã biết. Các adenovirus có hình thái học đặc trưng gồm có một vỏ có hình 20 mặt làm từ 20 mặt hình tam giác đều và 12 đỉnh. Áo vỏ protein (capsid) gồm các tiểu đơn vị luxon

https://tieulun.hopto.org

với các nhóm quyết định kháng nguyên đặc hiệu nhóm và đặc hiệu typ và các tiểu đơn vị penton ở mỗi đỉnh chủ yếu chứa các kháng nguyên đặc hiệu nhóm. Từ mỗi một penton có một sợi với một nút phồng lên ở đoạn cuối của đoạn lồi ra là có chứa các kháng nguyên đặc hiệu typ và đặc hiệu nhóm. Các adenovirus đã được chia thành 6 hay 7 dưới nhóm dựa trên tính đồng nhất của bộ gen ADN. Bộ gen của adenovirus là chuỗi kép ADN thẳng mã hóa cho các đa peptit cấu trúc và không cấu trúc. Chu kỳ tái sinh của adenovirus có thể là kết qủa của sự nhiễm trùng dung giải của tế bào hay trong việc thiết lập nên nhiễm trùng tiềm tàng (chủ yếu có liên quan đến các tế bào lymphoid). Một vài typ adenovirus có thể gây nên biến chuyển ác tính, và tạo thành ung thư đã được quan sát ở súc vật gậm nhấm, nhưng mặc dầu có nhiều nghiên cứu, các adenovirus vẫn không thấy có kết hợp với ung thư ở người.

DỊCH TỄ HỌC. Nhiễm adenovirus xuất hiện chủ yếu ở trẻ nhỏ và trẻ em. Các nhiễm trùng xuất hiện quanh năm nhưng thường thấy nhất là từ mùa thu sang mùa xuân. Các cuộc điều tra lớn đã cho thấy rằng adenovirus chiếm 3-5% số trường hợp nhiễm trùng hô hấp cấp tính ở trẻ em. Nhiễm trùng ít gặp hơn ở người trưởng thành và chiếm dưới 2% bệnh hô hấp trong công dân. Gần 100% người trưởng thành có kháng thể trong huyết thanh chống nhiều typ huyết thanh, chứng tỏ rằng nhiễm virus này phổ biến ở trẻ em. Các typ 1,2, 3 và 5 thường hay phân lập được nhất ở trẻ em. Một số typ huyết thanh adenovirus, đặc biệt 4 và 7, cũng như 3, 14 và 21 liên quan với các vụ dịch bệnh hô hấp cấp tính trong số các binh lính mới tuyển, xuất hiện vào mùa đông và xuân. Sự lan truyền adenovirus có thể xuất hiện bằng hít thở virus khí dung, bằng nhiễm truyền virus trong các túi của màng tiếp hợp và có thể xuất hiện tốt bằng đường phân-miệng. Kháng thể đặc hiệu typ thường phát triển sau nhiễm trùng và được phối hợp với sự bảo vệ chống lại nhiễm trùng với cùng typ huyết thanh đó.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Ở trẻ em, adenovirus gây nhiều hội chứng lâm sàng. Phổ biến nhất là nhiễm trùng đường hô hấp trên với viêm mũi rõ rệt. Đôi khi có thể thấy bệnh ở đường hô hấp dưới, bao gồm cả viêm tiểu phế quản và viêm phổi. Các adenovirus, đặc biệt typ 3 và 7 gây sốt do viêm họng-màng tiếp hợp, bệnh có sốt cấp tính đặc trưng của trẻ em xuất hiện thành các vụ đột phát, chủ yếu thường gặp trong các trại hè. Hội chứng đặc trưng bằng viêm màng tiếp hợp hai bên với màng tiếp hợp ở mi mắt và cầu mắt có hình dạng hạt. Thường có sốt nhẹ, kèm với viêm mũi, viêm họng và hạch cổ. Bệnh thường kéo dài 1-2 tuần và tự lui bệnh. Viêm họng có sốt mà không có viêm màng tiếp hợp cũng có kết hợp với nhiễm adenovirus.Adenovirus cũng đã được phân lập từ các ca ho gà có hay không có Bordetella pertussis; vai trò của adenovirus trong bệnh này còn chưa rõ.

Ở người trưởng thành, bệnh hay thông báo nhất là bệnh hô hấp cấp tính trong lính mới tuyển do adenovirus typ 4 và 7 gây ra. Bệnh đặc trưng bằng viêm họng nặng và cơn sốt tăng dần, thường đạt đến 39°C ở ngày thứ hai hay thứ ba bị bệnh. Thường có ho và sổ mũi, hạch cũng thường thấy sưng hạch tại chỗ. Khám thực thể có thể thấy có phù họng, nhiễm trùng, amidan sưng to với dịch tiết ít hay không có. Nếu có viêm phổi, nghe phổi và X quang lồng ngực có thể thấy các vùng có thâm nhiễm từng đám.

Các adenovirus cũng có phối hợp với một số bệnh lý không phải ở đường hô hấp, bao gồm cả bệnh đi tiêu chảy cấp ở trẻ nhỏ do adenovirus typ 40 và 41 và viêm bàng quang xuất huyết do adenovirus typ 11 và 21.Các vụ dịch viêm màng tiếp hợp-củng mạc thường gặp nhất là do adenovirus typ 8, 19 và 37 đã phối hợp với các nguồn chung bị nhiễm trùng ví dụ như các dịch đau mắt. Adenovirus cũng liên quan với các bệnh lan rộng và viêm phổi ở bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, kể cả các bệnh nhân bị hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS).

CÁC XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN. Nên nghi ngờ các nhiễm adenovirus trong các vụ dịch bệnh hô hấp tính và trong một số hội chứng lâm sàng như sốt viêm họng và màng tiếp hợp hay vụ dịch viêm màng tiếp hợp-củng mạc trong các vụ đột phát đó xuất hiện các bệnh đặc trưng. Song, trong đại đa số các ca, các bệnh do nhiễm adenovirus không thể phân biệt được với các bệnh do các virus gây bệnh ở đường hô hấp khác và viêm

https://tieulun.hopto.org

phổi do Mycoplasma. Một chẩn đoán xác định của nhiễm adenovirus được khẳng định bằng cấy hay phát hiện virus ở các vị trí như là màng tiếp hợp và họng hầu hay từ đờm, nước tiểu hay phân. Virus có thể được phát hiện trong tổ chức nuôi cấy bằng các thay đổi bệnh lý và nhận dạng đặc hiệu bằng miễn dịch huỳnh quang hay các kỹ thuật miễn dịch khác. Các adenovirus typ 40 và 41 có liên quan đến tiêu chảy ở trẻ em, cần có các tế bào nuôi cấy đặc biệt để phân lập và các typ huyết thanh này thường nhất được phát hiện bằng ELISA trực tiếp với phân. Kháng thể huyết thanh tăng cao có lợi chứng minh bằng các test cố định bổ thể, trung hòa, ELISA hay RIA. Các test ức chế ngưng kết hồng cầu cũng được làm với các adenovirus là virus gây ngưng kết hồng cầu.

ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH. Chỉ điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ là có giá trị đối với nhiễm adenovirus và không thấy có tác dụng lâm sàng của các phức hợp chống virus nổi bật. Các vaccin sống cũng được sản xuất để chống các adenovirus typ 4 và 7 và được sử dụng rộng rãi để kiểm soát bệnh này trong lính mới tuyển. Các vaccin này gồm có virus sống, không giảm độc lực được đưa vào ruột dưới dạng các viên nang, nhiễm trùng đường tiêu hóa với typ 4 và 7 không gây bệnh nhưng kích thích các kháng thể tại chỗ và toàn thân, phòng tránh bị bệnh đường hô hấp cấp tính liên tiếp với các typ huyết thanh này. Các vaccin sản xuất từ các dưới đơn vị tinh khiết của adenovirus đang được nghiên cứu.

Mục 13. Virus ARN

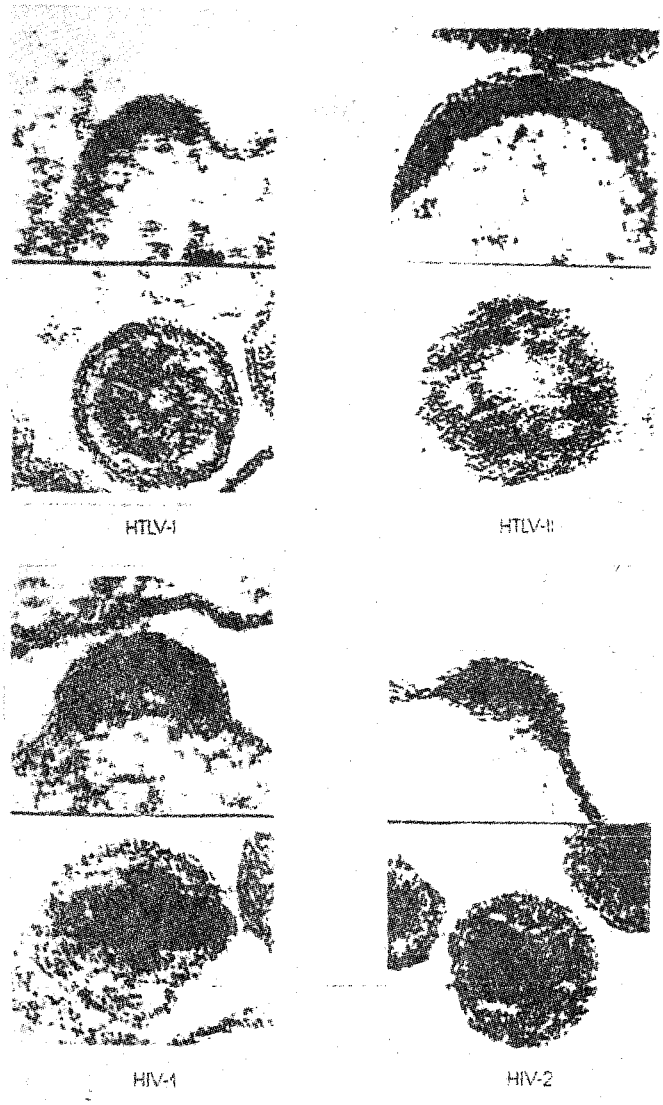
78. RETROVIRUS Ở NGƯỜI

Các retrovirus được mô tả lần đầu tiên vào đầu thế kỷ như các tác nhân có thể lọc được gây ra các u có thể lây nhiễm ở gà con. Các retrovirus ở loài có vú được nhận biết lần đầu tiên đã được phân lập từ các chuột nhắt bị bệnh bạch cầu vào những năm 1950. Tuy vậy, mặc dù được nghiên cứu sâu rộng song mãi tới năm 1978, người ta mới phân lập được retrovirus đầu tiên ở người là HTLV-I. Vấn đề này chỉ có thể trở thành có khả năng sau khi phát hiện sự sao chép từ ARN sang ADN do các virus và thông qua việc sử dụng enzym sao chép ngược (RT) như một "dấu chân" nhạy cảm của các virus này. Ngoài ra sự tăng trưởng các tế bào lympho T nuôi cấy đòi hỏi bắt buộc phải có một yếu tố tăng trưởng cho tế bào T là interleukin-2 (IL-2) đã giúp cho việc phân lập trở thành có khả năng. Hiện nay có 4 retrovirus của người thuộc 2 nhóm khác nhau: các retrovirus gây bệnh bạch cầu dòng tế bào T ở người HTLV-I và HTLV-II và các virus gây suy giảm miễn dịch ở người HIV-1 và HIV-2.

Mặc dù các retrovirus đôi khi được phân loại như virus gây ung thư, virus tác động chậm và virus trong đờm, song chúng cũng có thể được xếp loại theo bệnh chúng gây ra, theo diện mạo của chúng dưới kính hiển vi điện tử và theo tác dụng sinh học của chúng. Trái với các retrovirus gây nhiễm trùng, một số được mệnh danh là retrovirus nội sinh, là virus được truyền qua dòng tế bào mầm. Mặc dù có sự tương đồng của các bộ gen của retrovirus ở súc vật giới hạn ở một vài chuỗi ADN trong bộ gen của người, song người ta chưa biết các virus nội sinh ở người.

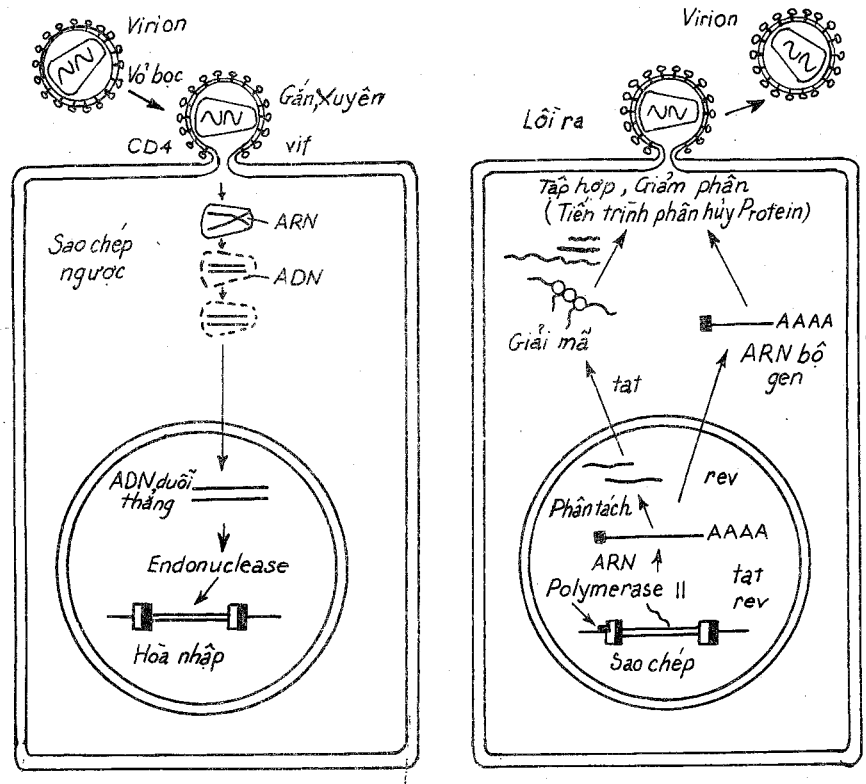
Các virus trong đờm được biết do khả năng gây bệnh lý tế bào có bọt đặc trưng trong nuôi cấy mô tế bào nhưng sự tồn tại và vai trò sinh học của chúng ở người thì chưa chắc chắn. Các virus tác động chậm, lần đầu tiên được nhận biết ở các động vật có móng vuốt, về sau chỉ thấy trong các bệnh không ác tính, đặc biệt là các rối loạn thần kinh (visna), bệnh do các phức hợp miễn dịch (virus gây bệnh

https://tieulun.hopto.org



Hình 78-1: Ảnh hiển vi điện tử của 1 retrovirus đặc trưng của người. Virus được nhìn thấy khi chúng tái bản bằng cách nẩy chồi từ một màng tế bào (các ảnh trên) và như là đơn vị nhỏ nhất của virus trưởng thành gây nhiễm trùng ngoại bào (các ảnh dưới).

https://tieulun.hopto.org



Hình 78-2: Vòng đời của một retrovirus (lấy HIV-1 làm đại diện). Các đơn vị nhỏ nhất của virus nguyên vẹn được đưa vào trong tế bào qua thụ thể tế bào đặc hiệu. Sau đó chuỗi đơn ARN không có vỏ của virus được sao chép thành chuỗi kép ADN, đi vào nhân tế bào và tích hợp trong bộ gen vật chủ. Trong một số điều kiện, ADN của provirus không được biểu hiện. Trong một số trường hợp khác nó được sao chép, tạo ra ARN của virus mã hóa protein của virus và các phân tử ARN dài của virus có trong bộ gen, rồi tập hợp với các protein virus để sản xuất ra đầy đủ các đơn vị nhỏ nhất của virus. Các đơn vị nhỏ nhất này của virus được giải phóng bằng cách chồi ra khỏi màng tế bào. Tất cả các retrovirus gây bệnh đã được biết đều đi theo các bước như vậy. Các phân tử đặc hiệu được mô tả chỉ thuộc về HIV-1 (thụ thể CD4 với các protein virus như vif, tat và rev).

thiếu máu nhiễm trùng ở ngựa) và viêm não và viêm khớp (virus gây bệnh viêm khớp, viêm não ở dê cừu). Các virus này chỉ gọi là virus "tác động chậm" nếu đem so sánh với các virus gây nhiễm trùng cấp tính như virus cúm chẳng hạn, chứ không phải so sánh với các retrovirus khác. Các retrovirus liên quan với các bệnh ác tính bao gồm HTLV-I và HTLV-II, một số liên quan chặt chẽ với virus của khỉ (STLV0I); virus gây bệnh bạch cầu của mèo (FeLV), virus gây bệnh bạch cầu ở bò (BLV), virus gây bệnh bạch cầu ở vượn người (GaLV) và nhiều virus ở chim và chuột nhắt. Các virus này cũng có thể gây bệnh lành tính. Ví dụ, FeLV có thể gây bệnh bạch cầu dòng tế bào T, thường gây suy giảm miễn dịch ở mèo hơn, giống hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) của người. Có vẻ là sự thay đổi của vỏ bọc virus có tương quan với sự biến đổi trong loại bệnh do virus gây ra.

https://tieulun.hopto.org

SINH HỌC ĐẠI CƯƠNG VỀ CÁC RETROVIRUS. Retrovirus là các virus có vỏ bọc, thông thường có đường kính quãng 100 nm, được tạo ra bằng cách nhú lên từ màng tế bào (hình 78-1). Dưới kính hiển vi điện tử, thấy một lõi đặc trung tâm bao quanh hai bản sao giống nhau của bộ gen virus ARN đơn chuỗi tạo thành các lưỡng bội retrovirus. Song, đó là enzym ADN Polymeraza, được biết là enzym sao chép ngược, là một nét khác biệt của một retrovirus phức hợp với một ARN trong lõi virus, enzym này xúc tác sự sao chép của bộ gen ARN thành một dạng ADN chuỗi kép, di chuyển từ bào tương vào nhân và tích hợp trong ADN tế bào vật chủ. Trong dạng này, nó được xem như một provirus (tiền virus), thành ra các gen virus vẫn được tích hợp trong suốt thời gian sống của tế bào. Chúng được nhân đôi với ADN tế bào trong pha của chu kỳ tế bào. Do đó, khi đã ổn định, tình trạng gây nhiễm trùng của một virus nói chung tồn tại lâu dài. Khi provirus được biểu hiện thì ARN và các protein của virus được thấy trong bào tương tập trung tại màng tế bào, ở đây hiện tượng "nẩy chồi" và giải phóng các đơn vị nhỏ nhất của virus gây nhiễm trùng, hoàn tất chu kỳ tái bản (hình 78-2).

Các cơ chế phân tử theo đó các retrovirus làm hư biến chu kỳ sống của các tế bào nhiễm virus là rất khác nhau và thường phụ thuộc vào cơ cấu tổ chức của bộ gen virus. Tất cả các retrovirus đều có 3 gen chủ chốt cho sự tái bản virus: *gag*, *pol* và *env* (hình 78-3). Gag mã hóa một chất tiền thân polyprotein được một proteaza của virus tách ra thành 3 hay 4 protein cấu trúc; mã hóa RT (enzym sao chép ngược) và các enzym proteaza và integraza của virus; mã hóa glycoprotein xuyên màng và lớp ngoài của virus. Các thuộc tính của vỏ có một ảnh hưởng lớn đến loại tế bào mà virus có thể gây nhiễm, và việc sản xuất các kháng thể chống lại vỏ là một trong số các đặc điểm then chốt mà một vaccin phải đạt được. Ở cả hai cực của provirus thì "các đoạn dài đầu mút lặp đi lặp lại" (LT: long terminal repeats) được nối đồng hóa trị với ADN của tế bào; chúng chứa các nhân tố điều hòa ảnh hưởng đến sự biểu hiện các gen virus và đôi khi các gen tế bào bên cạnh nữa. Các LT có các đặc điểm chung với các nhân tố gen chuyển động như các gen nhảy của retrovirus chẳng hạn.

Các ví dụ về các virus gây bệnh bạch cầu mạn tính mà chỉ có 3 gen này là FeLV, MuLv, GaLV và virus gây bệnh bạch cầu ở loài chim (ALV). Các virus này có khả năng tái sao, cần một thời gian dài để gây bệnh và tương đối phổ biến trong thiên nhiên. Có vài chứng cớ là các virus này gây bệnh bạch cầu bằng cách tích hợp trong một vùng đặc hiệu của một nhiễm sắc thể để cho các LTR kết hợp tác động làm tăng cường sự biểu lộ liên tục của một gen tế bào ở bên cạnh có liên quan đến sự tăng trưởng (một proto-oncogene). Ví dụ nghiên cứu tốt nhất của cơ chế "cis" này là ở gà, LTR - virus gây bệnh bạch cầu ở chim tăng cường sự biểu lộ của proto oncogene "myc" của tế bào, được xem là bước thứ nhất của sự cảm ứng bệnh bạch cầu dòng tế bào lympho B virus này - Do sự tích hợp bừa bãi của các retrovirus, một lượng lớn của sự tái sao tạo thuận cho cơ hội tích hợp vào trong vùng đủ gần với oncogen (gen sinh ung thư) của tế bào, tác động đến sự biểu hiện của gen này. Chưa biết các virus thuộc typ này ở người.

Khi một retrovirus thu được một gen của tế bào vật chủ nhanh chóng biến chuyển tế bào và cảm ứng các bệnh ác tính cấp, virus đó thường được gọi là virus của bệnh bạch cầu cấp hay virus sarcoma và gen thu được đó (nghĩa là proto-oncogen của vật chủ) được gọi là gen sinh ung thư của virus. Đa số kiểu biến đổi đó thường dẫn đến một bộ gen virus không hoàn chỉnh. Virus này lúc đó sẽ cần sự bổ sung một virus hỗ trợ và sự thao tác in vitro để lan truyền. Các virus có các gen sinh ung thư được cho là hiếm gặp trong thiên nhiên và thú vị là thấy chủ yếu trong súc vật để nghiên cứu các cơ chế biến chuyển ác tính hơn là các nguyên nhân của các ung thư xuất hiện tự nhiên. Một ví dụ của vấn đề này xuất hiện với FeLV. Cùng với cơ chế của sự tích hợp đặc hiệu gần một proto-oncogene và hoạt hóa tiếp theo gen này, FeLV có thể gây nên các bệnh ác tính do thu được tương đối thường xuyên các oncogen xuất phát từ các tế bào. Mỗi một tế bào bị nhiễm các virus này có thể được biến chuyển (tạo nên các ung thư đa clôn) do sản phẩm của gen sinh ung thư của virus trực tiếp biến chuyển tế bào. Do đó một vị trí chung của sự tích hợp hay một hiện tượng đi

https://tieulun.hopto.org

truyền thứ hai để khởi động sự biến chuyển là không cần thiết. Sự phát triển bệnh ác tính thường nhanh và đôi khi xuất hiện sau nhiều tháng nhiễm virus. Các virus typ này ở người chưa được tìm thấy bao giờ.

ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC RETROVIRUS Ở NGƯỜI. Các retrovirus đã biết ở người và một vài retovirus có liên quan súc vật có thể được xem như là các loại retrovirus duy nhất. Các virus hướng lympho bào T (hay bệnh bạch cầu) (HTLV-I và HTLV-II) biến chuyển tế bào nuôi cấy, trong lúc các virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV-1 và HIV-2) thì gây bệnh lý cho tế bào nuôi cấy. Trong lúc hai nhóm virus này có các chuỗi gần giống nhau chút ít, chúng có các tính chất giống nhau và khác nhau rõ rệt.

Cùng với các gen cấu trúc virus thông thường, tất cả các retrovirus ở người có chứa thêm các gen phụ cung cấp các tín hiệu điều hòa cần cho sự sao chép virus và cho các hoạt tính sinh học của virus đó. Các gen như thế lần đầu tiên đã tìm thấy trong HTLV-I và HTLV-II và mới đây hơn, trong HIV-2 và HIV-1, là virus đã biết rõ là gây nên AIDS.

Một trong số các gen này được gọi là tax-I trong HTLV-I và tat-I trong HIV-1, mã hóa các protein hoạt hóa sự biểu lộ các gen của virus và một vài gen của tế bào. Gen khác, rex trong HTLV-I và rev trong HIV-1 mã hóa các protein tạo thuận cho việc tạo thành các m ARN virus không nối ghép nhau hay chỉ ghép đơn; khi thiếu các gen này chỉ có số ít m ARN ghép đôi được tạo thành. Protein rev được khu trú trong nhân và hình như làm tăng vận chuyển của các phân tử m ARN lớn hơn đi đến bào tương để mã hóa các protein cấu trúc. Ngược lại, nó giảm hiệu lực của m ARN đối với bản thân rev và đối với các protein điều hòa khác. Đối với mỗi virus các protein này khác nhau về cấu trúc nhưng giống nhau về chức năng.

HIV-1 tuân theo nhiều chiến lược trong số các chiến lược điều hòa giống nhau như HTLV-I, nhưng bộ gen của nó là phức tạp hơn. Bằng cách phân tích loại trừ, chức năng của một vài gen khác đã được đánh giá. Sản phẩm của gen nef hình như là một chất điều hòa âm tính sự sản xuất virus, trong lúc gen vif tác động đến khả năng của hạt virus gây nhiễm tế bào đích nhưng không gây ảnh hưởng đến sự tái bản virus. Gen vpu đã được thông báo là tăng cường nhẹ sự trưởng thành và đi ra khỏi tế bào của virus in vitro và gen vpr đã được thông báo là kích thích vùng gen khởi động của virus. Thực tế thì các chức năng của các gen này là ít được hiểu rõ và ý nghĩa in vivo của chúng còn chưa rõ.

Tất cả 4 loại retrovirus đã biết ở người chủ yếu là gây nhiễm các lympho T_4 và các bệnh chúng gây ra có liên quan với tế bào này, thường gây ra các hậu qủa sinh học nghiêm trọng. Mia mai thay, thụ thể cho HIV ở tế bào là chính phân tử CD_4 (hình 78-2). Ái tính đặc biệt cao của protein vỏ bọc gp 120 với phân tử này có lẽ xác định các loại vật chủ của virus này, bản chất của các quần thể tế bào đích, phương thức và khả năng virus để truyền có hiệu qủa và tham gia trong tác dụng gây bệnh lý tế bào thông qua cả việc tạo thành hợp bào và cả qua tác dụng sản xuất virus.

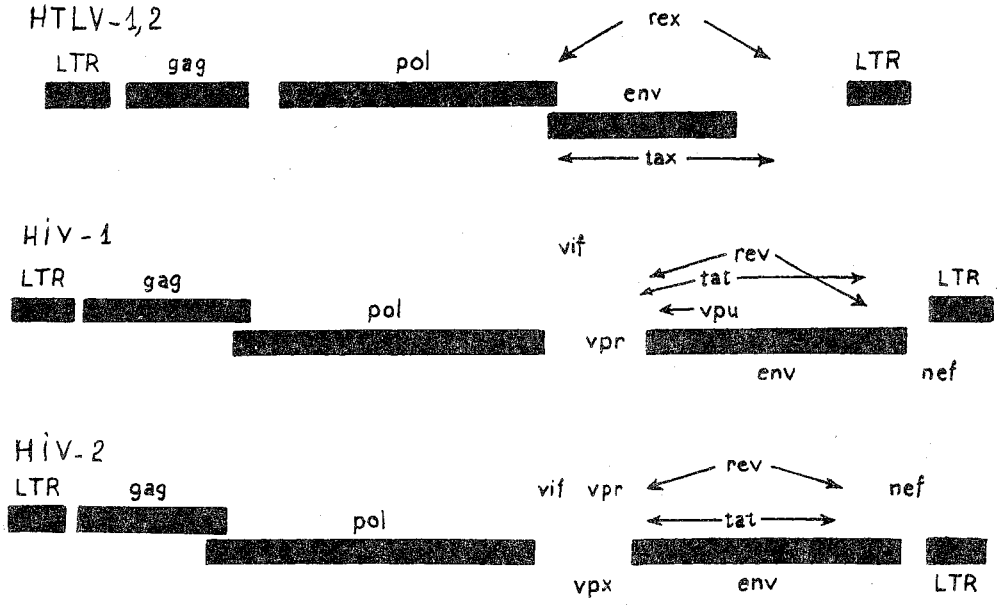
Một vùng của protein xuyên màng gp41 tạo thuận lợi cho virus đi vào tế bào bằng cách giúp cho sự hòa lẫn của lớp áo vỏ virus với màng tế bào đích. Thụ thể của tế bào với các HTLV còn chưa biết, nhưng gen của nó là trên nhiễm sắc thể 17. HTLV-1 có thể thường chỉ được truyền bằng sự tiếp xúc giữa tế bào với tế bào trong lúc các HIV có thể được truyền theo cách này và như là một virus ngoại bào.

Tế bào mono-đại thực bào cũng là tế bào đích chủ yếu của HIV-1. Như với các lympho bào, sự đi vào tế bào đòi hỏi HIV-1 phải gắn dính vào các phân tử CD_4 đã biểu lộ trên bề mặt tế bào và có thể được tăng cường bằng hiện tượng đưa vào tế bào qua trung gian thụ thể với Fe. Các tế bào đơn nhân bị nhiễm virus giữ một vai trò chủ yếu trong bệnh này bằng cách tác động như các kho chứa virus và như xe chở để làm virus lan rộng. Các tế bào có liên quan bị nhiễm virus trong não, hạch, da, phổi, đường tiêu hóa. Sự sản xuất cytokin của các tế bào đơn nhân nhiễm virus và các tế bào T có thể giữ một vai trò trực tiếp trong cảm ứng bệnh ác tính, bệnh thần kinh và có thể các biểu hiện lâm sàng khác như viêm ruột non và viêm phổi kẽ thâm nhiễm lympho.

CÁC BỆNH LIÊN QUAN ĐẾN NHIỄM HTLV-I. In

https://tieulun.hopto.org

vitro HTLV-I nhanh chóng cảm ứng sự biến chuyển các tế bào T ở người; nó không có một gen sinh ung thư hay không có một vị trí tích hợp riêng biệt nhưng vẫn gây được các bệnh ác tính đơn clôn. Đại đa số các bệnh bạch cầu hay các u lympho do HTLV-I gây nên có liên quan với tế bào T_4+. Sự nhiễm virus các tế bào T_4+ với HTLV-I hay HTLV-II gây ra sự biến chuyển của một vài tế bào đã nhiễm virus và các đặc tính của các tế bào bị biến chuyển như thế là giống nhau. Các tế bào bị nhiễm virus có nhân thường có rất nhiều múi giống như "não" và tạo nên các tế bào khổng lồ có nhiều nhân trong nuôi cấy. Về bản chất, chúng biểu lộ rất nhiều thụ thể với TL-2 (IL-2R), có thể tìm thấy trên các tế bào T_4+ lưu thông. Điều đó có thể là do sản phẩm của gen tax, điều hòa làm tăng thụ thể này, biến chuyển các tế bào T khi bị truyền sang và gây ung thư trong các súc vật chuyển gen. Sự duy trì tính ác tính được xem là không cần các sản phẩm của gen virus bổ sung vì các gen của HTLV-1 thường không biểu lộ trong tế bào của bệnh bạch cầu in vivo trong thời gian bệnh bạch cầu rõ về lâm sàng. Lý do vì sao chỉ một số cá thể phát triển bệnh ác tính thì còn chưa rõ. Do các tế bào khác với các lympho bào T_4 có thể bị nhiễm, lý do vì sao thường có biến chuyển của T_4 thì chưa rõ. Tần suất tương



Hình 78-3: Cấu trúc bộ gen của retrovirus ở người. Các protein virus có thể được dịch ra ở 1 trong 3 khung đọc được. ARN được sao chép từ ADN của virus và được xử lý bằng các enzym của virus và của tế bào để sinh ra ARN virus của bộ gen và m ARN. Các mũi tên chỉ các m ARN ghép đôi, LTR: các đoạn dài đầu mút lặp đi lặp lại, gag: các protein nhân, pol: enzym đa trùng hợp (RT), env: vỏ bọc, các gen virus mầu mã cho các protein điều hòa.

https://tieulun.hopto.org

đối cao của bệnh bạch cầu dòng tế bào T ở người trưởng thành/u lympho (ATLL) (nguy cơ trong suốt cuộc đời là từ 1 đến 3%) không phụ thuộc vào vùng địa lý gợi ý rằng một đồng yếu tố của môi trường là không cần thiết để gây bệnh. Ngược lại, sự phát triển của u lympho liên quan với EBV xuất hiện với số lượng thấp hơn nhiều và chỉ trong một số vùng nhất định ví dụ như "vành đai u lympho Burkitt" ở châu Phi, ở đây các đồng yếu tố đặc hiệu của môi trường là có vai trò.

Bệnh bạch cầu/u lympho do HTLV-I được đặc trưng bằng qúa trình diễn biến có tính chất tấn công, thường có tăng cao calci trong máu (kết hợp với tiết TNF-β-yếu tố hoại tử u), nhiễm trùng cơ hội và trong hơn một nửa số ca, có thâm nhiễm tế bào bạch cầu ở da. HTLV-1 cũng có thể có liên quan đến bệnh bạch cầu của tế bào T_4/u lympho, có tiến triển mạn tính hơn (15-20% số ca) với sự tăng sinh đa clôn tế bào T tiến triển đến sự tăng sinh một clôn đặc biệt với sự ác tính thực sự về lâm sàng. Các bệnh ác tính này có thể về giải phẫu bệnh lý hay lâm sàng là không thể phân biệt được với bệnh bạch cầu dòng tế bào T mạn tính (CLL), u lympho tổ chức bào lan rộng, u lympho tế bào lớn và hỗn hợp u sùi dạng nấm hay bệnh bạch cầu của Sézary. Các ca bệnh ATL được nhận biết trên thế giới hầu hết thường có HTLV-I dương tính. Ở Hoa Kỳ thì chỉ có một tỉ lệ nhỏ các ung thư dòng tế bào T có HTLV-I dương tính. Ngược lại, trong các vùng có dịch địa phương hầu hết các ung thư của tế bào T_4 đều có virus dương tính.

Trong các địa phương trên thế giới có dịch HTLV-I, một số u lympho ác tính của tế bào B và vài ung thư khác thường liên quan với nhiễm HTLV-I hơn là tỉ lệ nhiễm virus này trong quần thể chung. Ngược lại với các bệnh bạch cầu dòng tế bào T có virus dương tính trong đó các gen virus đã tích hợp trong ADN của tế bào ung thư, HTLV-I không thấy trong ADN các tế bào ung thư dòng B này. Để thay thế, virus có mặt trong các tế bào T bình thường của các bệnh nhân này và như thế vai trò của virus phải là gián tiếp. Một số ung thư tế bào B này đã được chứng minh là có sản xuất kháng thể đặc hiệu chống lại HTLV-I, gợi ý rằng các protein của HTLV-I kích thích nhiều năm một vài quần thể tham gia vào sự biến chuyển ác tính của chúng.

Sự kết hợp về nguyên nhân của HTLV-I và ATL đã được xác định một cách chắc chắn bằng tính chất dịch tễ học và huyết thanh học trong vùng có dịch địa phương và bằng sự có mặt của ADN tiền virus đã tích hợp trong khối ung thư có tính chất đơn clôn. Điều đó chứng tỏ rằng tế bào đầu tiên đã biến chuyển có chứa tiền virus này hơn là bị nhiễm về sau như một nhiễm virus cơ hội. Khả năng của HTLV-I làm bất tử các tế bào T đích in vitro cũng phù hợp với vai trò của nó in vivo như một virus gây biến chuyển. Nhiều dẫn liệu trên súc vật chứng minh rằng các retrovirus ngoại sinh typ C là thường gây ra bệnh bạch cầu. Phát hiện này tiên đoán rằng các HTLV cũng có thể là sinh bệnh bạch cầu ở người.

Một đặc điểm mới của HTLV-I đã được phát hiện do sự khám phá ra sự kết hợp của virus này với rối loạn hủy myelin, bệnh liệt nhẹ chi dưới co thắt nhiệt đới (TSP-tropical spastic paraparesis). Hội chứng này cũng được quy cho là bệnh tủy sống liên quan với HTLV-I (HAM- HTLV-I associated myelopathy). Đó là một bệnh não-tủy sống tiến triển mạn tính với bệnh lý của nơron vận động chi trên, sự suy yếu các chi dưới nổi bật và tăng phản xạ với các rối loạn co thắt cơ và cảm giác, có thể giống một kiểu tủy sống của bệnh xơ cứng lan tỏa. Các tổn thương của hệ thần kinh trung ương được thấy khi chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI). Cơ chế bệnh sinh còn chưa rõ, nhưng đáp ứng kháng thể chống HTLV-I cao và sự cải thiện khi dùng các glucocorticoid gợi ý rằng bệnh có cơ chế của bệnh tự miễn. Một số ít cá thể có cả ATL và bệnh lý thần kinh. Nguy cơ trong suốt cuộc đời bị phát triển bệnh ATL là từ 1 đến 3% của các cá thể nhiễm HTLV-I, số lượng bị bệnh TSP trong một vài vùng như ở Colombia có thể cao hơn. Một vài bệnh thần kinh khác có thể liên quan với nhiễm HTLV-I trong vùng có dịch địa phương kể cả viêm đa cơ, liệt Bell và hội chứng Guillain-Barré.

Điều trị. Có 2 điều suy xét chủ yếu trong điều trị nhiễm HTLV-I. Thứ nhất là, thời gian từ khi nhiễm khuẩn đến khi có bệnh có thể là 20 năm hay hơn. Thứ hai là, khi bệnh ATL phát triển, virus này được sao chép im lặng trong tế bào ung thư bạch cầu ở

https://tieulun.hopto.org

máu ngoại vi. Điều trị cho các cá thể có huyết thanh dương tính nhưng không có triệu chứng bệnh hiện nay bị giới hạn do sự đánh giá định kỳ bệnh lý thần kinh và máu, xét nghiệm sàng lọc cho các thành viên trong gia đình có nguy cơ, và tránh nhiễm virus bằng cho bú sữa mẹ, lây truyền qua đường sinh dục và cho máu. Hơn nữa, không có chế độ hóa trị liệu nào đã được chứng minh là tăng thời gian sống cho bệnh nhân bị ATL. Các thử nghiệm lâm sàng với một vài phương pháp thực nghiệm hiện nay đang được đánh giá kể cả nhằm vào các thụ thể với IL-2 trên các tế bào ung thư bạch cầu với kháng thể liên kết với toxin. Do virus không sao chép, hóa trị liệu chống virus hình như không hiệu qủa. Một vài thông báo đã chứng tỏ rằng các liều gluco corticoid cao có lợi cho bệnh nhân TSP, nhưng các thử nghiệm được kiểm tra chặt chẽ cũng chưa được tiến hành.

NGUỒN GỐC VÀ DỊCH TỄ HỌC HTLV-I VÀ HTLV-II. Đầu tiên HTLV-I được phát hiện ở hai bệnh nhân da đen bị bệnh ung thư dòng tế bào T ở Mỹ và trong vòng một năm thì nó đã kết hợp với một nhóm bệnh mới được mô tả là ung thư dòng T (ATL) ở một vài hòn đảo ở Tây Nam Nhật Bản và ở người da đen sinh đẻ ở Caribê. Nó có thể đã được mang từ châu Phi đến hai vùng đó hàng trăm năm trước theo các nhà buôn và tầu buôn nô lệ. HTLV-I xuất hiện khắp thế giới nhưng có xu hướng tập trung cao trong một số vùng địa lý hay quần thể dân cư. Trong những khu vực có dịch lưu hành tỉ lệ các cá thể bị nhiễm virus giao động từ 5 đến 25%. Sự lây truyền là do tiếp xúc thân thiết, do máu và sản phẩm của máu và do các bà mẹ nuôi con (và có thể do nhiễm virus vào phôi đang phát triển trong tử cung). Do tăng sự đi lại, các thay đổi về tập quán tình dục, tiêm chích ma túy đường tĩnh mạch (các kim tiêm vấy máu), và sử dụng rộng rãi máu và sản phẩm máu, tỉ lệ nhiễm HTLV toàn bộ trong những vùng không có dịch có thể tăng cao.

HTLV-II được phân lập đầu tiên từ một dòng tế bào thường trực xuất phát từ một bệnh nhân bị bệnh bạch cầu với tế bào tóc và có thể được phân biệt với HTLV-I bằng định lượng miễn dịch phóng xạ cạnh tranh. Virus này về sau đã được phân lập từ một số bệnh nhân bị các thể ung thư tế bào T mạn tính hơn. Nhìn chung thì quãng 55% giống với HTLV-I ở mức nucleotid và đã tìm thấy được rằng chỉ có ít khác biệt về sinh học giữa hai virus.

Các test huyết thanh thường dùng hiện nay không thể phân biệt các kháng thể chống HTLV-I với kháng thể chống HTLV-II. Đã tìm thấy test huyết thanh chống HTLV-I dương tính với tỉ lệ rất cao ở những người nghiện chích cũng có nguy cơ bị nhiễm HIV. Nguy cơ để trở thành HTLV-I dương tính tương quan với vùng địa lý. Trong nhiều vùng của đất nước HTLV trong quần thể nghiện chích là HTLV-II. Hiện nay thì vai trò của HTLV-II trong bệnh lý còn chưa rõ, có các gợi ý rằng sự nhiễm cả hai virus với HIV và một loại trong số các loại HTLV có thể làm tăng phát triển AIDS.

CÁC BỆNH LIÊN QUAN VỚI NHIỄM HIV. Yếu tố bệnh nguyên của AIDS là một retrovirus gọi là HIV-1 (trước đây là HTLV-III/LAV). Vào lúc phát hiện trực khuẩn gây bệnh lao và xoắn khuẩn gây bệnh giang mai đã thống nhất các biểu hiện bệnh lý khác nhau, phổ bệnh lý liên quan với AIDS đã được giải thích trong bối cảnh sinh học và dịch tễ học của nhiễm HIV-1, HIV-2, là retrovirus của người đã được mô tả gần đây nhất, có quãng 40% sự đồng nhất về di truyền với HIV-1. Ngay cả nó có liên quan chặt chẽ hơn với một vài thành viên của một nhóm virus gây suy giảm miễn dịch ở khỉ (simian immune deficiency virus-SIV). Nó đã được phân lập từ các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch và đã được phát hiện bằng huyết thanh học ở phía Tây châu Phi trong các quần thể khác với những người nhiễm HIV-1 bị AIDS không phải ở vùng có dịch địa phương. Có vẻ là một nguyên nhân không phổ biến và không hiệu qủa của AIDS và không lan tràn với tính nhanh chóng của HIV. Các đồng yếu tố làm tăng cường sự sao chép virus hay tăng cường sự giết chết tế bào T đang được nghiên cứu về vai trò của chúng trong sự phát triển của bệnh. Các yếu tố đặc biệt kể cả các virus ví dụ như HTLV-I, virus herpes ở người (HHV-6) và Cytomegalovirus (CMV) là các virus có thể đẩy mạnh sự biểu lộ HIV và cũng gây nhiễm các tế bào T trực tiếp. HHV-6, một virus herpes mới, cũng có thể giết các tế bào lympho T_4. Song, chỉ có HTLV-1 là tiến triển nhanh hơn tới AIDS, được dựa trên các dữ liệu dịch tễ học.

https://tieulun.hopto.org

HIV-1 liên quan với sarcoma Kaposi (KS). Các bệnh nhân bị nhiễm HIV-1 tăng cao tần suất bị một số u lympho dòng tế bào B, bệnh Hodgkin, một số carcinoma và KS. Nguyên nhân của sự tăng cao các bệnh ác tính này chưa rõ, nhưng nó không cần thiết phải kết hợp với mức độ rối loạn miễn dịch. HIV-1 không phải là nguyên nhân trực tiếp của bất kỳ ung thư nào trong số các ung thư này vì rằng không tìm thấy các chuỗi của virus trong ADN của phần lớn các tế bào ung thư. Đối với u lympho tế bào B cơ chế có thể giống như vai trò gián tiếp đã mô tả ở trên đối với HTLV-I. Nuôi cấy trực tiếp tổ chức lấy từ tổn thương KS gợi ý rằng vai trò của HIV trong KS có thể là cảm ứng một yếu tố tăng trưởng do tế bào CD_4+ nhiễm virus sản xuất ra. Yếu tố này hoạt hóa các tế bào mạch máu để giải phóng một vài cytokin; sự giải phóng liên tục các cytokin này có thể xảy ra trong quần thể hỗn hợp tế bào KS. Chỗ dựa bổ sung của mô hình này là các tổn thương có vẻ giống KS trong chuột nhắt đực chuyển gen có biểu lộ protein tat.

Tính không đồng nhất về phân tử của HIV. Sự phân tích ở mức phân tử các HIV phân lập khác nhau phát hiện ra sự biến đổi của các chuỗi nucleotid ở một số phần của bộ gen, đặc biệt trong gen mã cho vỏ bọc. Trong các virus phân lập khác nhau, chuỗi acid amin của các protein vỏ bọc đi từ chỗ có liên quan rất chặt chẽ (1-2% biến đổi) đến chỗ biến đổi từ 25-30%. Một cá thể riêng lẻ (và có thể là các tiếp xúc thân thiết) thường bị nhiễm bởi rất nhiều virus có liên quan chặt chẽ để có thể tạo thanh một "chủng" riêng ngay cả khi có khác biệt rất bé, gọi là "tính không đồng nhất vi thể", có thể gây ảnh hưởng sâu sắc sinh học của virus. Sự biến đổi có thể xảy ra khi nhiễm virus liên tiếp và không xuất hiện khi nuôi cấy mô kéo dài của một virus đã clôn hóa về phân tử riêng rẽ, gợi ý rằng các biến đổi này xuất hiện trong khi sao chép bộ gen virus ARN thành dạng ADN và/hay trong qúa trình tái tổ hợp khi ADN provirus tích hợp trong ADN của tế bào vật chủ. RT có xu hướng nghiêng về sai lệch vì không giống với các ADN polymeraza của tế bào. RT thiếu cơ chế đọc và sửa bản in thử. RT của HIV có thể có xu hướng sai lệch đặc biệt. Sự biến đổi của các gen khác nói chung là kém hơn nhiều so với gen của vỏ bọc có thể là sự thay đổi chủng có thể gây ra sự khác biệt về diễn biến lâm sàng của một người bị nhiễm HIV, các nghiên cứu thực nghiệm đã phát hiện được các biến đổi sinh học đáng kể giữa các chủng, kể cả tính hướng về tế bào đích và đáp ứng với kháng thể trung hòa. Một biến thể có thể lẩn tránh sự loại trừ bằng kháng thể hay các tế bào gây độc T_8+, có thể dễ dàng làm bệnh tiến triển nặng hơn. Ví dụ, áp lực chọn lọc trên virus nuôi cấy khi có mặt các kháng huyết thanh trung hòa của người đã tạo ra một virus có một biến đổi acid amin để không bị trung hòa bởi các kháng huyết thanh chọn lọc nữa.

PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ NHIỄM RETIOVIRUS. Có 3 phương pháp kiểm soát bệnh lý do retrovirus của người: tiêm chủng, trị liệu chống virus, giáo dục và các biện pháp y tế cộng đồng. Các vaccin đã chứng tỏ là ít đắt tiền nhất và là con đường hiệu qủa nhất để phòng ngừa các bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt, các bệnh do các virus gây ra, nhưng có những vấn đề đặc biệt với HIV: (1) Do sự tích hợp của các gen virus, một số ít các hạt virus đủ gây được nhiễm virus và do đó các nhu cầu về một vaccin là có thể rất chặt chẽ; (2) Các tế bào T là các tế bào chính tham gia đề kháng lại virus, và các tế bào này lại là các tế bào bị virus đó phá hủy; (3) Tính không đồng nhất của vỏ bọc cho phép virus thoát khỏi các kháng thể trung hòa, có một vài vùng bảo tồn của gen mã hóa vỏ bọc đã được nghiên cứu tích cực như một tiểu đơn vị vaccin; (4) Bản chất của đáp ứng miễn dịch bảo vệ còn chưa rõ. Đa số các cá thể bị nhiễm virus đều phát triển dần dần bệnh lý mặc dù có mặt các kháng thể trung hòa và các tế bào T gây độc tế bào. Hy vọng là sự mẫn cảm trước nhiễm virus có thể ngăn ngừa bệnh. Một vài khích lệ có được từ các nhận xét rằng với đa số nhiễm virus ở một cá thể riêng lẻ chỉ tìm được một chủng của virus. Điều này gợi ý rằng một cá thể chỉ có thể bị nhiễm một lần dù rằng sự tiếp xúc tái diễn nhiều lần. Và (5) các mô hình súc vật để phát triển vaccin chống HIV là hạn chế, nhưng sự phát triển các hệ thống súc vật với SIV, virus ở khỉ xanh lá cây có liên quan ở châu Phi có thể gây bệnh AIDS ở khỉ có vẻ là rất có ích lợi.

Trị liệu chống virus là dựa trên sự hiểu biết chi tiết

https://tieulun.hopto.org

về chu kỳ sao chép của virus, và hầu như mỗi một giai đoạn xác định được, cung cấp khả năng cản trở sự sao chép của virus. CD_4 tái tổ hợp được thử tác động như một "chất mồi phân tử" đối với virus bằng cách tranh chấp với các thụ thể của tế bào để gắn protein vỏ bọc của virus là gp 120. Các nghiên cứu trước đây trên súc vật và người đã mạnh dạn tiến hành về tính gây độc nhưng đó không thu được hiệu qủa có lợi. Các yếu tố có hiệu qủa nhất là tác động ở giai đoạn tiếp theo, ở sự tạo thành provirus, bằng cách ức chế RT. Các yếu tố này bao gồm AZT và các chất nucleoside tương tự ví dụ như dideoxycytodine (ddC) và dideoxyinosine (ddI). Các đích tiếp theo là sự tổng hợp, chín và vận chuyển ARN virus đi từ nhân đến bào tương xuất phát từ ADN provirus, và các ức chế chức năng của tat và của rev và đang được nghiên cứu. m ARN virus phải được dịch ra, và trên cơ sở thực nghiệm giai đoạn này có thể ức chế đặc hiệu bằng antisense ADN. Cuối cùng, các protein virus phải tập họp để tạo thành virus mới và điều này phụ thuộc vào một proteaza đặc hiệu của virus. Protein này đã được kết tinh thành tinh thể và các ức chế tố đang được nghiên cứu. Do sự nhiễm HIV có khả năng thường xuyên có nghĩa là sự tích hợp các gen của virus vào ADN của các tế bào bị nhiễm virus vào ADN của các tế bào bị nhiễm virus, có vẻ sự điều trị kéo dài là sẽ cần thiết. Để giảm tính độc tối thiểu và giảm cơ hội đề kháng của virus, có thể là cần phải sử dụng phối hợp các hợp chất có các cơ chế tác dụng khác nhau. Phương pháp khác nữa là có thể giết chết tế bào nhiễm virus, sự thành công sẽ phụ thuộc vào sự loại trừ tất cả các tế bào bị nhiễm. Song, điều này không thể làm được với các retrovirus ở người vì đa số các tế bào bị nhiễm virus không biểu lộ các protein của virus và do đó không thể phân biệt với các tế bào không bị nhiễm virus. Hơn nữa, các đại thực bào bị nhiễm có vẻ tác động như các kho chứa virus và có thể phóng thích thêm các đơn vị nhỏ nhất của virus từ các không bào ở màng bên trong tế bào khi bị giết.

CÁC BỆNH KHÁC LIÊN QUAN NHIỄM RETROVIRUS Ở NGƯỜI. Khả năng về một số bệnh đã được mô tả kỹ ở người kết hợp với nhiễm retrovirus cần phải được xem xét cẩn thận. Trong lúc sự hứa hẹn của nhiều virus ứng cử không được thực hiện thì số lượng các retrovirus với các cơ chế bệnh lý khác nhau đã tìm thấy trong các loài khác gợi ý ra rất nhiều khả năng. Một thông báo về hoạt tính RT trong viêm gan không A và không B chưa được chứng minh vì một flavivirus mới đã được phát hiện như là nguyên nhân có thể. Hoạt tính RT đã phát hiện được ở bệnh nhân bị bệnh Kawasaki, nhưng không một virus hay chuỗi virus được tìm thấy và không có sự khẳng định của thông báo nguyên ủy. Các ung thư vú ở chuột nhắt đã được lây truyền qua sữa mẹ bị nhiễm virus gây ung thư vú. Mặc dù rẻ tẻ có các thông báo về ảnh dưới kính hiển vi điện tử của virus trong các ung thư ở người, nhưng đã không phân lập và xác định được các virus ở người tương đương. Sự có mặt của một retrovirus trong một vài bệnh nhân bị u sùi dạng nấm thì khác ung thư kết hợp với HTLV-I đã được thông báo như là HTLV-V. Sự kiểm tra cần có thêm các xác định tiếp theo đối với virus ứng cử này. Đã biết là các retrovirus gây bệnh lý thần kinh trong một số loại (ví dụ visna ở cừu và MuLV ở một vài chuột nhắt): HIV-1 gây nhiễm hệ thần kinh trung ương, và HTLV-I đã kết hợp với bệnh tiêu hủy myelin. Bệnh nguyên có khả năng là retrovirus của bệnh xơ cứng lan tỏa đã được xem xét. Các chuỗi có liên quan với HTLV-I đã được thông báo trong máu ngoại vi các bệnh nhân bị bệnh xơ cứng lan tỏa bằng cách lai tại chỗ hay phản ứng chuỗi của polymeraza (PCR: polymerase chain reaction). Sự phân biệt các chuỗi này với các chuỗi nội sinh của tế bào và sự hồi phục các virus nguyên vẹn là cần để khẳng định ý nghĩa của các sự kết hợp này.

Sự phát hiện ra HTLV-I đã xuất hiện ở thời điểm khi mà nhiều người đã nghĩ rằng có thể không có các retrovirus ở người. Trong thập kỷ tiếp sau đó, 4 retrovirus ở người đã được phát hiện có liên quan đến vài bệnh lý của người. Các virus này đã cung cấp được các hiểu biết chủ yếu về cơ chế bệnh sinh của bệnh lý ác tính, ức chế miễn dịch và thần kinh cũng như về một vài thử thách khó khăn nhất về y học, xã hội và khoa học trong những năm cuối của thế kỷ 20 này.

https://tieulun.hopto.org

79. BỆNH CÚM

ĐỊNH NGHĨA. Cúm là một bệnh cấp tính của đường hô hấp do nhiễm các virus cúm. Bệnh tác động vào đường hô hấp trên và / hay dưới và thường kèm theo các dấu hiệu và triệu chứng toàn thân như sốt, đau đầu, đau cơ và yếu mệt. Các đợt cúm bùng nổ với mức độ lan rộng và trầm trọng khác nhau hầu như xuất hiện về mùa đông mỗi năm. Các đợt bùng nổ như thế gây tỉ lệ bệnh đáng kể trong quần thể chung và tăng tỉ lệ chết trong một số bệnh nhân có nguy cơ cao, chủ yếu là do hậu qủa của các biến chứng ở phổi.

NGUYÊN NHÂN. Các virus cúm là các thành viên họ orthomyxoviridae. Các virus cúm A và B là một loại và virus cúm C là loại khác. Tên gọi các virus cúm là typ A, B hay C là dựa trên các đặc tính kháng nguyên của nucleo protein (NP) và của chất khuôn (Matrix-M). Các virus cúm A được chia thành các dưới typ tiếp theo dựa trên cơ sở của các kháng nguyên ngưng kết tố hồng cầu H (Hemagglutinin) và Neuraminidaza N (xem dưới đây). Các chủng cá thể cũng đdược đặt lên tùy theo vị trí nguồn gốc, số phân lập, năm phân lập và dưới typ (ví dụ virus cúm A/victoria/3/79H_3N_2).

Virus cúm B và C cũng được đặt tên như vậy song các kháng nguyên H và N của các virus này không có tên gọi dưới typ vì các biến đổi giữa các typ về các kháng nguyên H và N của virus cúm B và C là ít rõ. Đa số các thông tin về sinh học phân tử của các virus cúm là xuất phát từ các nghiên cứu của virus cúm A và ít biết hơn về chu kỳ sao chép của virus cúm B và C. Về hình thái học các virus cúm A, B và C là giống nhau. Các đơn vị nhỏ nhất của virus là các hạt có hình cầu không đều đường kính từ 80 đến 120 nm và có chứa một vỏ bọc lipit từ đó các glycoprotein ngưng kết tố hồng cầu và neuraminidaza nhô ra. H là vị trí virus gắn vào cơ quan cảm thụ của tế bào, trong lúc neuraminidaza giáng hóa cảm thụ quan và có thể có vai trò trong phóng thích virus ra khỏi các tế bào đã nhiễm virus sau khi đã xảy ra tái nhân bản. Các kháng thể chống trực tiếp kháng nguyên H là các nhóm quyết định kháng nguyên chính trong miễn dịch chống virus cúm, trong lúc các kháng thể chống neuraminidaza hạn chế sự lan rộng của virus và tham gia trong việc làm giảm nhẹ nhiễm trùng. Mặt trong của vỏ lipit chứa các protein của khuôn (Matrix) M_1 và M_2 có chức năng chưa rõ hết nhưng có thể liên quan đến sự hợp đoàn virus và ổn định vỏ lipit. Đơn vị nhỏ nhất của virus cũng chứa NP trong đó có bộ gen virus kết hợp cũng như 3 protein polymeraza (P) là các protein cần thiết cho sao chép và tổng hợp ARN của virus. Ba protein không phải cấu trúc (NS-nonstructural) chưa rõ chức năng cũng có mặt trong tế bào nhiễm virus.

Bộ gen của virus cúm A gồm có 8 đoạn đơn chuỗi của ARN của virus mã hóa cho các protein cấu trúc và không cấu trúc. Do bộ gen bị phân đoạn, cơ hội để các gen được xếp thuộc cùng một loại trong nhiễm trùng là cao và sự xếp cùng một loại đã được coi là thường xảy ra trong lúc tế bào nhiễm trùng bởi nhiều hơn một virus cúm A.

Bảng 79-1: Sự nổi lên các dưới typ kháng nguyên của virus cúm A phối hợp với bệnh dịch lớn hay dịch vừa.

1889-90	H_2N_8*	Đại dịch nặng
1900-03	H_3N_8*	Dịch vừa
1918-19	H_1N_1+ (trước đây là $H_{sw}N_1$)	Đại dịch nặng
1933-35	H_1N_1+ (trước đây là HON_1)	Dịch nhẹ
1946-47	H_1N_1	Dịch nhẹ
1957-58	H_2N_2	Đại dịch nặng
1968-69	H_3N_2	Đại dịch vừa
1977-78‡	H_1N_1	Đại dịch nhẹ

* Xác định bằng nghiên cứu huyết thanh hồi cứu các cá thể còn sống qua các năm dịch "huyết thanh".

+ Các hemagglutinin trước đây được gọi tên là Hsw và HO ngày nay được xếp như các biến thể của H_1.

‡ Từ thời kỳ đó cho đến hiện nay (1988-89), các dưới typ kháng nguyên mới của virus cúm A chưa nổi lên. Các dưới nhóm virus H_1N_1 hay H_3N_2 lưu hành nhiều hơn xen kẽ nhau hay cạnh tranh nhau.

DỊCH TỄ HỌC. Các đợt cúm hầu như xuất hiện hàng năm mặc dù sự lan tràn và độ trầm trọng của

https://tieulun.hopto.org

đợt bệnh thay đổi rất nhiều. Các đợt khu trú xuất hiện trong các quãng cách khác nhau, thường là từ 1 đến 3 năm một lần. Các vụ dịch toàn thể hay đại dịch xuất hiện thường là quãng từ 10 đến 15 năm một lần từ sau vụ đại dịch năm 1918-1919 (bảng 79-1).

Đợt cúm lan tràn và nghiêm trọng nhất là do virus cúm A gây nên. Một phần, đó là kết qủa của khuynh hướng đáng chú ý là sự biến đổi kháng nguyên chu kỳ của các kháng nguyên hemagglutinin và neuraminidaza của virus cúm A. Các biến đổi kháng nguyên chủ yếu được cho là "các thay đổi của kháng nguyên", có lẽ chủ yếu xuất hiện từ chỗ phân cùng một loại các đoạn nhỏ của bộ gen trong các chủng virus. Các thay đổi kháng nguyên có thể phối hợp với các vụ đại dịch và được giới hạn trong virus cúm A. Các biến đổi nhỏ được gọi là "sự lệch hướng của kháng nguyên" và có vẻ là xuất phát từ biến dị điểm. Các biến đổi kháng nguyên này có thể có liên quan đến riêng hemagglutinin hay cả hemagglutinin và neuraminidaza. Trong nhiễm trùng ở người nhận thấy có 3 dưới typ kháng nguyên chủ yếu của hemagglutinin (H_1, H_2 và H_3) và hai neuraminidaza (N_1, N_2). Trước đây các hemagglutinin được gọi tên là H_0 và H_{sw1}, ngày nay được xếp loại như là các biến thể của H_1. Một ví dụ về thay đổi kháng nguyên có liên quan cả với hemagglutinin và neuraminidaza xuất hiện trong 1957. Khi dưới typ chủ yếu của virus cúm A đổi từ H_1N_1 sang H_2N_2 và đưa lại một vụ đại dịch nghiêm trọng với 70.000 ca chết chỉ riêng ở Hoa Kỳ. Năm 1968 đã xuất hiện thay đổi kháng nguyên chỉ có liên quan đến hemagglutinin (H_2N_2 thành H_3N_2) và vụ đại dịch sau đó ít nghiêm trọng hơn vụ dịch của năm 1957. Như đã thấy trong bảng 79-1 các virus H_1N_1 lưu hành từ 1918 đến 1957 do đó những người sinh trước năm 1957 có thể hy vọng có một khả năng miễn dịch nào đó để chống lại các virus H_1N_1. Trong đa số các vụ bùng nổ virus cúm A, chỉ một dưới typ lưu hành ở một thời điểm. Song, từ 1977 cả 2 dưới typ A/H_1N_1 và A/H_3N_2 đã lưu hành đồng thời làm cho các đợt bùng nổ có các mức trầm trọng khác nhau. Trong một đôi vụ dịch các virus cúm B cũng lưu hành đồng thời với các virus cúm A.

Nguồn gốc của các chủng đại dịch còn chưa rõ. Do có các khác biệt rõ rệt giữa các cấu trúc nguyên phát của Hemagglutinin của các dưới typ khác nhau của virus cúm A (H_1, H_2 hay H_3) người ta cho rằng sự biến đổi kháng nguyên chủ yếu do biến dị tự nhiên của gen hemagglutinin. Do bộ gen của các virus cúm bị phân đoạn có thể gây nên sự sắp xếp cùng loại với tỉ lệ cao, đã có gợi ý cho rằng các chủng đại dịch có thể nổi lên do sắp xếp lại các gen giữa các virus cúm của người và của động vật. Virus cúm B không có kho dự trữ ở súc vật và không dễ xảy ra các biến đổi kháng nguyên lớn mặc dù các biến đổi nhỏ vẫn có.

Mặc dù các vụ dịch cung cấp cho ta chứng cớ bi thảm nhất về ảnh hưởng của cúm, song bệnh xuất hiện giữa các vụ đại dịch làm tỉ lệ tử vong và tỉ lệ mắc bệnh lớn hơn tuy trong thời gian dài hơn. Từ 1957, bệnh giữa các vụ đại dịch liên quan tới 10.000 hay hơn các "ca chết nhiều hơn". Ở Hoa Kỳ do 19 nguyên nhân làm cho tỉ lệ tử vong tích lũy trong thời gian đó lên tới 500.0000. Các virus cúm A lưu hành giữa các đại dịch chứng tỏ có các thay đổi nhỏ của kháng nguyên của kháng nguyên Hemagglutinin. Các biến đổi nhỏ của kháng nguyên có vẻ do các biến dị điểm có liên quan đến đoạn ARN mã hóa cho Hemagglutinin. Phân tích acid amin của các Hemagglutinin đã biến đổi chứng tỏ rằng các biến đổi trong một acid amin riêng lẻ có ít tác dụng đến các đặc tính kháng nguyên của Hemagglutinin. Các chủng có ý nghĩa dịch tễ, nghĩa là các chủng có tiềm năng gây các vụ dịch lan rộng, có các biến đổi acid amin ít nhất ở 2 của 4 vị trí kháng nguyên chủ yếu của phân tử HA. Do 2 điểm biến dị không có vẻ xuất hiện đồng thời, người ta cho rằng các biến đổi nhỏ của kháng nguyên là dọ các biến dị điểm xuất hiện liên tiếp trong khi virus lan truyền từ người này sang người khác. Các biến đổi kháng nguyên nhỏ đã xuất hiện gần như hàng năm từ 1977 với các virus A/H_1N_1 và từ 1968 với các virus A/H_3N_2.

Vụ dịch cúm A bắt đầu đột ngột, đạt đến đỉnh trong một thời gian 2-3 tuần, thường là kéo dài trong 2 đến 3 tháng, và thường rút đi hầu như cũng nhanh như khi bắt đầu. Chỉ định đầu tiên của hoạt tính cúm trong một cộng đồng là sự tăng cường số lượng trẻ em bị các bệnh hô hấp có sốt cần được chăm sóc y tế. Điều này kèm theo tăng các bệnh giống cúm ở người trưởng thành và có thể biểu hiện bằng

https://tieulun.hopto.org

tăng số lượng nhập viện của bệnh nhân viêm phế quản, suy tim xung huyết nặng lên và các bệnh phổi mạn tính nặng lên. Nghỉ việc và nghỉ học ở xí nghiệp và trường học tăng lên cũng xuất hiện vào thời gian này. Sự tăng cao số người chết do viêm phổi và cúm ("tỉ lệ chết nhiều hơn") là thường thấy muộn về sau trong vụ dịch. Tỉ lệ tấn công cao thay đổi từ vụ này đến vụ khác nhưng hầu hết thường là từ 10 đến 20% quần thể dân cư nói chung. Trong vụ đại dịch 1957, người ta đã thấy là tỉ lệ tấn công của cúm lâm sàng là vượt qúa 50% dân cư vùng đô thị và có thể có thêm 25% hay hơn những người bị nhiễm virus cúm A không có triệu chứng lâm sàng. Giữa các quần thể trong các cơ quan và các cơ sở không khép kín hoàn toàn, có một số lượng lớn những người nhạy cảm thì tỉ lệ tấn công còn thấy cao hơn.

Các vụ dịch cúm xuất hiện hầu hết trong các tháng mùa đông ở vùng Bắc và Nam bán cầu. Ít khi phát hiện được virus cúm A ở thời điểm ngoài các vụ bùng nổ cúm, mặc dù đôi khi thấy các kháng thể trong huyết thanh tăng cao cũng có xuất hiện ở các thời gian khác trong năm. Virus cúm A tồn tại ở đâu và như thế nào giữa các vụ dịch còn chưa biết rõ. Một giải thích có khả năng là các virus cúm A được duy trì trong các quần thể người trên thế giới là do lây truyền từ người nọ sang người kia và rằng một quần thể dân tập trung lớn có thể duy trì một mức độ lây truyền thấp giữa các vụ dịch.

Còn một cách lý giải khác là, những chủng của người có thể tồn tại trong các kho súc vật, nhưng chứng cớ thuyết phục để ủng hộ cho sự giải thích này là không có giá trị. Trong kỷ nguyên hiện đại này, các phương tiện giao thông nhanh chóng có thể tham gia vào sự lây truyền virus từ các vùng địa lý rộng lớn.

Các yếu tố gây ra sự khởi đầu và kết thúc các vụ bùng nổ cúm cũng chưa được hiểu biết hoàn toàn. Một yếu tố quyết định chủ yếu của sự lan rộng và tính trầm trọng của vụ dịch là mức độ miễn dịch có trong quần thể có nguy cơ. Khi một kiểu kháng nguyên virus cúm mới nổi lên mà kháng thể chống lại yếu hay không có trong cộng đồng thì các vụ bùng nổ rộng lớn có thể xuất hiện. Khi kháng thể không có trên thế giới, bệnh dịch có thể lan rộng khắp địa cầu gây thành đại dịch. Những làn sóng đại dịch như thế có thể xuất hiện trong vài năm, cho đến khi miễn dịch trong quần thể đó đạt đến một mức độ cao. Trong những năm tiếp sau đại dịch cúm, các biến đổi kháng nguyên nhỏ giữa các virus cúm gây ra các vụ bùng nổ với các mức trầm trọng khác nhau trong quần thể có các mức độ miễn dịch cao đối với các chủng đại dịch đã lưu hành trước đó. Tình thế đó tồn tại cho đến khi tính kháng nguyên mới của chủng đại dịch nổi lên. Mặt khác, các vụ bùng nổ cũng có thể kết thúc dù rằng có rất nhiều cá thể nhạy cảm tập trung trong quần thể. Đôi khi, sự trội lên của kiểu kháng nguyên khác đáng kể sẽ chỉ gây ra một đợt cúm khu trú. Vụ dịch cúm lớn nổ ra vào năm 1976 ở Hoa Kỳ có thể xem như một ví dụ của kiểu này, mặc dù vụ dịch chỉ đơn giản biểu hiện bằng lây virus cúm của lợn vào trong một quần thể đông dân mà không lan rộng vượt qúa nơi bị. Người ta cũng đã gợi ý rằng một vài virus ví dụ như các chủng mới lưu hành A/H_1N_1 có thể thực chất ít độc hơn và gây bệnh ít trầm trọng hơn, ngay cả ở các đối tượng chưa được mẫn cảm (miễn dịch), điều đó gợi ý rằng có các yếu tố khác chưa xác định rõ bên cạnh mức độ miễn dịch có trước giữ một vai trò trong dịch tễ học của cúm.

Virus cúm B gây các vụ bùng nổ thường là ít lan rộng hơn và phối hợp với bệnh ít trầm trọng hơn bệnh do virus cúm A. Hemagglutinin và Neuraminidaza của virus cúm B ít bị biến đổi và sự biến đổi ít trầm trọng hơn là sự biến đổi thấy với các virus cúm A, điều này có thể một phần dựa trên quan sát là bệnh ít trầm trọng hơn. Các vụ dịch cúm B thường thấy đa số trong các trường học và trại lính mặc dù các vụ dịch lẻ tẻ trong các viện-cơ quan trong đó có nhiều người lớn cũng đã được ghi nhận. Biến chứng nghiêm trọng nhất của virus cúm B là hội chứng Reye (xem dưới). Virus cúm C ít khi phối hợp với bệnh lý ở người, mặc dù sự nhiễm trùng với virus cúm C lan rộng.

Tỉ lệ bệnh và tử vong của các vụ dịch cúm vẫn là quan trọng. Tỉ lệ tử vong xuất hiện chủ yếu ở các cá thể với các bệnh lý có sẵn, được mô tả là những người có nguy cơ cao bị biến chứng của cúm. Số người lớn nằm viện điều trị vượt qúa mức với các điều kiện y tế là nguy cơ cao đã đạt đến con số 800 trên 100.000 trong các vụ dịch cúm mới. Các điều kiện nguy cơ cao là các bệnh lý tim mạn nguyên

https://tieulun.hopto.org

phát và phổi cũng như tuổi cao. Tỉ lệ tử vong tăng cao cũng quan sát được giữa các người có bệnh lý chuyển hóa mạn tính, thận mạn tính và một vài bệnh lý ức chế miễn dịch, mặc dù với mức độ ít hơn là giữa những người có bệnh lý tim phổi mạn tính. Ngoài tỉ lệ tử vong qúa cao, tỉ lệ bệnh cúm trong quần thể dân cư chung cũng trầm trọng. Đối với mỗi vụ dịch trong số 3 vụ dịch được đã nghiên cứu trong những năm 1960 thì người ta đánh giá rằng trị giá kinh tế trực tiếp và gián tiếp là từ 1,5 đến 3,5 tỉ đô la và rằng ngày nay, tiền tốn phí có thể còn lớn hơn nhiều.

SINH BỆNH HỌC. Hiện tượng đầu tiên trong cúm là nhiễm trùng biểu mô đường hô hấp với virus cúm do các chất tiết đường hô hấp của các cá thể bị nhiễm cúm cấp tính truyền cho. Có nhiều khả năng nhất là điều đó xuất hiện thông qua bắn khí từ ho, hắt hơi, tuy rằng tiếp xúc tay với tay, hay tiếp xúc khác giữa người hay ngay cả sự truyền do đồ dùng có thể xảy ra. Chứng cớ thực nghiệm gợi ý rằng sự nhiễm trùng do các hạt khí hít vào nhỏ (đường kính nhỏ hơn 10μm) có hiệu qủa hơn là nhiễm trùng do các giọt lớn hơn gây ra. Lúc đầu, nhiễm virus có liên quan đến các biểu mô tế bào trụ có tiêm mao nhưng nó cũng có thể liên quan với các tế bào khác của đường hô hấp, kể cả các phế bào, các tế bào tuyến nhầy, và các đại thực bào. Trong các tế bào nhiễm virus, sự sao chép virus xảy ra sau 4 đến 6 giờ, sau đó virus nhiễm được giải phóng để gây nhiễm sang tế bào bên cạnh hay tế bào ở gần. Hiện tượng này gây lan rộng nhiễm trùng từ một ổ ít tế bào đến ổ nhiều tế bào hô hấp hơn sau vài giờ. Trong nhiễm trùng thực nghiệm, thời kỳ ủ bệnh giao động từ 18 đến 72 giờ, tùy thuộc vào cỡ của mẫu virus truyền vào. Về mô bệnh học, các biến đổi thoái hóa có thể thấy trong các tế bào có lông mao bị nhiễm virus, kể cả sự tạo hạt, tạo hốc không bào, phù nề và nhân đông đặc. Các tế bào đội khi bị hoại tử và bong và trong một vài vùng trước đó là biểu mô trụ được thay thế bằng các liên bào dẹt và dị sản. Mức độ nặng của bệnh tương quan với số lượng virus giải phóng trong dịch tiết, gợi ý rằng bản thân mức độ sao chép virus có thể là một cơ chế quan trọng trong bệnh sinh của bệnh. Mặc dù thường xuyên có các dấu hiệu và triệu chứng toàn thân như sốt, đau đầu và đau cơ song virus cúm chỉ phát hiện hiếm hoi trong các vị trí ngoài phổi, gồm cả trong dòng máu, và cơ chế bệnh sinh của các triệu chứng hệ thống trong cúm vẫn còn chưa biết.

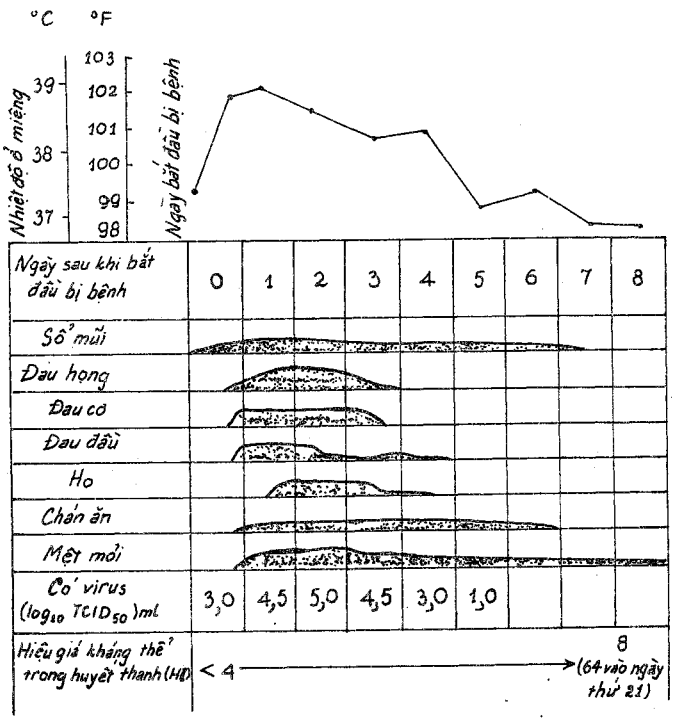
Đáp ứng của túc chủ với nhiễm cúm có liên quan đến một phức hợp có tác động lẫn nhau của kháng thể dịch thể, kháng thể tại chỗ, đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, inteferon, và các sức đề kháng khác của túc chủ. Các đáp ứng dịch thể của huyết thanh có thể đo được bằng một số kỹ thuật và có thể phát hiện được sau tuần thứ hai sau nhiễm virus cúm nguyên phát. Các kháng thể như thế có thể đo được bằng các kỹ thuật ức chế ngưng kết hồng cầu (HAI), cố định bổ thể (CF), trung hòa, ELISA (miễn dịch huỳnh quang gắn enzym) và kháng thể kháng neuraminidaza. Các kháng thể trực tiếp chống lại HA (Hemagglutinin) có thể là hóa chất trung gian quan trọng nhất của miễn dịch, và trong một vài công trình nghiên cứu, hiệu giá HAI là 40 hay lớn hơn là do phòng bệnh nhiễm trùng. Các kháng thể xuất tiết trong đường hô hấp chủ yếu là lớp IgA và cũng giữ vai trì chủ yếu trong phòng ngừa nhiễm trùng. Kháng thể trung hòa có hiệu giá 4 hay cao hơn, cũng liên quan với việc dự phòng. Một số đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, cả đáp ứng đặc hiệu và không đặc hiệu với kháng nguyên có thể phát hiện được sớm sau nhiễm trùng, tùy thuộc vào khả năng miễn dịch có trước của túc chủ. Các đáp ứng này bao gồm tăng sinh tế bào T, hoạt tính T độc tế bào và hoạt tính tế bào diệt tự nhiên. Các interferon đã phát hiện được trong dịch tiết đường hô hấp một thời gian ngắn sau khi bắt đầu virus tiết ra và tăng cao các hiệu giá interferon trùng hợp với giảm thấp sự phóng thích virus.

Các yếu tố đề kháng của túc chủ làm dừng sự phóng thích virus và sự giảm nhẹ bệnh chưa được xác định một cách đặc hiệu. Sự phóng thích virus thường dừng sau 2-5 ngày sau khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên, ở thời điểm mà các đáp ứng cùng kháng thể huyết thanh và kháng thể tại chỗ thường không phát hiện được bằng các kỹ thuật quy ước, mặc dù sự tăng cao kháng thể có thể xuất hiện sớm hơn, bằng cách dùng các kỹ thuật có tính nhậy cao, đặc biệt ở các cá thể có miễn dịch trước với virus. Người ta đã gợi ý rằng interferon, các đáp ứng miễn dịch tế bào hay các đáp ứng viêm không đặc hiệu có thể có vai trò quan trọng trong việc làm giảm nhẹ bệnh.

https://tieulun.hopto.org

CÁC BIỂU HIỆN. Hầu hết cúm thường được mô tả như là một bệnh đặc trưng với một đợt đột ngột xuất hiện các triệu chứng toàn thân như đau đầu, sốt, lạnh, đau cơ hay khó chịu, kèm với các dấu hiệu ở đường hô hấp, đặc biệt ho và viêm họng. Trong nhiều trường hợp, sự khởi phát rất đột ngột làm bệnh nhân có thể nhận biết chính xác thời gian khởi phát của bệnh. Một trường hợp điển hình của cúm xuất hiện tự nhiên trong hình 79-1. Song, một phổ rộng của các biểu hiện lâm sàng có thể xuất hiện. Các biểu hiện này có thể là từ các bệnh hô hấp nhẹ, không sốt giống với nhiễm lạnh chung, với khởi phát từ từ hay là đột ngột, đến các bệnh gây kiệt sức trầm trọng mà tương đối có ít các dấu hiệu và triệu chứng hô hấp. Trong đại đa số trường hợp khi đến khám thầy thuốc đều có sốt, và có thể giao động từ 38°C đến rất cao tới 41°C. Nhiệt độ tăng nhanh trong vòng 24 giờ đầu tiên bị bệnh và thường kèm theo hạ sốt từ từ trong 2-3 ngày mặc dù có ca sốt có thể kéo dài một tuần. Bệnh nhân có cảm giác sốt và rét run thực sự thì hiếm gặp. Đau đầu hoặc đau toàn bộ hay vùng trán thường là một than phiền đặc biệt. Đau cơ có thể có liên quan đến một vùng bất kỳ của cơ thể, nhưng thường gặp nhất là ở chân và vùng thắt lưng cùng. Đau khớp cũng có thể gặp. Các than phiền về hô hấp thường rõ hơn khi các triệu chứng toàn thân giảm nhẹ. Nhiều bệnh nhân than phiền viêm họng hay ho kéo dài một tuần hay hơn, và thường kèm với khó chịu ở vùng xương ức. Các dấu hiệu về mắt và các triệu chứng gồm đau khi vận động mắt, sợ ánh sáng và nóng mắt.

Các triệu chứng thực thể thường ít trong các trường hợp cúm không biến chứng ngay từ lúc đầu của bệnh, bệnh nhân bị bốc nóng, và da nóng và khô mặc dù sự toát mồ hôi và các đầu chi lốm đốm có vết, có thể xuất hiện đặc biệt ở các bệnh nhân già



Hình 79-1: *Đặc điểm lâm sàng của ca cúm A xuất hiện tự nhiên ở một người đàn ông bề ngoài khỏe mạnh 28 tuổi (của R.Dolin, Am.Fam. Phys. 14:74, 1976).*

https://tieulun.hopto.org

hơn. Khám họng thường gây ngạc nhiên vì không có gì đặc biệt tuy có thể có viêm họng nặng hay nhiễm trùng ở niêm mạc và xuất tiết sau mũi. Sưng các hạch cổ mức độ vừa có thể được chú ý đặc biệt ở những người trẻ hơn.

Khám lồng ngực đa số không tìm thấy dấu hiệu gì trong cúm không biến chứng, mặc dù có thông báo là ran ngáy, thở khò khè và các ran rải rác khắp phổi trong các vụ dịch khác nhau với tần suất khác nhau. Khó thở thực sự, thở nhanh, tím tái, các ran khắp phổi hay các dấu hiệu khẳng định cho hiện tượng có các biến chứng phổi. Các bệnh nhân bề ngoài có vẻ không có biến chứng nhưng có các suy giảm thông khí vừa phải và tăng khuếch tán khí qua màng phế nang, mao mạch, chứng tỏ rằng rối loạn phổi không thể hiện trên lâm sàng.

Trong cúm không biến chứng, bệnh cấp tính thường giảm sau 2-5 ngày và đa số bệnh nhân hồi phục nhiều sau 1 tuần. Song, ở rất ít trường hợp, các triệu chứng yếu mệt, hay mệt nhọc (mệt sau cúm) có thể kéo dài trong vài tuần, đặc biệt ở những người lớn tuổi không thể trở lại hoạt động hoàn toàn ngay tức khắc. Cơ sở của bệnh sinh của sự "mệt mỏi" đó còn chưa rõ, mặc dù các rối loạn chức năng hô hấp có thể kéo dài vài tuần sau các bệnh cúm không biến chứng.

BIẾN CHỨNG CỦA CÚM

Biến chứng phổ biến nhất của cúm là viêm phổi, có thể xuất hiện như viêm phổi nguyên phát do virus cúm, viêm phổi thứ phát do vi khuẩn hay viêm phổi hỗn hợp do virus và vi khuẩn. Viêm phổi nguyên phát do virus cúm ít gặp nhất nhưng nặng nhất trong số các biến chứng viêm phổi. Đó là một bệnh cúm cấp tính mà không thuyên giảm, tiến triển không hề lui với sốt kéo dài, khó thở và có thể có tím tái. Sự bài tiết đờm thường là ít nhưng có thể có máu và dấu hiệu thực thể sợ nước ít có trong bệnh. Trong các ca bệnh tiến triển nặng, có thể có nhiều ran rải rác khắp phổi và phim X quang phổi luôn luôn có thâm nhiễm kẽ lan rộng và (hay) có thể gặp hội chứng suy hô hấp cấp tính. Trong những trường hợp này các khí trong máu động mạch chứng tỏ có thiếu oxy nặng. Các mẫu nuôi cấy virus, đặc biệt nếu được lấy sớm trong bệnh lý thấy có hiệu giá cao của virus trong dịch tiết của đường hô hấp và trong nhu mô phổi. Xét nghiệm mô bệnh học những ca tử vong do viêm phổi do virus nguyên phát chứng tỏ có phản ứng viêm nặng nề và thâm nhiễm tế bào lympho, đại thực bào, đôi khi tương bào và một số bạch cầu trung tính. Còn nhận thấy có các cục máu đông-fibrin trong mao mạch phế nang kèm với hoại tử và xuất huyết. Các màng hyalin có bạch cầu ái toan cũng có thể tìm thấy dọc theo phế nang và các ống dẫn phế nang.

Viêm phổi nguyên phát do virus có khuynh hướng mắc ở những người có bệnh tim mạch, đặc biệt bị hẹp van hai lá nhưng cũng có thể thấy ở những người trẻ trưởng thành khỏe mạnh cũng như ở những người lớn tuổi hơn với các bệnh lý phổi mạn tính.

Trong một vài vụ dịch cúm (chủ yếu vào năm 1918 và 1957) mang thai kèm tăng nguy cơ bị bệnh viêm phổi do virus cúm nguyên phát.

Viêm phổi thứ phát do vi khuẩn là một biến chứng trong đó nhiễm vi khuẩn phát triển sau cúm cấp tính. Sau khi cúm cấp tính đỡ được 2-3 ngày thì xuất hiện trở lại sốt, kèm với các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của viêm phổi do vi khuẩn. Các triệu chứng này gồm có ho, tiết đờm mủ, và các dấu hiệu thực thể và X quang. Vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất trong bệnh này là streptococcus pneumoniae, tụ cầu vàng và Haemophillus influenzae, đó là các vi khuẩn cư trú trong vòm họng và gây nhiễm trùng khi có các biến đổi về sức đề kháng của phế quản phổi. Nguyên nhân có thể xác định được bằng cách nhuộm gram và cấy một mẫu đờm. Viêm phổi thứ phát do vi khuẩn hay gặp nhất ở những người có nguy cơ cao với bệnh phổi và tim mạn tính và ở người lớn tuổi. Các bệnh nhân bị viêm phổi do vi khuẩn thứ phát thường đáp ứng ngay với điều trị bằng kháng sinh khi nhập viện.

Biến chứng viêm phổi phổ biến nhất xuất hiện trong vụ dịch cúm là viêm phổi hỗn hợp do virus và vi khuẩn. Tiến triển lâm sàng của biến chứng này có các đặc điểm của cả viêm phổi nguyên và thứ phát. Tình trạng bệnh nhân có thể giảm dần dần sau đợt cấp tính hay có thể có lui bệnh tạm thời rồi lại xấu đi với các biểu hiện lâm sàng đặc trưng của viêm phổi do vi khuẩn. Cấy đờm có thể thấy cả virus cúm A và một trong các vi khuẩn gây bệnh đã mô tả ở trên. Các nốt thâm nhiễm hay các vùng đậm đặc có

https://tieulun.hopto.org

thể thấy trong khám thực thể và trên phim X quang lồng ngực. Các bệnh nhân bị viêm phổi hỗn hợp virus và vi khuẩn thường có các tổn thương ít lan rộng hơn ở phổi so với bệnh nhân bị viêm phổi do virus nguyên phát và các nhiễm trùng do vi khuẩn của họ có thể đáp ứng với kháng sinh thích hợp. Các viêm phổi phối hợp do virus và vi khuẩn xuất hiện chủ yếu ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch và bệnh phổi mạn tính.

Ngoài các biến chứng ở phổi của cúm, một số biến chứng ngoài phổi có thể xuất hiện. Hội chứng Rye là một biến chứng nghiêm trọng của virus cúm B, và ở một mức độ ít hơn do nhiễm virus cúm A cũng như của nhiễm virus varicella-zoster, xuất hiện ở trẻ em, phổ biến nhất là vào giai đoạn giữa 2 tuổi và 1 tuổi và xảy ra vài ngày sau một bệnh do virus mà không được chú ý. Hội chứng Rye nổi bật bằng một đợt nôn trong 1-2 ngày, sau đó xuất hiện các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương. Phổ biến nhất là các rối loạn trạng thái tâm thần, từ mức ngủ lì bì đến mức hôn mê, và có thể bao gồm cả mê sảng và động kinh. Gan có thể to, kèm với tăng cao SGOT,SGPT và LDH. Bilirubin chỉ tăng vừa nên trẻ không vàng da nhưng amoniac trong máu tăng cao ở hầu hết mọi bệnh nhân. Có thể có giảm đường huyết đặc biệt sau nhiễm virus varicella-zoster hay sau các bệnh nhiễm virus đường tiêu hóa. Trẻ em thường không sốt và chọc tủy sống thấy có tăng áp lực tủy sống, dịch não tủy hoàn toàn bình thường chứng tỏ rằng có một bệnh lý não nhiều hơn là não-màng não. Tỉ lệ tử vong của hội chứng này do mất ý thức khi vào viện và tử vong giảm từ hơn 40% xuống còn xấp xỉ 10% nếu hội chứng được phát hiện sớm ngay từ đầu, nhờ can thiệp để xử lý phù não và giảm đường huyết. Biến đổi bệnh học chứng minh rằng có ít biến đổi viêm trong gan hay trong hệ thần kinh trung ương. Sinh thiết gan cho thấy có thâm nhiễm mỡ lan rộng trong các tế bào gan, và phù, đa hình trong ti lạp thể. Phù não và các biến đổi do thiếu oxy trong nơron thần kinh là các biến đổi bệnh lý chỉ phát hiện được trong hệ thần kinh trung ương. Cơ chế bệnh sinh của hội chứng Rye còn chưa biết, nhưng gần như không bao giờ tìm được virus trong gan và não bị tổn thương. Một số phối hợp dịch tễ học với điều trị aspirin cho nhiễm virus trong tiền sử cũng đã thấy, và tần suất của hội chứng Rye giảm rõ rệt nếu được sử dụng aspirin rộng rãi cho trẻ em bị nhiễm virus cấp tính đường hô hấp.

Viêm cơ, globulin-niệu kịch phát và myoglobin-niệu cũng đã được thông báo là các biến chứng có thể gặp của nhiễm virus cúm. Đau cơ là đặc biệt phổ biến trong cúm, nhưng viêm cơ thực sự thì hiếm gặp. Các bệnh nhân bị viêm cơ cấp tính có các cơ tổn thương mềm và nhạy cảm đau, phổ biến nhất là ở hai chân, và không thể chịu nổi ngay cả khi chạm phải khăn trải giường. Trong các ca nặng nhất, có phù cơ thực sự. Creatin phosphakinaza tăng cao rõ trong huyết thanh và cả aldolaza và một bệnh nhân đã bị suy thận do đái ra myoglobin. Cơ chế bệnh sinh của viêm cơ phối hợp cúm cũng chưa rõ, mặc dù đã có thông báo về sự có mặt của virus cúm trong các cơ bị tổn thương.

Viêm cơ tim và viêm màng tim phối hợp với nhiễm virus cúm đã được thông báo trong vụ đại dịch từ 1918-1919, dựa chủ yếu trên các kết qủa xét nghiệm mô bệnh học và đã được lưu trữ từ thời đó. Các biến đổi điện tim (ECG) trong cúm cấp tính thường gặp trong các bệnh nhân có bệnh tim nhưng những biến đổi này thường nhất là được quy cho sự trầm trọng lên của bệnh tim có sẵn hơn là do tổn thương trực tiếp của cơ tim bởi virus cúm.

Bệnh hệ thần kinh trung ương cũng đã được thông báo có trong cúm, kể cả viêm não, viêm tủy sống ngang và hội chứng Guillain-Barré. Mối liên quan bệnh nguyên của virus cúm với bệnh lý hệ thần kinh trung ương vẫn còn chưa xác định được.

Bên cạnh các biến chứng có liên quan với các hệ thống cơ quan đặc hiệu đã mô tả ở trên, mỗi đợt bùng nổ cúm bao gồm một số người lớn tuổi và các cá thể có nguy cơ cao khác bị cúm, và sau đó là kéo theo sự tồi tệ dần của các bệnh có sẵn ở tim mạch, phổi, thận, đôi khi dẫn đến các rối loạn không hồi phục và chết. Các tử vong này tham gia trong tổng số người chết trội lên phối hợp với dịch cúm A.

CÁC KẾT QỦA XÉT NGHIỆM LABÔ. Chẩn đoán labô được tiến hành trong bệnh cấp tính bằng cách phân lập virus từ các ngoáy họng, dịch rửa vòm họng hay đờm. Virus thường phân lập được trong tổ chức nuôi cấy hay ít thấy hơn trong buồng ối của phôi gà sau cấy 48-72 giờ. Các kháng nguyên virus có thể phát hiện sớm hơn một ít bằng cách dùng các kỹ

https://tieulun.hopto.org

thuật miễn dịch để chẩn đoán trong mẫu nuôi cấy tổ chức hay trực tiếp từ các tế bào vòm họng bong ra thu được bằng cách rửa, mặc dù kỹ thuật này ít nhạy hơn là kỹ thuật phân lập virus trong mô nuôi cấy. Typ virus cúm (A hay B) có thể được nhận dạng hoặc bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang hay ức chế ngưng kết hồng cầu sử dụng các kháng huyết thanh đặc hiệu cho dưới typ và dưới typ hemagglutinin của virus cúm A (H_1, H_2 hay H_3) có thể được nhận dạng bằng ức chế ngưng kết hồng cầu khi dùng các kháng huyết thanh đặc hiệu dưới typ. Các phương pháp huyết thanh học để chẩn đoán đòi hỏi sự so sánh hiệu giá kháng thể trong huyết thanh thu được trong giai đoạn bệnh cấp với huyết thanh thu được ở 10-14 ngày sau khi bệnh khởi phát và chủ yếu có ích lợi trong hồi cứu. Bốn lần hay cao hơn khi phát hiện bằng ức chế ngưng kết hồng cầu, cố định bổ thể, hay tăng cao có ý nghĩa với kỹ thuật ELISA (miễn dịch enzym) để chẩn đoán bệnh nhiễm trùng cấp tính. Các test cố định bổ thể thường là ít nhạy hơn các kỹ thuật huyết thanh khác nhưng do chúng phát hiện được các kháng nguyên đặc hiệu typ, chúng có thể đặc biệt có ích lợi khi các hóa chất đặc hiệu dưới typ là không thể tin cậy được.

Các test labô còn lại khác thường là không giúp ích được trong việc chẩn đoán đặc hiệu nhiễm virus cúm. Số lượng bạch cầu thay đổi, thường là thấp trong giai đoạn sớm của bệnh, về sau bình thường hay hơi tăng nhẹ. Giảm bạch cầu nặng đã được mô tả trong các nhiễm virus hay vi khuẩn quá mạnh, trong lúc tăng bạch cầu với số lượng lớn hơn 15.000 trên một microlit có thể làm tăng sự nghi ngờ có một bội nhiễm vi khuẩn thứ phát.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Chỉ dựa trên cơ sở lâm sàng một trường hợp cụ thể của cúm có thể khó phân biệt với một bệnh hô hấp cấp tính do một số virus đường hô hấp hay do Mycoplasma pneumoniae. Viêm phổi nặng do liên cầu hay viêm phổi sớm do vi khuẩn có thể giống với cúm cấp tính, mặc dù viêm phổi do vi khuẩn thường không tiến triển tự giới hạn. Sự có đờm mủ và vi khuẩn gây bệnh có thể được phát hiện bằng nhuộm gram là một đặc điểm quan trọng cho chẩn đoán trong viêm phổi do vi khuẩn. Sự kiện là cúm xuất hiện trong các vụ bùng nổ đặc trưng trong các tháng mùa đông có thể giúp cho việc chẩn đoán lâm sàng. Khi các nhà lãnh đạo y tế địa phương chứng tỏ rằng bệnh cúm xảy ra trong cộng đồng, nguyên nhân của một bệnh hô hấp cấp tính có sốt có thể do cúm với độ chắc chắn cao, đặc biệt nếu có các đặc điểm điển hình của đợt khởi phát đột ngột và có các triệu chứng toàn thân.

ĐIỀU TRỊ. Trong các ca cúm không có biến chứng, điều trị triệu chứng cho đau đầu, đau cơ và sốt có thể được xem xét bằng cách dùng acetaminophen hay salicylat nhưng nên tránh dùng salycylat cho ở trẻ em dưới 18 tuổi vì có khả năng phối hợp salicylat với hội chứng Rye. Vì rằng ho tự nó sẽ hạn chế, điều trị bằng các thuốc ức chế ho thường không được chỉ định, mặc dù các phức hợp có chứa codein có thể được dùng nếu ho làm khó chịu quá mức. Nên khuyên bệnh nhân nằm nghỉ và duy trì bổ sung nước trong bệnh cấp tính, và chỉ nên hoạt động hoàn toàn bình thường dần dần sau khi bệnh đã giảm, đặc biệt nếu bệnh trầm trọng. Điều trị chống virus đặc hiệu độc nhất có giá trị với cúm là amantadine. Amantadine chỉ có tác dụng chống virus cúm A và đã được bằng sáng chế cho phòng và chữa các bệnh nhiễm virus cúm A ở Hoa Kỳ. Nếu bắt đầu dùng trong vòng 48 giờ từ khi bệnh khởi phát, amantadine làm giảm 50% thời gian kéo dài các triệu chứng toàn thân và hô hấp của cúm và qua nghiên cứu thấy tác dụng còn tốt hơn của aspirin. Khoảng 5-10% người dùng amantadine có các tác dụng phụ nhẹ ở hệ thần kinh trung ương, gồm hốt hoảng vô cớ, lo lắng, mất ngủ hay khó tập trung tư tưởng. Các tác dụng phụ đột ngột hết khi ngừng thuốc. Liều amantadine cho người trưởng thành là 200 mg/ngày, dùng trong 3 đến 5 ngày hay cho đến khi bệnh giảm 48 giờ. Do amantadine được đào thải ở thận gần như hoàn toàn cho nên cần giảm liều khi có suy thận. Rimantadine, một loại thuốc thực nghiệm rất giống với amantadine, có vẻ có tác dụng bằng amantadine và phối hợp hai thuốc thì ít tác dụng phụ ở hệ thần kinh trung ương hơn là dùng riêng amantadine. Ribavirin, một nucleosid tương tự về hoạt tính chống một số yếu tố virus, đã được thông báo là có hiệu qủa chống cả nhiễm virus cúm A và B khi dùng bằng đường khí dung, tuy nhiên tương đối không có hiệu qủa khi dùng đường uống.

https://tieulun.hopto.org

Các nghiên cứu chứng minh hiệu qủa điều trị của các phức hợp chống virus dùng trong cúm đã được thực hiện chủ yếu trên các bệnh không có biến chứng ở người trưởng thành trẻ tuổi, và còn chưa biết các phức hợp đó có hiệu qủa hay không trong điều trị các biến chứng như viêm phổi do cúm. Điều trị viêm phổi do cúm nguyên phát là trực tiếp bằng cách duy trì thở oxy và thích hợp nhất là xử lý trong đơn vị điều trị tích cực kết hợp với bổ sung hô hấp và huyết động khi cần thiết. Khi xảy ra hội chứng suy hô hấp cấp tính, cần truyền dịch cẩn thận bằng cách kiểm tra các khí trong máu và chức năng huyết động. Nên dự trữ các thuốc chống vi khuẩn để điều trị các biến chứng do vi khuẩn của cúm cấp tính như viêm phổi do vi khuẩn. Sự lựa chọn kháng sinh dựa vào kết qủa nhuộm gram hay kết qủa nuôi cấy vi khuẩn từ đường hô hấp như đờm hay dịch hút phế quản. Nếu không rõ nguyên nhân của viêm phổi do vi khuẩn khi xét nghiệm dịch tiết đường hô hấp, thì nên chọn các kháng sinh theo kinh nghiệm là các kháng sinh có hiệu qủa chống các vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất trong bệnh này, chủ yếu là S.pneumonia, S.aureus, và H. influenzae.

PHÒNG BỆNH. Biện pháp chủ yếu trong y tế cộng đồng để đề phòng bệnh cúm là dùng vaccin virus cúm đã bất hoạt. Các vaccin này chiết xuất từ các virus cúm A và B là các virus đã lưu hành trong mùa cúm trước. Nếu vaccin và các virus hiện đang lưu hành có liên quan chặt chẽ, thì vaccin đó có thể hy vọng phòng ngừa được 50-80% cúm. Các vaccin hiện nay có giá trị đã được tinh chế cao và có ít phản ứng kèm theo. Có đến 5% cá thể sẽ bị sốt nhẹ và các triệu chứng toàn thân mức độ vừa sau tiêm chủng vaccin 8-24 giờ và ở 1/3 số trường hợp có thể bị đỏ ở vị trí tiêm chủng. Do vaccin được sản xuất trong trứng, các cá thể có qúa mẫn thực sự với các sản phẩm của trứng thì nên giải mẫn cảm hay là không nên được tiêm chủng. Mặc dù vaccin cúm của lợn năm 1976 hình như có phối hợp với sự tăng tần suất của hội chứng Guillani-Barré, các vaccin cúm sử dụng từ 1976 đã không kèm với hội chứng Guillani-Barré. Các vaccin cúm A giảm độc ("đã thích nghi trong lạnh") cũng đã được phát triển và tỏ ra hứa hẹn trong các công trình nghiên cứu đang tiến hành ở người trưởng thành và ở trẻ em. Các vaccin như vậy được đưa vào đường mũi và kích thích sự sản xuất kháng thể tại chỗ có hiệu qủa hơn là các vaccin bất hoạt qui ước. Cơ quan y tế cộng đồng ở Hoa Kỳ đã khuyến cáo là tiêm chủng phòng cúm cho mọi đối tượng trên 6 tháng tuổi có nguy cơ cao bị biến chứng của cúm, gồm những người có bệnh tim mạch, bệnh phổi mạn tính (kể cả hen) và những người ở lâu dài trong các nhà điều dưỡng và các nhà nuôi dưỡng kéo dài. Nhóm khác được khuyến cáo nên dùng vaccin gồm có những người khỏe mạnh trên 65 tuổi và cần được chăm sóc y tế đều đặn do bị đái tháo đường, bệnh thận, bệnh huyết sắc tố hay ức chế miễn dịch. Những người chăm sóc các bệnh nhân có nguy cơ cao hay thường hay tiếp xúc với các bệnh nhân như thế cũng nên tiêm vaccin để giảm sự lan truyền nhiễm trùng.

Do các vaccin có bán trên thị trường đều đã bất hoạt nên có thể dùng an toàn cho các bệnh nhân có rối loạn miễn dịch. Tiêm chủng vaccin cúm không làm nặng thêm các bệnh thần kinh mạn tính như xơ cứng rải rác. Nên tiêm chủng sớm trong mùa thu trước khi vụ dịch cúm xuất hiện, và nên tiêm định kỳ hàng năm để duy trì miễn dịch chống các chủng virus cúm đang lưu hành nhiều nhất.

Amantadine và rimantadine đã được chứng minh là có hiệu qủa trong phòng ngừa virus cúm A. Các công trình nghiên cứu đã chứng minh là 70 đến 100% các thuốc này có hiệu qủa phòng bệnh phối hợp với nhiễm virus cúm A. Dùng amantadine hay rimantadine đối với những người có nguy cơ cao không được tiêm chủng vaccin cúm hay khi các vaccin đã được tiêm chủng tương đối không có tác dụng do các biến đổi kháng nguyên trong virus đang lưu hành. Nếu tiêm chủng được tiến hành trong vụ dịch, có thể tiêm đồng thời amantadine với vaccin bất hoạt vì nó không gây rối loạn đáp ứng miễn dịch với vaccin. Có bằng chứng về tác dụng phòng ngừa của amantadine và vaccin bổ sung cho nhau. Amantadine cũng đã được dùng để kiểm soát các vụ dịch cúm A trong bệnh viện. Để phòng bệnh, amantadine hay rimantadine nên chỉ định amantadine hay rimantadine với mục đích dự phòng khi phát hiện được cúm A có hoạt tính cao và nên dùng hàng ngày trong thời kỳ có dịch. Liều thường dùng là 200 mg/ngày đối với người trưởng thành. Nên giảm liều Amantadine đối với bệnh nhân có suy thận và đối với người lớn tuổi.

https://tieulun.hopto.org

80. VIÊM DẠ DÀY-RUỘT DO VIRUS

MỞ ĐẦU. Ở các nước kém phát triển, tiêu chảy và nhiễm trùng cấp tính là một nguyên nhân chủ đạo của bệnh lý của tất cả các lứa tuổi và của tử vong ở trẻ nhỏ và trẻ em. Ở các nước phát triển, ỉa chảy cấp tính là một nguyên nhân quan trọng của bệnh lý đối với cả trẻ em và người trưởng thành. Hai nhóm virus là rotavirus và virus Norwalk - cũng như một số các vi khuẩn gây bệnh đã nổi lên như các yếu tố bệnh nguyên quan trọng gây viêm dạ dày-ruột.

Các rotavirus là các yếu tố gây bệnh chủ yếu của trẻ nhỏ. Virus Norwalk và các virus tròn nhỏ chủ yếu ảnh hưởng đến trẻ em lớn hơn và người trưởng thành.

ROTAVIRUS.Phân loại và mô tả đặc điểm. Các rotavirus là các thành viên của gia đình Reoviridae. Hạt rotavirus gồm một lớp vỏ 20 mặt hai lớp 70-nm, bọc quanh một bộ gen gồm 11 đoạn chuỗi kép ARN.Virus này có hai protein bề mặt mà cả hai có liên quan với sự trung hòa virus. Do các rotavirus có một bộ gen phân đoạn, chúng có khả năng chịu sự sắp xếp lại gen với tần suất rất cao. Vai trò của sự sắp xếp gen trong việc sinh ra tính đa dạng kháng nguyên của rotavirus còn chưa rõ. Ở người, nhiễm rotavirus được đặc trưng bằng tái sinh đã được khu trú độc quyền trong các liên bào nhỏ ở ruột.

Dịch tễ học. Nhiễm rotavirus xuất hiện khắp thế giới. Đến 3 tuổi, gần như mỗi một cá thể đã bị nhiễm rotavirus ít nhất 1 lần. Ở những vùng khí hậu ôn hòa, nhiễm rotavirus là theo mùa, xuất hiện vào các tháng đông lạnh nhiều hơn. Ở các vùng nhiệt đới, nhiễm rotavirus có xu hướng xuất hiện suốt năm, với đôi lần tăng lên về tần suất trong mùa mưa lạnh nhiều. Các rotavirus là nguyên nhân quan trọng duy nhất gây ỉa chảy mất nước nghiêm trọng ở trẻ nhỏ và trẻ dưới 3 tuổi ở cả các nước đã và đang phát triển, và chiếm quãng 30-50% các ca ỉa chảy cần nằm viện hay phải bồi phụ nước cấp cứu. Mặc dù các rotavirus chủ yếu gây bệnh ở trẻ nhỏ song thường gây ỉa chảy ở người trưởng thành, đặc biệt ở các thành viên trong gia đình trẻ nhỏ bị nhiễm bệnh, người già và những người bị suy giảm miễn dịch. Chúng chiếm đến 25% ỉa chảy ở người đi du lịch. Các rotavirus cũng có thể gây ra một số ca đi lỏng cấp và mạn ở bệnh nhân AIDS. Sự nhiễm trùng không có triệu chứng lâm sàng hay các bệnh dạ dày ruột nhẹ không cần phải nằm viện chủ yếu do nhiễm rotavirus. Các nhiễm trùng ẩn đã được lưu trữ ở trẻ sơ sinh, các nhiễm trùng này đã chứng tỏ là có bảo vệ chống lại các viêm dạ dày ruột nặng do rotavirus cho đến 3 tuổi. Ít nhất có 5 typ huyết thanh của rotavirus ở người đã được mô tả. Mối liên quan của tỉ lệ rotavirus ở người đã được mô tả. Mối liên quan của tỉ lệ nhiễm trùng với các typ huyết thanh này với trạng thái miễn dịch của túc chủ còn chưa rõ ràng. Một số lớn của các vật có vú khác và các loài chim có thể bị nhiễm rotavirus, nhưng các chủng rotavirus ở súc vật này không gây bệnh ở người dưới các điều kiện tự nhiên. Các rotavirus được giải phóng ra với một số lượng rất lớn (cho đến 10^{10} hạt trên 1 gam phân) trong phân; người ta cho rằng lây truyền bằng đường phân-miệng.

Sinh lý bệnh học. Rotavirus gây nhiễm và giết các tế bào có nhung mao trưởng thành ở ruột non. Các liên bào trưởng thành được thay thế bằng các tế bào hấp thu non không thể hấp thu hydratcacbon hay các chất nuôi dưỡng khác có hiệu qủa. Nhiễm rotavirus gây đi lỏng thẩm thấu do kém hấp thu chất dinh dưỡng. Các biến đổi CAMP nội bào hay GMP là không có liên quan đến nguyên nhân ỉa chảy do rotavirus.

Biểu hiện. Bao gồm từ mức độ nhiễm trùng ẩn, ỉa chảy nhẹ, đến mức bệnh nghiêm trọng, đôi khi gây chết. Đa số thông tin về các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm rotavirus xuất phát từ các nghiên cứu trẻ nhỏ nằm bệnh viện. Đợt toàn phát của bệnh thường là đột ngột. Nôn mửa kèm theo ỉa chảy xuất hiện ở 80% trẻ em bị nhiễm. Quãng 1/3 trẻ em nằm viện sẽ bị sốt trên $39^{o}C$ ($102,2^{o}F$). Các triệu chứng dạ dày ruột thường kéo dài 2-6 ngày. Phân thường có nhầy nhưng bạch cầu và hồng cầu chỉ có trong dưới 15% số ca. Nhiễm rotavirus thường xuất hiện kết hợp với các triệu chứng của đường hô hấp nhưng có ít chứng cớ chứng tỏ rằng rotavirus tái sinh ở đường

https://tieulun.hopto.org

hô hấp. Nhiễm rotavirus đã được theo rõi kết hợp với rất nhiều các hội chứng lâm sàng khác, bao gồm hội chứng chết đột ngột ở trẻ em, hội chứng Reye, viêm não, viêm màng não vô khuẩn, viêm phổi, ngoại ban, hội chứng Kawasaki, viêm ruột-đại tràng hoại tử, viêm dạ dày-ruột non (có thể kèm theo xuất huyết), lồng ruột, ban Henoch-Schönlein, hội chứng tan máu tăng urê máu, đông máu lan tỏa nội mạch và bệnh Crohn. Mối liên quan nguyên nhân giữa các hội chứng lâm sàng này và nhiễm rotavirus có lẽ là cùng trùng hợp hơn là nguyên nhân. Nhiễm rotavirus có thể đặc biệt nặng, thậm chí gây chết ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch.

Miễn dịch lâm sàng. Miễn dịch tương đối với bệnh rotavirus thu được sau nhiễm trùng sớm ở trẻ em. Miễn dịch không hoàn toàn và người trưởng thành với các nồng độ kháng thể có thể nhiễm trùng có triệu chứng. Miễn dịch tại chỗ có vẻ là yếu tố quyết định.

Chẩn đoán. Do rotavirus được thải theo phân với lượng lớn, nên tương đối dễ phát hiện. Một số test miễn dịch đặc hiệu có giá trị phát hiện kháng nguyên rotavirus trong mẫu phân. Mẫu dò APN để chẩn đoán có vẻ nhạy và đặc hiệu. Không có các dấu hiệu hay triệu chứng đặc trưng của bệnh của nhiễm rotavirus, song nhiễm rotavirus thường phối hợp với mất nước nặng hơn là các vi khuẩn hay virus khác gây bệnh ở ruột.

Điều trị và phòng bệnh. Mặc dù hiện tượng ỉa chảy do rotavirus là do dung giải và chết biểu mô ruột, nhưng điều thích hợp chỉ bằng trị liệu uống bù nước. Chỉ ít trường hợp cần bù nước bằng tiêm tĩnh mạch. Vì nhiễm rotavirus vẫn còn có ở các nước phát triển là nơi có phương tiện y tế tiến bộ và nước sạch rộng khắp mọi nơi nên có lẽ không thể dự phòng nhiễm virus chỉ đơn thuần bằng các biện pháp vệ sinh. Sự tiến bộ về một số vaccin sống giảm độc gợi ý rằng có thể dự phòng bằng tiêm chủng vaccin trong tương lai.

VIRUS NORWALK, VÀ VIRUS TRÒN NHỎ TƯƠNG TỰ. Phân loại và nhận dạng đặc trưng. Một số hạt tròn 27-32 nm, một số với siêu cấu trúc xác định đã được nhận dạng trong phân của nhiều cá thể bị viêm dạ dày-ruột non cấp không phải do vi khuẩn. Các yếu tố này đã không được xếp loại rõ ràng vì chúng giải phóng ra theo phân với các lượng bé và chỉ trong ít ngày và không thích nghi với nuôi cấy tế bào hay với các mô hình trên súc vật. Virus Norwalk là thành viên của nhóm yếu tố này đã được nghiên cứu nhiều nhất và nhận dạng tốt nhất, còn có các virus khác về mặt huyết thanh học như yếu tố Hawaii, yếu tố Núi Tuyết, yếu tố W-Ditchling, và một số yếu tố đã được mô tả như là virus giống astrovirus hay calicivirus. Virus Norwalk và virus núi tuyết hình như có 1 protein cấu trúc giống của calicivirus điển hình và hình như là đa số các yếu tố gây viêm dạ dày ruột cỡ 27 nm này được chứng minh là các virus có nhiều chuỗi ARN.

Dịch tễ học. Nhiễm virus Norwalk xuất hiện quanh năm và là phổ biến 58-70% số người trưởng thành cả ở các nước đã và đang phát triển có kháng thể chống lại virus này. Kháng thể thu được ở từ nhỏ tuổi ở các nước đang phát triển hơn so với tuổi của trẻ em ở các vùng đã phát triển, phù hợp với dự đoán rằng virus Norwalk lan rộng theo đường phân-miệng. Ở các nước phát triển, virus là nguyên nhân của gần 1/3 số viêm dạ dày ruột thành dịch không do vi khuẩn. Virus Norwalk là thủ phạm gây nhiều vụ dịch do thức ăn gây ra, và các phương tiện truyền bệnh gồm có sò huyết, xà lách xanh và kem sô cô la. Virus là nguyên nhân phổ biến của các vụ dịch viêm dạ dày ruột do nước gây ra và đã được chứng minh là yếu tố nguyên nhân trong các bệnh xá, tàu biển và các vụ dịch ở các cơ quan (trại hè và trường học).

Ở các nước đang phát triển, vai trò của nhiễm virus Norwalk là nguyên nhân gây ỉa chảy chưa được nghiên cứu đầy đủ; các nghiên cứu sơ bộ chứng tỏ là virus Norwalk có thể gây ỉa chảy nhẹ ở trẻ em nhỏ, nhưng có vẻ không gây bệnh nặng ở trẻ em bé trong các nước phát triển hay đang phát triển. Các virus tròn nhỏ gây viêm dạ dày ruột khác về huyết thanh học cần phải được nghiên cứu chi tiết hơn để phân biệt với nhiễm virus Norwalk. Hình như là các astrovirus và calicivirus điển hình ở người là các yếu tố gây bệnh chủ yếu của trẻ em nhỏ hơn là người trưởng thành.

Sinh lý bệnh học. Do nhiễm virus Norwalk hay Hawaii, cấu trúc của ruột non đoạn bị tổn thương

https://tieulun.hopto.org

làm nhung mao ngắn lại, qúa sản các khe và thâm nhiễm bạch cầu đa nhân và đơn nhân ở tấm trong. Các biến đổi không quan sát được ở dạ dày và đại tràng. Các tế bào trong đó có sự nhân lên của virus chưa được nhận dạng. Các tổn thương mô bệnh học kèm với phân mỡ nhẹ, rối loạn hấp thu cacbohydrat và giảm nồng độ các men tiêu hóa ở một số bờ bàn chải. Các biến đổi trong hoạt tính adenylatecyclaza chưa được quan sát.

Các biểu hiện. Bệnh Norwalk có thời kỳ ủ bệnh 18-72 giờ. Bệnh được đặc trưng bằng cơn buồn nôn và có thắt ở bụng kèm theo nôn và ỉa chảy. Nôn xuất hiện thường xuyên hơn ở trẻ em so với người lớn. Sốt nhẹ (trên $37^{o}5C$-$99,5^{o}F$) thấy ở 1/2 số người bị nhiễm. Đau đầu, đau cơ và đau bụng là phổ biến. Số lượng bạch cầu bình thường, ít gặp tăng bạch cầu với giảm lympho bào tương đối. Các hồng cầu và bạch cầu không thấy trong phân. Bệnh thường nhẹ và tự hết, thường kéo dài 24-48 giờ.

Miễn dịch lâm sàng. Đối với đa số người có đề kháng trong thời gian dài (2 năm hay hơn) với nhiễm virus Norwalk trong những người tình nguyện, nhưng có mối liên quan nghịch giữa nồng độ kháng thể chống virus Norwalk và tính nhạy cảm với bệnh. Các nồng độ kháng thể chống virus Norwalk thấp trong huyết thanh và ruột được phối hợp với sức đề kháng lâm sàng với bệnh. Do đó có vẻ là, các cơ chế miễn dịch không phải là các yếu tố chủ yếu quyết định việc bảo vệ khỏi bị nhiễm virus Norwalk.

Chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh. Các test miễn dịch phóng xạ (RIA) và miễn dịch huỳnh quang gắn men (ELISA) đã phát hiện rirus Norwalk và một vài yếu tố gây viêm dạ dày ruột 27-30 nm. Các test này còn chưa bán trên thị trường. Bệnh Norwalk là bệnh cấp tính và tự khỏi, thường không cần điều trị. Trong các ca hiếm thấy gây nôn và ỉa chảy nghiêm trọng cần bồi phụ nước bằng đường uống hay tiêm tĩnh mạch. Do miễn dịch trong thời gian dài với bệnh Norwalk thường không kèm theo sự nhiễm trùng tự nhiên nên có lẽ không cần vaccin.

CÁC YẾU TỐ VIRUS GÂY BỆNH ĐƯỜNG RUỘT HỖN HỢP. Các adenovirus ở ruột là nguyên nhân phụ gây ỉa chảy (10%) ở trẻ nhỏ và trẻ em. Các virus này khác với các chủng adenovirus khác trong một số các cách, kể cả typ huyết thanh trung hòa, kiểu của endonucleaza hạn chế, và khả năng mọc trong môi trường nuôi cấy. Vai trò của bệnh đường ruột do adenovirus ở người lớn ở các nước kém phát triển còn chưa rõ. Một vài chủng rotavirus khác nhau về kháng nguyên ngày nay được gọi là các "rotavirus không điển hình" hay nhóm rotavirus B và C đã được nhận dạng như là nguyên nhân của các đợt ỉa chảy lẻ tẻ của người và động vật.

Coronavirus là các nguyên nhân thường gặp gây ỉa chảy ở một số súc vật. Một vài nhà nghiên cứu nhờ kính hiển vi điện tử đã nhận dạng các hạt được cho là giống coronavirus trong phân các bệnh nhân bị ỉa chảy. Song trong đa số các ca, các hạt này không có các đặc điểm hình thái điển hình của coronavirus và có thể là các sản phẩm giáng hóa của vi khuẩn hay là các đoạn của tế bào.

81. ENTEROVIRUS VÀ REOVIRUS

ĐÁNH GIÁ CHUNG

Enterovirus gồm có dưới một nhóm picornavirus, chúng bao gồm virus bại liệt, virus coxsackie, echovirus và nhiều tác nhân mới được phát hiện, được gọi chung là enterovirus. Số lượng các typ huyết thanh gây bệnh ở người khoảng 70 loại và tương lai sẽ còn lớn hơn thế. Tên gọi của chúng bắt nguồn từ khả năng gây tổn thương các tế bào biểu mô, các tổ chức lympho ở ruột non và chúng được đào thải qua phân.

Enterovirus có thể gây liệt, viêm não và hội chứng viêm màng não vô khuẩn cấp tính, đau nhói ngực, phát ban, viêm nội tâm mạc, viêm cơ tim, sốt không đặc hiệu và một vài trường hợp bệnh tối cấp ở trẻ sơ sinh. Sự phân bố bệnh có thể rất rộng rãi. Một vài nhiễm trùng có thể gây tổn thương vĩnh viễn, một số khác có thể bị mạn tính, qúa trình bệnh lý hoạt tính.

Vì các virus này có nhiều điểm chung, chúng được coi như cùng một nhóm. Một vài điểm khác biệt quan trọng của các typ huyết thanh sẽ được thảo luận cụ thể sau ở trong chương này.

https://tieulun.hopto.org

CÁC ĐẶC TÍNH CỦA ENTEROVIRUS. Nhóm picornavirus vô cùng nhỏ (đường kính từ 22 đến 30nm) gồm một sợi ARN với hình 20 mặt đối xứng. Ngược lại với rhinovirus, cận nhóm enterovirus bền vững với tác dụng của ête, acid, pH (3,0) và mật. Một đặc điểm khác là sự ổn định kation, khi có mặt magnesi chloride thì virus trở nên bền vững hơn khi làm bất hoạt bằng nhiệt độ. Chúng có thể tồn tại một thời gian dài trong nước thải và ngay cả trong nước đã được tẩy trùng bằng clo nếu như vẫn còn đầy đủ các thành phần hữu cơ. Mặc dù một vài typ huyết thanh có chung kháng nguyên nhưng không có mối liên quan về huyết thanh có ý nghĩa giữa các nhóm chính được liệt kê ở bảng 81-1. Tuy nhiên có một nhóm quyết định kháng nguyên đơn (epitope) bảo tồn cao có thể có chung cho hầu hết mọi typ huyết thanh. Người ta nhận thấy sự thay đổi di truyền xuất hiện ở các chủng đặc hiệu và đột biến thể hiện bằng sự thay đổi dần dần kháng nguyên và sự thay đổi tính định hướng đối với các loại tế bào đặc hiệu. Sự khẳng định xác định của phân lập virus được thực hiện nhờ phản ứng trung hòa.

Đa số các virus này phân lập được qua nuôi cấy tế bào của động vật cao cấp (người hoặc khỉ). Tuy nhiên một vài chủng như một vài coxsackievirus có typ huyết thanh nhóm A rất khó mọc trong điều kiện in vitro và có thể cần thiết phải gây nhiễm cho chuột mới đẻ mới phát hiện được. Công việc tiếp theo là cơ sở để phân loại ra coxsackievirus nhóm A và coxsackievirus nhóm B. Chuột 24 giờ tuổi hoặc ít hơn sau khi bị nhiễm được theo dõi từ 2 đến 12 ngày, virus nhóm A sẽ được nhân lên nhanh, gây tổn thương và hoại tử các cơ, dẫn đến liệt mềm (nhũn) và thường chết. Gây nhiễm tương tự như vậy virus nhóm B gây viêm não dẫn đến liệt cứng và đôi khi co giật. Các cơ quan khác cũng có thể bị tổn thương và nghiên cứu bệnh lý mô đôi khi cho phép phân biệt 2 nhóm. Echovirus và polyovirus hiếm khi có phản ứng phụ trên chuột trừ khi áp dụng một chế độ thích nghi đặc biệt. Các enterovirus nhóm cao (từ typ 68 đến 71) phát triển trùng lặp và có vật chủ đặc trưng thì được phân loại độc lập với nhau. Người là vật chủ tự nhiên chính của poliovirus, coxsackievirus và echovirus. Enterovirus của các động vật khác có giới hạn vật chủ thì không gây nhiễm ở người. Ngược lại các virus mặc dù giống hoặc liên quan đến enterovirus ở người đã phân lập được ở chó và mèo. Tuy khả năng những virus này gây bệnh ở động vật đã được bàn luận nhưng không có bằng chứng chứng tỏ sự lây truyền từ động vật sang người.

DỊCH TỄ HỌC. Enterovirus phân bố rộng rãi và hay gặp nhiễm virus mà không có triệu chứng. Tỷ lệ bị nhiễm phát triển thành bệnh thay đổi từ 2 đến 100% phụ thuộc vào các typ huyết thanh và các chủng gây nhiễm, tình trạng miễn dịch đã có sẵn và tuổi của bệnh nhân. Nhiễm trùng thứ phát của những người trong gia đình hay xảy ra và chiếm tỉ lệ cao từ 40% đến 70% phụ thuộc vào độ lớn của gia đình, mức độ chật chội và điều kiện vệ sinh.

Dịch bệnh có xu hướng theo mùa, thường gặp trong mùa hè và giảm dần ở các nước có khí hậu nhiệt đới và cận nhiệt đới, qúa trình lây truyền lớn nhất đôi khi được giới hạn trong mùa đông. Một vài (chủng) typ huyết thanh nổi trội lên trong một vài năm, sau đó chúng suy giảm và chỉ lại tái xuất hiện trong những năm sau đó.

Bảng 81-1: Các enterovirus gây nhiễm cho người

Họ	Số typ huyết thanh
Virus bại liệt	3
Coxsackievirus	
Nhóm A	23*
Nhóm B	6
Echovirus	31
Enterovirus	Các typ 68-71+

* Bao gồm vài dưới typ: coxsackievirus A23 cũng giống echovirus 9

\+ Phân loại các virus mới được mô tả dựa trên các đặc điểm sinh học trùng lặp. Những đặc điểm này được phân biệt bằng số.

Đường lây truyền hay gặp nhất được coi là lây trực tiếp hoặc gián tiếp qua đường phân-miệng. Sau khi xâm nhập, virus tồn tại ở hầu họng trong vòng 1 đến 4 tuần, và chúng có thể được đào thải qua phân trong vòng 1 đến 18 tuần. Nước bị nhiễm chất thải, thức ăn bị nhiễm hoặc côn trùng trung gian (bướm,

https://tieulun.hopto.org

gián) đôi khi có thể là nguồn lây nhiễm. Tuy nhiên hay gặp nhất là sự lây truyền trực tiếp từ người sang người. Xấp xỉ 2/3 tổng số virus phân lập được là từ trẻ em 9 tuổi hoặc nhỏ hơn.

Thời kỳ ủ bệnh có thể thay đổi, nhưng theo quy luật thường là ngắn (từ 2 đến 10 ngày). Hay gặp nhiều người trong gia đình cùng bị nhiễm và các dấu hiệu lâm sàng khác nhau đối với từng người.

SINH BỆNH HỌC VÀ BỆNH LÝ HỌC. Sau sự nhân lên đầu tiên ở tế bào biểu mô và các tổ chức lympho của đường hô hấp trên và đường tiêu hóa, virus được mang đến các chỗ khác. Tùy theo chủng virus và tính chất của nó, các cơ quan có khả năng tiếp nhận virus khác nhau bao gồm hệ thần kinh trung ương, tim, nội mô mạch, gan, tụy, phổi, cơ vân, các bao hoạt dịch, da và niêm mạc. Nghiên cứu mô bệnh học cho thấy sự hoại tử tế bào và tổn thương thâm nhiễm các tế bào đơn nhân đối với hệ thần kinh trung ương, các tế bào bị tổn thương tập trung phần lớn ở quanh mạch máu. Tổn thương các tổ chức đầu tiên thông qua qúa trình phân hủy tế bào do sự nhân lên của virus. Khi các triệu chứng xuất hiện thường không phát hiện được virus huyết, nhưng sự kết thúc qúa trình nhân lên của virus bắt đầu xảy ra khi có sự lưu hành của interferon, kháng thể trung hòa và thâm nhiễm các tế bào đơn nhân của tổ chức bị tổn thương. Đáp ứng kháng thể sớm chủ yếu là globulin miễn dịch IgM đặc hiệu, thường giảm xuống trong vòng 6 đến 12 tuần sau khi bệnh khởi phát và được thay thế bởi kháng thể đặc hiệu IgG.

Mặc dù tổn thương cấp các tổ chức đầu tiên là hậu qủa tác dụng phá hủy tế bào của virus, các biểu hiện thứ phát tiếp theo là thông qua trung gian miễn dịch. Bại liệt, bệnh phổ biến ở trẻ sơ sinh, viêm màng não vô khuẩn, viêm não phát ban, và các viêm nhiễm đường hô hấp cấp do enterovirus, mặc dù có qúa trình phân hủy tế bào ban đầu vẫn có thể xác định được nhờ sự phân lập virus và phát hiện sự thay đổi hiệu giá kháng thể bằng các phương pháp thông thường. Mặt khác, các hội chứng như viêm cơ tim, màng tim, viêm thận, viêm cơ do enterovirus được phát hiện bằng thấy ARN trong các tổ chức trước tiên nhờ các bằng chứng về huyết thanh và thông qua ADNc. Phân lập được virus là ngoại lệ. Sinh bệnh học của các nhiễm trùng này là sự đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào với virus, hoặc với kháng nguyên của virus tồn tại trong các tổ chức bị tổn thương.

Các nhiễm trùng do typ huyết thanh đặc hiệu ở những người có hệ miễn dịch bình thường được áp dụng bởi các kháng thể của cơ thể, có thể dễ dàng nhận biết được nhờ phản ứng trung hòa. Có sự liên quan miễn dịch đối với trường hợp nhiễm lại do typ huyết thanh tương tự. Tuy nhiên thấy rằng sự nhiễm lại nhiều khi chỉ biểu hiện ít triệu chứng hoặc bị rất nhẹ. Mặc dù có cùng kháng nguyên giữa các typ huyết thanh của một vài loại thuộc họ enterovirus (như virus coxsacki nhóm B) song không có bằng chứng về miễn dịch dị typ có ý nghĩa trong các nhiễm trùng gây nên bởi các loại typ huyết thanh khác nhau.

CHẨN ĐOÁN CẬN LÂM SÀNG. Trong nhiễm trùng do enterovirus cấp tính, chẩn đoán nhanh chóng nhất nhờ sự phân lập được virus từ chất tiết ở họng, phân hoặc chất tiết của trực tràng, dịch của cơ thể và một vài trường hợp từ các tổ chức. Trừ trường hợp trẻ qúa nhỏ, không phát hiện được virus máu. Khi có tổn thương hệ thần kinh trung ương, cấy dịch não tủy lấy trong thời kỳ cấp của bệnh có thể có kết qủa dương tính ở 10% đến 85% các trường hợp (trừ bại liệt, virus hiếm khi nhận biết được từ bệnh phẩm này), phụ thuộc vào giai đoạn của bệnh và loại typ huyết thanh gây bệnh. Phân lập được virus trực tiếp từ các tổ chức bị tổn thương, trong dịch của các khoang kín (như màng phổi, màng tim hoặc dịch não tủy) thường khẳng định chẩn đoán. Phân lập được enterovirus từ họng là gợi ý của sự kết hợp nguyên nhân vì virus thường phát hiện được từ đây trong vòng 2 ngày đến 2 tuần sau khi bị nhiễm. Phân lập virus từ bệnh phẩm là phân có thể giải thích được nguyên nhân nhiều hơn vì sự đào thải virus trong khi không có triệu chứng có thể tồn tại đến 4 tháng.

Chẩn đoán được khẳng định sau đó nhờ sự tăng cao hiệu giá trung hòa kháng thể trong mẫu huyết thanh kép được lấy vào thời kỳ cấp tính và thời kỳ hồi phục của bệnh. Phương pháp này đắt và cồng kềnh, đòi hỏi phải cẩn thận khi lấy mẫu huyết thanh để làm kháng nguyên. Phương pháp chẩn đoán bằng huyết

https://tieulun.hopto.org

thanh nói chung hạn chế cho các trường hợp căn nguyên còn nghi ngờ như khi chỉ phân lập được virus từ các nguồn ngoại vi như phân, hoặc có bệnh lý như viêm cơ tim-viêm màng tim mà kết qủa cấy bằng phương pháp thông dụng rất thấp và số lượng typ huyết thanh dự đoán gây nhiễm là hạn chế. Định lượng hiệu giá kháng thể ở mẫu huyết thanh duy nhất ít có giá trị vì ở những cơ thể khỏe mạnh có thể có tỉ lệ mắc cao và biến đổi lớn về hiệu giá với các typ huyết thanh khác nhau. Đối với bệnh bại liệt cấp tính, sự phát hiện được hiệu giá kháng thể gắn bổ thể trong huyết thanh ở giai đoạn cấp tính và hồi phục có thể giúp cho chẩn đoán.

Mới đây người ta thấy rằng nói chung ARN của enterovirus được phát hiện nhờ phản ứng chuỗi polymeraza phát hiện được nâng cao và nhậy bén trong các tổ chức và dịch não tủy (CNF). Tuy nhiên các test chẩn đoán thông thường đối với enterovirus nhờ phương pháp này không phổ biến.

Công thức bạch cầu và tốc độ lắng hồng cầu thường tăng nhẹ. Nếu có sự hoại tử (như ở gan, phổi) có thể có phản ứng của các tế bào đa nhân trung tính. Bilirubin máu và men gan và Alkalin phosphat có thể tăng lên ở những bệnh nhân bị viêm gan. Albimun nước tiểu xuất hiện thoáng qua nhưng hiếm khi thấy có hiện tượng đái máu.

PHÒNG BỆNH VÀ ĐIỀU TRỊ. Vaccin chỉ có khả năng phòng bệnh đối với bại liệt, sẽ được bàn luận cụ thể sau. Mặc dù đã khuyến cáo xử lý thích hợp chất thải phân và vệ sinh cá nhân sạch sẽ, các phương pháp cách ly và kiểm dịch vẫn không có hiệu qủa trong kiểm soát sự lây truyền của enterovirus trong gia đình và cộng đồng.

Không có tác nhân phổ biến chống lại virus cũng như các globulin miễn dịch trong huyết thanh có hiệu qủa trong việc điều trị và dự phòng nhiễm enterovirus. Loại trừ một khả năng có thể dùng immunoglobulin với hiệu giá cao tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm thẳng vào não thất để điều trị viêm não kéo dài do enterovirus ở những bệnh nhân bị thiếu hụt kháng thể. Nói cách khác, điều trị chỉ là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Chống chỉ định dùng glucocorticoid.

NHIỄM VIRUS BẠI LIỆT

Các virus quan trọng nhất là 3 typ huyết thanh bại liệt (typ 1, 2 và 3). Chúng trước tiên nổi lên là các nguyên nhân quan trọng của bệnh ở các nước đã phát triển vùng ôn đới vào cuối thế kỷ 19, và chúng còn tiếp tục là một vấn đề nghiêm trọng đối với sức khỏe cộng đồng ở các nước đang phát triển. Tính hướng đặc biệt của virus bại liệt tới hệ thần kinh trung ương, thường đạt tới đó được bằng cách đi qua hàng rào máu-thần kinh trung ương, có lẽ thuận lợi là nhờ phản xạ giãn các mao mạch cung cấp cho các trung tâm vận động bị tổn thương của sừng trước của não hay tủy sống. Một con đường khác có thể bằng cách đi vào các nơron vận động ở các vùng khớp cơ-thần kinh ngoại vi. Các nơron vận động đặc biệt dễ bị tấn công và bị phá hủy với mức độ khác nhau. Các tổn thương mô bệnh học trong não và tủy sống bao gồm hoại tử các nơron và tạo "cổ tay áo" xung quanh mạch bằng thâm nhiễm các tế bào đơn nhân, chủ yếu là lympho bào.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Đa số các nhiễm trùng (có thể là 90%) hoặc là ở thể ẩn hay rất nhẹ. Khi bệnh xảy ra, thời kỳ ủ bệnh có thể là 4-35 ngày, nhưng thường là từ 7-14 ngày. Bệnh chia thành ba loại: loại thứ nhất là *bại liệt không thành*, đó là bệnh sốt không đặc hiệu kéo dài trong 2-3 ngày mà không có dấu hiệu khu trú ở hệ thần kinh trung ương. Nhóm thứ hai,bệnh nhân sẽ bị thêm viêm *màng não vô khuẩn*. Lành bệnh nhanh chóng và hoàn toàn, thường là trong một vài ngày. Loại thứ ba, *bệnh bại liệt có liệt chi*, đó là hậu qủa chính có thể xảy ra do nhiễm trùng và trước đó thường có giai đoạn sốt và "bệnh thứ yếu". Theo cổ điển, sau vài ngày, các triệu chứng biến mất. Trong 5-10 ngày sốt tái xuất hiện, và có các dấu hiệu kích thích màng não và liệt nhẽo không đối xứng. Đau do chuột rút cơ và co thắt cũng như co giật thô mạnh các phần bị tổn thương. Mức độ lan rộng tổn thương tối đa rõ ràng trong vòng vài ngày sau liệt lần đầu tiên. Ở trẻ em dưới 5 tuổi, liệt một chi thường gặp nhất, ở các bệnh nhân 5-15 tuổi, yếu một tay hay liệt nhẹ là thường gặp, còn ở người trưởng thành thì hay liệt cả bốn chi. Rối loạn cơ bàng quang và cơ hô hấp cũng thường gặp ở người trưởng thành. Viêm não hiếm gặp. Các phản xạ gân giảm hay mất. Cảm giác vẫn còn, ngược với liệt đối xứng thường gặp và rối loạn cảm giác nhẹ của hội chứng Guillain-Barré. Liệt do nhiễm độc kim loại nặng cũng có thể gây khó khăn trong

https://tieulun.hopto.org

phân biệt lâm sàng với bệnh bại liệt.

Giữa các ca liệt, 6-25% có thể là do hành tủy. Viêm cơ tim, cao huyết áp, phù phổi, sốc, viêm phế quản do vi khuẩn gram âm trong bệnh viện hay do tụ cầu, các nhiễm trùng đường tiết niệu và các vấn đề tâm thần xúc cảm đều là các biến chứng của liệt nặng. Điều trị chỉ là hỗ trợ. Quãng 2-5% trẻ em và 15-30% người trưởng thành bị liệt chết do nhiễm trùng. Khi các tế bào thần kinh bị tổn thương tạm thời có lại chức năng của chúng, sự hồi phục bắt đầu và có thể kéo dài đến 6 tháng. Nếu vẫn còn liệt ngoài thời gian đó thì sẽ là vĩnh viễn, và có thể kết hợp với than phiền do đau nghiêm trọng ở vùng bị tổn thương, đôi khi trở lại sau nhiều năm.

Một vài bệnh nhân bị yếu cơ dần dần, thường bắt đầu sau 20-30 năm. Hiện tượng này được gọi là teo thần kinh cơ sau bại liệt hay "hội chứng sau bại liệt". Các triệu chứng thay đổi từ giảm chức năng từ nhẹ đến trung bình, với mệt mỏi, đau khớp, và yếu cơ thể ổn định hay tiến đến teo cơ. Cơ chế bệnh sinh liên quan với rối loạn chức năng của các nơron thần kinh vận động kèm sự thoái hóa chậm của các trục tận cùng, dẫn đến mất thần kinh-cơ chậm chạp.

PHÒNG NGỪA. Hai typ vaccin bại liệt hiện đang có ở Hoa Kỳ là vaccin bại liệt bất hoạt và virus vaccin sống, giảm độc dạng uống. Mỗi loại vaccin có chứa 3 typ huyết thanh của virus bại liệt. Vaccin bại liệt bất hoạt (IPV: inactivated polio vaccin) là vaccin độc nhất được sử dụng ở một vài nước, chủ yếu là ở Thụy Điển, Phần Lan, và ở Hà Lan, và hiệu qủa của vaccin này là xuất sắc. Đây là sản phẩm hiện thời được cho là an toàn, với các tác dụng phụ xấu không đáng kể. Năm 1987 đã chế được một vaccin bại liệt bất hoạt mạnh hơn được sản xuất ở tế bào lưỡng bội của người. Vaccin bại liệt bất hoạt được tăng cường hiệu lực này đã chứng tỏ là gây được từ 99 đến 100% huyết thanh dương tính đối với cả 3 typ virus bại liệt sau hai liều cho trẻ em. Tiêm chủng lần đầu với 3 liều dưới da (2 liều cách nhau 4-8 tuần và liều thứ 3 sau 6-12 tháng) được khuyến cáo đối với trẻ em và người trưởng thành không có miễn dịch. Một liều tiêm nhắc lại khi bắt đầu đến trường học được khuyến cáo với trẻ em. Thời gian có bảo vệ ít nhất là 5 năm và có thể dài hơn đáng kể.

Vaccin bại liệt uống (OPV-oral polio vaccin) là các virus sống, giảm độc. Vaccin được dùng một đợt đầu là 3 liều (2 liều đầu thường là cách nhau 6-8 tuần và liều thứ 3 sau 8-12 tháng) và kích thích sản xuất các kháng thể với cả 3 typ huyết thanh ở hơn 95% người được uống. Như với IPV, các liều nhắc lại được khuyến cáo để duy trì các nồng độ kháng thể thích hợp. Giống như virus bại liệt, các virus của OPV gây nhiễm và nhân lên trong hầu họng và trong đường ruột và có thể đào thải theo phân trong 6 tuần hay lâu hơn.

Một bất lợi của OPV là nguy cơ bị bệnh do vaccin ở một vài người uống, ví dụ ở những người có rối loạn miễn dịch, những người trưởng thành nhạy cảm còn có nguy cơ cao hơn một chút so với trẻ em. Tần suất bị bệnh bại liệt do virus vaccin là xấp xỉ 1/2,6 triệu liều và 1/520.000 sau liều thứ nhất. Trong số 138 ca bị bại liệt đã thông báo ở Hoa Kỳ từ 1973 đến 1984 thì 105 ca là do vaccin (35 ở người khỏe mạnh và 50 ở người có tiếp xúc gần gũi, 14 người có các điều kiện suy giảm miễn dịch và 6 không có tiền sử tiêm chủng hay tiếp xúc). Thuận lợi chủ yếu của OPV là dễ dàng đưa vào cơ thể và sự mẫn cảm thứ phát của những người tiếp xúc không miễn dịch thông qua sự giải phóng virus vaccin theo đường ruột làm cho miễn dịch lan rộng hơn trong quần thể. Về lý thuyết cũng cho rằng trong các vụ dịch, sự tạo khuẩn lạc virus vaccin tạm thời làm cho tính miễn dịch của niêm mạc được cảm ứng (chủ yếu thông qua IgA xuất tiết), làm ảnh hưởng đến sự thu được tiếp theo và sự lan tràn của virus bại liệt hoang dã. Sự lựa chọn giữa IPV và OPV còn đang tranh luận rộng rãi, song, rõ ràng là cả hai đều là các vaccin có hiệu qủa cao, và cần tiêm chủng bằng vaccin này hay vaccin kia là quan trọng trong việc phòng bệnh. Lý tưởng là, tiêm chủng nên bắt đầu ở tuổi trẻ. Một người trưởng thành nhạy cảm có nguy cơ tiếp xúc với nhiễm trùng do phải đi đến vùng có dịch thì cần được tiêm chủng đầy đủ. Những người suy giảm miễn dịch hay bị tổn thương tình trạng miễn dịch không nên tiếp xúc với OPV, hoặc là trực tiếp hay do tiếp xúc với người trong gia đình vì có nguy cơ cao gây bệnh do vaccin.

Mặc dù ở Hoa Kỳ hiện nay không xác nhận có vùng có tỉ lệ mắc bệnh cao song sự nhập khẩu các chủng này có thể dễ dàng xuất hiện từ các vùng có dịch

https://tieulun.hopto.org

địa phương trong các nước tiếp giáp nhau cũng như từ các dân tộc đang phát triển ở ngoài nước. Một khi đã nhập được vào cộng đồng, virus có thể lan rộng giữa các cá thể nhạy cảm. Do đó, các chương trình tiêm chủng liên tiếp là rất quan trọng để ngăn ngừa sự lan tràn của bệnh.

Bảng 81-2: Các hội chứng lâm sàng được thông báo là có liên quan với các typ huyết thanh của enterovirus

Hội chứng	Coxsackievirus Nhóm A	Echovirus và enterovirus(E) Nhóm B	
Viêm màng não, viêm não vô khuẩn	2, 4, 7, 9, 10	1, 2, 3, 4, 5	4,, 6, 9, 11, 16,30, E70, E71
Yếu cơ và liệt (bệnh bại liệt)	7, 9	2, 3, 4, 5	2,4,6,9, 11,30, E71
Thất điều tiểu não	2,4,9	3,4	4,6,9
Bệnh lan tỏa toàn thân(trẻ nhỏ)	2,4,9	1,2,3,4,5	3,6,9,11,14,17,19
Ngoại ban và nội ban	4,5,6,9.10,16	2,3,4,5	2,4,5,6,9,11,16,18,25; E71
Viêm màng ngoài tim, viêm cơ tim	4,16	2,3,4,5	1,6,8,9,19
Đau cơ ngoại bì (đau nhói ngực),			
Viêm tinh hoàn	9	1,2,3,4,5	1,6,9
Các triệu chứng hô hấp	9,16,21,24	1,3,4,5	4,9,11,20,25
Viêm kết mạc	24	1,5	7;E70

COXSACKIEVIRUS VÀ ECHOVIRUS

Coxsackiervirus và Echovirus có mặt ở khắp nơi trên thế giới. Đặc điểm dịch tễ học và sinh bệnh học chính của chúng tương tự như poliovirus. Khác với poliovirus chúng có xu hướng gây tổn thương màng não, đôi khi tiểu não và rất hiếm khi làm tổn thương tế bào sừng trước.

Hậu qủa của sự nhiễm các virus này rất đa dạng và một phần liên quan đến cận nhóm và các typ huyết thanh của virus. Hơn 60% các trường hợp nhiễm có ít triệu chứng. Mối quan tâm chủ yếu đối với các tác nhân gây bệnh này là khả năng gây bệnh trầm trọng hơn và càng biểu hiện rõ rệt trong vụ dịch.

Thường hay gặp nhiễm trùng ẩn, nhưng nó cũng thay đổi tùy theo chủng gây bệnh và người mắc bệnh cảnh lâm sàng có thể diễn biến từ nhẹ đến tử vong, từ cấp tính đến mãn tính. Các triệu chứng chính và các typ huyết thanh gây bệnh tương ứng được liệt kê trong bảng 81-2.Dù là có trùng lặp, song cũng không ngạc nhiên khi các typ huyết thanh khác nhau của enterovirus gây nên các hội chứng đặc trưng. Nói chung Coxsackievirus nhóm B có phạm vi rất lớn về phương diện ác tính đối với các tổ chức.

VIÊM MÀNG NÃO VÔ KHUẨN . Viêm màng não vô khuẩn là một bệnh lý quan trọng nhất xuất hiện trong nhiễm trùng do enterovirus. Bệnh có thể nhẹ và tự khỏi tuy nhiên, một vài trường hợp diễn biến kiểu viêm não, để lại di chứng vĩnh viễn đặc biệt là ở trẻ em. Hơn nữa, enterovirus là nguyên nhân chính của tất cả các nhiễm trùng vô khuẩn hệ thần kinh trung ương ở Mỹ hiện nay.

Có thể có triệu chứng tiền triệu mệt mỏi, nhưng bệnh chủ yếu thường bắt đầu bắt sốt, đau đầu, cứng gáy. Có thể có các dấu hiệu Kernig và Brudzniski sự rối loạn vận động và cảm giác khu trú không thường xuyên. Hay gặp rối loạn ý thức và tình trạng mê sảng. Những biểu hiện cấp tính này thường tồn tại trong vòng 4 đến 7 ngày. Hiện tượng tăng lympho bào trong dịch não tủy thường dưới 500 tế bào trong một microlit. Trước đó trong dịch não tủy có thể có tới 90% có tăng bạch cầu đa nhân, nhưng trong vòng 48 giờ đáp ứng tế bào trở nên trội hơn hoặc toàn bộ là tế bào đơn nhân. Sự tăng bạch cầu đa nhân kéo dài trong dịch não tủy gợi ý một viêm

https://tieulun.hopto.org

màng não mủ, hoặc có ổ áp xe trong não, áp xe dưới màng cứng hoặc ngoài màng cứng. cấy dịch não tủy và nhuộm Gram có thể loại trừ được viêm màng não do vi khuẩn, do lao hoặc do nấm. Nồng độ protein trong dịch não tủy có thể tăng nhẹ, nhưng đường thì ở mức bình thường ở giai đoạn sớm của bệnh, có thể phân lập được enterovirus từ dịch não tủy ngay cả khi không có biểu hiện tăng lympho bào rõ rệt. Phải mất vài tuần, dịch não tủy mới trở về bình thường. Ở một vài bệnh nhân có thể có hội chứng nhất thời bài tiết hormon chống bài niệu không thích hợp. Trong hội chứng giảm hoặc thiếu gammaglobulin máu echovirus tồn tại trong dịch não tủy hàng tháng đến hàng năm, gây nên viêm não và viêm đa cơ tiến triển.

Để phân lập được virus, các bệnh phẩm lấy từ họng, phân, dịch não tủy phải được lấy càng sớm càng tốt. Ở những bệnh nhân có kết qủa phân lập virus âm tính hoặc chưa rõ ràng, phải tìm sự tăng hiệu giá trong phản ứng trung hòa kháng thể đặc hiệu ở mẫu huyết thanh lấy trong giai đoạn cấp tính và giai đoạn hồi phục của bệnh.

Giữa các viêm màng não vô khuẩn do các loại enterovirus, arbovirus, virus Epstein-Barr, virus suy giảm miễn dịch ở người typ 1 hoặc do quai bị thường không thể phân biệt trên lâm sàng. Các dấu hiệu khu trú, liệt nửa người, cơn kịch phát vận nhãn, hôn mê và dịch não tủy có máu thiên về chẩn đoán viêm não do virus herpes simplex typ 1. Mặc dù đa số viêm màng não vô khuẩn do entesovirus thường tự khỏi và ở những trẻ em bị mắc sau 1 tuổi thì thường hồi phục trong vòng 1 đến 2 tuần, khoảng 10% bệnh nhân có tổn thương hệ thần kinh trung ương trầm trọng. Hiện tượng nhược cơ nhỏ với rối loạn phản xạ có thể tồn tại hàng tuần tới hàng tháng, nhưng hơn 90% các bệnh nhân đã hồi phục trong vòng một năm. Đôi khi xuất hiện vận động kiểu chorea, mất điều hòa, rung giật nhãn cầu, viêm tủy cắt ngang, hội chứng Guillain-Barré, hội chứng giả bại liệt, hôn mê, tổn thương hành tủy và tử vong.

BỆNH DO CÁC ENTEROVIRUS KHÁC. *Bệnh lan tỏa ở trẻ sơ sinh* là một biểu hiện có tử vong cao do nhiễm enterovirus mà trong đó trẻ em bị tổn thương đồng thời các nội tạng như tim, gan, tuyến thượng thận não và các cơ quan khác.

Viêm cơ tim hoặc viêm màng ngoài tim cấp có thể gây ra bởi các loại virus khác nhau tuy nhiên người ta ước đoán hơn 50% các trường hợp là do virus Coxsackie nhóm B. Thông thường chúng tự khỏi nhưng cũng có thể dẫn đến tử vong do loạn nhịp, hoặc suy tim hoặc gây ra bệnh tim mạn tính.

Phát ban có thể kết hợp hoặc không kết hợp với tổn thương ở hệ thần kinh trung ương. Các ban có thể giống như phát ban trong sởi, hồng ban trẻ nhỏ hoặc ban của adenovirus. Chúng thường ở dạng sẩn, hoặc dát sẩn, thường tập trung ở gan bàn tay và gan bàn chân. Đặc điểm phát ban này khác với những tổn thương ở các đầu chi có phát ban dạng tương tự gây nên do một số thuốc, bệnh Kawasaki, bệnh giang mai bệnh do Rikettsia, các độc tố của tụ cầu, liên cầu và sốt do chuột cắn. Các nốt phỏng và những tổn thương giống như u mạch máu cũng thường xuất hiện trong nhiễm trùng do enterovirus. Bệnh ở tay chân và miệng thường hay gặp ở trẻ em và đặc trưng bởi phát ban dạng phỏng nước ở các chi và vòm họng. Virus Coxsackie A16 là tác nhân đặc hiệu thường hay gây bệnh, nhưng những loại khác như enterovirus 71 cũng có thể gây bệnh tương tự.

Viêm họng dạng phỏng là một bệnh phát ban ở niêm mạc đặc trưng bởi khởi phát cấp tính với sốt và đau họng. Những phỏng nước nhỏ và những nốt trắng có viền đỏ xung quanh rất đặc trưng thấy ở nửa sau của vòm hầu, họng và khu vực amidan. Bệnh thường là nhẹ và tự khỏi (trong vòng 1 đến 2 tuần) và thường do một vài biến thể huyết thanh của virus Coxsackie thuộc nhóm A.

Đau cơ dịch tễ (đau màng phổi hoặc bệnh Bornholm) được đặc trưng bởi sốt, khởi phát đột ngột với đau bụng dữ dội vùng bụng trên và vùng lồng ngực dưới, thường kèm theo đau đầu vùng trán. Đau tăng lên khi vận động như thở, ho và thường tồn tại từ 3 đến 14 ngày. Bệnh thường do virus Coxsackie nhóm B gây nên. Các dạng bệnh khác có thể do bị nhiễm các cận nhóm virus này. Dịch viêm kết-giác mạc xuất huyết cấp tính gây nên bởi enterovirus 70 đã được thông báo ở châu Á và châu Mỹ, các đợt bùng nổ của bệnh giống bại liệt có liệt gây nên bởi enterovirus 71 đã xảy ra ở Bungari, Australia và Mỹ. Rải rác các trường hợp bệnh giống bại liệt cũng được thông báo cùng với các nhiễm

https://tieulun.hopto.org

trùng do các enterovirus khác, đáng chú ý là virus coxsackie A7 và một vài typ huyết thanh của Echovirus. Một vài dẫn chứng về một số enterovirus có thể tham gia vào qúa trình bệnh sinh của một vài trường hợp đái tháo đường phụ thuộc insulin, viêm khớp cấp, viêm đa cơ, hội chứng tăng urê do tan máu, và viêm thận cấp tính nguyên phát.

NHIỄM TRÙNG DO REOVIRUS

Reovirus là virion không có bao bọc (vỏ) bao gồm 2 sợi ARN. Chúng được tìm thấy ở người, khỉ, trâu bò, loài gậm nhấm và nhiều vật chủ khác. Được biết có 3 typ huyết thanh gây bệnh ở người, tuy nhiên vai trò và mối liên quan quan trọng trong nguyên nhân gây bệnh của chúng thì vẫn còn chưa chắc chắn. Rải rác một số ca viêm nhiễm đường hô hấp trên nhẹ, phát ban, viêm phổi, viêm não, viêm đường tiêu hóa gây nên bởi loại virus này. Reovirus typ 3 có thể là nguyên nhân gây tắc đường mật và viêm gan ở trẻ sơ sinh nhưng mối liên quan này vẫn chưa chắc chắn. Việc đào thải reovirus không có triệu chứng thường làm khó lý giải mối liên quan với bệnh. Reovirus có thể phân lập được khi cấy tế bào, đặc biệt từ thận sơ khai của khỉ hoặc thận đơn lớp của người.

82. BỆNH SỞI

ĐỊNH NGHĨA. Sởi hay rubeola là bệnh sốt phát ban cấp tính, một trong các bệnh hay gặp nhất của xã hội văn minh. Mặc dù đã phát triển vaccin có hiệu qủa nhưng bệnh vẫn còn là một vấn đề y tế của thế giới.

NGUYÊN NHÂN. Virion sởi cấu tạo bởi một nhân, ở giữa là acid nucleic với vỏ protein sắp xếp theo hình xoắn ốc được bao xung quanh bởi màng lipoprotein có cấu trúc kiểu đinh nhọn, nhỏ. Virion có đường kính từ 120 đến 200 nm và được phân loại là một virus gây bệnh trong họ paramyxovirus. Có tất cả 6 virion với cấu trúc protein trong đó có 3 loại là có màng. Ba loại sau có protein khuôn (M), là tính chất quan trọng trong việc tổ hợp của virus và hai mẫu glycoprotein (peplomer); chất trung gian hemagglutimin (H) gắn với tế bào vật chủ, và hỗn hợp tế bào trung gian khác F và virus xâm nhập vào tế bào.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh sởi chỉ xảy ra tự nhiên ở cơ thể người, mặc dù nhiễm virus có thể thực hiện trên thực nghiệm các chủng của khỉ ở một vài cá thể.

Trước khi áp dụng vaccin phòng sởi, dịch sởi xảy ra với chu kỳ 2 đến 3 năm một lần, thường trong mùa xuân và khoảng 95% dân sống ở thành phố bị mắc bệnh ở tuổi dưới 15. Virus được lây truyền trực tiếp qua dịch mũi họng hoặc qua những giọt bắn vào không khí, chúng xâm nhập vào niêm mạc của đường hô hấp hoặc kết mạc của người nhậy cảm. Bệnh nhân bị nhiễm virus có thể là nguồn lây trong thời kỳ từ 5 ngày sau khi tiếp xúc (phơi nhiễm) đến 5 ngày sau khi xuất hiện phát ban trên da. Virus có độ lây rất cao, tỉ lệ lây nhiễm của những người trong gia đình có tiếp xúc với bệnh nhân là 90%; hiếm gặp các trường hợp nhiễm mà không có triệu chứng.

Ở Mỹ, số ca sởi được thông báo ở mọi thời điểm đều thấp hơn so với 1492 ca trong năm 1983. Tuy nhiên con số này có sự gia tăng có giá trị đặc biệt vào năm 1990, khi đó có khoảng 28.000 trường hợp đã xảy ra. Sự tăng này là do các nhũ nhi và các trẻ em tuổi mẫu giáo không được tiêm phòng, một đợt bùng phát khác ở nhóm học sinh trung học và các sinh viên của các trường cao đẳng đã được tiêm chủng với tỉ lệ 95% hoặc cao hơn nữa. Thông báo mới đây cho thấy rằng khi xem xét tỉ lệ tuổi đặc trưng mắc bệnh sởi thì ngược với tần suất mắc bệnh cao ở trẻ em từ 5 đến 14 tuổi như trước đây. Năm 1990, 22% các trường hợp xuất hiện ở người trưởng thành 20 tuổi và lớn hơn. Khoảng một nửa xuất hiện ở trẻ trước tuổi đi học không được tiêm phòng; còn thì chủ yếu là ở tuổi vị thành niên.

BỆNH HỌC VÀ BỆNH SINH. Khi đã xâm nhập vào tế bào biểu mô của đường hô hấp, virus bắt đầu qúa trình nhân lên. Qúa trình này làm tổn thương và phá hủy các tế bào nhậy cảm, tăng qúa trình tổng hợp tế bào với sự hình thành hợp bào, phá vỡ cấu trúc hình của tế bào, rối loạn tổ chức nhiễm sắc thể và xuất hiện những vật thể của nhân và bào tương. Sự nhân lên ban đầu của virus được tiếp nối bằng qúa trình nhiễm virus huyết (có thể theo đường bạch huyết), virus được phân bố đến các tổ chức khác

https://tieulun.hopto.org

như các tổ chức lympho, tủy xương, gan và các nội quan khác, mắt, và da. Nhiễm virus huyết được phát hiện trong thời kỳ tiền triệu, và tồn tại trong 4 ngày cho đến khi xuất hiện ban. Virus cũng có thể được nhân lên ở tiểu thể Hassall của tuyến ức, ở nội mạch và nội mô của gan. Do có hiện tượng nhiễm virus huyết, các tế bào lympho B và T, đại thực bào và bạch cầu đa nhân cũng tham gia vào qúa trình bệnh lý của sởi (bị nhiễm sởi). Các tế bào này không bị phân giải nhưng có thể làm suy yếu cơ bản chức năng bảo vệ nói chung như tổng hợp immunoglobulin và tái tạo các gốc oxy hóa nhờ các bạch cầu đa nhân và các đại thực bào. Trong giai đoạn sớm của bệnh, tế bào tiêu diệt tự nhiên và tế bào độc tế bào T đóng vai trò hạn chế sự nhân lên của virus. Các tế bào này và các chất giải phóng của tế bào là sản phẩm của qúa trình kích hoạt miễn dịch, cũng đóng vai trò trung gian trong đáp ứng tổn thương mà gặp ở giai đoạn cấp tính. Khi xuất hiện ban, kháng thể đặc hiệu bắt đầu xuất hiện và tác dụng của các tế bào lympho được nhận thấy ở các chỗ có virus nhân lên trên da và niêm mạc. Điều này báo trước sự thải trừ virus và hồi phục về mặt lâm sàng và xuất hiện hiện tượng mất ứng. Có sự ức chế tính nhậy cảm đối với các test kháng nguyên nội bì như tuberculin và giảm tăng sinh lympho in vitro và giảm sản xuất các chất giải phóng của tế bào đáp ứng lại kích thích phân chia tế bào. Hiện tượng mất ứng tồn tại trong vài tuần và còn thấy ở những người tiêm vaccin sởi sống giảm độc lực.

Tổn thương trong niêm mạc (đốm Koplik) là nốt phỏng và hoại tử biểu mô. Xét nghiệm mô học dấu hiệu Koplik cho thấy có các tổ chức bào tương và trong nhân, các tế bào khổng lồ và phù trong tế bào. Các tế bào biểu mô khổng lồ, đa nhân bao gồm các vật thể giữa nhân và bào tương có thể tìm thấy trong giai đoạn tiền triệu và giai đoạn cấp của bệnh ở niêm mạc miệng, họng, niêm mạc thanh-phế quản và đôi khi trong nước tiểu. Hơn nữa, các tế bào lưới khổng lồ (tế bào Warthin-Finkelday) còn thấy trong các tổ chức lympho qúa sản bao gồm các hạch, amidan, lách và tuyến ức. Tế bào biểu mô của đường hô hấp có thể bị hoại tử và bong ra, dẫn đến nhiễm khuẩn thứ phát; có thể thấy viêm phổi kẽ với thâm nhiễm các tế bào khổng lồ. Những tổn thương não ở những bệnh nhân viêm não tủy tương tự như những trường hợp viêm não sau nhiễm virus, bao gồm các ổ chảy máu khu trú, xung huyết và mất myelin quanh tĩnh mạch. Mức CD_8 trong dịch não tủy tăng lên ở giai đoạn cấp trong viêm não tủy sau sởi, nhưng không phát hiện được virus. Sinh bệnh học có thể liên quan đến thâm nhiễm CD_8 và tế bào độc tế bào T ở não, chúng tác dụng với tế bào đích, hoặc tế bào tạo myelin hoặc các tế bào bị nhiễm virus.

BỆNH CẢNH LÂM SÀNG. Thời gian từ lúc phơi nhiễm (tiếp xúc)đến phát triển các triệu chứng đầu tiên của bệnh sởi thường từ 8 đến 12 ngày và từ lúc phơi nhiễm đến xuất hiện các ban là 2 tuần. Các biểu hiện đầu tiên của bệnh là mệt mỏi, khó chịu, sốt cao đến 40°,6C (105°F). Viêm kết mạc kèm theo chảy nước mắt, phù nề mi mắt và sợ ánh sáng, ho khan vừa phải và chảy nước mũi. Thời kỳ tiền triệu thường từ 3 đến 4 ngày, có thể từ 1 đến 8 ngày trước khi phát ban. Đốm Koplik ở niêm mạc miệng là tổn thương đặc biệt, nhỏ đỏ, với điểm trắng ở giữa, đôi khi gặp ở kết mạc hoặc niêm mạc ruột, xuất hiện một đến hai ngày trước khi phát ban. Những dấu hiệu của thời kỳ tiền triệu lắng xuống hoặc mất đi trong vòng một đến 2 ngày sau khi xuất hiện ban trên da, tuy nhiên ho có thể tồn tại tại suốt qúa trình bị bệnh.

Phát ban dạng dát sần đỏ trong bệnh sởi xuất hiện đầu tiên ở trán, lan xuống mặt, cổ, lưng và xuất hiện ở chân vào ngày thứ 3. Mật độ của ban dầy nhất ở trán, mặt và vùng vai, tại đây các ban thường kết hợp lại với nhau. Phát ban ở mỗi vùng tồn tại khoảng 3 ngày và mất đi (bay) theo thứ tự như khi chúng xuất hiện và như vậy qúa trình ban kéo dài khoảng 6 ngày. Ban dát sần mở dần, có thể để lại vết thâm trên da và cuối cùng xuất hiện bong da. Ở người trưởng thành, sốt có thể kéo dài hơn, ban nhiều hơn và xu hướng biến chứng cao hơn.

Sự kéo dài của bệnh có thể thay đổi nhờ dùng gamma globulin ngay sau khi nhiễm. Thời kỳ ủ bệnh có thể kéo dài tới 20 ngày. Thời kỳ tiền triệu của bệnh đỡ hơn và ngắn hơn, các triệu chứng hô hấp và kết mạc nhẹ hơn, ban thưa hơn và đốm Koplik có thể không xuất hiện.

BIẾN CHỨNG. Sởi thường là bệnh tự khỏi tốt, nhưng cũng có thể có nhiều biến chứng. Viêm nhiễm

https://tieulun.hopto.org

đường hô hấp do virus có thể dẫn đến viêm thanh quản co thắt, viêm phế quản, viêm tiểu phế quản hoặc đôi khi *viêm phổi kẽ tế bào khổng lồ*. Bệnh này thường gặp ở trẻ em bị bệnh hệ thống nặng như giảm bạch cầu, suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải, suy dinh dưỡng nặng, bệnh đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp cấp, thâm nhiễm phổi bởi các tế bào đa nhân khổng lồ trong nhu mô phổi. Có thể xuất hiện viêm phổi mà không có biểu hiện phát ban. *Viêm kết mạc* thường xuyên biểu hiện trong bệnh sởi không có biến chứng, đôi khi có thể tiến triển thành loét giác mạc, viêm giác mạc và mù. *Viêm cơ tim* đặc trưng bởi sự thay đổi tạm thời điện điện tâm đồ, xuất hiện ở khoảng 20% các ca sởi, nhưng ít gặp các triệu chứng lâm sàng của rối loạn chức năng tim. Viêm hạch mạc treo và ruột thừa do virus có thể xuất hiện triệu chứng đau bụng và các dấu hiệu tổn thương màng bụng ở mức độ có thể nhầm với bụng ngoại khoa. Đặc biệt có thể nhầm lẫn bệnh nếu như các dấu hiệu tổn thương ruột thừa bắt đầu biểu hiện trong giai đoạn trước khi phát ban. Viêm gan thường không có triệu chứng cũng hay xảy ra. Bệnh được phát hiện nhờ có tăng thoáng qua men AST và ALT trong giai đoạn cấp của bệnh. *Viêm cầu thận cấp* thoáng qua cũng có thể gặp trong giai đoạn cấp của bệnh sởi. Ở những người trưởng thành hạ calci máu ở mức độ nhẹ đến trung bình và các triệu chứng cơ xương với mức CPK tăng lên gặp ở một phần ba số trường hợp hoặc nhiều hơn. Bệnh sởi ở phụ nữ có thai đặc biệt nặng và cũng gây thai chết lưu ở khoảng hai mươi phần trăm các ca, tuy nhiên hậu qủa gây quái thai của sởi thì chưa được thông báo. Viêm phổi bội nhiễm do vi khuẩn như liên cầu, phế cầu, tụ cầu hoặc Haemophilus influenza thường hay gặp hơn là viêm phổi tế bào khổng lồ và đôi khi tiến triển thành tràn mủ màng phổi hoặc áp xe phổi. Viêm tai giữa do vi khuẩn là biến chứng rất hay gặp ở trẻ em bị sởi. Ở các vùng nhiệt đới, viêm miệng có thể do nguyên nhân vi khuẩn, tiến triển thành viêm miệng hoại thư có thể gặp trong qúa trình bệnh.

Trên lâm sàng *viêm não tủy* xuất hiện ở một trên 1000 bệnh nhân sởi. Nó thường biểu hiện trong khoảng 4 đến 7 ngày sau khi phát ban nhưng cũng có thể xuất hiện trước khi có ban 10 ngày hoặc sau khi phát ban 24 ngày. Bệnh đặc trưng bởi sốt cao, đau đầu, ngủ gà và hôn mê, ở một số bệnh nhân có tổn thương não và tủy sống khu trú. Tử vong xảy ra ở 10% các trường hợp bị mắc, tồn tại các dấu hiệu tổn thương hệ thần kinh trung ương như rối loạn tâm thần, động kinh, liệt. Mặt khác ở 50% bị sởi không có biến chứng nhưng có sự bất bình thường trên điện não đồ mà không có rối loạn chức năng của hệ thần kinh trung ương. Viêm não tiến triển có nguy cơ tử vong gặp ở trẻ em có khối u hạch ác tính đã được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch, với khởi phát sau khi bị sởi 1 đến 6 tháng. Những biến chứng thần kinh khác ít gặp hơn như viêm tủy sống cắt ngang, viêm tủy sống đi lên. Trong điều kiện cực kỳ hiếm *viêm não xơ hóa lan tỏa bán cấp* cũng có thể là biến chứng chậm của sởi. Giảm tiểu cầu có thể xuất hiện trong khoảng 3 đến 15 ngày sau khi khởi phát các triệu chứng và hình thành các ban xuất huyết do chảy máu trong miệng, ruột, đường sinh dục-tiết niệu. Bệnh sởi còn làm trầm trọng thêm bệnh lao có sẵn hoặc tăng khả năng nhiễm lao mới.

CÁC DẤU HIỆU CẬN LÂM SÀNG. Trong giai đoạn tiền triệu thường có giảm tiểu cầu, hiện tượng tăng bạch cầu gợi ý có bội nhiễm do vi khuẩn hoặc các biến chứng khác, giảm tế bào lympho tối đa (dưới 2000 lympho bào trong một microlit) là dấu hiệu tiên lượng xấu. Trong giai đoạn tiền triệu và giai đoạn sớm của phát ban, các tế bào đa nhân khổng lồ được phân biệt nhờ nhuộm đỏm, dịch xuất tiết mũi hay nước tiểu và có thể phân lập virus sởi nhờ tiêm các chủng đó vào tế bào nuôi cấy thích hợp. Kháng nguyên sởi được phát hiện nhanh chóng nhờ phương pháp nhuộm huỳnh quang kháng thể các tế bào biểu mô bị nhiễm của đường hô hấp và đường tiết niệu. Các phương pháp gắn bổ thể, miễn dịch men, miễn dịch huỳnh quang và test ức chế ngưng kết hồng cầu đang được sử dụng cho chẩn đoán huyết thanh học trong bệnh sởi. Protein trong dịch não tủy ở những bệnh nhân có viêm não tủy có thể từ 48 đến 240 mg/dL, và tế bào lympho có thể từ 5 đến 99 tế bào trong một microlit, tuy nhiên có trường hợp tế bào tăng cao tới 1000 tế bào trong một microlit. Có thể phân lập được vi khuẩn bội nhiễm nhờ nuôi cấy thích hợp.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Với các dấu hiệu tiền

https://tieulun.hopto.org

triệu, đốm Koplik và phát ban đặc trưng của mình, bệnh sởi ít khi chẩn đoán nhầm với các bệnh khác. Bệnh sởi Đức thường nhẹ, diễn biến ngắn với các triệu chứng về hô hấp rất nhẹ hoặc không biểu hiện. Bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn và bệnh do toxoplasma có thể phân biệt nhờ sự có mặt của các tế bào lympho không điển hình và nhờ các test huyết thanh. Nhiễm giang mai thứ phát có biểu hiện trên da giống ban sởi. Các nhiễm trùng khác do adenovirus, enterovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, tụ cầu vàng (hội chứng sốc nhiễm độc) và Streptococcus pyogenes (sốt tinh hồng nhiệt) đôi khi cũng diễn biến tương tự như sởi. Phản ứng thuốc đặc biệt với ampicillin và phenytoin, hội chứng Kawasaki cũng có ban tương tự như sởi.

SỞI KHÔNG ĐIỂN HÌNH. Trong thời gian từ năm 1963 đến 1967 vaccin sởi bất hoạt bởi formalin (vaccin chết) được dùng cho khoảng 600.000 đến 900.000 người ở Mỹ. Sự phân phối loại vaccin này đã được chấm dứt sau năm 1967 nhưng vẫn được sử dụng ở Canada trong năm 1970. Giữa năm 1965 và 1968 có rất nhiều thông báo về các trường hợp nhiễm nặng, không điển hình do một loại virus hoang dại ở trẻ em đã được tiêm phòng vaccin chết trước đó 2 đến 4 năm. Sau này, một hội chứng tương tự, mặc dù có một số điểm khác, cũng được mô tả trong số những người trưởng thành đã được tiêm phòng vaccin sởi chết trước đó 20 năm hoặc lâu hơn. Cũng có các thông báo về các trường hợp sởi không điển hình ở một số ít những người đã tiêm phòng vaccin sởi sống.

Cơ chế bệnh sinh của bệnh sởi không điển hình có liên quan đến sự bất hoạt glycoprotein F bằng formalin với sự bảo tồn kháng nguyên H. Do hậu quả thiếu hụt kháng thể đối với F có thể cho phép virus lan từ tế bào này sang tế bào khác nhờ sự tổng hợp, và kháng nguyên sinh ra sẽ di truyền phức hợp miễn dịch, đáp ứng trung gian độc tế bào hoặc cả hai.

Trong bệnh sởi không điển hình, thời kỳ ủ bệnh tương tự như sởi điển hình, nhưng thời kỳ tiền triệu thường tiến triển đột ngột. Sốt cao, đau đầu, đau cơ, đau bụng và ho khan thường từ một đến 3 ngày, sau đó là phát ban, có thể ở dạng mày đay, dát sần, xuất huyết hoặc nốt phỏng. Ngược lại với bệnh sởi cổ điển trong thể này ban bắt đầu mọc ở tay, chân và phát triển lên phía đầu. Nó đặc biệt trội hơn ở chân và các nếp gấp của cơ thể. Hiếm gặp đốm Koplik. Thường xuất hiện viêm phổi kết hợp với phù chi. Viêm phổi thường là viêm phổi khối hoặc viêm phổi thùy. Thường gặp phản ứng hạch rốn phổi và tràn dịch màng phổi. Hạch rốn phổi đậm, có thể tồn tại kéo dài đến 2 năm. Các triệu chứng có thể kéo dài đến 2 tuần hoặc lâu hơn. Mức độ nặng của bệnh, khởi phát đột ngột và các dấu hiệu cận lâm sàng duy nhất có thể thay đổi, gợi ý chẩn đoán các bệnh như sốt ở vùng núi Rocky, viêm phổi do đậu, sốt tinh hồng nhiệt, nhiễm trùng huyết do não mô cầu; trong thời kỳ tiền triệu có thể nghĩ đến viêm ruột thừa cấp và viêm phổi do vi khuẩn.

Chẩn đoán bệnh sởi không điển hình dựa trên lâm sàng, dịch tễ học và huyết thanh học khác với sởi điển hình, sự cố gắng phân lập virus nói chung không thành công. Kháng thể tăng lên nhanh chóng từ mức thấp hoặc không nhận thấy đến mức hiệu giá rất cao và thường vượt qúa mức kháng thể này ở những người đã bị nhiễm sởi cổ điển.

PHÒNG BỆNH. Có thể tạo ra miễn dịch chủ động nhờ tiêm phòng vaccin sởi sống giảm độc lực, loại này không dùng cho những người đã được tiêm phòng. Loại vaccin được lựa chọn là sởi - quai bị - rubella (MMR) dùng cả cho người trưởng thành. Tiêm chủng vaccin tạo ra miễn dịch ở 95% những người tiêm chủng ở lứa tuổi 15 tháng hoặc lớn hơn. Miễn dịch này kéo dài hơn 20 năm và có thể cả đời. Vaccin còn cung cấp khả năng bảo vệ nếu như tiêm trong vòng 3 ngày sau khi bị nhiễm bệnh. Tiêm chủng thường quy ở trẻ bắt đầu từ 15 tháng tuổi. Liều thứ hai vào tuổi 11 đến 12. Đa số những người sinh trước năm 1957 có thể được coi là đã miễn dịch và không cần tiêm chủng; tuy nhiên một phần nhỏ những người này thực chất lại nhạy cảm và được xem là cần tiêm chủng trừ khi có bằng chứng về miễn dịch, đặc biệt nếu họ nằm trong phạm vi bùng nổ nguy cơ cao. Những người nhập học vào các trường cao đẳng, trường chuyên nghiệp, trường đại học, những người làm công tác chăm sóc sức khỏe, không có bằng chứng rõ rệt về miễn dịch (sởi đã được bác sĩ chẩn đoán hoặc bằng chứng xét nghiệm về miễn dịch) cần phải có chứng nhận tiêm chủng

https://tieulun.hopto.org

2 liều vaccin sởi, bắt đầu ngay hoặc sau khi sinh, nếu không được tiêm chủng phòng sởi trước đó thì liều thứ hai phải được tiêm sau liều thứ nhất không dưới 1 tháng.

Những người đã tiêm chủng vaccin sởi chết trong những năm trước được coi là không an toàn, thực tế là có nguy cơ cao nhiễm sởi nặng, không điển hình nếu như bị nhiễm virus hoang dại. Tóm lại tiêm chủng 1 liều vaccin sởi sống cho họ và cho bất cứ ai đã tiêm phòng loại vaccin gì không rõ trong những năm 1963-1967.

Những người nhiễm HIV không có triệu chứng (cũng có thể có triệu chứng) cũng cần phải được tiêm phòng nếu như họ nhậy cảm.

Không được dùng vaccin sởi sống cho phụ nữ có thai, cho những bệnh nhân đang bị lao tiến triển, những bệnh nhân ung thư máu hoặc ung thư hạch hoặc những bệnh nhân bị ức chế đáp ứng miễn dịch. Tuy nhiên những bệnh nhân bị ung thư máu ở giai đoạn tạm ổn và không điều trị hóa chất ít nhất trong 3 tháng và những bệnh nhân nhiễm HIV thì có thể tiêm chủng được. Tất cả những trẻ em nhiễm HIV cần được tiêm chủng theo lịch tuy mức độ bảo vệ không chắc chắn. Phản ứng mẫn cảm với vaccin ít khi xảy ra ngay cả trong những người mẫn cảm, tuy nhiên cần thận trọng ở người có tiền sử sốc phản vệ đối với trứng hoặc khi sử dụng neomycin. Trong những hoàn cảnh khác thường, không được tiêm vaccin trong 13 tháng đầu sau khi sinh. Nếu hoàn cảnh dịch tễ có nguy cơ đối với trẻ dưới 15 tháng tuổi vaccin đồng hóa (monovalent) hoặc MMR có thể dùng sớm ở 6 tháng tuổi, tiếp theo là liều vaccin MMR ở 15 tháng tuổi.

Xấp xỉ 5 đến 15% những người được tiêm phòng sẽ bị sốt tới $39^{O}4C$ ($103^{O}F$) hoặc cao hơn, bắt đầu sau khi tiêm 5 đến 12 ngày và kéo dài trong 1 đến 2 ngày, đôi khi sốt có thể kéo dài tới 5 ngày khoảng 5% trường hợp có phát ban do vaccin. Viêm não sau tiêm vaccin sởi cực kỳ hiếm gặp. Không có khả năng phân biệt rõ ràng các yếu tố nguy cơ từ các trường hợp viêm não không rõ nguyên nhân. 50% những người đã được tiêm phòng vaccin sởi chết trước đó có nguy cơ phản ứng với vaccin sống. Đa số các phản ứng này thường là nhẹ bao gồm sưng tại chỗ, mẩn đỏ và sốt nhẹ trong vòng 1 đến 2 ngày. Hiếm gặp hơn, một vài phản ứng nặng như sưng hạch, sốt kéo dài, phản ứng tại chỗ rộng kiểu Arthus. Tuy nhiên những người được tiêm phòng vaccin sởi chết khi bị phơi nhiễm sởi tự nhiên chắc chắn sẽ diễn biến nặng hơn là những người tiêm chủng vaccin sống. Không có bằng chứng về tăng nguy cơ các phản ứng phụ do vaccin sởi hoặc MMR giữa những người có miễn dịch. Bệnh sởi có thể diễn biến nhẹ hơn hoặc phòng được nhờ tiêm bắp globulin 0,25 mL/kg trong vòng 6 ngày kể từ lúc phơi nhiễm (tiếp xúc). Biện pháp này không nên áp dụng cho kiểm soát các vụ dịch nhưng nó rất có lợi trong trường hợp có chống chỉ định tiêm vaccin (như phụ nữ có thai, bệnh nhân đang điều trị hóa chất chống ung thư) hoặc miễn dịch do vaccin tạo ra không bảo đảm (như ở bệnh nhân nhiễm HIV). Khi sử dụng các globulin miễn dịch hoặc là gammaglobulin hoặc là các sản phẩm khác của máu, tiêm chủng phải lùi lại ít nhất là 3 tháng.

ĐIỀU TRỊ. Đối với sởi không biến chứng thì không cần điều trị. Mặc dù cũng có hiệu qủa phòng bệnh, nhưng gammaglobulin không chứng tỏ được vai trò của nó đối với bất kỳ triệu chứng nào. Ở những nơi thường có bệnh sởi nặng và có tình trạng suy dinh dưỡng, có thể dùng hỗ trợ vitamin A (400.000 U.I. đường uống) trong 2 ngày liên tiếp ngay sau khi chẩn đoán sởi, điều này có thể giảm nguy cơ tử vong và mù. Bệnh nhân phải được theo rõi xem có bị nhiễm vi khuẩn không để điều trị kháng sinh thích hợp trên cơ sở các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn. Khí dung bằng ribavirin để điều trị viêm phổi nặng do sởi, tuy nhiên, báo cáo kết qủa còn mang tính chất giai thoại lẻ tẻ.

83. RUBELLA (SỞI ĐỨC) VÀ CÁC NGOẠI BAN DO VIRUS

RUBELLA

ĐỊNH NGHĨA. Rubella ("sởi Đức","sởi 3 ngày") là một bệnh sốt phát ban lành tính, nhưng khi nó xảy ra ở phụ nữ có thai có thể dẫn đến viêm nhiễm nặng, kéo dài ở thai nhi và gây dị dạng.

https://tieulun.hopto.org

CĂN NGUYÊN. Vào cuối những năm 1930 và 1940 rubella đã được lây truyền thử nghiệm cho người và khỉ, năm 1962 virus được phân lập từ nuôi cấy tế bào trong dịch mũi họng của người bị nhiễm. Virion rubella có đường kính từ 60 đến 70 nm, là một virus ARN, có hình cầu và được phân loại thuộc nhóm togarirus.

CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ SINH BỆNH HỌC. Ở người nhạy cảm rubella có thể lây nhiễm bởi giọt virus vào đường mũi họng và lây nhiễm tự nhiên có lẽ cũng tương tự theo đường này. Tiếp sau khi virus nhân bản đầu tiên trong đường hô hấp virus sẽ phân bố theo đường máu. Nhiễm virus huyết được phát hiện kéo dài trong 8 ngày trước đó và tồn tại tới 2 ngày sau khi phát ban, sự đào thải virus qua họng-miệng tồn tại đến 8 ngày sau khi khởi phát các triệu chứng. Rubella bẩm sinh là do sự lây truyền qua rau thai từ người mẹ bị nhiễm sang thai nhi, có thể biểu hiện chậm lớn, thâm nhiễm gan, lách bởi các tổ chức tạo huyết, viêm phổi kẽ, giảm số lượng tế bào nhân khổng lồ trong tủy xương, các dị dạng về cấu trúc của hệ tim mạch và hệ thần kinh trung ương. Virus có thể tồn tại ở bào thai trong thời gian mang thai và có thể đào thải (bài tiết) trong vòng 6 đến 31 tháng sau khi sinh.

DỊCH TỄ HỌC. Rubella không lây như sởi và đáp ứng miễn dịch với bệnh không được phân bố rộng rãi. Ước tính khả năng nhạy cảm đối với rubella ở người trưởng thành hiện nay vào khoảng từ 6% đến 11%. Số các ca rubella được thông báo ở Mỹ chắc chắn giảm từ hơn 56.000 ca trong năm 1969, khi tiêm chủng thường quy bắt đầu, xuống thấp hơn 225 ca trong năm 1988. Trong số hơn 900 ca được thông báo năm 1990, xấp xỉ 57% các ca xảy ra ở người lớn hơn (≥15 tuổi). Hơn nữa ít nhất có 20 ca có hội chứng rubella bẩm sinh đã được chẩn đoán trong số các trẻ sinh năm 1990. Sự hạn chế lây truyền dịch bệnh ở các trường học và môi trường làm việc (như ở các bệnh viện) đã làm xoay chuyển về mặt dịch tễ học đối với trẻ em.

BỆNH CẢNH LÂM SÀNG. Thời gian từ lúc phơi nhiễm đến khi xuất hiện ban ở bệnh rubella là 14 đến 21 ngày, thường là khoảng 18 ngày. Ở người lớn có thể có dấu hiệu tiền triệu trước khi phát ban trong khoảng 1 đến 7 ngày. Các dấu hiệu tiền triệu bao gồm mệt mỏi, đau đầu, sốt, viêm kết mạc nhẹ, và sưng hạch. Ở trẻ em, phát ban có thể là biểu hiện đầu tiên của bệnh. Trong nghiên cứu huyết thanh học thấy rằng 25 đến 50% các ca nhiễm chỉ có biểu hiện lâm sàng nhẹ hoặc chỉ sưng hạch mà không có biểu hiện trên da. Tuy nhiên, phát ban không kèm theo sưng hạch thì rất hiếm gặp. Các triệu chứng về hô hấp thì rất nhẹ hoặc không có. Các ban nhỏ, đỏ (đốm Forschheimer) đôi khi xuất hiện ở màn hầu nhưng không phải là đặc trưng bệnh lý của bệnh này.

Ban bắt đầu mọc ở trán, mặt và lan xuống dưới lưng và các chi. Các ban dạng dát sẩn nhỏ, màu sáng hơn so với ban sởi, thường riêng biệt nhưng có thể kết hợp thành quầng đỏ rộng như trong sốt tinh hồng nhiệt. Ban có thể tồn tại từ 1 đến 5 ngày nhưng hay gặp nhất là kéo dài trong 3 ngày. Sưng hạch xuất hiện trước ban, thường biểu hiện rõ nhất trong giai đoạn phát ban sớm, thường tồn tại trong vài ngày sau khi ban bay hết. Có thể xuất hiện lách to hoặc hạch to toàn thân nhưng các hạch sau tai và hạch dưới chẩm thường đặc biệt dễ tổn thương. Đôi khi gặp đau cơ và sưng khớp nhẹ ở bệnh nhân rubella đặc biệt là ở phụ nữ trẻ. Sưng và đau các khớp cổ tay, ngón tay, khớp gối biểu hiệu rõ rệt nhất trong giai đoạn phát ban và có thể kéo dài từ 1 đến 14 ngày sau khi các biểu hiện khác của rubella mất đi. Các triệu chứng của khớp phát lại trong vòng một năm, hoặc lâu hơn cũng đã được thông báo. Xuất huyết kèm theo hoặc không kèm theo giảm tiểu cầu có thể xuất hiện và có thể có chảy máu. Viêm não tủy sau rubella cũng tương tự như các bệnh viêm não khác nhưng ít gặp hơn nhiều so với viêm não sau sởi. Đau tinh hoàn ở người trẻ tuổi đôi khi cũng được thông báo.

Rubella bẩm sinh. Hội chứng bệnh rubella bẩm sinh đã được coi như một dị dạng của tim bao gồm: ống động mạch, lỗ thông vách liên thất, hẹp động mạch phổi; tổn thương ở mắt như đục giác mạc, đục thủy tinh thể, viêm võng mạc và tật nhãn cầu nhỏ, tật đầu nhỏ; chậm phát triển trí tuệ và điếc. Trong vụ dịch ở Mỹ năm 1964, đã thường gặp các triệu chứng xuất huyết giảm tiểu cầu, gan lách to, bào thai chậm phát triển, viêm phổi kẽ, viêm cơ tim và hoại tử cơ tim, tổn thương hành xương xuất hiện cùng với

https://tieulun.hopto.org

các triệu chứng đã gặp trước đây, được gọi là *hội chứng rubella mở rộng*. Một vài trẻ còn có suy giảm miễn dịch thể hoặc tế bào gây nên giảm đào thải virus kéo dài, kết thúc tử vong. Có thể có sự kết hợp các tổn thương ở một vài trẻ và biểu hiện nặng của bệnh rất đa dạng.

Biến chứng muộn là sự xuất hiện nguy cơ cao mắc bệnh đái tháo đường. Đã có thông báo về những bệnh nhân mắc rubella bẩm sinh bị viêm não bán cấp tiến triển, khởi phát sau 10 năm sau khi sinh. Nó đặc trưng bởi giảm trí tuệ, thất điều vận động, động kinh và co cứng. Sự bất thường của tế bào T bao gồm giảm nhẹ tỉ lệ T4/T8 và các thiếu hụt nhẹ khác, đôi khi tồn tại đến lúc trưởng thành.

Rubella bẩm sinh là do người mẹ bị nhiễm trong 3 tháng đầu có thai, tuy nhiên cũng có những trường hợp đã hợp đã được thông báo là do nhiễm trước khi thụ thai vài ngày. Điếc là hậu qủa của nhiễm bệnh vào tháng thứ tư. Nguy cơ lớn nhất đối với bào thai là mẹ bị nhiễm trong khoảng 3 đến 6 tuần sau khi thụ thai. Rubella không có triệu chứng ở người mẹ có thể dẫn đến bệnh nặng ở bào thai. Do đó mong muốn biết được tình trạng miễn dịch của từng phụ nữ trước khi thụ thai hoặc càng sớm càng tốt trong thời kỳ mang thai thông qua tiền sử tiêm chủng trước đó hoặc nhờ các test huyết thanh học. Nếu kháng thể rubella có mặt trước hoặc trong vòng 10 ngày sau khi bị phơi nhiễm, bệnh nhân được coi là miễn dịch và nguy cơ tổn thương bào thai là không có. Nếu không phát hiện được kháng thể và đã có sự phơi nhiễm, thì hiệu giá kháng thể giai đoạn cấp và hồi phục phải được xác định trong huyết thanh lấy trong 2 đến 4 tuần riêng biệt với khoảng thời gian chính xác phụ thuộc vào thời gian sau khi phơi nhiễm, khi các biểu hiện cấp tính lắng xuống.

CHẨN ĐOÁN. Rubella thường hay nhầm lẫn với các bệnh khác có phát ban dạng dát sần, với tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn và với phản ứng thuốc và sốt tinh hồng nhiệt. *Chẩn đoán chắc chắn bệnh Rubella chỉ có thể nhờ phân lập và nhận dạng virus hoặc nhờ sự thay đổi hiệu giá kháng thể*. Kháng thể rubella có thể phát hiện được vào ngày phát ban thứ hai và hiệu giá tăng cao trong vòng 10 đến 21 ngày sau đó. Nhiều loại test huyết thanh học được sử dụng để chẩn đoán hoặc xác định tình trạng miễn dịch. Sự có mặt của kháng thể đặc hiệu IgM cho thấy sự mới mắc rubella (trong vòng 2 tháng) tuy nhiên chúng được biết có thể tồn tại kéo dài 1 năm ở một số bệnh nhân. Các xét nghiệm khác không giúp gì cho chẩn đoán mặc dù thường gặp tình trạng tăng tế bào lympho với các tế bào lympho không điển hình.

Bệnh nhân bị rubella bẩm sinh có thể mất kháng thể ở lứa tuổi 3 đến 4 tuổi. Do đó test huyết thanh âm tính ở trẻ 3 tuổi không loại trừ được khả năng nhiễm rubella bẩm sinh. Bệnh rubella bẩm sinh phải được chẩn đoán phân biệt với bệnh giang mai bẩm sinh nhờ các test huyết thanh phù hợp, với bệnh do toxoplasma, và nhiễm cytomegalovirus. Kháng thể đặc hiệu IgM thường thấy trong năm đầu sau khi sinh ở trẻ bị nhiễm rubella bẩm sinh, nhưng phương pháp tin cậy nhất để khẳng định chẩn đoán là phân lập được virus.

PHÒNG BỆNH.

Ở người lớn và trẻ em, bệnh rubella thường diễn biến nhẹ và ít biến chứng. Tuy nhiên do tính trầm trọng của nhiễm bệnh bẩm sinh nên đã cố gắng phòng bệnh. Sử dụng γ-globulin cho phép có thể tránh được bệnh về mặt lâm sàng nhưng vẫn có thể lây truyền từ mẹ sang bào thai mặc dù đã sử dụng một số lượng lớn γ-globrulin ngay sau khi bị nhiễm.

Miễn dịch chủ động nhờ vaccin sống giảm độc lực rubella được ứng dụng từ năm 1969, đặc biệt đối với trẻ nhỏ. Phương pháp này đã giảm tần suất lây nhiễm trong dân chúng và giảm khả năng phụ nữ có thai bị nhiễm. Tiêm chủng được khuyến cáo mạnh mẽ đối với trẻ vị thành niên và người trưởng thành đặc biệt là phụ nữ, trừ khi có bằng chứng về miễn dịch (như kết qủa dương tính đối với test huyết thanh hoặc có bằng chứng về tiêm chủng vaccin phòng rubella ngay hoặc sau khi sinh). Chỉ loại trừ những người có chống chỉ định tiêm phòng đặc biệt. Những người làm việc trong bệnh viện hoặc phòng khám bệnh có thể lây nhiễm từ bệnh nhân bị bệnh hoặc nếu họ bị nhiễm có thể truyền bệnh sang cho những phụ nữ có thai thì cần phải có bằng chứng về miễn dịch.

Virus giảm độc lực có thể phát hiện được trong dịch ở đường hô hấp của những người đã tiêm chủng

https://tieulun.hopto.org

trong 4 tuần sau khi tiêm chủng, nhưng theo rõi trong 20 năm thì thấy rằng không có sự lây truyền sang những người nhậy cảm khác. Ở 95% những người được tiêm chủng, vaccin tạo ra kháng thể tồn tại ít nhất 16 năm hoặc có thể cả đời. Những người đã tiêm phòng có thể bị nhiễm ít triệu chứng khi tiếp xúc nhiều với những người bị nhiễm (chẩn đoán nhờ tăng kháng thể và phân lập virus). Tuy nhiên không phát hiện được hiện tượng nhiễm virus huyết ở những người đã tiêm chủng cho thấy rằng những phụ nữ có thai được tiêm chủng trước đó sẽ không lây nhiễm cho bào thai của họ nếu như họ bị mắc rubella thể nhẹ.

Các tác dụng phụ như sốt, phát ban, nổi hạch, tăng bạch cầu đa nhân, đau khớp xảy ra rất ít ở trẻ em được tiêm chủng. Đau khớp, sưng hoặc tê (giảm cảm giác) gặp ở dưới 2% phụ nữ được tiêm vaccin sản xuất từ nuôi cấy tế bào bào thai của người (vaccin RA 27/3). Các triệu chứng của khớp thường xuất hiện trong khoảng 1 đến 3 tuần sau khi tiêm chủng và có thể bị nhầm lẫn với các dạng viêm khớp khác. *Vaccin rubella không bao giờ được dùng cho phụ nữ có thai hoặc những người có thể có thai trong vòng 3 tháng*. Tuy không có những thông báo về những đứa trẻ bị rubella bẩm sinh có mẹ được tiêm chủng ngẫu nhiên trong qúa trình mang thai, về lý thuyết vẫn có nguy cơ virus trong vacccin gây tổn thương bào thai. Chống chỉ định dùng vaccin cho những người bị suy giảm miễn dịch hoặc đang điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch. Có một loại trừ đối với HIV. Trẻ em và người lớn bị nhiễm HIV không có triệu chứng cần được tiêm chủng. Ngoài ra, trẻ em có các triệu chứng liên quan đến HIV không chống chỉ định tiêm phòng vaccin rubella (và nói chung vaccin sởi-quai bị-rubella), đối với người lớn có các triệu chứng đó cũng cần tiêm chủng. Nếu khi sử dụng immunoglobulin, thì tiêm chủng phải được thực hiện trước khi dùng ít nhất 14 ngày hoặc tiêm chậm lại ít nhất là 6 tuần (thích hợp nhất là 3 tháng sau đó). Tiêm chủng phòng rubella sau đẻ không có chống chỉ định trong trường hợp vừa mới sử dụng máu toàn phần hoặc immunnoglobulin anti*R*ho(D) của người, nhưng cần phải làm xét nghiệm theo dõi trong vòng 6 đến 8 tuần sau đó để đảm bảo.

NGOẠI BAN DO VIRUS KHÁC

Ngoài các bệnh như sởi, rubella, và ho gà với biểu hiện tổn thương trên da (phát ban) trội lên, còn có các bệnh do virus khác cũng có biểu hiện trên da. Bảng 83-1 liệt kê những nguyên nhân hay gặp nhất gây nên phát ban dạng dát sần. Một vài loại, đặc biệt là enterovirus đôi khi có thể là nguyên nhân của phát ban dạng phỏng hoặc dạng chấm xuất huyết, các loại khác có thể gây phát ban kiểu quầng đỏ đa dạng. Khi thăm khám lâm sàng, quan sát thấy rằng các ban dạng dát sần (không phải dạng phỏng) gây nên bởi virus không phân bố trên lòng bàn tay và bàn chân. Ngược lại, phát ban do phản ứng thuốc, do vi khuẩn, Mycoplasma và Ricketsia thường phân bố trội hơn ở lòng bàn tay và bàn chân.

NGOẠI BAN SUBITUM (BAN ĐÀO TRẺ NHỎ)

Ngoại ban subitum là một bệnh lành tính ở trẻ em từ 6 tháng đến 4 tuổi, được đặc trưng bởi sốt cao và phát ban. Một vài tác nhân khác như enterovirus, adenovirus có thể gây nên bệnh tương tự, nhưng virus herpes typ 6 gây bệnh ở người (HHV-6) là nguyên nhân chính. Sau thời gian ủ bệnh từ 5 đến 15 ngày, biểu hiện đầu tiên của bệnh là khởi phát đột ngột với sốt, khó chịu kéo dài từ 3 đến 5 ngày; có thể sốt tới 40°6C (105°F), viêm họng nhẹ và nổi hạch, đôi khi có co giật do sốt cao. Ngày thứ tư và thứ năm của bệnh, nhiệt độ hạ đột ngột về bình thường hoặc dưới bình thường. Trước khi hết sốt vài giờ, hoặc sau đó, ban đột ngột xuất hiện. Đó là các ban đặc trưng kiểu sần hoặc dát sần kích thước 2-3 mm, mờ, có trên cổ và lưng và có thể lan xuống mông và đùi; qúa trình này kéo dài trong vài giờ đến 1 - 2 ngày. Hạ bạch cầu thường xuất hiện muộn trong giai đoạn sốt nhẹ.Bệnh diễn biến nhẹ và hiếm khi có biến chứng. Ở giai đoạn sớm trước khi phát ban, rất khó chẩn đoán phân biệt với nhiễm trùng huyết cấp, đặc biệt khi có *streptococcus pneumoniae*. Mặc dù có hiện tượng tăng bạch cầu và có các thành phần của nó trong nhiễm trùng huyết đang tồn tại, cần thiết phải cấy máu để chẩn đoán. Các nghiên cứu mới đây về lâm sàng và xét nghiệm cho thấy sự phân bố rộng rãi của HHV-6. Ở nhóm tuổi từ 3 đến 5 tuổi, có tới 95% trẻ em có bằng chứng huyết thanh về nhiễm virus. Tỉ lệ huyết thanh dương tính giảm xuống dưới 55% ở tuổi 40. Virus được tìm thấy ở nước bọt của hơn 90% những trưởng thành khỏe mạnh và đây có thể là nguồn lây chủ yếu; ở trẻ lớn và người trưởng thành có miễn dịch đầy đủ, nhiễm

https://tieulun.hopto.org

HHV-6 có triệu chứng tương tự như nhiễm trùng do tăng bạch cầu đơn nhân, sưng hạch không kèm theo sốt và viêm gan cấp. Virus cũng có liên quan đến viêm phổi kẽ ở những người ghép tủy xương. Những nghiên cứu sau này rất cần thiết cho việc xác định rõ ràng sinh bệnh học của nhiễm trùng do HHV-6. Hiện nay bệnh được chẩn đoán nhiều nhất nhờ các test huyết thanh; các phương pháp thăm dò phân tử và miễn dịch được sử dụng ngày càng nhiều.

NGOẠI BAN DO ENTEROVIRUS. Nhiều loại virus đường ruột gây phát ban. Hay gặp nhất là Echovirus có typ huyết thanh 1-7, 9, 11, 12, 14, 16, 18-20, 25 và 30, coxsackie virus có typ huyết thanh A_4 - A_6, A_9, A_{10}, A_{16}, B_2, B_3 và B_5. Trừ những bệnh lây qua đường tay - thức ăn - miệng gây nên bởi coxsackievirus A_{16} hoặc enterovirus 71 không có bệnh cảnh lâm sàng hoặc dịch tễ nào được áp dụng để phân biệt các loại virus đặc biệt gây bệnh trong những trường hợp đặc biệt. Tất cả đều có thể gây phát ban dạng dát sần với độ đậm và kéo dài khác nhau, và đôi khi cũng có thể gây ngoại ban hoặc nội ban dạng chấm xuất huyết và dạng nốt phỏng. Trong cộng đồng và trong gia đình, trẻ nhỏ và nhũ nhi thường bị phát ban (ngoại ban), trong khi trẻ lớn và người trưởng thành lại có các bệnh cảnh khác của nhiễm virus đường ruột trội hơn như là sốt, đau cơ, viêm màng não vô khuẩn. Hai typ huyết thanh của virus đường ruột đặc biệt gây phát ban kèm sốt là echovirus 9 và 16.

Bảng 83-1: Các nguyên nhân gây phát ban dạng dát sần

Virus	Loại khác
Sởi	Mycoplasma pneumoniae
Rubella	Giang mai
Ngoại ban subitum HHV-6: virus herpes gây bệnh ở người typ 6	Thương hàn
Ban đỏ nhiễm trùng: parvorvirus B19 gây bệnh ở người	Độc tố của vi khuẩn: liên cầu và tụ cầu
Enterovirus	Sốt do chuột cắn
Virus Epstain-Barr	Ricketsia
Adenovirus	Vaccin virus sống
Reovirus	Phát ban do phản ứng thuốc
Arbovirus	Hội chứng phát hạch ở da-niêm mạc

BAN ĐỎ NHIỄM TRÙNG (BỆNH THỨ NĂM) Xem chương riêng.

84. BỆNH QUAI BỊ

ĐỊNH NGHĨA. Quai bị là một bệnh lây cấp tính có nguồn gốc virus đặc trưng bằng sưng to các tuyến nước bọt và đôi khi tổn thương tinh hoàn, màng não, tụy, và các cơ quan khác.

NGUYÊN NHÂN. Yếu tố gây bệnh quai bị là paramyxovirus, có kích thước trung bình (120-200mm đường kính). Nó có một lớp lõi hình xoắn ốc kín được bọc trong một lớp vỏ lipit và protein. Virus quai bị có hai cấu thành có khả năng cố định bổ thể. Các yếu tố này hòa tan tức kháng nguyên S xuất phát từ màng nhân và kháng nguyên V xuất phát từ hemagglutinin bề mặt. Virus có thể được cấy trong phôi gà và trong một số môi trường nuôi cấy tế bào loài có vú.

DỊCH TỄ HỌC. Con người là túc chủ tự nhiên độc nhất của quai bị. Bệnh có ở trên toàn thế giới và là dịch địa phương trong các cộng đồng ở thành phố. Ít xảy ra các vụ dịch và thường là có liên quan chặt chẽ với các nhóm người sống trong các trại mồ côi, trại lính hay trường học. Bệnh thường xảy ra trong mùa xuân, đặc biệt vào tháng tư và năm. Mặc dù bệnh quai bị thường được xem là ít "lây" so với sởi và thủy đậu, sự khác biệt đó có thể rõ hơn sự thực do nhiều nhiễm trùng quai bị (ít nhất 25%) có xu hướng không biểu hiện lâm sàng. Trong một vài nghiên cứu thấy 80-90% quần thể trưởng thành có bằng chứng huyết thanh đã nhiễm quai bị trước đó. Năm 1985, tỷ lệ mắc quai bị ở Mỹ đã đạt đến điểm thấp nhất từ khi bắt đầu nhận biết bệnh (2982 ca). Song, một sự báo động cấp cứu trở lại đã xảy ra trong 2 năm sau đó và gần 12.900 ca đã được thông báo vào năm 1987.

https://tieulun.hopto.org

Hiếm gặp bệnh trước 2 tuổi và sau đó tần suất tăng dần, đạt đỉnh cao ở 10-19 tuổi. Quai bị lâm sàng có thể phổ biến hơn ở nam nhiều hơn so với ở nữ. Virus được truyền qua nước bọt, mặc dù sự phân lập nó từ nước tiểu gợi ý rằng nó có thể lan truyền qua đường này. Virus quai bị hiếm khi phân lập được ở phân. Nước bọt có khả năng lây truyền vào 6 ngày trước cơn toàn phát sưng tuyến mang tai và virus tiết ra từ vị trí này trong 2 tuần sau đợt sưng tuyến mang tai, virus trong nước tiểu cũng tồn tại 2-3 tuần ở một vài bệnh nhân. Mặc dù sự bài tiết virus kéo dài, đỉnh của lây nhiễm xuất hiện một hay hai ngày trước đợt sưng tuyến mang tai và rút lui nhanh chóng sau khi tuyến to lên rõ.

Một đợt quai bị lâm sàng hay ẩn gây miễn dịch và ít khi có đợt thứ hai. Sưng tuyến mang tai một bên cũng đủ có hiệu quả bảo vệ như khi bệnh ở cả hai bên.

SINH BỆNH HỌC. Virus xâm nhập qua đường hô hấp, trong thời kỳ ủ bệnh 12-25 ngày virus có thể nhân lên trong đường hô hấp trên và các hạch ở cổ, từ đó virus được phân tán theo dòng máu đi đến các cơ quan khác, kể cả màng não, tinh hoàn, tụy, vú, tuyến giáp, tim, gan, thận và thần kinh sọ não. Viêm sưng hạch ở tuyến nước bọt được cho là thứ phát do virus máu, nhưng lan rộng từ đường hô hấp đã không được xem là một cơ chế đi tắt.

CÁC BIỂU HIỆN. Viêm tuyến nước bọt. Đợt sưng viêm tuyến mang tai thường là đột ngột, mặc dù có thể có trước một giai đoạn tiền triệu là khó chịu, kém ăn, cảm giác rét, sốt, viêm họng và nhạy cảm đau ở góc quai hàm. Song trong nhiều trường hợp, sưng phù tuyến mang tai là chỉ thị đầu tiên của bệnh. Các tuyến sưng to dần trong 1-3 ngày và phù biến mất trong vòng 1 tuần sau khi to tối đa. Tuyến sưng lan từ tai đến phần dưới của xương hàm và đến phần dưới xương gò má, thường đẩy tai lên trên và ra ngoài. Da trên tuyến thường không nóng hay xung huyết, điểm này trái ngược với viêm tuyến mang tai do vi khuẩn. Có thể đỏ và lỗ của ống Stensen trề ra. Thông thường, đau và nhạy cảm rõ ràng, mặc dù có các thời điểm không sưng tuyến. Phù quai bị đã được mô tả như phù của gelatin và tuyến bị bệnh giống như thịt nấu đông. Sự phù nề chỉ xảy ra ở các tuyến dưới hàm và dưới lưỡi và có thể lan rộng đến phần trước cả lồng ngực gây *phù trước xương ức*. Sự tổn thương của các tuyến dưới hàm riêng rẽ làm khó khăn phân biệt quai bị với viêm hạch cổ cấp tính. Phù thanh môn hiếm khi thấy nhưng có thể cần phải mở khí quản. Sưng tuyến mang tai hai bên gặp ở 2/3 số ca và số còn lại chỉ sưng một bên. Tuyến thứ hai có xu hướng phù nề khi tuyến thứ nhất đã hết phù, thường là 4-5 ngày sau cơn toàn phát. Nhìn chung, viêm tuyến mang tai được kèm theo sốt 37,8-39,4°C (100-103°F), khó chịu, đau đầu, và chán ăn nhưng các triệu chứng toàn thân có thể không có, đặc biệt ở trẻ em. Đa số bệnh nhân nhân có than phiền chính là do khó ăn, khó nuốt và khó nói.

Viêm mào tinh hoàn và tinh hoàn. Bệnh quai bị có biến chứng là viêm tinh hoàn trong 20-35% nam giới sau dậy thì. Các tổn thương tinh hoàn thường xuất hiện sau đợt viêm tuyến mang tai 7-10 ngày, mặc dù nó có thể đi trước viêm tuyến hay xuất hiện đồng thời. Viêm tinh hoàn hai bên gặp ở 3-17% số bệnh nhân. Viêm tinh hoàn được báo trước bằng lại bị khó chịu và cảm giác ớn lạnh, đau đầu, buồn nôn và nôn. Rét run và sốt cao tới 39,4-41,1°C (103-106°F) thường gặp. Tinh hoàn bị sưng to và đau cấp tính. Mào tinh hoàn thường sờ được như là một thừng căng phù. Đôi khi có viêm mào tinh hoàn mà không có viêm tinh hoàn. Phù, đau và nhạy cảm kéo dài 3-7 ngày và rút lui dần dần. Hết sốt thường song song với hết phù. Đôi khi, nhiệt độ hạ thành cơn. Viêm tinh hoàn do quai bị kèm theo teo dần dần tinh hoàn ở 1/2 số ca. Ngay cả khi bị viêm tinh hoàn hai bên thì vô sinh cũng không phổ biến, vì không gây ra teo tinh hoàn rõ rệt. Song nếu bị teo tinh hoàn hai bên sau quai bị thì vô sinh hay số lượng tinh trùng bất thường là rất phổ biến. Nồng độ testosterone trong huyết tương bị ức chế trong viêm tinh hoàn cấp tính song trở về bình thường khi khỏi bệnh. *Nhồi máu phổi* cũng đã được ghi nhận sau viêm tinh hoàn do quai bị. Nó có thể là hậu quả của huyết khối tĩnh mạch trong tiền liệt tuyến và đám rối chậu kết hợp với viêm tinh hoàn. Ít khi bị cương đau dương vật, là biến chứng đau của viêm tinh hoàn do quai bị.

Viêm tụy. Tổn thương tụy là một biểu hiện nặng của quai bị, có thể hiếm khi gây biến chứng sốc hay

https://tieulun.hopto.org

tạo nang giả. Nên nghi ngờ khi bệnh nhân bị đau bụng và nhạy cảm ở vùng bụng kết hợp với quai bị rõ trên lâm sàng hay dịch tễ. Khó mà có đủ tư liệu, vì rằng tăng amylaza máu, một đặc điểm của viêm tụy cũng thường thấy trong viêm tuyến mang tai. Nhiều khi các triệu chứng giống với triệu chứng của viêm dạ dày ruột. Mặc dù đái tháo đường hay suy tụy ít khi kèm theo viêm tụy do quai bị, một vài trẻ em đã bị đợt đái tháo đường sau quai bị vài tuần.

Tổn thương hệ thống thần kinh trung ương. Xấp xỉ 60% số bệnh nhân quai bị có triệu chứng lâm sàng tăng số lượng tế bào, thường là tế bào lympho trong dịch não tủy (CSF) trong lúc 10% sẽ có các triệu chứng viêm màng não: cổ cứng, đau đầu và ngủ gà. Trong các trường hợp điển hình, đợt toàn phát các dấu hiệu và triệu chứng thần kinh xuất hiện sau viêm tuyến mang tai 3-10 ngày, song các tổn thương thần kinh trung ương trong quai bị có thể xảy ra trước khi viêm tuyến mang tai hoặc 2-3 tuần sau đó. Quãng 30-40% số ca đã được xác định bằng xét nghiệm và không thấy có tổn thương của tuyến nước bọt kèm theo ở bất kỳ thời điểm nào cả quá trình tiến triển của bệnh. Protein trong dịch não tủy tăng vừa và glucoza có xu hướng bình thường, mặc dù có khoảng 10% bệnh nhân có hàm lượng glucoza trong CSF thấp, có thể là 1,1-2,8mmol/L (20-50mg/dL). Ít khi gặp viêm não thực sự mặc dù nó là nguyên nhân của đa số các di chứng ở hệ thần kinh trung ương, kể cả các rối loạn hành vi, đau đầu, động kinh, điếc (thường là một bên) và rối loạn nhìn. Hiếm gặp là chít hẹp cống não và não úng thủy, được thông báo như là một di chứng có thể gặp của viêm não quai bị, nhưng vẫn chưa chứng minh được sự kết hợp này. Quai bị cũng có thể được nhận biết như một hình ảnh liệt nhẹ của bệnh bại liệt, xác định nguyên nhân phụ thuộc vào sự phân lập virus hay xác định huyết thanh học quai bị khi không có sự thay đổi hiệu giá kháng thể chống virus bại liệt. Hiếm thấy quai bị có thể gây viêm tủy sống ngang, thất điều vận động tiểu não hay hội chứng Guillain - Barré. Viêm màng não do quai bị không có triệu chứng lâm sàng của viêm não thường được cho là lành tính.

Các biểu hiện khác. Virus quai bị có xu hướng tấn công tổ chức tuyến như viêm tuyến lệ, tuyến ức, tuyến giáp, tuyến vú và buồng trứng đôi khi mới gặp. Có thể nhận biết *viêm buồng trứng* bằng dấu hiệu đau kéo dài ở bụng dưới và sốt. Nó không gây ra vô sinh. Virus quai bị đã được ám chỉ là gây ra viêm tuyến giáp bán cấp, chẩn đoán có thể bằng xét nghiệm huyết thanh và đôi khi có thể phân lập virus từ tuyến giáp. Phù niêm sau viêm tuyến giáp do do quai bị cũng đã được thông báo. Các biểu hiện về mắt trong quai bị bao gồm: viêm tuyến lệ, viêm thần kinh thị giác, viêm củng mạc, viêm màng bồ đào, viêm màng tiếp hợp, viêm thượng củng mạc. Mặc dù các điều kiện này có thể gây ảnh hưởng thoáng qua khả năng nhìn nhưng thường khỏi hoàn toàn. Hiếm gặp *viêm cơ tim* do quai bị được chứng tỏ chủ yếu bằng các rối loạn nhất thời trên điện tim. Trong rất ít trường hợp nó có thể gây chết nhưng thường thì không gây bệnh lý có triệu chứng hay rối loạn chức năng tim. Tương tự, *tổn thương gan* có thể được biểu hiện bằng các rối loạn chức năng gan, nhưng vàng da hay các dấu hiệu lâm sàng khác của tổn thương gan là cực kỳ hiếm thấy. *Ban xuất huyết giảm tiểu cầu* là một biến chứng của quai bị đã được mô tả và một bệnh nhân tình cờ có phản ứng dạng bạch cầu có liên quan chủ yếu đến các tế bào lympho. Viêm khí phế quản và viêm phổi kẽ cũng đã kết hợp với nhiễm virus quai bị, đặc biệt ở trẻ nhỏ.

Một biểu hiện hiếm gặp nhưng rất thú vị của quai bị là *viêm đa khớp* mà thường là di chuyển. Phổ biến nhất là ở nam giới trong độ tuổi 20 và 30. Các triệu chứng khớp bắt đầu 1-2 tuần sau khi giảm viêm tuyến mang tai; thường thì nhiều khớp bị tổn thương. Bệnh kéo dài 1-6 tuần và hồi phục hoàn toàn. Chưa rõ là viêm khớp do virus huyết hay là một "phản ứng quá mẫn". Viêm cầu thận cấp xuất huyết khi không có mặt liên cầu sau quai bị đã được thông báo. Mối quan hệ giữa hai bệnh này còn chưa rõ.

Các biến chứng muộn. Trừ trường hợp ngoại lệ của các biến chứng ít thấy ở thần kinh trung ương và một đôi bệnh nhân trở thành vô sinh sau tổn thương tinh hoàn hai bên còn thì bệnh quai bị không để lại di chứng. Song, nhiễm virus quai bị kéo dài có thể là một nguyên nhân gây viêm cơ có thể vùi, một bệnh viêm cơ mạn tính xuất hiện chủ yếu ở thập kỷ 60. Không có chứng cớ chắc chắn về trẻ em có

https://tieulun.hopto.org

dị tật bẩm sinh gặp nhiều hơn ở các bà mẹ bị quai bị trong khi có thai. Tương tự, mối liên quan nguyên nhân giữa nhiễm virus quai bị trong tử cung và hội chứng tăng mô xơ đàn hồi ở màng trong tim chưa xác định được rõ ràng. Bệnh quai bị trong 3 tháng đầu có thai có liên quan với tăng nguy cơ xảy thai tự nhiên.

CÁC KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM. Trong viêm tuyến mang tai không có biến chứng, số lượng bạch cầu trong máu bình thường mặc dù có thể có giảm bạch cầu nhẹ với tăng tương đối các tế bào lympho. Song các bệnh nhân bị viêm tinh hoàn do quai bị có thể có tăng bạch cầu rõ rệt với công thức chuyển trái. Trong viêm màng não-não, bạch cầu máu thường ở trong giới hạn bình thường. Tốc độ lắng máu thường là bình thường nhưng có thể tăng cao khi có tổn thương tinh hoàn hay tụy. Nồng độ amylaza huyết thanh cao cả trong viêm tụy và trong viêm tuyến nước bọt. Nó cũng có thể tăng cao trong một vài bệnh nhân mà chứng có độc nhất của quai bị là viêm màng não-não và có thể phản ánh các tổn thương cận lâm sàng của các tuyến nước bọt. Ngược với amylaza, nồng độ lipaza trong huyết thanh chỉ cao trong viêm tụy, trong đó tăng đường huyết và đường niệu cũng có thể xuất hiện. Dịch não tủy có 0-2000 tế bào/mcl, hầu hết là tế bào đơn nhân, mặc dù đôi khi là đa nhân chiếm ưu thế trong các giai đoạn sớm. Sự tăng lympho bào trong viêm màng não do quai bị có xu hướng lớn hơn viêm màng não vô khuẩn do virus bại liệt, coxsackievirus và echovirus gây ra. Không có mối liên quan giữa số lượng tế bào và mức độ trầm trọng của tổn thương trong hệ thần kinh trung ương. Đái ra máu thoáng qua và các rối loạn nhẹ phục hồi được chức năng thận, kể cả không có khả năng cô đặc nước tiểu tối đa và lọc creatinine, xuất hiện phối hợp với đái ra virus quai bị.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán xác định quai bị phụ thuộc trên sự phân lập virus từ máu, ngoáy họng, dịch tiết từ ống Stensen, dịch não tủy hay nước tiểu. Các phương pháp miễn dịch huỳnh quang có thể phát hiện các tế bào nuôi cấy dương tính trong 2-3 ngày nhiều hơn là 6 ngày đòi hỏi các phương pháp chuẩn. Hơn nữa, có thể dùng miễn dịch huỳnh quang để phát hiện nhanh chóng kháng nguyên virus trực tiếp trên tế bào hầu họng. Sự xác định bằng huyết thanh nhiễm trùng cấp tính hay tính nhạy cảm có thể được thực hiện bằng nhiều phương pháp. Test tốt nhất là ELISA. Test miễn dịch huỳnh quang cũng có giá trị phổ biến và có thể dùng để nhận dạng các đáp ứng với IgM và IgG và có thể dùng để nhận dạng các đáp ứng với IgM và IgG đặc hiệu. Test cố định C' có thể sử dụng để định lượng đáp ứng kháng thể với các cấu thành kháng nguyên S và V để chẩn đoán nhiễm quai bị cấp và mới. Các kháng thể chống kháng nguyên S phát triển nhanh hơn, thường đạt đến đỉnh trong 1 tuần sau đợt toàn phát các triệu chứng và thường biến mất trong 6-12 tháng. Các kháng thể cố định C' với kháng nguyên V đạt đến đỉnh hiệu giá trong 2-3 tuần sau toàn phát, vẫn giữ cao trong ít nhất 6 tuần, và rồi giữ ở các nồng độ thấp hơn trong nhiều năm sau. Nên lấy huyết thanh cách nhau 2-3 tuần. Một hiệu giá của bất kỳ test chuẩn nào mà tăng lên 4 lần khẳng định một nhiễm trùng mới. Khi một huyết thanh cấp tính không thu được cho đến về sau trong quá trình tiến triển của bệnh, sự tăng cao các kháng thể chống kháng nguyên S vượt quá hiệu giá kháng thể V hay sự có mặt của kháng thể đặc hiệu IgM gợi ý một sự nhiễm trùng mới. Test bì gồm có tiêm trong da virus quai bị chết, sự tiếp xúc trước đó sẽ cho một phản ứng chậm typ tuberculin và một hiệu giá kháng thể nhớ lại tăng chống quai bị. Test bì không đáng tin cậy khi sử dụng riêng mình nó để xác định cơ địa miễn dịch của một cá thể, không có ích trong chẩn đoán quai bị cấp tính và không có giá trị thương mại ở Hoa Kỳ.

Chẩn đoán quai bị trong một vụ dịch thường là rõ ràng. Song các ca lẻ tẻ cần phải phân biệt với các nguyên nhân gây phì đại tuyến mang tại khác. Viêm tuyến mang tai có thể do các virus khác gây ra, chủ yếu là á cúm, cúm, và coxsackievirus. *Viêm tuyến mang tai do vi khuẩn* thường xuất hiện ở các bệnh nhân suy nhược với nhiều bệnh có sẵn nghiêm trọng ví dụ đái tháo đường, các tai biến mạch máu não hay tăng urê huyết, có thể kèm theo các phẫu thuật. Tuyến mang tai sưng to, nóng, nhạy cảm và mủ có thể biểu lộ ở lỗ ống Stensen. Tăng bạch cầu đa nhân rõ rệt. Bệnh thường là thứ phát trong bệnh viện và

https://tieulun.hopto.org

tụ cầu vàng thường là nguyên nhân gây nên. Sự mất nước do cô đặc của các dịch tiết trong các ống nước bọt là một yếu tố thuận lợi quan trọng. *Sỏi* trong ống nước bọt thường phát hiện được bằng sờ hay bằng tiêm chất cản quang vào ống Stensen. *Các phản ứng thuốc* có thể gây phù và nhạy cảm ở tuyến mang tai và các tuyến nước bọt khác. "Quai bị iốt" là typ phổ biến nhất, có thể bị sau các thủ thuật như chụp thận có cản quang tĩnh mạch. Thuốc chống tăng huyết áp guanethidine cũng có thể gây sưng to tuyến mang tai và nhạy cảm. Hỏi cẩn thận tiền sử bệnh thường giúp làm sáng tỏ nguyên nhân của các phản ứng này. *Viêm hạch cổ* do liên cầu khuẩn, bạch hầu "cổ có bong bóng", tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, bệnh mèo cào, viêm tế bào dưới lưỡi (viêm họng Ludwig) và viêm tế bào của ống tai ngoài thường dễ dàng phân biệt với quai bị bằng cách khám cẩn thận. Các u tuyến mang tai và các nhiễm trùng mạn tính như nhiễm nấm sợi có xu hướng diễn biến không đau kèm phù dần dần tăng chậm. "Khối u hỗn hợp" phổ biến của tuyến mang tai thường có vòng ranh giới rõ, không nhạy cảm và rất chắc, hầu hết thấy giống tổ chức sụn khi sờ. Phù tuyến mang tai và sốt, thường kèm với viêm tuyến lệ và viêm mống mắt (hội chứng Mikulicz) có thể xuất hiện trong lao, bệnh bạch cầu, bệnh Hodgkin và ban đỏ luput. Đợt toàn phát có thể đột ngột nhưng diễn biến thường là không đau và kéo dài. Sốt "mống mắt - tuyến mang tai" tương tự có thể là biểu hiện đầu tiên của bệnh sarcoid; trong bệnh này phù tuyến mang tai thường kèm với liệt một hay nhiều dây thần kinh sọ não, đặc biệt là dây thần kinh mặt và được xem như là hội chứng Heerfordt. Phù trước xương ức cũng có thể là một biểu hiện của khối u lympho ác tính do tăng sinh các hạch sau xương ức. Phù hai bên tuyến mang tai không đau không kèm với sốt thấy có ở bệnh nhân xơ gan Laennec, nghiện rượu mạn tính, suy dinh dưỡng, đái tháo đường, có thai, cho con bú và tăng triglycerid trong máu.

Hội chứng Sjögren là viêm mạn tính tuyến mang tai và các tuyến nước bọt khác, thường kết hợp với teo tuyến lệ và xuất hiện chủ yếu ở phụ nữ sau thời kỳ mãn kinh. Khi ngừng chức năng tuyến lệ và tuyến nước bọt có thể có khô rõ rệt màng kết hợp và giác mạc (khô củng và kết mạc) và khô miệng. Các bệnh nhân này cũng có thể có nhiều biểu hiện toàn thân kể cả viêm khớp dạng thấp, lách to, giảm bạch cầu và thiếu máu tan máu. Tính chất mạn tính của quá trình đó và sự xuất hiện của nó ở phụ nữ cao tuổi làm cho khó có thể nhầm với quai bị. Cuối cùng là, phì đại lành tính của cả hai cơ nhai, có lẽ do thường cắn và nghiến răng làm nhầm lẫn với sưng tuyến mang tai không đau.

Các nguyên nhân của viêm màng não vô khuẩn được bàn luận trong chương riêng. Viêm tinh hoàn xuất hiện khi không có viêm tuyến mang tai thường không được chẩn đoán. Thử nghiệm huyết thanh về sau mới khẳng định được chẩn đoán quai bị. Viêm tinh hoàn có thể xuất hiện khi kết hợp với viêm tuyến tiền liệt cấp tính do vi khuẩn và viêm túi tinh. Đó là một biến chứng hiếm gặp của lậu. Viêm tinh hoàn đôi khi kèm với đau nhói ngực, bệnh do leptospira, bệnh nhiễm khuẩn Malleomyces pseudomallei, lao, sốt hồi qui, thủy đậu, bệnh do brucella, viêm dám rối màng não tăng lympho bào. *Bệnh do Chlamydia trachomatis* cũng nên được xem xét trong chẩn đoán phân biệt với viêm mào tinh hoàn.

ĐIỀU TRỊ. Không có điều trị đặc hiệu khi nhiễm virus quai bị. Các bệnh nhân bị viêm tuyến mang tai nên được chăm sóc miệng, giảm đau và ăn nhẹ. Nghỉ ngơi trên giường khi bệnh nhân sốt kéo dài, trái với quan niệm cũ trước đây, hoạt động thể lực không gây ảnh hưởng đến sự phát triển viêm tinh hoàn hay các biến chứng khác. Các bệnh nhân bị viêm mào tinh hoàn và tinh hoàn có thể bị bệnh cấp tính và đau nhiều. Nhiều cách điều trị, kể cả giảm áp lực bằng phẫu thuật ở tinh hoàn, phong bế dây thừng tinh bằng gây tê tại chỗ, oestrogen, dùng huyết thanh của người lành bệnh đã khỏi và dùng kháng sinh phổ rộng không có hiệu quả đều đặn. Mặc dù không đủ tư liệu song, glucocorticoid đã rất có hiệu quả trong giảm sốt, đau tinh hoàn, phù và trong hồi phục cảm giác dễ chịu cho một số bệnh nhân. Quan trọng là cho một liều lớn ngay đầu tương ứng với 60mg prednison. Sau đó, có thể giảm dần trong 7-10 ngày. Các glucocorticoid không gây tác dụng trái ngược lên viêm tụy hay viêm màng não đồng thời, mặc dù chúng không đem lại hiệu quả

https://tieulun.hopto.org

đối với tổn thương màng não và khi dừng thuốc thường hay kèm theo tái phát các triệu chứng. Thuốc không ngăn ngừa được sự xuất hiện của tổn thương tuyến mang tai ở bên đối diện. Viêm khớp do quai bị thường là nhẹ và không cần điều trị. Viêm tuyến giáp do quai bị có thể khỏi tự nhiên, nhưng khỏi rất tốt nhờ glucocorticoid.

PHÒNG NGỪA. Vaccin virus quai bị giảm độc (chủng Jeryl Lynn) đã có hiệu quả cao làm tăng đáng kể kháng thể chống quai bị ở các cá thể có huyết thanh âm tính trước tiêm chủng và bảo vệ được 75-95% các cá thể có tiếp xúc với quai bị sau đó. Vaccin làm tăng cường nồng độ kháng thể cho những người đã tiêm chủng có huyết thanh dương tính. Vaccin gây ra nhiễm trùng không rõ, không lây. Viêm tuyến mang tai do tiêm chủng rất hiếm gặp. Vaccin này có tác dụng rất tốt trong ít nhất là 17 năm và không bị ảnh hưởng khi dùng kết hợp với vaccin chống sởi, rubella và bại liệt hay với tiêm chủng đậu mùa. Vaccin có tác dụng dự phòng cho cả trẻ em và người lớn. Vaccin quai bị sống có thể tiêm vào cơ thể bất kỳ lúc nào sau 1 năm tuổi, nhưng nên thận trọng khi tiêm cho trẻ em gần đến tuổi dậy thì, thành niên và người trưởng thành chưa bị quai bị trên lâm sàng hay chưa được tiêm vaccin quai bị sống trước đó. Những người sống ở các cơ sở tập trung nên được tiêm chủng, đặc biệt là vì đã được chứng minh rằng cách ly các bệnh nhân quai bị cũng không thể ngăn ngừa được sự lây truyền một cách có hiệu quả. Chống chỉ định tiêm chủng cho trẻ em dưới 1 tuổi vì có tác dụng ảnh hưởng đến kháng thể nhận từ người mẹ, chống chỉ định cả với những cá thể có tiền sử quá mẫn với các vaccin, cho các bệnh nhân bị sốt, bệnh bạch cầu, u lympho hay có khối u ác tính, cho những người dùng glucocorticoid, dùng các thuốc alkyl hóa, các thuốc chống chuyển hóa, hay đang chiếu tia và trong thời kỳ có thai.

Còn chưa rõ là vaccin có tác dụng ngăn ngừa nhiễm virus khi tiêm sau tiếp xúc hay không nhưng không có chống chỉ định dùng trong tình huống này. Cả globulin miễn dịch chống quai bị lẫn gamma globulin bình thường đều không có hiệu quả dự phòng sau tiếp xúc, vì vậy không nên dùng cả hai thứ này sau tiếp xúc.

85. BỆNH DẠI, RHABDOVIRUS VÀ CÁC TÁC NHÂN GIỐNG MARBURG

BỆNH DẠI

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh dại là một bệnh cấp tính do virus gây tổn thương hệ thần kinh trung ương của các loài có vú và được lây truyền bằng các chất tiết nhiễm trùng, thường là nước bọt. Đa số các tiếp xúc với dại là do con vật bị nhiễm trùng cắn, nhưng đôi khi hít phải virus hay tiêm cấy vào tổ chức bị nhiễm trùng có thể khởi động quá trình bệnh.

NGUYÊN NHÂN. Virus dại có hình dáng viên đạn, có vỏ bọc, đơn chuỗi ARN của virus có đường kính 75-80mm và thuộc về nhóm rhabdovirus. Glycoprotein vỏ bọc được sắp xếp trong các cấu trúc giống bướu tròn, che bọc bề mặt của hạt virus con. Glycoprotein của virus gắn vào cảm thụ với acetylcholin, tham gia gây độc thần kinh của virus dại, biểu hiện các kháng thể trung hòa và ức chế ngưng kết và kích thích miễn dịch của tế bào T. Kháng nguyên vỏ nhân tạo kháng thể cố định C'. Các kháng thể trung hòa với các glycoprotein bề mặt có vẻ khả năng bảo vệ. Các kháng thể chống dại đã được sử dụng trong các test chẩn đoán bằng miễn dịch huỳnh quang và thường trực tiếp chống các kháng nguyên vỏ nhân. Các virus dại phân lập được từ các loài vật khác nhau và tại những chỗ khác nhau thì có các đặc tính kháng nguyên và sinh học khác nhau. Các biến đổi này có thể gây các khác biệt trong độc tính giữa các virus phân lập được. Interferon được cảm ứng bởi virus dại, đặc biệt trong các tổ chức có nồng độ virus cao và có thể có một vài vai trò trong việc làm chậm quá trình nhiễm trùng.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh dại có dưới hai thể dịch tễ: thể *thành thị*, lan truyền chủ yếu do chó không được tiêm chủng và/hay mèo và thể *hoang dã*, lây truyền do chồn hôi, cáo, gấu, cầy, chó sói và dơi. Nhiễm trùng trong gia súc thường biểu hiện sự đổ tràn ra từ các kho dự trữ nhiễm trùng ở rừng và con người có thể bị nhiễm trùng bởi một loại trên. Vì thế, nhiễm cho người có xu hướng xuất hiện trong các

https://tieulun.hopto.org

địa điểm mà bệnh dại là bệnh dịch địa phương của súc vật, nơi có một lượng lớn các gia súc không có miễn dịch và nơi mà sự tiếp xúc của con người phổ biến là ở người nhà. Mỗi năm thông báo cho Tổ chức Y tế Thế giới 1000 ca chết vì dại, tỷ lệ mắc trên toàn thế giới xấp xỉ 30.000 ca mỗi năm. Đông Nam Á, Philipin, châu Phi, Ấn Độ và vùng nhiệt đới Nam Mỹ là các vùng có bệnh dại phổ biến. Trong một vài vùng có dịch địa phương 1-2% bệnh nhân mổ tử thi có chứng cớ là bị dại. Sự lan tràn tăng lên của bệnh dại trên trái đất và du lịch đến các nước có bệnh dại thể thành phố tăng cao đã làm cho sự nhận biết bệnh dại lâm sàng và sự phòng ngừa nó có tầm quan trọng tăng lên. Bệnh dại ở người là cực kỳ hiếm thấy ở Mỹ và chỉ có 9 ca đã được thông báo từ 1980, 5 trong số này đã bắt nguồn từ các tiếp xúc với các nước có bệnh có dại dịch địa phương.

Trong đa số các vùng trên thế giới, chó là một vật mang truyền virus dại quan trọng cho người. Song, chó sói (Đông Âu, các vùng núi), cầy (Nam Phi, vùng Caribê), chồn (Tây Âu), và con dơi quỷ (Mỹ La Tinh) cũng có thể là vật chủ trung gian chủ yếu truyền bệnh. Các loài gặm nhấm và nhóm răng cửa kép rất hiếm khi bị nhiễm dại. Ở Mỹ, bệnh dại trong các vùng hoang dã chiếm khoảng 85% những ca dại súc vật đã thông báo với chó và mèo chỉ gồm quãng 2 và 3% tương ứng. Song, đa số ca được phòng bệnh sau tiếp xúc sau khi bị chó cắn. Nhiều ca dại ở công dân Mỹ là do bị gia súc cắn ở nước ngoài. Một vài ca truyền dại từ người sang người khi ghép giác mạc đã được ghi lại trong tư liệu.

SINH BỆNH HỌC. Hiện tượng đầu tiên là virus sống thâm nhập vào thượng bì hay vào trong niêm mạc. Sự nhân lên của virus đầu tiên hình như xuất hiện trong tế bào cơ vân tại vị trí lây truyền. Hệ thần kinh ngoại vi tiếp xúc với virus tại bó thần kinh-cơ và (hay) ở bó thần kinh gân. Virus sau đó lan rộng hướng tâm đến các dây thần kinh trung ương, có lẽ thông qua bào tương sợi trục của dây thần kinh ngoại vi. Bằng thực nghiệm, nhiễm virus huyết đã được chứng minh là có, nhưng không được cho là có vai trò trong bệnh tự nhiên. Một khi virus đến được hệ thần kinh trung ương, nó nhân lên gần như độc quyền bên trong chất xám và rồi đi qua ly tâm theo các sợi tự động để đến các tổ chức khác - các tuyến nước bọt, tủy, thượng thận, thận, phổi, gan, cơ xương, da và tim. Sự đi qua các tuyến nước bọt tạo thuận lợi cho lây truyền tiếp theo của bệnh thông qua nước bọt bị nhiễm. Thời kỳ ủ bệnh dại cực kỳ thay đổi, từ 10 ngày đến trên 1 năm (trung bình từ 1-2 tháng). Thời gian này có lẽ phụ thuộc vào số lượng virus đã đưa vào, số lượng của tổ chức tổn thương, các cơ chế đề kháng của túc chủ và khoảng cách thực mà virus phải đi từ chỗ lây truyền đến hệ thần kinh trung ương. Các đáp ứng miễn dịch của túc chủ và các chủng virus cũng có thể ảnh hưởng đến sự biểu lộ bệnh. Các đáp ứng miễn dịch tế bào đã được ghi chú ở các bệnh nhân bị viêm não do dại nhưng không thấy có ở các bệnh nhân bị liệt do dại. Bệnh lý thần kinh trong bệnh dại giống với các bệnh virus khác của hệ thần kinh trung ương: xung huyết, các mức độ thay đổi phân hủy chất nhiễm sắc, nhân đông và thực bào thần kinh của các tế bào thần kinh, thâm nhiễm các tế bào lympho và các tương bào của các khoang Virchow-Robin. Thâm nhiễm các tế bào (tế bào đệm) và phá hủy các vùng nhu mô của tế bào thần kinh. Tổn thương đặc trưng của bệnh dại là thể Negri. Khối ái toan kích thước xấp xỉ 10nm là do chất nền sợi tinh tế và các hạt virus dại. Các thể Negri được phân bố khắp não, đặc biệt trong sừng Animon, vỏ não, thân não, tế bào Purkinje của tế bào tiểu não và hạch tủy sống lưng. Các thể Negri đã được chứng minh trong ít nhất 20% của bệnh dại, nhưng việc không có nó ở chất não không thể loại trừ chẩn đoán.

CÁC BIỂU HIỆN. Các biểu hiện lâm sàng dại có thể được chia làm 4 giai đoạn: 1) tiền triệu không đặc hiệu; 2) viêm não cấp tính giống các viêm não do virus khác; 3) rối loạn sâu sắc các trung tâm ở não gây các đặc điểm cổ điển của viêm não do dại và 4) hồi phục hiếm hoi.

Thời kỳ tiền triệu thường kéo dài 1-4 ngày và được nổi bật bằng sốt, đau đầu, khó chịu, đau cơ, tăng mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn và nôn mửa, viêm họng và ho khan. Triệu chứng tiền triệu gợi ý của dại là than phiền tê bì và/hay co cứng cơ cục bộ ở tại chỗ hay gần chỗ lây truyền virus và có thể liên quan với sự nhân lên của virus trong rễ hạch lưng của thần kinh cảm giác chi phối vùng có vết cắn. Triệu chứng này có trong 50-80% bệnh nhân.

https://tieulun.hopto.org

Giai đoạn viêm não thường được mở đầu bằng các thời kỳ tăng quá mạnh hoạt tính vận động, kích thích và xúc động. Nhanh chóng xuất hiện lú lẫn, ảo giác, tính gây gổ, tổn thương tư duy kỳ lạ, co cơ, kích thích màng não, người tư thế ưỡn cong, động kinh và liệt cục bộ. Một cách đặc trưng, các thời kỳ của tổn thương tinh thần xen kẽ với các thời kỳ minh mẫn hoàn toàn, nhưng khi bệnh tiến triển, các thời kỳ minh mẫn ngắn hơn cho đến khi bệnh nhân rơi vào hôn mê. Tăng cảm giác với cảm giác tăng lên với ánh sáng nhẹ, tiếng ồn, sờ và ngay cả với các cơn gió nhẹ là rất phổ biến. Khi khám thực thể thấy có thể sốt cao đến $40^{O}6C$ ($105^{O}F$). Các rối loạn của hệ thần kinh tự động gồm đồng tử giãn hay không đều, tăng tiết lệ, tiết nước bọt, ra mồ hôi và giảm huyết áp tư thế. Chứng có của liệt nơ ron vận động phía trên với yếu, tăng phản xạ gân sâu và đáp ứng duỗi gan bàn chân là thường gặp. Thường bị liệt dây thanh âm.

Các biểu hiện rối loạn thân não bắt đầu ngay sau đợt toàn phát của giai đoạn viêm não. Tổn thương dây thần kinh sọ não gây nhìn đôi, liệt dây mặt, viêm dây thị giác và khó nuốt đặc trưng. Sự phối hợp của bài tiết quá mức nước bọt và khó nuốt gây hình ảnh cổ truyền là "sùi bọt mép". Sợ nước, đau, co mạnh cơ hoành không theo ý muốn, co cơ hô hấp phụ, các cơ họng, thanh quản bắt đầu khi nuốt dịch thấy ở quãng 50% số ca. Tổn thương ở nhân hạnh nhân có thể gây cương đau dương vật và phóng tinh tự phát. Bệnh nhân rơi vào hôn mê và tổn thương các trung tâm hô hấp gây chết do ngừng thở. Sự nổi bật lên về rối loạn chức năng thân não phân biệt được dại với các viêm não do virus khác và được cho là tiến triển giảm xuống nhanh chóng. Thời gian sống trung bình sau đợt toàn phát các triệu chứng là 4 ngày, tối đa là 20, trừ khi tiến hành các biện pháp hỗ trợ nhân tạo.

Nếu hô hấp cấp cứu được hỗ trợ một số các biến chứng muộn có thể xuất hiện bao gồm: bài tiết không thích hợp hormon chống bài niệu, đái nhạt, loạn nhịp tim, rối loạn vận mạch, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, chảy máu dạ dày-ruột, giảm tiểu cầu và liệt ruột. Hồi phục rất hiếm gặp, và nếu có thì cũng mang tính chết dần dần.

Đôi khi bệnh dại có thể biểu hiện bằng liệt lên cao dần giống như hội chứng Landry - Guillain - Barré (dại câm lặng). Kiểu lâm sàng này xuất hiện chủ yếu ở những người bị dơi quỷ cắn hay ở người đã được tiêm phòng dại sau tiếp xúc.

Khó khăn của dại "nghi ngờ" khi nó phối hợp với liệt đi lên cao dần được minh họa bằng lây truyền virus từ người sang người do ghép mô. Ghép giác mạc từ người cho đã bị hội chứng Landry - Guillain - Barré sẽ gây ra bệnh dại lâm sàng và chết ở người nhận. Khám mô bệnh học hồi cứu não của cả hai bệnh nhân thấy có các thể Negri, và sau đó phân lập được virus dại từ mắt đông lạnh của người cho.

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM. Ban đầu hemoglobin và thành phần hóa học của máu xét nghiệm bình thường, nhưng khi xuất hiện các rối loạn vùng dưới đồi, chảy máu dạ dày ruột, và các biến chứng khác thì sẽ bất thường. Bạch cầu máu ngoại vi thường hơi tăng nhẹ (12.000-17.000/mcl) nhưng có thể bình thường hay cao đến 30.000mcl. Như với bất kỳ một nhiễm virus nào, chẩn đoán đặc hiệu của bệnh dại dựa vào: 1) Phân lập virus từ các chất tiết đã bị nhiễm trùng (nước bọt, hiếm khi là dịch não tủy, hay tổ chức não); 2) Chứng minh huyết thanh học có sự nhiễm trùng cấp tính hay 3) Chứng minh có kháng nguyên virus trong tổ chức bị nhiễm, ví dụ phết kính giác mạc, sinh thiết da hay não. Các mẫu bệnh phẩm não thu được hoặc do xét nghiệm sau chết hay từ sinh thiết não thì nên lệ thuộc vào: 1) Cấy truyền cho chuột nhắt để phân lập virus; 2) Nhuộm huỳnh quang kháng nguyên virus và 3) Xét nghiệm mô bệnh học và/hay soi kính hiển vi điện tử để tìm thể Negri. Các nghiên cứu cấy truyền ở chuột nhắt để phân lập virus và nhuộm huỳnh quang trực tiếp kháng nguyên virus là hoàn toàn tin cậy và nhanh. Nếu đời sống của bệnh nhân kéo dài và các nồng độ kháng thể trung hòa cao có trong huyết thanh và dịch não tủy, "tự khử trùng" có thể xuất hiện và các test này có thể âm tính. Việc sử dụng test nhuộm huỳnh quang các sinh thiết da, phết kính giác mạc và nước bọt để tìm chứng cớ kháng nguyên dại đã giúp ích trong chẩn đoán dại trong đời sống. Nên khẳng định các kết quả này hoặc bằng huyết thanh hay bằng cách chứng minh virus trong não. Nếu bệnh nhân chưa được mẫn cảm chống dại, tăng kháng thể trung hòa 4 lần với virus dại trong các mẫu huyết thanh là có giá trị chẩn đoán. Nếu bệnh

https://tieulun.hopto.org

nhân đã được tiêm chủng vaccin dại thì đầu mối cho chẩn đoán có thể có từ hiệu giá tuyệt đối của kháng thể trung hòa trong huyết thanh và sự có mặt của kháng thể trung hòa với dại trong dịch não tủy. Tiêm phòng sau tiếp xúc dại ít khi tạo kháng thể trung hòa trong dịch não tủy chống virus dại. Nếu có, thì hiệu giá thường là thấp, nghĩa là dưới 1:64, trong lúc đó hiệu giá của dịch não tủy ở người dại có thể thay đổi từ 1:200 đến 1:160.000.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Ít khi cần phải phân biệt dại với các viêm não do virus khác và điểm giúp ích nhất cho chẩn đoán là lịch sử tiếp xúc. Các vấn đề khác phải xem xét là các phản ứng hysteria với các vết cắn của súc vật (sợ nước giả). Hội chứng Landry - Guillain - Barré, bại liệt, và viêm não tủy dị ứng với vaccin dại. Bệnh xuất hiện phổ biến nhất sau dùng vaccin xuất phát từ tổ chức thần kinh và thường bắt đầu 1-4 tuần sau tiêm chủng.

ĐỀ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ. Mỗi năm trên một triệu người Mỹ bị súc vật cắn. Trong mỗi trường hợp, phải có một quyết định có phải tiêm phòng dại sau tiếp xúc không. Khi quyết định phải tiêm phòng dại cần cân nhắc các vấn đề sau: 1) Có phải người ấy có tiếp xúc thực sự với nước bọt hay chất khác có vẻ có chứa virus dại; 2) Bệnh dại đã rõ hay còn nghi ngờ ở các loài vật đó và vùng cư trú có liên quan với ổ bệnh hay không (chẳng hạn, tất cả những người sống ở lục địa Hoa Kỳ bị dơi cắn sau đó dơi bay đi mất thì nên tiêm phòng sau tiếp xúc); 3) Các tình huống xung quanh việc tiếp xúc và 4) Điều trị bổ sung và các biến chứng. Hướng dẫn tiêm phòng dại sau tiếp xúc được trình bày trong hình 85-1. Nếu bệnh dại được biết là có hay nghi ngờ là có ở loài súc vật đã tiếp xúc với người thì nên bắt giữ súc vật đó nếu có thể được. Các súc vật hoang dã hay gia súc ốm, không được tiêm chủng hay lạc đàn có liên quan tiếp xúc với bệnh dại, đặc biệt súc vật cắn thô bạo, có biểu lộ hành vi bất thường hay có nghi ngờ là bị dại thì nên giết chết và gửi đầu súc vật đến một labô thích hợp để xét nghiệm huỳnh quang tìm bệnh dại. Nếu xét nghiệm não bằng kỹ thuật huỳnh quang là âm tính với dại, có thể đoán rằng nước bọt là không có chứa virus và người bị tiếp xúc không cần phải điều trị bệnh dại. Những người đã tiếp xúc với thú hoang bị lạc có khả năng mang bệnh dại (dơi, chồn hôi, chó sói đồng cỏ, cáo, gấu...) ở vùng mà bệnh dại đã có rõ hay nghi ngờ là có thì nên được nhận miễn dịch thụ động và chủ động chống bệnh dại.

Khi con chó hay con mèo bình thường khỏe mạnh đột nhiên cắn người thì nên bắt giữ con vật đó, xác định và theo dõi trong 10 ngày. Nếu có một bệnh nào đó hay hành vi bất thường xuất hiện ở súc vật trong thời kỳ quan sát thì nên giết để làm xét nghiệm huỳnh quang.

Tiêm phòng sau tiếp xúc. Khi có quyết định là cần phải tiêm phòng dại sau tiếp xúc, nguyên lý chung điều trị sau tiếp xúc là làm giảm tối thiểu số lượng virus ở vị trí cấy truyền bằng điều trị tại chỗ vết thương và có được hiệu giá kháng thể trung hòa chống virus dại sớm và kéo dài. Trong đa số trường hợp, phải bao gồm cả tiêm globulin và vaccin.

Chế độ điều trị là như sau:

1.*Điều trị vết thương tại chỗ.* Đây là một phần quan trọng trong phòng ngừa dại. Vết thương cần được rửa bằng xà phòng và dội nhiều nước. Vệ sinh cơ học và hóa học đều quan trọng. Các phức hợp amonium hóa trị bốn như Clobenzalkonium 1-4% hay Bromcetrimonium là có lợi vì nó bất hoạt virus dại. Song các dung dịch benzalkonium 0,01% ít có hiệu quả hơn các dung dịch xà phòng 20%. Thường thì nên tiêm giảm độc tố uốn ván và kháng sinh.

2.*Tạo miễn dịch thụ động bằng kháng huyết thanh chống dại* có nguồn gốc từ ngựa hay từ người. Nên dùng globulin huyết thanh ngựa có thể gây bệnh huyết thanh. Tiêm tại chỗ cắn 50% tổng liều 20 đơn vị/kg là RIG và 40 đơn vị/kg bằng kháng huyết thanh ngựa, phần còn lại thì tiêm bắp ở vùng mông.

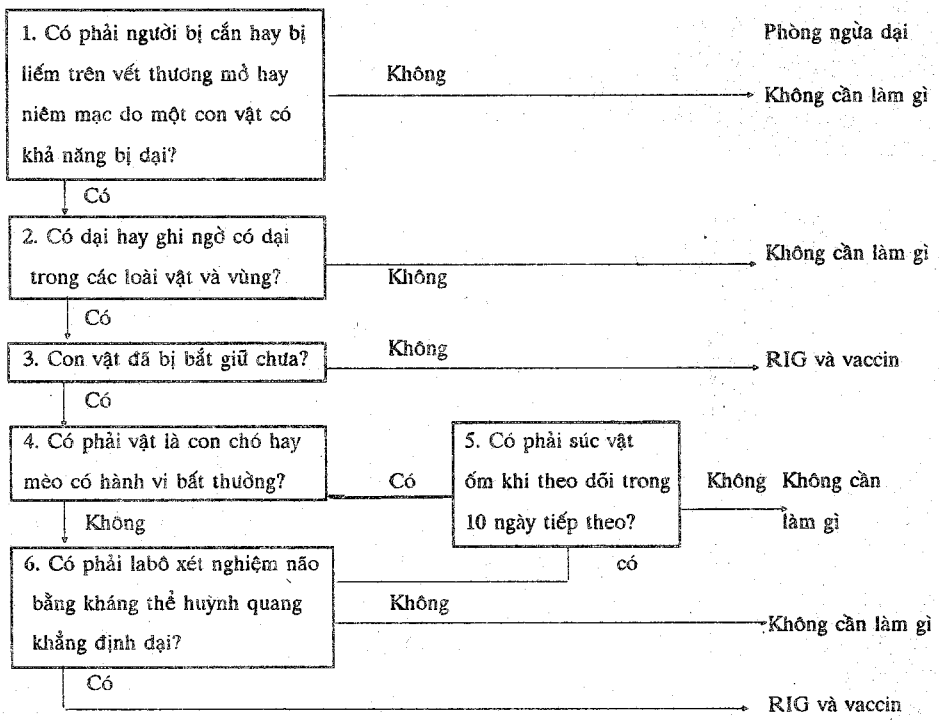
3. *Tạo miễn dịch chủ động bằng vaccin chống dại.* Vaccin tế bào lưỡng bội người (HDCV) là vaccin dại được khuyến cáo. HDCV là một vaccin toàn bộ virus dại bất hoạt được sản xuất từ một chủng dại của phòng thí nghiệm mọc trong môi trường nuôi cấy các tế bào lưỡng bội của người. Các phản ứng trầm trọng với HDCV không phổ biến. Dáp ứng quá mẫn tức khắc như nổi mề đay được thông báo là gặp ở 1/650 người được tiêm chủng vaccin. Các phản ứng toàn thân như sốt, đau đầu và buồn nôn thường là nhẹ và gặp ở 1-4% người nhận vaccin. Các

https://tieulun.hopto.org

phản ứng tại chỗ như phù nề, ban xung huyết và cứng ở vị trí tiêm xuất hiện ở 15-20% người được tiêm chủng.

Năm lần liều 1-ml HDCV được tiêm bắp thịt càng sớm càng tốt sau khi tiếp xúc. Liều thứ nhất (ngày 0) cũng nên tiêm kèm với huyết thanh kháng dại (RIG) vào vùng mông. Nên tiêm HDCV bắp cơ delta, 5 liều nên được tiêm trong vòng 28 ngày theo sơ đồ sau: ngày 0, 3, 7, 14 và 28. Khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới là liệu trình 21 và 90 ngày.

Hình . 85-1. Tiêm phòng dại sau tiếp xúc



Sự tiếp xúc với vật nuôi và chó hay mèo không tiêm chủng có hành vi bình thường nên được xem xét ở từng người và các nhân viên y tế cộng đồng địa phương và nhà nước.

Sự kết hợp RIG và HDCV làm tăng cao hiệu giá của kháng thể trung hòa cho hầu hết những người được tiêm chủng. Chỉ hiếm người nhận qui trình trên mà không có hiệu quả phòng bệnh dại sau đó. Sự tiêm đơn độc vaccin hình như kết hợp với tỷ lệ suy yếu cao hơn là tiêm RIG và HDCV, đặc biệt khi tiếp xúc do cắn. Sự kết hợp RIG và 0,1ml liều trong da ở 2 vị trí trong ngày 0 và 4 vị trí trong ngày 7 và 1 vị trí ở ngày 28 và 91 gây các đáp ứng kháng thể tốt, mặc dù kinh nghiệm lâm sàng với quy trình này kém hơn với so tiêm bắp.

Tiêm phòng trước khi tiếp xúc. Các cá thể có nguy cơ tiếp xúc cao với virus dại như những nhà thú y, những nhà khám phá hang động, các nhân viên labô và những người nuôi súc vật nên được tiêm phòng trước tiếp xúc với vaccin dại. HDCV là vaccin được chọn lựa để tiêm phòng trước tiếp xúc, nên tiêm 3 mũi bắp thịt hay 3 mũi tiêm trong da 0,1ml ở ngày 0, 7 và 28. Hiệu giá kháng thể trung hòa nên được kiểm tra sau tiêm chủng. Dùng đồng thời Chloroquin sẽ ảnh hưởng đến đáp ứng kháng thể với vaccin. Các liều tăng cường có thể tiêm vào hoặc như một liều đơn 1ml tiêm bắp hay 0,1ml trong da. Tiêm phòng sau tiếp xúc ở các cá thể đã được điều trị trước tiếp xúc là với vaccin HDCV một mình (2 liều tiêm bắp HDCV ở ngày 0 và 3 thường là đủ).

https://tieulun.hopto.org

Các liều tăng cường HDCV đã có phối hợp với sốt, đau đầu, đau cơ và đau khớp xảy ra ở 20% người tiêm chủng. Có đến 6% người tiêm bắp tăng cường HDCV có phát triển phản ứng giống phức hợp miễn dịch đặc trưng dưới dạng nổi mày đay, viêm khớp, buồn nôn, nôn và đôi khi phù mạch máu. Các phản ứng này tự giới hạn và hình như là yếu đi với đôi khi tiêm các liều tăng cường. Những người làm việc trong các vùng có nguy cơ cao nên được đo định kỳ kháng thể và các liều tăng cường được khuyến cáo cho những người có hiệu giá kháng thể thấp. Những người có nguy cơ rất thấp có thể không cần tiêm các liều tăng cường thường quy mà chỉ nhận tiêm chủng chủ động khi có tiếp xúc.

VIRUS MOKOLA

Virus Mokola được phân lập lần đầu từ các chuột chù ở Nigeria và sau đó đã được chứng minh là có liên quan về hình thái học và huyết thanh học với dại. Tuy nhiên, không có ca nào trong số 2 trường hợp đã thông báo về bệnh lý ở người (cả hai đều là trẻ em) có các đặc điểm lâm sàng cổ điển của bệnh dại. Một bệnh nhi có bệnh không gây chết đặc trưng bằng sốt, viêm họng, và co giật. Virus mokola được phục hồi từ dịch não tủy của cháu gái đó. Ở cháu thứ hai, bệnh khởi động bằng sốt, ho, và nôn, sau đó vài ngày là buồn ngủ, lơ mơ, lú lẫn và yếu nhũn toàn thể. Dịch não tủy bình thường. Trẻ gái đó tiến dần vào hôn mê sâu và chết trong vòng 10 ngày.

Virus Mokola phân lập được từ não của bệnh nhi và trên các tiêu bản mô bệnh học đã phát hiện các thể vùi hạt tinh tế trong bào tương khác biệt với các thể Negri của nhiều nơ ron.

VIRUS VIÊM MIỆNG NANG

Viêm họng nang là một bệnh do virus của súc vật đôi khi có thể gây nhiễm cho người. Nó biểu hiện như một bệnh giống cúm cấp tính tự hạn chế. Bệnh ở súc vật thấy ở Hoa Kỳ và Nam Mỹ, và tấn công chủ yếu gia súc mèo, ngựa, lợn, nai hoang, gấu, chồn hôi, và con linh miêu. Trong súc vật, viêm họng nang được đặc trưng bằng sự phát triển các nang trong niêm mạc họng, đặc biệt trong lưỡi, bầu vú và gót chân. Cách lan truyền có lẽ bằng tiếp xúc trực tiếp, song các vụ dịch có xu hướng xuất hiện trong mùa ấm áp và virus đã được phân lập từ các con ruồi cát Phlebotomus ở Panama và chủng Aedes ở Tân Mêhicô, điều này gợi ý các vật này có thể là vật truyền trung gian. Có 2 typ huyết thanh khác nhau, đó là New Jersey và Indians, và hầu hết các vụ dịch ở Bắc Mỹ là do chủng New Jersey. Bệnh phổ biến trong nhân viên labô và trong một thông báo là 3/4 nhân viên labô thao tác thực nghiệm với các vật bị nhiễm virus hay thao tác với virus có xuất hiện các kháng thể trung hòa. Bệnh lan truyền, nhưng dưới các điều kiện tự nhiên trong số các công nhân có tiếp xúc trực tiếp với súc vật bị nhiễm đặc biệt là mèo. Thời kỳ ủ bệnh giao động 1-6 ngày. Kéo theo sau đó là cơn sốt đột ngột đến 40°C (104°F), rét run, toát mồ hôi, đau cơ, khó chịu, đau đầu và đau khi vận động mắt. Một phần ba đến một phần hai bệnh nhân bị viêm họng và sưng hạch cổ và/hay dưới hàm. Các tổn thương nang nhỏ tăng lên có thể xuất hiện ở niêm mạc miệng. Viêm màng tiếp hợp và sổ mũi hắt hơi có ở 20% số ca. Đôi khi, các nang nhỏ dưới giác mạc, ở liên bào có thể xuất hiện ở các ngón tay, thường do lây truyền virus trực tiếp, các triệu chứng thường kéo dài 3-4 ngày, nhưng đôi khi có thể có tiến triển thành hai pha, thường là nhiễm trùng ẩn, và trong số các nhân viên labô bị nhiễm trùng có chứng có huyết thanh chỉ có 1/2 số đó là đã thông báo có triệu chứng lâm sàng. Trong một vài vùng ở Panama, 17-35% quần thể có kháng thể trung hòa chống VSV.

Chẩn đoán phân biệt gồm có bệnh tay-chân và miệng, viêm họng do herpes, viêm họng do herpes nguyên phát và các hội chứng da niêm mạc khác và cúm. Sự phân lập virus từ bệnh nhân ít khi có, song, sự tăng cao các kháng thể cố định C' và/hay kháng thể trung hòa với VSV giữa các huyết thanh giai đoạn cấp tính và lành bệnh sẽ giúp cho khẳng định chẩn đoán không có điều trị đặc hiệu.

BỆNH DO VIRUS MARBURG

ĐỊNH NGHĨA. Virus Marburg gây bệnh sốt cấp tính hệ thống đặc trưng bằng cơn đau đầu, đau cơ, viêm họng ban đỏ và các biểu hiện xuất huyết đột ngột. Nó được nhận biết lần đầu vào 1967 khi nó gây đồng thời các vụ dịch ở Cộng hòa liên bang Đức và Nam Tư trong công nhân labô tiếp xúc với khỉ xanh Phi châu *(Cereopithecus aethiops)*. Các vụ dịch đã

https://tieulun.hopto.org

được thông báo từ Kenia. Các biểu hiện lâm sàng giống với các sốt xuất huyết khác do lớp Arenavirus hay nhóm virus Flavi (sốt xuất huyết Argenti và Bolivian). Tỷ lệ tử vong cao và khả năng lây bệnh trong bệnh viện đã làm sự nhận biết của yếu tố hiếm gặp này thành một vấn đề y tế cộng đồng quan trọng trên toàn thế giới.

NGUYÊN NHÂN. Virus Marburg đã được phân lập từ chuột lang và các hệ thống tế bào nuôi cấy khác nhau như là thận khỉ. Hạt virus có chứa lipit và ARN, và dưới kính hiển vi điện tử virus là một hạt hình sợi dài 80-100nm với đôi khi có chỗ lồi "giống như chỗ bị bóng giộp lên". Các virus Marburg và Ebola đã được xếp vào trong một gia đình mới của các virus có tên gọi là Filoviridae. Các virus này là an toàn về mặt sinh học mức độ 4 của các yếu tố gây bệnh, và các phương pháp ngăn chặn sinh học tối đa đã được khuyến cáo.

DỊCH TỄ HỌC. Vụ dịch khởi đầu làm tổn thương 31 bệnh nhân ở Marburg và Frankfurt, Đức và Belgrade,Nam Tư và có liên quan về dịch tễ với khỉ nhập cảnh từ cùng một nguồn ở Uganda. Virus phân lập được ở máu và tổ chức của các con khỉ này. Trong số 25 người bị nhiễm trùng nguyên phát, có 7 người chết. Sáu ca thứ phát, có 2 là thầy thuốc, 1 là y tá, 1 người phục vụ sau chết và 1 là vợ của bác sĩ thú y. Sự lây truyền từ người sang người có lẽ xảy ra qua các mũi tiêm chích gây tai nạn hay chỗ trầy da, mặc dù sự nhiễm trùng qua đường hô hấp và màng tiếp hợp không thể loại trừ. Vợ một bệnh nhân có bệnh do virus Marburg. Virus Marburg đã được chứng minh có trong tinh dịch của bệnh nhân đầu tiên mặc dù có kháng thể lưu thông và ca thứ phát này được xem là do giao hợp gây ra. Kho dự trữ tự nhiên của virus Marburg còn chưa rõ. Các nghiên cứu huyết thanh của virus đã chứng minh rằng các động vật có tay và chuột lang là nhạy cảm với nhiễm trùng.

BỆNH HỌC. Virus Marburg có vẻ là "thích mọi tổ chức" và gây các tổn thương trong hầu hết các cơ quan kể cả tân tổ chức, gan, lách, tụy, thượng thận, tuyến giáp, thận, tinh hoàn, da, và não. Trong tân tổ chức, các ổ hoại tử với thoái hóa tân tổ chức là rõ ràng. Trong gan, các thể ái toan của bào tương giống các thể Councilman của sốt vàng đã được ghi nhận. Phổi có thể bị viêm kẽ kèm với các tổn thương mạch máu trong các tiểu động mạch nhỏ thể hiện viêm nội mạch. Các biến đổi bệnh lý ở thần kinh gồm có các ổ nhồi máu xuất huyết rải rác với tăng sinh tổ chức đệm.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Sau một thời kỳ ủ bệnh là 3-9 ngày, bệnh nhân bị cơn đau đầu đột ngột vùng trán và thái dương, khó chịu, đau cơ, đặc biệt ở vùng lưng, buồn nôn, và nôn. Sốt 39°4 đến 40°C (103-104°F) là đặc trưng, và quãng 1/2 số bệnh nhân bị viêm màng tiếp hợp. Trong vòng 1-3 ngày sau cơn, đi lỏng ra nước, thường là nặng, lịm đi và một sự thay đổi trong trạng thái tâm lý xảy ra. Một nội ban của vòm họng và hạch amiđan và sưng hạch cổ cũng có thể được ghi nhận trong tuần lễ đầu bị bệnh. Đặc điểm lâm sàng có giá trị, nhất là sự xuất hiện ban sắt sần không ngứa bắt đầu từ ngày thứ 5 - thứ 7 trên mặt và cổ và lan rộng ly tâm cho đến các đầu chi. Bong da nhẹ vùng da bị tấn công, đặc biệt là gan bàn tay và gan bàn chân, xuất huyết dạ dày-ruột, thận, âm đạo và/hay màng tiếp hợp, đặc biệt phát triển vào ngày thứ 5 - 7 bị bệnh.

Trong tuần lễ đầu, tiếp tục sốt tới 40°C (104°F) giảm trong tuần thứ hai, tăng trở lại giữa ngày thứ 12 và 14. Các dấu hiệu lâm sàng khác xuất hiện trong tuần thứ hai của bệnh gồm có lách to, gan to, phù mặt, đó bìu hay âm hộ. Các biến chứng gồm có viêm tinh hoàn, có thể dẫn đến teo tinh hoàn, viêm cơ tim và mạch không đều và điện tim bất thường và viêm tụy. Tỷ lệ tử vong chung khoảng 25%, chết thường xuất hiện ở ngày thứ 15-16 của bệnh. Sự hồi phục thường xảy ra ở tuần thứ 3-4 và trong thời kỳ này rụng tóc, đôi khi có đau bụng, kém ngon miệng, các rối loạn tâm thần kéo dài đã được ghi nhận. Các di chứng muộn gồm có viêm tủy sống ngang và viêm màng bồ đào đã được thông báo. Virus Marburg đã được phân lập từ tiền phòng của mắt và tinh dịch gần 3 tháng sau đợt bệnh toàn phát.

CÁC KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM. Các rối loạn chức năng bạch cầu hạt được tìm thấy và giảm bạch cầu xảy ra rất sớm những ngày thứ nhất với số lượng bạch cầu thấp quãng 1000/mcl và tăng bạch cầu trung tính vào ngày thứ 4. Sau đó, các tế bào lympho không điển hình cũng như các bạch cầu trung tính biểu lộ các bất thường đặc trưng của Peiger - Huet

https://tieulun.hopto.org

có thể xuất hiện. Giảm tiểu cầu xuất hiện sớm và rất rõ, thường dưới 10.000/mcl, giữa ngày thứ 6 và 12. Trong các ca tử vong, có thể có đông máu lan tỏa nội mạch. Giảm protein máu, protein niệu và tăng nitơ trong máu có thể xuất hiện. Tăng cao SGOT và SGPT thường gặp. Chọc tủy sống có thể bình thường hay có tăng nhẹ tế bào lympho. Tốc độ lắng máu thường thấp.

CHẨN ĐOÁN. Tiến triển lâm sàng đặc trưng và các đặc điểm dịch tễ là cơ sở cho chẩn đoán. Chẩn đoán đặc hiệu là phân lập virus hay chứng có huyết thanh nhiễm trùng trong cặp huyết thanh xét nghiệm. Virus trong máu trùng hợp với trạng thái sốt của bệnh và virus đã được phân lập từ tổ chức cũng như từ nước tiểu, tinh dịch, dịch họng và dịch hậu môn. Tham vọng muốn phân lập virus cần phải được tiến hành chỉ ở *các labô đảm bảo chuyên khoa cao*. Tất cả bệnh nhân cần được cách ly nghiêm ngặt và tất cả bệnh phẩm cần được lấy và gửi đi theo hướng dẫn của WHO.

ĐIỀU TRỊ. Bệnh nhân đã nhận nhiều loại thuốc mà không có tác dụng trên tiến triển của bệnh. Huyết thanh người lành bệnh được tiêm vào 4 bệnh nhân, sau đó bệnh tiến triển nhẹ. Song, các kết quả lành tính tương tự cũng thấy ở các bệnh nhân không được tiêm huyết thanh đó.

VIRUS EBOLA

Từ giữa tháng 7 và tháng 11 năm 1976 các vụ dịch đồng thời của bệnh xuất huyết cấp có sốt đã xuất hiện ở Nam Sudan và Bắc Zaire. Lan truyền "thứ phát, tam phát" của sự nhiễm trùng, đặc biệt trong các nhân viên bệnh viện đã được ghi nhận. Ở Sudan hơn 300 ca với 151 tử vong và ở Zaire 237 với 211 tử vong đã được thông báo. Virus phân lập được từ các bệnh nhân này về hình thái giống với virus Marburg nhưng khác về kháng nguyên. Tên virus Ebola là theo tên con sông ở Zaire là ở gần nơi có dịch. Các khác biệt về sinh học và về kháng nguyên của các virus Ebola phân lập ở Zaire và Sudan có thể gây các khác biệt về tử vong của 2 vụ dịch. Các ca bệnh lẻ tẻ cũng có thể xuất hiện và nghiên cứu huyết thanh đã phát hiện một tỷ lệ mắc toàn bộ là 7% có kháng thể với virus Ebola trong vùng có dịch địa phương.Cũng như với các sốt xuất huyết khác, tăng bạch cầu trung tính, giảm fibrin trong máu. Giảm tiểu cầu và thiếu máu xuất huyết các mạch máu nhỏ là các đặc điểm của bệnh.

Virus Ebola đã lan tràn trong tổ chức nuôi cấy (tế bào vero) và trong chuột nhắt còn bú và chuột lang. Nguồn gốc của vụ dịch trong vùng Sudan và Zaire còn không biết, song như với các sốt xuất huyết do virus khác, các súc vật gặm nhấm xung quang nhà được nghi là kho dự trữ của sự nhiễm trùng và chúng có huyết thanh của virus Ebola được phát hiện ở chuột lang bẫy được trong nhà ở Zaire. Một khi đã xác lập, các ca thứ phát trong bệnh viện cũng như trong cộng đồng xuất hiện, đặc biệt trong số những người có tiếp xúc chặt chẽ và kéo dài. Sự tiếp xúc ngoài đường tiêu hóa với virus qua các kim khử trùng nhiều hơn là các kim đã vô trùng có thể có vai trò trong lây truyền. Chăm sóc trong hàng rào ngăn cách và cách ly để phòng một cách nghiêm khắc bằng sử dụng các quần áo bảo vệ có vẻ làm giảm số lượng các ca trong bệnh viện.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Về lâm sàng, bệnh giống bệnh do virus Marburg. Thời kỳ ủ bệnh 4-6 ngày (trung bình là 7 ngày). Bệnh nhân thường bị cơn đột ngột đau đầu, khó chịu, đau cơ, sốt cao, đi lỏng, đau bụng, mất nước và lịm đi. Đau màng phổi ở ngực, một chứng ho khan và một viêm họng nặng cũng được ghi nhận. Một phát ban dát sần xuất hiện giữa ngày 5 đến 7 bị bệnh. Trên da đen ban thường yếu và không nhận biết được cho đến khi xuất hiện bong da. Nôn ra máu, ỉa ra máu và chảy máu từ mũi, lợi và âm đạo thường gặp. Sảy thai và rong kinh nặng là một biến chứng thường gặp trong số phụ nữ có thai. Chết thường xuất hiện trong tuần lễ thứ hai bị bệnh do mất máu nặng và sốc xảy ra trước đó.

ĐIỀU TRỊ. Phải cách ly bệnh nhân cho đến khi các nghiên cứu virus chứng tỏ là không còn virus, thường là 21 ngày từ khi bệnh toàn phát. Các ký sinh trùng sốt rét thường tìm thấy trong máu các bệnh nhân nhiễm virus Ebola ở Sudan chứng tỏ rằng sự có mặt của ký sinh trùng trong máu không thể loại trừ bệnh đồng thời do virus. Điều trị bằng huyết tương có chứa các kháng thể đặc hiệu với virus Ebola đã làm giảm mức độ virus trong máu, song, các test tiếp theo cần phải có để xác định hiệu quả của dạng điều trị này. Các yêu cầu để phân lập virus cũng như huyết tương người lành bệnh nên gửi đến các Trung tâm của WHO tại khu vực.

https://tieulun.hopto.org

86. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO ARBOVIRUS

Hầu hết nhiễm trùng do virus ở người hoặc không có triệu chứng hoặc dưới dạng những bệnh chưa phân hóa được đặc trưng bằng sốt, khó chịu, rức đầu và đau khắp mình mẩy. Những đặc điểm lâm sàng giống nhau trong những nhiễm virus rất khác nhau như nhiễm myxovirus (ví dụ cúm), nhiễm enterovirus (ví dụ poliovirus, coxsackivirus, echovirus) một số herpes virus (ví dụ cytomegalovirus) và arbovirus thường ngăn trở một chẩn đoán nguyên nhân hoàn toàn dựa trên những biểu hiện lâm sàng mà không có những thông tin phụ thuộc liên quan đến đặc điểm dịch tễ học và xét nghiệm huyết thanh. Chương này nhằm mục đích xác định những bệnh do virus truyền cho người do côn trùng đốt. Bởi số tác nhân gây bệnh có nhiều, nên chỉ kể ra đây những tác nhân đã có nhiều tư liệu tốt nhất, có những đặc điểm khác thường, hoặc có tầm quan trọng lớn nhất đối với sức khỏe cộng đồng.

ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI

Định nghĩa về một virus lây qua loài tiết túc (arbovirus) được WHO đưa ra năm 1967.

Arbovirus là những virus được duy trì chủ yếu trong tự nhiên hoặc khá quan trọng thông qua lây truyền sinh học giữa những vật chủ có xương sống do các loài tiết túc hút máu; chúng sinh sản và gây ra nhiễm virus huyết ở các loài có xương sống, sinh sản ở các mô loài tiết túc, rồi tiếp tục ở những loài có xương sống mới do tiết túc đốt sau một thời gian ủ bệnh ở bên ngoài.

Theo định nghĩa đó, có thể coi định nghĩa arbovirus là theo nghĩa sinh thái. Việc lây truyền do vectơ không liên quan đến cấu trúc của virus. Những cách tiếp cận thông thường với phân loại dựa trên hình thái, cấu trúc và chức năng của virus, kết qủa là, do mục đích phân loại, thuật ngữ arbovirus đã bị loại trừ.

Hiện nay, trên 250 "arbovirus" khác nhau về kháng nguyên được gộp lại thành 6 họ (bảng 86-1). Phần lớn các tác nhân chỉ có một ARN thẳng, tuy một vài tác nhân như Reoviridae, có ARN kép thẳng.

Các arbovirus có tầm quan trọng ở cả hai vùng ôn đới và nhiệt đới. Đã tính riêng được những virus đại diện ở hầu hết các khu vực địa lý ngoài các vùng địa cực.

Nhiễm arbovirus ở các loài có xương sống thường không có dấu hiệu. Nhiễm virus huyết kích thích một đáp ứng miễn dịch làm giới hạn mạnh thời gian kéo dài của nhiễm virus huyết. Ngoài sốt vàng đô thị, sốt muỗi cát (phlebotomus ferer), o'nyong-nyong, mayaro, chikungunya, oropouche, dengue và có thể virus Ross-River, nhiễm khuẩn ở người là một ngẫu nhiên tiếp tuyến với vòng duy trì cơ bản của virus. Do đó việc tách riêng virus từ những vectơ tiết túc, hoặc phát hiện nhiễm khuẩn ở chủ thể có xương sống tự nhiên có thể đem lại phương tiện để phát hiện sớm và cho phép khống chế nhiễm khuẩn trước khi lây lan đáng kể cho các vectơ truyền sang người.

Bảng 86-1: Phân loại virus và arbovirus, aronavirus

Họ	Giống	Tên
Reoviridae	Orbivirus	Sốt bọ chét Colorado Orongo, Kemerovo
Togaviridae	Alphavirus (nhóm A)	Viêm não phương Đông ở ngựa; Viêm não Venezuela Viêm não phương Tây ở ngựa; Simdbis Phức hợp rừng Semiliki Chikungunga, O'nyong -nyong Ross-River; Mayaro
	Flavivirus (nhóm B)	*Kết hợp với viêm não*

https://tieulun.hopto.org

		Viêm não St- Louis
		Viêm não Nhật Bản
		Viêm não thung lũng Murray
		Phức hợp viêm não do bọ chét
		Viêm não xuân-hè Nga
		Viêm não Trung Âu, Neghisi, Powassan
		Bệnh looping
		Rocio
		Kết hợp với sốt, đau khớp, nổi ban
		Dengue
		Sốt tây sông Nil
		Chín tác nhân khác, không quan trọng đối với sức khỏe cộng đồng
		Kết hợp với sốt xuất huyết
		Sốt vàng, Dengue; sốt xuất huyết Omsk
		Bệnh rừng Kyasanur
Rhabdoviridae	Vesiculovirus	Viêm miệng nổi bọng ở người da đỏ
	(Virus nổi bọng)	Viêm miệng nổi bọng New Gersey
		Cocal, chandipura, Piry,Isphahan
	Lyssavirus	Bệnh dại, Mokola, Duvenhage
Filoviridae		Marburg,Ebola
Bunyaviridae	Bunyavirus	24 tác nhân có thể gây sốt, nổi ban
	(16 nhóm huyết thanh)	Không tác nhân nào làm chết. Không một tác nhân nào ở Mỹ. Nhóm huyết thanh California
		Lacrosse; Lông giày tuyết
		Gamestown Canyon
		Viêm não California
		Tanya; Inkoo
	Phlebovirus	37 phlebovirus phân lập được từ người; không một loại nào gây chết, trừ virus sốt thung lũng Kift
		Sốt do ruồi cát Naples
		Sốt do ruồi cát Sicile
		Sốt thung lũng Rift
	Nairovirus	Sốt xuất huyết Crimean-Congo
	Chưa xác định	Hantaan, Puumata; đồi Prospect. Tchoupitoulas
Arenaviridae	Arenavirus	Viêm màng nhện lympho
		Lassa, Mauchupo, Junin

Hầu hết nhiễm khuẩn arbovirus ở người đều không có triệu chứng, khi bệnh xảy ra, phổ của bệnh cảnh lâm sàng khác nhau cả về những đặc điểm nổi bật và mức độ nặng. Thông thường nhất, bệnh tự giới hạn với các dấu hiệu sốt, nhức đầu, khó chịu, đau cơ. Bệnh hạch lympho kết hợp có thể là một đặc điểm. Arbovirus có thể gây ra 3 hội chứng lớn-đau khớp-viêm khớp; viêm não, viêm màng não vô khuẩn hoặc bệnh xuất huyết, được liệt kê ở bảng 86-2.

NHIỄM KHUẨN ARBOVIRUS CHỦ YẾU DƯỚI DẠNG CÓ SỐT, KHÓ CHỊU, RỨC ĐẦU VÀ ĐAU CƠ

SỐT PHLEBOTOMUS. Phlebotomus (sốt do ruồi cát, pappataci, hoặc sốt 3 ngày) là một nhiễm khuẩn cấp tính, tương đối nhẹ, tự giới hạn, gây nên do ít nhất 5 phlebovirus khác nhau về mặt miễn dịch học (Naples, Sicile, Punta Toro, Chagres và Candiru). Dấu hiệu huyết thanh nhiễm khuẩn ở người và được chứng minh thêm 4 tác nhân (Bujaru, Cacao,

https://tieulun.hopto.org

Karimabad và Salehabad). Người là vật chủ duy nhất được biết có lẽ là vật chủ đường cùng. Người ta nghi chuột đồng là vật chủ lưu hành ở Trung Đông.

Bảng 86-2: Những hội chứng lâm sàng lớn liên quan đến arbovirus-arenavirus và phân bố lớn theo địa lý.

Virus	Phân bố theo địa lý
SỐT, ĐAU KHỚP, NỔI BAN	
Chikungunya	Châu Phi; Đông Nam Á
O'nyong-nyong	Đông Phi
Ross River	Australia, Figi, Samoa, Phần Lan, Thụy Điển
Mayaro	Trung và Nam Mỹ
Dengue	Châu Á nhiệt đới, châu Đại dương, châu Phi, Australia, châu Mỹ
Sốt Tây sông Nil	Châu Phi, Trung Đông, Liên Xô, Pháp, Ấn Độ, Indonexia
Viêm màng nhện lympho	Mỹ, Đức, Hungari, Argentina
VIÊM NÃO, VIÊM MÀNG NÃO VÔ KHUẨN	
Kemerovo	Trung Âu; Atlantic,Bờ biển vùng Vịnh, Mỹ, Thượng New york, Caribê, Tây Michigan
Viêm não ngựa Venezuela	Bắc, Nam Mỹ; Trung Mỹ, Mêhicô, Florida
Viêm não ngựa Miền Tây	Mỹ, Canada, Trung và Nam Mỹ
Rừng Semliki	Châu Phi
Viêm não St. Louis	Mỹ, Caribê
Viêm não Nhật Bản	Nhật,Triều Tiên, Trung Quốc, Ấn Độ, Philipin, Đông Nam Á, Đông Liên Xô
Viêm não thung lũng Murray	Australia
Rocio	Brazil
Sốt xuất huyết Omsk	Liên Xô
Phức hợp bệnh rừng Kyasanur	Ấn Độ
Negishi	Nhật Bản
Powassan	Anh, Ireland
Viêm não xuân-hè Nga	Liên Xô
Viêm não Trung-Âu	Đông Âu, Scandinavia, Pháp, Thụy Sĩ
Nhóm California	Bắc Mỹ
Tahyna	Châu Âu
Inkoo	Châu Âu
Sốt Phlebotomus	Lòng chảo địa trung hải, Ban căng, Trung-Cận đông, Đông Phi, Trung Á, Pakistan, một phần Ấn Độ, đông nam Trung Quốc, Panama, Brazil
Sốt thung lũng Rift	Đông và Nam Phi
Viêm màng nhện lympho	Mỹ, Đức, Hungari, Argentina
SỐT XUẤT HUYẾT	
Sốt vàng	Nam Mỹ, Châu Phi
Dengue	Caribê, Đông Nam Á
Chikungunya	Đông Nam Á
Bệnh rừng Kysanur	Ấn Độ
Sốt xuất huyết Omsk	Liên Xô
Sốt xuất huyết Crimean Congo	Châu Phi, Đông Âu, Trung Á, Châu Á
Hantaan	Triều Tiên, Nhật Bản, Scandinave, Liên Xô, Trung Âu
Marburg	Uganda, Kenya, Zimbabue
Ebola	Zaire, Sudăng
Sốt Lassa	Tây Phi
Machupo	Bolivia
Junin	Argentina

Tỉ lệ mắc. Bệnh xảy ra ở khắp vùng lòng chảo Địa Trung Hải, vùng Ban căng,Trung cận đông, Đông Phi, các nước cộng hòa Xô viết Trung Á, Pakistan, một phần Ấn Độ, Panama, Brazil và có thể ở một số vùng Nam Trung Quốc. Ở Trung Âu và Trung

https://tieulun.hopto.org

Á, thổ dân bị mắc bệnh từ nhỏ cho nên có mức độ miễn dịch cao. Ở Brazil và Panama, bệnh tản phát, xảy ra chủ yếu ở những người đi rừng. Những người thổ dân lớn tuổi trong cư dân lưu trú ở những vùng có nhiều ruồi cát có vẻ không mắc phlebotomus, có thể là một cảnh tượng đánh lừa về nguy cơ thực sự cho những người dễ cảm thụ.

Dịch tễ học. Ở Trung Đông và Trung Á, bệnh xảy ra về mùa nóng, khô (các tháng hè-thu) và truyền cho người do ruồi cát bị nhiễm đốt (phlebotomus papatasii). Ruồi cát này là những ruồi nhỏ (2-3 mm) ở đô thị, có thể bay vào qua rèm nhà thông thường. Chỉ có con cái đốt và thường đốt về đêm. Ở những người không nhạy cảm, không cảm thấy đau, cũng không có kích thích tại chỗ sau khi bị đốt, do đó chỉ khoảng 1% bệnh nhân nhớ là đã bị đốt. Ngược lại, hầu hết ruồi cát đốt người (Lutzomyia sp. ở châu Phi nhiệt đới đều có thói quen ở trong rừng. Đã chứng minh virus truyền qua trứng và qua từng giai đoạn, và xét thấy nhiễm virus huyết chuẩn độ thấp và thời gian ngắn ở người gợi ý ruồi phlebotomus vừa là vectơ vừa là ổ chứa. Ở người, thời kỳ ủ bệnh trung bình 3 đến 5 ngày. Nhiễm virus huyết có ít nhất 24 giờ trước sốt, song không phát hiện được ít nhất 2 ngày sau khi phát bệnh.

Những biểu hiện lâm sàng. Triệu chứng xảy ra đột ngột ở trên 90% bệnh nhân, nhiệt độ tăng nhanh tới điểm tối đa, có thể thay đổi từ 37,8° đến 40,1°C (100-105°F). Gần như bao giờ cũng có rức đầu và thường kèm theo đau khi cử động mắt và đau phía sau hố mắt. Đau cơ thường gặp và có thể khu trú ở ngực, giống như đau nhói ngực, hoặc khu trú ở bụng. Những dấu hiệu khác có thể bao gồm nôn, sợ ánh sáng, chóng mặt, cứng cổ, mất hoặc thay đổi khẩu vị, và đau khớp. Nhiễm khuẩn kết mạc có ở gần 1/3 bệnh nhân. Có thể thấy những bọng nhỏ ở vòm miệng, nổi ban to hoặc mày đay. Lách ít khi sờ thấy và không có hạch. Mạch có thể nhanh, tỷ lệ với nhiệt độ ngày đầu, sau đó mạch thường chậm. Ở hầu hết bệnh nhân, sốt kéo dài 3 ngày, và hạ dần; chóng mặt, yếu mệt và cảm giác trầm nhược thường gặp ở thời kỳ dưỡng sức; 15% các ca có cơn thứ 2 sau cơn thứ nhất 2-12 tuần.

Giống như các nhiễm khuẩn "arbovirus" khác, bệnh phlebotomus có thể kết hợp với *viêm màng não vô khuẩn* trong một loạt bệnh nhân, 12% có triệu chứng và dấu hiệu đủ để cho phép chọc tủy sống lưng. Kết quả xét nghiệm ở những bệnh nhân bao gồm tăng tế bào biến dạng (pleocytose) trung bình 90 tế bào trong 1 microlit, có nhiều bạch cầu nhân đa dạng hoặc bạch cầu đơn nhân. Protein trong dịch não tủy từ 0,2 tới 1,3 g/l. Ở loạt bệnh nhân khác, phù đĩa thị nhẹ thấy ở một số ít bệnh nhân nặng.

Xét nghiệm. Thay đổi số lượng bạch cầu là kết quả xét nghiệm dương tính duy nhất. Tổng số bạch cầu dưới 5.000/mm^3 thấy ở 90% bệnh nhân, nếu đếm hàng ngày ở thời kỳ sốt và thời kỳ dưỡng sinh có thể không thấy giảm bạch cầu cho đến ngày sốt cuối cùng, thậm chí sau khi hạ sốt. Phân loại bạch cầu cho thấy giảm tuyệt đối lympho trong ngày đầu, kèm theo tăng bạch cầu trung tính nhân chưa chia. Trong ngày thứ hai hoặc thứ ba, số lượng lympho bắt đầu trở lại bình thường và có thể chiếm 45 - 65% tổng số.Đồng thời có đảo lộn tỉ lệ trung tính đa nhân và nhân chưa chia: thành phần bạch cầu thường trở lại bình thường 5-8 ngày sau khi hạ sốt. Hồng cầu và nước tiểu bình thường.

Chẩn đoán Khi huyết thanh không có gì đặc hiệu, có thể chẩn đoán dựa trên lâm sàng và dịch tễ học.

Điều trị Bệnh tự giới hạn và không có điều trị đặc hiệu. Chữa triệu chứng kể cả nằm nghỉ, nên cho uống nước thỏa đáng và giảm đau bằng aspirin. Cần dưỡng sức một tuần hoặc dài hơn.

Tiên lượng Không thấy tử vong trong mười nghìn ca.

SỐT COLORADO DO BỌ CHÉT. Sốt Colorado do bọ chét là một trong hai bệnh virus của người do bọ chét truyền được xác nhận ở Mỹ và Canada; Virus Powassan là bệnh thứ hai. Tuy bệnh sốt núi đã được mô tả từ khi những người nhập cư tới vùng núi Rocky, phải phân biệt với sốt núi Rocky tản phát. Khi bệnh cảnh lâm sàng đã được xác định, nó có tên gọi là sốt Colorado do bọ chét. Typ huyết thanh thứ hai của bệnh sốt Colorado do bọ chét (virus Eyach) phân lập được từ bọ chét Ixodes recinus gần làng Eyach thuộc Tây Đức.

Nguyên nhân. Virus sốt Colorado do bọ chét được xếp vào "Arbovirus" bởi vì nó sao chép lại ở bọ chét.

https://tieulun.hopto.org

Đó là một virus ARN 2 chuỗi thẳng, thuộc giống Orbovirus, họ Reoviridae (xem bảng 86-1).

Tỉ lệ mắc. Bệnh tiêm nhiễm ở Colorado, Idaho, Nevada, Wyoming, Montana, Utah, Đông Oregon, Washington, California, Bắc Arizona, New Mexico, Albena và Columbia thuộc Anh. Có khả năng sốt Colorado do bọ chét xảy ra trên một vùng địa lý rộng hơn. Bệnh có dạng nhẹ hoặc không rõ rệt về mặt lâm sàng, trên 15% những người ở trại lưu niên có kháng thể trung hòa. Số ca sốt Colorado do bọ chét được báo cáo ở Colorado 20 lần cao hơn số tán phát ở núi Rocky. Thực ra gần 1/2 số bệnh nhân chẩn đoán bị sốt tản phát núi Rocky ở Utah về sau được chỉ rõ là bị sốt Colorado do bọ chét.

Dịch tễ học. Sốt Colorado do bọ chét truyền cho người do bọ chét gỗ vỏ cứng trưởng thành, Dermacentor andersoni. Virus tìm thấy ở 15% các loài bọ chét thu thập ở các vùng lưu hành. Đã chứng minh virus ở bọ chét truyền qua trứng. Bệnh xảy ra vào cuối tháng ba cho đến tháng chín, chủ yếu tháng năm và tháng sáu có thể tìm thấy lại virus ở trong máu trong hai tuần ở hầu hết bệnh nhân, trong ít nhất một tháng ở gần một nửa và trong dịch não tủy. Khi bệnh cấp phát, virus tồn tại ở hồng cầu của bệnh nhân dưỡng sức cho đến 120 ngày và có thể tách biệt từ những hồng cầu đem rửa 100 ngày sau khi bị nhiễm. Đã có báo cáo sốt Colorado do bọ chét liên quan đến tiêm-truyền.

Biểu hiện lâm sàng. Thời kỳ ủ bệnh thường từ 3 đến 6 ngày, và 90% có lịch sử tiếp xúc với bọ chét trong vòng 10 ngày phát bệnh. Không tìm được một lịch sử như thế thường làm khó khăn cho chẩn đoán. Tuổi nào cũng có thể mắc bệnh, mặc dù 40% trong một loạt bệnh nhân có tuổi từ 20 đến 29. Bệnh cảnh lâm sàng có đặc điểm là đột ngột đau mạnh ở các cơ lưng và chân, người lạnh nhưng không run rét thật sự, nhiệt độ tăng nhanh, thường lên tới 38,9-40°C (102-104°F), rức đầu kèm theo đau khi vận động mắt, đau sau hố mắt và sợ ánh sáng. Đau bụng và nôn xảy ra ở 1/4 bệnh nhân. Ít khi ỉa chảy. Khám thực thể không thấy gì cụ thể. Mạch nhanh song song với nhiệt độ. Mặt đỏ, và có thể xung huyết màng tiếp hợp. Đôi khi sờ thấy lách. Chỉ thấy nổi ban ở 5% bệnh nhân, song đôi khi có chấm xuất huyết dưới da trước hết ở tay và chân, hoặc ban ở khắp người. Hiếm thấy chấm loét nơi vết đốt. Sốt và những dấu hiệu kết hợp kéo dài khoảng 2 ngày rồi giảm đột ngột tới bình thường hoặc gần bình thường, nhưng sau đó bệnh nhân rất mệt. Sau thời kỳ không sốt độ 2 ngày, sốt trở lại có thể cao hơn giai đoạn đầu và có thể kéo dài đến 3 ngày. Một nửa số bệnh nhân có mẫu nhiệt độ hình sống trâu. Hiếm khi có 3 giai đoạn sốt. Đã báo cáo có 70% bệnh nhân trên 30 tuổi phải dưỡng sức trên 3 tuần lễ, trong khi các triệu chứng kéo dài dưới 1 tuần ở 60% bệnh nhân dưới 20 tuổi. Dưỡng sức kéo dài không có liên quan với nhiễm virus huyết dai dẳng.

Ở một số ít bệnh nhân, thấy hệ thần kinh trung ương bị liên lụy. Kết qủa tìm thấy hoặc viêm màng não vô khuẩn kèm theo cứng cổ hoặc viêm não với cảm giác u ám, mê sảng và hôn mê. Những biến chứng hiếm hơn bao gồm viên màng tinh hoàn và viêm phổi lốm đốm.

Xét nghiệm. Đặc điểm xét nghiệm quan trọng nhất là giảm bạch cầu vừa phải và rõ rệt, mặc dù ở 1/3 bệnh nhân đã khẳng định số bạch cầu khoảng 4.500/mm^3. Ngày đầu của bệnh, tổng số bạch cầu có thể bình thường, song đến ngày thứ 5 hoặc thứ 6, bạch cầu giảm tới 2000-3000/mm^3. Đặc biệt giảm theo tỉ lệ lympho và đa nhân. Thay đổi độc tính trong đa nhân trung tính thường rõ ràng. Và thường thấy loại lympho "tế bào virus" (virocyte). Khám tủy xương thấy dòng đa nhân "ngừng thành thục", hồng cầu bình thường. Hình ảnh máu trở lại bình thường trong vòng một tuần sau khi giảm sốt.

Chẩn đoán. Nghi chẩn đoán sốt Colorado do bọ chét dựa trên lịch sử dịch tễ học và khám lâm sàng. Bởi ít khi có ban, cho nên bệnh nhân nào có sốt và nổi ban sau khi bọ chét đốt đều phải nghi mắc sốt tản phát núi Rocky. Các phương pháp thông thường để khẳng định sốt Colorado do bọ chét là tiêm truyền cho chuột và kháng thể huỳnh quang (FA); hồng cầu bệnh nhân có vết bẩn, và tốt nhất là kết hợp cả hai. Không cần thiết xử lý đặc biệt máu bởi vì test FA vẫn còn dương tính nhiều tuần sau bệnh lâm sàng.

Điều trị: Hoàn toàn điều trị triệu chung

Tiên lượng: Rất tốt.

https://tieulun.hopto.org

Phòng bệnh: Gây miễn dịch chủ động bằng virus suy yếu, song bản thân việc gây miễn dịch (tiêm chủng) thường gây bệnh nhẹ. Phòng sốt Colorado do bọ chét tốt nhất là tránh tiếp xúc với bọ chét gỗ. Người dưỡng sức không nên cho máu ít nhất trong 6 tháng.

VIÊM NÃO VENEZUELA Ở NGỰA (VEE). Bệnh này tìm thấy lần đầu tiên ở ngựa ở Colombia năm 1935.

Nguyên nhân. Cũng như các alphâvirus khác, tác nhân gây ra VEE là một virus ARN một chuỗi thẳng 40-45 nm. Dựa trên xét nghiệm huyết thanh và dấu điểm chỉ ít nucleotid, đã xác định được một phức hợp những virus viêm não Venezuela; các typ nhỏ IA đến IE, II (Everglades), III (Mucambo) và IV (Pixuna). IA là giống gốc gây dịch xảy ra ở Venezuela và IB, tìm ra ở Ecuado năm 1963, lan qua Trung Mỹ tới Mêhico, và gây dịch ở Mêhico năm 1971, lan đến Nam Texas, với 76 ca ở người được xác nhận bằng xét nghiệm.Đầu năm 1973, gần 4.000 ca xảy ra ở Pêru.

Dịch tễ học VEE trước hết là một bệnh của ngựa và những động vật khác, tuy đôi khi tác nhân đó có nhiễm cho người. Đã tìm thấy hiển nhiên nhiễm khuẩn người ở Colombia, Ecuado, Panama, Surinam, Guyana, Guyana thuộc Pháp, Mêhico, Brazil, Curacas, Trinidad, Argentina, Peru, Florida và Texas. Mỗi typ nhỏ VE là độc nhất cho mỗi vectơ dịch súc vật, không mô phỏng những vectơ khác. Thông thường nhất là chu kỳ dịch súc vật giữa muỗi Culex và các loại gặm nhấm ở rừng. VEE dịch súc vật nhiễm cho những người vào rừng mưa hoặc đầm lầy, công nhân cao su, kiểm lâm, bộ đội hoặc gác rừng. Trong lúc có dịch súc vật, nhiều loài muỗi có thể truyền virus, đặc biệt muỗi Aedes, Mansonia và Psorophora. Virus có nhiều vật chủ ở động vật hoang dã, ít nhất là 20 loài, bao gồm khỉ râu dài, chuột cống, chuột nhắt, thỏ đực, chồn, dơi bị nhiễm một cách tự nhiên. Ngoài ngựa, các gia súc có thể bị nhiễm gồm trâu bò, lợn ở Mêhico, dê và cừu ở Venezuela. VEE sinh sản nhanh ở các loài có vú với chuẩn độ virus cao trong máu, chẳng hạn, ngựa bị nhiễm có thể có chuẩn độ cao đến $10^{7,5}$ lần liều nội phúc mạc giết chết chuột trong 1 ml máu. Tuy 29 loài chim rừng đã được chỉ rõ bị nhiễm VEE một cách tự nhiên (20% trong đó là những con diệc mượn tổ và những loài có liên quan) hay là mức nhiễm huyết VEE ở chim khá cao để lây nhiễm cho các muỗi vectơ, điều này còn chưa biết. Trong 3 ngày đầu của bệnh, tìm thấy virus-huyết ở gần 2/3 bệnh nhân. Mức virus-huyết khá cao nên người có thể là một ổ chứa. Virus VEE cũng phân lập được ở nhầy ở thanh quản một số bệnh nhân, gợi lên rằng có khả năng lây truyền từ người này sang người khác. Các quan sát hiện có khiến có thể coi hợp lý vectơ tự nhiên là muỗi với ổ chứa đầu tiên là các loài có vú hoang dã hoặc gia súc. Tuy vậy lây nhiễm tự nhiên cũng có thể xảy ra không có một loài tiết túc vectơ. Nhiễm trong phòng thí nghiệm cũng có thể xảy ra và có lẽ do hít khí dung.

Biểu hiện lâm sàng. Ở người, nhiễm virus VEE thường đi đến kết qủa một bệnh sốt cấp phát không có biến chứng thần kinh. Không có tuổi nào là không bị bệnh và không có nổi bật theo giới tính. Thời kỳ ủ bệnh 2-5 ngày, kèm theo rức đầu đột ngột, sốt thường kết hợp với rét run, khó chịu và đau mình mẩy. Những dấu hiệu thông thường khác bao gồm buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau họng. Những đặc điểm ít gặp gồm sợ ánh sáng, co giật, tâm trí lú lẫn, hôn mê, giật rung và song thị. 1/3 bệnh nhân có nổi hạch. Xét nghiệm lúc đầu bạch cầu bình thường với 80% trung tính; Đến ngày thứ ba, giảm bạch cầu ở 2/3 bệnh nhân. Dịch não tủy có thể cho thấy tăng tế bào, tăng nhẹ protein, glucoza bình thường. Có thể tách biệt virus cả từ máu và dịch não tủy. Các dấu hiệu thường kéo dài 3-5 ngày trong các ca nhẹ, và tới 8 ngày ở những ca nặng hơn. Có thể thấy bệnh tiến triển thành 2 pha, dấu hiệu tăng lên ở ngày thứ 6 cho đến ngày thứ chín. Trong một vụ dịch ở Venezuela năm 1962, đã đánh giá gần 16.000 ca; 38% được phân loại là viêm não; chỉ 3-4% có dấu hiệu thần kinh bất thường nặng: giật, rung giật nhãn cầu, mơ màng, mê sảng hoặc viêm màng não. Tỉ lệ chết được đánh giá dưới 0,5%, và hầu hết chết là trẻ nhỏ.

SỐT THUNG LŨNG RIFT. Sốt thung lũng Rift là một bệnh cấp tính, chủ yếu ở gia súc, cừu, dê, trâu bò, lạc đà, phổ biến khắp Đông và Nam Phi. Được mô tả lần đầu ở người trong một vụ dịch viêm gan súc vật nặng ở cừu thung lũng Rift thuộc Kenya.

https://tieulun.hopto.org

Trong một vụ dịch súc vật ở Nam Phi năm 1950-1951, ước tính 20.000 người bị lây nhiễm. 4 người chết được báo cáo đầu tiên do bệnh xuất huyết và viêm gan trong một vụ dịch súc vật ở Nam Phi năm 1975. Năm 1977 sốt thung lũng Rift này qua Sahara đến Ai cập với một vụ bùng nổ lớn. Những năm sau đó, cho đến 1980, ước tính có 200.000 ca xảy ra, và 598 chết được báo cáo trong năm 1977.

Tìm thấy virus ở nhiều loài muỗi: *Culex pipiens, Eremapodites chrysogaster, Aedes cobalius, Aedes circum luteolis và Culex theilers. Culex pipiens* được coi là vectơ ở Ai cập. Trong khi kháng thể của sốt thung lũng Rift tìm thấy ở chuột đồng ở Uganda, chưa tìm thấy ổ chứa. Người ta gợi ý virus có thể duy trì bằng truyền qua trứng của muỗi Aedes nước lũ tuy người có thể bị loài tiết túc lây truyền, nhưng nhiều nhiễm khuẩn là do xử lý thịt động vật bị nhiễm. Hơn nữa, nhiễm khuẩn trong phòng thí nghiệm là thông thường gợi lên lan truyền qua đường hô hấp.

Thời kỳ ủ bệnh thường từ 3 đến 6 ngày. Bệnh phát đột ngột, kèm theo khó chịu, cảm giác lạnh và rét run, rức đầu, đau sau hố mắt, đau lưng và đau khắp mình mẩy. Nhiệt độ lên nhanh tới 38-40°C (101 tới 104°F). Về sau kêu chán ăn, mất khẩu vị, đau thượng vị và sợ ánh sáng. Khám thường không thấy gì, trừ mặt đỏ và xung huyết kết mạc (mắt đỏ). Biểu đồ nhiệt độ có hình sống trâu, lúc đầu tăng lên trong 2,3 ngày, về sau giảm, rồi đến thời kỳ sốt thứ hai. Thời kỳ dưỡng sức rất nhanh một cách điển hình. Trước vụ nổ ra ở Ai Cập, sốt thung lũng Rift là một bệnh nhẹ, gần như không có tử vong. Ở Ai cập gần 1% bệnh nhân có biến chứng nặng như viêm não, bệnh võng mạc hoặc biểu hiện xuất huyết. Viêm não xuất hiện như một nhiễm khuẩn cấp tính nhẹ và nặng kèm theo những di chứng ở một số người sống sót. Xuất huyết toàn thân và vàng da xuất hiện khi bệnh xảy ra. Chết do hoại tử gan nặng xảy ra 7-9 ngày sau khi phát bệnh. Tỉ lệ chết ở những bệnh nhân nặng có thể qúa 50%. Mù xảy ra 2-7 ngày sau khi phát sốt. Phù dĩa thị, xuất huyết, viêm mạch máu, viêm võng mạc, tắc mạch máu đã được ghi nhận. Một nửa số bệnh nhân mất thị lực. Đặc biệt lúc đầu bạch cầu bình thường, sau đó giảm kèm theo giảm trung tính, kết hợp với tăng dạng nhân chưa phân múi. Chẩn đoán bằng phát hiện virus từ máu và tiêm truyền cho chuột. 3/4 bệnh nhân bị virus - huyết (trên 10 liều chết cho chuột tiêm vào phúc mạc cho 1ml máu) khi mới khám lần đầu. Đã chứng minh có kháng thể trung hòa 4 ngày sau khi phát bệnh. Không có điều trị đặc hiệu. Dùng vaccin chết dự trữ ở Mỹ.

VIRUS ZIKA. Virus Zika phân lập được lần đầu tiên từ khỉ lồng ở Uganda, sau đó từ muỗi rừng. Khám huyết thanh thấy người mắc với tỉ lệ 50% ở Trung Phi và một phần Châu Á (Indonesia), song ít thấy báo cáo bệnh ở người. Trong khi thăm dò trong một vụ bùng nổ vàng da ở Đông Nigeria, nghi là sốt vàng. Đã phân lập virus Zika ở một bệnh nhân và hai bệnh nhân khác có kháng thể trung hòa tăng. Triệu chứng ở những bệnh nhân này gồm sốt, đau khớp, rức đầu, đau sau hố mắt. Những cái tìm thấy khác là vàng da và protein niệu. Hội chứng lâm sàng giống như sốt vàng nhẹ.

BUNYAVIRUS. Họ Bunyavirus bao gồm hầu hết những virus lây truyền cho động vật có xương sống do các loài tiết túc. Có trên 200 virus thuộc họ này, được phân loại thành 5 giống: Bunyavirus (trước đây là siêu nhóm Bunyamwera), Uukuvirus, Nairovirus, Phlebovirus, Hantavirus (bảng 86-1). Hầu hết Bunyavirus không liên quan với nhiễm khuẩn người hoặc bệnh, song 24 loại đã kết hợp với nhiễm khuẩn hoặc bệnh có sốt của người, có liên quan hoặc không liên quan với nổi ban. Những loại này bao gồm nhóm C, Bunyamwera và Oropouche.Phân bố địa lý của virus nhóm C bao gồm Brazil, Trinidad và Panama. Có thể phân lập nhiều nhất từ công nhân lâm nghiệp và kỹ thuật viên phòng thí nghiệm. Chưa thấy bệnh thành dịch. Bệnh bắt đầu với rức đầu, sốt (nhiệt độ lên tới 40,6^{o}C-105°F), đau cơ. Dấu hiệu kết hợp thêm bao gồm khó chịu sợ ánh sáng, chóng mặt, buồn nôn. Bệnh thường nhẹ, kéo dài 2-4 ngày đôi khi kèm theo tái phát. Chưa có báo cáo tử vong. Đôi khi thời kỳ dưỡng sức kéo dài. Giảm bạch cầu, với tổng số thấp, 2.600 trong 1 mm^{3}, là dấu hiệu thường thấy. Chẩn đoán chủ yếu dựa trên phân lập được virus. Các virus đại diện của nhóm Bunyamwera tìm thấy mở mọi châu lục có người ở, trừ Australia. Chỉ có 5 virus của nhóm Bunyamwera,

https://tieulun.hopto.org

Germiston, Ilesha, Guaroa và Wycomyia là liên quan đến bệnh lâm sàng. Khám huyết thanh thấy rõ ràng tỉ lệ cao nhiễm khuẩn âm thầm ở một số vùng. Bệnh lâm sàng có đặc điểm là sốt nhẹ, rức đầu, kèm theo đau cơ kéo dài vài ba ngày và có thể kèm theo yếu mệt ở thời kỳ dưỡng sức. Nhiễm virus Bunyawera thường kết hợp với đau khớp, đôi khi nổi ban. Từ 1962, 7 vụ dịch bệnh Oroponche, liên lụy đến hàng nghìn người ở Brazil, ở những vùng đông dân cư ở nam sông Amazon, xảy ra trong mùa mưa.Vectơ dịch là muỗi mắt Culicoides paraensis. Thời kỳ ủ bệnh từ 4 đến 8 ngày. Đặc điểm lâm sàng bao gồm sốt đột ngột, thường tới 39 - 40°C (102 - 104° F), kèm theo rét run. Những triệu chứng bao gồm rức đầu, sợ ánh sáng, chóng mặt, đau cơ, chán ăn, buồn nôn và nôn, kéo dài 2 - 5 ngày. Nổi hạch, lách to hoặc nổi ban không phải là đặc điểm. Xét nghiệm thấy giảm bạch cầu kèm theo tăng lympho tương đối. Nước tiểu bình thường. Có thể tăng nhẹ transaminase. Chưa có báo cáo tử vong.

NHIỄM ARBOVIRUS CHỦ YẾU DƯỚI DẠNG SỐT, KHÓ CHỊU, ĐAU KHỚP VÀ NỔI BAN.

CHIKUNGUNYA. Nam 1952 ở Tanzanya xảy ra một vụ dịch gọi là Chikungunya ("làm cong người lại") vì khớp đau đột ngột. Năm 1956, đã phân lập được 1 alphavirus từ huyết thanh người bệnh và từ muỗi A.aegypti từ một đầm lầy.

Chikungunya gây ra một bệnh giống như dengue ở châu Phi, Ấn độ, Nam Á, Tân Ghinê và Guam cũng như một hình thái sốt xuất huyết nhẹ ở trẻ em châu Á. Bệnh nổ ra dữ dội, có khi 80% dân cư ở một vùng bị mắc. Muỗi *A.aegypti* là vectơ trong các vụ dịch lớn. Ở châu Phi, virus truyền cho khỉ và khỉ đầu chó do muỗi rừng *Aedes, A.africanus*. Chưa xác định được chu kỳ bệnh ở châu Á. Có thể người là vật chủ.

Sau thời kỳ ủ bệnh 3 - 12 ngày, bệnh phát đột ngột điển hình, nhiệt độ lên nhanh tới 38,9 - 40,6^{O}C, nhiều khi kết hợp với cứng đờ người, rức đầu. Sớm đau các khớp lớn, làm cho một số người bệnh trở thành bất lực trong ít phút. Đau khớp thường kết hợp với viêm khớp rõ rệt ở khớp gối, cổ chân, vai, cổ tay, các khớp đốt ngón tay gần. Đau cơ, đặc biệt đau lưng, khó chịu là dấu hiệu thường gặp. 60 - 80% bệnh nhân có nổi ban nốt to xảy ra bất kỳ lúc nào trong thời kỳ sốt, ban nổi ở thân mình hoặc ở mặt duỗi của các chi. Nổi hạch nhẹ, nhất là ở vùng nách và bẹn. Một số ít bệnh nhân có viêm họng và xung huyết kết mạc tỏa lan. Sốt kéo dài từ 1 đến 10 ngày, ở một số bệnh nhân có khoảng cách không sốt 1 đến 3 ngày, sau đó lại sốt trở lại. Đau khớp vẫn tiếp tục sau khi nhiệt độ bình thường và ở một số bệnh nhân có thể dai dẳng tới trên 4 tháng. Khối huyết cầu bình thường. Ở một số bệnh nhân bạch cầu dưới 5.000/mmm^{3}, ở bệnh nhân khác, bạch cầu bình thường. Nước tiểu bình thường. Không có điều trị đặc hiệu do virus này. Các thuốc kháng viêm như aspirin, indomethacin đã được dùng. Chưa thấy bệnh tái phát, và khi không có hội chứng xuất huyết, thì không thấy tử vong.

VIRUS BỆNH MAYARO. Bệnh phát ở một số người ở Brazil và Bolivia. Tìm kháng thể trong huyết thanh thấy ở những người thường trú ở Rio de Ganeiro gần 1/3 dương tính. Virus Mayaro đã được phân lập từ loài muỗi rừng Mansonia venezuelansis, một loài muỗi rừng và có thể xếp vào loại A.aegypti và Anopheles quadrimaculatus.

Chưa xác định được rõ thời kỳ nung bệnh, song có thể là độ một tuần. Tuổi của bệnh nhân từ 2 đến 62, cả hai giới đều mắc. Bệnh bắt đầu đột ngột với sốt, run rét, rức đầu nặng vùng trán, đau cơ và chóng mặt. Nhiệt độ thường trên 40°C. Đau cơ cùng một kiểu, rất rõ rệt, đôi khi gây bất lực, ở một số bệnh nhân có trước khi sốt vài ba giờ; bao gồm khớp cổ tay, ngón tay, cổ chân và nhất là ngón chân. Dấu hiệu khác ban đầu (dưới 1/3 số bệnh nhân) bao gồm buồn nôn, nôn, ỉa chảy.Khám lúc đầu thấy nổi hạch (1/2 trường hợp) ở bẹn, sưng các khớp bị đau (1/4 trường hợp), đôi khi xung huyết kết mạc. Các dấu hiệu lâm sàng ban đầu kéo dài 3 - 5 ngày, không kể đau khớp có thể dai dẳng đến 2 tháng. Khoảng ngày thứ năm có nổi ban nốt to ở ngực, lưng, tay và chân. Nổi ban xuất hiện ở 90% trẻ em và 1/2 số người lớn, kéo dài khoảng 3 ngày.

Xét nghiệm thấy giảm bạch cầu, dưới 2500/mm^{3} trong tuần đầu; Nước tiểu có protein 2^{++} ở 1/4 bệnh nhân. Một số bệnh nhân có SGOT hơi cao (glutamic

https://tieulun.hopto.org

oxaloacetic transaminase). ở Brazil, không thấy tử vong và tái phát. Ở Bolivia, bệnh nặng hơn và đã có tử vong.

SỐT O'NYONG-NYONG. Bệnh này được ghi nhận đầu tiên là một bệnh dịch, ở các tỉnh miền bắc Uganda năm 1959, với những đặc điểm: đau khớp, nổi ban, nổi hạch. Tác nhân là một alphavirus có quan hệ kháng nguyên gần với virus Chikungunya. Lần phát ra đầu tiên kết hợp với một vụ dịch bùng nổ lan tới Tanzania và nhiều vùng khác ở Đông Phi. Năm 1961, đã ghi nhận được 2 triệu trường hợp. Ở một vài vùng, 90% dân cư có bệnh lâm sàng hoặc nhiễm khuẩn tiềm tàng. Dịch địa phương nổ ra quanh năm. Tuổi nào cũng mắc. Vectơ nhiều nhất là muỗi Anopheles funestus. Những đặc điểm lâm sàng tương tự như nhiễm virus Chikungunya. Bệnh biến mất năm 1962. Ngoài việc phân lập được virus từ A. funestus ở Kenya năm 1978, chưa thấy nổ ra một vụ dịch nào khác.

VIRUS SINDBIS. Virus Sindbis mới đầu tưởng là ít khi biểu hiện thành bệnh lâm sàng, đã được thừa nhận ở châu Phi (Uganda, cộng hòa Nam Phi), châu Úc và châu Âu (Liên Xô, Phần Lan, Thụy Điển). Ở Liên Xô, gọi là sốt vùng Karelí; ở Thụy Điển - bệnh Okelbo; ở Phần Lan - bệnh Pogosta. Về lâm sàng có: sốt nhẹ, kèm theo khó chịu, đau cơ, đau khớp, đau gân. Đặc điểm nổi bật nhất là nổi ban nốt to ở thân và tứ chi, nhưng không có ở mặt. Khác với nổi ban của Chikungunya hoặc O'Nyong-Nyong, ban ở đây thường thành bọng, nhất là ở chân và tay.

VIRUS SÔNG ROSS. Dịch viêm đa khớp kết hợp với nổi ban đã nhận thấy ở Australia từ năm 1978. Bệnh phát nhiều nhất suốt thời kỳ từ tháng 12 đến tháng 6. Nhiễm virus sông Ross giới hạn ở Australia. Tân Ghinê, quần đảo Solomon cho đến 1979, khi một vụ dịch lớn nổ ra ở Fiji, lan đến Samoan, Cook và một vài đảo thuộc Melanesi. Trong vụ dịch năm 1979 ở Fiji, mọi lứa tuổi và mọi giới đều mắc như nhau; song tỉ lệ cơn lâm sàng là 4% ở những bệnh nhân dưới 20 tuổi và 42% ở người lớn, tỉ lệ cơn lâm sàng ở nam giới là 1% ở nữ giới - 1,7%. Bệnh phát với những đặc điểm gồm rức đầu, viêm long nhẹ, đôi khi gan bàn tay và gót chân yếu. Lúc đầu có thể không sốt hoặc sốt nhẹ ($38^{o}C$). Khoảng 1/2 số bệnh nhân có viêm khớp, chủ yếu ở các khớp nhỏ, cổ tay, mắt cá, đôi khi có sưng và xảy ra 1 - 15 ngày trước khi nổi ban; Ở nửa số kia nổi ban xảy ra trước khi đau khớp. Ban kéo dài 2 - 10 ngày, thường là nốt to, xuất hiện ở má, trán, đôi khi lan ra tới thân mình, hoặc chỉ giới hạn ở các chi. Ban có thể ngứa. Ít khi có bọng, Nổi hạch nhẹ ở 1/5 só bệnh nhân. Dấu hiệu ở khớp kéo dài từ 3 tuần đến 3 tháng. Đã phân lập được virus từ muỗi Culex annulirostris và Aedes vigilax. Động vật có thể là vật chủ ở Australia. Ở Thái Bình Dương, việc truyền từ người - muỗi - người có lẽ là đúng nhất.

NHIỄM ARBOVIRUS CHỦ YẾU DƯỚI DẠNG SỐT, KHÓ CHỊU, NỔI HẠCH VÀ NỔI BAN.

SỐT DENGUE. Bệnh Dengue lưu hành ở những vùng rộng lớn thuộc chí tuyến và cận chí tuyến, Đông Nam Á và Châu Phi. Bệnh Dengue nổ ra ở vùng Caribê gao gồm Puerto Rico và USA, quần đảo Virgin từ 1969: đã báo cáo có khoảng 3.000 ca ở Mêhicô năm 1979. Nhiễm khuẩn bản địa xảy ra ở USA lần đầu tiên trong suốt 35 năm là vào năm 1980. Đã công nhận 11 ca ở dân thường trú vùng thung lũng Rio Grande thuộc bang Texas. Mùa hè 1981, đã báo cáo có 79.000 ca loại bệnh Dengue với 31 chết ở Cu Ba. Vectơ A.aegystii tái xuất hiện ở bờ biển vùng vịnh USA từ đó, mối đe bệnh Dengue bờ biển vùng Vịnh là có thực.

Nguyên nhân. Có 4 nhóm huyết thanh khác nhau của virus Dengue, tất cả đều thuộc flavivirus. Ở vùng Caribê, typ I liên quan đến vụ dịch năm 1977 - 1978, typ II - năm 1968 - 1969; typ *III - năm 1963 - 1964; typ IV ghi nhận được ở Tây bán cầu lần đầu tiên năm 1981.*

Dịch tễ học. Nhiễm Dengue tự nhiên bao gồm trước hết người và muỗi Aedes. Lây truyền Dengue bao gồm khỉ và muỗi rừng Aedes spp. ở Tây Phi và Malayxia. Aedes aegyptii là vector khắp thế giới. Loài này cũng như loài vectơ ít thông thường hơn thường sống quanh nhà, đốt người và sinh sống tại những nơi chứa nước nhỏ như thùng chứa nước, ổ rác sau nhà. Khảo sát ở Texas đã phát hiện những nơi chứa nước, trong đó có tới 25% có muỗi sinh

https://tieulun.hopto.org

sống. Muỗi bay ban ngày. Người cảm thụ như nhau, không phân biệt tuổi, giới và chủng tộc. Trong các vụ dịch, tỉ lệ mắc có thể rất cao ở Puerto Rico, đảo Virgin thuộc Mỹ, tỉ lệ toàn bộ bệnh lâm sàng là 20% và tỉ lệ nhiễm bệnh xác định bằng huyết thanh lên đến 79%.

Biểu hiện lâm sàng. Virus Dengue thường gây nhiễm khuẩn tiềm tàng ở người. Khi xuất hiện triệu chứng, có 3 mẫu lâm sàng lớn: dengue cổ điển, sốt xuất huyết (xem ở dưới) và hình thái nhẹ không điển hình. Dengue cổ điển (bệnh đau khắp người) xảy ra trước hết ở những người khác thường nhất là người lớn và trẻ em không phải người bản địa. Thời kỳ ủ bệnh thường từ 5 đến 8 ngày. Dấu hiệu tiền triệu như viêm kết mạc, sổ mũi nhẹ, sau đó một số giờ là rức đầu như búa bổ, đau rức sau hố mắt, đau lưng, rức đầu nặng thêm khi vận động. Tối thiểu 3/5 bệnh nhân có đau họng, đau khi cử động mắt. Một số ít có sợ ánh sáng chút ít. Có rét run thật sự, nhưng lúc bệnh mới phát, chưa xảy ra. Những dấu hiệu phụ thêm bao gồm mất ngủ, biếng ăn, đắng miệng, yếu mệt. Viêm mũi, họng nhẹ thoáng qua ở 1/4 bệnh nhân. Không bao giờ thấy ho. Có thấy chảy máu cam. Khám thấy xung huyết củng mạc, (90%); đè vào nhãn cầu mềm, hạch cứng ở gáy cổ, sau tai và bẹn. Hơn một nửa số bệnh nhân có nội ban với đặc điểm ban đầu là những bọng bằng đầu đanh ghim ở nửa sau vòm miệng. Lưỡi thường có lớp phủ dày. Da nổi ban khác nhau, từ đỏ tỏa lan kiểu tinh hồng nhiệt và sởi, thường thấy ở ngực và mặt trong tay. Những nốt này chỉ nhất thời sau đó ban nốt to xuất hiện ở thân mình vào ngày thứ ba hoặc thứ năm, và lan ra ngoại biên. Ban có thể ngứa và cuối cùng bong vẩy. Không thấy mạch qúa nhanh. Hai đến ba ngày sau khi phát bệnh, nhiệt độ có thể trở lại bình thường, các dấu hiệu khác biến mất. Thuyên giảm điển hình trong hai ngày, sau đó sốt trở lại cũng như các dấu hiệu khác, nhưng nói chung không nặng như ở giai đoạn đầu. Kiểu sốt hai pha hình yên ngựa được coi là đặc điểm nhưng cũng có khi không gặp. Bệnh có sốt thường kéo dài 5 - 6 ngày và chấm dứt đột ngột. Sau khi bị bệnh, bệnh nhân thường đều kêu mệt trong nhiều tuần.

Thêm vào "hội chứng cổ điển" đó, có thể gặp một bệnh nhẹ hơn không điển hình. Dấu hiệu bao gồm sốt, biếng ăn, rức đầu, đau cơ. Khám có thể thấy ban nhẹ, thường không có hạch. Bệnh thường kéo dài dưới 72 giờ.

Khi phát bệnh, cả ở Dengue cổ điển và Dengue nhẹ, thấy bạch cầu có thể bình thường hoặc giảm; tuy vậy đến ngày thứ ba hoặc thứ năm, bạch cầu thường hạ, dưới 5.000/mm^3, và nhất thiết giảm bạch cầu trung tính. Thường có protein niệu nhẹ.

Chẩn đoán. Thường tiêm truyền máu lấy trong 3 - 5 ngày đầu lên mô muỗi nuôi cấy, hoặc tiêm truyền cho muỗi để phân lập virus. Có thể chẩn đoán bằng test huyết thanh, dùng huyết thanh từng cặp để làm test ức chế ngưng kết máu và test gắn bổ thể. Có kháng thể IgM trong các nhiễm Dengue nguyên phát. Chẩn đoán huyết thanh đặc hiệu bằng phản ứng chéo với những kháng thể flavivirus khác như kháng thể sau khi gây miễn dịch với vaccin, sốt vàng.

Điều trị hoàn toàn là điều trị triệu chứng

Tiên lượng. Khi không có Dengue xuất huyết hoặc hội chứng sốc do Dengue, thì không có tử vong.

Phòng bệnh. Đang thí nghiệm một vaccin giảm độc cho Dengue typ II. Việc khống chế tùy theo việc trừ khử muỗi.

SỐT TÂY SÔNG NIL. Virus Tây sông Nil phân bố khắp châu Phi, Trung Đông, một phần châu Âu (Camargue, Pháp), Liên Xô, Ấn Độ và Indonexia. Nó gây ra một bệnh cảnh lâm sàng giống như Dengue. Dịch nổ ra bao gồm nhiều bệnh nhân ở Israel năm 1950 tới 1952. Trong một vụ dịch, trên 60% dân cư bị bệnh rõ rệt.

Dịch tễ học. Bệnh lưu hành nặng ở Ai cập, song không được xác nhận. Có lẽ hầu hết người lớn có miễn dịch, ở trẻ em, nhiễm khuẩn thành một bệnh sốt nhẹ không phân biệt, ở Israel, chủ yếu xảy ra ở người lớn. Nhiễm khuẩn xảy ra trong mùa hè ở Israel cũng như Ai cập. Chu kỳ lây truyền ở Trung-Đông là chim-muỗi-chim với muỗi Culex univitatus và Culex pipiens molestus là vectơ chính. Culex tritaeniorhynchus là một vectơ quan trọng ở châu Á. Tuy người và nhiều loài có xương sống khác đều bị nhiễm virus, nhưng không nhiều lắm.

Biểu hiện lâm sàng. Thời kỳ ủ bệnh là 1 - 6 ngày. Hầu hết bệnh nhân ở Israel là người trẻ tuổi, hai giới bị như nhau? bệnh thường phát đột ngột, không

https://tieulun.hopto.org

có dấu hiệu tiền triệu. Nhiệt độ tăng nhanh tới 38,3°-40°C; 1/3 bệnh nhân có ớn lạnh. Các dấu hiệu gồm có uể oải, rức đầu nặng ở phía trán, đau ở mắt, đau ở bụng và lưng. Một số ít bệnh nhân biếng ăn, buồn nôn, khô cổ họng. Ít thấy ho, mặt đỏ, kết mạc xung huyết, lưỡi dày. Điều nổi bật là hạch to vừa, hơi mềm, thường ở bẹn, nách và gáy cổ. Lách và gan hơi to ở một số ít bệnh nhân. Một nửa số bệnh nhân có nổi ban từ ngày thứ hai tới ngày thứ năm sau khi phát bệnh và kéo dài nhiều giờ hoặc cho tới khi hạ sốt. Ban thường hay ở thân mình, nốt to màu hồng nhạt, bệnh tự giới hạn, kéo dài từ 3 đến 5 ngày ở 80% bệnh nhân.

Ở một số ít bệnh nhân, thấy có hiện tượng màng não thoáng qua. Khám dịch não tủy thấy tăng phần tế bào và hơi tăng protein.

Đa số bệnh nhân bị giảm bạch cầu, tổng số bạch cầu dưới 4.000/mm^3 ở 1/3 số bệnh nhân, lympho tăng nhẹ;

Thời kỳ dưỡng sức kéo dài từ 1 đến 2 tuần với dấu hiệu mệt nổi bật. Hạch to còn dai dẳng trong nhiều tháng. Rất hiếm thấy biến chứng, di chứng hoặc tử vong trong các nhiễm khuẩn tự nhiên mặc dụ trong một vụ dịch, một nhóm bệnh nhân lớn tuổi bị viêm não-màng não và 4 tử vong.

Chẩn đoán chính xác dựa trên phân lập virus, có thể làm được vì virus - huyết tồn tại tới 6 ngày, và chuẩn độ kháng thể đặc hiệu cao.

Điều trị triệu chứng

NHIỄM ARBOVIRUS CHỦ YẾU DƯỚI DẠNG RỐI LOẠN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Hiện nay người ta biết 4 "arbovirus" là những nguyên nhân quan trọng của bệnh hệ thần kinh trung ương ở Mỹ: virus viêm não St. Louis, (SLE), virus viêm não ngựa (EEE) phía Đông; virus viêm não ngựa phía Tây (WEE), và virus nhóm huyết thanh California (CE). Phổ nhiễm khuẩn do các tác nhân này gây nên bao gồm nhiễm tiềm tàng, sốt và rức đầu, viêm màng não vô khuẩn và viêm não. Hàng năm ở Mỹ, báo cáo có khoảng 1.500 đến 2.000 ca. Khi không có dịch, 5 đến 10% số này (75 - 200 ca) được khẳng định do nguyên nhân arbovirus. Trong những năm không có dịch, nhóm virus huyết thanh California (chủ yếu là virus Lacrosse) chiếm 2/3 đến 3/4 các ca. Do có dịch viêm não St. Louis và viêm não ngựa phía Tây làm cho tổng số mắc lên cao, cho nên sự phân bố toàn bộ trong 30 năm từ 1955 đến 1984 như sau: SLE: 65%, CE: 20%; WEE: 15%, EEE: 2%.

Nguyên nhân. Tuy nguyên nhân virus đặc hiệu có nhiều loại (xem bảng 86-2) ở mỗi bệnh nhân, những biểu hiện lâm sàng của viêm màng não vô khuẩn và viêm não rất giống nhau và loại trừ một chẩn đoán nguyên nhân không cần những thông tin phụ thuộc vào dịch tễ học và khám huyết thanh (xem bảng 86-3). Những đặc điểm lâm sàng của viêm màng não vô khuẩn do arbovirus không khác so với bệnh do enterovirus thường thấy hơn. Ở Mỹ và Canada, lây truyền cho người do loài tiết túc, cụ thể là muỗi, trừ sốt Powassan và Colorado, đôi khi bệnh của thổ dân mắc phải khi có nhiều muỗi, chẳng hạn vào cuối xuân và đầu hè.

Biểu hiện lâm sàng. Những đặc điểm lâm sàng của viêm não do arbovirus khác nhau theo nhóm tuổi. Ở trẻ em dưới 1 tuổi, dấu hiệu luôn luôn có là sốt đột ngột, thường kèm có giật. Co giật có thể toàn thân hoặc cục bộ. Điển hình sốt giữa 38,9° và 40°C. Những dấu hiệu thực thể khác có thể gồm thóp phồng, chân tay cứng đờ, phản xạ bất thường.

Ở trẻ em giữa 5 và 14 tuổi, dấu hiệu chủ quan dễ gợi nhất là rức đầu, sốt, uể oải trong 2-3 ngày trước khi thấy cần đi khám bệnh. Khi đó dấu hiệu có thể giảm bớt, hoặc nặng hơn, có thể kết ợp với buồn nôn, nôn, đau cơ, sợ ánh sáng và ít gặp hơn co giật (dưới 10%, trừ trong viêm não California); đứa trẻ như bị bệnh cấp tính, sốt, ngủ lịm. Thường có cứng gáy và rung chủ ý, đôi khi có yếu cơ.

Ở người lớn: các dấu hiệu đầu tiên thường là sốt khá đột ngột, buồn nôn, nôn, rức đầu dữ dội. Thường đau vùng trán, song cũng có thể ở chẩm, hoặc tỏa lan. Tâm trí lệch lạc thành lú lẫn hoặc mất phương hướng thường xuất hiện trong 24 giờ sau. Những dấu hiệu khác có thể bao gồm đau cơ tỏa lan và sợ ánh sáng. Những bất thường tìm thấy khi khám thực thể liên quan nhiều nhất đến thần kinh, tuy thường thấy xung huyết kết mạc và nổi ban ở

https://tieulun.hopto.org

Bảng 86-3: Đặc điểm của viêm não do arbovirus thường thấy ở Mỹ.

Nguyên nhân	Nổi bật theo vùng địa lý ở Mỹ	Đô thị nông thôn	Tuổi	Giới	Dấu hiệu lâm sàng nhất	Tử vong duy (%)	Di chứng
Viêm não California	Trung Tây	Nông thôn	5-10	Nam	Cơn động kinh	2	Cơn động kinh (1/4 người có ở giai đoạn cấp tính). Vấn đề ứng xử (15%)
Viêm não ngựa miền Đông	Bờ biển miền Đông	Cả hai	<5 >55	Nam	CSF có thể >1000 bạch cầu/μl	50	Trẻ em <10 tuổi dễ thay đổi cảm xúc; chậm phát triển, co giật
Viêm não St Louis	Miền Đông và Trung tây	Cả hai	>35	Nam	Khó đái	2-12	Thất điều, ngôn ngữ khó khăn (5%)
Viêm não ngựa miền Tây	Toàn bộ	Cả hai	<1 >55	Nam	Không có gì	3	Trẻ em <3 tháng có vấn đề ứng xử; co giật

da. Tâm trạng rối loạn là một trong những đặc điểm lâm sàng rõ nhất từ hôn mê, tới mất phương hướng nghiêm trọng tới những bất thường chỉ tìm được bằng những test chức năng não. Một số ít bệnh nhân ngủ lịm, nằm im như ngủ trừ phi kích thích. Rung thường thấy nhiều hơn ở những người trên 40 tuổi. Rung ở nhiều chỗ khác nhau, có thể liên tục hoặc kiểu chủ ý. Bất thường ở dây thần kinh sọ dẫn tới liệt nhẹ các cơ vận nhãn, rung giật nhãn cầu, yếu dây thần kinh mặt, khó nuốt có thể xảy ra và thường trong những ngày đầu. Ít khi có thay đổi giác quan thực thể. có thể liệt nhẹ nửa người hoặc ở một chi. Phản xạ bất thường cũng thường có và bao gồm tăng phản xạ cằm - gan bàn tay, phản xạ mút và hít. Phản xạ da bụng và bìu thường không có.Phản xạ gân thay đổi khác nhau và không thường xuyên. Phản xạ gan bàn chân có thể duỗi và giao động hàng giờ. Thường có rối loạn liên động.

Sốt kéo dài và các dấu hiệu thần kinh thay đổi từ mấy ngày tới 1 tháng, nhưng thường từ 4 đến 14 ngày. Tình trạng khá lên về lâm sàng thường tiếp theo việc giảm sốt trong vòng mấy ngày trừ phi có thay đổi giải phẫu không thể đảo ngược.

Xét nghiệm. Hồng cầu thường không thay đổi. Bạch cầu tăng nhẹ tới tăng trung bình, đôi khi trên 20.000/m^3, giảm trung tính. Khám dịch não tủy thường thấy vài ba trăm tế bào/mm^3, đôi khi dịch não tủy đục với tế bào trên 1.000/m^3. Trong những ngày đầu, trung tính đa hình thái nổi bật. Protein trong dịch não tủy ban đầu thường chỉ tăng nhẹ, song đôi khi có thể trên 1g/l. Mức đường trong dịch não tủy bình thường. Nếu giảm đáng kể phải xem xét cẩn thận một chẩn đoán khác. Bệnh tiến triển, đơn nhân trong dịch não tủy có chiều hướng tăng, nổi bật, và protein có thể tăng. Những dấu hiệu xét nghiệm khác chỉ lác đác, như giảm Na^+ thường do xuất tiết không thích hợp hormon giảm niệu và tăng creatin-phosphokinaza trong huyết thanh.

Chẩn đoán. Chẩn đoán cụ thể cần phải phân lập được virus hoặc phát hiện kháng thể tăng giữa giai đoạn cấp tính và thời kỳ dưỡng sức. Có thể tìm kháng thể bằng ức chế ngưng kết máu, gắn bổ thể hoặc trung hòa virus.

Điều trị là hoàn toàn hỗ trợ; cần chú ý thật kỹ đến bệnh nhân hôn mê.

VIÊM NÃO LACROSSE. Một virus trước đây chưa mô tả đã được phân lập năm 1943 từ muỗi ở xứ Keru thuộc California. Từ năm 1963, nhiều tác nhân ngày nay gọi là nhóm virus California đã được tách riêng (bảng 86-1). Virus Lacrosse, lông thỏ giày tuyết, Jamestown Canyon, viêm não California gây

https://tieulun.hopto.org

viêm não người ở Bắc Mỹ. Virus Tahyna và Inkoo kết hợp với bệnh sốt và ít khi với viêm não ở châu Âu. Từ năm 1966 ở Trung Tây Mỹ virus viêm não Lacrosse gây bệnh trong 5-6% các ca bệnh cấp tính hệ thần kinh trung ương, đứng đầu trong số mọi tác nhân, trừ enterovirus.

Dịch tễ học. Nhiễm virus Lacrosse xảy ra ở các bang miền Trung, New york, các vùng rừng tây Texas và Louisiana, dọc bờ biển miền Đông. Virus được duy trì bằng truyền qua trứng muỗi rừng, Aedes triseratus, sống ở các hốc cây rừng và thích nghi với các lốp xe phế thải. Virus có ở tinh dịch muỗi đực và truyền cho con cái. Virus sống qua mùa đông trong trứng muỗi A.triseratus. Sóc, chuột và sóc xám là vật chủ nhân lên. Virus Lacrosse (viêm não California) xảy ra trong các tháng hè (từ tháng 6 đến tháng 10) gặp nhiều nhất ở con trai 6 - 10 tuổi (60%) sống ở nông thôn.

Biểu hiện lâm sàng. Đã xác định được 2 mẫu lâm sàng của bệnh virus Lacrosse. Một mẫu là dạng nhẹ với 2 - 3 ngày tiền triệu, rức đầu, khó chịu và dấu hiệu dạ dày - ruột. Khoảng ngày thứ ba, nhiệt độ lên 40°C, bệnh nhân ngủ lịm và có dấu hiệu màng não. Những dấu hiệu này dịu dần trong vòng 7 - 8 ngày không để lại di chứng rõ rệt. Mẫu thứ hai xảy ra chỉ ít ở 1/2 số bệnh nhân, bắt đầu đột ngột với sốt, rức đầu, nôn, tiếp theo là ngủ lịm và mất phương hướng một thời gian ngắn. Trong 2-4 ngày đầu, bệnh tiến triển nhanh với động kinh (50-60%); dấu hiệu thần kinh cục bộ (20%); phản xạ bệnh lý (10%) và hôn mê (10%). Dấu hiệu thần kinh cục bộ có thể bao gồm liệt nhẽo nhẹ không đối xứng; dấu hiệu ít thấy hơn gồm đau khớp và nổi ban. Xét nghiệm cho thấy bạch cầu từ 7.000 đến 30.000/mm^3 (trung bình 16.000) kèm theo tăng trung tính. Khám dịch não tủy thấy 10 đến 500 tế bào/mm^3, với đơn nhân nổi bật, protein dưới 1g/l; nồng độ đường bình thường. Điện não đồ không bình thường ít nhất ở 80% bệnh nhân, sóng delta chậm. Ở 1/2 số bệnh nhân, bất thường không đối xứng gợi lên những ổ tổn thương phá hủy. Chụp cắt lớp não cũng thấy không bình thường, và khu trú ở thùy thái dương từ ngày thứ tư và trong 3 - 7 ngày sau đó, bệnh khá lên dần, hầu hết bệnh nhân hết sốt, hết động kinh, có thể ra viện hai tuần sau khi phát bệnh.

Chẩn đoán. Thử kháng thể IgM với virus Lacrosse trong huyết thanh và dịch não tủy. Thử IgM-ELISA tìm thấy 83% các ca vào viện với viêm não Lacrosse. Chẩn đoán sớm cụ thể không cần sinh thiết não để loại trừ viêm não herpes, bệnh này thường khu trú ở thùy thái dương.

Điều trị. Cơn động kinh ban đầu thường kéo dài và khó kiểm soát. Thuốc chống co giật hiệu qủa nhất là tiêm diazepam. Bệnh nặng không được dùng thuốc chống co giật trong 6 đến 12 tháng.

Tiên lượng. Tỉ lệ chết thấp (2% hoặc ít hơn) tuy vậy 1/3 bệnh nhân có dấu hiệu thần kinh khi bệnh giải tỏa. Đầu thời kỳ dưỡng sức, cảm xúc dễ thay đổi, dễ bị kích thích là dấu hiệu thông thường. Ở một loạt bệnh nhân 1/4 có động kinh tái phát ở những người có động kinh ở giai đoạn cấp tính. Cũng ở loạt bệnh nhân này, 1/3 có điện não đồ không bình thường 1 - 8 năm sau khi bị bệnh cấp tính. Ở loạt bệnh nhân khác, 15% có di chứng, nhất là về nhân cách và vấn đề ứng xử.

NHÓM NHỮNG VIÊM NÃO CALIFORNIA KHÁC. Viêm não thị trấn James Canyon không phổ biến, song trái với viêm não Lacrosse, thường xảy ra ở người lớn. Virus lông thỏ giày tuyết đã được tách riêng từ muỗi ở khắp Canada và ở Alaska. Đã báo cáo có viêm não ở các tỉnh miền Đông. Đặc điểm lâm sàng của bệnh virus Tahyna đã thấy ở trẻ em châu Âu, bao gồm sốt, viêm họng, viêm phổi, dấu hiệu dạ dày-ruột, và viêm màng não vô khuẩn. Không thấy báo cáo tử vong cũng như di chứng.

VIÊM NÃO NGỰA MIỀN ĐÔNG. Viêm não ngựa miền Đông, một alphavirus được tách riêng lần đầu tiên năm 1933 từ mô não ngựa trong một vụ dịch bệnh ngựa ở New-Jersey. Vụ dịch đầu tiên ở người được nhận biết xảy ra ở Massachusetts năm 1938.

Dịch tễ học. Virus phân bố dọc bờ biển đông nước Mỹ, từ đông-bắc tới Argentina. Đã tìm thấy những ổ ở vùng Syracuse, New-york, Ontario, Canada, tây Michigan và nam Dakota. Cũng đã báo cáo tách riêng được virus ở Philipin, Thái Lan, Tiệp, Ba lan và Liên Xô, xong chưa giải quyết được tính đặc hiệu type. Ở đông-bắc Mỹ, dịch thường xảy ra vào cuối hè-đầu thu. Dịch súc vật ở ngựa xảy ra trước dịch

https://tieulun.hopto.org

ở người 1-2 tuần lễ. Bệnh ảnh hưởng chủ yếu ở trẻ em, và người lớn trên 55 tuổi. Không có nổi bật theo giới tính. Bệnh tiềm tàng có ở mọi nhóm tuổi gợi lên rằng hình như việc giảm nhiễm ở nhóm tuổi 15-54 không phải là kết qủa của giảm tiếp xúc. Tỉ lệ bệnh tiềm tàng so với viêm não rõ rệt là 25/1.

Bệnh do muỗi Culiseta melanura truyền, và chim đồng lầy, chim đen cánh đỏ, chim sẻ, chim trĩ. Bệnh truyền do các đàn gà lôi nuôi mổ lẫn nhau. C. melanura ít sinh sống ở ngựa và người, các muỗi khác, đặc biệt A. sollicitans, một giống muỗi đầm nước mặn rất thích đốt người, được coi là vectơ dịch.

Dịch tễ học của ngủ đông và duy trì giữa các vụ dịch chưa được biết. Ngựa và người là "khâu cuối cùng" trong chu kỳ lây truyền, và nhiễm khuẩn ở đây là ngẫu nhiên.

Biểu hiện lâm sàng. Tuy người ta vẫn nghĩ nhiễm khuẩn ở người thường đưa đến tổn thương nặng ở hệ thần kinh trung ương nếu không chết, nhưng việc tìm ra bệnh tiềm tàng và bệnh tương đối nhẹ cho thấy bệnh không nặng lắm. Ở nhiều bệnh nhân, dịch não tủy đục và có trên 1.000 tế bào trong $1mm^3$.

Chẩn đoán. Test ELISA để tìm kháng thể IgM đặc hiệu trong dịch não tủy hoặc huyết thanh cho phép chẩn đoán sớm, tuy không có IgM nhưng không loại trừ bệnh. Có thể khẳng định chẩn đoán bằng tăng gấp 4 lần hoặc giảm trong test gắn bổ thể, test ức chế ngưng kết máu hoặc trung hòa virus.

Tiên lượng. Tỉ lệ chết trong nhiễm khuẩn lâm sàng vượt qúa 50% những ca nặng nhất, chết vào ngày thứ ba đến thứ năm. Trẻ dưới 10 tuổi thoát khỏi bệnh cấp tính nhiều hơn, song cũng dễ bị những di chứng gây tàn phế: chậm khôn, co giật, cảm xúc dễ thay đổi, điếc, rối loạn ngôn ngữ, liệt nửa người.

VIÊM NÃO ST. LOUIS. Viêm não St. louis (SLE) được nhận biết đầu tiên như một đơn vị bệnh trong một vụ dịch lớn ở St. Louis; Missouri và vùng phụ cận năm 1933. Sau đó những vụ dịch tản phát, bất ngờ xảy ra ở Honston (1964), Dallas (1966), Memphis (1974), bắc Missisipi và Illinois (1975). Tỉ lệ mắc cao nhất ở làng Green, Missisipi (1975): 10/10.000 dân.

Dịch tễ học. Ở Mỹ dịch SLE thành hai mẫu. Một mẫu tìm thấy ở miền Tây. Trong đó SLE lẫn lộn với viêm não ngựa xảy ra trước hết ở những vùng tưới tiêu nông thôn. Vectơ là Culex nigripalpus. Mẫu thứ hai xảy ra trong vụ dịch St. Louis và nhiều vụ dịch sau đó ở trung-tây Texas, New Jersey và Florida. Những vụ dịch này ở đô thị nhiều hơn và xảy ra ở người già. Vectơ là muỗi thuộc phức hợp Culex - pipiens quinque fasciatus; trừ vụ ở Florida, do muỗi Culex nigripalpus.

Người Mỹ đã phân lập được virus SLE ở Trinidad, Panama, Jamaica, Brazil, Argentina. Tuy vậy, trừ Jamaica, chưa thấy báo cáo có SLE bên ngoài nước Mỹ. Chu kỳ lây truyền cơ bản là chim muông - muỗi - chim muông. Virus sống qua mùa đông ở muỗi cái hút máu chim để sống qua mùa đông. Bệnh ở người thường xuất hiện vào giữa hè và đầu thu. Trong các vụ dịch ở đô thị không có nổi bật theo giới, song trong các ca tản phát ở miền tây; nam giới bị nhiều hơn: 2/1 do nghề nghiệp phải tiếp xúc nhiều hơn. Người là vật chủ ngẫu nhiên, nhưng không có vai trò trong chu kỳ lan truyền. Khám huyết thanh sau hầu hết các vụ dịch ở đô thị cho thấy tỉ lệ nhiễm giống nhau ở mọi nhóm tuổi, và việc tăng theo tuổi đối với viêm não lâm sàng, điển hình cho viêm não SLE đô thị có lẽ là do cảm thụ của vật chủ khác nhau hơn là tỉ lệ nhiễm bệnh cao.

Biểu hiện lâm sàng. Nhiễm virus SLE thường đưa đến nhiễm bệnh tiềm tàng. Trong những trường hợp khẳng định, gần 3/4 là viêm não lâm sàng, số còn lại là viêm màng não vô khuẩn, sốt, rức đầu hoặc bệnh không điển hình. Gần như mọi bệnh nhân trên 40 tuổi đều có dấu hiệu viêm não.Đái rắt và khó đái có ở khoảng 20% bệnh nhân, tuy cấy nước tiểu thường lệ đều vô khuẩn, kháng nguyên virus SLE đã chứng minh có trong nước tiểu, điều này có thể giải thích các dấu hiệu thuộc ống tiết niệu.

Chẩn đoán. Viêm não hoặc viêm màng não vô khuẩn thể hiện bằng sốt tăng tế bào trong dịch não tủy, xảy ra từ tháng sáu đến tháng chín ở người lớn, đặc biệt trên 35 tuổi, khi đó phải nghĩ viêm não St. Louis. Bởi khoảng 40% SLE có kháng thể phát hiện bằng ức chế ngưng.kết máu lúc bệnh phát, cho nên cần phải lấy huyết thanh sớm và gửi ngay đến phòng xét nghiệm chuyên khoa. Test ELISA để phát hiện. Kháng thể IgM đặc hiệu trong dịch não tủy là

https://tieulun.hopto.org

một phương tiện sớm để chẩn đoán cụ thể.

Tiên lượng. Tỉ lệ tử vong trong vụ dịch SLE đầu tiên là 20%. Trong các vụ dịch về sau, tỉ lệ tử vong thay đổi từ 2 tới 12%. Than phiền chủ quan gồm có bồn chồn, rức đầu, dễ mệt mỏi và dễ bị kích thích là những di chứng thường gặp nhất. Những khuyết tật chậm như khuyết tật ngôn ngữ, khó đi đứng, rối loạn thị giác đã được chứng minh ở gần 5% bệnh nhân 3 năm sau khi bị nhiễm bệnh.

VIÊM NÃO NGỰA MIỀN TÂY. Virus viêm não ngựa miền tây (WEE) là một alphavirus, được phân lập năm 1930 ở California, từ ngựa bị viêm não. Năm 1938, nó được tìm thấy lại trong một trường hợp nhiễm khuẩn làm chết người.

Dịch tễ học. Virus WEE đã được phân lập ở Mỹ, Canada, Brazil, Guyana và Argentina. Đã chẩn đoán bệnh người ở Mỹ, Canada và Brazil. Ở Mỹ, tìm thấy bệnh ở mọi vùng địa lý. Thung lũng miền trung California là vùng dịch lưu hành quan trọng nhất. Bệnh chủ yếu xảy ra ở đầu và giữa mùa hè. Chim muông bị virus huyết tới mức đủ cao có thể nhiễm cho muỗi đốt. Chim là ổ chứa chính. Culex tarsalis là vectơ chính ở miền Tây Mỹ. Ở những vùng phía đông núi Appalachian, có thể có một vectơ khác. Đã nhiều lần phân lập được virus từ Culiseta melannura; song còn đang phân vân về tầm quan trọng của loài, bởi chưa phải là loài muỗi đốt người trước tiên. Chưa rõ cơ chế sống qua mùa đông. Tỉ lệ bệnh tiềm tàng theo nghiên cứu huyết thanh thay đổi từ 58/1 ở trẻ em đến 1150/1 ở người lớn. Khoảng 1/4 bệnh nhân dưới 1 tuổi. Tỉ lệ cao nhất là ở những người 55 tuổi và cao hơn.

Tiên lượng. Tỉ lệ chết khoảng 3% những người được khẳng định bằng xét nghiệm. Tỉ lệ mới mắc và di chứng nặng liên quan đến tuổi. Di chứng ở trẻ nhỏ thường gặp luôn (61% ở một nhóm bệnh nhân dưới 3 tháng tuổi) và nặng, đó là suy giảm các nơron vận động trên cao bao gồm bó tháp, các cấu trúc ngoại tháp, tiểu não, đưa đến những rối loạn về ứng xử và co giật. Cả tỉ lệ mới mắc và mức độ di chứng nặng, giảm nhanh sau 1 tuổi. Người lớn có thể than phiền bồn chồn, dễ bị kích thích, chóng mệt và run run trong 6 tháng hoặc lâu hơn sau bệnh cấp tính. Có lẽ không qúa 5% người lớn có di chứng khá nặng. Ít thấy động kinh sau viêm não.

VIÊM NÃO NHẬT BẢN. Tên gọi viêm não Nhật Bản B được dùng trong một vụ dịch năm 1924 để phân biệt với viêm não A được gọi là bệnh Economo. Chẳng bao lâu, người ta bỏ tên viêm não B và gọi bằng viêm não Nhật bản (JE).

Dịch tễ học. Virus não Nhật Bản xảy ra ở Đông Xibia, Trung Quốc, Triều Tiên, Đài Loan, Nhật Bản, Malaysia, Việt Nam, Thái Lan, Singapor, Guam và Ấn độ. Từ cuối thập kỷ 60, JE giảm đi ở Nhật Bản và Trung Quốc, vẫn còn là một bệnh lớn ở bắc Thái Lan. Ở vùng ôn đới, bệnh có tính chất theo mùa vào cuối hè-đầu thu. Ở các vùng nhiệt đới, không thấy có thay đổi theo mùa. Mỗi Culex tritaeniorhynchus là loài vectơ lớn. Đây là một giống muỗi nông thôn sống ở ruộng lúa và thường đốt các đại gia súc như lợn, song cũng có thể đốt các gia cầm và người. Người là vật chủ ngẫu nhiên trong chu kỳ lây truyền. Ở những vùng lưu hành trẻ em 3 - 15 tuổi bị mắc đầu tiên. Các vụ dịch ở những vùng không lưu hành ảnh hưởng đến mọi nhóm tuổi, song ở trẻ nhỏ và người già nhiều hơn. Tỉ lệ nhiễm bệnh tiềm tàng xác định bằng khám huyết thanh ở bộ đội đã từng ở Việt Nam là 210/1.

Biểu hiện lâm sàng. Thời kỳ ủ bệnh 5-15 ngày. Cũng như SLE, bệnh có thể diễn ra như viêm não, viêm màng não vô khuẩn và sốt rức đầu. Run rét mạnh lúc phát bệnh có ở 90% bệnh nhân. Khi vào viện hầu hết bệnh nhân tỉnh táo, song trong 3-4 ngày, 3/4 có rối loạn tâm trí. Liệt nhẹ cục bộ có nhiều hơn so với các tổn thương não do arbovirus khác nghĩa là chiếm 31% các ca, nổi bật ở các chi trên, song giảm đi nhanh. Trẻ em thường co giật, ở người lớn dưới 10%. Có thể sốt cao, cần phải điều trị. Tăng bạch cầu với 50-90% trung tính là thông thường. Sút cân nặng rất ngạc nhiên. Hạ sốt kèm theo toát mồ hôi, mạch nhanh, ứ đờm là những dấu hiệu nặng.

Tiên lượng. Tỉ lệ chết tức thời thay đổi từ 7 đến 33%, hoặc cao hơn. Di chứng thay đổi ngược lại với tỉ lệ chết; ở một nhóm có tỉ lệ chết cao (33%) 3 - 14% mắc di chứng; ở một nhóm khác với tỉ lệ chết 7,4%, thì tỉ lệ di chứng ngược lại là 32%. Những người có dấu hiệu thần kinh bất thường ở giai đoạn

https://tieulun.hopto.org

cấp tính mà sống được, có không qúa 80% cơ hội khỏi hoàn toàn. Di chứng bao gồm động kinh, liệt kéo dài, chậm khôn và rối loạn hành vi.

NHỮNG ARBOVIRUS KHÁC VỚI TỔN THƯƠNG HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG. Một nhóm lớn những arbovirus phụ đã kết hợp với viêm não hoặc viêm màng não vô khuẩn. Bảng 86-2 liệt kê một số tác nhân này. Tuy hình ảnh dịch tễ học của các tác nhân này là một, những nét chung khá giống nhau, song cần phải xét nghiệm để phân biệt.

BỆNH DO ARBOVIRUS CHỦ YẾU VỚI NHỮNG BIỂU HIỆN XUẤT HUYẾT

Trong 300 năm, sốt vàng là bệnh dịch duy nhất được biết kèm theo những biểu hiện xuất huyết. Từ thập kỷ 30, nhiều virus là nguyên nhân của hội chứng sốt xuất huyết đã được thừa nhận (bảng 86-2). Những tác nhân thêm vào bao gồm nhiều họ và nhiều giống flavivirus, filoviridae, phlebovirus, Nairovirus, Hantavirus và Arenavirus (xem chương sau). Tuy có nhiều nguyên nhân khác nhau, nhưng có nhiều biểu hiện lâm sàng giống nhau. Bệnh thường khởi phát đột ngột với rức đầu, đau lưng, đau khắp người, viêm kết mạc và mệt lả. Khoảng ngày thứ 3, giai đoạn đầu kèm theo hạ huyết áp và có thể những biểu hiện xuất huyết như chảy máu lợi, máu cam, khái huyết, nôn ra máu, phân đen, chấm và đám máu dưới da, chảy máu ở hầu hết phủ tạng. Giảm bạch cầu nhẹ có sớm, nhưng khi có biểu hiện xuất huyết, thì có thể tăng bạch cầu sinh bệnh học của những dấu hiệu chính là do tổn thương mô sinh huyết và mao mạch ở những nơi khu trú khác nhau. Dựa trên những quan sát hạn chế, đông máu nội mạch rải rác chịu trách nhiệm một phần về sinh bệnh học của hội chứng sốt xuất huyết. Thường chết vào tuần lễ thứ hai của bệnh, khi đó kháng thể lên cao và bệnh nhân có thể không sốt. Chết thường kết hợp với hôn mê không phải do viêm não mà là do bệnh ở não. Thay đổi bệnh lý có thể giống nhau mặc dù nguyên nhân virus khác nhau, hoại tử ở trung tâm tế bào gan, với những nội thể chất nguyên sinh của acid giống như các thể Councilman của bệnh sốt vàng.

SỐT VÀNG là một bệnh nhiễm virus cấp tính, thời gian kéo dài và mức độ nặng nhẹ hết sức khác nhau. Bệnh gây nên do một flavivirus và sau đó có miễn dịch suốt đời. Tam chứng kinh điển - vàng da, xuất huyết và protein niệu nặng - chỉ có trong nhiễm bệnh nặng, chiếm một tỉ lệ nhỏ trong tổng số mắc.

Tỉ lệ mắc. Trên 200 năm sau vụ dịch được xác định nổ ra ở Yucatan năm 1648, sốt vàng là một trong những tai họa lớn của thế giới. Cuối năm 1905. New Orleans và các cảng phía nam khác của Mỹ bị ít nhất 5.000 ca và chết 1.000. Bởi có hình thái rừng, cho nên phải có những biện pháp chống lại bệnh ở người, như đã chứng minh trong các vụ dịch ở Trung Mỹ từ 1948 đến 1957. Ở nam Ethiopia, từ 1962 đến 1964, có trên 100.000 ca, và chết khoảng 30.000. Từ 1978 đến 1980, có những vụ dịch ở Bolivia, Brazil, Colombia, Ecuador, Peru và venezuela. Năm 1979, bệnh sốt vàng tái xuất hiện ở Trinidad. Cũng thời kỳ đó, có dịch lan rộng ở Nigeria, Ghana, Senegal và Gambia. Ở Gambia, tỉ lệ mắc từ 2 tới 4,4%, tỉ lệ chết là 19%. Năm 1983, dịch lưu hành nổ ra ở Barkina Faso (trước là Volta thượng) và Ghana.

Dịch tễ học. Nhiễm khuẩn ở người chủ yếu do hai chu kỳ lan truyền virus khác nhau đó là đô thị và nông thôn. Chu kỳ đô thị là người-muỗi-người. Aedes aegyptii truyền bệnh sốt vàng. Sau hai tuần lễ ủ bệnh, muỗi có thể truyền vi khuẩn. Bệnh sốt vàng rừng khác nhau trong điều kiện sinh thái khác nhau. Ở rừng mưa thuộc Nam và Trung Mỹ, các loài Haemaygopus sống trên ngọn cây hoặc muỗi Sabethes duy trì lan truyền ở khỉ rừng. Một khi bị nhiễm, muỗi vectơ duy trì lây truyền suốt đời, cho nên nó là ổ chứa, đồng thời là vectơ. Khi người ở gần muỗi rừng đậu vào màn, thì có thể xảy ra những ổ dịch. Nam giới bị sốt vàng rừng nhiều hơn. Những ổ dịch cũng có thể rất di động. Ở Brazil năm 1973, ít nhất 21.000 người mắc trong số 1,5 triệu (1,4%). Ở Đông Phi, chu kỳ muỗi - khỉ được duy trì bởi muỗi rừng-màu. Muỗi A.africanus ít khi đốt người. Muỗi quanh nhà A.sympsoni đốt khỉ, bay vào vườn và do đó truyền virus cho người. Một khi sốt vàng được đưa trở lại vào đô thị, chu kỳ đô thị có thể bắt đầu trở lại, với tiềm năng một bệnh dịch.

Biểu hiện lâm sàng. Thời kỳ ủ bệnh thường từ 3 đến 6 ngày. Khi bị nhiễm ngẫu nhiên trong phòng thí nghiệm, hoặc trong bệnh viện, thời kỳ ủ bệnh có thể dài hơn (10 - 13 ngày). Trong bệnh sốt vàng nhẹ,

https://tieulun.hopto.org

các dấu hiệu duy nhất là sốt đột ngột và rức đầu. các dấu hiệu phụ có thể bao gồm buồn nôn, chảy máu cam, mạch chậm tương đối, gọi là dấu hiệu Faget, (chẳng hạn nhiệt độ 38,9^{o}C và mạch chỉ 48 - 52 lần/phút), protein niệu nhẹ. Bệnh nhẹ chỉ kéo dài 1 - 3 ngày giống như cúm, nhưng không có sổ mũi.

Cơn sốt vàng khá nặng và ác tính có đặc điểm các thời kỳ lâm sàng khác nhau: thời kỳ nhiễm bệnh, thời kỳ thuyên giảm, và thời kỳ nhiễm độc. Thường không có dấu hiệu tiền triệu. Đặc biệt bệnh phát đột ngột với rức đầu, chóng mặt, nhiệt độ lên tới 40°C, không có mạch chậm tương đối. Trẻ nhỏ có thể co giật do sốt. Rức đầu nhanh chóng kèm theo đau cổ, đau lưng và chân. Thường có buồn nôn, nôn và ợ hơi. Khám thấy mặt đỏ, xung huyết kết mạc; xung huyết mắt kéo dài đến ngày thứ ba. Lưỡi có đặc điểm là chung quanh và đầu lưỡi đỏ bóng, ở giữa phủ trắng; dấu hiệu Faget xuất hiện vào ngày thứ hai, chảy máu cam, chảy máu lợi thường thấy. Đến ngày thứ ba, có thể hạ sốt đột ngột và bệnh thuyên giảm, hoặc ở hình thái ác tính, có chảy máu nhiều, vô niệu, có thể mê sảng. Giai đoạn thuyên giảm từ vài giờ đến vài ngày. Đến ngày thứ ba, dấu hiệu "kinh điển" xuất hiện: sốt trở lại, song mạch vẫn chậm. Vàng da có thể thấy ở ngày thứ ba song nhiều khi không rõ rệt ngay cả khi bệnh gây tử vong. Chảy máu cam nhiều hơn, phân đen và rong kinh thường thấy, song ít khi huyết niệu nặng. Trong các dấu hiệu kinh điển "nôn đen" đặc biệt hơn vàng da. Chảy máu dạ dày thường không xảy ra trước ngày thứ tư và thường kết hợp với kết thúc tử vong. Protein niệu ít khi xuất hiện trước ngày thứ ba, xảy ra ở 90% bệnh nhân và có thể rất nhiều (3-20g/l). Tuy protein niệu nhiều như thế, nhưng ít thấy có phù hoặc cổ trướng. Khi nhiễm khuẩn ác tính, thường hôn mê 2-3 ngày trước khi chết. Chẳng bao lâu trước khi chết, thường vào ngày thứ 4-6, bệnh nhân hoang tưởng và vật vã dữ dội. Tuy sốt ở giai đoạn ba thường kéo dài 3-7 ngày, thời kỳ nhiễm độc rất khác nhau và có thể kéo dài tới 2 tuần lễ. Bệnh sốt vàng tương đối ít biến chứng; viêm mủ tuyến mang tai đặc biệt nhất hay xảy ra. Tái phát lâm sàng không phải là đặc điểm của sốt vàng.

Xét nghiệm. Khi bệnh mới phát, đã có thể giảm bạch cầu. Đến ngày thứ năm, thường thường bạch cầu khoảng 1.500 - 2.500/mm^{3}, chủ yếu giảm trung tính. Bạch cầu trở lại bình thường vào ngày thứ 10, trong ca tử vong, có thể tăng bạch cầu kết thúc. Huyết sắc tố bình thường trừ khi kết thúc khi máu đặc hoặc chảy máu có thể xảy ra: tiểu cầu bình thường hoặc giảm; máu đông kéo dài, prothrombin và thời gian thromboplastin rõ rệt ở bệnh nhân có vàng da, bilirubin toàn phần và bibirubin kết hợp có thể tăng. Ở bệnh nhân vàng da, SGOT tăng rõ rệt. Hạ đường huyết thấy ở bệnh nhân có tổn thương gan nặng. Điện tâm đồ có thể "thay đổi sóng T". Dịch não tủy bình thường.

Chẩn đoán Tiêm truyền cho mô muỗi. Nuôi cấy hoặc tiêm truyền vào ngực muỗi là những phương pháp chọn lọc để phân lập virus từ máu. Phân lập tốt nhất là từ những mẫu máu lấy trong 3 ngày đầu. Khám huyết thanh bao gồm test trung hòa giảm tiểu cầu trên huyết thanh cặp đôi, tìm IgM kháng thể sốt vàng và kháng nguyên bằng phương pháp ELISA. Phương pháp ELISA cho khẳng định trong 3 giờ.

Điều trị. Điều trị triệu chứng và nâng đỡ, dựa trên đánh giá và chấn chỉnh những bất thường về tuần hoàn. Nếu có đông máu rải rác nội mạch, phải cho heparin. Chú ý nhiều đến truyền dịch và điện giải là chủ yếu. Như với mọi sốt xuất huyết, chống chỉ định aspirin.

Tiên lượng. Tỉ lệ chết trong sốt vàng là 9-10%, có thể thấy bởi nhiều trường hợp nhiễm nhẹ hoặc tiềm tàng.

Phòng bệnh. Đã có những biện pháp khống chế hữu hiệu. Tiêm chủng có hiệu lực phòng dịch. Khi có dịch sốt rừng xảy ra, nên đình chỉ hoạt động ở những nơi có dịch súc vật và tiến hành diệt muỗi. Những biện pháp này có thể tạo thời gian cần thiết cho một chương trình tiêm chủng hàng loạt.

BỆNH DENGUE XUẤT HUYẾT. Bốn typ huyết virus Dengue đều có thể gây Dengue xuất huyết (DHF) và hội chứng sốc (DSS). Nhiễm Dengue 1,3 hoặc 4 kèm theo Dengue 2 trong một ít năm là đặc biệt quan trọng trong sinh bệnh học. Người ta đồng

https://tieulun.hopto.org

ý DHF là bệnh trung gian gây miễn dịch. Virus Dengue 2 tăng trưởng ở đơn bào thực bào máu ngoại biên lấy ở người cho máu được miễn dịch hoặc ở người cho máu bình thường có nồng độ Dengue trung hòa nhẹ, hoặc phản ứng chéo kháng thể flavivirus khác loại. Phức hợp virus - kháng thể truyền nhiễm gắn và nhập vào đơn bào thực bào theo cơ quan thụ cảm Fc. Virus tăng lên ở các tế bào này có thể kèm theo những phản ứng phụ, hoạt hóa bổ thể, mất hạt ở tế bào, và hoạt hóa hệ kinin.

Tỉ lệ mắc. Lý do khiến hội chứng xuất hiện có vẻ "đột ngột" trong 30 năm qua, chưa rõ. Tuy nhiên trong vụ dịch năm 1922 ở Louisiana, những biểu hiện xuất huyết bao gồm chảy máu cam, chảy máu lợi, phân đen, rong kinh, thậm chí "nôn đen" đã nhận thấy. Hiện nay, DHF là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh và tử vong ở châu Á nhiệt đới. Đã chính thức báo cáo 500.000 ca với những vụ dịch lớn ở CHND Trung Hoa, Việt Nam, Indonesia, Thái Lan, Cu Ba. Ở Cu Ba, vụ dịch năm 1981, gần 350.000 người mắc, khoảng 10.000 có biểu hiện xuất huyết và 158 chết (1,6%). Ở châu Á DHF là một bệnh của trẻ em cao nhất ở trẻ dưới 1 tuổi và thứ hai ở trẻ 3 - 5 tuổi. Bệnh ở trẻ em kết hợp với sơ nhiễm khi có kháng thể của mẹ. Nghiên cứu ở Thái Lan cho thấy 11 ca/1.000 người mắc Dengue thứ phát. DSS thấy ở gái nhiều hơn trai. Dengue xuất huyết xảy ra đặc biệt ở cư dân địa phương. Rất ít thấy ở con em người da trắng châu Âu, tuy nhóm này hay bị Dengue kinh điển.

Biểu hiện lâm sàng. Bệnh bắt đầu đột ngột với một giai đoạn ngắn sốt, ho, viêm họng, rức đầu, biếng ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng thường dữ dội... kéo dài 2-4 ngày. Khác với Dengue kinh điển, đau cơ đau khớp và đau xương ít thấy. Dấu hiệu thực thể bao gồm sốt từ 38,3^{O} đến 40,6^{O}C, xung huyết hạnh nhân và họng, hạch và gan hơi to. Tình trạng ban đầu xấu đi đột ngột, mệt và suy yếu nhanh (bảng 86-4). Khám thấy đứa trẻ vật vã, chân tay lạnh-ướt, người nóng, mặt tái, chung quanh miệng xanh tím. Chấm xuất huyết thường khu trú ở trán và chân thấy ở 1/2 số trường hợp. Đôi khi nổi ban nốt hoặc nốt to. Chân tay thường xanh tím. Huyết áp hạ, hay bị kẹt, tim đập nhanh. Có thể có phản xạ bệnh lý. Hầu hết tử vong xảy ra vào ngày thứ tư hoặc thứ năm của bệnh, phân đen, nôn máu, hôn mê hoặc sốc mê man là những dấu hiệu tiên lượng xấu. Xanh tím, khó thở, co giật là những biểu hiện kết thúc, sau thời kỳ tới hạn này, những người sống được cảm thấy yên ổn và khỏi nhanh.

Xét nghiệm. Trong một nghiên cứu, tìm thấy máu đặc trong 1/4 trường hợp. Phần lớn có bạch cầu từ 5.000 - 10.000, 1/3 tăng bạch cầu; chỉ 1/3 trẻ em có giảm bạch cầu thực sự. Đặc biệt nhất là giảm tiểu cầu, ít khi tiểu cầu dưới 75.000/mm^3; test garô dương tính; thời gian đông máu kéo dài. Prothrombin và thromboplastin từng phần bình thường. Có thể giảm các yếu tố đông máu V, VII, IX và X. Khám tủy xương có thể tìm thấy cách quãng tế bào nhân lớn; ở Manila hoặc Bangkok, ít thấy huyết niệu, thậm chí có những biểu hiện xuất huyết khác nghiêm trọng; Tuy vậy ở Tahiti, huyết niệu nhiều là thông thường khám dịch não tủy thường không có gì lạ. Những xét nghiệm khác có thể bao gồm giảm Na-huyết, toan tính tăng, urê huyết tăng, SGOT tăng, bilirubin huyết hơi tăng và protein huyết giảm. Điện tâm đồ thấy bất thường cơ tim tỏa lan. 2/3 bệnh nhân X quang có viêm phổi-phế quản, với tràn dịch màng phổi.

Chẩn đoán. WHO đã xây dựng những tiêu chuẩn đoán DHF gồm sốt đột ngột, cao, liên tục, kéo dài 2-7 ngày; biểu hiện xuất huyết, bao gồm chí ít test garô dương tính và bất cứ dấu hiệu nào sau đây: chấm máu, đám máu, vết máu dưới da, chảy máu cam, chảy máu lợi, nôn máu hoặc phân đen; gan to, máu đặc, khối huyết cầu tăng ≥20%, giảm thrombocyt ≤100.000/mm^3; Tiêu chuẩn của DSS là mạch nhanh, yếu, huyết áp kẹt (≤20m/mHg), hoặc hạ huyết áp kèm theo da lạnh ướt và vật vã. Phân loại của WHO còn bao gồm mức độ nặng (bảng 86-4). Những biểu hiện xuất huyết nhỏ có thể thấy trong tiến trình của Dengue kinh điển, không có các tiêu chuẩn của DHF. Những ca này gọi là Dengue có xuất huyết chứ không phải DHF.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 86-4. Phân loại lâm sàng Dengue xuất huyết của WHO.

	Độ	Đặc điểm lâm sàng	Xét nghiệm
DHF*	I	Sốt, dấu hiệu liên tục test garô dương tính	Máu đặc, giảm tiểu cầu
	II	Độ I kèm chảy máu tự phát (chẳng hạn da, lợi, đường tiêu hóa)	Máu đặc, giảm tiểu cầu
DSS*	III	Độ II kèm suy tuần hoàn, vật vã	Máu đặc, giảm tiểu cầu
	IV	Độ II kèm sốc nặng (HA=0)	Máu đặc, giảm tiểu cầu

* DHF: Dengue xuất huyết; DSS: Hội chứng sốc Dengue

Điều trị. Điều chủ yếu là điều chỉnh sự suy sụp tuần hoàn và tránh quá tải chất dịch. Cho glucoza 5% theo tỉ lệ 40ml/1 kg để khôi phục HA ở 1/2 số bệnh nhân trong vòng 1-2 giờ. Khi đã ổn định, cho tiêm tĩnh mạch chất dịch 10ml/kg/giờ. Nếu không khá hơn, thì cho huyết tương hoặc thay thế huyết tương (20ml/kg). Không nên truyền máu toàn phần. Cho thở O_2. Đã dùng glucocorticoid song với liều lượng 25mg/kg không thấy khá lên đáng kể. Bởi sự đông máu nặng rải rác bên trong mạch máu còn đang bàn cãi nên dùng heparin chưa dứt khoát, tuy rằng ở một nhóm trẻ em Philipin mắc typ virus dengue 3, cho heparin (1mg/kg) đã làm tăng rõ rệt tiểu cầu và fibrinogen. Không chỉ định kháng sinh. Chống chỉ định: amin kích thích giao cảm và salicylat. Suy sụp tuần hoàn khỏi trong vòng 24-48 giờ, trong thời gian đó có thể cần thuốc lợi tiểu và digitalis. Chưa nắm chắc được interferon thử dùng trong vụ dịch năm 1981 ở Cu Ba, tuy có một số kết quả nào đó.

Tiên lượng. Tử vong từ 1 đến 23%, chết nhiều nhất ở trẻ em dưới 1 tuổi.

Phòng bệnh. Hiện nay khống chế vectơ là phương pháp duy nhất có giá trị để phòng sốt xuất huyết.

SỐT XUẤT HUYẾT DO BỌ CHÉT. Sốt xuất huyết Crum-Congo. Gần đại chiến Thế giới II, người ta đã công nhận một bệnh mới ở vùng Crưm thuộc Liên Xô. Nghiên cứu về sau chứng minh rằng một hội chứng gần giống như thế được công nhận ở các nước cộng hòa trung Á thuộc Liên Xô trong nhiều năm. Các nhà nghiên cứu xô viết đã tách riêng được virus trong những năm 1967 và 1969.

Virus sốt xuất huyết Crưm (CCHF) có kháng nguyên giống như virus Congo, được phân lập từ bệnh nhân, và bọ chét ở Kenya, Uganda, Zaire và Nigêria. Sốt xuất huyết Crưm-Congo (CCHF) hiện nay được biết ở Nam Phi, nhiều nhất ở châu Phi bán sa mạc, Đông Âu, Trung Đông, châu Á cũng như ở tỉnh Xinjiang của Trung Quốc. CCHF xảy ra ở nơi nào có bọ chét Hyalommu.

Đã ghi nhận được khoảng 30 ca CCHF hàng năm ở mỗi tỉnh có xảy ra thuộc Liên Xô. Bệnh xảy ra giữa tháng 4 và tháng 9. Phân bố CCHF theo giới như nhau và 80% trường hợp xảy ra ở những người từ 20 đến 60 tuổi và phần lớn ở người công nhân nông nghiệp và làm sữa. Vectơ tiết túc lớn nhất truyền bệnh cho người là bọ chét thuộc giống Hyalomma. Trâu bò và thỏ rừng là những ổ chứa quan trọng. Quạ và những chim khác cũng có vai trò. Một khi có ca CCHF xảy ra ở người, là có thể lây truyền người với người. Những vụ dịch nổ ra trong bệnh viện đã xảy ra ở Liên Xô, Pakistan, Ấn Độ và Irag. Người ta cho là lây truyền do tiếp xúc trực tiếp với máu bị lây nhiễm. Không có số liệu để nghĩ tới lây truyền qua không khí.

Sau thời kỳ ủ bệnh 3 - 6 ngày, bệnh phát đột ngột, sốt 40°C chóng mặt, nhức đầu và đau cơ tỏa lan. Đôi khi sốt thành 2 pha kéo dài trung bình 8 ngày. Khám thấy mặt đỏ, xung huyết kết mạc, nôn, đôi khi đau thượng vị. 1/2 số bệnh nhân có gan to; lách to ở 2 - 25% bệnh nhân. Dấu hiệu hô hấp ít thấy. Những biểu hiện xuất huyết thường bắt đầu vào ngày thứ 4 với những chấm xuất huyết ở niêm mạc miệng và da, chảy máu cam, chảy máu lợi, chảy máu dạ dày

https://tieulun.hopto.org

và phân đen. Thần kinh bất thường thấy ở 10 - 25% bệnh nhân, bao gồm cứng gáy, hưng phấn và hôn mê. Xét nghiệm thấy giảm bạch cầu, dưới 1.000/mm^3, giảm tiểu cầu đôi khi giảm nặng. Protein niệu và vi huyết niệu là thông thường, song không có urê huyết và đái ít. Thời kỳ dưỡng sức có thể kéo dài, thường chết do sốc hoặc tái nhiễm. Di chứng gồm có rụng tóc nhất thời, viêm một hoặc nhiều dây thần kinh.

Cách điều trị tốt nhất là nâng đỡ, huyết thanh miễn dịch của người dưỡng sức có hứa hẹn trong 3 ngày đầu của bệnh. Phải cách ly bệnh nhân và hạn chế tiếp xúc với nhân viên bệnh viện và gia đình gần gũi. Nên đeo mạng và mặc áo choàng, xử lý máu và các chất dịch của thân thể như bị nhiễm. Tỉ lệ chết báo cáo thay đổi từ 9 đến 50%.

Sốt xuất huyết Omsk. (OHF), là một bệnh sốt cấp tính xảy ra ở Omsk và Novosibir thuộc Liên Xô và do flavivirus gây nên OHF xảy ra theo mùa, có mẫu 2 pha, mũi nhọn vào tháng 5 và tháng 8. Chu kỳ lan truyền chưa biết chắc. OHF truyền cho người bọ chét Ixodes apronophorus bị nhiễm đốt, hoặc do tiếp xúc với chuột nước (muskarat). Ổ chứa tự nhiên gồm có chuột nước, các loài gậm nhấm khác, đặc biệt chuột đồng, và bọ chét. Dịch xảy ra năm 1945 đến 1948, song gần đây bệnh mắc ít hơn.

Sau thời gian ủ bệnh 3-8 ngày, bệnh phát đột ngột với sốt, rức đầu và biểu hiện xuất huyết bao gồm chảy máu cam, dạ dày, dạ con. Ít khi có dấu hiệu thần kinh bất thường xét nghiệm thấy hạ bạch cầu. Trái với nhiều sốt xuất huyết khác OHF ít tử vong (0,5 đến 3%).

Bệnh rừng Kyasanur. Bệnh này được nhận biết đầu tiên ở Nam Ấn Độ năm 1957 như một bệnh lâm sàng do flavivirus. Bệnh Kyasanur xảy ra sau khi tiếp xúc công việc với bọ chét Haemaphysalis spinigera ở các rừng nhiệt đới tây Mysore thuộc nam Ấn Độ. Chu kỳ ổ chứa âm thầm nhiễm cho khỉ và bọ chét Haemaphysalis đốt chim, ngày này được coi là bọ chét ixodes. Lây truyền trong các vật có vú ở rừng, đặc biệt chuột chù. Lây trong phòng thí nghiệm thường thấy.

Những dấu hiệu rõ nhất bao gồm sốt đột ngột, rức đầu, mệt, đau cơ (đặc biệt vùng lưng và các cơ bắp chân, đau sau hố mắt. Ho và đau bụng xảy ra ở 1/2 số bệnh nhân). Dấu hiệu phụ có thể bao gồm sợ ánh sáng và đau nhiều khớp. Một vài bệnh nhân bị chảy máu cam và chảy máu dạ dày. Khám thấy mạch chậm tương đối, xung huyết kết mạc, nổi hạch khắp người, phổi thường có ran thô và ran nhỏ. Đôi khi gan, lách to. Ở thời kỳ đầu, đôi khi da toàn thân phản ứng quá mẫn. Sốt thường kéo dài 6-11 ngày. Sau một thời kỳ không sốt 9-11 ngày, khoảng 1/2 số bệnh nhân có thể có pha thứ hai kéo dài từ 2 đến 12 ngày: sốt trở lại, rức đầu dữ dội, cứng cổ, rối loạn tâm trí run giật, chóng mặt, phản xạ bất thường, cũng như nhiều dấu hiệu ban đầu trở lại. Không thấy di chứng, song thời kỳ dưỡng sức thường kéo dài.

Chỉ thấy báo cáo một ít xét nghiệm. Ở giai đoạn đầu, luôn luôn giảm bạch cầu, dưới 3.000/mm^3 ở ngày thứ 4 và thứ 6. Giảm bạch cầu kết hợp với giảm trung tính. Ở giai đoạn 2, có tăng bạch cầu nhẹ. Chọc tủy sống ở giai đoạn 2 thấy mẫu hình viêm màng não vô khuẩn. Chẩn đoán dựa trên phân lập virus từ máu; điều này đã làm được vì virus huyết kéo dài. Test huyết thanh với huyết thanh cặp đôi cũng có thể làm được. Điều trị nâng đỡ, tỉ lệ chết khoảng 5%.

SỐT XUẤT HUYẾT VỚI HỘI CHỨNG THẬN (HFRS)

Đồng nghĩa với bệnh này bao gồm sốt xuất huyết Korea, sốt xuất huyết Viễn Đông, viêm-thoái hóa thận lưu hành hoặc phát dịch, dịch sốt xuất huyết Mãn Châu, sốt Sango, bệnh Chusiloy. Một bệnh tương tự nhưng nhẹ hơn ở Scandinave gọi là bệnh thận phát dịch, hoặc viêm thận phát dịch (EN).

NGUYÊN NHÂN. Năm 1976, một kháng nguyên HFRS được báo cáo ở phổi một loài gậm nhấm Apodemus agrarius coreae. Chẩn đoán tăng lên bằng kháng thể miễn dịch huỳnh quang đã được chứng minh trên 115/116 ca HFRS nặng. Tác nhân là virus Hantaan là một virus 1 chuỗi ARN thuộc họ Bunvaviridae, giống Hantavirus (bảng 86-1). Giống này gồm ít nhất 4 loài Hantaan (sốt xuất huyết Korea, virus Seoul, virus Punmala (bệnh thận phát dịch) và virus đồi Prospect (tách riêng từ đồng cỏ Maryland và kết hợp với bệnh của người).

https://tieulun.hopto.org

TỈ LỆ MẮC. Ở Korea giữa tháng 4/1951 và 1/1953 đã báo cáo 2970 ca dịch sốt xuất huyết trong nhân viên người Mỹ. Bệnh thường xảy ra như một sự kiện riêng biệt cho nên tổng số mắc ít có ý nghĩa hơn. Thận trọng như thế, tỉ lệ mắc ở các sư đoàn quân đội Mỹ đóng ở Korea thay đổi từ 1,9 đến 2,9 ca trên 1.000 người ở mỗi mùa dịch. Khoảng 800 ca 1 năm vẫn tiếp túc xảy ra; song hầu hết các ca hiện nay thấy ở thường dân Korea, và bộ đội Mỹ dưới 10 ca mỗi năm. Trong 15 năm qua, tỉ lệ mắc tăng lên ở Korea, đô thị Nhật bản và Trung Quốc. Ở nước CHND Trung Hoa, trên 100.000 ca HFRS được báo cáo hàng năm, tỉ lệ mới mắc tăng lên. Hàng trăm ca EN xảy ra hàng năm ở Phần Lan và các nước Scandinave khác từ 1930. Năm 1953, một hình thái năng HFRS được xác nhận ở các nước Balkan và năm 1982 ở Hy lạp và Pháp. Nghiên cứu kháng nguyên thấy bệnh phân bố khắp thế giới. Kháng nguyên trong huyết thanh người ta đã tìm thấy ở Argentina, Brazil, Colombia, Châu Âu, Canada và Mỹ bao gồm cả Hawaii và Alaska, Đông Nam Á, Ai Cập và Trung Phi.

DỊCH TỄ HỌC. Phần lớn các ca xảy ra vào tháng 5,6, và tháng 10, 11. Các mũi nhọn này trùng hợp với mật độ quần thể gậm nhấm. Virus Hantaan có trong nước tiểu loài gậm nhấm, phân, và nước bọt với chuẩn độ cao. Lây truyền từ loài gậm nhấm sang loài gậm nhấm. Trước hết qua đường hô hấp truyền qua người do hít phải virus ở chất thải khô có chứa virus. Không thấy rõ truyền từ người sang người. Ổ chứa ở đô thị là chuột nhà. Lây nhiễm trong phòng thí nghiệm đã xảy ra ở Liên Xô, Korea, Nhật Bản, Châu Âu, còn lây nhiễm qua chuột thấy ở Korea, Nhật Bản và Anh.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Có hai hình thái bệnh, ở Scandinave, có một hình thái bệnh nhẹ gọi là viêm thận dịch (EN), và hình thái ở Viễn Đông nặng hơn gọi là sốt xuất huyết phát dịch.

EN có đặc điểm sốt cao đột ngột, đau lưng, rức đầu, đau bụng. Đến ngày thứ 3 hoặc thứ 4, có thể xuất huyết, xuất huyết ở kết mạc, chấm máu ở vòng miệng, ban chấm máu ở thân mình. Khoảng 1/5 bệnh nhân bị "nhiễm độc" và rối loạn tâm trí. Đái ít và urê huyết cao. Phân tích nước tiểu thấy protein, máu và bạch cầu niệu. Sau độ 3 ngày, ban giảm, bệnh nhân đái nhiều và khỏi sau vài tuần.

Sốt xuất huyết phát dịch(EHF). Thời kỳ ủ bệnh thường từ 10 đến 21 ngày, có khi 7-36 ngày. Người đến vùng có dịch bị lây có khi về nhà bệnh mới phát.

Tiến trình lâm sàng của EHF có thể chia thành nhiều pha, dựa trên rối loạn sinh lý nằm bên dưới, sốt, hạ huyết áp, đái ít, đái nhiều và dưỡng sức. Mức độ nặng thay đổi rất nhiều giữa người này với người kia. Trong một nghiên cứu 2/3 trong số 264 ca được phân loại là nhẹ, 14% nặng.

GIAI ĐOẠN SỐT (XÂM NHẬP). Khoảng 10 đến 20% có dấu hiệu tiền triệu không rõ, giống như viêm nhiễm đường hô hấp trên. Bệnh thường phát đột ngột, thường bắt đầu rét run, sốt, rức đầu, đau lưng, đau bụng và đau cơ khắp người. Phổ biến chán ăn, khát nước, buồn nôn, nôn, nhưng không thường xuyên. Rức đầu là thông thường nhất, ở vùng trán hoặc sau hố mắt. Sợ ánh sáng nhẹ, đau khi cử động mắt là đặc điểm của bệnh; ỉa chảy không phải là đặc điểm. Hầu hết có sốt từ 37,8 đến 41,1^{o}C, lên đến cao độ vào ngày thứ ba hoặc thứ tư; rồi xuống dần từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 7; Mạch chậm tương đối, mới bắt đầu huyết áp bình thường. Một trong những dấu hiệu điển hình sớm nhất là đỏ da, rõ nhất ở mặt và vùng V ở cổ, giống như cháy nắng, ban đỏ tái đi khi đè vào. Cùng với đỏ da, có thể thấy vết vạch trên da ở 90% bệnh nhân. Mí mắt phù nhẹ, trông như mắt lờ đờ. Kết mạc mi mắt trên và nhãn cầu xung huyết. có thể có chấm xuất huyết kết mạc vào ngày thứ 3-5. Có thể xuất huyết rõ rệt dưới kết mạc. Họng đỏ nhưng không đau lắm, là điển hình.

Chấm máu thường ở vòm họng, thấy ở 1/2 số bệnh nhân; trong vòng 12-24 giờ chấm máu xuất hiện ở nách, thành ngực bên, thắt lưng, hông và bắp đùi. Ít khi chảy máu võng mạc. Hạch cổ, nách, bẹn hơi to và cứng. Bụng và ngực mềm, ít khi lách to và ở korea thường do sốt rét cùng tồn tại với EHF ở khoảng 1% bệnh nhân; Mức độ xung huyết, sốt và xung huyết kết mạc, số lượng chấm máu tương quan rất đúng với mức độ nặng của bệnh.

Xét nghiệm ở giai đoạn này thường thấy không rõ. Huyết sắc tố và khối huyết cầu ban đầu bình thường. Trước 4 ngày, bạch cầu khoảng 3.000-6.000, thường giảm trung bình. Rất sớm, thấy tỉ trọng nước tiểu

https://tieulun.hopto.org

cao. Protein niệu là phổ biến và thường xuất hiện đột ngột vào ngày thứ 2-5. Cặn nước tiểu có hồng cầu, trụ hạt, trong và cặn hồng cầu, hoặc /và xác bạch cầu. Cặn hồng cầu bình thường trong tuần lễ đầu. Test mao mạch dễ vỡ thường dương tính khi vào viện, bất thường nhiều nhất vào ngày thứ 9. Điện tâm đồ bất thường thấy ở 15-30% bệnh nhân, bao gồm mạch chậm nút, sóng T chậm hoặc lộn ngược. Dịch não tủy có nhiều máu.

GIAI ĐOẠN HẠ HUYẾT ÁP. Khoảng ngày thứ 5, 24-48 giờ sau cùng của giai đoạn sốt, có thể xảy ra hạ huyết áp hoặc sốc. Trường hợp nhẹ huyết áp chỉ giảm nhất thời ở bệnh nhân nặng vừa và nặng, sốc có thể kéo dài 1-3 ngày. Trong 828 bệnh nhân, 16,5% có sốc lâm sàng, và 14% khác có hạ huyết áp nhưng không sốc. Rức đầu thường giảm song khát nước vẫn dai dẳng. Lúc mới hạ huyết áp, hầu hết bệnh nhân ấm da và tay chân. Vì huyết áp tối đa hạ và kẹt, da trở nên lạnh và ướt. Mạch nhanh thay cho mạch chậm tương đối.

Ở giai đoạn này, khối huyết cầu tăng lên, song protein toàn phần không thay đổi. Điều này có lẽ là do mất huyết tương do hư hại mao mạch. Khoảng ngày thứ 5, mọi bệnh nhân có protein niệu rõ rệt. Tỉ trọng nước tiểu trước đó bình thường, bắt đầu giảm, trong vòng 2-3 ngày, vào khoảng 1,010, urê huyết bắt đầu tăng. Các xét nghiệm khác bao gồm tăng bạch cầu-10.000-56.000/mm^3 với tăng đơn nhân và hạt nhiễm độc, tiểu cầu thường giảm, thường mới 70.000/mm^3.

GIAI ĐOẠN ĐÁI ÍT (NHIỄM ĐỘC HOẶC CHẢY MÁU). Khoảng ngày thứ 8, huyết áp trở lại bình thường, một vài trường hợp tăng huyết áp.

Đái ít có thể xảy ra ở giai đoạn sốc, giờ đây trở thành nổi bật. Đái ít ngay cả khi không hạ huyết áp. Bệnh nhân vẫn cảm thấy mệt, khát nước, đau lưng nhiều hơn. Nôn kéo dài và nấc có thể vẫn còn.

Urê huyết tăng nhanh, thường kết hợp với tăng K huyết, tăng photphat-huyết và giảm ca huyết, ít khi acid huyết nặng. Mặc dù tiểu cầu trở lại bình thường, xuất huyết vẫn nổi bật và bao gồm chấm máu dưới da, nôn máu (giống như "nôn đen" như trong bệnh sốt vàng), phân đen, khái huyết, huyết niệu nặng, chảy máu trong hệ thần kinh trung ương. Khi bắt đầu đái nhiều vào khoảng ngày thứ 7 ở những bệnh nhân nặng vừa, vào ngày thứ 9-11 ở bệnh nhân nặng, dịch và điện giải bất thường, biến chứng phổi và hệ thần kinh trung ương có thể xuất hiện: mất định hướng, bồn chồn cao độ, ngủ lịm, hoang tưởng paranoia, hư giác. Động kinh nặng, phù phổi, viêm phổi xảy ra ở một số bệnh nhân.

GIAI ĐOẠN ĐÁI NHIỀU. Khi bắt đầu đái nhiều, bệnh chắc chắn khá lên dần. Hầu hết bệnh nhân bắt đầu ăn và lấy lại sức lực. Trường hợp tử vong, giai đoạn đái nhiều kết hợp với đái hàng ngày dưới 4 lít đôi khi dưới 2 lít, khác hẳn với khối lượng nhiều hơn ở những người sống được.

THỜI KỲ DƯỠNG SỨC. Kéo dài khoảng 3-6 tuần. Lấy lại cân nặng chậm. Bệnh nhân vẫn than phiền yếu sức, run chủ ý và kém chịu đựng. Giảm khoáng niệu và đái nhiều vẫn còn, song trong vòng 2 tháng, hầu hết bệnh nhân có tỉ trọng nước tiểu 1.023 hoặc cao hơn sau 12 giờ nhịn uống.

CHẨN ĐOÁN. Dựa trên chứng minh kháng thể IgM đặc hiệu bằng phương pháp ELISA hoặc thay đổi 4 lần trong ngưng kết máu ở cặp đôi huyết thanh. Nghiên cứu dịch tễ học về Hantavirus cho thấy trong 24-72 giờ đầu (giai đoạn sốt) dấu hiệu giống như trong leptospirose, HFRS và sốt phát ban bụi rậm. Ở Korea, nơi có cả 3 bệnh này, nghiên cứu máu tìm Hantavirus thấy 21% bệnh nhân có kháng thể với kháng nguyên leptospira và 6% với Rickettsia tsutsugamushi. Vì dịch tễ học và lâm sàng giống nhau cũng như khả năng mắc hai bệnh, nên khuyên khám huyết thanh tìm Hantavirus trong mọi ca nghi leptospira.

ĐIỀU TRỊ. Trước hết phải điều trị nâng đỡ tỉ mỉ. Thử dùng nhiều thứ như kháng sinh, glucocorticoid, kháng histamin, huyết thanh dưỡng sức, interferon α tỏ ra không mấy tác dụng trong các dịch ở Korea. Ở Mỹ và Trung Quốc, thử dùng ribavirin thấy có kết qủa.

TIÊN LƯỢNG. Kinh nghiệm Liên Xô cho thấy tỉ lệ chết 3-32%, ở Trung Quốc-7-15%. Giữa tháng 5/1951 và 12/1976, tử vong ở Korea là 6,6%.

Ít di chứng, trong 783 bệnh nhân còn sống điều trị tại trung tâm sốt xuất huyết ở Korea giữa tháng tư

https://tieulun.hopto.org

và tháng 12/1952, chỉ 16 người không trở lại làm việc trong vòng 4 tháng. Mười lăm người trong số này vẫn bị giảm khoáng niệu. Nghiên cứu tiếp tục trên những bệnh nhân EHF cũ 3-5 năm sau thấy họ phải vào viện nhiều lần sau đó vì những vấn đề tiết niệu so với nhóm kiểm tra, và có liên quan với mức độ nặng ở giai đoạn EHF cấp tính.

87. CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO ARENAVIRUS

ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI. Thuật ngữ Arenovirus chỉ một nhóm virus ARN có hình thái độc nhất. Virion hình tròn, bầu dục hoặc biến hình, đường kính khoảng 60-350 nm, có một màng nhiều điện tử có hình chiếu và 2-10 tiểu nội thể (giống ribosome) làm cho virion nhìn như rắc cát (tiếng Latinh, arena ceus: có cát). Đã mô tả 11 arenavirus khác nhau (bảng 87-1). Tất cả, trừ Tacaribe, đều ký sinh ở loài gậm nhấm, và độc nhất ở châu Mỹ nhiệt đới. Một thuộc tính đặc biệt của Arenavirus là gây bệnh cho người, đặc biệt là loại Machupo và viêm màng nhện lympho, là khả năng gây nhiễm dai dẳng ở vật chủ chứa, song không gây bệnh và không có đáp ứng miễn dịch.

VIÊM MÀNG NHỆN LYMPHO Arenavirus được nhận biết đầu tiên là virus gây viêm màng nhện lympho (LCM). Người ta biết sớm chuột lành trong phòng thí nghiệm mang LCM. Về mặt lâm sàng, mới đầu người ta coi LCM trong bối cảnh của viêm màng não vô khuẩn, tuy vậy nó kết hợp với ít nhất hai hội chứng lâm sàng ở người: hệ thần kinh trung ương và bệnh giống như cúm, có thể kết hợp với nổi ban, viêm khớp hoặc viêm tinh hoàn. LCM đem lại một mô hình có giá trị để nghiên cứu những nhiễm khuẩn virus mạn tính, dai dẳng và thường không có dấu hiệu ở súc vật thí nghiệm.

Tỉ lệ mắc. Ở Mỹ, LCM ở người hiếm gặp, song nghiên cứu huyết thanh dịch tễ học làm từ 1935 đến 1940 ở những người không có lịch sử bệnh thần kinh trên toàn bộ nước Mỹ thấy có kháng thể trung hòa ở 10-28%. Mới đây, tỉ lệ bị nhiễm giảm đi rõ rệt.

Dịch tễ học. Virus LCM phân bố toàn thế giới. Đã xác định những ổ LCM ở Đức, Hungary và ở nơi khác thuộc châu Âu. Scandinave cũng như hầu hết châu Mỹ không có virus LCM, trừ Argentina. Mặc dù có thể gây nhiễm cho nhiều loài vật, chuột là ổ chứa tự nhiên lớn cũng như vật chủ đầu tiên bị nhiễm tiềm tàng, không có dấu hiệu. Nhiễm tiềm tàng ở chuột tùy theo sức chịu đựng miễn dịch súc vật bị nhiễm ở trong thai hoặc ít lâu sau khi đẻ xuất tiết virus suốt đời, không có bệnh công khai. Người bị nhiễm là do tiếp xúc với loài gậm nhấm bị nhiễm. Người ta cho rằng cách lây truyền qua không khí hoặc tiếp xúc với phân của súc vật bị nhiễm. Trước đây, phần lớn trường hợp là ở những người sống trong nhà có loài gậm nhấm, song gần đây có những vụ dịch LCM người nổ ra ở Đức, Mỹ, nguồn lây là súc vật thí nghiệm và chó nhà; đặc biệt chuột nước, giống như chuột nhà, có thể chứa virus trong nước tiểu và phân. LCM xảy ra quanh năm, song nhiều nhất vào những tháng lạnh, chưa chứng minh lây truyền từ người sang người.

Sinh bệnh học. Nhiễm tự nhiên có lẽ qua lối vào là đường hô hấp. Mới đầu virus nhân lên ở biểu mô hô hấp và gây ra một bệnh như cúm. Virus rải rác ra ngoài đường hô hấp, có lẽ tới các tế bào nội võng rồi nhân lên và gây ra virus-huyết. Virus LCM đi qua hàng rào máu-não. Ở chuột, viêm màng não là do phản ứng miễn dịch thông qua tế bào. Ủng hộ giả thuyết này là những quan sát có thể phòng bệnh chứ không phòng được nhiễm ở súc vật thí nghiệm bằng cắt tuyến ức sau khi đẻ, tia xạ hoặc thuốc giảm miễn dịch như cyclophosphamide; Một cơ chế tương tự hoạt động ở người tuy thường tách riêng được virus LCM từ dịch não tủy của bệnh nhân bị viêm màng não vô khuẩn.

Biểu hiện lâm sàng. Chưa biết chắc thời kỳ ủ bệnh. Sau khi thực nghiệm tiêm truyền virus cho những người tự nguyện, sốt xảy ra sau 1 ngày rưỡi đến 3 ngày; các triệu chứng giống như cúm xảy ra sau 5-10 ngày. Lâm sàng rất giống như cúm. Ở một số bệnh nhân, bệnh có thể thành 2 pha, sau đó là viêm màng não vô khuẩn hoặc viêm não. Thường sốt 38,3^{O} tới 40°C, kết hợp với cứng người. Những dấu hiệu khác thấy ở trên nửa số bệnh nhân bao gồm khó chịu, mệt yếu, đau cơ (nhất là đau lưng),

https://tieulun.hopto.org

đau sau hố mắt, sợ ánh sáng, biếng ăn, buồn nôn và choáng đầu. Những dấu hiệu có ở 1/4-1/2 số bệnh nhân bao gồm đau họng, nôn và loạn cảm giác. Sau đó, đau khớp nhất là ở tay, ít gặp hơn những thay phiền (trên 1/4 bệnh nhân) bao gồm đau ngực, kết hợp với viêm phổi, rụng tóc nhiều, có khi rụng khắp đầu; 2-3 tuần sau khi phát bệnh, đau tinh hoàn hoặc viêm tinh hoàn thực sự, thường chỉ 1 bên, 1-3 tuần sau khi phát bệnh: đau tuyến mang tai, có thể chẩn đoán nhầm là quai bị. Khám thực thể trong tuần đầu thấy không có gì. Bệnh nhân thường có mạch chậm tương đối. Họng đỏ, thường không có xuất tiết (60%). Có thể nổi hạch nhẹ cứng ở cổ và nách. Giai đoạn đầu có thể kéo dài 5 ngày tới 3 tuần, sau đó khá lên, sau 1-2 ngày thuyên giảm, nhiều bệnh nhân sốt trở lại và rức đầu nhiều hơn. Dấu hiệu thực thể bao gồm nổi ban, sưng các khớp ngón tay, bàn tay-ngón tay, dấu hiệu màng não, viêm tinh hoàn, viêm tuyến mang tai và rụng tóc. Thời kỳ dưỡng sức thường từ 1 đến 4 tuần với đặc điểm dễ mệt, buồn ngủ rũ rượi, loạn cảm giác và đôi khi chóng mặt. Bệnh nhân viêm màng não vô khuẩn hầu như luôn luôn khỏi, không có di chứng. 25-30% bệnh nhân viêm não có di chứng thần kinh.

Bảng 87-1. Phân loại các Arenavirus

Virus	Bệnh lâm sàng	Ổ chứa	Vùng địa lý
Viêm màng nhện lympho	Viêm màng não vô khuẩn. Viêm não-màng não, hội chứng cúm, viêm tinh hoàn, viêm khớp	Chuột, chuột nước	Khắp thế giới trừ Australia
Tacaribefunin		Chuột to	Trinidad
Junin	Sốt xuất huyết Argentina	Calomys musculinus	Argentina
Machupo	Sốt xuất huyết Bolivia	Callomys callosus	Đông bắc Bolivia
Amapari			Brazil
Latino			Bolivia
Parana			Paraguay
Pichinde			Colombia
Tamiami			Florida
Lassa	Bệnh sốt Lassa	Mastomys natalensis	Nigeria, Liberia, Sierra Leone, Guinê, Trung Phi
Flexal		Orsomys	Brazil

Xét nghiệm. Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu theo một kiểu trong tuần lễ đầu. Tuy bạch cầu thường thay đổi giữa 2.000 và 3.000, đã có trường hợp chỉ có 600/mm^3; lympho tăng tương đối. Tiểu cầu thường giữa 50.000 và 100.000. Không thấy thiếu máu. Cặn hồng cầu bình thường. SGOT hơi tăng và có lactic dehydrogena (LDH) cũng có thể tăng nhẹ. Chụp phim phổi có thể nghĩ đến viêm phổi đáy. Ở bệnh nhân có dấu hiệu màng não, khám dịch não tủy thường thấy hàng trăm tế bào trên 1mm^3, 1/2 số bệnh nhân ở một vài loại có trên 1000/mm^3. Tăng lympho nổi bật (trên 80%) rất sớm. Protein trong dịch não tủy lúc đầu thường tăng nhẹ, đôi khi lên tới 1,5 g/l; duy mức glucoza bình thường là dấu ấn của viêm màng não virus, đã thấy glucoza giảm tới 27% bệnh nhân LCM.

Chẩn đoán. Có thể chẩn đoán chắc chắn LCM khi tìm thấy virus trong máu hoặc dịch não tủy kết hợp bổ thể thường thấy 1-2 tuần sau khi phát bệnh, đỉnh cao 5-8 tuần, và sau 6 tháng thì hết. Kháng thể trung hòa xuất hiện sau 6-8 tuần, chuẩn độ tăng chậm và vẫn cao trong nhiều năm. Dùng phương pháp huỳnh quang miễn dịch thấy kháng thể với virus LCM sớm, và nó xuất hiện song song với giai đoạn thần kinh. Biểu hiện lâm sàng của LCM khó phân biệt với những virus khác.

Điều trị. Không có điều trị đặc hiệu.

SỐT XUẤT HUYẾT ARGENTINA VÀ BOLIVIA.

https://tieulun.hopto.org

Những ca đầu tiên về một bệnh xuất huyết mới ở châu Mỹ thấy ở gần thành phố Junin thuộc Argentina gần Buenos Aires năm 1953. Đã tách riêng được virus từ máu bệnh nhân và loài gậm nhấm địa phương, và ở những con bét của chúng. Năm 1959, những ca bệnh giống như sốt phát ban dịch thấy ở công nhân nông nghiệp thuộc đông-bắc Bolivia. Hội chứng này giống nhau. Năm 1963, phân lập được virus từ người và loài gậm nhấm gọi là virus Machupo. Về mặt huyết thanh, Machupo có liên quan song vẫn khác virus Junin.

Tỉ lệ mắc. Nhiễm virus Junin xảy ra thành dịch từ 1958, từ 100 đến 3500 ca mỗi năm. Bệnh xuất huyết ở Bolivia đặc biệt nặng.

Dịch tễ học. Bệnh sốt xuất huyết Argentina (AHF) xảy ra theo mùa (từ tháng 2 đến tháng 8) nhiều nhất ở nam công nhân nông nghiệp nhất là những người làm việc ở ngoài đồng trong vụ gặt ngô, virus truyền qua nước tiểu loài gậm nhấm bị nhiễm kinh niên. Ngô bị nhiễm virus qua tiếp xúc với thực phẩm bị dây nước tiểu loài gậm nhấm. Ổ chứa chính là hai loài Cricetidae là calomys laucha và C.musculinus.

Sốt xuất huyết Bolivia (BHF) cũng lây truyền tương tự qua nước tiểu của C. callosus (1 loài gậm nhấm giống như chuột) bị nhiễm kinh niên virus Machupo. Có thể lây trực tiếp người với người như trong vụ dịch ở Cochabamba. Nhân viên y tế tiếp xúc với bệnh nhân không bị lây.

Đặc điểm lâm sàng. Sốt xuất huyết Argentina có những biểu hiện thận, tim mạch và máu. Hiếm thấy nhiễm bệnh tiềm tàng: thời kỳ ủ bệnh từ 7 đến 16 ngày, sau đó bệnh phát với run rét, sốt, rức đầu, khó chịu, đau cơ, biếng ăn, buồn nôn, và nôn. Nhiệt độ lên tới 38,9°-40°C; mặt đỏ, nội ban ở họng. Không có hạch to và lách to. Từ ngày thứ 3-5 sau khi bệnh phát, các dấu hiệu nặng lên và xuất hiện kiệt nước, hạ huyết áp tới 50-100m/mHg, đái ít và mạch chậm tương đối. Ca nặng hơn, có chảy máu bao gồm chảy máu lợi, dạ dày, huyết niệu và phân đen. Đái ít tăng dần, run lưỡi và tay chân. Một số bệnh nhân có biểu hiện tâm trí: náo động, hoang tưởng hoặc sững sờ. Sốc tăng dần, hạ nhiệt, nhịp ngựa phi, chảy máu dạ dày-ruột từ ngày thứ 7-10. Trường hợp tử vong, phù phổi thường là nguyên nhân chết. Ở giai đoạn dưỡng sức, nhất thời rụng tóc hồng cầu bình thường hoặc tăng. Bạch cầu giảm tới 1200-3400/mm^3, có thể giảm tiểu cầu. Đông máu nội mạch rải rác không phải là cơ chế gây ra những biểu hiện xuất huyết. Bổ thể C_2, C_3 và C_5 giảm. Nước tiểu sẫm màu, có nhiều protein. Urê huyết tăng nhanh.

Bệnh cảnh lâm sàng của sốt xuất huyết Bolivia giống như sốt xuất huyết Argentina, tuy chảy máu cam và chảy máu dạ dày lúc bệnh phát thường gặp hơn.

Chẩn đoán. Kháng thể, kể cả IgM, không xuất hiện trước 10-20 ngày.

Điều trị. Dùng các biện pháp nâng đỡ bao gồm thẩm phân phúc mạc, thẩm phân-lọc máu để điều chỉnh urê-huyết và phù phổi. Trong AHF, thử nghiệm mù kép với huyết tương miễn dịch đã làm giảm tử vong từ 16 xuống 1%. Tuy nhiên, sốt và dấu hiệu tiểu não xảy ra ở bệnh nhân điều trị bằng huyết tương miễn dịch. Nghiên cứu sơ bộ thấy ribavirus có thể có hiệu lực trong BHF thực nghiệm trên khỉ rhesus.

Tiên lượng. Tử vong trong sốt xuất huyết Argentina thường từ 3-15%; trong sốt Bolivia là 5-30%.

Phòng bệnh. Ở Bolivia, những biện pháp khống chế trực tiếp C.Callosus trong nhà đã mang lại kết qủa giảm rất nhanh bệnh ở người. Ở Argentia, các vật chủ bị nhiễm phân tán rộng rãi khiến những biện pháp khống chế loài gậm nhấm kém hiệu qủa.

SỐT LASSA. Một bệnh virus vừa lây vừa nặng đã xảy ra trong đoàn y tế ở Lassa, một thành phố ở đông-bắc Nigeria, năm 1969.

Dịch tễ học. Từ vụ nổ lần đầu ở Lassa năm 1969, khi đó một bệnh nhân được chuyển đến thành phố New york, có nhiều vụ khác gần Jos ở Đông-bắc Nigeria năm 1972 (11 ca, chết 4) và tỉnh phía đông Sierra-Leone với 63 ca nghi cho nhập 2 bệnh viện giữa 1970 và 1972. Sốt Lassa là một bệnh lưu hành ở Đông Sierra Leone. Khảo sát dân cư thấy trên một nửa người lớn tuổi có kháng thể. Những nước khác ở Tây Phi có bệnh lâm sàng hoặc huyết thanh bao gồm Senegal, Gambia, Guine, Ghana, Burkina Faso (Vôn ta thượng trước đây), Mali, bờ biển Ngà. Đã

https://tieulun.hopto.org

tách được virus liên quan với Lassa (Mopeia, Mobala) từ loài gặm nhấm ở Môzambic, Zinbabuê, và Cộng hòa Trung Phi, song không liên quan đến bệnh của người. Ở Jos và Zorzor, các vụ dịch hình như do truyền từ người này sang người kia, từ bệnh nhân sang nhân viên bệnh viện hoặc bệnh nhân khác. ở Sierra Leone, phần lớn các ca mắc ngoài bệnh viện tuy nhân viên bệnh viện cũng có nguy cơ. Mastomys natalensis, một giống chuột nhiều vú phổ biến ở châu Phi là ổ chứa, và ca ở người đầu tiên là do thức ăn bị nhiễm nước đái chuột. Lây giữa người với người có thể xảy ra do tiếp xúc với nước tiểu, phân, chất nôn và giọt nước bọt, đặc biệt qua vết thương bị nhiễm máu. Nhiều ca xảy ra trong nội bộ gia đình. Có một số ca mắc ngẫu nhiên do tự truyền qua kim khi tiêm tĩnh mạch. Ít nhất đã có một ca bị nhiễm trong phòng thí nghiệm. Ở Sierra Leone 6% dân cư khảo sát có kháng thể gắn bổ thể với virus Lassa, trong khi chỉ 0,2% có bệnh được công nhận, điều này gợi lên bệnh nhẹ hoặc tiềm tẳng. Ở Liberia, 10% nhân viên bệnh viện có kháng thể.

Đặc điểm lâm sàng. Thời kỳ ủ bệnh từ 1 đến 24 ngày và 10 ngày sau khi bị truyền ngẫu nhiên. Tuổi bệnh nhân từ 5 tháng đến 46 tuổi, khoảng 2/3 là nữ. 3 trong số 8 nữ có thai từ 22 tới 28 tuần trong lúc bị bệnh.Phụ nữ có vẻ bị nhiều hơn, có thể là do tiếp xúc với máu bị nhiễm hoặc làm việc tại bệnh viện hơn là do tính cảm thụ khác nhau. Hầu hết bệnh phát âm thầm. Dấu hiệu ban đầu hay gặp nhất là sốt (100%), rét run và cứng người, rức đầu (50%), khó chịu (100%), đau cơ (50%). Hầu hết bệnh nhân không đi khám trong 4-9 ngày sau khi phát bệnh, sau đó nhất thiết các dấu hiệu của một bệnh virus diễn ra với biếng ăn, buồn nôn, nôn, đau cơ, đau ngực, đau thượng vị, đau lưng, thường có rức đầu. Khám sớm thấy sốt, mặt đỏ và vùng V ở cổ viêm họng sớm và nặng dần trong tuần đầu. Khám một số ca thấy đám trắng nhạt xuất tiết ở vòm miệng, đôi khi giống như màng giả. Hơn 1/2 số ca có loét ở miệng. Nổi hạch cứng khắp người. Trong tuần lễ thứ 2, đau nhiều ở hạ vị và nôn không cầm được, mặt và cổ phù, phù kết mạc, nhiều khi viêm. Đôi khi bệnh nhân có vết máu, chảy máu cam, máu lợi, ở chỗ tiềm, ban nốt to, ho và chóng mặt. Ở giai đoạn cấp tính, huyết áp tối đa dưới 90m/mHg và áp suất mạch dưới 20m,mHg, thấy ở 60-80% bệnh nhân. Lúc đầu, thường mạch chậm tương đối. Trong tuần lễ thứ hai, bệnh thuyên giảm, bệnh nhân chết thường có dấu hiệu sốc, cảm giác u ám, ran, dấu hiệu ứ phổi, vật vã, và đôi khi động kinh nặng. Bệnh nhân sống sót kéo dài bệnh từ 7 tới 31 ngày (trung bình 15 ngày); trường hợp chết, bệnh kéo dài 7 đến 26 ngày (trung bình 12 ngày). Tỉ lệ chết ở Jos và Zorzor là 52% và 36%, còn ở Sierra Leone là 8%. Trong thời kỳ dưỡng sức, đôi khi có còn đảo mắt. Di chứng về sau là điếc và rụng tóc.

Xét nghiệm Khối huyết cầu bình thường, giảm bạch cầu sớm (dưới 4000) ở 36% bệnh nhân với tăng trung tính tương đối và bạch cầu non. Trong này 2 ca có cặn hồng cầu bình thường. Khám nước tiểu thấy protein niệu đôi khi rất nhiều. Chụp X quang ngực thấy viêm phổi đáy và tràn dịch màng phổi. Điện tâm đồ bất thường chứng tỏ bệnh cơ tim tỏa lan, SGOT, creatinin photphat kinaza (CPK) và LDH cao. Virus Lassa có thể tìm thấy trong dịch não tủy.

Chẩn đoán. Có thể chẩn đoán khi thấy kháng thể virus Lassa tăng 4 lần trong huyết thanh giữa giai đoạn cấp tính và giai đoạn dưỡng sức, với kỹ thuật kháng thể huỳnh quang gián tiếp hoặc kháng thể IgM Lassa: chẩn đoán không chắc nếu không thấy kháng thể vào ngày thứ 14 của bệnh.

Điều trị. Chủ yếu là nâng đỡ. Truyền huyết thanh miễn dịch của người dưỡng sức có kết qủa rực rỡ trong 3/4 bệnh nhân. Vì bệnh tự khỏi, cho nên không thể xem kết qủa này một cách dễ dàng. Trong một nghiên cứu tác nhân chống virus, ribavirin, 19/20 bệnh nhân truyền tĩnh mạch trong 6 ngày sau khi phát bệnh với liều lượng 2g ban đầu, sau đó cứ 6 giờ 1g trong 4 ngày, rồi cứ 8 giờ 0,5g trong 6 ngày nữa, số bệnh nhân này sống được, trong khi 11/18 bệnh nhân không điều trị gì và 10/16 cho huyết tương dưỡng sức đã chết. Vì có lây nhiễm trong bệnh viện và có virus ở dịch tiết cổ họng, trong nước tiểu, cho nên cần chú ý tránh lây nhiễm qua đường hô hấp, ruột và máu. Với cách ly hợp lý, không đáng sợ bệnh lan tràn như trước đây.

NHỮNG SỐT XUẤT HUYẾT KHÁC. Sốt xuất huyết Ebola và Marburg gây nên do những virus thuộc họ Filoviridae, đã được bàn ở chương 85 và tóm tắt ở bảng 86-1.

https://tieulun.hopto.org

Mục 14. Các bệnh nhiễm trùng do nấm

88. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG DO NẤM

CHẨN ĐOÁN

Nhiều loại nấm có thể được phân biệt về họ hoặc thậm chí về chủng bằng xét nghiệm soi kính hiển vi phiến đàn. Nhuộm calcofluor trắng và soi hiển vi huỳnh quang là một kỹ thuật dùng đối với phiến đàn đờm, dịch rửa phế nang - phế quản hoặc mủ. Phiến đàn nhuộm mực Ấn Độ vẫn còn là phương pháp lựa chọn để tìm nấm cryptococcus trong dịch não tủy. Phiến đàn các chất từ tổn thương ở âm đạo hoặc ở miệng để tìm *Candida* giả sợi có thể làm bằng soi tươi hoặc nhuộm gram. Để có các tiêu bản mô bệnh học thì thường dùng bạc methenamin Gomori và nhuộm trung tính.

Phương pháp thực hiện có ảnh hưởng rõ rệt lên mức độ nhanh và nhậy của nuôi cấy máu tìm nấm, trừ các chủng candida là mọc tương đối chậm. Đối với hầu hết các loại nấm khác thì kỹ thuật tối ưu là cô đặc máu bằng ly tâm phân hủy và cấy lên môi trường đặc trưng bình. Hiện trên thị trường có acid nucleic dùng cho các kỹ thuật lai, có thể làm tăng tốc độ nhận biết các nấm mốc mọc chậm như *Histoplasma capsulatum*. Xét nghiệm huyết thanh học có giá trị hạn chế nhưng xét nghiệm huyết thanh hay dịch não tủy để tìm kháng nguyên nấm cryptococcus hay kháng thể chống nấm *coccidioides immitis* có thể chẩn đoán được. Thử nghiệm da bằng kháng nguyên của nấm không có tác dụng trong việc tìm nhiễm trùng hoạt tính.

LIỆU PHÁP CHỐNG NẤM

THUỐC BÔI TẠI CHỖ

Nhóm imidazole và triazole. Các hợp chất tổng hợp này có tác dụng bằng cách ức chế tổng hợp ergosterol ở vách tế bào nấm và khi bôi tại chỗ thuốc có thể trực tiếp phá hủy màng bào tương. Hiếm khi phát sinh kháng thuốc ở những chủng trước đó có nhậy cảm. Các thuốc nhóm imidazole có thể dùng bôi da gồm clotrimazole, econazole, và miconazole. Dạng dùng đường âm đạo gồm ba loại imidazole: miconazole, clotrimazole và butoconazole; Và một loại triazole là terconazole. Có thể dùng thuốc nước miconazole không cần đơn thuốc. Cho đến nay còn chưa thấy có sự khác biệt căn bản về hiệu lực hay tính không chịu thuốc bôi tại chỗ giữa các thuốc này. Tất cả các thuốc này đều có hiệu quả trong điều trị bệnh nấm candida da, hay lang ben và bệnh nấm da từ mức nhẹ đến mức vừa ở vùng da nhẵn không có lông. Dạng dùng đường âm đạo có hiệu quả trong bệnh nấm candida âm hộ - âm đạo. Clotrinazole kém hấp thu tại đường dạ dày - ruột nhưng uống viên hình thoi là cách điều trị tại chỗ tốt đối với bệnh nấm candida miệng và thực quản.

Kháng sinh nhóm macrolide polyene. Các thuốc chống nấm phổ rộng này tổ hợp với sterol trong màng bào tương của nấm, nhờ đó làm tăng tính thấm của màng. Dùng tại chỗ thuốc không có hiệu quả chống bệnh nấm da nhưng lại có hiệu quả chống bệnh nấm candida ở da và niêm mạc. Dịch treo (suspension) có hiệu quả đối với tưa miệng, còn viên hình thoi đặt âm đạo thì có hiệu quả đối với bệnh nấm candida âm hộ - âm đạo. Cả nystatin lẫn amphotericin B đều có bán dưới dạng dùng bôi tại chỗ đối với bệnh nấm candida da. Huyền dịch natamycin dùng trong nhãn khoa có bán ở một số nước (nhưng không có ở Hoa Kỳ) dùng cho viêm giác mạc và viêm kết mạc do nấm.

Các thuốc chống nấm khác bôi tại chỗ. Ciclopirox olamine, laloprogin và naftifine có phổ tác dụng lâm sàng đối với các bệnh nấm da giống nhóm imidazole. Tolnaftate và acid undecylenic có

https://tieulun.hopto.org

hiệu quả chống nấm da nhưng không có hiệu quả chống nấm candida. Các thuốc làm tiêu lớp sừng như acid salicilic có tác dụng tốt như những thuốc bổ sung cho một số tổn thương dày sừng ở da.

THUỐC CHỐNG NẤM DÙNG TOÀN THÂN.

Griseofulvin. Là một thuốc tốt để điều trị một số loại nấm da song nó lại không có hiệu quả trong điều trị bệnh nấm candida. Các chế phẩm tinh thể nhỏ và tinh thể cực nhỏ khác nhau về liều lượng nhưng không khác nhau về hiệu lực. Cả hai thuốc này hấp thu tốt hơn khi được tiêu hóa cùng với thức ăn có mỡ. Griseofulvin tương tác với phenobarbital và thuốc chống đông nhóm coumarin.

Nhóm imidazole và triazole.

KETOCONAZOLE. Là thuốc uống duy nhất hiện có của nhóm này hấp thu được toàn thân, tuy nhiên các thuốc tương tự thì đang được thử nghiệm lâm sàng. Sự hấp thu của ketoconazole biến đổi khác nhau giữa các cá thể, không bị thức ăn gây ảnh hưởng và hấp thu kém ở những bệnh nhân dùng cimetidine hay các thuốc chẹn H_2 khác. Dùng đồng thời với thuốc kháng acid còn có thể làm giảm hấp thu. Chuyển hóa chủ yếu là ở gan nhưng bệnh thực sự ở gan có ảnh hưởng rất ít đến hàm lượng ketoconazole trong huyết tương. Mức ketoconazole huyết tương giảm đi ở bệnh nhân dùng rifampin và cả ở một số người dùng isoniazid. Việc dùng thuốc ketoconazole có thể nâng mức cyclosporin trong máu và đôi khi có thể ảnh hưởng đến tác dụng chống đông của Warfarin. Thuốc không được dùng trong khi có thai và do thuốc có trong sữa nên chống chỉ định khi cho con bú. Cả bệnh thận lẫn thẩm phân máu đều không ảnh hưởng đến chuyển hóa ketoconazole. Độc tính thường gặp nhất của ketoconazole là buồn nôn liên quan đến liều lượng, chán ăn và đôi khi có nôn. Tính độc đối với gan là đặc ứng và thường nhẹ song đôi khi có thể nghiêm trọng và gây tử vong. Đã nhận thấy một số tác dụng nội tiết nhất thời liên quan đến liều lượng: giảm dự trữ vỏ thượng thận; chứng vú to; giảm testosterone trong huyết thanh, lãnh đạm tình dục và giảm khả năng tình dục ở nam giới; rối loạn kinh nguyệt ở nữ giới. Còn có thể bị ngứa và nổi ban. Ketoconazole có hiệu quả đối với bệnh nấm blastomyces, bệnh nấm histoplasma, bệnh nấm paracoccidioides, bệnh nấm candida niêm mạc - da, bệnh nấm candida thực quản và một số thể của bệnh nấm coccodioides rải rác và bệnh nấm pseudallescherium. Liều thường dùng cho người lớn là 400mg, uống ngày 1lần. Có thể thấy cải thiện một phần trong bệnh nấm sporotrichum và bệnh nấm màu. Mặc dù bệnh nấm candida âm hộ - âm đạo, bệnh nấm da và lang ben đáp ứng tốt với thuốc này nhưng vì ketoconazole uống có độc tính nên làm cho imidazole bôi tại chỗ và các thuốc khác được ưa dùng hơn cho những chỉ định này. Miconazole có cả ở hai dạng chế phẩm bôi tại chỗ và tiêm tĩnh mạch. Loại tiêm tĩnh mạch ít khi được chỉ định.

ITRACONAZOLE VÀ FLUCONAZOLE. Là các thuốc nhóm triazole còn đang được thăm dò lâm sàng. Tính độc và ức chế nội tiết nhỏ hơn so với ketoconazole. Có bằng chứng sơ bộ rằng fluconazole có thể tốt đối với bệnh nấm cryptococcus và viêm màng não do nấm coccodioides. Itraconazole so với ketoconazole có thuận lợi hơn đối với hầu hết mọi chỉ định. Còn phải làm rõ thêm về chỉ định điều trị, tương tác thuốc chủ yếu và liều lượng đối với hai thuốc này.

AmphotericinB. Chế phẩm dạng keo của thuốc này có thể dùng tiêm tĩnh mạch hoặc dạng trong vỏ. Không thể dùng tiêm bắp thuốc này và thuốc không hấp thu đường uống. Không được cho thêm muối natri hay muối kali vào dung dịch tiêm truyền vì thuốc dạng keo sẽ bị kết tủa. Với lọc có đường kính lỗ 0,22μm có thể giữ lại một số chất keo.

Thuốc dị hóa cực kỳ chậm và không hoàn toàn khi suy thận, suy gan hay thẩm phân máu. Thuốc thấm vào dịch não tủy và thủy tinh dịch kém, tuy nhiên nồng độ thuốc trong dịch xuất tiết niêm mạc màng phổi, phúc mạc và màng khớp là tương đối hợp lý. Bệnh nấm histoplasma, bệnh nấm blastomyces, bệnh nấm paracoccodioides, bệnh nấm candida và bệnh nấm cryptococcocus là những bệnh nấm đáp ứng thuốc tốt nhất. Bệnh nấm coccodioides, bệnh nấm sporotrichum ngoài khớp, bệnh nấm aspergillus và bệnh nấm mucor là những bệnh nấm đáp ứng thuốc kém hơn; Bệnh nấm màu, u nấm và bệnh nấm pseudallescherium đáp ứng không đáng kể. Đợt dùng thông thường từ 8 đến 10 tuần với liều từ 0,4 đến 0,6mg/kg/ngày. Truyền tĩnh mạch thường cùng với dextrose 5% trong 2 đến 4 giờ. Phản ứng sốt cao đối với những liều đầu tiên thường đòi hỏi cần

https://tieulun.hopto.org

dùng liều thử nghiệm đầu tiên là 1mg; Sau đó nâng dần liều dựa vào mức độ bệnh nặng và tính chịu thuốc của người bệnh. Điều nổi bật là tất cả bệnh nhân đều có phản ứng độc liên quan đến liều lượng và thời gian kéo dài liệu pháp. Các tác dụng phụ gồm nhiễm nitơ huyết, thiếu máu, giảm kali huyết, buồn nôn, chán ăn, sút cân, viêm tĩnh mạch và đôi khi có giảm magiê huyết. Amphotericin B dạng trong vỏ bọc được chỉ định trong viêm màng não do coccidioides và viêm màng não do cryptococcus kháng thuốc tuy nhiên liệu pháp này đi đôi với độc tính rõ rệt. Lúc đầu dùng từ 0,1 đến 0,5mg, 3 lần một tuần, sau đó giảm dần số lần dùng.

Flucytosine. Flucytosin (5-fluorocytosine) là một thuốc uống tổng hợp dùng trong bệnh nấm cryptococcus, bệnh nấm candida và bệnh nấm màu. Ở trong tế bào nấm flucytosine biến đổi thành chất chống chuyển hóa 5-fluorouracil. Tính kháng thuốc xuất hiện nhanh hơn khi dùng flucytosine đơn độc. Vì vậy thuốc thường dùng phối hợp với amphotericin B, nhờ đó cho phép dùng amphotericn B với liều thấp hơn. Chế độ thường dùng là amphotericin B 0,3mg/kg hàng ngày và flucytosine 37,5mg/kg cứ 6 giờ một lần. Flucytosine hấp thu tốt ở đường tiêu hóa, cả khi có thức ăn. Thuốc thấm tốt vào dịch não tủy và bài tiết theo nước tiểu dưới dạng không đổi. Thẩm phân máu lọc thuốc rất rõ rệt. Ngay cả giảm chức năng thận mới mắc nhất cũng có thể nâng hàm lượng flucytosine trong máu đến giới hạn độc, ≥100 đến 125μm/ml. Những mức tăng này liên quan đến tỷ lệ mới mắc đáng kể của giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu. Dường như mức flucytosine trong máu tăng còn có khuynh hướng bị viêm đại tràng, một tính độc chủ yếu nữa của thuốc này. Tính độc với gan là đặc ứng và không hay gặp. Có thể có ban dị ứng.

89. BỆNH NẤM HISTOPLASMA

NGUYÊN NHÂN

Histoplasma capsulatum là một loại nấm lưỡng hình, mọc dưới dạng mốc ở tự nhiên hoặc trên thạch Sabouraud ở nhiệt độ trong phòng. Sợi nấm sinh cả các bào tử to và nhỏ, có thể làm cơ sở để nhận dạng. H.capsulatum mọc thành từng đám mốc ở mô của vật chủ và trên thạch đã được thêm các chất như glucose cystein máu ở nhiệt độ 37°C. Mặc dù có tên là H.capsulatum (có vỏ bao) nhưng nấm này không đóng bao. Cấy cùng với các chủng có typ cấu trúc khác hẳn có thể tạo ra một tình trạng gọi là *Ajellomyces capsulatus*.

CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ SINH BỆNH HỌC.

Nhiễm trùng do H.capsulatum có thể gặp ở nhiều nơi trên thế giới nhưng chỉ có một vài nơi là phổ biến nhất. Ở Mỹ, nhiễm nấm này gặp nhiều nhất ở vùng Đông Nam, bờ Đại Tây Dương và các bang trung tâm. Khu vực lưu hành dịch có thể xác định được nhờ những điều kiện thích hợp tự nhiên thuận lợi cho nấm phát triển. *H.capsulatum* ưa mặt đất ẩm ướt, đặc biệt khi có phân chim và phân dơi. Những loài nấm này không chỉ phân lập được từ một chỗ nhất định mà rất nhiều trường hợp các chất tạp bẩn xảy ra ở ngày thứ 5 đến ngày thứ 18 sau khi các nhóm bị phơi nhiễm bởi các chất bụi bẩn như trong lúc cào xới, quét dọn chuồng gà, san ủi hoặc dọn các đống đất. Xét đoán bằng các test trên da ở nhiều vùng lưu hành dịch thấy 80% hoặc hơn nữa những người trên 16 tuổi sống ở đó đã bị phơi nhiễm.

Microconidia hoặc các bào tử nhỏ của H.capsulatum là những vật rất nhỏ đủ để xâm nhập vào phế nang qua đường thở và được biến thành dạng chồi. Tiếp theo là phản ứng dạng mạnh mẽ. Sự hoại tử bã đậu hóa hoặc calci hóa có thể tương tự như lao. Nhiễm trùng tiên phát ở trẻ em thường khỏi hoàn toàn nhưng có thể để lại các nốt calci hóa ở hạch rốn phổi hoặc ở phổi. Sự lan tỏa thoáng qua có thể để lại các u hạt calci hóa ở trong lách. Ở người trưởng thành các tổ chức sẹo được giới hạn có hoặc không có đám calci ở giữa có thể tồn tại lâu trong phổi. Chúng được gọi là *khối u histoplasma*. Sự phơi nhiễm trước đó có thể tạo nên một vài sự bảo vệ chống lại tái nhiễm, tuy nhiên nhiễm trùng ở người có nội bì dương tính xảy ra rất rõ rệt. Có một tỷ lệ nhỏ các bệnh nhân bị bệnh nấm histoplasma tiến triển có xu hướng nặng lên. Bệnh xảy ra hoặc ở dạng viêm phổi xơ hoặc ít gặp hơn ở dạng nhiễm trùng lan tỏa. Bệnh nhân bị hoặc dạng này hoặc dạng kia đều không có tiền sử bệnh nấm histoplasma phổi tiên phát cấp tính. Những đàn ông trên 40 tuổi khỏe mạnh thường hay bị nhiễm trùng

https://tieulun.hopto.org

phổi mạn tính. Tiền sử hút thuốc lá thấy ở hầu hết những bệnh nhân bị viêm phổi mạn tính tiến triển do nấm histoplasma. Diễn biến bệnh cấp tính, nặng dễ gây tử vong, thường thấy ở trẻ em và những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, bao gồm cả những bệnh nhân AIDS. Nhiễm trùng lan tỏa diễn biến chậm hơn nhưng cũng gây tử vong, thường gặp nhiều hơn ở những người trưởng thành trước đó khỏe mạnh hoàn toàn.

BỆNH CẢNH LÂM SÀNG. Đa số bệnh diễn biến hoặc không có triệu chứng hoặc nhẹ và rất khó chẩn đoán. Có biểu hiện ho, sốt, mệt mỏi và trên phim Xquang thấy có hạch rốn phổi kèm theo hoặc không kèm theo một hoặc vài chỗ viêm phổi bẩm sinh đã xảy ra từ trước đó. Ban đỏ dạng đốm hoặc đa hình có thể đã xảy ra vài đợt. Hạch rốn phổi có thể gây chèn ép nhất thời phế quản thùy giữa bên phải ở trẻ em và người trưởng thành. Có thể xuất hiện viêm màng ngoài tim bán cấp, có thể do lan từ các hạch lân cận. Hiếm khi các hạch bị bã đậu hóa hoặc quá trình u hạt hóa tạo thành xơ ngoài hạch. Các tổ chức trung thất bị bó hẹp bởi sự xơ hóa mạnh mẽ và sau nhiều năm có thể xuất hiện chèn ép tĩnh mạch phổi, tĩnh mạch trên, động mạch phổi và thực quản. Sau này rất hiếm khi tìm thấy histoplasma còn sống trong các tổ chức bã đậu của hạch ở trung thất.

Bệnh nhân bị *bệnh phổi mạn tính do histoplasma* khởi phát từ từ trong một tuần hoặc một tháng bởi ho có đờm tăng dần, sút cân và đôi khi đổ mồ hôi về ban đêm. Trên phim Xquang thấy hình ảnh thâm nhiễm dạng xơ ở đỉnh một bên hoặc hai bên phổi. Khoảng một phần ba số trường hợp sẽ tự ổn định hoặc khỏi nhanh chóng. Số còn lại tiến triển xấu đi. Quá trình khu trú và tạo thành hốc từ đỉnh xuống đến các thùy dưới và các vị trí khác ở xa hơn trong phổi. Sự hình thành các nang và khí thũng sẽ ảnh hưởng đến chức năng phổi. Sau vài tháng hoặc vài năm bệnh nhân có thể tử vong do tâm phế mạn, viêm phổi do vi khuẩn hoặc do chính bệnh nấm histoplasma.

Bệnh nấm histoplasma lan tỏa cấp tính có thể nhầm lẫn với lao kê. Các biểu hiện thường gặp là sốt, gầy sút, gan lách to, hạch to, vàng da, thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Các biểu hiện này có thể thấy rõ trong dạng lan tỏa mạn tính, nhưng nó có xu hướng khu trú nhiều hơn. Ở 1/4 trường hợp các bệnh nhân có hiện tượng loét xơ chai (cứng) trong miệng, lưỡi, mũi và họng. Các biểu hiện khu trú khác như viêm gan dạng u hạt, bệnh Addison, loét dạ dày - ruột, viêm nội tâm mạc và viêm màng não trường diễn ra ở một nửa các trường hợp bệnh nhân có biến đổi trên phim X.quang ở dạng nốt rõ rệt hoặc dạng kê.

Hội chứng nấm histoplasma mắt là một dạng lâm sàng của viêm màng mạch nho. Mặc dù test trên da với histoplasma dương tính là điều kiện bắt buộc để chẩn đoán, những hầu như không có bệnh nhân nào thuộc loại này có biểu hiện bệnh nấm histoplasma tiến triển.

Nhiễm trùng do *H.capsulatum, Van duboisii* rất hiếm gặp ở ngoài châu Phi. Dạng nấm men trong tổ chức nhiều hơn so với *H.capsulatum*. Bệnh cảnh lâm sàng tương tự bệnh nấm blastomyces nhiều hơn là với bệnh nấm histoplasma vì hay gặp hơn các tổn thương ở da và ở xương.

CHẨN ĐOÁN. Có thể nghi ngờ bệnh nhờ các test huyết thanh và bệnh cảnh lâm sàng nhưng để chẩn đoán chính xác đòi hỏi phải tìm được nấm nhờ nuôi cấy hoặc xét nghiệm tổ chức học. Các test huyết thanh được thử với huyết thanh hoặc dịch não tủy nhờ sử dụng chất lọc từ nuôi cấy gọi là histoplasmin hoặc toàn bộ tế bào. Kết quả có thể bổ sung cho nhau. Phản ứng cố định bổ thể xác định về số lượng và là test tốt nhất. Phương pháp khuyếch tán trên thạch aga cũng tốt nhưng không xác định được số lượng. Dùng băng H trên thạch aga có giá trị chẩn đoán nhiều hơn đối với bệnh do nấm histoplasma tiến triển so với dùng băng M. Tần suất kết quả âm tính giả và dương tính giả đã làm hạn chế các test huyết thanh đang được sử dụng này. Sự đảo ngược huyết thanh rất có giá trị nhưng hiếm khi xảy ra trừ trường hợp viêm phổi do nấm histoplasma cấp tính. Hiệu giá cao của phản ứng cố định bổ thể như 1:32 hoặc cao hơn là gợi ý chẩn đoán nhưng không có hiệu giá mới được chẩn đoán. Phản ứng chéo với test huyết thanh xảy ra thường xuyên trong bệnh nấm blastomyces. Phản ứng trên da sau khi tiêm histoplasmin 24 đến 48 giờ có đường kính quầng là 5mm hoặc hơn rất có giá trị để xác định đã bị phơi nhiễm nấm histoplasma từ trước nhưng do kết quả âm tính giả và dương tính giả hay gặp đến mức mà test da có giá trị rất nhỏ đối với các bệnh nhân mắc

https://tieulun.hopto.org

bệnh này. Hơn nữa, test trên da dương tính có thể gây hiện tượng đảo ngược huyết thanh.

Nuôi cấy *H.capsulatum* từ đờm rất khó khăn nhưng là một phương pháp lựa chọn trong viêm phổi mạn tính do histoplasma. Ở những bệnh nhân viêm phổi mạn tính do histoplasm ít tìm được mầm bệnh khi sinh thiết phổi, làm cho chẩn đoán nhầm với quá trình u hạt các hạch hoặc u hạt Wegerner. Có thể cần thiết phải nhuộm bằng methenamin bạc một vài bộ phận để xem xét.

Bệnh nấm histoplasma lan tỏa cấp tính rất khó chẩn đoán ở những bệnh nhân AIDS bởi vì những biểu hiện như sốt, sút cân, hạ bạch cầu và tiểu cầu cũng có thể xuất hiện trong các bệnh nhiễm trùng khác. Những bệnh nhân này cũng có thể bị thâm nhiễm phổi lan tỏa giống như viêm phổi do *Pneumocyctis carinii*. Những bệnh nhân có thể không hề sống trong vùng dịch tễ nên chẩn đoán có thể bị bỏ qua. Cấy máu nhờ kỹ thuật ly tâm, cấy tủy xương hoặc dịch rửa phế quản và nhuộm Giemsa các bệnh phẩm này là rất quan trọng để phát hiện ra bệnh nấm histoplasma. Dùng phương pháp miễn dịch phóng xạ đối với kháng nguyên của histoplasma trong nước tiểu và huyết thanh rất có ích trong việc chẩn đoán và điều trị tiếp theo, nhưng các test này đắt tiền. Nghiên cứu tổ chức học các bệnh phẩm từ chất tiết, da, gan và sinh thiết có thể giúp ích cho việc chẩn đoán.

ĐIỀU TRỊ. Viêm phổi cấp tính do histoplasma không cần thiết phải điều trị. Những bệnh nhân bị xơ trung thất có thể cần can thiệp ngoại khoa nhưng tiên lượng về cơ bản là xấu. Tất cả những bệnh nhân bị bệnh nấm histoplasma ở phổi thể lan tỏa hoặc có nốt xơ mạn tính đều cần được điều trị. Chỉ định dùng ketoconazole hoặc itraconazole trong phác đồ điều trị tương tự như phác đồ điều trị đối với bệnh nấm blastomyces. Amphotericin B được dùng với liều 0,4 đến 0,5mg/kg một ngày hoặc gấp đôi trong những ngày đầu và tiếp tục trong ít nhất là 10 tuần. Những bệnh nhân AIDS bị bệnh nấm histoplasma lan tỏa đáp ứng kém với ketoconazole thì phải được điều trị bằng amphotericin B. Sau khi điều trị một đợt tích cực đầu tiên, những bệnh nhân này tiếp tục dùng amphotericin B 1mg/kg 1 lần trong 1 tuần hoặc itraconazole 200mg mỗi ngày để đề phòng tái phát. Đối với bệnh thể phổi mạn tính, những biến đổi trên phim X.quang có thể tiến triển tốt hơn, nhưng chức năng phổi thì ít thay đổi. Điều trị tốt sẽ phòng được tiến triển xấu của bệnh. Các cơn kịch phát Addison là nguyên nhân gây tử vong nhưng có thể dự phòng được trong bệnh nấm histoplasma lan tỏa.

90. BỆNH NẤM COCCIDIOIDES VÀ PARACOCCIDIOIDES

BỆNH NẤM COCCIDIOIDES

CĂN NGUYÊN. *Coccidioides immitis* có 2 dạng, phát triển giống như nùi bông trắng trên đa số các môi trường nuôi cấy, tuy nhiên như một dạng hình cầu không có chồi, tạo thành cầu nhỏ ở trong các tổ chức của vật chủ trong một điều kiện đặc biệt. Sự nhân lên trong vật chủ nhờ sự hình thành từ các nội bào tử rất nhỏ giữa các cầu mẹ. Sau khi tách khỏi chồi mẹ, các nội bào tử phát triển to ra hình thành các cầu mới và chu kỳ này được lặp lại tiếp. Phân biệt nấm nhờ hình dạng bên ngoài của nó, và sự hình thành các vách dày có hình cái thùng gọi là *bào tử khớp* (arthrospore).

CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ SINH BỆNH HỌC. C immitis là nấm hoại sinh trong đất ở một vài vùng khí hậu khô ở Mỹ, Mexico, Trung Mỹ và Nam Mỹ. Trong nước Mỹ, hầu hết các ca xảy ra ở California, Arizona, Tây Texas và New Mexico. Một số ca xảy ra ở vùng giáp ranh qua tiếp xúc với các cuộn vải bông từ vùng có dịch hủi hành.

Người và động vật bị nhiễm là do hít phải các bào tử theo bụi, từ đất. Các nhiễm trùng phổi tiên phát kiểu này chỉ gặp ở 40% các trường hợp có thể diễn biến từ nhẹ, kiểu giả cúm đến viêm phổi nặng. Các thể nhẹ có thể đến khám vì lý do bị nổi mẩn từng đám dưới dạng các nốt đỏ, đa dạng, mẩn đỏ nhiễm độc, đau cơ, đau khớp, viêm kết mạc hoặc viêm trên củng mạc. Trường hợp bị từng đám mẩn xuất hiện ở ngày thứ 10 đến 14 sau khi nhóm người nhạy cảm tiếp xúc với bụi trong vùng lưu hành dịch khi làm các công việc như khai quật di hài của người Ấn Độ, các cuộc đi săn, đào hào công sự hoặc xây dựng. Các cơn gió lốc có thể mang bào tử đến những vùng

https://tieulun.hopto.org

lân cận không có dịch lưu hành và gây nên những trường hợp bị bệnh lẻ tẻ. Thường thì nhiễm trùng tiên phát ở phổi sẽ tự khỏi hoàn toàn, mặc dù trên phim có thể hình thành một ổ tròn như đồng xu ở chỗ bị viêm gọi là u *Coccidioidoma*. Hiếm hơn có thể tạo thành một hốc có bao dày và tồn tại mạn tính trên nền xơ cứng. Chỗ xơ cứng có thể tồn tại như một viêm phổi mạn tính hoặc tiến triển thành nốt xơ, bệnh hang. Tràn dịch màng phổi có thể chỉ là biểu hiện của nhiễm trùng tiên phát. Thể này thường tự khỏi.

Một thể ít gặp nhưng dẫn đến biến chứng là dạng viêm lan tỏa trong phổi và hạch rốn phổi. Dạng này hay gặp hơn ở những người da màu, người Philipin, người Mỹ bản xứ, người Mỹ vùng Mexican, phụ nữ có thai hoặc những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch bao gồm cả bệnh nhân AIDS.

C. immitis kích thích phản ứng u hạt hóa thường diễn ở các tổ chức, thường kèm theo hoại tử bã đậu hóa. Các tổn thương ở phổi và hạch rốn phổi bị calci hóa. Do có nhiễm trùng nên xuất hiện cả hai kháng thể IgM và IgG đối với C.immitis nhưng không có loại nào có khả năng bảo vệ. Lượng kháng thể đặc hiệu IgG là thước đo khối lượng kháng nguyên tức là mức độ nhiễm và hiệu giá cao là dấu hiệu tiên lượng xấu. Sự xuất hiện phản ứng qúa mẫn chậm đối với kháng nguyên của *C.immitis* rất hay xảy ra đối với các thể lâm sàng này của bệnh và có tiên lượng tốt như trong bệnh phổi tiên phát tự miễn. Test nội bì âm tính đối với kháng nguyên của nấm Coccidioides xuất hiện ở một nửa bệnh nhân bị bệnh lan tỏa và có xu hướng tiên lượng xấu.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Bội nhiễm phổi tiên phát có biểu hiện lâm sàng là sốt, ho, đau ngực, mệt mỏi và đôi khi có phản ứng qúa mẫn. Chụp phổi có thể thấy thâm nhiễm, hạch rốn phổi hoặc tràn dịch màng phổi. Công thức máu ngoại vi cho thấy tăng nhẹ tế bào ưa acid; bệnh nhân tự hồi phục sau vài ngày đến 2 tuần bị bệnh và thường khỏe lại hoàn toàn. Ở một nửa số trường hợp bệnh nhân có hang với vách dày thì bị ho và ho ra máu; các bệnh nhân khác không có triệu chứng. Bệnh ở phổi tiến triển mạn tính thường gây ho có đờm, sốt giao động và sút cân. Sự lan tỏa của bệnh thường xuất hiện trong qúa trình nhiễm tiên phát. Đôi khi bệnh tái phát với sự lan tỏa sau vài năm, đặc biệt khi bị kèm theo các bệnh như Hodgkin, bệnh u bạch không phải Hodgkin, ghép thận, AIDS và các bệnh ức chế miễn dịch khác. Phải nghĩ đến sự lan tỏa của bệnh khi ở bệnh nhân đã bị bệnh nấm coccidioides phổi tiên phát có sốt, mệt mỏi, hạch rốn phổi đậm và vùng vận khí quản sưng to, tốc độ máu lắng tăng và hiệu giá phản ứng cố định bổ thể tăng cao kéo dài. Sau một thời gian sẽ xuất hiện các tổn thương khu trú ở xương, da, tổ chức dưới da màng não, khớp và các nơi khác. Nếu không được điều trị thì thể lan tỏa có thể tiến triển rất nhanh đến tử vong hoặc gây suy giảm trong vài năm.

CHẨN ĐOÁN. Khi nghĩ đến bệnh nấm coccidioides phải xét nghiệm đờm, nước tiểu và mủ để tìm *C.immitis* nhờ soi tươi và cấy phải ghi rõ là nghi ngờ bị bệnh nấm coccidioides khi gửi đi xét nghiệm vì các dạng mốc của nấm này cần được xử lý cực kỳ thận trọng để đề phòng lây nhiễm cho nhân viên phòng xét nghiệm. Khi sinh thiết cần phân biệt những cầu nhỏ với dạng không có chồi của nấm Blastomyces và Crytotococcus nhưng nếu có những cầu mẹ thì có giá trị chẩn đoán cao.

Các test huyết thanh rất giúp ích trong chẩn đoán bệnh. Phản ứng ngưng kết và khuyếch tán trên tạch aga sử dụng để phát hiện kháng thể đối với coccidioides trong huyết thanh. Phản ứng cố định bổ thể được dùng đối với dịch não tủy và xác định số lượng kháng thể huyết thanh phát hiện được nhờ phản ứng sàng lọc. Số bệnh nhân có phản ứng cố định bổ thể dương tính sẽ phụ thuộc vào độ nặng nhẹ của bệnh và việc phòng thí nghiệm thực hiện phản ứng. Ở những bệnh nhân bị hang phổi, xơ cứng hoặc nhiễm nấm phổi tiên phát rất hay có kết qủa dương tính trong khi đó hầu hết các mẫu huyết thanh của những bệnh nhân bị nhiễm lan tỏa nhiều phủ tạng đều dương tính. Hiện tượng đảo ngược huyết thanh gặp ở những bệnh nhân nhiễm nấm phổi tiên phát nhưng có thể không xuất hiện trong 8 tuần đầu sau khi khởi phát. Phản ứng ngưng kết bổ thể dương tính ở dịch não tủy không có đặc cho phép chẩn đoán viêm màng não. Đôi khi một ổ cận màng não cũng có thể gây phản ứng dương tính đối với dịch não tủy.

Những bệnh nhân bị bệnh nấm coccidioides phổi tiên phát trong vòng ngày thứ 3 đến ngày thứ 21 bị bệnh thấy có hiện tượng đảo ngược của phản ứng

https://tieulun.hopto.org

nội bì từ âm tính thành dương tính (≥ 5mm trong vòng 24 đến 48 giờ) đối với cả hai loại kháng nguyên đang được sử dụng là coccidioidin hoặc spherulin. Test nội bì còn được sử dụng để nghiên cứu dịch tễ như để phát hiện các trường hợp nhiễm nhóm hoặc xác định vùng lưu hành dịch. Sử dụng test nội bì như một phương tiện chẩn đoán bị hạn chế vì nó luôn có kết qủa dương tính do đã bị phơi nhiễm nấm coccidioidies từ trước đó và vì tần suất cao kết qủa test nội bì âm tính ở nhiều bệnh nhân bị nhiễm thể bào tử vách dày hoặc bệnh nấm coccidioides lan tỏa.

ĐIỀU TRỊ. Bệnh nấm coccidioides phổi tiên phát thường tự kết thúc. Một vài thầy thuốc cho dùng amphotericin B tiêm tĩnh mạch trong vài tuần khi bệnh nhân có biểu hiện nặng bất thường hoặc nhiễm trùng tiên phát kéo dài có nguy cơ dẫn đến thể lan tỏa hoặc bệnh phổi mạn tính. Không có bằng chứng chắc chắn ủng hộ cho việc ứng dụng này nhưng nếu có sự nghi ngờ thể lan tỏa càng lớn thì việc sử dụng càng đúng đắn. Một bằng chứng không thể bàn cãi đối với thể lan tỏa là amphotericin B có thể làm giảm bệnh nhiều hơn là trị bệnh.

Bệnh nhân bị bệnh nấm có thể lan tỏa tiến triển nhanh hoặc nặng phải được bắt đầu điều trị bằng amphotericin B tiêm tĩnh mạch 0,5 đến 0,7 mg/kg mỗi ngày. Những bệnh nhân tốt lên sau khi điều trị amphotericin B hoặc những bệnh nhân bị thể lan tỏa tiến triển chậm được điều trị bằng ketoconazol 400 đến 800 mg/ngày hoặc itraconazol 200 - 400 mg/ngày. Những loại thuốc đường uống này được sử dụng để ức chế nhiễm trùng trong thời gian dài và phải tiếp tục dùng trong hàng năm. Bệnh nhân bị viêm màng não do coccidioides thường bắt đầu điều trị bằng fluconazol 400 mg/ngày nhưng có thể phải dùng amphotericin B đường tiêm. Nếu ứng thủy là biến chứng hay gặp nhất của viêm màng não điều trị không kết ửua. Can thiệp ngoại khoa các ổ trong xương hoặc dẫn lưu các ổ áp xe có thể cần thiết. Tiên lượng điều trị cuối cùng bệnh nhiễm nấm coccidioides lan tỏa còn phải xem xét.

Khi đã xác định ổ nhiễm tại phổi và một thùy của phổi thì việc cắt bỏ ổ nhiễm ở bệnh nhân bị thể phổi tiến triển mạn tính là cần thiết và phải kết hợp hóa trị liệu. Những ổ có vách dày đơn thuần có xu hướng tự khép lại và thường thì không phải cắt bỏ. Ổ này đáp ứng hóa trị liệu rất kém.

BỆNH NẤM PARACOCCIDIOIDES

CĂN NGUYÊN. Đây là một bệnh do nấm *Paracoccidioides brasiliensis* gây nên, trước đây được gọi là *Blastomycosis Nam Mỹ*. Loại nấm lưỡng hình *P.brasiliensis* mọc giống các nấm chồi trong các tổ chức nhưng có thể mọc như những loại nấm khác ở môi trường nuôi cấy. Chúng được nhận dạng bởi kích thước lớn và hình dạng soi dưới bán kính hiển vi. Sự giống nhau bề ngoài với nấm Blastomyces dermatitidis có thể làm cho chẩn đoán bị nhầm.

CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ SINH BỆNH HỌC. Nhiễm nấm được xem như mắc phải do hít các bào tử từ các nguồn trong môi trường nhưng nguồn chính trong thiên nhiên vẫn còn chưa rõ ràng. Nhiễm nấm phổi ban đầu biểu hiện rất ít triệu chứng. Bệnh nhân chỉ đi khám khi có biểu hiện ở niêm mạc mũi và miệng, các hạch, và những nơi khác do nấm theo máu lan tới. Các trường hợp tử vong khi nấm lan tới tuyến thượng thận, hệ tiêu hóa và nhiều nội quan khác.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Những triệu chứng hay gặp nhất là loét cứng trong miệng, hầu, họng và mũi, lan rộng ra và thâm nhập vào các hạch, các tổn thương trên da hoặc cơ quan sinh dục, ho có đờm, sút cân khó thở, đôi khi sốt. Mắc bệnh giới hạn ở Nam Mỹ, Trung Mỹ và Mexico, tuy nhiên sự phát triển cực kỳ chậm trễ của bệnh có thể dẫn đến vài năm sau khi bệnh nhân rời khỏi vùng lưu hành dịch mới phát hiện ra. Chụp X quang phổi thường thấy viêm phổi không đều cả hai bên.

CHẨN ĐOÁN. Để chẩn đoán thường phải cấy đờm, mủ và chỗ tổn thương ở niêm mạc. Có thể lấy lam kính từ chỗ cắt bỏ các tổ chức nhưng phải cấy để khẳng định chẩn đoán các test huyết thanh cần thiết khi nghĩ đến chẩn đoán và để theo rõi điều trị.

ĐIỀU TRỊ. Các trường hợp nhẹ có thể điều trị một năm bằng ketoconazol uống, 200 - 400 mg/ngày. Dùng itraconazol cũng cho kết qủa tương tự. Đa số các ca nặng hơn thì phải dùng amphotericin B tiêm tĩnh mạch, sau đó tiếp tục bằng ketoconazol.

https://tieulun.hopto.org

91. BỆNH NẤM BLASTOMYCES

CĂN NGUYÊN. *Blastomyces dermatitidis* là loại nấm lưỡng tính, phát triển như mốc trắng hoặc nâu (da đồng) ở nhiệt độ trong phòng, tuy nhiên trong vật chủ hoặc ở nhiệt độ 37°C chúng mọc như các tế bào dạng mốc tròn như chồi. Phân biệt nấm nhờ hình dạng của chúng, tính chất lưỡng tính và sự xuất hiện các bào tử mới mọc ra trên các sợi của dạng mốc. Khi phân lập được hai typ hình thái đối ngược mọc gần nhau trên môi trường nuôi cấy thì xuất hiện các cấu trúc tạo bào tử dạng đặc trưng là Ajellomyces dermatitidis.

CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ SINH BỆNH HỌC. Nhiễm nấm được giới hạn bởi địa lý và tuổi tác. Bệnh thường không gặp ở một nơi nào cố định nhưng đa số các trường hợp xuất hiện ở vùng tây nam, trung tâm và vùng gần biển của nước Mỹ, một vài trường hợp gặp ở khu vực khác thuộc Mỹ và Canada cũng gặp các trường hợp bệnh ở châu Phi, Mexico, Trung mỹ và hiếm hơn ở Nam Mỹ. Đa số các bệnh nhân ở lứa tuổi từ 20 đến 69. Tỷ lệ nam:nữ là khoảng 10:1 không có khuynh hướng thiên về nghề nghiệp.

Nhiễm nấm xuất hiện do hít phải nấm từ đất, từ các thực vật thối rữa hoặc từ gỗ mục nát. Một vài trường hợp nhiễm nấm lẻ tẻ xảy ra trong khi làm vườn gần dọc theo mương nước trong vùng khai thác gỗ ẩm ướt. Bệnh không lây truyền từ người sang người. Nhiễm nấm phổi tiên phát có thể tự khỏi hoặc trở thành mạn tính. Ở các trường hợp mạn tính có thể lan sang các chỗ khác của phổi, hình thành hang hoặc đi vào phế quản. Nhiễm trùng do nấm thường theo đường máu lan tới da, tổ chức dưới da, xương, tuyến tiền liệt, mào tinh hoàn hoặc niêm mạc mũi, miệng họng cho dù các tổn thương ở phổi, có tự khỏi hay không. Ít gặp trường hợp nấm lan tới não, màng não, gan các hạch và lách. Sự lan tỏa có thể không rõ rệt trong hàng tuần, hoặc hàng năm sau khi xuất hiện tổn thương ở phổi. Sự tiến triển của bệnh ít khi được xem như do bệnh kèm theo hoặc do điều trị các thuốc ức chế miễn dịch. Tham gia qúa trình đáp ứng tổn thương bao gồm các tế bào lympho, tế bào khổng lồ, tế bào trung tính. Sự tăng sinh các tế bào giả biểu mô có thể ồ ạt dẫn đến chẩn đoán nhầm với ung thế tế bào biểu mô.

BỆNH CẢNH LÂM SÀNG. Một số ít bệnh nhân bị viêm phổi cấp tính, tự hạn chế. Các triệu chứng như sốt, ho có đờm, đau cơ, mệt mỏi thường tự khỏi trong vòng một tháng. Hình ảnh thâm nhiễm phổi giảm chậm vì B. dermatitidis đào thải qua đờm. Đa số các bệnh nhân bị bệnh nấm blastomyces khởi phát bệnh rất chậm với diễn biến bệnh tiến triển trường diễn. Các triệu chứng hay gặp là sốt, ho, sút cân, mệt nhọc, tổn thương trên da và đau ngực. Tổn thương trên da thuận lợi ở những nơi hở và lan rộng trong vài tuần từ một nốt mụn đến tổn thương có ranh giới rõ rệt, phong nước, đóng vảy hoặc loét. Sưng hạch tại chỗ và đau không đáng kể. Tổn thương rộng, mạn tính có thể thành sẹo và bị rúm lại. Tổn thương ở niêm mạc giống như ung thư tế bào biểu mô. Hai phần ba các ca có tổn thương trên phim phổi dưới dạng một hoặc nhiều đám thâm nhiễm phổi hoặc dạng nốt. Hiện tượng calci hóa, hạch rốn phổi da đậm và tràn dịch màng phổi hiếm gặp hơn. Tổn thương kiểu loãng tủy xương xuất hiện ở hầu hết các xương và tồn tại như áp xe lạnh hoặc viêm xoang đã chọc hút. Sự lan sang các khớp bên cạnh gây sưng, đau và cử động khó khăn. Tổn thương tiền liệt tuyến và mào tinh hoàn về lâm sàng giống như lao các bộ phận này.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán bệnh nhờ phát hiện nấm khi cấy đờm, mủ, hoặc nước tiểu. Những người có kinh nghiệm có thể chẩn đoán trên lam ướt hoặc bệnh phẩm từ tổ chức học. Có thể thấy nấm trên lam tế bào từ đờm nhưng rất dễ nhầm.

ĐIỀU TRỊ. Một số ít bệnh nhân đến khám do tổn thương ở phổi thoáng qua nhưng không có các chỉ điểm để phân biệt những bệnh nhân này với những bệnh nhân có bệnh sẽ tiến triển khu trú hoặc lan tỏa. Do vậy tất cả các bệnh nhân đều phải điều trị. Amphotericin B là thuốc được lựa chọn cho những bệnh nhân có bệnh tiến triển nhanh, diễn biến nặng hoặc viêm màng não. Tổn thương ở da và ở phổi không tạo thành hang phải được điều trị trong 8 đến 10 tuần. Liều cho người lớn là 2g. Tổn thương phổi dạng hang hoặc nhiễm nấm phổi và da phải điều trị trong 10 đến 12 tuần với 2,5 g hoặc hơn. Ketoconazol có tác dụng đối với bệnh nhân bị bệnh nấm blastomyces tiến triển chậm không có tổn thương màng não, ở mức trung bình và nhẹ và những

https://tieulun.hopto.org

bệnh nhân uống thuốc tốt. Liều dùng ban đầu đối với người lớn là 400 mg mỗi ngày, sau một tháng tăng lên 600 đến 800 mg mỗi ngày, nếu sự hồi phục kém. Itraconazol với liều 200 mg uống một hoặc 2 lần trong ngày là thuốc điều trị ban đầu rất hiệu qủa. Điều trị phải duy trì trong 6 đến 12 tháng. Ở những bệnh nhân được điều trị, tỷ lệ tử vong xấp xỉ 15% hoặc ít hơn.

92. BỆNH NẤM CRYPTOCOCCUS

CĂN NGUYÊN. Bệnh do một loại nấm men *Cryptococcus neoformans. Cryptococcus neoformans* sinh sản nhờ chồi và tạo thành vòng tròn, tế bào kiểu men có đường kính 4 đến 6μm. Trong vật chủ và trên một vài môi trường nuôi cấy mỗi tế bào có một vỏ polysaccharide lớn bao bọc. Ở nhiệt độ từ 20 đến 37°C trên môi trường Sabouraud và các môi trường khác nấm phát triển thành những khuẩn lạc trắng phẳng mịn. Một vài môi trường có chứa cycloheximid đối với dạng nhẫn ức chế nấm phát triển. Nhận dạng nấm dựa vào hình dạng, soi kính hiển vi, các test hóa sinh và sự phát triển của chúng ở nhiệt độ 37{o}C. Nấm có 4 typ huyết thanh theo vỏ, ký hiệu là A, B, C, và D. Còn có hai typ cấu trúc. Sự đồng cấy các typ đối kháng nhau gây nên tình trạng nhầm lẫn của Filobasidiella neoformans với typ huyết thanh A hoặc D và Filobasidiella bacillispora với typ huyết thanh B hoặc C.

Bụi lông chim vẹt hay chứa các typ A hoặc D của *Cryptococcus neoformans*. Các typ B và C hiếm gặp trong thiên nhiên, trừ cây Eucalytus camaldulensis ở Úc khi nở hoa. Sự truyền bệnh cho người từ thiên nhiên hoặc từ bệnh nhân khác chưa được thông báo, trừ khi ghép các phủ tạng bị nhiễm bệnh như thận, giác mạc và các bộ phận khác. Mới đây hơn một nửa các trường hợp bị nhiễm ở Mỹ là bệnh nhân AIDS. Bệnh là biến chứng nặng của nhiễm HIV giai đoạn muộn khi số tế bào CD_4 dưới 200 trên một microlit. Trong số những bệnh nhân bị bệnh nấm cryptococcus mà không nhiễm HIV, hơn một nửa các ca là bị thiếu hụt miễn dịch. Điều trị corticoid nhưng không có biểu hiện hạ bạch cầu, trung tính hoặc thiếu hụt immunoglolrelin là bẩm tố cho sự nhiễm nấm cryptococcus. Tỷ lệ mắc giữa nam và nữ ở những người không bị AIDS là 2:1. Hiếm khi gặp bệnh nhân trước tuổi dậy thì.

CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ SINH BỆNH HỌC. Nhiễm trùng được cho là do hít phải nấm vào phổi. Nhiễm nấm phổi có xu hướng tự khỏi và hầu hết không có triệu chứng. Sự lan tỏa của cryptococcus truyền theo máu tới não gây nên tổn thương từng nhóm do chất xám dưới vỏ quanh mạch hạch đáy và các vùng khác của hệ thống thần kinh trung ương. Đáp ứng tổn thương quanh các ổ này thường thiếu. Đa số các ca mạn tính có biểu hiện viêm màng nhện nền. Tổn thương ở phổi là dạng tổn thương u hạt rầm rộ. Thể bệnh ở trong tổ chức dễ nhận biết nhất khi nhuộm methenamin bạc hoặc acid Schiff theo chu kỳ.

BỆNH CẢNH LÂM SÀNG. Đa số các bệnh nhân có biểu hiện *viêm não-màng não* ở thời điểm được chẩn đoán. Thể này của bệnh nếu không được điều trị thích hợp chắc chắn sẽ tử vong và có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong vòng 2 tuần đến vài năm sau khi có triệu chứng. Các triệu chứng sớm như đau đầu, buồn nôn, nôn, dáng đi loạng choạng, sa sút trí tuệ, dễ cáu bẳn, lú lẫn và loạn màu. Sốt và cứng gáy thường nhẹ hoặc không có. Ở 1/3 bệnh nhân có phù gai thị ở thời điểm chẩn đoán. Ở 1/4 bệnh nhân có liệt các dây thần kinh sọ não, điển hình là bị một bên. Các biểu hiện khác hiếm gặp hơn. Với sự tiến triển của bệnh, bệnh nhân hôn mê sâu dần và xuất hiện triệu chứng tăng áp lực nội sọ. Kết qủa giải phẫu bệnh thường thấy có phù não trong đa số các ca cấp tính hoặc não úng tủy trong đa số các ca mạn tính.

Bệnh nấm Cryptococcus thể phổi: Ở 40% bệnh nhân có đau ngực và 20% bệnh nhân có ho. Trên phim X quang có một hoặc nhiều chỗ thâm nhiễm đậm, mà chúng thường tự giới hạn tốt. Ít gặp dạng hang, tràn dịch màng phổi và sưng hạch, rốn phổi. Không thấy có hiện tượng calci hóa, ít gặp các tổn thương dạng xơ.

Tổn thương trên da gặp ở 10% bệnh nhân và đa số các bệnh nhân có tổn thương da bị nhiễm thể lan tỏa. Xuất hiện một hoặc một vài tổn thương dạng sẩn nhỏ, lan rộng rất chậm, và có xu hướng mềm ở giữa sau đó bị loét. Ở 4% các bệnh nhân có tổn

https://tieulun.hopto.org

thương trong tủy xương và thường tồn tại ổ áp xe lạnh. Các biểu hiện lâm sàng hiếm gặp hơn là viêm tiền liệt tuyến viêm nội nhãn, viêm gan, viêm màng ngoài tim viêm nội tâm mạc và áp xe thận.

CHẨN ĐOÁN. Những bệnh nhân bị AIDS và có nguy cơ nhiễm HIV khi có sốt và đau đầu thì phải nghĩ đến khả năng bị bệnh nấm cryptococcus, bệnh do toxoplasma và u hệ thần kinh trung ương (lymphoma). Sự xuất hiện các tổn thương khu trú trên hình ảnh cộng hưởng từ trường (MRI) là thường có trong bệnh do nấm cryptococcus. Ở bệnh nhân AIDS viêm màng não do *C.neoformans* biểu hiện tương tự như viêm màng não do M. tuberculosis, *Histoplasma capsulatum*, Coccidioides immitis hoặc ung thư di căn não. Chọc dịch não tủy là xét nghiệm cần thiết nhất. Khi nhuộm soi cặn dịch não tủy đã ly tâm thấy ở một nửa số bệnh nhân có nấm trong vỏ mạc dù có thể gây nhầm lẫn. Ở những bệnh nhân không bị AIDS, một nửa các ca có hiện tượng giảm đường trong dịch não tủy còn protein thường tăng và hiện tượng tăng bạch cầu lympho gặp thường xuyên. Biến đổi dịch não tủy ít được thông báo ở các bệnh nhân bị AIDS mặc dù nhuộm soi lam kính rất hay gặp kết qủa dương tính. Khoảng 90% các bệnh nhân bị viêm não-màng não do cryptococcus, kể cả những trường hợp có kết qủa soi lam dương tính thường phát hiện được kháng nguyên vỏ trong dịch não tủy hoặc trong huyết thanh nhờ phương pháp ngưng kết hạt latex. Đôi khi xuất hiện kết qủa dương tính giả và phải cấy để xác định chẩn đoán. Những bệnh nhân bị viêm não - màng não thường phát hiện được C.neoformans trong nước tiểu. Ở 10 đến 30% bệnh nhân, đặc biết rất hay gặp ở bệnh nhân bị AIDS, có hiện tượng vãng nấm máu.

Bệnh thể phổi có triệu chứng và hình ảnh trên phim X quang hệt như ung thư. Chỉ khoảng 10% trường hợp cấy đờm dương tính, và chỉ 1/3 trường hợp có thử nghiệm kháng nguyên dương tính. Đôi khi *C.neoformans* xuất hiện cùng với một hoặc nhiều chủng vi khuẩn trong bệnh phẩm từ đờm như ký sinh trong khí quản. Để chẩn đoán bệnh do nấm cryptococcus thể phổi thường phải làm sinh thiết. Bệnh ở da do cryptococcus có thể nhầm lẫn với trứng cá bọc, ung thư tế bào đáy hoặc với bệnh sarcoids. Ở những bệnh nhân bị AIDS, tổn thương trên da có thể nhiều và nhầm lẫn với u mềm. Sinh thiết phát hiện được mảnh nấm cryptococcus. Tổn thương xương do cryptococcus giống như tổn thương do lao.

ĐIỀU TRỊ. Bệnh nhân bị AIDS và bệnh nấm cryptococcus được bắt đầu điều trị bằng Amphotericin B tiêm tĩnh mạch kết hợp với flucytosin hoặc không và sau đó thay bằng fluconazol. Trong lúc bệnh đang tiến triển, fluconazol được dùng 400 mg một lần trong ngày. Sau khi đã kiểm soát được bệnh, fluconazol được dùng với liều 200 mg một lần trong ngày và kéo dài. Hiện nay itraconazol được sử dụng để điều trị trước khi dùng fluconazol.

Ở những bệnh nhân không bị AIDS, có thể điều trị bằng Amphotericin B đơn thuần hoặc phối hợp với flucytosin. Amphotericin B được dùng 0,5 - 0,6mg/kg một ngày nếu dùng đơn thuần hoặc 0,3 mg/kg một ngày khi phối hợp với thuốc khác. Với các phác đồ khác, có thể dùng liều gấp đôi trong những ngày đầu. Flucytosin được cho với liều ban đầu 37,5μg/kg mỗi 6 giờ đối với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Mặc dù có thể dựa vào được giải đồ để điều chỉnh liều flucytosin đối với những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, song phải thường xuyên kiểm tra nồng độ huyết thanh và hiện nay hàm lượng trong huyết thanh 50 - 100μg/ml là tốt nhất để đề phòng nhiễm độc. Qúa trình điều trị phải dựa trên kết qủa chọc dò dịch não tủy. Phải làm hàng tuần cho đến khi cấy có kết qủa. Điều trị trong 6 tuần là thích hợp đối với những bệnh nhân có kết qủa ấm tính khi cấy 2 - 4 ml dịch não tủy trong 4 tuần liền, tới khi đường trong dịch não tủy trở về bình thường. Khoảng 50 - 70% những bệnh nhân không bị AIDS được chữa khỏi.

Não úng thủy có thể là biến chứng sớm hoặc muộn của bệnh viêm não - màng não do cryptococcus. Mù, sa sút trí tuệ và thay đổi nhân cách là các biến chứng khác. Những tổn thương ngoài hệ thần kinh do bệnh nấm cryptococcus thường phải được điều trị bằng Amphotericin B đường tĩnh mạch, có kết hợp hoặc không kết hợp với flucytosin, khám xét hoặc cắt bỏ tổn thương có thể cần thiết cho một vài bệnh nhân mà trước đó hoàn toàn khỏe mạnh, cho những người có một ổ duy nhất trong phổi, da, hoặc xương, và cho những người không có nấm trong dịch não tủy, nước tiểu và máu.

https://tieulun.hopto.org

93. BỆNH NẤM CANDIDA

CĂN NGUYÊN. *Candida albican* là loại nấm chủ yếu gây bệnh nấm candia, nhưng *C.tropicalis, C.parasilosis, C.guilliermondii, C,glabrata, C.krusei* và một số chủng khác có thể gây bệnh nấm candida sâu và thậm chí còn gây tử vong. Đặc biệt nhận thấy *C.parasilosis* có khả năng gây viêm nội tâm mạc. *C.tropicalis* chiếm khoảng 1/3 các ca có nhiễm nấm sâu ở những bệnh nhân có bạch cầu hạ. Tất cả các chủng Candida gây bệnh ở người đều được coi là thường trú ở người đặc biệt trong miệng, phân, và âm đạo. Các chủng này phát triển rất nhanh trên môi trường đơn giản ở nhiệt độ 25° đến 37°C dưới dạng tế bào hình chồi, hình bầu dục. Ở môi trường đặc biệt chúng hình thành cấu trúc nhánh dài gọi là giả sợi nấm. *C.glabrata* còn gọi là *Torulopsis grablata* khác với các loại khác trong bộ là không hình thành sợi nấm thật sự cũng như giả sợi nấm trong điều kiện in vitro cũng như trong các tổ chức bị tổn thương. C.albican có thể phân lập một cách có cơ sở nhờ khả năng của chúng tạo nên hình ống trong huyết thanh hoặc nhờ sự hình thành các bào tử lớn có thành dày gọi là *chlamydospores*. Sự phân lập cuối cùng tất cả các chủng đòi hỏi phải có các thử nghiệm sinh hóa.

CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ SINH BỆNH HỌC. Các yếu tố tại chỗ cũng như toàn thân có thể làm cho nấm candida xâm nhập vào tổ chức. Sự xây sước da trường diễn là tiền đề cho sự nhiễm nấm candida da như trong bệnh sẩn ngứa do tã lót của trẻ em, do các nếp da ở những người béo.

Lứa tuổi rất quan trọng vì nấm candida phát triển ở trẻ sơ sinh thường dẫn đến nấm miệng (tưa). Phụ nữ có thai trong 3 tháng cuối là điều kiện cho nấm âm đạo phát triển. Những bệnh nhân bị đái tháo đường, bị bệnh máu ác tính, hoặc những người sử dụng kháng sinh phổ rộng, hormon tuyến thượng thận liều cao đặc biệt nhậy cảm đối với bệnh nấm. Trong nhiễm HIV nấm candida thường xuất hiện bất cứ lúc nào. Vì số lượng tế bào CD_4 giảm nên nấm thực quản cũng gặp thường xuyên các vết xây sước trên da và niêm mạc có thể dẫn đến nhiễm nấm ở các tổ chức nằm sâu hơn. Ví dụ như thủng đường tiêu hóa do chấn thương phẫu thuật hoặc loét, đặt ống nuôi dưỡng đường tĩnh mạch, lọc màng bụng, đặt ống thông nước tiểu, bị bỏng nặng và tiêm chích ma túy. Ở nhiều bệnh viện, vãng nấm huyết là nguyên nhân hay gặp nhất, chiếm vị trí thứ sáu trong nhiễm trùng huyết do đặt ống thông tĩnh mạch

Các chủng *Candida*, trừ *C.glabrata* xuất hiện trong các tổ chức ở dạng nấm men. Chỉ có thể gặp một dạng ở mỗi tổn thương đơn thuần. Đối với C.glabrata chỉ xuất hiện các tế bào nấm men. Tổn thương các nội quan đặc trưng bởi hoại tử và đáp ứng tế bào đa nhân trung tính. Các tế bào đa nhân trung tính tiêu diệt tế bào nấm men và làm tổn thương các đốt của giả sợi nấm trong điều kiện in vitro, và cho rằng nấm candida nội quan có giảm bạch cầu là do vai trò chủ yếu của tế bào đa nhân trung tính trong cơ thể người bảo vệ chống lại loại nấm này. Tổn thương nội quan hay gặp ở thận, não, lách, tim, mắt và gan.

BỆNH CẢNH LÂM SÀNG. Tưa miệng biểu hiện lẻ tẻ hoặc kết lại với nhau thành từng màng trắng ở niêm mạc miệng và họng, đặc biệt là ở miệng và lưỡi. Các tổn thương này thường không đau, tuy nhiên ở khóe miệng bị nứt có thể đau. *Nhiễm nấm candida trên da* biểu hiện dưới dạng đám ở các nếp gấp, kẽ móng tay, viêm bao quy đầu hoặc ngứa ở hậu môn. Nấm ở vùng quanh hậu môn và bìu thường kèm theo với các lỗ dò từ các tổ chức bên trong. *Nấm da-niêm mạc mạn tính* hay *nấm dạng hạt* biểu hiện rất đặc trưng dưới dạng các tổn thương biểu bì quá sản giới hạn trên da, móng thoái hóa dễ gẫy, rụng tóc từng phần ở vùng da đầu và tưa ở miệng và âm đạo. Nhiễm nấm lan tỏa rất ít gặp nhưng làm cho biến dạng ở mặt và tay có thể rất nặng những dấu hiệu khác có thể là viêm lớp biểu bì loạn sản và giảm chức năng các tuyến giáp, tuyến thượng thận và tuyến cận giáp, ở một vài bệnh nhân có sự thiếu hụt chức năng của tế bào T. Nhiễm nấm âm hộ-âm đạo gây xuất tiết và ngứa, đôi khi đau khi tiểu tiện. Khám thấy có tổn thương niêm mạc, dịch tiết nhiều, thường có các đám quánh màu trắng. Có thể xuất hiện một hoặc nhiều các vết loét nhỏ do candida gây nên trong thực quản và đường tiêu hóa. Tổn thương thực quản thường ở 1/3 dưới, có thể gây khó nuốt và đau sau ngực. Các tổn thương khác có xu hướng không có triệu chứng nhưng phải chú ý đặc biệt ở những bệnh nhân có bệnh máu vì đó là đường

https://tieulun.hopto.org

vào để nấm lan tỏa. Đối với đường tiết niệu tổn thương hay gặp nhất là áp xe thận do nấm đưa đến từ máu, có thể gây nên tình trạng nhiễm nitơ máu hoặc nhiễm nấm bàng quang. Nấm bàng quang thường tiến triển sau thông đái hoặc can thiệp ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc sau khi dùng kháng sinh phổ rộng. Những tổn thương này thường không có triệu chứng và lành tính. Hiếm khi nhiễm trùng lan ngược lên từ bể thận dẫn đến hoại tử ống thận. *Nhiễm trùng nấm candida lan tỏa do đường máu* biểu hiện bằng sốt và nhiễm độc nhưng rất ít biểu hiện khu trú có thể xuất hiện một hoặc nhiều ổ áp xe võng mạc, có xu hướng lan chậm vào dịch kính. Bệnh nhân có thể cảm thấy đau trong hố mắt, nhìn mờ, ám điểm hoặc hiện tượng ruồi bay. Hầu hết nhiễm nấm cadida phổi thường lan theo đường máu và khi có các ổ áp xe đủ gây thâm nhiễm lan tỏa mới có thể thấy trên phim X quang. Viêm nội tâm mạc hoặc van nhân tạo do nấm cũng biểu hiện tương tự như viêm do vi khuẩn. Viêm màng não và viêm khớp mạn tính do candida có thể xuất hiện, từ đó lan tỏa ra hoặc cố định trên các khớp giả, trong các trường hợp viêm khớp hoặc nhiễm trùng chỗ nối tắt dạ dày-phúc mạc. Hiếm gặp hơn là các biểu hiện khu trú như viêm tủy xương, các tổn thương phỏng mủ trên da, viêm cơ và áp xe não.

CHẨN ĐOÁN. Phát hiện giả sợi nấm trên kính phết ướt và khẳng định bằng nuôi cấy là phương pháp được lựa chọn để chẩn đoán nhiễm nấm bề mặt. Bệnh phẩm để làm kính phết có thể từ da, móng, niêm mạc miệng và âm đạo. Nếu chỉ có cấy không thì không có giá trị chẩn đoán, tuy nhiên, phát hiện ra các chủng *candida* từ nhiều tổ chức bề mặt ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch có thể chứng tỏ đã bị nhiễm nấm sâu.

Có thể chẩn đoán các tổn thương sâu do Candida nhờ xét nghiệm mô học từ các bệnh phẩm sinh thiết hoặc cấy dịch não tủy, cấy máu, dịch khớp và bệnh phẩm ngoại khoa. Cấy máu có giá trị trong viêm nội tâm mạc do candida và trong nhiễm trùng huyết do đặt ống thông nhưng đối với các thể lan tỏa khác thì rất ít khi dương tính. Chẩn đoán huyết thanh học đối với kháng thể hoặc kháng nguyên đều không có giá trị.

ĐIỀU TRỊ.Nấm da do candida ở những chỗ da mềm đáp ứng với các biện pháp làm giảm độ ẩm và cọ xát, kết hợp bôi tại chỗ các chất chống nấm Nystatin dạng bột hoặc kem kèm ciclopiros hoặc azole bôi rất công hiệu. Clotrimozol, miconazol, econazol, ketoconazol, sulconazol và oxidazol được sử dụng ở dạng kem hoặc dung dịch để bôi, rửa. Nấm candida âm hộ-âm đạo đáp ứng với azole tốt hơn là nystatin dạng viên đạn. Có một sự khác biệt nhỏ trong hiệu qủa giữa miconazol, clotrimazol, tioconazol, butoconazol và terconazol dạng dùng cho âm đạo. Điều trị toàn thân đối với viêm âm hộ-âm đạo do candida bằng ketoconazol hoặc fluconazol thuận tiện hơn nhiều so với điều trị tại chỗ, nhưng khả năng có tác dụng phụ lại cao hơn clotrimazol dạng viên, dùng 5 lần/ngày hiệu qủa hơn so với nystatin dạng dung dịch trong điều trị nấm candida thực quản. Trong bệnh nấm candida thực quản dùng ketoconazol 200-400mg một ngày rất có hiệu qủa, tuy nhiên nhiều bệnh nhân hấp thu thuốc kém do dùng thuốc đối kháng cảm thụ H_2 hoặc bị AIDS. Ở những bệnh nhân AIDS, dùng fluconazol 100-200mg/ngày có công hiệu nhất và dùng azole đường uống trong nấm thực quản. Khi có các dấu hiệu tổn thương thực quản, có thể rất tốt nếu dùng Amphotericin B 0,3mg/kg/ngày trong 5 đến 10 ngày. Nấm bàng quang đáp ứng tốt với rửa bàng quang bằng amphotericin B 50mg/ml trong 5 ngày. Nếu không đặt ống thông bàng quang, có thể sử dụng fluconazole uống để diệt nấm. Đối với các dạng nấm nông bệnh sẽ giảm sau khi điều trị có kết qủa trừ khi có những yếu tố kèm theo làm giảm tác dụng thuốc.

Trong thể nấm lan tỏa, chọn dùng Amphotericin B tiêm tĩnh mạch, liều thường dùng 0,4-0,5mg/kg mỗi ngày hoặc liều gấp đôi trong những ngày đầu trong vài tuần. Ở những bệnh nhân không có chống chỉ định dùng flucytosine, có thể dùng thuốc này với liều 100 đến 150mg/kg/ngày, kết hợp với amphotericin B 0,3mg/kg/ngày, rất có tác dụng trong những ngày đầu. Trong bệnh nấm da niêm mạc mạn tính, có thể chọn ketoconazole với liều cho người lớn 200mg/ngày.

Nấm phân lập được từ cấy máu rất có ý nghĩa. Hiếm khi có kết qủa dương tính giả. Tất cả các bệnh nhân có kết qủa cấy máu dương tính với nấm đều phải điều trị amphoteruin B tĩnh mạch để chống nhiễm trùng cấp tính và phòng biến chứng sau này. Những

https://tieulun.hopto.org

bệnh nhân không có hạ bạch cầu, mà có viêm nội tâm mạc hoặc các ổ sâu thì phải điều trị trong 2 tuần. Xét nghiệm soi đáy mắt qua đồng tử không có giá trị phát hiện viêm trong nhãn cầu trước khi bị mất thị giác. Qúa trình nhiễm do đặt ống thông tĩnh mạch đòi hỏi được điều trị tích cực. Nếu ống thông là nguyên nhân gây viêm tĩnh mạch của những tĩnh mạch nông thì phải cắt bỏ những đoạn bị viêm.

Nghiên cứu các trường hợp được ghép tủy xương và điều trị dự phòng bằng fluconazole 400mg mỗi ngày thì thấy đã giảm được số ca bị nhiễm candida sâu. Fluconazole còn được sử dụng để điều trị những trường hợp nhiễm nấm candida lan tỏa mạn tính ("gan lách to") khi amphotericin chỉ được dùng đến khi bệnh nhân có biểu hiện hạ bạch cầu. So sánh fluconazole với dùng amphotericin B tĩnh mạch ở những bệnh nhân bị nhiễm nấm do đặt ống thông hiện đang được tiến hành.*C.krusei* tỏ ra kháng với fluconazole .

94. BỆNH NẤM ASPERGILLUS

CĂN NGUYÊN. Nấm *Aspergillus fumigatus* là tác nhân gây bệnh chủ yếu thường gặp song *A.flavus, A.niger* và một vài chủng khác cũng có thể gây bệnh. Aspergillus là loại nấm mốc có sợi có vách ngăn với đường kính khoảng từ 2 đến 4μm. Nấm được nhận biết bởi hình dạng bên ngoài trên nuôi cấy và soi kính hiển vi.

BỆNH SINH VÀ BỆNH HỌC. Tất cả các chủng thường gặp của *Aspergillus* gây bệnh cho người đều có ở khắp nơi trong môi trường, chúng mọc trên những lá cây rụng, các loại hạt dự trữ, đống phân, cỏ khô và các loại thực vật thải bỏ làm phân. Rất hay hít phải bào tử nấm Aspergillus nhưng bị bệnh lại rất hiếm gặp. Nấm xâm nhập vào mô phổi chủ yếu liên quan với những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch. Khoảng 90% sẽ có hai trong ba tình trạng sau: dưới 500 bạch cầu hạt trên một microlit máu ngoại vi, dùng liều trên bình thường các thuốc corticosteroid thượng thận và có tiền sử dùng thuốc độc tế bào như azathoprine. Bệnh nấm aspergillus xâm nhập là một biến chứng của nhiễm HIV, thường kèm giảm bạch cầu trung tính và mất tế bào CD_4. Nhiễm trùng có đặc điểm là sợi nấm xâm nhập vào mạch máu, bệnh huyết khối, hoại tử và nhồi máu xuất huyết. Bệnh u hạt mạn tính ở trẻ em cũng đi trước bệnh nấm aspergillus xâm nhập ở phổi, nhưng ở đây đáp ứng viêm là dạng hạt và xâm nhập vào mạch máu là hiếm gặp.

Khi hít phải lượng lớn bào tử nấm Aspergillus thì người bình thường có thể bị viêm mô phổi cấp tính lan tỏa tự khỏi. Các u hạt dạng biểu mô với các tế bào khổng lồ và những vùng trung tâm có mủ chứa sợi nấm. Bệnh tự khỏi cần phải vài tuần, đó là tiến triển thông thường.

Nấm Aspergillus có thể mọc ở cây phế quản đã bị tổn thương, các nang phổi hoặc các khoang của người bệnh đã có bệnh ở phổi. Các hạt cầu hay sợi nấm trong nang hay trong khoang có thể có đường kính tới vài centimet và có thể thấy trên phim X quang lồng ngực. Không xảy ra sự xâm nhập mô. Thuật ngữ bệnh nấm aspergillus phế quản dị ứng đánh dấu tình trạng của người bệnh trước đó đã bị hen, họ bị tăng bạch cầu ưa acid, có kháng thể IgE với nấm Aspergillus và có những đám thâm nhiễm phổi từ các chồi của phế quản.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. *Bệnh nấm aspergillus phổi nội phế quản* thể hiện bằng ho mạn tính xuất tiết và thường có ho ra máu ở bệnh nhân có bệnh phổi mạn tính trước đó như lao, bệnh sarcoid, giãn phế quản hoặc bệnh nấm histoplasma. *Khối nấm aspergillus* giống như hình khối cầu chứa sợi nấm ở bên trong nang hoặc khoang ở phổi, thường ở thùy trên. Nấm aspergillus có thể lan từ các khoang bên trong hoặc từ các vị trí nội khí quản lan tới màng phổi trong diễn biến áp xe phổi do vi khuẩn hoặc trong qúa trình phẫu thuật.

Bệnh nấm aspergillus xâm nhập ở những người bị ức chế miễn dịch biểu hiện dưới dạng viêm phổi cấp và có xu hướng tạo hang. Nhiễm trùng tiến triển lan theo cả đường máu lẫn lan rộng sang mô lân cận của phổi và các cấu trúc lây nhiễm khác. Đôi khi nhiễm trùng ở vật chủ bị ức chế miễn dịch có cửa vào là xoang cạnh mũi, đường tiêu hóa, da hoặc màn hầu.

Viêm xoang do nấm aspergillus ở bệnh nhân ức chế miễn dịch có thể dưới hai dạng. Có thể hình thành khối sợi nấm trong xoang cạnh mũi làm tắc mạn tính

https://tieulun.hopto.org

mà không xâm nhập vào mô. Hiếm hơn là bị viêm dạng hạt xơ hóa mạn tính có các sợi nấm aspergillus bên trong mô, có thể lành tính trong phạm vi xoang và lan chậm sang hố mắt và não.

Nấm aspergillus tăng trưởng trên ráy tai và chất mùn bên trong ống tai ngoài và được gọi là *bệnh nấm tai*. Chấn thương giác mạc có thể gây viêm giác mạc do aspergillus. Viêm nội nhãn diễn ra sau khi aspergillus xâm nhập vào nhãn cầu do chấn thương hoặc trong khi phẫu thuật. Aspergillus có thể gây nhiễm các bộ phận giả trong tim hoặc trong mạch máu.

CHẨN ĐOÁN. Phân lập được nhiều lần nấm aspergillus từ đờm hoặc có các sợi nấm trong đờm hay trong chất rửa phế quản chứng tỏ có khuẩn lạc hoặc nhiễm nấm nội phế quản. Dù chỉ một lần phân lập được nấm aspergillus trong đờm của bệnh nhân viêm phổi có giảm bạch cầu trung tính, đặc biệt ở trẻ em hoặc người không hút thuốc lá, đủ để nghĩ đến chẩn đoán bệnh nấm aspergillus xâm nhập. Khối nấm trong phổi thường được phát hiện bằng chụp X quang lồng ngực. Kháng thể IgG kháng lại kháng nguyên Aspergillus thấy có trong huyết thanh của nhiều bệnh nhân có khuẩn lạc nấm và của những bệnh nhân phát hiện được có khối nấm.

Thường cần làm sinh thiết để chẩn đoán bệnh nấm aspergillus xâm nhập ở phổi, xoang cạnh mũi hoặc ở các vị trí phát tán. Cấy máu hiếm khi dương tính, thậm chí cả ở bệnh nhân bị nhiễm nấm ở các van tim nhân tạo. Các sợi nấm aspergillus có thể phân biệt sơ bộ bằng xét nghiệm mô học nhưng vẫn cần phải cấy để xác định chính xác chủng loại nấm.

ĐIỀU TRỊ. Bệnh nhân bị ho ra máu nặng do có khối nấm trong phổi có thể cần phẫu thuật cắt thùy phổi. Chức năng phổi kém ở phần còn lại của phổi và bị dính màng phổi quanh vùng tổn thương có thể cần cắt bỏ phổi. Hóa liệu pháp toàn thân không có giá trị trong bệnh nấm aspergillus nội phế quản hoặc trong khoang.

Dùng amphotericin B tĩnh mạch có kết qủa thời kỳ nghỉ hoặc cấp tính của bệnh nấm aspergillus xâm nhập nếu miễn dịch chưa bị ức chế nặng. Kết hợp flucytosine với amphotericin B có thể có hiệu qủa đối với bệnh nhân bị bệnh nấm aspergillus xâm nhập không bị giảm bạch cầu trung tính. Itraconazole, 200mg ngày hai lần, có thể tốt cho một số bệnh nhân bị ức chế miễn dịch ít hơn với tiến triển không đau hoặc tiến triển chậm.

95. BỆNH NẤM MUCOR

CĂN NGUYÊN. Chủ yếu hay gặp là các chủng *Rhizopus, Rhizomucor* và *Cunninghamella* nhưng các chủng *Apophysomyces, Seksenaea, Mucor* và *Absidia* đôi khi cũng gây bệnh nấm. Các nấm mốc này có sợi nấm hiếm khi có vách ngăn, sợi nấm rộng bản với đường kính không ổn định, thay đổi từ 6 đến 50μm. Không hiểu vì sao nấm rất khó mọc từ mô nhiễm khuẩn. Nhưng nếu đã mọc thì lại rất nhanh và rộng trên mọi môi trường ở nhiệt độ bình thường trong phòng. Phân biệt nấm dựa vào hình dạng mốc đại thể và trên vi thể.

Bệnh nấm đối xứng (zygomycosis) là thuật ngữ bao gồm cả bệnh nấm mucor và bệnh nấm khoang. Loại thứ hai này là một loại nhiễm trùng nhiệt đới của mô dưới da hoặc xoang cạnh mũi do các chủng *Basidiobolus* hay *Conidiobolus* gây nên.

BỆNH SINH VÀ BỆNH HỌC. *Rhizopus* và *Rhizomucor* là các chủng có ở khắp nơi, có trong thực vật thối rữa, phân, rác và thức ăn có nhiều đường. Nhiễm trùng ít gặp và được xác định nhiều ở những bệnh nhân có bệnh nặng trước đó, bệnh nấm mucor bắt đầu từ các xoang cạnh hàm và mũi, xảy ra chủ yếu ở các bệnh nhân bị đái tháo đường giám sát kém. Những bệnh nhân được ghép cơ quan, có bệnh ác tính đường máu hoặc những người được điều trị kéo dài bằng deferoxamin là những người rất dễ bị bệnh nấm mucor ở cả xoang lẫn phổi. Bệnh nấm mucor đường tiêu hóa gặp dưới rất nhiều tình trạng gồm nhiễm urê huyết, suy dinh dưỡng nặng và các bệnh tiêu chảy. Bệnh bị nhiễm tự nhiên, không có sự lây truyền từ người sang người. Trong mọi thể của bệnh, đường xâm nhập của sợi nấm vào máu là đường chủ yếu. Hoại tử do thiếu máu cục bộ và xuất huyết là biểu hiện chủ yếu trong xét nghiệm mô học.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Bệnh nấm mucor bắt đầu từ mũi và xoang cạnh hàm có bệnh cảnh lâm sàng

https://tieulun.hopto.org

rất đặc trưng. Sốt nhẹ, đau và đầy trong xoang, đôi khi có xung huyết hoặc ngạt nhẹ ở mũi, xì mũi có máu sau đó vài ngày thấy sốt tăng và mất chức năng. Khám phát hiện giảm một bên vận động nhãn cầu, phù kết mạc và sa mí. Các vách cuốn mũi bên phía bị bệnh có thể đỏ thẫm hoặc hoại tử. Vùng bị hoại tử nặng nhất, chủ yếu là theo trục giữa, có thể biểu hiện cả ở hầu cứng. Da của vùng má có thể bị viêm.

Nấm xâm nhập vào nhãn cầu hoặc động mạch của mắt dẫn đến mù. Trên phim chụp CT hay cộng hưởng từ có thể thấy một hoặc nhiều xoang bị dày lên. Chụp động mạch cảnh thấy có xâm nhập hoặc tắc các ống cảnh. Hôn mê do nấm xâm nhập trực tiếp vào thùy trán. Các triệu chứng sớm giống của viêm xoang do vi khuẩn. Mờ cảm giác có thể nặng hơn do bị nhiễm toan trong đái tháo đường. Huyết khối các xoang hang có thể bị khi có xâm nhập vào hố mắt. Nếu không được điều trị có thể chết trong vài ngày đến vài tuần.

Bệnh nấm mucor phổi là thể viêm phổi tiến triển nặng có sốt cao và nhiễm độc. Các ổ hoại tử giữa vùng thâm nhiễm có thể tạo hang. Lan truyền đường máu đến các vùng khác của phổi cũng như đến não và các cơ quan khác là thường gặp. Thường khó sống được qua 2 tuần. Xâm nhập đường tiêu hóa biểu hiện dưới dạng một hoặc nhiều vết loét, có xu hướng bị thủng. Lan truyền đường máu có thể bắt nguồn từ đường tiêu hóa, phổi hoặc xoang cạnh mũi. Đôi khi không tìm được cửa vào.

CHẨN ĐOÁN. Các tổn thương ở phổi và các cấu trúc đầu mặt tốt nhất là chẩn đoán bằng sinh thiết và xét nghiệm mô học cần cấy để xác định chẩn đoán. Có thể chẩn đoán nhanh bằng soi tươi các lam kính ướt. Cấy máu và dịch não tủy thường âm tính. Lam kính và cấy đờm có thể dương tính khi tạo hang ở tổn thương phổi.

ĐIỀU TRỊ. Điều chỉnh đái tháo đường và giảm liều các thuốc ức chế miễn dịch sẽ giúp đỡ phần nào cho điều trị bệnh nấm. Cắt bỏ rộng các tổn thương vùng đầu mặt là quan trọng. Có thể cần khoét mắt.Dùng amphotericin B tĩnh mạch có hiệu qủa tốt trong điều trị bệnh nấm mucor vùng sọ - mặt và nên dùng cả trong các thể khác. Liều dùng tối đa dùng cho đến qúa nửa tiến trình bệnh. Có thể tiếp tục dùng thuốc cho đủ liệu trình 10 đến 12 tuần. Kết qủa điều trị tốt trong khoảng một nửa số trường hợp nhiễm trùng ở đầu mặt. Hiếm khi bệnh nhân sống được khi bị bệnh nấm mucor ở phổi, đường tiêu hóa hoặc thể lan tỏa.

96. CÁC BỆNH DO NẤM KHÁC

BỆNH NẤM MÀU. Bệnh nấm dưới da mạn tính này hiếm gặp ở Hoa Kỳ nhưng biểu hiện dưới dạng mụn cóc, tổn thương da loét hoặc đóng vảy, bệnh khởi phát khi gai hay mảnh thực vật đâm vào mô dưới da đưa nấm vào. Nhiễm trùng lan tràn trong nhiều tháng và nhiều năm vào mô lây nhiễm, gây ra ít triệu chứng, biểu hiện dưới dạng đám tròn sẫm màu dày lên ("đồng xu bằng đồng") trong mô có thể đủ để chẩn đoán. Còn chưa có cách điều trị thỏa đáng.

BỆNH NẤM DA. Định nghĩa Bệnh nấm da là một nhiễm trùng do nấm ở da, lông tóc hoặc móng.

Căn nguyên Các chủng *Trichophyton, Microsporum* và *Epidermophyton* đều được gọi là các *nấm da*. Chúng tăng trưởng và tồn lưu ở các cấu trúc sừng của cơ thể. Các loại nấm khác cũng có biểu hiện xâm nhập các cấu trúc sừng như bệnh nấm candida, bệnh vẩy nến, lang ben và bệnh nấm tinea nigra, nhưng các loại đó lại không được gọi là bệnh nấm da.

Bệnh sinh và bệnh học. Các chủng nấm da được gọi là loại gây bệnh ở người, ở động vật hoặc ở đất là tùy thuộc vào chúng thường tồn trữ tự nhiên ở người, ở động vật hay trong đất. Tính lây truyền của các nguồn đó thấp và bùng phát bệnh trong nhóm thường được xác định ở nhóm có trường hợp nhiễm nấm da đầu ở trẻ em. Phát hiện được bệnh nấm da thường phát hiện được khi bị chấn thương nhẹ, ngâm dầm nước và vệ sinh da kém. Nhiễm trùng có vẻ không tạo ra miễn dịch chắc chắn. Thường bị tái nhiễm cùng một chủng loại nấm, đặc biệt các chủng hay gây bệnh ở người. Không hay gặp bệnh nấm da ở da đầu do các yếu tố tự nhiên tại chỗ chứ không phải do người lớn có miễn dịch.

Khi nấm xâm nhập lớp sừng có thể gây phản ứng viêm nhẹ hoặc đặc biệt các thể nấm gây bệnh cho thực vật có thể gây viêm nặng nề. Lớp sừng tróc ra

https://tieulun.hopto.org

sẽ làm tăng phản ứng viêm. Nếu nấm phát triển nhưng không bám lại được do tróc da thì viêm nhiễm có thể góp phần làm hết nhiễm nấm. Ngược lại, nhiễm trùng thường hay dễ phát triển khi dùng thuốc corticosteroid và thuốc độc tế bào vì các thuốc này làm giảm tróc da, các thuốc chống nấm ngăn cản khả năng nấm tăng trưởng giữ lại da sau tróc da.

Biểu hiện lâm sàng Bệnh biến đổi tùy thuộc vị trí nhiễm trùng và chủng loại nấm. Nhiễm nấm bàn chân (chân vận động viên, nấm da bàn chân) biểu hiện bằng lở loét móng chân, tróc da gan bàn chân hoặc mụn nước quanh giường móng và bàn chân. Tổn thương ở kẽ ngón chân có thể gây ngứa hoặc khi bị bội nhiễm vi khuẩn thì có thể gây đau. Nhiễm nấm ở bàn tay ít gặp hơn nhưng cũng tương tự nhiễm nấm ở bàn chân. Bệnh nấm da đầu có đặc điểm là có những vùng rụng tóc và tróc vảy da đầu. Trong thể nhiễm trùng này còn làm gãy chân tóc làm tóc rụng nên còn có tên là nhiễm trùng nội mao. Trong một số thể nhiễm nấm da đầu còn thấy mưng mủ ướt, gọi là *bệnh nấm lông tổ ong*. Bệnh nấm da ở vùng da nhẵn biểu hiện dưới những đám hình tròn với rất nhiều dạng khác nhau. Có thể biểu hiện dưới dạng vảy, mụn nước hoặc mụn mủ. Viêm có thể nhẹ hoặc nặng. Vùng trung tâm có thể viêm tấy ít hơn. Chính vì có viền viêm xung quanh nên bệnh còn có tên *nấm vòng*. Bệnh nấm da vùng da có râu biểu hiện dưới dạng viêm nang lông mụn mủ. Bệnh nấm móng biểu hiện dưới dạng móng biến màu trắng hoặc dày lên, có phấn, giòn dễ vỡ. Tróc móng hoặc rỉ nước quanh móng hoặc giòn vỡ tăng tiết sừng ở bờ móng cũng có thể gặp.

Chẩn đoán Lông tóc biến màu, da đầu biến màu và mảnh vỡ dày sừng có thể đem làm phiến đàn nhúng KOH và cấy. Khi bị tổn thương da tróc vảy, dùng nước nhỏ lên vị trí da tổn thương để giữ cho vảy khỏi bay mất rồi lấy làm xét nghiệm. Cấy rất quan trọng vì có thể phân biệt nấm da với nấm candida và các loại nấm cộng sinh mọc trong mảnh vỡ sừng da.

Điều trị Các vùng tổn thương không có viêm ở trên thân mình, vùng háng, bàn tay và bàn chân đáp ứng tốt với ngày hai lần kem clotrimazole, miconazole, ketoconazole, econazole hay ciclopiroxolamine. Các tổn thương dày sừng ở gan bàn tay và chân đáp ứng chậm với các thuốc này và có thể đỡ bằng bôi thuốc mỡ Whitfield trước đó để làm mỏng lớp sừng. Không nên bôi mỡ này vào kẽ ngón hay vào vùng háng hoặc kẽ mông vì làm ẩm ướt vùng đó sẽ tạo điều kiện cho nhiễm vi khuẩn.

Thể nấm vòng là nặng nhất, thường không đáp ứng với bôi tại chỗ hoặc những thể nấm da ở da đầu, móng và vùng da có râu nên điều trị bằng thuốc dùng toàn thân. Thuốc lựa chọn là griseofulvin. Cả thuốc dạng tiểu tinh thể 500mg hay thuốc dạng siêu tinh thể 375mg đều được dùng một lần trong ngày hoặc chia làm hai lần, uống cùng bữa ăn. Liều dùng gấp đôi đối với thể nhiễm nấm kém nhạy thuốc. cần tiếp tục điều trị cho đến khi hết lớp sừng nhiễm nấm. Có thể cần phải cắt tóc, cắt móng bị nhiễm nấm và cọ rửa kẽ móng. Có thể cần ngâm chân hoặc dùng thuốc chống vi khuẩn khi bị bội nhiễm vi khuẩn. Các biện pháp giữ chân sạch và khô có thể làm giảm bệnh nấm bàn chân. Các trường hợp kháng thuốc griseofulvin có thể đáp ứng với thuốc uống ketoconazole, 200-400mg/ngày.

BỆNH NẤM FUSARIUM. Các chủng nấm fusarium có thể gây nhiễm trùng khu trú hoặc lan tỏa đường máu. Hầu hết bệnh nhân thể lan tỏa đường máu đều có các biểu hiện ác tính hệ tạo máu và giảm bạch cầu trung tính. Bệnh khởi phát đột ngột bằng sốt, đôi khi đau cơ, sau đó có tổn thương da điển hình ở hai phần ba số bệnh nhân. Tổn thương da tương tự viêm da hoại thư, có xu hướng nhiều ổ, tiến triển nhanh về kích thước và thường ở các chi. Không rõ cửa vào của nhiễm trùng. Cấy máu dương tính ở 59% số trường hợp. Amphotericin B là thuốc lựa chọn nhưng bệnh đỡ hay không còn phụ thuộc vào mức độ giảm bạch cầu trung tính.

NHIỄM NẤM MALASSEZIA (BỆNH VẢY PHẤN) *Malasseria furfur* là một phần của vi khuẩn chí bình thường trên da người nhưng nó có thể gây bệnh nấm da màu (bệnh vảy phấn) hoặc gây nhiễm trùng huyết do đặt ống thông. Bệnh nấm da màu biểu hiện dưới dạng các đám dát tăng sắc tố hoặc giảm sắc tố không gây triệu chứng, có bờ rõ rệt, tập trung chủ yếu ở phần thân trên và phần trên cánh tay. Vùng hội tụ các tổn thương có thể phủ một vùng rộng làm khó xác định bờ của chúng. Đôi khi có thể thấy những vảy rất mảnh hoặc viêm nang lông. Soi kính hiển vi những vảy đã ngâm KOH cho thấy các tế

https://tieulun.hopto.org

bào tròn và đài điển hình. Khi soi dưới đèn Wood tổn thương không hiện huỳnh quang hoặc có màu vàng-xanh. Bệnh nấm corinebacterium minutissimum tương tự bệnh nấm da màu nhưng lại có các trực khuẩn gram-âm trên phiến đàn và có huỳnh quang màu đỏ như san hô. Kem azole có hiệu qủa trong điều trị những vùng nhỏ nhiễm nấm da màu nhưng đối với những vùng nhiễm rộng thì thường bôi Shampoo selen (Selsun) trong 10 phút mỗi ngày, sau đó rửa đi. Uống ketoconazole cũng có hiệu qủa. Nhiễm trùng huyết nấm do đặt ống thông gặp ở những bệnh nhân nhận truyền dịch lipit đường tĩnh mạch, đặc biệt là trẻ sơ sinh, cần cấy trong môi trường đặc biệt nấm mới mọc và phải rút bỏ ống thông.

U NẤM Căn nguyên U nấm *actinomyces* có nghĩa là nhiễm nấm actinomyces họ *Nocardia, Nocardiopsis, Streptomyces* và *Actinomadura. U nấm thực* là do nấm thực sự gây nên, thuộc nhiều họ khác nhau. Tác nhân chủ yếu biến đổi theo địa dư.

Bệnh sinh và bệnh học Nấm gây bệnh sống trong đất và lọt qua da, qua một xây xát nhỏ. Vị trí thường bị nhất là bàn chân. Nhiễm nấm tiến triển không ngừng qua nhiều năm, gây hủy hoại xương và cân. Tìm được những hạt nấm ở ổ mủ, bao bọc bởi màng xơ hóa và có đáp ứng viêm tế bào đơn nhân.

Biểu hiện lâm sàng U nấm là một nhiễm trùng mạn tính sinh mủ phát sinh trong mô dưới da và có biểu hiện dưới dạng hạt. Sờ thấy nổi lên cục chứa nấm bên trong. Các chỗ có u nấm sưng nhưng không đau, cứng như gỗ và đường xoang mũi tiết mủ liên tục. Không có các triệu chứng toàn thân và không lan đến các vị trí ở xa trong cơ thể.

Chẩn đoán Hình ảnh lâm sàng là điển hình nhưng có thể lầm lẫn với viêm xương - tủy xương mạn tính hoặc với bệnh nấm botriomyces. Để chẩn đoán cần thấy được hạt nấm trong mủ dẫn lưu từ xoang hoặc có trong các bệnh phẩm sinh thiết. Có thể cần làm nhiều lần xét nghiệm mô học các hạt nấm.

Điều trị U nấm actinomyces có thể đáp ứng với hóa liệu pháp phối hợp kéo dài, như streptomycin với cả dapsone hoặc với trimethoprim-sulfamethoxazole. U nấm thực hiếm khi đáp ứng với hóa liệu pháp. Trường hợp ngoại lệ, ở vài bệnh nhân bị u nấm *Madurella mycetomatis* có vẻ đáp ứng tốt với ketoconazole,

BỆNH SỢI NẤM Tên này dùng để gọi các nhiễm trùng do sợi nấm có vách ngăn sẫm màu, trừ những loại có tên cụ thể thường gọi như bệnh nấm màu. Mặc dù có sự biến đổi cực kỳ rộng về loại nấm và các hội chứng lâm sàng theo định nghĩa trên nhưng phần lớn bệnh nhân đều có áp xe não, áp xe dưới da hoặc viêm xoang dị ứng do nấm. Hầu hết áp xe não là do loại nấm *Cladosporium trichoides* và xảy ra ở người trước đó bề ngoài khỏe mạnh. Các áp xe dưới da thường là đơn lẻ, mọc ở chỗ đã bị chấn thương nhỏ và cả hai loại áp xe đều gặp ở cả người bị ức chế miễn dịch lẫn người trước đó khỏe mạnh.

Viêm xoang dị ứng do nấm gặp ở những bệnh nhân bị viêm mũi dị ứng và biểu hiện dưới dạng có một khối dạng nhầy rộng ở trong một hoặc nhiều xoang cạnh mũi, chất nhầy ở đó chứa bạch cầu ưa acid, tinh thể Charcot-Leyden và đôi khi có sợi nấm. Cắt bỏ tổn thương có sợi nấm là rất quan trọng, liệu pháp dùng thuốc chống nấm thường không cho kết qủa thỏa đáng.

BỆNH NẤM PSEUDALLESCHERIA Căn nguyên Nấm *Pseudallescheria boydii* còn có tên là *Petriellidium boydii*, đây là một loại nấm mốc, thường thấy trong đất. Khi nó ở giai đoạn không có tác động gây bệnh thì được gọi là *Scedosporium apiospermum*.

Bệnh sinh và bệnh học Các bào tử bay theo gió lẫn trong bụi đất có thể coi là nguồn nhiễm bệnh. Nấm mọc dưới dạng nấm mốc trong mô, gây hoại tử và hình thành áp xe

Biểu hiện lâm sàng P.boydii gần giống nấm Aspergillus ở chỗ có khả năng mọc ở cây phế quản, hình thành cầu nấm ở phổi và các xoang cạnh mũi, có thể xâm nhập giác mạc hoặc nhãn cầu sau chấn thương hoặc sau phẫu thuật và có khả năng cao xâm nhiễm ở vật chủ bị ức chế miễn dịch. Các sợi nấm *P.boydii* trong mô có thể khó phân biệt với sợi nấm aspergillus. Nhiễm nấm P.boydii hay gặp hơn nhiễm nấm aspergillus rất nhiều. P.boydii là loại nấm duy nhất hay gây u nấm ở Hoa Kỳ. Có sợi nấm trong mạch máu là một dấu hiệu xác nhận của bệnh nấm aspergillus xâm nhập, dấu hiệu này cũng có thể thấy trong bệnh do nấm pseudallescheria. Ở vài bệnh nhân thấy có viêm phổi hoại tử hoặc áp xe não hay

https://tieulun.hopto.org

áp xe ở các cơ quan khác do nấm P.boydii.

Chẩn đoán Tìm thấy sợi nấm trong mô và cần xác định chẩn đoán bằng nuôi cấy.

Điều trị Nên tiêm tĩnh mạch miconazole, itraconazole hoặc ketoconazole nhưng đáp ứng với hầu hết các thuốc còn kém.

BỆNH NẤM SPOROTRIX Căn nguyên. Nấm *Sporothirix schenckii* sống hoại sinh trên cây ở nhiều vùng trên thế giới. Trong tự nhiên và trên nuôi cấy ở nhiệt độ phòng nấm mọc thành mốc nhưng ở mô của vật chủ có nhiệt độ 37°C hoặc trên môi trường có thêm chất thì nó mọc thành cụm mốc, nhận biết nấm bằng đặc điểm của mốc và cụm mốc.

Bệnh sinh và bệnh học Nhiễm nấm là do chấn thương nhỏ bị tiêm nhiễm nấm vào mô dưới da. Những công nhân chăn nuôi, người trồng hoa và người làm vườn mắc bệnh từ bụi phấn hoa hồng và các cây khác. Nhiễm trùng có thể khu trú ở vị trí tiêm nhiễm (bệnh nấm mảng) hoặc lan rộng dọc theo mạch lympho (bệnh nấm sporotrix thể mạch lympho). Lan rộng nấm là trường hợp cực kỳ hiếm gặp, hiện nay còn chưa thấy nấm lan từ ra theo đường máu. Cửa vào của nhiễm trùng đối với các dạng xương-khớp, phổi và các thể ngoại da còn chưa rõ nhưng có lẽ là qua phổi.

Bị bệnh chưa điều trị cho thấy ít dấu hiệu tự khỏi và cực kỳ nhiều khả năng thành tiến triển mạn tính. Đáp ứng viêm gồm cả dưới dạng các đám bạch cầu trung tính và dưới dạng đáp ứng hạt với các tế bào dạng biểu mô và khổng lồ.

Biểu hiện lâm sàng Bệnh nấm dạng mạch lympho, một thể hay gặp nhất tạo ra những nốt sần màu đỏ không đau ở chỗ tiêm nhiễm. Sau vài tuần tạo thành những cục nhỏ mọc dọc theo mạch lympho gần. Các cục này thỉnh thoảng lại tiết một ít mủ. Có thể bị loét, các tổn thương này lan về phía gốc, thường có những vùng cách quãng tuy khác hẳn song vẫn có thể lẫn với các tổn thương do *Nocardia brasiliensis, Mycobacterium marinum* hoặc với *Leismania brasiliensis* hay *M.kansasii*.

Các đám nấm là một dạng hạt dát sần màu đỏ không nhạy cảm đau, mọc ở vị trí tiêm nhiễm. Bệnh thấm thể xương-khớp biểu hiện dưới dạng viêm đơn hoặc đa khớp với bắt đầu chậm chạp và tiến triển qua nhiều tháng hay nhiều năm, chủ yếu liên quan khớp khủyu tay, đầu gối, cổ tay, cổ chân và hiếm khi ở các khớp nhỏ ở chi. Xương quanh khớp có biểu hiện một vùng mất calci trên phim chụp X quang và có thể có tiết dịch khớp hay bao khớp cần dẫn lưu. Lan truyền đường máu tới da có thể thấy trong thể bệnh đa khớp nhưng không tổn thương da nào có biểu hiện lan truyền đường mạch lympho. Tình trạng ức chế miễn dịch, gồm cả tình trạng nhiễm HIV đã tiến triển, sẽ gây nên lan truyền đường máu. Bệnh thể phổi thường biểu hiện dưới dạng một tổn thương dạng khoang mạn tính ở thùy trên của phổi.

Chẩn đoán Cấy mủ, dịch khớp, đờm hoặc bệnh phẩm sinh thiết da là phương pháp chẩn đoán thường dùng. Hình dạng của nấm S.schenckii trong mô rất khác nhau. Trong tổn thương da rất khó tìm được nấm.

Điều trị Bệnh nấm S. schenckii thể da có thể chữa được bằng uống dung dịch bão hòa iodua kali với liều tăng dần theo các ngày điều trị từ 4,5 lên đến 9 ml/ngày đối với người lớn nếu người bệnh dung nạp được. Thường bị rối loạn tiêu hóa và nổi ban dạng trứng cá ở vùng da đầu và da mặt nhưng vẫn cần điều trị trong một tháng sau khi đã tiêu các tổn thương. Bệnh nhân bị phản ứng dị ứng nặng bởi iốt thì có thể đáp ứng bằng nhiệt tại chỗ, đặc biệt khi chỉ có một thể da thôi. Itraconazole là thuốc đang thử nghiệm, có thể có tác dụng. Các thể ngoại da hiếm khi đáp ứng với iodua nhưng đã thấy đỡ ở trên một nửa số bệnh nhân được điều trị kéo dài bằng tiêm tĩnh mạch amphotericin B. Itraconazole có hiệu qủa đối với bệnh thể da-lympho và trong một số trường hợp bệnh thể ngoại da.

BỆNH NẤM TRICHOSPORON *Trichosporon beigelii* gây nên những nút cứng nhỏ màu trắng trên sợi tóc và tình trạng này gọi là *bệnh nấm trứng lông*, bệnh có thể gây nhiễm trùng lan tỏa đường máu ở những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính mà chủ yếu là người bị bệnh bạch cầu. Các nốt sần ban đỏ đa dạng hoặc xuất huyết là biểu hiện vãng nấm huyết. Các tổn thương có thể rộng ra, dạng bọng nước xuất huyết. Cấy máu thường dương tính. Viêm nội tâm mạc có van nhân tạo do T.beigelli cũng đã được nói tới. Thuốc lựa chọn là amphotericin B tiêm tĩnh mạch.

https://tieulun.hopto.org

Mục 15. Các bệnh nhiễm trùng do động vật nguyên sinh và giun sán

97. MIỄN DỊCH HỌC CỦA CÁC KÝ SINH TRÙNG

Trong thập kỷ gần đây, người ta đã không ngừng quan tâm tới các bệnh ký sinh trùng (KST) ở người và các cách tiếp cận mới nhằm khống chế chúng. Một trong các lý do là việc phải đối phó với vấn đề nghiêm trọng này. Hơn một tỷ người trên thế giới bị mắc các bệnh KST. Mặc dầu khó có được các thống kê chính xác, song người ta ước lượng có hơn 200 triệu người mắc bệnh sốt rét, là bệnh do động vật nguyên sinh nghiêm trọng nhất ở người và có hơn một triệu trẻ em chết vì bệnh sốt rét mỗi năm, chỉ tính riêng ở châu Phi không thôi. Bệnh sán máng, một bệnh giun sán do ốc sên truyền bệnh khiến 200 đến 300 triệu người mắc. Các KST thuộc họ giun chỉ cũng làm một số người mắc bệnh tương đương, và một trong họ này, *Onchocerca volvulus*, là nguyên nhân quan trọng hàng thứ hai gây bệnh mù trên thế giới. *Trypanosoma cruzi*, một động vật nguyên sinh khác, là nguyên nhân chính gây bệnh tim ở Nam châu Mỹ, và giun móc gây bệnh cho hơn 800 triệu người.

Với qúa trình hiện đại hóa các nước đang phát triển, nhiều bệnh nói trên đang trở nên chiếm ưu thế. Chẳng hạn, áp lực phải cung cấp năng lượng cho qúa trình công nghiệp hóa dẫn tới việc xây dựng các đập nước đã làm thay đổi sâu sắc môi trường tại chỗ; hồ lớn phía sau đập Volta đã làm tăng thêm 4000 dặm chiều dài chu vi hồ và các loài ốc sên ven bờ bị nhiễm bệnh sán máng đã làm tăng tỷ lệ mắc bệnh này ở những người dân sống quanh hồ từ một vài phần trăm lên gần 100 phần trăm. Việc cải tiến nông nghiệp thường đòi hỏi mở rộng hệ thống tưới tiêu để phục vụ cho trồng lúa. Một số các dự án này thấy làm tăng sự lan truyền bệnh sốt rét do muỗi, chúng sinh sản trong các mương rãnh tưới tiêu. Một ví dụ khác về các hậu qủa không lường trước do tiến bộ trong sản xuất có thể thấy tại thung lũng Amazon, nơi nhiều khu rừng đã bị khai quang nhằm mở rộng mặt bằng cho phát triển công nghệ và nông nghiệp đã làm gia tăng ghê gớm sự tiếp xúc của người với các loài ruồi cát sống tại các vùng này và truyền bệnh do leishmama.

Một lý do khác khiến gia tăng các ổ bệnh này do các nhà khoa học và các thày thuốc gây ra là do các biện pháp kiểm soát kinh điển đã tỏ ra không được thỏa đáng. Dẫn chứng thường được kể tới nhiều nhất là biện pháp diệt trừ bệnh sốt rét. Sau thế chiến thứ hai, người ta qúa lạc quan rằng bệnh này sẽ bị tiêu diệt bằng cách phun DDT vào nhà ở và bằng cách điều trị bệnh này bằng cloroquine. Sau một chiến dịch tiêu diệt rộng lớn được tiến hành tại Sri Lanka vào những năm đầu thập kỷ 60 thì chỉ có 18 trường hợp sốt rét được báo cáo tại xứ này. Tuy vậy, 5 năm sau đã có trên nửa triệu người mắc bệnh. Sự thất bại trong việc tiêu diệt bệnh sốt rét ít nhất do ba yếu tố: (1) giai đoạn giám sát nỗ lực diệt trừ bệnh không được duy trì, (2) các con muỗi đã trở nên kháng lại DDT, và (3) ký sinh trùng thì nhờn cloroquine. Ngoài ra, tốn phí của các biện pháp chống chế này thật là khổng lồ.

Con số đông đảo dân mắc các bệnh KST, sự gia tăng thay đổi môi trường tại các nước đang phát triển, sự thất bại trong các chương trình kinh điển kiểm soát bệnh đã kích thích việc tìm kiếm các cách tiếp cận mới mẻ cho việc khống chế các bệnh này. Một trong các cách tiếp cận này là miễn dịch học. Hiện nay, các nhà miễn dịch học đang nghiên cứu nhiều khía cạnh trong tương tác giữa các KST với vật chủ. Họ đang tìm kiếm các cơ chế mà KST thoát khỏi đáp ứng miễn dịch của vật chủ, xác định các cơ chế miễn dịch nào chúng không thoát được và

https://tieulun.hopto.org

tìm hiểu các đáp ứng miễn dịch nào là cơ bản cho các thương tổn bệnh lý. Miễn dịch học cũng đang đưa ra các test chẩn đoán và sau cùng, người ta hy vọng, sẽ tạo ra các vaccin có hiệu lực đối với một số bệnh này. Hiện thời thì không có một vaccin duy nhất nào đủ bảo vệ con người chống lại các KST, mặc dầu đã có nhiều vaccin chống lại được các bệnh KST ở súc vật. Để dễ dàng bàn tới vấn đề này, cách tốt nhất là trình bày các vấn đề chế tạo vaccin trong các bệnh phức tạp này là đưa ra một mô tả tương đối chi tiết cái đang được tiến hành trong một bệnh, bệnh sốt rét, thay vì bàn lướt qua nhiều thứ khác.

VACCIN SỐT RÉT. Mặc dầu các nhà nghiên cứu đang cố gắng chế tạo các vaccin đối với nhiều KST, song công trình đặc biệt khẩn trương là nhằm chế tạo vaccin đối với *Plasmodium Falciparum*, loại KST gây bệnh sốt rét nguy hiểm nhất. Để hiểu được các cách tiếp cận đang được theo đuổi, thì điều cần thiết là phải duyệt xét lại, một cách ngắn gọn, vòng đời của KST sốt rét (xem chương riêng). Khi một con muỗi đã bị nhiễm trùng đốt một người nào đó, thì nó chích *thoa trùng* di động, nhả ra từ tuyến nước bọt của nó. Chưa tới nửa giờ sau, nó đi từ máu thâm nhập vào gan. Sau đó nó bước vào một chu kỳ ngoài hồng cầu, trải qua sự phân chia vô tính bằng sinh sản nút rời (schizogony) và tạo ra nhiều *tiểu thể hoa cúc* (merozoite). Các tiểu thể hoa cúc này rời khỏi gan đi vào máu và xâm chiếm các hồng cầu. Tại đây, chúng biệt hóa thành các *thể tự dưỡng* (trophozoite), lại phân chia bằng sinh sản nút rời, phóng thích nhiều tiểu thể hoa cúc hơn, chúng lại xâm nhập hồng cầu và tiếp tục chu trình. Một số các tiểu thể hoa cúc đi vào các giai đoạn hữu tính, trở thành các *giao tử bào* (gametocyte). Khi một con muỗi đốt một người mắc bệnh thì nó hút máu và giao tử rồi giao tử nhanh chóng thoát ra khỏi hồng cầu. Sau đó các giao tử bào đực thụ tinh giao tử bào cái tạo ra trứng động (ookinete) rồi thành kén trứng động (oocyst). Về sau sự phân chia bên trong kén trứng động tạo ra thoa trùng, là giai đoạn gây nhiễm trùng. Có nhiều trong số các giai đoạn này có thể là mục tiêu cho việc chế tạo một vaccin.

Vaccin thoa trùng. Con người có thể trở nên được miễn dịch đối với P.falciparum qua giai đoạn thoa trùng. Điều này đã được chứng minh bằng cách để cho các con muỗi nhiễm KST bị tia xạ (chứa các thoa trùng đã bị tia xạ không thể phân chia được) đốt người. Kết qủa các cuộc nghiên cứu đã đi đến mô tả được các đặc điểm của một kháng nguyên thoa trùng duy nhất. Các kháng thể đơn dòng đối với kháng nguyên này có thể truyền một cách thụ động sức đề kháng đối với bệnh sốt rét ở các con vật gặm nhấm và các con khỉ. Dùng kỹ thuật tái tổ hợp ADN, sự mã hóa gen đối với kháng nguyên thoa trùng mang tính bảo vệ của P.falciparum đã được đơn dòng hóa. Epitope bảo vệ được tạo ra bằng bốn acid amin lặp đi lặp lại 23 lần. Đã có hai thực nghiệm dùng vaccin tái tổ hợp hoặc tổng hợp ở người đã mang lại kết qủa gây nản lòng: nói chung, các vaccin tạo ra các đáp ứng kháng thể nghèo nàn, và chỉ ngăn chặn được nhiễm KST-máu ở một số ít cá nhân có hiệu giá kháng thể cao. Các nghiên cứu gợi ra rằng phần nhắc lại của kháng nguyên bọc chung quanh thoa trùng có thể có tính sinh miễn dịch hạn chế; các nỗ lực đang được triển khai nhằm cải tiến tính sinh miễn dịch bằng cách tổ hợp chuỗi lặp lại với các epitope mạnh của tế bào T thấy ở nơi nào đó trong phân tử. Các epitope tế bào T cần được sử dụng không những để tăng cường đáp ứng kháng thể mà còn vì lý do cả interferon-γ , một lymphokine của tế bào T, lẫn các tế bào T độc CD8 đều đóng một vai trò bảo vệ trong các giai đoạn đầu của bệnh sốt rét ở các con chuột nhắt. Các epitope như vậy phải nằm trên phân tử tự nhiên chứ không nằm trên một chất liệu chuyên chở giả tạo nếu vaccin tạo ra được tính miễn dịch tự nhiên. Khả năng hạn chế về mặt gen học đối với các epitope tế bào T này có thể gây phức tạp cho việc tạo ra một vaccin có hiệu lực. Các yếu tố điều ứng miễn dịch được sáp nhập vào vaccin có thể là hữu ích trong việc tăng cường đáp ứng miễn dịch. Những ưu điểm của vaccin thoa trùng là do nó có thể bảo vệ chống lại các chủng P.falciparum khác nhau và nó ức chế các giai đoạn gần ban đầu của KST. Nhược điểm là ở chỗ nó có thể là một hiện tượng "tất cả không có gì": Nếu một số ít thoa trùng thoát khỏi đáp ứng miễn dịch thì con người đã có thể mắc bệnh rồi.

Vaccin giai đoạn máu. Vật chủ mang các tiểu thể hoa cúc trong các thời gian ngắn trong khi chúng rời bỏ một hồng cầu này để xâm chiếm một hồng cầu khác. Các hồng cầu bị nhiễm KST tạo ra các kháng nguyên mới nguồn gốc KST trên bề mặt chúng. Kể các tiểu thể hoa cúc lẫn các hồng cầu bị

https://tieulun.hopto.org

nhiễm KST đều có thể trở thành các mục tiêu của một loại vaccin. Các kháng thể đơn dòng đối với giai đoạn này ở bệnh sốt rét loài gặm nhấm tạo ra sự bảo vệ một phần khi được truyền một cách thụ động, và các kháng nguyên được phân lập bằng các kháng thể này có thể tạo ra tính miễn dịch bảo vệ. Đã có đôi chút thành công trong việc bảo vệ các loài linh trưởng bằng các kháng nguyên được tổng hợp kết hợp với chất bổ trợ hoàn toàn của Freaud. Một công trình báo cáo sự bảo vệ một phần cho con người dùng một tổ hợp nhiều peptit tổng hợp hóa đồng thời. Các tế bào T cũng được chứng minh đóng một vai trò trong tính miễn dịch ở chuột nhắt trong giai đoạn máu.

Các vaccin giai đoạn máu có ưu điểm là chúng tác động chống lại KST ở giai đoạn tiểu thể hoa cúc có thời gian tương tác với vật chủ lâu hơn giai đoạn thoa trùng và còn gây ra các triệu chứng và bệnh lý nữa. Nhược điểm của chúng là do các chất bổ trợ phải cần đến trong phần lớn các trường hợp, các vaccin có thể mang tính đặc hiệu-chủng và một số trong các kháng nguyên này có thể bộc lộ sự biến thiên.

Vaccin giao tử bào. Nếu các kháng thể tăng lên chống lại các giao tử bào ở một con vật thì khi đốt con vật này, muỗi sẽ đồng thời hút cả kháng thể lẫn giao tử bào và như vậy sẽ vô hiệu hóa các giao tử bào thoát khỏi các hồng cầu trong con muỗi. Nhiều kháng nguyên giao tử bào đã được phân lập và một số đã trở thành đơn dòng. Các kháng thể đơn dòng đối với các kháng nguyên này sẽ ngăn chặn việc thụ tinh của các giao tử bào trong con muỗi do vậy ngăn chặn việc thụ tinh của các giao tử bào trong con muỗi do vậy ngăn cản việc truyền bệnh. Các nghiên cứu gợi ra rằng các kháng thể kháng giao tử bào tự nhiên đối với P.vivax có thể góp một phần vào việc hạn chế truyền bệnh sốt rét. Là vì vaccin kháng giao tử bào chứa thể bảo vệ được con người song có thể làm giảm truyền bệnh nên nó có thể được sáp nhập vào một vaccin đa giá.

LẨN TRÁNH MIỄN DỊCH DO CÁC KÝ SINH TRÙNG. Các KST đã dở đủ ngón tài tình để lẩn tránh đáp ứng miễn dịch của vật chủ. Một số trong các "ngón" này được liệt kê trong bảng 97-1.

Bảng 97-1. Một số cơ chế lẩn tránh miễn dịch.

Ký sinh trùng	Cơ chế
Trypanosoma brucei	Biến thiên kháng nguyên
Toxoplasma	Ngăn ngừa hợp nhất tiêu thể-thực bào thể
Sốt rét-Babesia	Lẩn tránh vào trong các tế bào vật chủ
Sán máng	Chiếm phân tử vật chủ. Một các kháng nguyên bề mặt thay đổi màng nội sinh. Ngăn chặn phức hợp miễn dịch
Giun chỉ-Leishmania	Ngăn chặn tế bào T đặc hiệu
Sán,amip	Khử hoạt tính các chất trung gian của viêm

Cơ chế gây hấp dẫn nhất là cơ chế biến thiên kháng nguyên bởi các trypanosoma Phi châu, một loại động vật nguyên sinh có roi do loài ruồi tsé tsé truyền bệnh gây ra bệnh ngủ.Trypanosoma có một lớp áo dày ở ngoài, do nhiều phân tử của một glycoprotein kháng sinh duy nhất tạo ra. Nếu đem các vi sinh vật đơn dòng-hóa, tất cả đều có cùng một kháng nguyên bề mặt, tiêm cho một số con vật nào đó thì xuất hiện các làn sóng ký sinh trùng-máu kế tiếp nhau giống như đã gặp khi một người bị một con ruồi tsé-tsé nhiễm trùng đốt vậy. Đỉnh điểm mỗi làn sóng này bao gồm các vi sinh vật biểu thị một biến thái kháng nguyên glycoprotein bề mặt duy nhất (VSG: vaccant surface glycoprotein), và VSG này khác các VSG khác là được biểu thị bởi các vi sinh vật trong các đỉnh điểm trước đó ở cùng một con vật. Một vi sinh vật đơn dòng-hóa có thể tạo ra trên 100VSG khác nhau: Mỗi đỉnh điểm KST-máu lại tạo ra kháng thể hòa tan nhắm vào VSG chính. Đại để là kháng thể loại trừ vi sinh vật với VSG đặc hiệu này, song các KST trypanosoma có thể "bật" cho một cuộc lẩn tránh VSG khác. Kết qủa phân tích chuỗi acid amin của một số các VSG chỉ ra rằng chúng chỉ khác nhau chút ít về một vài sự thay thế, điều có thể lý giải được bằng các đột biến điểm, trái lại, chuỗi acid amin của mỗi VSG thì hoàn toàn khác nhau.

Kết qủa nghiên cứu các gen mã hóa các VSG đã cho thấy mỗi VSG được mã hóa bởi một gen riêng

https://tieulun.hopto.org

biệt. Mỗi KST trypanosoma, bất luận VSG biểu thị ra sao, cũng đều chứa một bản sao của mỗi gen VSG. Các trypanosoma có nhiều cơ chế biểu thị một VSG. Chẳng hạn, vi sinh vật nào biểu thị một gen VSG đặc thù thì có thể có một gen bổ sung, nhân đôi bản sao gen đó; điều này được xem là hiện tượng *sao chép gắn với biểu thị* (expression-linked copy). Các nghiên cứu dùng các en zym "khoanh vùng" (restriction enzymes) chỉ ra rằng sự sao chép gắn với biểu thị được chuyển tới một vị trí mới trong KST trypanosoma gần gen kết thúc là gen đặc hiệu cho sự biểu thị. Nếu mỗi gen được xem như một bảng catset trong một thư viện, thì muốn biểu đạt VSG, catset được sao y nguyên, bản sao y nguyên này được đưa ra khỏi thư viện, được đặt vào một thiết bị máy quay băng gen học và được biểu đạt. Mặc dầu các nghiên cứu gần đây đã phát hiện các phương thức thay thế nhau để tạo ra một cơ chế sao chép gắn với biểu đạt đối với sự hoạt hóa gen VSG, song cơ chế phân tử biểu đạt gen vẫn chưa rõ.

Lúc đầu người ta nghĩ rằng lực điều khiển sự biến thiên kháng nguyên là kháng thể ứng với kháng nguyên đó; tuy vậy, người ta đã chứng minh rằng biến thiên kháng nguyên có thể được phát khởi không cần sự hiện diện của kháng thể cả in vitro lẫn in vivo.

Một số vi sinh vật đã sử dụng vô số cách lẩn tránh đáp ứng miễn dịch. Các sán máng, chẳng hạn, có thể mất các kháng nguyên bề mặt sau khi chúng xâm nhập vật chủ, có thể chiếm đoạt các kháng nguyên vật chủ và giả trang là mô tế bào vật chủ, có thể gây ra những thay đổi màng nội tại nào đó khiến chúng chống lại cuộc tấn công ngay cả khi hiện diện các kháng nguyên bề mặt và có thể kèm các kháng nguyên bong ra khả dĩ ngăn chặn các tế bào tác động và các kháng thể. Một số KST, *Toxoplasma* là một ví dụ, khi bị một đại thực bào vây bọc, sẽ ngăn cản thể thực bào không hợp nhất được với các tiểu thể. Các KST khác, như *Leishmania* chẳng hạn, không ngăn chặn được sự hợp nhất khi đã bị vây bọc song kháng lại các chất độc trong các tiêu thể của đại thực bào. Người ta cho rằng một phân tử lipophotphoglycan (LPG) trên bề mặt KST *Leishmania* có một vai trò trong sự lẩn tránh miễn dịch này. Qủa thực, chiều dài các chuỗi cacbohydrat trên phân tử LPG có thể quyết định liệu vi sinh vật có khả năng chống lại sự dung giải bằng con đường bổ thể thay thế được không. Còn các KST khác nữa, như *Trypanosoma cruzi* chẳng hạn, lẩn tránh các tiêu thể để chui vào bào tương.

Một số các KST như giun chỉ, leishmania, và plasmodium tạo ra các cơ chế ngăn chặn mạnh mẽ, gồm các tế bào T ngăn chặn; làm lu mờ hoặc loại trừ hẳn đáp ứng miễn dịch hữu hiệu của vật chủ. Các vi sinh vật lẩn tránh sự dung giải bởi con đường thay thế bổ thể bằng một số các phương tiện gồm sự trình diện các glycoprotein bề mặt gắn phân đoạn mất hoạt tính, iC3b, thay vì C3b có hoạt tính tiêu huyết. Một số các KST có thể phá hủy các chất trung gian của qúa trình viêm có dính líu tới một đáp ứng miễn dịch hữu hiệu. Chẳng hạn, loài sán phá hủy các thành phần bổ thể, và amip tạo ra các yếu tố khả dĩ vô hiệu hóa qúa trình hóa ứng động đối với các đại thực bào. Các KST khác như *giun dũa* thể hiện có một lớp vỏ ngoài mang tính kháng nguyên và có thể gây ra một đáp ứng miễn dịch song chống lại được sự tấn công của hệ miễn dịch. Mặc dầu một số KST có thể lẩn tránh đáp ứng miễn dịch, song chúng vẫn có thể tạo ra một đáp ứng miễn dịch mang tính bảo vệ hữu hiệu đối với nhiễm trùng sau đó do cùng chủng loại. Hiện tượng này được gọi là *miễn dịch sau nhiễm trùng.*

CÁC CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CHỐNG CÁC KÝ SINH TRÙNG. Các cơ chế khả dĩ có hiệu lực chống lại các KST bao gồm: các kháng thể, các tế bào kể cả tế bào T độc, các đại thực bào được hoạt hóa do tế bào T, các tế bào giết tự nhiên, và đủ loại các tế bào có vai trò trung gian gây độc tế bào thông qua trung gian tế bào tùy thuộc kháng thể. Các tác nhân khuếch đại hệ miễn dịch như lymphokines và bổ thể cũng tham gia.

Tính miễn dịch chống lại nhiễm KST như sốt rét, sán máng và trypanosoma cruzi cũng có thể được truyền lại bởi các kháng thể. Tuy vậy, bằng chứng có được trong một số mô hình động vật gợi ra rằng tính miễn dịch qua trung gian tế bào cũng tham gia chống lại các KST nói trên và các KST khác, kể cả các vi sinh vật gây sốt rét, bệnh leishmania, toxoplasma bệnh sán máng, giun chỉ và giun xoắn. Các nghiên cứu trên chuột nhắt cho thấy tính miễn dịch bảo vệ đối với Leishmania thường do tế bào T hỗ trợ H_1 sản xuất ra interleukin 2 (IL-2) và

https://tieulun.hopto.org

γ-interferon, còn T_{H2} sản xuất IL4 và IL5 thì thường khiến bệnh vượng phát. Điều còn chưa rõ ràng là liệu có nảy sinh tính miễn dịch bảo vệ chống amip, bệnh ngủ châu Phi, hoặc giun móc không. Dường như không có tính miễn dịch thu được một cách tự nhiên đối với giun đũa và giun móc.

Hai cơ chế miễn dịch đã được mô tả là độc nhất vô nhị đối với giun sán, đó là các tế bào ưa acid và IgE.

TẾ BÀO ƯA ACID VÀ TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO PHỤ THUỘC KHÁNG THỂ (ADCC). Người ta đã biết trên 100 năm nay rằng các tế bào ưa acid thấy kết hợp với các bệnh nhiễm trùng do giun sán, song chỉ mới vài năm trở lại đây, người ta mới nhận ra rằng những tế bào này có thể hoạt động như những tế bào tiêu diệt. Đặc biệt là các tế bào ưa acid đã được chuẩn bị được thuần khiết cao độ nếu đem hỗn hợp với schistosomula có bọc kháng thể của KST *schistosoma mansoni* in vitro, đã giết chết các ấu trùng. Kháng thể được tạo thành thuộc lớp IgG, và các tế bào ưa acid gắn chặt vào phần F_c của IgG bởi thụ thể F_c của tế bào. Các phức hợp miễn dịch hoặc protein tụ cầu A, có thể ngăn cản các tế bào ưa acid không gắn vào với phần F_c của kháng thể, sẽ ức chế phản ứng. Đem ủ ở 37°C thì tương tác giữa các tế bào ưa aicd với schistosomula có bọc kháng thể sẽ trở thành không hồi phục. Hiện tượng này dẫn tới khử hạt và phóng thích protein cơ bản chủ yếu (MBP:major basic protein), là thành phần protein phong phú nhất trong hạt ưa acid, và protein cation ưa acid (ECP: Eosinophil cationic protein) phủ mặt ngoài schistosomula. MBP và ECP, đến lượt mình, trở thành độc đối với ấu trùng. Các tế bào ưa acid cũng giết các giun sán khác như *Trichinella spiralis*, đại để theo cùng một cơ chế.

Các tế bào ưa acid ở những người bệnh có tăng tế bào ưa acid trong máu thể hiện một khả năng được tăng cường để giết schistosomula có bọc kháng thể in vitro; chúng tác động là vì chúng đã được hoạt hóa. Ngoài ra, một số các chất hòa tan chẳng hạn như yếu tố kích thích tập đoàn tế bào hạt-tế bào đơn nhân (GM-CSF: Granulocyte-Monocyte-Colony Stimulating Factor), yếu tố hoại tử u (TNF: Tumor Necrosis Factor), và một yếu tố tăng cường tính độc tế bào ưa acid dẫn chất từ tế bào đơn nhân (ECEF: eosinophil cytotoxicity enhancing factor) có thể làm tăng khả năng giết của tế bào ưa acid in vitro. Các tế bào ưa acid được hoạt hóa ở những người bệnh ung thư được điều trị bằng IL-2 và các tế bào diệt được hoạt hóa lymphokine do IL-2 sản xuất ra. IL-5 kích thích tăng tế bào ưa acid trong máu. Ở chuột nhắt, lymphokine này được nhóm tế bào phụ T_{H2} sản xuất ra. Các con chuột nhắt được tiêm các kháng thể kháng IL-5 thấy có rất ít tế bào ưa acid, đây là một mô hình tốt để nghiên cứu vai trò các tế bào ưa acid trong tính miễn dịch.

VAI TRÒ IgE. Điều quan sát thấy các nồng độ IgE cao ở một số người tại các vùng nhiệt đới, nhất là những người mắc các bệnh giun sán, gợi ra rằng IgE có thể tác động để bảo vệ vật chủ chống lại các KST. Các chất trung gian do các tế bào bón (mast cells) phóng thích ra có thể ảnh hưởng trực tiếp đến KST, hoặc, bằng cách làm tăng tính thấm huyết quản và phóng thích các yếu tố hóa ứng động của tế bào ưa acid, chúng có thể tích lũy các kháng thể cần thiết (IgG) và các tế bào cần thiết để tấn công KST.Các phức hợp miễn dịch IgE có thể gây ra tính gây độc tế bào qua trung gian đại thực bào đối với sán máng. Những con chuột được gây thực nghiệm thiếu hụt IgE bằng cách tiêm nhiều lần các kháng thể chuỗi kháng epsilon cho thấy sức đề kháng giảm rõ rệt đối với bệnh nhiễm trùng do KST *Trichinella*. IgE cũng có một vai trò quan trọng trong giải phẫu bệnh lý do các KST gây ra, chẳng hạn như trong hội chứng tăng tế bào ưa acid trong máu vùng nhiệt đới do bệnh giun chỉ, nó đóng vai trò trung gian trong các phản ứng tăng mẫn cảm trực tiếp do các KST phát khởi.

MIỄN DỊCH BỆNH LÝ. Các cơ chế miễn dịch đóng một vai trò chính yếu trong bệnh lý do nhiều KST gây ra. Các cơ chế như vậy là nguyên nhân phản ứng u hạt đối với các trứng của S. *mansoni* là cơ sở cho miễn dịch bệnh lý của bệnh này; bệnh thận phức hợp miễn dịch trong sốt rét và bệnh phủ tạng do leishmania; bệnh tim do *T.cruzi*; bệnh tắc nghẽn và bệnh nhãn cầu do giun chỉ và giun chỉ onchocerca; bệnh lý giải phẫu cơ trong bệnh giun xoắn; các phản ứng dị ứng đối với dịch nang sán vỡ ra; và các biến chứng phổi đối với ấu trùng giun di chuyển. Chính là các cơ chế ngăn chặn tham gia vào việc làm lu mờ tính miễn dịch bảo vệ nên chúng cũng đính líu

https://tieulun.hopto.org

đến sự điều ứng miễn dịch bệnh lý. Một ví dụ về hiện tượng này là sự điều ứng các u hạt do S. mansoni bởi các tế bào T ngăn chặn. Các kháng thể vô căn có thể sửa đổi đáp ứng của vật chủ đối với KST. Một số người bệnh, kể cả những trẻ còn bú có mẹ mắc bệnh sán máng, có các tế bào T kháng kiểu gen phản ứng với các kháng thể kháng-trứng. Còn cần làm sáng tỏ thêm nữa vai trò đích thực của các tế bào T kháng kiểu gen và/hoặc kháng nguyên truyền từ mẹ sang đứa con trong sự điều ứng đáp ứng miễn dịch của đứa trẻ đối với các KST.

CÁC KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG VÀ KHÁNG KIỂU GEN. Các kháng thể đơn dòng đối với các giai đoạn của KST sốt rét đã được sử dụng để phát hiện các kháng nguyên khả dĩ gây tính miễn dịch bảo vệ. Ngoài ra, người ta đã chứng minh sự bảo vệ thụ động với các kháng thể đơn dòng đối với giai đoạn tiền dòng phụ của *leishmania mexicana* và schistosomula của *S.mansoni*. Vì có tính đặc hiệu nên các kháng thể đơn dòng còn được sử dụng để chẩn đoán vì chúng có thể được lựa chọn không phải để chứng minh các phản ứng chéo với nhiều KST khác thường thấy được với huyết thanh lấy từ các con vật bị nhiễm KST. Chẳng hạn, các kháng thể đơn dòng đặc hiệu chủng loại đã được sản xuất có thể phân biệt giữa năm chủng Leishmania Nam Mỹ mà không cần cho phản ứng chéo với *T.cruzi* đã thấy xuất hiện các test chẩn đoán dùng các kháng thể nói trên.

Một kháng thể đối với một kháng nguyên đã có một kháng nguyên đặc hiệu độc nhất đối với bản thân nó trên globulin miễn dịch. Kháng nguyên này được gọi là *kiểu gen (idiotype)* là chuỗi acid amin độc nhất và là hình thể của vị trí gắn kháng nguyên của kháng thể này. Chẳng hạn, có thể tạo ra một kháng thể đối với một kháng thể đơn dòng đặc thù nào đó; sau đó kháng thể này sẽ nhận dạng kiểu gen và được gọi là *kháng thể kháng kiểu gen* (anti-idiotype antibody). Kháng thể đơn dòng sẽ gắn vào kháng-kiểu gen hoặc vào kháng nguyên gốc. Nếu một kháng thể đơn dòng đối với một KST nào đó được sử dụng để tạo ra một kháng thể kháng kiểu gen, thì nó phải có khả năng tạo ra tính miễn dịch bảo vệ với kháng-kiểu gen này thay vì dùng kháng nguyên. Như vậy sẽ có ưu điểm khỏi cần thuần khiết các kháng nguyên và rồi sản xuất ra chúng với các khối lượng lớn. Chiến lược mới này đối với việc sản xuất vaccin đang được nghiên cứu. Nó được chứng minh là thành công trong việc tạo ra tính miễn dịch đối với sán máng ở các con chuột.

Sự gia tăng mau lẹ trong việc khám phá và xác định các hệ điều hòa đáp ứng miễn dịch, cùng với cuộc cách mạng trong kỹ thuật, chẳng bao lâu sẽ có khả năng tạo ra tính miễn dịch nhân tạo mạnh hơn miễn dịch thu được một cách tự nhiên và đó là cơ sở cho phép tiên đoán rằng các vaccin có thể được sản xuất ra để chống lại các bệnh do một số KST gây ra.

98. CHẨN ĐOÁN XÉT NGHIỆM NHIỄM KÝ SINH TRÙNG

Cơ sở chẩn đoán nhiễm ký sinh trùng là hỏi kỹ bệnh sử. Khía cạnh tiền sử đặc biệt quan trọng vì những nguy cơ mắc bệnh ký sinh trùng liên quan chặt chẽ với nghề nghiệp, vui chơi hoặc du lịch đến vùng có dịch. Nếu thiếu kiến thức cơ bản về dịch tễ học và chu kỳ phát triển của ký sinh trùng thì khó tiếp cận được chẩn đoán bệnh ký sinh trùng một cách có hệ thống. Do đó, phân loại y học các ký sinh trùng quan trọng ở người trong chương này sẽ nhấn mạnh đến sự phân bố theo địa dư, đường lây truyền, nơi cư trú và các giai đoạn của chu kỳ phát triển ở người. Các mục và các bảng sẽ giúp hướng dẫn quá trình chẩn đoán được chính xác các nhiễm ký sinh trùng chủ yếu và giúp bạn đọc định hướng trong các chương sau gồm những thông tin phức tạp hơn về mỗi loại ký sinh trùng. Bảng 98-1 đến 98-3 tóm tắt sự phân bố theo địa dư, nơi cư trú và các xét nghiệm để chẩn đoán nhiễm ký sinh trùng.

Hơn nữa, để chọn lọc các qui trình chẩn đoán đúng, thầy thuốc cũng cần hỏi bệnh nhân xem lấy bệnh phẩm có đúng qui cách không và có đưa đến phòng xét nghiệm kịp thời không. Chẳng hạn, chẩn đoán bệnh giun chỉ Bacroftian thì phải được nhân viên phòng xét nghiệm khẳng định khi lấy mẫu vào nửa đêm vì lúc đó giun chỉ hoạt động. Thể hoạt động của amip di động, ăn hồng cầu là có roi và sẽ không phát hiện được trong phân nếu đưa phân đến phòng xét nghiệm muộn sau vài giờ. Nhân viên xét nghiệm và nhà giải phẫu bệnh lý phải được báo trước khi nghi ngờ nhiễm ký sinh trùng. Mối liên quan chặt chẽ giữa nhân viên xét nghiệm và nhà giải phẫu bệnh lý sẽ giúp khẳng định có ký sinh trùng trong các dịch cơ thể hoặc bệnh phẩm sinh thiết được.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 98-1. Nhiễm sán

Ký sinh trùng	Phân bố theo địa dư	Những vật chủ		Chẩn đoán			
		Vật trung gian (lây truyền)	Vật xác định	Giai đoạn ký sinh trùng	Dịch cơ thể hoặc tổ chức	Xét nghiệm huyết thanh	Vấn đề khác
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
SÁN DÂY							
Sán đường ruột							
Sán bò (*Taenia Saginata*)	Toàn thế giới	Bò	Người	Trứng, đốt sán	Phân	-	Đốt di động
Sán *hymenolepis nana*	Toàn thế giới	Gián Grain	Người, chuột*	Trứng	Phân	-	-
Sán cá (*Diphyllobothrium latum*)	Toàn thế giới	Cá Copepods‡	Người, động vật khác	Trứng, đốt sán	Phân	-	Thiếu máu hồng cầu to ở 1%
Sán lợn (*Taenia solium*)+	Toàn thế giới	Lợn	Người	Trứng, đốt sán	Phân	WB	Bồ Dào Nha, Mêhicô, Trung và Nam Mỹ, Châu Phi
Sán toàn thân							
Bệnh bọc sán (*Echinococcus granulosus*)	Vùng nhiều Cừu và vùng săn bắn	Cừu, lạc đà, Người, vật khác	Chó	Bọc sán	Phổi, gạn	WB	X quang phổi, CT, MRI
Bệnh bọc sán (*Echinococcus multilocularis*)	Cận bắc cực	Gặm nhấm, Người	Cáo, chó, mèo	Bọc sán	Gan	-	Có thể chụp gan mật
Sán lợn (*Taenia Solium*)	Toàn thế giới	Lợn, người	Người	Ấu trùng	Cơ, TKTW	WB	CT, MRI, X quang
SÁN LÁ							
Sán lá ruột							
Fasciolopsis buski	Trung Quốc, Ấn Độ	Ốc sên, cây hạt dẻ nước	Người	Trứng	Phân		

https://tieulun.hopto.org

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Heterophyes heterophyes	Trung cận Đông, Ấn Độ	Ốc sên-cá	Người	Trứng	Phân	-	-
Metagoninus yokogawai	Châu Âu, Bắc Mỹ	Ốc sên-cá	Người	Trứng	Phân	-	-
Sán lá gan							
Clonorchis Sinensis	Trung Quốc Đông Nam Á	Ốc sên-cá	Người	Trứng	Phân, mật	-	Viêm đường mật tái phát do vi khuẩn
Fasciole hepatica	Vùng nuôi cừu	Ốc sên-cải xoong	Người, Cừu	Trứng	Phân, mật	-	Xơ gan, tăng áp lực cửa
Sán lá phổi							
Paragonimus spp.	Phương Đông, ChâuPhi, Nam Mỹ	Ốc sên, cua, tôm đồng	Người, động vật khác	Sán trưởng thành, trứng	Phổi, đờm thần kinhTW	WB	Chụp phổi, CT, MRI
Sán máu							
Sán máng mansoni (*Schistosoma mansoni*)	Châu Phi, Trung và Nam Mỹ	Ốc sên	Người	Sán trưởng thành, Trứng	Phân	EIA	Sinh thiết trực tràng, gan
Sán máng haematobium (*Schistosoma haematobium*)	Châu Phi	Ốc sên	Người	Sán trưởng thành, Trứng	Nước tiểu	EIA	Gan, nước tiểu, sinh thiết bàng quang
Sán máng Japonicum (*Schistosoma japonicum*)	Trung Cận Đông	Ốc sên	Người	Sán trưởng thành, Trứng	Phân	EIA	Sinh thiết gan

Ghi chú:

WB = Western blod; CF = phản ứng cố định bổ thể; EIA: thử nghiệm men; các phản ứng huyết thanh nêu ở bảng 98-1; 98-2 và 98-3 hiện có theo trung tâm kiểm soát và phòng bệnh Atlanta.

* Ấu trùng có thể trưởng thành ở nhung mao ruột người và chuột.

+ Sán lợn có thể hoặc gây sán ở ruột hoặc bệnh ấu trùng. Trứng là sán T.saginata; Đầu sán và thân sán lá khác.

‡ Khi có 2 vật chủ thì vật chủ thứ nhất khác với vật chủ thứ hai bởi dấu nối. Vật chủ xác định bị nhiễm bởi vật chủ trung gian thứ hai.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 98-2. Nhiễm giun tròn

Ký sinh trùng	Phân bố theo địa dư	Những vật chủ		Chẩn đoán			
		Vật trung gian (lây truyền)	Vật xác định	Giai đoạn ký sinh trùng	Dịch cơ thể hoặc tổ chức	Xét nghiệm huyết thanh	Vấn đề khác
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
GIUN TRÒN Ở RUỘT							
Giun kim (*Enterobius vermicularis*)	Vùng nhiệt đới và ôn đới	Phân-miệng	Người	Trứng	Da quanh hậu môn		Test "dải scotch"
Giun tóc (*Trichuris trichiura*)	Vùng nhiệt đới và ôn đới	Đất, phân-miệng	Người	Trứng	Phân	-	Sa trực tràng
Giun đũa (*Ascaris lumbricoides*)	Vùng nhiệt đới và ôn đới	Đất, phân-miệng	Người	Trứng	Phân	-	Di chuyển lên phổi
Giun móc cổ điển (*Anevlostoma duodenale*)	Châu Âu, Á, Phi, Thái Bình Dương	Đất→da	Người	Trứng/ấu trùng	Phân	-	Di chuyển lên phổi, thiếu máu
Giun móc châu Mỹ (*Necator americanus*)	Mỹ, Châu Phi, toàn thế giới	Đất→Da	Người	Trứng/ấu trùng	Phân	-	Di chuyển lên phổi, thiếu máu
Giun lươn (*Strongyloides stercoralis*)	Hầu hết ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới	Đất→Da	Người	Ấu trùng	Phân, đờm, dịch tá tràng	EIA	Lan tỏa ở người thiếu hụt miễn dịch
GIUN TRÒN Ở TỔ CHỨC							
Giun chỉ xoắn (*Trichinella spiralis*)	Toàn thế giới	Lợn/người	Lợn/người	Ấu trùng	Cơ	BF	Sinh thiết cơ
Giun chỉ (*Wuchereria bancrofii*)	Bờ biển vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới	Muỗi	Người	Ấu trùng giun chỉ	Máu, hạch bạch huyết	-	Chu kỳ ban đêm*
Giun chỉ (*Brugia malayi*)	Châu Á, Ấn Độ	Muỗi	Người	Ấu trùng giun chỉ	Máu	-	Ban đêm

https://tieulun.hopto.org

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Giun mắt châu Phi (Loa-Loa)	Tây và Trung Phi	Ruồi Mango (chrysops)	Người	Ấu trùng giun chỉ	Máu	-	Có thể nhìn thấy ở mắt ban ngày
Bệnh mù vùng sông *(Onchocerca volvulus)*	Châu Phi, Mêhicô, Trung, Nam Mỹ	Ruồi đen	Người	Giun trưởng thành/ấu trùng	Da/mắt	-	Kiểm tra hạch, sinh thiết da
Giun ở động vật thực nghiệm *(Dracunculus medinensis)*	Phương Đông, Châu Phi, Ấn độ, Brasil	Ruồi khổng lồ	Người	Giun trưởng thành/ấu trùng	Da	-	Có thể nhìn thấy ở tổn thương
HỘI CHỨNG DI CHUYỂN ẤU TRÙNG							
Kiểu bò *(Anevlostoma braziliensis)*	Vùng nhiệt đới và ôn đới	Đất →Da	Chó/ mèo, người	Ấu trùng	Da	-	Giun chó và mèo
Kiểu di chuyển nội tạng *(Toxocara canis và cati)*	Vùng nhiệt đới và ôn đới	Đất, phân-miệng	Chó/ mèo, người	Ấu trùng	Nội tạng, hệ TKTW, mắt	EIA	Các loài giun tròn khác cũng gây ra

Chú thích:

BF: Làm nổi bằng bentonite

* Phải lấy máu vào nửa đêm. Trừ nhiễm ký sinh trùng ở vùng Nam Thái Bình Dương

https://tieulun.hopto.org

Bảng 98-3. Nhiễm đơn bào

Ký sinh trùng	Phân bố theo địa dư	Những vật chủ		Chẩn đoán			
		Vật trung gian (lây truyền)	Vật xác định	Giai đoạn ký sinh trùng	Dịch cơ thể hoặc tổ chức	Xét nghiệm huyết thanh	Vấn đề khác
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
ĐƠN BÀO ĐƯỜNG RUỘT							
Lỵ amip *(Entamoeba hystolytica)*	Toàn thế giới, đặc biệt ở vùng nhiệt đới	Phân-miệng	Người	Tự dưỡng, kén	Phân, gan	ID*, IHA	Siêu âm, CT gan
Bệnh Giardia *(Giardia lamblia)*	Toàn thế giới	Phân-miệng	Người	Tự dưỡng, kén	Phân	Phát hiện kháng nguyên	Xét nghiệm String
Isospora belli	Toàn thế giới	Phân-miệng	Người	Nang trứng	Phân	-	Kháng toan
Cryptosporidium	Toàn thế giới	Phân-miệng	Người/động vật	Nang trứng	Phân	Phát hiện kháng nguyên	Kháng toan, sinh thiết
Bệnh do microsporidia *(Enterocytozoom bieneusi)*	Toàn thế giới?	?	Người, động vật	Nha bào	Phân	-	Sinh thiết, nhuộm trichrome cải tiến
NHỮNG AMIP SỐNG TỰ DO							
Naegleria	Toàn thế giới	Nước ấm	Người	Tự dưỡng, kén	Hệ thống TKTW, mũi	Sinh thiết, ngoáy mũi	
Acanthamoeba	Toàn thế giới	Đất, nước	Người	Tự dưỡng, kén	Hệ thống TKTW, da, giác mạc	Sinh thiết, nạo	
NHỮNG ĐƠN BÀO TRONG MÁU VÀ TỔ CHỨC							
Sốt rét *(plasmodium các loại)*	Cận nhiệt đới và nhiệt đới	Muỗi	Người	Vô tính	Máu	Ít sử dụng	-

https://tieulun.hopto.org

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Nhiễm babesia *(Babesia microti)*	Mỹ, đặc biệt ở New England	Tíc,.	Gậm nhấm, người	Vô tính	Máu	IIF+	Những động vật không có lách
Trypanosoma rhodesiende *(Bệnh ngủ Châu Phi)*	Cận Sahara, Đông Phi	Ruồi Tsetse	Người, loài ăn cỏ	Trypomastigote	Màu, dịch não tủy	Ngưng kết ;HF^{+}	Hạ cam, hạch lympho
Trypanosoma ganbiense *(Bệnh ngủ Châu Phi)*	Cận Sahara, Tây Phi	Ruồi Tsetse	Người, lợn	Trypomastigote	Máu, dịch não tủy	Ngưng kết ;; IIF^{+}	Hạ cam, hạch lympho
Trypanosoma Crusi *(Bệnh Chagas)*	Mêhicô đến Nam Mỹ	Rệp Reduviid	Người, chó,động vật hoang dại	Amastigod, Trypomastigote	Nhiều phủ tạng, máu	CF, IIF^{+}	Tái hoạt ở người bị ức chế miễn dịch
Bệnh do Leishmania nhiệt đới *(Leishmania tropica)*	Cận nhiệt đới và nhiệt đới	Ruồi cát (phlebotomus)	Người, chó, gậm nhấm	Amastigote	Da	EIA‡	Sinh thiết, nạo, cấy
Bệnh Leishmania Buraxin *(thể da-niêm mạc)*	Mêhicô-Nam Mỹ	Ruồi cát (lutzomyia)	Người, chó, gậm nhấm	Amastigote	Da, niêm mạc	EIA‡	Sinh thiết, nạo, cấy
Bệnh Kala-Azar (Leishmania donovani)	Nhiệt đới và cận nhiệt đới	Ruồi cát (phlebotomus)	Người, chó, động vật hoang dại	Amastigote	Hệ thống liên võng nội mạc	EIA‡	Sinh thiết, cấy
Bệnh do Toxoplasma *(Toxoplasma gondii)*	Toàn thế giới	Người, động vật khác	Mèo	Kén, tự dưỡng	Hệ TKTW, mắt, cơ	EIA, HF	Tái hoạt ở người bị ức chế miễn dịch
Pneumocystis Carinii	Toàn thế giới	?	Người	Kén, tự dưỡng	Phổi, cơ quan khác		Đờm, sinh thiết

Chú thích:

* ID = Khuếch tán miễn dịch bằng các bộ sinh phẩm thương mại (không có ở CDC): IHA. Ngưng kết hồng cầu gián tiếp; AG: kháng nguyên.

CF = Cố định bổ thể, IIF: Huỳnh quang miễn dịch gián tiếp.

+ Ngưng kết trên phiến sẽ do WHO cung cấp cho những nước có dịch.

IIF: Đôi khi có sẵn - liên hệ với CDC hoặc WHO

‡ Tính đặc hiệu bị hạn chế.

https://tieulun.hopto.org

CÁC KÝ SINH TRÙNG ĐƯỜNG RUỘT

Hầu hết giun và đơn bào đào thải khỏi cơ thể theo phân. Bệnh nhân và người phục vụ phải được hướng dẫn để lấy phân vào trong lọ sạch và ghi thời gian lấy vào lọ. Lẫn nước có thể lẫn thêm những đơn bào sống trong nước, cần tránh để phân nhiễm nước và nước tiểu. Phải lấy phân trước khi uống bary hoặc các chất cản quang khác để chụp chiếu và trước khi điều trị bằng những thuốc chống ỉa chảy và chất làm giảm acid vì những chất này làm thay đổi tính hằng định của phân và làm khó khăn cho soi phân dưới kính hiển vi. Để loại trừ ký sinh trùng trong phân, cần soi tối thiểu 3 mẫu bệnh phẩm lấy vào 3 ngày khác nhau. Nếu không thể đưa sớm đến phòng xét nghiệm được thì phải gửi qua bưu điện, bệnh phẩm phân phải đựng trong cồn để bảo quản thể tự dưỡng của ký sinh trùng. Tủ lạnh cũng có thể bảo quản được thể tự dưỡng trong vài giờ còn kén ký sinh trùng và trứng giun thì trong vài ngày.

Xét nghiệm phân phải bao gồm cả đại thể và vi thể. Phân nhão, loãng thường gặp trong thể tự dưỡng đơn bào, nhưng kén của đơn bào và tất cả các giai đoạn phát triển của giun có thể ở phân bình thường. Nếu thấy giun trưởng thành hoặc đốt sán ở phòng thầy thuốc hoặc phòng bệnh thì phải đưa nhanh đến phòng xét nghiệm hoặc rửa và cố định để xét nghiệm sau này.

Loài sán duy nhất có đốt sán di động là sán bò, những đốt sán này bệnh nhân thường mang đến cho thầy thuốc. Tính chuyển động là rất quan trọng vì không thể phân biệt được ấu trúng sán bò và sán lợn mà sán lợn lại gây bệnh ấu trùng.

Xét nghiệm phân dưới kính hiển vi (Xem bảng 98-4) Xét nghiệm phân bằng kính hiển vi chưa phải là hoàn hảo mà còn có các phương pháp làm nổi, kỹ thuật cô đặc và nhuộm vĩnh viễn. Thầy thuốc cần phải đòi hỏi kiểm tra bởi các phương pháp xét nghiệm khác nhau này trước khi trả lời là không thấy trứng và ký sinh trùng. Một số ký sinh trùng phát hiện được ở nơi cư trú dễ hơn ở trong phân. Ví dụ, xét nghiệm liên tục hoặc các xét nghiệm thay thế khác đã thương mại hóa đối với dịch tá tràng đôi khi là cần thiết để phát hiện giardia lamblia và Crypspordium. Kỹ thuật "dải Scotch"để phát hiện trứng giun kim ở vùng da quanh hậu môn đôi khi phát hiện được trứng sán lợn ở quanh hậu môn khi phân hủy đốt sán di động (xem bảng 98-4).

Hai giải pháp thường được áp dụng là làm nổi để nhận biết các giai đoạn phát triển khác nhau của giun và đơn bào. Nước muối sinh lý đối với thể tự dưỡng, nang, trứng và ấu trùng và dung dịch iốt pha loãng để nhuộm nang và trứng đơn bào. Không được dùng dung dịch iôt để xét nghiệm thể tự dưỡng trong bệnh phẩm vì nó sẽ giết chết ký sinh trùng và làm hỏng mất tính chất di động đặc trưng của chúng.

Hai qui trình cô đặc thông thường nhất để phát hiện số lượng ít các nang và trứng là làm lắng đọng bằng formalin-ête và làm nổi bằng sunfat kẽm. Kỹ thuật formalin-ête hay được dùng vì tất cả ký sinh trùng đều lắng xuống chứ không phải nổi lên. Những lam kính nhuộm thể tự dưỡng cần phải làm trước khi cô đặc. Còn những lam kính nhuộm nang và trứng có thể làm sau khi cô đặc.

Trong nhiều trường hợp,đặc biệt trong phân biệt E.histolytica và các amip khác, cần phải có dự kiến xem tiêu bản ướt hay cô đặc. Những tiêu bản nhuộm vĩnh viễn cho phép xem chi tiết về tế bào học để nhận biết một cách xác định. Nhuộm hematoxylin-sắt rất chuẩn nhưng nhuộm trichrome chỉ mất 1 giờ là biện pháp khác thích hợp để nhuộm ký sinh trùng trong bệnh phẩm đã được cố định.

KÝ SINH TRÙNG TRONG MÁU VÀ TỔ CHỨC.

Đơn bào và giun xâm nhập vào tổ chức làm khó khăn cho việc lựa chọn biện pháp điều trị. Chẳng hạn, thầy thuốc phải hiểu là khi hút áp xe gan do amip hiếm khi phát hiện thấy E.histolytica vì thể tự dưỡng chủ yếu ở ổ áp xe. Cần nhớ là để xét nghiệm đờm tìm trứng paragonimus Westermani ở những người di cư vùng Đông Nam Á bị tổn thương phổi dạng kén (bảng 98-5) và lắng đọng nước tiểu là cơ hội tốt nhất để phát hiện sán máng Schistosoma haematobicum ở những người trẻ tuổi Ethiopia hoặc những người du lịch Mỹ vừa ở châu Phi về mà có biểu hiện đái máu (bảng 98-6). Bảng 91-1, 98-2 và 98-3 đã cho ta biết phân bố theo địa dư, nơi cư trú của các ký sinh trùng, tổ chức chủ yếu hoặc vị trí sinh thiết để soi kính hiển vi. Bảng 98-5 đến 98-8 cho ta thêm những thông tin về nhận biết ký sinh trùng trong bệnh phẩm của các vị trí giải phẫu đặc biệt. Qúa trình xét nghiệm để phát hiện ký sinh trùng từ các dịch của cơ thể giống như sử dụng trong xét nghiệm phân. Thầy thuốc phải làm tiêu bản ướt vì kỹ thuật cô đặc và nhuộm vĩnh viễn đều diệt chết ký sinh trùng. Nhuộm trichrome hoặc hematoxylin-sắt là thích hợp đối với tất cả các giun ở tổ chức ở trong các dịch của cơ thể ngoài máu. Nhưng giun chỉ và đơn bào trong máu dễ nhìn thấy khi nhuộm Giemsa hoặc Wright.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 98-4. Chẩn đoán xét nghiệm tìm ký sinh trùng trong phân*

Các ký sinh trùng và các giai đoạn trong phân	Các biện pháp chẩn đoán khác nhau
SÁN DÂY	
Trứng và đốt sán bò (*Taenia sagnata*)	Áp kính quanh hậu môn(dải Scotch)tìm trứng
Trứng *hymenolepis nana*	Không
Trứng và đốt *Diphyllobothrium*	Không
Trứng và đốt sán lợn (*Taenia solium*)	Sinh thiết não ở chỗ kén thần kinh, chẩn đoán huyết thanh
SÁN LÁ	
Trứng sán lá phổi *(Fascioiopsis buski)*	Không
Trứng *heterophyes heterophyes*	Không
Trứng *metagoniums yokogawai*	Không
Trứng sán lá gan *(fasciola hepatica)*	Xét nghiệm mật tìm trứng và sán khi viêm đường mật
Trứng sán *clonorchis sinensis*	Xét nghiệm mật tìm trứng và sán, sau khi viêm đường mật
Trứng sán *Paragonimus* các loại	XN đờm, sinh thiết phổi hoặc não tìm trứng, chẩn đoán huyết thanh
Trứng sán máng (*Shistosoma*)	Nạo trực tràng (đặc biệt là S.mansoni), nước tiểu (nếu là S. haematobium), sinh thiết gan và chẩn đoán huyết thanh
GIUN TRÒN	
Trứng và giun kim (*Euferobius vérmiculari*)	Xét nghiệm áp kính quanh hậu môn (dải Scotch) tìm trứng và giun
Trứng giun tóc (*trichuris trichiura*)	Không
Trứng giun đũa và giun trưởng thành (Ascaris lumbricoides)	Xét nghiệm đờm tìm ấu trùng trong bệnh phổi
Trứng và ấu trùng giun móc	Xét nghiệm dờm tìm ấu trùng trong bệnh phổi
Ấu trùng giun lươn (*Strongyloides*)	Hút dịch trực tràng hoặc sinh thiết hỗng tràng,‡ xét nghiệm đờm và sinh thiết phổi tìm thể sợi trong thể bệnh lan tỏa, chẩn đoán huyết thanh
Trứng *capillaria phillipmensis*+	Không
ĐƠN BÀO	
Thể tự dưỡng và kén amip (*Entamoeba histolytica*)	Sinh thiết gan tìm thể tự dưỡng, chẩn đoán huyết thanh
Thể tự dưỡng v kén *Giardia lamblia*	Dịch tá tràng hoặc sinh thiết hỗng, tràng‡
Trứng *Isospora belli*	Dịch tá tràng hoặc sinh thiết hỗng tràng‡

https://tieulun.hopto.org

Trứng *Cryptosporidium*	Dịch tá tràng hoặc sinh thiết hỗng tràng‡
Nha bào *Enternocytozoom bioneusis*	Dịch tá tràng hoặc sinh thiết hỗng tràng‡

Ghi chú: * Kỹ thuật nhuộm và cô đặc đã được thảo luận trong bài

+ Có thể nhầm với *Trichuris trichiura*

‡ Có các test thương mại hoặc vỏ Crosby thích hợp: Isospora và Cryptosporidium là kháng acid.

Bảng 98-5. Chẩn đoán xét nghiệm bệnh ký sinh trùng ở phổi

	Các giai đoạn ký sinh trùng	Nhuộm
ĐỜM*/DỊCH RỬA PHẾ QUẢN-PHẾ NANG		
Pueumocystis Carinii	Tự dưỡng và kén	Nhuộm bạc methenamin, xanh toluidine, miễn dịch huỳnh quang gián tiếp
Giun đũa (*Ascaris lumbricoides*)	Ấu trùng giai đoạn 3	Nhuộm ướt, trichrome, sắt-hematoxylin-Gremsa
Giun móc	Ấu trùng dạng sợi	Giống như với giun đũa
Giun lươn (*Strongyloides*)	Ấu trùng dạng sợi	Giống như với giun đũa
Paragoniums Spp	Trứng	Giống như với giun đũa
Amip (*Entamoeba histolytica*)	Tự dưỡng	Giống như với giun đũa
Echinococcus	Đầu sán	Nhuộm ướt, kháng toan
Các chủng *Toxocara*	Ấu trùng	Giống như với giun đũa
SINH THIẾT PHỔI (MỞ HOẶC QUA PHẾ QUẢN)		
Pneumocystis Carinii	Tự dưỡng và kén	H và E‡ và như trên
Paragonimus	Trưởng thành và trứng	H và E, sắt-hematoxylin
Amip (*Entamoeba histolytica*)	Tự dưỡng	Giống như với paragonimus
Echinococcus	Kén nang sán, đầu sán	H và E‡, sắt-hematoxylin, kháng toan
Sán máng Spp	Trứng	H và E, sắt-hematoxylin
Brugia và *Wuchereria*+	Sợi nhỏ	H và E, Giemsa
Toxocara spp	Ấu trùng	Giống như với paragonimus

Ghi chú:

* XN đầu, tìm Pueumocystis. Không tạo được đờm hoặc rửa phế quản-phế nang trong chẩn đoán các bệnh ký sinh trùng khác. Có thể nạo rửa phế quản trong kỹ thuật rửa phế quản-phế nang.

+ Giun chỉ bạch mạch và tăng bạch cầu ái toan phổi vùng nhiệt đới

‡ Nhuộm hematoxylin và acid tất cả các giải phẫu bệnh lý điển hình và để phát hiện tất cả các ký sinh trùng, trừ pneumocystis

https://tieulun.hopto.org

Bảng 98-6. Nhận biết ký sinh trùng trong máu và các dịch khác của cơ thể.

	Làm phong phú/nhuộm	Kỹ thuật cấy
MÁU		
Plasmodium Spp	Giọt đặc và đàn/ Nhuộm Gremsa hoặc Wright	Không dùng cho chẩn đoán
Leishmania Spp	Buffy coat/Gremsa	Môi trường thích hợp ở CDC
Trypanosome Châu Phi*	Màng nổi, cột anion/ tiêu bản ướt, nhuộm Gemsa	Cấy vào chuột nhà hay chuột cống*
Trypanosoma Cruzi+	Như trên	Xem trên và chẩn đoán xenon
Toxoplasma gondii	Màng nổi/Gremsa	Dòng tế bào sợi non
Microfilariae	Lọc nuclepor/ tiêu bản ướt và nhuộm Giemsa	Không
NƯỚC TIỂU$		
Schistosoma haematobium	Tiêu bản cô/ướt	Không
Microfilariae (trong dải dưỡng chấp)	Như trong máu	Không
DỊCH NÃO TỦY		
Trypansoma African	Ly tâm, cột amin/tiêu bản ướt và nhuộm Gremsa	Như với máu
Neagleria fowleri	Li tâm/tiêu bản viết, nhuộm Gremsa hoặc trichrome	Thạch không có chất dinh dưỡng phủ E.coli

Chú:

* *T. rhodesiense* và *T.gambicuse*. Tiêm vào phúc mạc chuột 0,2ml máu toàn phần có heparin (0,5ml cho chuột sống).Sau 5 ngày kiểm tra máu lấy từ đuôi chuột hàng ngày tìm Trypanosoma như đã mô tả ở trên.

\+ Phát hiện trong máu bằng các kỹ thuật kinh điển chỉ trong giai đoạn bệnh cấp. Chẩn đoán xenon thành công ở 50% bệnh nhân bị bệnh Chágas mạn tính.

‡ Máu ban ngày (10 giờ - 14 giờ) và đêm (20 giờ - 2 giờ) phải lấy tối đa tình cờ để phát hiện giun chỉ Wucheria (ban đêm, trừ chủng Thái Bình Dương), giun chỉ Brugia (ban đêm) và giun chỉ Loa Loa (ban ngày).

$ *Trichomonas vaginalis* thường phát hiện được ở nước tiểu nhưng kiểm tra dịch tiết âm đạo có lẽ là kỹ thuật ưa dùng hơn.

Hầu hết các ký sinh trùng được phát hiện trong lam kính máu nhuộm Gremsa là Plamodium, microfilariae và trypanosome châu Phi (xem bảng 98-6). Hầu hết bệnh nhân bị bệnh Chágas biểu hiện giai đoạn máu khi T.Cruzi không phát hiện được trong lam kính máu dưới kính hiển vi điện tử không lâu. Tiêu bản tươi đôi khi nhạy hơn tiêu bản nhuộm để phát hiện ấu trùng giun chỉ và Trypanosoma châu Phi, vì các ký sinh trùng hoạt động này làm cho hồng cầu chuyển động dễ phát hiện dưới kính hiển vi. Lọc nuclepore màu sẽ thích hợp để phát hiện giun chỉ. Thể amastigote của leishmania và T. cruzi đôi khi có thể nhìn thấy khi nhuộm lam máu ngoại vi, nhưng tủy xương, gan và lách là nguồn tốt nhất để phát

https://tieulun.hopto.org

hiện dưới kính hiển vi và nuôi cấy leishmania trong bệnh Kala-Azar và T.cruzi trong bệnh Chấgas mạn tính.

Chẩn đoán sốt rét và phân biệt các loại ký sinh trùng sốt rét dựa vào soi làm máu giọt đặc và giọt đàn dưới kính hiển vi (bảng 98-7). Hầu hết các chuyên gia về sốt rét đều thích nhuộm Gremsa vì chất lượng cao và phù hợp cho cả giọt đặc và giọt đàn và vững bền ở vùng nhiệt đới. Nhuộm Wright có thể cho những lam có chất lượng cao và được sử dụng rộng rãi ở châu Mỹ, nhưng ở vùng nhiệt đới nó hay bị hỏng đi vì chất metranol của nó hút ẩm. Các bệnh phẩm mao mạch hoặc máu tĩnh mạch phải lấy cứ 4 đến 12 giờ 1 lần cho đến khi có chẩn đoán. Giọt mỏng phải làm trên lam sạch để phân biệt được các loại bạch cầu. Giọt đặc thì có thể làm 1 giọt máu trên 1 lam và khuếch tròn để đường kính khoảng 2 cm. Phải phá vỡ hồng cầu trong giọt đặc nhưng trong giọt mỏng thì cố định hồng cầu bằng methanol để xem hình thái hồng cầu.

Mặc dù hầu hết các ký sinh trùng trong tổ chức đều nhuộm bằng hematoxylin kinh điển, nhưng những bệnh phẩm sinh thiết phẫu thuật phải nhuộm bằng những phương pháp đặc biệt thích hợp. Các nhà giải phẫu bệnh, quen nhuộm đờm và bệnh phẩm sinh thiết qua phế quản bằng nhuộm bạc đối với Pneumocystic carinii, cũng cần phải nhớ là kiểm tra tiêu bản ướt và nhuộm sắt-hematoxylin các bệnh phẩm phối với trứng giun và E.histolytica (xem bảng 98-5). Các nhà lâm sàng cũng phải khuyên các nhà phẫu thuật và nhà giải phẫu bệnh về kỹ thuật tối ưu để xác định ký sinh trùng từ những bệnh phẩm lấy ở một số thủ thuật tối thiểu đặc biệt nhất định (xem bảng 98-8). Chẳng hạn, cắt da để chẩn đoán bệnh giun chỉ onchocerca, sinh thiết trực tràng để chẩn đoán bệnh sán máng và sinh thiết hút tổn thương da để xác định và cấy các chủng leishmania da và niêm mạc là các thủ thuật đơn giản, nhưng có thể nhầm chẩn đoán nếu lấy bệnh phẩm hoặc qui trình kỹ thuật không đúng.

Bảng 98-7. Chẩn đoán phân biệt các loại Plasmodium trong lam máu.

	Falciparum	*Vivax*	*Malariae*	*Orale*
ĐẶC ĐIỂM HỒNG CẦU				
Kích thước	Như nhau	To(non)	Nhỏ(già)	To(non)
Hình dạng	Tròn, có thể lồi lõm	Tròn hoặc bầu dục	Tròn	Tròn hoặc hình hạt đậu, lông
Vết	Đường nút Maurer to, đỏ(tới 20 đường)	Điểm Schuffner nhiều, chấm đỏ, nhỏ	Không	Điểm Schuffner
ĐẶC ĐIỂM KÝ SINH TRÙNG				
Tự dưỡng thể nhẫn	Nhỏ như sợi chỉ, nhiều, những chấm Chromatin nhỏ, thể gộp*	Dày hơn	Kết lại	Kết lại
Tự dưỡng non	Không	Giống amip, có thể chứa đầy tế bào	Đều hơn, nhỏ hơn, thể dài +	Nhỏ hơn vivax
Thể liệt sinh	Không	12 đến 24 tiểu thể hoa cúc	8-12 tiểu thể hoa cúc thường tập trung quanh sắc tố	8-12 tiểu thể hoa cúc
Giao bào	Hình qủa chuối, nhiễm sắc thể ở giữa (con cái) hoặc lan tỏa (con đực)	Hình tròn, đầy trong tế bào, sắc tố thường ở giữa	Tròn, to, sắc tố thô	Nhỏ hơn và hình oral nhưng giống vivax

https://tieulun.hopto.org

	Giao bào, nhiều thể nhẫn, vết Chromatin não thể gộp, nhiễm nặng	Thể liệt sinh, hồng cầu to, dạng amip	Thể liệt sinh hồng cầu nhỏ, dạng dải	Thể liệt sinh và hồng cầu to, hình hạt đậu, hồng cầu có "lông"

Ghi chú: * Hồng cầu ở máu ngoại vi có thể bị dẹt đi thành hình gậy.

+ Nằm ngang trong hồng cầu nhưng không phải hình qủa chuối.

Bảng 98-3. Những thủ thuật tối thiểu để chẩn đoán nhiễm ký sinh trùng.

Thủ thuật		Ký sinh trùng và giai đoạn
Nẩy da:	Nâng da lên bằng kim và cắt khoảng 1mg sâu 0,5mm ở một số vị trí. Mỗi miếng để trong 0,5ml nước muối trong 4 giờ và kiểm tra tiêu bản tươi và nhuộm Gremsa trực tiếp nước muối hoặc sau khi lọc. Đếm ấu trùng giun chỉ*	*Onchocerca volvulas* và *Monsonella Streptocerca microfilariae*
Sinh thiết các nốt dưới da:	Nhuộm Giemsa mẫu tổ chức theo thường quy và các lam điển hình	*Loa Loa* trưởng thành và *Onchocerca volvulus* trưởng thành và ấu trung giun chỉ
Sinh thiết cơ:	Cắt khoảng 1,0g cơ delta hoặc cơ sinh đôi rồi đặt giữa 2 lam kính để soi trực tiếp dưới kính hiển vi	Ấu trùng *trichinella spiralis* (có thể phát hiện ấu trùng sán lợn)
Sinh thiết trực tràng:	Ở 4 vị trí, lấy 2mg, đặt lên lam kính, dàn dẹt bằng lam kính khác trước khi xem ở vật kính(10x), có thể cố định trong cồn hoặc nhuộm	Trứng *Schistosoma* của tất cả các chủng, đặc biệt *S.mansoni*
Dịch hút từ hạch hoặc từ săng+	Hút bằng kim 18 gauge, nhỏ một giọt vào lam kính, kiểm tra các thể di động, nếu không đủ bệnh phẩm thì có thể nhuộm Giemsa	Thể *trypomastigote* của *Trypanosoma gambiense* và *trypanosoma rhodesiense*
Nạo giác mạc:	Do các nhà nhãn khoa lấy bệnh phẩm để nhuộm Giemsa và cấy lên thạch dinh dưỡng phủ E.coli	Thể tự dưỡng và kén các chủng acanthamoeba
Ngoáy, hút hoặc chọc hút sinh thiết các tổn thương da:	Lấy bệnh phẩm ở rìa tổn thương để nhuộm Giemsa những lam kính tin tưởng và cắt lớp và nuôi cấy trên môi trường đặc biệt của CDC	Các thể *Leishmania* da và niêm mạc

Ghi chú:

* Đếm được >100/mg là nguy cơ có biến chứng

+ Chống chỉ định chọc hút hạch lympho trong một số nhiễm trùng và phải sử dụng thận trọng

https://tieulun.hopto.org

CÁC XÉT NGHIỆM KHÔNG ĐẶC HIỆU

Tăng bạch cầu ái toan thường đi kèm với hầu hết các nhiễm giun ở tổ chức và có thể đạt tới số lượng cao tuyệt đối trong bệnh giun xoắn và giai đoạn di chuyển của giun chỉ (bảng 98-9). Nhiễm giun ở ruột kích thích tăng bạch cầu ái toan chỉ trong giai đoạn ấu trùng đi lên phổi. Nhiễm đơn bào không có tăng bạch cầu ái toan trừ Isospora và Dientamoeba fragilis.

Cũng như thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ trong nhiễm giun móc nặng, những rối loạn xét nghiệm không đặc hiệu khác có thể là gợi ý nhiễm ký sinh trùng ở những bệnh nhân sống ở những vùng nhất định và/hoặc có tiếp xúc với môi trường. Những bằng chứng sinh hóa của xơ gan hoặc các thành phần trong nước tiểu của những người nhập cư từ châu Phi chắc chắn làm ta nghĩ tới khả năng bị bệnh sán máng. Thiếu máu tế bào to có thể là biểu hiện của sán dây (*diphyelobothrium larum*) và thiếu máu và hạ tiểu cầu ở những người du lịch có sốt hoặc những người nhập cư là một trong những điểm quan trọng của sốt rét. Chụp cắt lớp vi tính và hình ảnh cộng hưởng từ hạt nhân cũng góp phần vào chẩn đoán nhiễm nhiều ký sinh trùng tổ chức và là kỹ thuật bổ sung vô giá trong chẩn đoán ấu trùng sán lợn ở não và toxoplama não.

Bảng 98-9. Các loại ký sinh trùng thường kèm theo tăng bạch cầu ái toan*

Ký sinh trùng	Bàn luận
SÁN DÂY	
Echinococcus granulosis	Khi kén sán bị vỡ
Sán lợn	Khi hình thành nang ở trong cơ và dịch não tủy với những ấu trùng sán thần kinh
SÁN LÁ	
Paragonimus	Cao không biết trước được trong giai đoạn cấp
Sán lá phổi	Có thể cao ở giai đoạn cấp
Sán lá gan	Không hằng định
Schistosoma mansoni	50% ở người du lịch bị nhiễm
Schistosoma haematobium	25% ở người du lịch bị nhiễm
Schistosoma japonicum	Tới 6000/mm^3 ở trường hợp nhiễm cấp
GIUN TRÒN	
Giun đũa	Trong giai đoạn di chuyển của ấu trùng
Giun móc	Trong giai đoạn di chuyển của ấu trùng
Giun lươn	Cao trong giai đoạn di chuyển và giai đoạn đầu
Trichinella spiralis	Tới 7000/mm^3
Wuchereria bancrofii	Từ bình thường đến 2500/mm^3 +
Brugia	Giống Wuchereria+
Loa Loa	Khác nhau nhưng có thể tới 5000-8000/mm^3
Onchocerca volvulus	Có thể quá 5000/mm^3
Toxocara	>3000/mm^3
Ancyclostoma braziliensis	Kèm phát ban toàn thân dữ dội
Guathostoma spinigerum	Trong VLM và viêm màng não tăng bạch cầu ái toan

https://tieulun.hopto.org

Ausiostrongylus cantonensis	Trong viêm màng não tăng bạch cầu ái toan
Angiostrongylus costaricensis	Trong giai đoạn di chuyển của ấu trùng ở tĩnh mạch mạc treo

NHỮNG NGUYÊN NHÂN KÝ SINH TRÙNG KHÁC	
Isospora belli	Ít tài liệu thấy tăng báo cáo ái toan
Dientamoeba fragilis	Có thể là bệnh nguyên và tăng bạch cầu ái toan

Ghi chú:

* Hầu hết mỗi loại giun đều phối hợp với tăng bạch cầu ái toan. Bảng này bao gồm cả ký sinh trùng thường gặp và hiếm gặp, thường gây ra tăng bạch cầu ái toàn trong khi nhiễm trùng.

+ Cũng gặp trong tăng bạch cầu ái toan bệnh phổi nhiệt đới gồm tăng bạch cầu ái toan, thâm nhiễm thoáng qua và hen có thể là biểu hiện duy nhất của bệnh giun chỉ.

Bảng 98-10: Xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán nhiễm ký sinh trùng

Ký sinh trùng bị nhiễm	Xét nghiệm kháng thể	XN kháng nguyên
SÁN DÂY		
Bệnh sán bọc (Echinococcus)	WB, IHA	
Kén sán	WB	
SÁN LÁ		
Bệnh sán paragonimus	WB	
Bệnh sán máng	EIA, WB	
GIUN TRÒN		
Bệnh giun lươn	EIA	
Bệnh giun xoắn	BF	
Bệnh do toxocara	EIA	
ĐƠN BÀO		
Amip	IHA	
Grardia		EIA, IIF
Cryptosporidium		IIF
Sốt rét (tất cả các chủng)*	IIF	
Bệnh Babesia(B.microti)	IIF	
Bệnh Chagas	IIF, CF	
Bệnh leishmania	IIF, CF	
Bệnh Toxoplama	IIF, EIA-IgM	
Bệnh do pneumocystis		IIF

Ghi chú:

BF = Sự lên bông bentonite

CF = Cố định bổ thể

EIA = Thử nghiệm miễn dịch men

WB = Western blot

IHA = Ngưng kết hồng cầu gián tiếp

IIF = Miễn dịch huỳnh quang gián tiếp

Tất cả các xét nghiệm kháng thể đã nêu hiện có ở CDC. Các bộ sinh phẩm phát hiện kháng nguyên và ký sinh trùng đã có bán trên thị trường.

* Sử dụng trước hết để sàng lọc người cho máu.

PHÁT HIỆN KHÁNG THỂ VÀ KHÁNG NGUYÊN

Như đã nêu ở bảng 98-10, có nhiều xét nghiệm kháng thể hữu ích đối với nhiều ký sinh trùng tổ chức quan trọng. Giun chỉ là một ngoại lệ đáng kể. Mặc dù giun chỉ kích thích đáp ứng miễn dịch mạnh và nhiều thí nghiệm kháng thể đã được sử dụng, nhưng không có thử nghiệm nào nhạy và đặc hiệu đủ để áp dụng rộng rãi. Phát hiện kháng thể đối với plasmodium trước hết là phương pháp dịch tễ sử dụng hạn chế trong chẩn đoán sốt rét trên cả thế giới. Phân bố theo địa dư có hạn của nhiều ký sinh trùng nhiệt đới làm tăng giá trị của phát hiện kháng thể, như là một biện pháp chẩn đoán ở những người du lịch đến các nước đang phát triển. Mặt khác, hầu hết các vùng trên thế giới đều có T.gondii và sự có mặt của kháng thể IgG không phải là bệnh tiến triển. Một hoặc nhiều xét nghiệm kháng thể nêu ở bảng trên hiện có ở Trung tâm kiểm soát bệnh tật Atlanta, Georgia. Kết quả của nhiều xét nghiệm huyết thanh không phải nêu ở bảng hoặc CDC yêu cầu sẽ được diễn giải thận trọng.

https://tieulun.hopto.org

Một số ít thử nghiệm kháng thể hiện có để chẩn đoán ký sinh trùng đường ruột. Mặc dù hầu hết ký sinh trùng kích thích kháng thể tế bào và kháng thể dịch thể, vấn đề phản ứng chéo giữa các ký sinh trùng, thiếu kỹ thuật nuôi cấy thích hợp, và khả năng đưa ra chẩn đoán mà không dùng thủ thuật thăm dò đã thúc đẩy các thăm dò mạnh mẽ hơn. Amip là một ngoại lệ lớn. Các xét nghiệm huyết thanh đặc hiệu hiện có là một hỗ trợ đáng kể trong chẩn đoán bệnh amip. Các bộ sinh phẩm đã thương mại hóa để phát hiện kháng nguyên bằng thử nghiệm men và để phát hiện toàn bộ vi sinh vật bằng kháng thể huỳnh quang hiện có để chẩn đoán bệnh giardia và bệnh do Cryptosporidium.

CÁC KỸ THUẬT PHÂN TỬ

Kỹ nghệ lai ADN bằng gen lặp lại nhiều lần ở bộ gen của ký sinh trùng đặc hiệu và khuếch đại phần ADN đặc hiệu bằng phản ứng chuỗi polymerase là những kỹ thuật hứa hẹn để chẩn đoán nhiễm ký sinh trùng và các tác nhân nhiễm trùng khác. Bộ mẫu ADN để lại với P.Falciparum, T.cruzi, bệnh ngủ châu Phi và giun chỉ bạch mạch hiện đang sử dụng để phát hiện các căn nguyên này ở các vectơ truyền ký sinh trùng bị nhiễm và đang được áp dụng thăm dò trong các mẫu động vật và thử nghiệm trên người. Mặc dù vậy vẫn chưa có xét nghiệm nào thích hợp cho sử dụng thường qui ở bệnh nhân trong giai đoạn này. Thử nghiệm ADN và phản ứng chuỗi polymerase phải trở thành xét nghiệm quan trọng bổ sung cho vũ khí chẩn đoán trong tương lai.

99. ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH NHIỄM KÝ SINH TRÙNG

Hóa trị liệu trong các bệnh nhiễm ký sinh trùng còn là một vấn đề chưa thể hiện hết khả năng của nó. Sự hiểu biết về sinh học cơ sở và chuyển hóa của ký sinh trùng vẫn còn thô sơ. Nhiều loại thuốc diệt ký sinh trùng có hiệu qủa như chloroquine hoặc diethyl carbamazine đã được sử dụng trong nhiều thập kỷ mà không cần có sự hiểu biết đầy đủ của chúng ta về cơ chế tác dụng của chúng. Đối với bệnh nhiễm ký sinh trùng sốt rét falciparum, đã làm cho nhiều người mắc và tử vong trên toàn thế giới thì tình trạng kháng thuốc đang là một vấn đề cấp thiết. Do đa số các bệnh nhiễm ký sinh trùng xuất hiện đầu tiên trong dân chúng ở các nước nghèo đang phát triển cho nên việc phát triển và thị trường các loại thuốc chống ký sinh trùng còn hạn chế. Tuy vậy trong những năm gần đây, một số loại thuốc mới như mefloquine, praziquantel và ivermectin đã được sử dụng để điều trị một số bệnh nhiễm ký sinh trùng. Bảng 99-1 tóm tắt một số thuốc điều trị các bệnh do ký sinh trùng hay gặp nhất. Những thông tin về chỉ định, tác dụng phụ, và chống chỉ định của các thuốc được giới thiệu dưới đây. Các thuốc được Cơ quan kiểm soát thuốc và thực phẩm (FDA) cho phép sử dụng để điều trị bệnh do ký sinh trùng được đánh dấu hoa thị (*). Các thuốc khác được đánh dấu (+) có thể không sử dụng rộng rãi ở Mỹ, nhưng có thể nhận được thông qua Trung tâm kiểm soát bệnh tật và điều trị dự phòng Atlanta. Các thuốc diệt ký sinh trùng dùng cho trẻ em và phụ nữ có thai, hoặc một vài tình trạng đặc biệt được mô tả trong bài.

Albendazole* Dẫn xuất benzimidazole mới này tác dụng đối với nhiều loại giun nhưng hiện nay đang được sử dụng chỉ có thuốc do hãng Smith-Kline-Beecham. Albendazole là thuốc được lựa chọn để điều trị các loại kén và rất có hiệu qủa khi kết hợp với điều trị ngoại khoa. Nó cũng có hiệu qủa đối với bệnh ấu trùng sán dây và với các loại sán ruột, sán tổ chức và cũng ít độc hơn các loại benzimidazole cũ. Phản ứng phụ đối với albendazole bao gồm một vài trường hợp ỉa chảy và đau bụng và chống chỉ định trong trong qúa trình thai nghén.

Benznidazol* Dẫn xuất này của nitroimidazole không sử dụng ở Mỹ, có thể có hiệu qủa trong điều trị bệnh Chagas cấp tính. Các tác dụng phụ hay gặp là phát ban, nôn và viêm dây thần kinh ngoại biên.

Bithionol+ Thuốc này được sử dụng để điều trị bệnh sán lá và bệnh sán paraganimus. Hay gặp các tác dụng phụ trên da và ở đường tiêu hóa.

Chloroquin Thuốc chống sốt rét đường uống này là thuộc nhóm 4-aminoquinolon, diệt nhanh các thể thoa trùng và giao bào của *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium Malariae* và các chủng *Plasmodium falciparum* nhậy cảm. Tuy nhiên, ở một số nơi, P.falciparum kháng với chloroquin và ở vùng Oceania thì có hiện tượng kháng của P.vivax.

https://tieulun.hopto.org

Chloroquin vẫn còn có hiệu qủa trong điều trị và dự phòng sốt rét ở những nơi chưa có hiện tượng kháng thuốc. Chloroquin phosphat được sử dụng rộng rãi ở Mỹ dưới dạng viên; choloroquin sulfat còn được sử dụng ở các nơi khác ngoài nước Mỹ. Hydroxy chloroquin sulfat đã được sử dụng rộng rãi như thuốc điều trị khớp thì vẫn còn được sử dụng có hiệu qủa. Chloroquine an toàn đối với trẻ em và phụ nữ có thai. Tác dụng phụ của thuốc gồm có còn cào, đau đầu và chóng mặt.

Dehydroemetine^{+} là một alcaloide, được sử dụng để điều trị bệnh do amip. Dehydroemetin là thuốc gây kích thích mạnh cho nên chỉ dùng để tiêm bắp. Các biểu hiện như đau, viêm mô tế bào hoặc hình thành áp xe tại nơi tiêm thường hay xảy ra. Rối loạn nhịp tim, đau ngực, hạ huyết áp rất hay xảy ra nên thuốc được sử dụng hạn chế và phải theo dõi cẩn thận. Chống chỉ định dùng Dehydroemetine cho phụ nữ có thai.

Diethylcarbamazine^{+} Dẫn xuất này của piperazine vẫn là thuốc được lựa chọn để điều trị giun chỉ mạch bạch huyết mặc dù có phản ứng phụ và chỉ định liều lượng với lịch cồng kềnh. Cơ chế tác dụng của diethylcarbamazine chưa rõ rệt, nhưng nó diệt giun chỉ trong điều kiện in vivo. Tác dụng phụ nói chung tỷ lệ với lượng ký sinh có trong cơ thể và gồm sốt, đau đầu, chóng mặt, những đợt thoáng qua bị viêm mạch lympho. Trong bệnh giun chỉ onchocerca thuốc chủ yếu gây ngứa, và hội chứng ở mắt và toàn thân (phản ứng Mazzotti) và đã được thay thế bằng thuốc ivermectin. Diethylcarbamazine có tác dụng trong điều trị và dự phòng bệnh Loa-Loa và được sử dụng để điều trị chống di chuyển của giun trong các nội tạng. Thuốc không được bán rộng rãi ở Mỹ, với số lượng hạn chế có thể nhận được tại các hãng (Lederle).

Diloxanide furoate^{+} là thuốc diệt amip hấp thu rất kém và chỉ tác dụng với amip luminar. Cơ chế tác dụng còn chưa rõ. Tác dụng phụ bao gồm chướng bụng và rối loạn tiêu hóa.

Efloruithine còn gọi là difluorome hoặc DFMO là thuốc có hiệu qủa để điều trị nhiễm bệnh ngủ do *trypanosoma brucei gambiense* ở giai đoạn máu bạch huyết và giai đoạn thần kinh (bệnh ngủ châu Phi). Eflornithine được sử dụng ở Mỹ do hãng Merrell Dow cung cấp. Tác dụng của thuốc là ức chế men decarboxylasa của *trypanosoma*, tuy nhiên đối với *Trypanosoma brucei rhodesiense* thì không có tác dụng (không nhậy cảm). Tác dụng phụ như tiêu chảy, thiếu máu và hạ bạch cầu hay gặp nhưng có thể phục hồi được.

Furazolidone Dẫn xuất của nitrofuran này được sử dụng đầu tiên để điều trị bệnh do giardia. Khác với các loại thuốc điều trị bệnh do giandia khác ở chỗ thuốc không đắng và được sử dụng ở dạng nước thuận tiện cho trẻ nhỏ. Nôn, buồn nôn và biểu hiện dị ứng có thể có. Thuốc là loại ức chế monoamino-oxidase (MAO) và cũng gây nên phản ứng kiểu disulfiram khi uống cùng với rượu.

Halofantrine là loại thuốc chống sốt rét đường uống mới, mới được sử dụng ở Mỹ, dùng để điều trị sốt rét do *P.falciparium* kháng chloroquin. Tác dụng phụ ít gặp, nhưng đã thấy có hiệu tượng viêm thần kinh thị giác khi sử dụng kéo dài với liều qúa cao.

Iodoquinol Thuốc là oxyquinolone đã khử halogen, được dùng trong bệnh lỵ amip không xâm nhận và nhiễm *Dientamoeba* fragilis cũng như đôi khi được dùng làm thuốc thay thế trong nhiễm trùng *Balantidium coli*. Không hay gặp tác dụng phụ nhưng có thể bị viêm thần kinh thị giác nếu dùng thuốc kéo dài với liều qúa cao.

Ivermectin^{+} là dẫn xuất bán tổng hợp của avermectin hiện nay được lựa chọn để điều trị bệnh do *Onchocerca vulvulus*. Một liều duy nhất, đường uống có tác dụng tích cực đối với ấu trùng giun chỉ, nhưng lại không có hiệu qủa đối với thể trưởng thành, cơ chế tác dụng chưa được xác định rõ ràng. *Ivermectin* còn có tác dụng đối với nhiều loại sán ruột và được dùng để điều trị giun chỉ bạch huyết. Thuốc sử dụng an toàn và dung nạp tốt ở cả trẻ em và người lớn nhưng đối với phụ nữ có thai thì còn chưa có xác định.

Mebendazole Dẫn xuất của mebendazole này có tác dụng tích cực đối với các loại giun sán ruột và tổ chức bao gồm giun đũa, giun móc, giun kim và giun tóc Trichuris, và là thuốc uống cho giun *capillaria*. Benzimidazole có thể tác dụng nhờ gắn β-tubulin nên phá vỡ sự hình thành các tiểu ống và sử dụng glucosa. Tác dụng phụ gồm có đau bụng và ỉa chảy nhẹ. Benzimidazole có thể là chất gây sẩy thai ở động vật thí nghiệm, vì vậy tránh sử dụng cho

https://tieulun.hopto.org

phụ nữ có thai.

Mefloquine Loại thuốc chống sốt rét mới này có tác dụng tích cực đối với tất cả các chủng ký sinh trùng sốt rét ở giai đoạn hồng cầu và thể thoa trùng của *P.falciparum*. Là dẫn xuất 4-aminoquinolone, mới đây mefloquin rất được ưa dùng để dự phòng và điều trị đường uống cho các ca sốt rét kháng chloroquine. Tác dụng phụ liên quan đến liều lượng dùng bao gồm buồn nôn và chóng mặt. Ít gặp hơn là nôn, tiêu chảy, rối loạn tâm thần và co giật. Vì có thể liên quan làm chậm nhịp xoang nên chống chỉ định dùng mefloquine ở những bệnh nhân đang điều trị các thuốc thuộc nhóm chẹn cảm thụ β-adrenalin và chẹn kênh calci và không được cho đồng thời với quinin hoặc quinidine. Ở một số vùng Đông Nam Á và châu Phi có hiện tượng kháng của *P.falciparum* với Mefloquine và vẫn còn là một vấn đề đang tiến triển. Vì chưa xác định được tính an toàn của thuốc, nên tránh sử dụng cho bệnh nhân có thai.

Melarsoprol^{+} Thuốc là hợp chất hữu cơ của Asen nên chỉ sử dụng để điều trị bệnh ngủ châu Phi ở giai đoạn muộn khi đã có tổn thương hệ thần kinh trung ương. Chỉ dùng bằng đường tĩnh mạch mới đủ lượng thuốc ngấm vào dịch não tủy để diệt trypanosoma. Tác dụng phụ nặng thường xảy ra như viêm cơ tim, bệnh lý não và phản ứng Herxheimer.

Metrifonate Hợp chất photpho hữu cơ này tác dụng lên sán máng *Schistosoma haematobium*. Tác dụng phụ bao gồm đau bụng, buồn nôn, nôn tiêu chảy, đau đầu và chóng mặt. Không sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai.

Metronidazole Loại 5-nitroimidazol này có tác dụng diệt các loại vi khuẩn kỵ khí và một vài loại đơn bào như *Entamoeba hystolytica, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis* và *Balantidium Coli*. Metronidazole là thuốc được lựa chọn để điều trị bệnh do giardia và để điều trị ban đầu cho bệnh do amip thể xâm nhập. Nói chung thuốc dung nạp tốt nhưng thường hay có đau bụng nhẹ, đau đầu, buồn nôn và gây vị giác kim loại. Thuốc gây sảy thai ở động vật và cấm dùng trong thời kỳ thai sớm cho người. Do có phản ứng kiểu disulfiram, nên không dùng cùng với rượu.

Niclosamide Niclosamide là loại thuốc có độ an toàn và tác dụng tốt đối với các loại sán dây ở ruột khi cho một liều uống duy nhất và nhai trước khi nuốt với nước. Các phản ứng của ruột rất ít và không có chống chỉ định dùng thuốc này. Do thuốc không hấp thụ tại đường tiêu hóa, nên niclosamide không tác dụng với các loại ấu trùng sán.

Nifurtimox^{+} là hợp chất tổng hợp của nitrofuran tác dụng đối với nhiễm *Trypanosoma cruzi* cấp tính. Tỷ lệ đáp ứng rất thay đổi, thuốc có một tác dụng nhỏ trong bệnh Chagas phản ứng phụ như buồn nôn, nôn, mất ngủ, đau đầu, chóng mặt, run đầu chi, loạn cảm giác và co giật thường xảy ra và phụ thuộc vào liều lượng.

Oxamniquine Dẫn xuất của tetrahydroquinolone này được sử dụng như thuốc ban đầu để điều trị nhiễm sán máng *Schistosoma mansoni*. Liều cao được sử dụng ở Ai cập và Bắc Phi, các chủng kháng thuốc này cũng đã được thông báo. Oxamniquine dung nạp tốt. Vài trường hợp có tác dụng phụ như đau đầu, chóng mặt và ngủ gà cùng với các rối loạn tiêu hóa. Không được sử dụng thuốc này cho phụ nữ có thai.

Paromomycin Loại aminoglycoside đường uống này kém hấp thụ, nên được dùng để điều trị ban đầu cho bệnh do amip thể không xâm nhập. Tuy không khuyến khích, nhưng paromycin đã được sử dụng thay thế metronidazole để điều trị bệnh do amip và bệnh do giardia ở phụ nữ có thai.

Pentamidine Isethionate là một hợp chất có nhân thơm diamin cố định tác dụng với *Pneumocystis carinii* và một vài loại đơn bào gây bệnh như *Leishmania* các loại và *T.brucci gambiense*. Cơ chế tác dụng của nó hãy còn chưa rõ. Phản ứng phụ khi dùng pentamydine đường tiêm hay xảy ra gồm nhiễm độc thận cơ năng, hạ huyết áp cấp, viêm tụy, hạ đường huyết, loạn nhịp tim biến đổi thành phần máu và áp xe vô khuẩn tại nơi tiêm. Pentamydin ở dạng xông được sử dụng để phòng bệnh viêm phổi do *pneumocystis* ở những bệnh nhân nhậy cảm, thường có tác dụng phụ tại chỗ như đau họng, rối loạn cảm giác miệng, vị kim loại, ho và co thắt phế quản.

Piperazine Loại thuốc này không đắt, được sử dụng rộng rãi ở các nước đang phát triển để điều trị bệnh giun đũa và giun kim, là loại chống tiết

https://tieulun.hopto.org

cholin tác dụng bằng cách làm liệt giun sau tống giun ra ngoài nhờ nhu động ruột. Các phản ứng phụ đôi khi xảy ra gồm rối loạn tiêu hóa, phản ứng qúa mẫn và chóng mặt. Piperazine và pyrantel panoate có tác dụng tương kỵ nên không được sử dùng cùng một lúc.

Praziquantel Loại thuốc mới này được lựa chọn để điều trị đa số các loại sán lá và nhiều loại sán dây. Cơ chế tác dụng còn chưa rõ nhưng trong bệnh sán máng nó gây liệt và gián đoạn sau đó gây đáp ứng miễn dịch của cơ thể vật chủ. Praziquantel có tác dụng rất tốt với tất cả các loại sán máng ở người, sán lá ruột ấu trùng sán dây và các loại ký sinh, trừ sán lá gan. Phản ứng phụ gồm đau đầu, chóng mặt, ngủ gà và rối loạn tiêu hóa. Nên dùng corticoid chống viêm liều cao để điều trị bệnh ấu trùng sán lợn thần kinh.

Primaquine Dẫn xuất 8-aminoquinolone này là thuốc chuẩn, tác dụng đối với thể ngủ yên trong gan của các chủng sốt rét và được dùng để điều trị triệt căn trong sốt rét do *P.vivax* và *P.ovale* sau khi đã được trị diệt thoa trùng. Nó cũng còn có tác dụng diệt thể giao bào. Prinmaquine gây tan huyết cấp ở những người thiếu hụt men G-6-PDH và để tránh nguy cơ này phải sàng lọc bệnh nhân này trước khi điều trị. Primaquin chống chỉ định dùng cho phụ nữ có thai.

Proguanil* Dẫn xuất của pirimidine này có tác dụng đối với thể trong gan trước khi vào hồng cầu của *P.falciparum* và có thể cả *P.vivax*. Thuốc được sử dụng rộng rãi để phòng sốt rét, phối hợp với choloroquin, đặc biệt ở một số vùng châu Phi lẻ tẻ có hiện tượng *P.falciparum* kháng với chloroquine. Tuy nhiên hiện tượng kháng với proguanil hãy còn tồn tại ở một số vùng, và các tác dụng phụ do proguanil vẫn thường gặp. Proguanil không sản xuất ở Mỹ, nhưng có bán ở châu Âu và châu Phi.

Pyrantel Dẫn xuất này của pyrimidin dung nạp tốt, có tác dụng với các loại giun sán ruột nhờ làm liệt cơ thần kinh của giun, sau đó đào thải chúng. Một liều duy nhất được dùng để điều trị giun đũa, giun kim và giun tóc, với giun móc thì thường phải dùng vài liều. Dùng được cho phụ nữ có thai.

Pyrimethamine-sulfonamide Pyrimethamin phối hợp với Sulfadiazine được dùng để điều trị bệnh toxoplasma. Yêu cầu dùng liều cao sau đó thường dẫn đến tình trạng thiếu folat đáng kể, nên cần thiết phải bổ sung acid folic. Các triệu chứng tiêu hóa và mẩn ngứa cũng thường gặp. Pyrimethamin phối hợp với sulfadoxine có tác dụng với *P.falciparum* mặc dù tình trạng kháng thuốc ngày càng trở nên phổ biến. Pyrimethamin-sulfadoxin được dùng cùng với quinin vẫn còn có tác dụng để điều trị đường uống cho các trường hợp sốt rét do P.falciparum kháng với chloroquin nhưng mới đây khuyến cáo không nên dùng để phòng sốt rét vì đôi khi có phản ứng qúa mẫn ở da và ở gan rất nặng, có khi tử vong.

Quinacrine. Loại acridine này sử dụng để điều trị bệnh do giardia, hấp thu rất tốt và có thể làm cho nước tiểu có màu vàng, đôi khi cả da và củng mạc mắt cũng bị vàng. Phản ứng phụ như đau đầu, chóng mặt, nôn, tiêu chảy và hiếm hơn là tình trạng tâm thần. Thuốc được cung cấp và phân phối ở Mỹ.

Quinin và quinidin là chiết xuất của cây canh ki na, đạt lại được vị trí hàng đầu trong điều trị sốt rét do tình trạng kháng với chloroquin đã lan tràn rộng khắp. Quinin cùng với một loại thuốc tích cực thứ hai (để loại trừ tái phát) được khuyến cáo điều trị sốt rét do *P.falciparum* bằng đường uống. Đối với thể nặng phải dùng đường tiêm, chỉ có quinidin gluconate (có tác dụng mạnh như quinin đường tiêm) là được sử dụng ở Mỹ. Trong qúa trình truyền Quinin phải theo rõi tim và quinin đường uống phải chỉ định ngay khi bệnh nhân bắt đầu có thể uống càng sớm càng tốt. Cả quinin và quinidine đều có thể gây hạ đường huyết. Các triệu chứng do thuốc như ù tai, đau đầu, rối loạn thị giác, buồn nôn và đau bụng thường xuất hiện trong qúa trình điều trị nhưng khi cắt thuốc sẽ hết ngay. Quinin đường uống phối hợp với clindamycin được dùng để điều trị bệnh do babesia.

Spiramycin là thuốc đầu bảng để điều trị bệnh do toxoplasma đặc biệt dùng cho phụ nữ có thai rất an toàn. Loại thuốc này được Cơ quan kiểm duyệt thuốc và thực phẩm cho phép sử dụng.

Stibogluconat natri+ **(antimony gluconate**

https://tieulun.hopto.org

natri). Loại dung dịch đường tiêm pentavalen antimonial là thuốc được lựa chọn để điều trị tất cả các thể của bệnh do leismania. Cơ chế tác dụng còn chưa rõ. Tác dụng phụ bao gồm đau cơ, mỏi khớp, buồn nôn, nôn, hiếm gặp hơn là phát ban và nhiễm độc tim, gan. Meglumine antimoniate là loại pentavalen antimonial khác được sử dụng ở nhiều nước nói tiếng Pháp và tiếng Tây Ban Nha.

Suramin[+] Dẫn xuất tổng hợp của urea này là thuốc được lựa chọn để điều trị sớm bệnh ngủ châu Phi và chỉ sử dụng thuốc để điều trị bệnh do giun chỉ *Onchocerca volvulus* ở người lớn. Có thể dùng đường tĩnh mạch và đào thải rất chậm. Tác dụng phụ hay xảy ra và có thể rất nặng như nôn, ngứa, nổi mày đay, rối loạn cảm giác, sợ ánh sáng, bệnh lý thần kinh ngoại biên, sốc phản vệ và tổn thương thận.

Tetracyclin, doxycyclin. Tetracyclin rất có hiệu qủa trong điều trị chống *Balantidium coli* và *Dientamoeba fragilis* và còn được sử dụng phối hợp với quinin để điều trị sốt rét do *P.faciparum* kháng chloroquine. Doxycyclin loại 1 liều/ngày có thể sử dụng để điều trị dự phòng sốt rét do P.falciparum kháng chloroquine. Gây hỏng răng ở trẻ em và nhậy cảm ánh sáng là những tác dụng có hại của thuốc.

Thiabendazole. Dẫn xuất của benzimidazol có tác dụng với nhiều loại ký sinh trùng, nhưng do tác dụng phụ rất hay xảy ra và thường là nặng nên đã hạn chế sử dụng thuốc một cách có hệ thống để điều trị giun tóc. Phản ứng phụ như chóng mặt, buồn nôn, nôn, ngủ gà, ngứa ngáy, đau đầu, rối loạn tâm thần kinh, viêm gan và phản ứng qúa mẫn như hội chứng Stevens - Johnson. Thuốc dạng huyền dịch dùng tại chỗ của Thiabendazol được sử dụng để điều trị các trường hợp nhiễm ký sinh trùng ở da.

Tinidazole* Loại nitroimidazole này chỉ được sử dụng ở ngoài nước Mỹ để điều trị bệnh do amip, giardia và trichomonas âm đạo. Tinidazol có hiệu qủa và dung nạp tốt hơn so với metronidazol.

Trimethoprim-sulfamethoxazol Loại thuốc antifolate tổng hợp này có tác dụng trong viêm phổi do *P.carinii* và nhiễm trùng do *Isospora belli* ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Tác dụng phụ thường nổi trội do sulfamethoxazol, bao gồm nhiễm độc da, gan và tủy xương.

Bảng 99-1. Điều trị các bệnh nhiễm ký sinh trùng

Nhiễm	Điều trị chọn lựa	Điều trị thay thế
Bệnh amip (entamoeba histolytica)		
Không có triệu chứng	Diloxanide furoate 500mg 3 lần/ngày trong 10 ngày	Iodoquinolon 650mg ngày 2 lần trong 20 ngày hoặc paromomycin 25-30mg/kg/d chia 3 lần trong 7 ngày
Bệnh nhẹ hoặc trung bình	Metronidazole 750mg 3 lần/ngày trong 10 ngày sau đó tiếp tục với iodoquinolol 650mg 3 lần/trong 20 ngày	Paromomycin như trên hoặc tinidazol 2g/ngày, sau đó tiếp tục với iodoquinolol như trên
Thể ruột nặng	Metronidazol như trên hoặc tinidazole 600mg 2lần/ngày trong 5 ngày, sau đó tiếp tục dùng iodoquinolon như trên	Dehydroemetin 1-15,5mg/kg/ngày (tối đa 90mg/ngày) TM trong 5 ngày hoặc paromonycin như trên sau đó tiếp tục bằng iodoquinolon như trên
Áp xe gan	Metronidazol như trên hoặc tinidazol 800mg 3 lần/ngày trong 5 ngày, sau đó dùng iodoquindon như trên	Dehydroemetin như trên, sau đó tiếp tục bằng chloroquin phosphat 600mg bazơ (1g/ngày) trong 2 ngày, sau đó 300mg bazơ (500mg/ngày) trong 2-3 tuần phối hợp với iodoquinolon như trên

https://tieulun.hopto.org

Viêm não-màng não do amip (Naegleria)	Amphotericin B 1mg/kg/ngày tĩnh mạch trong một thời gian	
Bệnh giun lươn mạch máu		
(Angiostrongylus comtonensis)	Liệu pháp hỗ trợ và corticoid phối hợp nếu cần thiết	
(Angiostrongylus costaricensis)	Thiabendazole 75mg/kg chia 3 liều trong 3 ngày (tối đa 3g/ngày)	
Bệnh do anisakis *(Anisakis)*	Loại bỏ bằng phẫu thuật hoặc nội soi	
Bệnh giun đũa *(Ascaris lumbricoides)*	Mebendazole 100mg chia 2 lần trong 3 ngày, hoặc piperazine 75mg/kg (tối đa 3,5g) trong 2 ngày	Pyrantel pamoate 11mg/kg (tối đa 1g) hoặc albendazole 400mg dùng 1 lần
Bệnh Babesia *(Babesia)*	Clindamycin 1,2g chia 2 lần, đường tĩnh mạch hoặc 600mg chia 3 lần uống trong 7 ngày, phối hợp với quinin 650mg chia 3 lần uống trong 7 này	
Bệnh do balantidium *(Balantidium Coli)*	Tetracycline 500mg 4 lần/ngày trong 10 ngày	Metronidazole 750mg, 3lần/ngày trong 5 ngày
Bệnh giun capillaria *(Capillaria philippinensis)*	Mebendazole 200mg 2 lần/ngày trong 20 ngày	Albendazol 200mg, 2 lần/ngày trong 10 ngày, hoặc thiabendazole 25mg/kg/ngày chia 2 liều trong 30 ngày
Bệnh do cryptosporidium *(Cryptosporidium)*	Không có liệu pháp có hiệu qủa đặc hiệu. Bệnh tự khỏi ở cơ thể chủ khỏe mạnh	
Sán da di chuyển *(Di chuyển nội tạng)*	Thiabendazole 10% bôi tại chỗ 4 lần/ngày hoặc 25mg/kg trong 2-5 ngày	Liệu pháp áp lạnh
Sán lợn *(Cysticercus cellulosae)*	Praziquantel 50mg/kg/ngày chia 3 lần dùng trong 15 ngày hoặc albendazole 15mg/kg/ngày chia 3 lần, trong 8 ngày, nhắc lại nếu cần thiết, phối hợp với glucocorticoid trong trường hợp có biểu hiện ở hệ thần kinh trung ương	Phẫu thuật
Bệnh giun rồng *(Dracunculus medinensi)*	Metronidazole 250mg, 3 lần/ngày trong 10 ngày,phối hợp với lấy giun ra	Thiabendazole 50-75mg/kg/ngày chia 2 lần trong 3 ngày, kết hợp lấy giun ra
Bệnh sán bọc		
Echinococcus granu losus (nang sán)	Phẫu thuật nang sán phối hợp với albendazole trước khi phẫu thuật	Albendazole 400mg, 2 lần/ngày trong 28 ngày, nhắc lại nếu cần thiết
Echinococcus multi locularis	Phẫu thuật lấy kén	

https://tieulun.hopto.org

Bệnh giun kim *(Enterobius vermicularis)*	Pyrantel pamoate 11mg/kg 1 lần (tối đa 1g) hoặc mebendazole 100mg 1 lần hoặc albendazole 400mg 1 lần; Mỗi phác đồ này nhắc lại sau hai tuần	
Bệnh giun chỉ Giun chỉ bạch huyết (*Wuchereria bancrofii, Brugia malayi*)	Diethylcarbamazine: Ngày 1:50mg uống Ngày 2: 50mg x 3 lần Ngày 3: 100mg x 3 lần Ngày 4-21: 6mg/kg/ngày chia 3 lần	
Bệnh Loa-Loa	Diethylcarbamazine: Ngày 1:50mg uống Ngày 2: 50mg x 3 lần Ngày 3: 100mg x 3 lần Ngày 4-21: 9mg/kg/ngày chia 3 lần	
Mansonella ozzasdi	Ivermectin 25-200μg/kg liều duy nhất	
Mansonella perstans	Mebendazole 100mg x 2 lần trong 30 ngày	Ivermectin 25 - 200μg/kg liều duy nhất
Mansonella streptocerca	Diethylcarbamazine giống như với bệnh giun chỉ bạch huyết	
Tăng bạch cầu ưa acid ở phổi thể nhiệt đới	Diethylcarbamazine 6mg/kg/ngày chia 3 lần, trong 21 ngày	
Bệnh giun chỉ onchocerca (*Onchocerca volvulus*)	Ivermectin 150μg/kg, 1 liều duy nhất, nhắc lại sau mỗi 6 đến 12 tháng	
Sán lá		
Sán lá gan (*Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini*)	Praziquantel 75mg/kg/ngày chia 3 lần, trong 1 ngày	
Sán lá gan cừu (*Fasciola hepatica*)	Bithionol 30-50mg/kg trong những ngày đầu cho 10-15 liều	
Sán ruột (*Fasciopsis buski, Heterophyes heterophyes, Metagonimus yokogawai*)	Praziquantel 75mg/kg/ngày chia 3 lần trong 1 ngày	
Sán phổi (*Paragonimus westermani*)	Praziquantel 75mg/kg/ngày chia 3 lần trong 2 ngày	Bithionol 30-50 mg/kg trong những ngày đầu cho 10-15 liều
Bệnh do giardia (*Giardia lamblia*)	Metronidazole 250mg, 3 lần/ngày trong 5 ngày hoặc quinacrine HCl 100mg 3 lần/ngày trong 5 ngày	Tinidazole 2g dùng 1 lần, hoặc paromomycin 25-30mg/kg/ngày chia 3 lần trong 7 ngày; hoặc furazolidone 100mg, 4 lần/ngày trong 7-10 ngày

https://tieulun.hopto.org

Bệnh sán gnathostoma (*Gnathostoma spinigerum*)	Loại bỏ bằng phẫu thuật, hoặc mebendazole 200mg cách nhau 3 giờ dùng trong 6 ngày	
Bệnh giun móc (*Ancylostoma duodenale, Necator americanus*	Mebendazole 100mg ngày 2 lần, dùng trong 3 ngày, hoặc pyrantel pamoate 11mg/kg (tối đa 1g) dùng trong 3 ngày	Albedazole 400mg dùng 1 liều duy nhất
Bệnh do isospora (*Isospera belli*)	Trimethoprim-sulfamethoxazole (160/800mg), 4 lần/ngày, sau đó 3 lần/ngày trong 3 tuần	Pyrimethamine 5075mg 1 lần trong ngày, dùng trong 3 tuần
Bệnh leishmania Thể da, da-niêm mạc, nội tạng (*L. braziliensis, L.mexicana, L.tropica, L.major, L.donovani*)	Stibogluconate natri 20mg/kg/ngày (tối đa 800mg/ngày)tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp trong 28 ngày, hoặc meglumine antimoniate 20mg/kg/ngày dùng trong 20-28 ngày, có thể nhắc lại hoặc tiếp tục nếu cần thiết	Amphotericin B 0,25-1mg/kg, truyền chậm trong ngày, 2 ngày một lần, dùng cho tới 8 tuần hoặc pentamidine isethionate 2-4 mg/kg/ngày tiêm bắp với 15 liều
Điều trị sốt rét (*Plasmodium falciparum P.ovale, P.vivax, P.malaria*) Tất cả trừ *P.falciparum* kháng chloroquine		
Đường uống	Chloroquine phosphate 600mg bazơ (1g) sau đó 300mg bazơ (500mg) lúc 6 giờ, 24 và 48 giờ	
Đường tiêm	Quinidine gluconate 10mg/kg liều tấn công (tối đa 600mg) trong 1 giờ sau đó tiếp tục truyền với liều 0,02mg/kg/phút trong 3 ngày là tối đa	Chloroquin HCl 200mg bazơ (250mg) tiêm bắp mỗi 6 giờ nếu điều trị đường uống không thực hiện được
Sau đó dùng (chỉ đối với *P.vivax* và *P.ovale*)	Primaquine phosphate 15mg bazơ (2 3mg/ngày) trong 14 ngày hoặc 45mg bazơ (79mg) 1 tuần 1 lần trong 8 tuần	
P.falciparum kháng chloroquin		
Đường uống	Quinin sulfate 650mg ngày 3 lần dùng trong 3 ngày phối hợp với pyrimethamine sulfadoxine, 3 viên dùng 1 lần vào ngày cuối cùng dùng quinin, hoặc phối hợp với tetracyclin 250mg ngày 4 lần hoặc phối hợp với clindomycin 900mg, 3 lần/ngày, trong 3 ngày	Mefloquin 1250mg dùng 1 liều duy nhất hoặc halofantrine 500mg sau mỗi 6 giờ, dùng 3 liều

https://tieulun.hopto.org

Đường tiêm	Quinidmie gluconate như trên	
Phòng sốt rét Vùng nhậy Chloroquin	Chloroquinie phosphate 300mg bazơ (500mg muối) uống 1 lần/tuần bắt đầu 1 tuần trước đó và tiếp tục trong 4 tuần sau lần phơi nhiễm cuối cùng	
Vùng kháng chloroquin	Mefloquine 250mg 1 tuần uống 1 lần tiếp tục trong 4 tuần sau lần phơi nhiễm cuối cùng; hoặc doxycycline 100mg mỗi ngày, trong qúa trình phơi nhiễm và trong 4 tuần sau đó; hoặc chloroquine phosphate như trên, phối hợp với pyrimethamine sulfadoxine để điều trị đón trước hoặc phối hợp với proguanil 200mg mỗi ngày cho vùng cận Sahara-châu Phi trong thời kỳ phơi nhiễm và 4 tuần sau đó	
Viêm phổi do Pneumo cystis (*pneumocystis carinii*)	Trimethoprim-sulfamethoxazole (20/100mg/kg/ngày) uống hoặc tiêm tĩnh mạch chia 4 lần trong 14-21 ngày, hoặc pentamidine isethionate 4mg/kg/ngày tiêm TM trong 14-21 ngày phối hợp với prednisolon cho những trường hợp viêm phổi nặng	Trimethoprim 5mg/kg uống cách 6 giờ 1 lần trong 21 ngày, phối hợp với dapsone 100mg uống 1 lần trong ngày trong 21 ngày; hoặc primaquine 15mg bazơ uống 1 lần trong ngày trong 21 ngày, phối hợp với clindamycin 300-450mg uống cách nhau 6 giờ trong 21 ngày, hoặc trimetrexate 45mg/m^2 tiêm tĩnh mạch 1 lần trong ngày trong 21 ngày kết hợp với acid folinic 20mg/m^2 uống hoặc tiêm tĩnh mạch cách 6 giờ 1 lần, trong 21 ngày
Bệnh sán máng		
S.mansoni	Praziquantel 40mg/kg/ngày, chia 2 lần trong 1 ngày	Oxamniquine 15mg/kg 1 lần; 30mg/kg 1 lần cho vùng Tây Phi; 30mg/kg một lần một ngày trong 2 ngày cho vùng Ai Cập và Nam Phi
S.hacmatobium	Praziquantel 40mg/kg/ngày chia 2 lần dùng trong 1 ngày	
S.japonicum, S.mekonei	Praziquantel 60mg/kg/ngày chia 3 lần dùng trong 1 ngày	
Bệnh giun lươn (*Strongyloides stercoralis*)	Thiabendazole 50mg/kg/ngày chia 2 lần (tối đa 3g/ngày) đối với thể lan tỏa tiếp tục dùng trong 7 ngày, hoặc lâu hơn nếu bị thiếu hụt miễn dịch	Ivermectin 200µg/ngày trong 1-2 ngày, hoặc Albendazole 400mg, 1 lần/ngày trong 3 ngày
Nhiễm sán dây ruột *Diphyllobothrium latum* ở cá, *Tanea seginata* ở bò, *solium* ở lợn, *Dipylidium canium* ở chó	Praziquantel 10-20mg/kg 1 lần hoặc niclosamid 1 liều duy nhất 4 viên (2g) nhai trước khi nuốt	

https://tieulun.hopto.org

Hymenolepis nana	Praziquantel 25mg/kg 1 lần hoặc niclosamide, 1 liều duy nhất 4 viên (2g) nhai trước khi nuốt sau đó 2 viên mỗi ngày trong 6 ngày	
Bệnh do toxoplasma (*Toxoplasma gondii*)	Pyrimethamine 75mg/ngày cùng với sulfadiazine 2-4g/ngày	Clindamycin 450g/ngày ngày dùng 3 lần kết hợp với pyrimethanine 75mg/ngày
Bệnh giun xoắn *(Trichinella spiralis)*	Glucocorticoid đối với các thể nặng kết hợp với mebendazole 200-400mg, 3lần/ngày trong 3 ngày sau đó 400-500mg ngày 3 lần trong 10 ngày	
Bệnh do trichomonas (*Trichomonas vaginalis*)	Metronidazole 2g một liều hoặc 250mg uống ngày 3 lần trong 7 ngày; hoặc tinidazole 2g một liều duy nhất	
Bệnh giun trichostrongylus (*Trichostrongylus*)	Pyrantel pamoete 11mg/kg một liều (liều tối đa 1g)	Mebendazole 100mg ngày 4 lần trong 4 ngày; hoặc albendazole 400mg một liều duy nhất
Bệnh giun tóc (*Trichusis trichiura*)	Mebendazole 100mg, 3 lần trong 3 ngày; hoặc albendazole 400mg một liều	
Bệnh do trypanosomia		
T.cruzi (bệnh Chagas)	Nifurtimox 8-10mg/kg/ngày uống làm 4 lần trong 120 ngày	Benznidazole 5-7mg/kg/ngày trong 30-120 ngày
T.brucei gambiense, T.b.rhodesiense (Bệnh ngủ)		
Giai đoạn máu-bạch huyết	Suramin 100-200mg liều thử tĩnh mạch, sau đó 1g tĩnh mạch và các ngày thứ 1,3,7,14,21 hoặc eflornithine 100mg/kg ngày 4 lần trong 14 ngày, sau đó 300mg/kg/ngày uống trong 3-4 tuần	Pentamidine isethionate 4mg/kg/ngày trong 10 ngày
Giai đoạn muộn có ảnh hưởng hệ thần kinh trung ương	Melarsoprol 2-3,6 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch cho 3 liều, sau 1 tuần 3,6mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch cho 3 liều, nhắc lại sau 10-21 ngày; hoặc eflornithine 100mg/kg ngày 4 lần trong 14 ngày sau đó 300mg/kg/ngày uống trong 3-4 tuần	Tryparsamide 30mg/kg (liều tối đa 2g) tiêm tĩnh mạch ngày 5 lần cho đủ tổng số 12 mũi, có thể nhắc lại sau 1 tháng kèm với suramin 10mg/kg tiêm tĩnh mạch ngày 5 lần cho đủ tổng số 12 mũi; có thể nhắc lại sau 1 tháng
Bệnh giun Toxocara (Bệnh giun sán di chuyển nội tạng)	Điều trị hỗ trợ và glucocorticoid	Diethylcarbamazine 2mg/kg ngày 3 lần trong 7-10 ngày; hoặc mebendazole 100-200mg ngày hai lần trong 5 liều; hoặc thiabendazole 50mg/kg/ngày thành 2 liều trong 5 ngày (liều tối đa 3g/ngày)

https://tieulun.hopto.org

Mục 16. Nhiễm trùng do nguyên sinh động vật

100. BỆNH AMIP VÀ NHIỄM AMIP SỐNG TỰ DO

BỆNH DO AMIP

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh amip là một bệnh do nhiễm phải nguyên sinh động vật *Entamoeba histolytica*.

Khoảng 90 phần trăm các lần nhiễm là không có triệu chứng và 10 phần trăm còn lại thì thể hiện một loạt các hội chứng lâm sàng từ kiết lị cho đến apxe gan và các cơ quan khác.

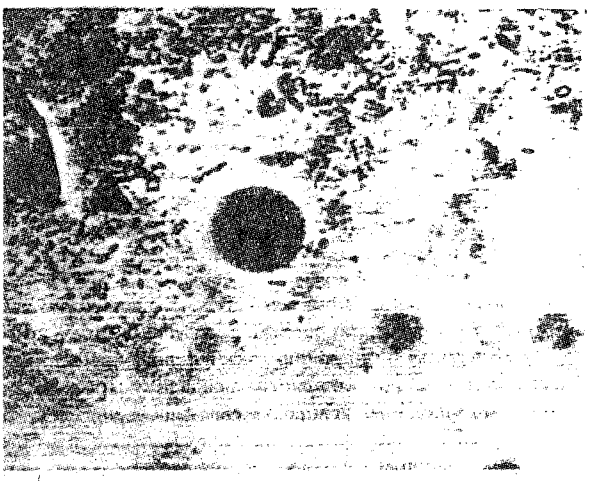
CHU KỲ SỐNG VÀ TRUYỀN BỆNH. Mắc phải E.histolytica do ăn các kén sống từ nước, thực phẩm hoặc bàn tay bị vấy phân. Phổ biến hơn cả nhiễm do thức ăn khi người mang sẵn kén hoặc thực phẩm mọc ở chỗ đất, bón phân hoặc tưới nước nhiễm phân. Nguồn lây ít gặp hơn là truyền qua nước qua giao hợp đường miệng hay hậu môn và hiếm hoi đôi khi ủ bệnh ở trực tràng qua các dụng cụ rửa ruột kết. Các thể tự dưỡng linh động được giải phóng ra từ kén ở ruột non, ở đây chúng tồn tại dạng vô hại trong ruột phần lớn bệnh nhân. Sau khi làm kén thì các kén lây nhiễm ẩn náu ở phân và có thể sống sót nhiều tuần lễ ở môi trường ẩm ướt. Ở một số người bệnh, các thể tự dưỡng (trophozoit) xâm nhập niêm mạc ruột gây viêm ruột kết có triệu chứng hoặc đi vào dòng máu, gây các áp xe xa ở gan, phổi và não. Các thể tự dưỡng không làm kén trong bệnh nhân có kiết lỵ đang hoạt động và các thể tự dưỡng chuyển động, ăn hồng cầu thường có ở phân tươi. Thể tự dưỡng nhanh chóng bị diệt khi tiếp xúc không khí hoặc dịch vị do đó không gây nhiễm bệnh.

DỊCH TỄ HỌC. Khoảng 10 phần trăm dân số thế giới bị nhiễm E.histolytica, bệnh amip là nguyên nhân tử vong đứng thứ ba trong các bệnh ký sinh trùng, tiếp sau bệnh sán máng và bệnh sốt rét. Các miền có tỷ lệ mắc cao nhất bao gồm phần lớn các nước đang phát triển ở nhiệt đới do thanh khiết môi trường tồi và đông đúc, đặc biệt ở Mehico, Trung và Nam Mỹ, Ấn Độ, châu Á và châu Phi nhiệt đới. Nhóm những người nhiều nguy cơ nhất ở các nước đã phát triển là khách du lịch, người mới nhập cư, nam giới đồng lính luyến ái và người ở bệnh viện.

Tất cả các thể tự dưỡng của E.histolytica đều đồng nhất về hình thái song độc tính của các chủng lây nhiễm đã xác định một phạm vi rộng thể lâm sàng của bệnh. Dịch phân lập của E.histolytica lây từ bệnh nhân bị bệnh lan tràn vì amip đều có những isoenzym, những kháng nguyên bề mặt, chỗ đánh dấu ADN và các đặc tính độc hại duy nhất (bao gồm việc sản xuất các men proteinase ngoại tế bào và tính kháng lại sự dung giải bổ thể trung gian).

Đa phần các người mang bệnh chưa có triệu chứng, bao gồm những đàn ông tình dục đồng giới và các bệnh nhân AIDS, các chủng ẩn náu không gây bệnh và các người nhiễm tự thân hạn chế. Các phát hiện đó cho người ta nghĩ rằng các chủng E.histolytica không gây bệnh thì không thể sinh bệnh tràn ngập, vì cryptosporidium và sospora belli cũng chỉ gây ra các bệnh tự thân hạn chế ở những người có khả năng miễn dịch, sẽ gây ra tiêu chảy hủy hoại ở bệnh nhân AIDS. Một số người không có triệu chứng bị nhiễm các chủng gây bệnh như đã được chứng minh trên các mô hình isoenzym. Trong một công trình nghiên cứu, 10 phần trăm các bệnh nhân không có triệu chứng được tập hợp các chủng sinh bệnh đã chuyển biến sang viêm ruột kết do amip, trong khi những người còn lại thì vẫn không có triệu chứng và sau một năm thì hết sạch hiện tượng nhiễm ký sinh. Các yếu tố về vật chủ cũng có vai trò bởi vì một số bệnh nhân nhiễm các chủng gây bệnh đã không phát bệnh do amip xâm nhập.

https://tieulun.hopto.org



Hình 100.1. Kén của E.histolitica thể hiện ba trong bốn nhân (nhuộm ba màu).



Hình 100.2. Thể tự dưỡng của E.histolytica có một nhân đơn với một thể nhân trung tâm lõm đốm (nhuộm ba màu).

SINH BỆNH HỌC VÀ GIẢI PHẪU BỆNH. Cả kén (H.100.1) lẫn thể tự dưỡng (H.100-2) đều có trong ống ruột song chỉ có thể tự dưỡng xâm nhập mô. Thể tự dưỡng có đường kính từ 20 đến 60 micromet và chứa các không bao và một nhân chứa một thể nhân trung tâm điển hình. Ở súc vật, sự khiếm khuyết của niêm mạc ruột, hiện tượng viêm lan tỏa và sự tàn phá hàng rào biểu mô xảy ra trước khi các thể tự dưỡng thực sự đi vào tiếp xúc với màng nhày ruột kết. Nhờ các lectin bề mặt, các thể tự dưỡng gắn vào biểu mô liên tuyến. Các tổn thương sớm nhất ở ruột là loét vi ti ở màng nhày ruột tịt, ruột sigma, hoặc ruột thẳng giải phóng hồng cầu, tế bào viêm và tế bào biểu mô. Soi trực tràng sẽ phát hiện các vết loét nhỏ có bờ dầy lên và niêm mạc giữa các tĩnh mạch thì bình thường. Cư lan tỏa hạ niêm mạc của hiện tượng loétniêm mạc bề mặt còn có biểu hiện sống sẽ gây ra các ổ loét cổ điển "Hình nậm rượu" chứa đầy các thể tự dưỡng ở viền mép của các mô chết và mô sống. Mặc dầu sự thâm nhiễm tế bào bạch cầu trung tính có thể cùng đi theo các tổn thương sớm ở súc vật, sự nhiễm ký sinh trùng ở ruột người được đánh dấu bằng số lượng ít ỏi các tế bào viêm, có thể là từng phần vì có sự tiêu diệt tế bào trung tính bởi các thể tự dưỡng. Các ổ loét được điều trị sẽ phục hồi một cách đặc trưng, không có hoặc ít sẹo. Tuy nhiên đôi khi cũng xảy ra hoại tử dày hết mức và thủng.

Hiếm thấy nhiễm ký sinh trùng ở ruột gây ra sự hình thành vết tổn thương hàng loạt hoặc khối ; amip ở ống ruột lớp niêm mạc đè lên thường mỏng và bị loét trong khi các lớp vách khác thì dầy thêm, phù lên và chảy máu, kết qủa là hình thành ổ ạt các mô hạt có ít đáp ứng của mô xơ.

Một số các yếu tố gây độc có liên quan đến khả năng amip xâm nhập qua biểu mô giữa các hạch. Một trong các yếu tố đó là một men proteinase ngoại tế bào phân hủy collagen, elastin và các thành phần của bộ khuôn ngoại tế bào. các enzym khác có thể bẻ gẫy các liên kết glyco protein giữa các tế bào biểu mô niêm mạc ở ruột. Amip có thể làm tan các tế bào bạch cầu trung tính, đơn nhân và lympho bào, các dòng tế bào ruột kết và gan. Hiệu ứng tan tế bào của amip dường như cần có sự tiếp xúc trực tiếp với các tế bào bia và có thể liên quan đến việc giải phóng men phospholipase A và các peptid tạo lỗ.

Trước khi áp xe gan thì thường có sự tập trung ký sinh trùng ở ruột mà có thể không thấy triệu chứng. Các mạch máu có thể đầu tiên chịu sự dung giải ở thành mạch và hình thành cục nghẽn. Các thể tự dưỡng thì xâm nhập tĩnh mạch để đi tới gan qua hệ thống tĩnh mạch cửa. Các chất phân lập bệnh lý chống lại sự dung giải qua trung gian bổ thể, một

https://tieulun.hopto.org

đặc tính thiết yếu đối với sự sống sót trong dòng máu. Ngược lại, các chủng không sinh bệnh thì nhanh chóng bị dung giải bởi bổ thể và như vậy co cụm ở ống ruột. U amip ở hệ cửa chuột hamsters đưa đến kết quả một sự thấm nhiễm cấp tính vào tế bào mà chủ yếu là trung tính. Sau đó tế bào trung tính, lại bị dung giải do tiếp xúc với amip và sự giải phóng các độc tố của tế bào trung tính có thể góp phần làm hoại thư tế bào gan. Nhu mô gan bị thay thế bằng vật liệu hoại thư bao quanh bởi một bờ mỏng mô gan xung huyết. Chất liệu hoại thư của áp xe gan đã được miêu tả trên sách vở là "bột xay cá trổng" mặc dù chất dịch thì có màu sắc biến đổi và gồm có mảnh vụn thể hạt vô khuẩn có một ít hoặc không có tế bào. Nếu thấy amip thì chúng chỉ hay tập trung ở gần vỏ áp xe.

Sự nhiễm ký sinh trùng trên lâm sàng không gây miễn dịch đối với sự tái tập trung E.histolytica, song đôi khi có các thời kỳ lặp đi lặp lại viêm ruột kết và áp xe gan. Kháng thể không có tính chất bảo vệ; độ chuẩn của kháng thể liên quan nhiều với độ kéo dài của bệnh hơn là với mức độ trầm trọng của bệnh. Các công trình nghiên cứu súc vật cho người ta nghĩ rằng miễn dịch qua trung gian tế bào có thể quan trọng để bảo vệ tuy nhiên bệnh nhân AIDS dường như không đưa đến bệnh tình nặng hơn.

CÁC HỘI CHỨNG LÂM SÀNG. Bệnh amip ở ruột. Nhiễm amip kiểu thường gặp là kiểu bị kén không triệu chứng đi qua. Ngay cả những vùng bệnh lưu hành nhiều, phần lớn bệnh cũng mang các chủng không gây bệnh.

Viêm ruột kết do amip có triệu chứng phát ra từ hai đến sáu tuần lễ sau khi ăn phải kén lây nhiễm. Đau bụng dưới và tiêu chảy nhẹ phát ra dần dần và sau đó thì mệt mỏi, sút cân, đau lan tỏa vùng bụng dưới hoặc lưng. Nhiễm vào ruột tịt thì giống như viêm ruột thừa cấp. Bệnh nhân kiết lỵ toàn phát thì có thể đi ngoài 10 đến 12 lần mỗi ngày. Trong phân thì có ít phân mà chủ yếu là máu và nhầy mũi. Trái ngược với bệnh do tiêu chảy khuẩn, dưới 40 phần trăm bệnh nhân bị amip có sốt. Thực tế tất cả mọi bệnh nhân đều dương tính phản ứng máu trong phân.

Nhiễm kịch liệt hơn vào ruột, đau bụng trầm trọng, sốt cao, ỉa lung tung thì ít khi xảy ra và chủ yếu là ở trẻ em. Bệnh nhân có thể to ruột kết độc, lúc đó ruột phồng to ra nhiều và có hơi bên trong. Bệnh nhân đang dùng corticoid thì có nguy cơ bệnh amip nặng thêm. Đôi khi bệnh nhân có dạng mạn tính viêm ruột kết do amip có thể nhầm với bệnh viêm ruột. Sự kết hợp giữa amip và liệu pháp steroid làm tăng biến chứng nặng càng nhấn mạnh ý kiến cho rằng cần phải loại trừ bệnh amip ở bất kỳ bệnh nhân nào nghi ngờ có bệnh ruột viêm. U amip là các tổn thương khối viêm phát ra do các dạng bệnh ruột amip mạn tính. Một bệnh nhân ngẫu nhiên thể hiện chỉ có một khối không triệu chứng hoặc nhạy cảm ở bụng do U amip dễ dàng bị nhầm lẫn với ung thư khi nghiên cứu bari. Một nghiệm pháp huyết thanh dương tính hoặc sinh thiết có thể tránh được một phẫu thuật không cần thiết ở trường hợp này. Hội chứng viêm ruột kết sau bệnh amip, tiêu chảy dai dẳng tiếp sau việc điều trị viêm ruột kết đang còn gây tranh cãi: không thấy có bằng chứng nhiễm amip tái phát và tái điều trị thường không hiệu quả.

ÁP XE GAN DO AMIP. Nhiễm E.histolytica ngoài ruột thường dính líu vào gan. Trong số các du khách phát bệnh áp xe lưu hành thì 95% như vậy trong vòng 5 tháng. Bệnh nhân trẻ có áp xe gan do amip rất thường thể hiện một cách cấp diễn các triệu chứng nổi bật trong khoảng dưới 10 ngày. Đa số bệnh nhân sốt và đau cung phần tư trên bên phải, có thể có bản chất đục và thuộc màng phổi, và tỏa lên vai. Thường thấy có nhạy cảm điểm trên gan và tràn dịch màng phổi phải. Hiếm thấy vàng da. Mặc dầu điểm nhiễm ký sinh trùng bắt đầu là ruột kết, dưới một phần ba bệnh nhân áp xe amip đều có ỉa chảy mạnh. Các bệnh nhân cao tuổi đến từ vùng có bệnh lưu hành rất dễ có một đợt bệnh bán cấp kéo dài 6 tháng, sút cân và gan to. Khoảng một phần ba bệnh nhân có những biểu hiện mạn tính có sốt. Như vậy việc chẩn đoán ra trên lâm sàng một áp xe gan do amip có thể rất khó khăn vì các triệu chứng và dấu hiệu thường không đặc hiệu. Vì 10 đến 15 phần trăm bệnh nhân chỉ sốt, áp xe gan do amip phải được coi như chẩn đoán phân biệt sốt không rõ nguyên nhân.

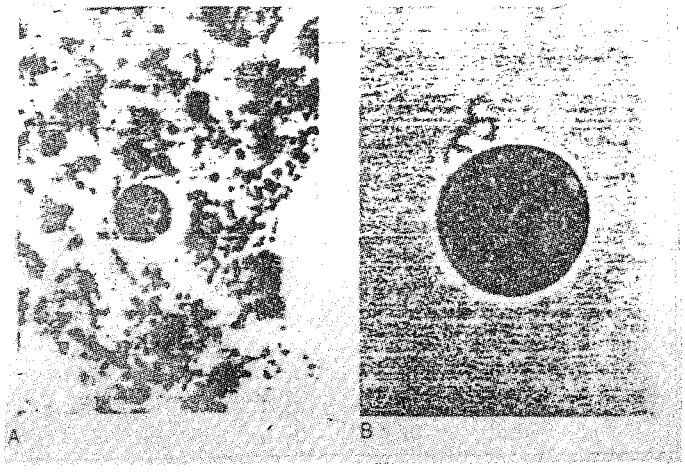
Các biến chứng áp xe gan do amip. Biến chứng hay gặp nhất của áp xe gan do amip, gặp ở 20 đến 30 phần trăm bệnh nhân liên quan đến phổi

https://tieulun.hopto.org

- màng phổi. Các biểu hiện bao gồm tràn dịch vô khuẩn, lan tỏa do tiếp giáp từ gan và vỡ vào trong khoảng không gian của màng phổi. Dùng thuốc men thường giải quyết xong chứng tràn dịch vô khuẩn và lan tỏa do tiếp giáp, song nếu có vỡ vào trong khoảng không gian màng phổi thì phải dẫn lưu. Một lỗ dò gan phế quản có thể gây ho sinh ra một lượng lớn các vật chất hoại thư trong óc có thể chứa amip. Biến chứng khủng khiếp này mang một tiên lượng tốt. Các áp xe vỡ vào phúc mạc có thể thể hiện như một rò rỉ không đau đớn hoặc một hội chứng bụng cấp và vừa cần phải dẫn lưu bằng ống thông đặt dưới da vừa cần dùng thuốc. Vỡ vào màng ngoài tim thường do áp xe thùy trái của gan có tiên lượng nặng nề nhất, có thể gặp khi dùng thuốc và cần phải dẫn lưu bằng phẫu thuật.

Các vị trí khác ngoài ruột. Có thể lây sang đường tiết niệu sinh dục do lan tràn trực tiếp từ ruột kết hay lan tràn do nguyên nhân tạo huyết. Các ổ loét đường sinh dục đau đớn đặc trưng bằng nhô lên và xuất tiết rất nhiều, có thể sinh ra sau khi lan tràn hoặc từ ruột hoặc từ gan. Cả hai trường hợp đó đều chữa được bằng thuốc. Lây sang não ở dưới 0,1 phần trăm bệnh nhân trong những loạt lâm sàng lớn. Triệu chứng và tiên lượng phụ thuộc vào kích thước và vị trí tổn thương.

CÁC TEST CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán phòng thí nghiệm. Xét nghiệm phân, huyết thanh học, hình ảnh không xâm nhập của gan là những test quan trọng nhất để chẩn đoán. Các phát hiện ở phân gợi ý đến viêm ruột kết do amip bao gồm test kèm dương tính, nghèo bạch cầu trung tính và hiện diện protein tinh thể Charcot-Leyden (các tinh thể hình chóp kép thường thấy trong nguyên sinh chất của tế bào ưa ẻosin). Tuy nhiên, hòn đá tảng của việc chẩn đoán viêm ruột kết do amip là chứng minh được các tự dưỡng bào ăn máu hoặc các kén của E.histolytica, (H. 100-1 và 100-2). Vì các tư dưỡng bào bị diệt nhanh chóng bởi nước, bởi sự khô hoặc bởi bari cho nên điều quan trọng là phải xét nghiệm ít nhất ba mẫu phân tươi. Việc xét nghiệm một phức hợp các tiêu bản ướt, cao nhuộm iod và phân tươi nhuộm ba mầu và các cao cô khẳng định chẩn đoán này trong 75 đến 95 phần trăm các trường hợp. Nhạy hơn nữa là nuôi cấy amip song không thể làm thường xuyên được. Nếu xét nghiệm phân bị âm tính thì soi ruột sigma kèm sinh thiết mép ổ loét có thể tăng hiệu quả song khi viêm ruột kết nặng thì không an toàn vì nguy cơ thủng ruột. Các thể tự dưỡng trong sinh thiết khối ruột kết khẳng định việc chẩn đoán amip, song thể tư dưỡng hiếm thấy trong chất hút ra ở gan. Cần có kinh nghiệm để chẩn đoán chính



Hình 100-3 A kén của E.hartmanni có kích thước bé, một nhân và thể nhân lệch tâm. B.Kén của E.coli thấy nằm trong số bảy nhân (A và B theo FM Spencer, LS Monroe, Color Atlas hoặc Intestinal Parasites, Springfield, Ill. Charles C. Thomas, 1982).

https://tieulun.hopto.org

xác, bởi vì các thể tư dưỡng có thể bị lẫn với tế bào trung tính và các kén có thể phân biệt được về mặt hình thái học với E.hartmanni và E.coli (Hình 100-3A và B) và với Endolimax nana, không gây bệnh trên lâm sàng và không cần điều trị. Tiếc thay các kén của E.histolytica sinh bệnh và không sinh bệnh đều không thể phân biệt được trên kính hiển vi.

Huyết thanh học có ích chẩn đoán bệnh amip xâm nhập. Các bộ thực hiện phân tán miễn dịch ngược dòng, phân tán gel agar, và thử nghiệm ELISA đều có bán trên thị trường và trên 90 phần trăm bệnh nhân viêm ruột kết, u amip, hoặc áp xe gan thì các nghiệm pháp này dương tính. Các kết quả dương tính cho ta nghĩ đến bệnh đang hoạt động bởi vì xét nghiệm huyết thanh học thường trở về âm tính trong vòng 6 đến 12 tháng. Ngay cả tại các vùng có bệnh lưu hành nhiều như ở Nam Phi thì cũng có ít hơn 10 phần trăm những người không có triệu chứng là có phản ứng huyết thanh amip dương tính. Việc đoán nhận nghiệm pháp ngưng kết hồng cầu gián tiếp (IHA) còn khó hơn vì có thể vẫn còn độ chuẩn dương tính trong 10 tháng nữa. Tới 10 phần trăm bệnh nhân áp xe gan amip cấp tính có thể có phản ứng huyết thanh âm tính: trong các ca nghi ngờ cần phải làm lại xét nghiệm sau một tuần lễ. Trái với những người mang các chủng không gây bệnh, phần lớn những người mang các chủng gây bệnh mà không có triệu chứng thì phát sinh kháng thể. Như vậy các phản ứng huyết thanh đều có ích khi đánh giá nguy cơ amip xâm nhập trong một bệnh nhân không triệu chứng. Cũng cần đánh giá huyết thanh học ở các bệnh nhân viêm ruột kết loét trước khi xác lập liệu pháp steroid để đề phòng phát triển viêm ruột kết nặng hoặc to ruột kết độc trong bệnh chắc chắn do amip.

Các nghiệm pháp huyết học và hóa học theo thường qui thường không có ích lợi lắm trong việc chẩn đoán bệnh amip xâm nhập. Khoảng ba phần tư bệnh nhân áp xe gan amip đều tăng bạch cầu (>10.000 tế bào trong một milimet khối); tình trạng đó đặc biệt hay xảy ra nếu có các triệu chứng cấp tính hoặc có biến chứng. Bệnh do amip xâm nhập không có tế bào ưa eosin. Nếu thấy thiếu máu thì thường có nhiều yếu tố. Ngay cả với các áp xe lớn ở gan thì các enzym ở gan vẫn bình thường hay tăng tối thiểu. Hay tăng nhiều nhất là posphatase kiềm và có thể duy trì trong nhiều tháng. Transaminase tăng cho nghĩ đến bệnh cấp tính hay biến chứng.

Khám X-quang. Trong bệnh viêm ruột kết amip cấp. Khám X-quang bari có thể nguy hiểm. U amip thường được xác định trước hết do bơm thụt bari song cần làm sinh thiết để phân biệt với carcinoma.

Các kỹ thuật khám X-quang mới hơn đã cải thiện việc phát hiện các áp xe gan amip. Soi quét gan, siêu âm, chụp cắt lớp với máy điện toán và hình ảnh cộng hưởng từ đều có ích để phát hiện kén không ngấm siêu âm (hypoechoic) hình tròn hay hình trứng. Hơn 80 phần trăm bệnh nhân có các triệu chứng trên 10 ngày thì có một khối áp xe đơn lẻ ở thùy phải gan. Gần 50% phần trăm bệnh nhân đã có các triệu chứng dưới mười ngày rồi thì có nhiều ổ áp xe. Các phát hiện liên quan đến biến chứng là các áp xe lớn (> 10cm) ở phần trên của thùy phải, chúng có thể vỡ vào khoảng không gian màng phổi; nhiều vết thương phải phân biệt với các áp xe mủ; và các vết thương ở thùy trái có thể vỡ vào màng ngoài tim. Bởi vì các áp xe tan chậm và có thể tăng kích thước ở bệnh nhân có đáp ứng với việc điều trị lâm sàng, việc thay đổi thường xuyên bằng siêu âm có thể chứng tỏ sự nhầm lẫn. Trong hai phần ba bệnh nhân, có thể dự tính giải quyết hoàn toàn các áp xe gan trong 6 tháng song 10 phần trăm có thể có các bất thường dai dẳng đến một năm.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Chẩn đoán phân biệt với bệnh amip ruột gồm có các bệnh tiêu chảy do *Campylobacter, Escheria coli* xâm nhập ruột và các chủng *Shigella, Salmonella và Vibrio*. Mặc dầu bệnh nhân điển hình viêm ruột kết sốt và phân kem dương tính ít nổi trội và ít tế bào trung tính, việc nuôi cấy vi khuẩn, việc soi phân tren kính hiển vi và xét nghiệm huyết thanh học amip là rất cần thiết để chẩn đoán. Cần phải loại bỏ bệnh do amip ở bất cứ bệnh nhân nào nghĩ rằng có bệnh ruột do viêm.

Vì các dấu hiệu và triệu chứng thể hiện rất khác nhau, cho nên áp xe gan amip có thể dễ nhầm lẫn với bệnh phổi hay bệnh mật hoặc với một bệnh sốt nào đó có ít dấu hiệu khu trú ví dụ sốt rét hay thương hàn. Việc chẩn đoán cần được xét đến trong các nhóm có nhiều nguy cơ với tiền sử vừa đi du lịch ra ngoài nước Mỹ và đang ở trong các bệnh viện. Một khi đã chụp X-quang xác định được một áp xe trong gan thì quan trọng nhất là phân biệt giữa áp xe gan và áp xe mủ, bệnh nhân áp xe mủ điển hình là người cao tuổi và có tiền sử mang sẵn một bệnh ruột hoặc mới chịu phẫu thuật. Huyết

https://tieulun.hopto.org

thanh học amip thì có ích, song việc hút ap xe, nhuộm Gram và nuôi cấy chất liệu lấy ra có thể cần thiết để phân biệt hai bệnh này.

ĐIỀU TRỊ. Bệnh ruột. Các thuốc điều trị amip có thể được xếp loại tùy theo vị trí tác dụng chính. Các thuốc diệt amip đường ruột ít được hấp thu và đạt tới nồng độ cao trong ruột, song hoạt động của nó giới hạn ở kén và các thể tự dưỡng sát với niêm mạc. Ba thuốc đường ruột đang có ở Mỹ là iodoquinol, paromomycin và diloxanit furoat (Bảng 100-1). Chỉ định sử dụng các thuốc này là để tiêu diệt kén ở bệnh nhân viêm ruột kết hoặc áp xe gan và điều trị cho người mang bệnh không có triệu chứng. Chừng nào chưa thăm dò được để phân biệt các kén không sinh bệnh với các kén sinh bệnh thì cần cẩn thận điều trị những người không có triệu chứng chung mà đã chuyển sang kén.

Bảng 100-1 Liệu pháp dùng thuốc trị bệnh amip

Thuốc	*Liều*
NGƯỜI MANG KÝ SINH TRÙNG KHÔNG TRIỆU CHỨNG	
Iodoquinol (viên nén 650mg)	650mg ba lần/ngày trong 20 ngày.
Diloxanidfuroat* (viên nén 500mg)	500mg ba lần/ngày trong 10 ngày.
Paramomyxin (viên nén 250mg)	500mg ba lần/ngày trong 10 ngày.
VIÊM RUỘT KẾT CẤP	
Metronidazole (viên nén 250 hay 500mg)	750mg uống hay tiêm TM 5-10 ngày
Cộng các thuốc trên.	
ÁP XE GAN AMIP.	
Metronidazole	750mg uống hay tiêm TM 5-10 ngày
Tinidazole	2g uống
Ornidazole	2g uống
Cộng các thuốc trên	

* Không có ở Mỹ

Các chất diệt amip mô đạt được nồng độ cao ở máu và mô sau khi uống hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa. Việc triển khai các hợp chất nitroimidazole, nhất là metronidazole là một tiến bộ lớn trong việc điều trị bệnh do amip thâm nhập. Các bệnh nhân viêm ruột kết amip cần được điều trị bằng metronidazole, 750mg ba lần mỗi ngày, tiêm tĩnh mạch hoặc uống, trong 10 ngày. Tác dụng phụ là buồn nôn, khó chịu trong bụng vì một tác dụng giống như disulfiram. Các hợp chất imidazole khác như tinidazol và ornidazole cũng có công hiệu như vậy song không có bán ở Mỹ. Nếu metronidazole không thanh toán được kén thì mọi bệnh nhân đều cần được điều trị một đợt đầy đủ bằng một thứ thuốc đường ruột. Chưa thấy có hiện tượng kháng thuốc metronidazole. Có thể tái phát do tái nhiễm ký sinh trùng hoặc thất bại trong việc tiêu diệt kén ở ruột vì dùng thuốc không đủ liều hoặc liệu trình chưa đủ thời gian.

Áp xe gan do amip. Thuốc được chọn đối với áp xe gan amip là metronidazole. Lợi ích của các metroimidazole dùng một liều duy nhất hoặc các chế độ rút ngắn là rất quan trọng trong các vùng có bệnh lưu hành khó có điều kiện tới bệnh viện. Nếu chẩn đoán và điều trị sớm thì tỷ lệ tử vong do áp xe amip không biến chứng còn thấp hơn một phần trăm. Các thuốc hàng thứ hai như emetin và cloroquin càng tránh dùng càng tốt vì emetin có thể có các tác dụng phụ về tim mạch và dạ dày, ruột, còn cloroquin thì có tỷ lệ tái phát cao. Không có bằng chứng nào cho thấy phối hợp hai thuốc thì công hiệu hơn là dùng một thuốc đơn độc. Các công trình nghiên cứu ở Nam Phi về áp xe gan đã chứng minh rằng 72 phần trăm bệnh nhân không có triệu chứng đường ruột lại có sự tập trung các chủng gây bệnh mà không có triệu chứng; như vậy mọi chế độ điều trị đều cần một thuốc đường ruột tiêu diệt kén và đề phòng tiếp tục lây truyền. Áp xe gan amip hiếm khi tái phát.

Chọc hút áp xe gan. Hơn 90 phần trăm bệnh nhân có đáp ứng rất rõ ràng với liệu pháp metronidazole, vừa giảm đau vừa giảm sốt sau 72 giờ. Việc chỉ định hút áp xe gan là (1) cần thiết để loại trừ viêm gan mủ, nhất là bệnh nhân có nhiều ổ tổn thương, (2) thất bại không có đáp ứng lâm sàng

https://tieulun.hopto.org

sau 3 đến 5 ngày, (3) đe dọa sắp sửa vỡ, và (4) đề phòng áp xe thủy trái vỡ vào màng ngoài tim. Không có bằng chứng cho thấy rằng hút, thậm chí các áp xe lớn (tới 10cm) lại có thể hàn gắn nhanh hơn. Dẫn lưu dưới da có thể thành công thậm chí cả khi áp xe đã vỡ rồi. Chỉ để dành phẫu thuật chẳng hạn khi thủng ruột hay vỡ vào màng ngoài tim.

Dự phòng. Nhiễm amip lan tràn ra do ăn hoặc uống nước đã nhiễm phải kén. Bởi vì một người mang ký sinh trùng mà chưa có triệu chứng hàng ngày tiết ra tới 15 triệu kén nên việc dự phòng nhiễm ký sinh trùng đòi hỏi phải thanh khiết đầy đủ và diệt trừ sự vận chuyển kén. Ở các vùng có nhiều nguy cơ thì sự nhiễm ký sinh trùng có thể giảm tới tối thiểu bằng cách ăn quả không vỏ và rau và dùng nước đã đóng chai. Kén chống lại được clo ở các nồng độ có thể đạt được vì vậy nên tẩy uế bằng iod (tetraglycin hydroperiodid). Chưa có phương pháp dự phòng hữu hiệu.

NHIỄM CÁC AMIP SỐNG TỰ DO

Dịch tễ học. Các amip sống tự do thuộc chi Acanthamoeba và Naegleria được phân bố khắp thế giới và đã được phân lập từ nhiều loại nước ngọt và nước nợ khác nhau bao gồm cả nước hồ, nước vòi, suối nóng, hồ bơi, nước ở các bộ điều hòa không khí và sưởi ấm và thậm chí cả ở đường mũi trẻ em lành mạnh. Việc tạo kén có thể bảo vệ động vật nguyên sinh nay chống lại sự khô hạn và thiếu thức ăn. Sự tồn tại dai dẳng của Legionella pneumophila trong hệ thống cấp nước có thể một phần liên quan đến sự nhiễm mạn tính ký sinh trùng amip sống tự do, đặc biệt là Naegleria.

NHIỄM NAEGLERIA. Người ta đã báo cáo hơn 100 ca viêm não màng não nguyên phát do Naegleria fowleri. Sự nhiễm sau khi hút phải nước bị vấy bẩn các thể tự dưỡng hay kén hoặc sau khi hít phải bụi bậm dẫn tới sự thâm nhập biểu mô thần kinh khứu giác. Sau một thời gian từ 2 đến 15 ngày ủ bệnh thì đau đầu nặng sốt cao, buồn nôn và phản ứng màng não. Sợ ánh sáng và liệt thần kinh sọ thứ ba, thứ tư và thứ sáu thường xảy ra. Có thể sau đó tiến triển nhanh sang động kinh và hôn mê và phần nhiều bệnh nhân chết trong một tuần lễ. Rất thường nhiễm ký sinh trùng cho các trẻ em và thanh niên lành mạnh khác, những người này cho biết mới bơi lội ở hồ hoặc ở các bể bơi nước ấm đặc biệt vào tháng bảy tháng tám.

Chẩn đoán phụ thuộc vào việc phát hiện ra các thể tư dưỡng di động trong tiêu bản ướt của dịch tủy sống còn tươi. Các phát hiện trên labô tương tự các bệnh viêm màng não nặng do vi khuẩn có tăng áp lực nội sọ, tăng số lượng bạch cầu (tới 20.000 tế bào trong một milimét khối), tăng nồng độ protein trong dịch tủy sống và nồng độ glucose thấp. Cần chẩn đoán trên bất kỳ bệnh nhân nào viêm màng não mủ mà không có bằng chứng vi khuẩn khi nhuộm Gram, phát hiện kháng nguyên và nuôi cấy. Tiên lượng đồng loạt là xấu. Chỉ mới thấy có báo cáo bốn ca sống sót, điều trị bằng amphotericin B và rifampin liều cao. Các kháng thể với Naegleria spp đã được phát hiện ở người lớn bình thường và xét nghiệm huyết học không có ích gì khi chẩn đoán cấp.

NHIỄM ACANTHAMOEBA. Viêm não hạt do amip. Nhiễm ký sinh trùng các chủng Acanthamoeba tiếp sau một quá trình nhẹ hơn và xảy ra một cách điển hình ở bệnh nhân mạn tính hay suy nhược. Các yếu tố gây nguy cơ là các rối loạn tăng sinh lympho, liệu pháp hóa học, liệu pháp glycocorticoid, luput ban đỏ và AIDS. Thường lan nhiễm tới hệ thần kinh trung ương bằng con đường sinh huyết từ một ổ bệnh nguyên phát trên da hoặc ở phổi. Bệnh bắt đầu một cách kín đáo và giống hệt một tổn thương lan rộng. Tình trạng tinh thần tổn thương, đau đầu, cứng cổ có thể còn kèm theo các phát hiện tập trung như liệt thần kinh sọ, thất điều, liệt nửa người. Các ổ loét da hoặc các nút cứng chứa amip đã được phát hiện ở chín trong số ba mươi bệnh nhân được báo cáo ở Mỹ.

Việc xét nghiệm nước não tủy để tìm thể tư dưỡng có thể có ích, song chọc dò ngang lưng lại bị chống chỉ định vì làm tăng áp lực nội não. Chụp cắt lớp có máy điện toán thường phát hiện các tổn thương vỏ và dưới vỏ có thể chất mật độ giảm với các cục nhồi máu nghẽn. Chẩn đoán chắc chắn khi chứng minh được các thể tư dưỡng và kén Acanthamoeba trong các sinh thiết. Kháng huyết thanh đánh dấu huỳnh quang của trung tâm kiểm soát bệnh tật được sử dụng để phát hiện các động vật nguyên sinh trong các mẫu sinh thiết. Ít ra đã có chín ca viêm não amip hạt đã được báo cáo ở những bệnh nhân AIDS mà có thể có một quá trình gia tốc vì có khó khăn khi hình thành u hạt. Mặc dầu các công trình nghiên cứu trên súc vật gợi ý rằng rifampin có thể có ích song nhiễm ký sinh trùng này hầu như đồng loạt gây tử vong. Một hội chứng tương tự có thể do amip gây nên.

https://tieulun.hopto.org

Viêm giác mạc. Tỷ lệ mới mắc viêm giác mạc do Acanthamoeba đã tăng lên trong 15 năm vừa rồi; có hơn 250 ca nhiễm ký sinh trùng đã được báo cáo lên trung tâm kiểm soát bệnh tật. Những trường hợp nhiễm đầu tiên được biết có liên quan đến chấn thương ở mắt và tiếp xúc với nước vấy bẩn. Hiện nay phần lớn các trường hợp nhiễm đều liên quan đến kính đeo. Các yếu tố nguy cơ bao gồm việc sử dụng nước muối nhà làm, kính đeo khi bơi và tẩy uế kém. Bởi vì các kính tiếp xúc có thể gây ra chấn thương vi thể nên các phát hiện đầu tiên ở giác mạc có thể không đặc hiệu. Các triệu chứng đầu tiên bao gồm chảy nước mắt và có cảm giác đau vì vật lạ. Khi đã nhiễm rõ ràng thì tiến triển nhanh và các dấu hiệu đặc trưng lâm sàng là một vòng giác mạc hình khuyên, cận trung tâm thể hiện một áp xe giác mạc. Có thể sau đó là xâm nhập sâu vào giác mạc và mất thị lực.

Chẩn đoán phân biệt gồm có các nhiễm vi khuẩn, mycobacteria và herpes. Có thể tìm thấy các kén Acanthamoeba đa giác, không đều nhau trong các mảnh giác mạc hoặc trong vật liệu sinh thiết, và các thể tự dưỡng có thể mọc được trong môi trường đặc biệt. Các kén đều kháng các thuốc hiện có và liệu pháp thuốc men không có kết quả. Một số báo cáo có nói đến sự đáp ứng từng phần đối với phức hợp thuốc rỏ mắt propamidin isethionat và các steroid bôi tại chỗ. Nhiễm nặng thường phải ghép giác mạc.

101. SỐT RÉT VÀ BỆNH DO BABESIA

SỐT RÉT

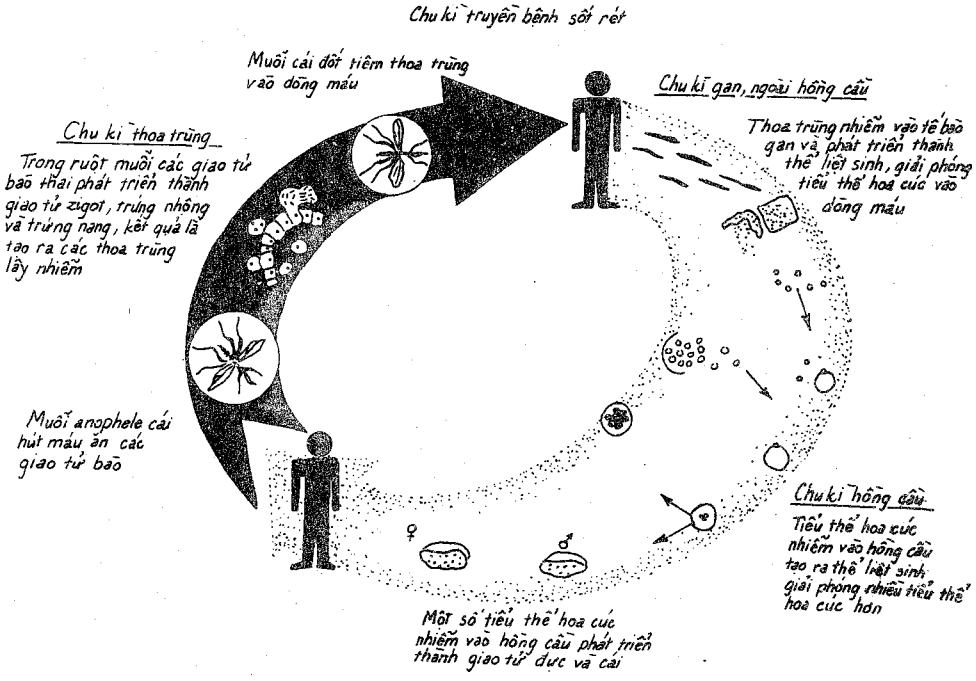
Sốt rét là một một bệnh do nguyên sinh động vật lây truyền qua muỗi Anopheles đốt. Đó là bệnh quan trọng nhất trong số các bệnh do ký sinh trùng trên người, bệnh lưu hành tại 103 nước với 2 tỷ rưỡi dân cư và hàng năm làm chết từ 1 đến 3 triệu người. Đến nay bệnh sốt rét đã bị tiêu diệt ở Bắc Mỹ, châu Âu và Nga, song mặc dầu đã có những cố gắng lớn lao, bệnh vẫn trỗi dậy ở nhiều nơi vùng nhiệt đới. Thêm nữa, tình trạng kháng thuốc đang đặt ra những vấn đề ngày càng lớn ở phần nhiều các vùng có sốt rét. Bệnh sốt rét tồn tại đến ngày nay như đã từng từ nhiều thế kỷ là một điều nóng bỏng cho các cộng đồng ở nhiệt đới và một mối nguy hiểm cho khách vãng lai.

NGUYÊN NHÂN. Có năm chủng thuộc loài Plasmodium nhiễm cho người. Đó là P.Vivax, P.Ovale, P.Falciparum, P.Malariae (bảng 101-1).

Bảng 101-1. Đặc trưng của các chủng Plasmodium nhiễm cho người.

Đặc trưng	P.Falciparum	P.Vivax	P.Ovale	P.Malariae
Thời lượng của pha trong gan (ngày)	5-7	7-8	9	14-16
Thời lượng chu kỳ hồng cầu (giờ)	48	48	50	72
Ái tính với hồng cầu	Hồng cầu non, song có thể xâm nhập hồng cầu mọi tuổi	Tế bào lưới	Tế bào lưới	Tế bào già
Hình thái	Thường chỉ có hình nhẫn, ký sinh trùng huyết có thể quá 2 phần trăm, đa nhiễm một hồng cầu đơn độc: giao tử bào hình quả chuối	Hình không đều đặn, vòng lớn, và thể tư dưỡng, hồng cầu mở rộng: đốm Schüffner	Hồng cầu nhiễm nở rộng và hình trứng; đốm Schüffner	Hình dải hay chữ nhật của thể tư dưỡng thông thường
Màu sắc	Đen	Vàng - nâu	Nâu sẫm	Nâu đen
Tái phát	Không	Có	Có	Không

https://tieulun.hopto.org



Hình 101-1. Chu kỳ lan truyền bệnh sốt rét (theo Bremar và Steketee)

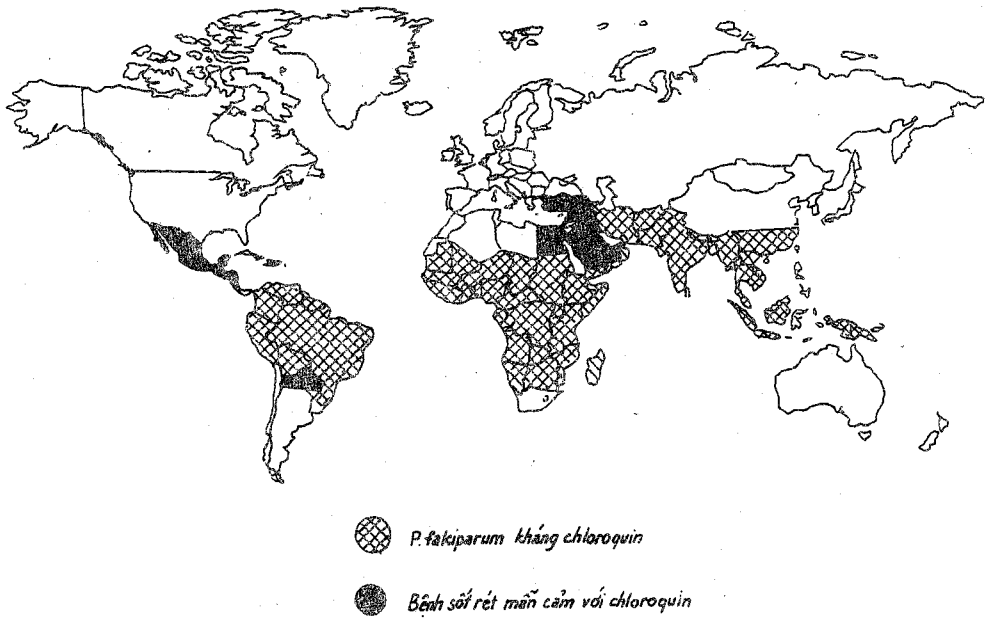
Hầu hết tử vong sốt rét là do P.Falciparum. Sự nhiễm cho người bắt đầu khi một con muỗi Anophen cái cấy các thoa trùng từ tuyến nước bọt của nó lúc hút máu (hình 101-1). Các dạng di động bé nhỏ này được chuyên chở nhanh chóng qua dòng máu để đến gan, ở đây chúng hướng về các tế bào nhu mô gan, xâm nhập và bắt đầu một thời kỳ sinh sản vô tính. Song qua quá trình tăng trưởng (tức là phát triển trong gan và phát triển đoạn trứng giai đoạn tiền hồng cầu) một thoa trùng đơn lẻ bất thần sản xuất ra hàng nghìn tiểu thể hoa cúc con. Tế bào gan sưng phồng đột nhiên vỡ ra giải phóng các tiểu thể hoa cúc vào dòng máu - một sự kiện bắt đầu cho giai đoạn nhiễm bệnh có triệu chứng. Trong trường hợp nhiễm P.Vivax và P.Ovale có một tỷ lệ các dạng trong gan không phân chia ngay mà ngủ nhiều tháng trước khi bắt đầu sinh sản. Các dạng "ngủ" này hoặc bào tử ngủ* là nguyên nhân tái phát đặc trưng cho hai chủng ký sinh trùng đó.

Sau khi vào dòng máu, các tiểu thể hoa cúc nhanh chóng xâm nhập hồng cầu. Sự gắn ghép đó có trung gian là thụ thể bề mặt của hồng cầu. Ở P.Vivax, thụ thể đó liên quan đến các kháng nguyên Fy^a hoặc Fy^b nhóm máu Duffy. Phần nhiều người Tây Phi (hoặc người có nguồn gốc khu vực này) đều mang Phenotyp Fy Duffy âm tính và do đó kháng lại bệnh sốt rét P.Vaviax.

Các glycophorin, một họ hàng của sialoglycoprotein màng là vị trí gắn ghép hồng cầu cho các tiểu thể hoa cúc của P.Falciparum. Trong giai đoạn phát

*. *Hypnozoit - ND*

https://tieulun.hopto.org



Hình 101-2. Phân bố bệnh sốt rét và Plasmodium falciparum kháng chloroquin, 1993.

triển đầu các "dạng hình nhẫn" nhỏ bé của bốn chủng ký sinh trùng dường như xem kính hiển vi chiếu sáng đều có vẻ giống nhau. Khi các thể tư dưỡng nở rộng ra các đặc trưng đặc hiệu chủng trở nên rõ ràng, sắc tố hiện rõ và ký sinh trùng có một hình dáng không đều đặn hoặc như kiểu amip. Đến cuối chu kỳ 48 giờ (đối với P.Malariae thì 72 giờ) ký sinh trùng đã tăng trưởng chiếm hết phần lớn hồng cầu. Tiếp đó diễn ra các quá trình phân nhân liên tiếp (tiểu thể hoa cúc) và tế bào hồng cầu vỡ ra giải phóng từ 6 đến 12 tiểu thể hoa cúc con cái, mỗi chiếc lại có khả năng xâm nhập một hồng cầu mới và lặp lại chu trình nói trên. Sau một giai đoạn sinh sản vô tính, một tỷ lệ các ký sinh trùng phát tiển thành ra các thể giới tính phân biệt nhau về hình thái (giao tử) sống lâu dài và không liên quan đến bệnh.

Sau khi muỗi anophen cái hút máu, các giao tử đực và cải tản vào ruột của muỗi tạo thành một zygot giai đoạn này chín muồi để tạo ra trứng động chui vào và làm kén tại thành ruột con muỗi. Các trứng nang phát triển bằng cách phân chia vô tính cho đến khi bùng nổ để giải phóng vô số các thoa trùng linh động di chuyển đến tuyến nước bọt của muỗi để tìm dịp chuyển sang người trong một lần đốt tiếp sau.

Bệnh ở người phụ thuộc vào các tác dụng trực tiếp của sự xâm nhập và phá hủy hồng cầu và phản ứng của chủ đối với quá trình này.

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh sốt rét xảy ra ở phần lớn các vùng nhiệt đới trên thế giới. P.Falciparumchiếm ưu

https://tieulun.hopto.org

thế tại châu Phi dưới Sahara, Tân Ghinê và Haiti. Trong khi đó P.Vivax thường gặp hơn ở Trung Mỹ và tiểu lục địa Ấn Độ, và trong thập kỷ vừa qua thì sự nhiễm ký sinh trùng P.Falciparum tăng lên tại Ấn Độ. Tổng tỷ lệ mắc hai chủng này xấp xỉ nhau tại Nam Mỹ, Tây Á và châu Đại Dương. P.Malariae gặp ở phần lớn các vùng (đặc biệt ở Tây và Trung Phi) song ít phổ biến hơn. P.Ovale thì tương đối ít khi nhiễm ở bên ngoài châu Phi.

Dịch tễ học bệnh sốt rét có thể thay đổi thậm chí ngay trong những vùng địa lý nhỏ bé. Các yếu tố quyết định về dịch tễ học là tình trạng di truyền và miễn dịch của cư dân ở đó, các chủng ký sinh trùng và muỗi trong cộng đồng có nguy cơ, mức độ mưa, nhiệt độ, sự phân bố nơi muỗi sinh sản, việc sử dụng các thuốc chống sốt rét và việc áp dụng các biện pháp phòng chống khác để có thể giảm bớt sự lan truyền.

Tình trạng lưu hành địa phương có thể xác định được theo tổng tỷ lệ có ký sinh trùng trong máu và việc nắn lách trẻ em dưới 9 tuổi, mặc dầu các số liệu này có thể biến đổi theo mùa và theo sự hiện hữu các bệnh lưu hành địa phương khác nữa gây ra to lách. Một vùng được coi là kém tình trạng lưu hành nếu dưới 10 phần trăm trẻ em có ký sinh trùng trong máu và lách sờ được, tình trạng vừa nếu các con số đó là 11 đến 50 phần trăm, tình trạng cao nếu đó là 51 đến 75 phần trăm và tình trạng toàn thể nếu số đó hơn 75 phần trăm. Trong các vùng tình trạng lưu hành địa phương cao và toàn thể (ví dụ nhiều nơi ở châu Phi xích đạo và duyên hải Tân Ghinê), ở đây P.Falciparum lan truyền mạnh, người ta bị nhiễm đi nhiễm lại suốt đời. Bệnh sốt rét gây ra ốm đau và tử vong từ tuổi trẻ em. Sự phát sinh miễn dịch còn đầy hiểm họa song đến tuổi trưởng thành thì nhiễm bệnh sốt rét thường không triệu chứng. Tình trạng này được gọi *sốt rét ổn định*. Trong các vùng mà sự lan truyền còn ít, không đều hoặc qui tụ vào điểm thì tương đối ít khả năng một người nhiễm bệnh lây truyền sang người khác, không thấy miễn dịch hoàn toàn và bệnh có triệu chứng có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi. Tình trạng này gọi là *sốt rét không ổn định*. Ngay cả ở những vùng sốt rét ổn định sự biến đổi theo mùa của bệnh cũng trùng hợp với tình trạng gia tăng muỗi đốt trong mùa mưa. Tại một số vùng bệnh sốt rét có thể thể hiện như một bệnh dịch (như ở miền Bắc Ấn Độ, Sri Lanca, Madagascar và Tây Bắc Brazil) khi những người tị nạn hay thợ thuyền di cư từ một khu vực không sốt rét đến vùng lây lan mạnh hoặc khi các biện pháp phòng chống sốt rét (chủ yếu phun thuốc diệt côn trùng trong nhà) bị đột ngột ngừng lại. Các trận dịch sốt rét do P.Falciparum có thể gây ra tỷ lệ tử vong đáng kể ở mọi lứa tuổi.

Các yếu tố quyết định chính của sự lan truyền sốt rét là mức độ thoa trùng (một tỷ lệ các vectơ có thể truyền bệnh mang thoa trùng trong tuyến nước bọt), thói đốt cắn, tuổi thọ và mật độ các vectơ muỗi. Nói chung, mức độ lan truyền sốt rét trực tiếp tỷ lệ với (1) mật độ vectơ, (2) bình phương số lần muỗi đốt người trong ngày và (3) số mũ một phần mười của xác suất một con muỗi sống sót được một ngày. Bởi vì chu kỳ bên trong từ khi nhiễm giao tử cho đến khi ủ thoa trùng tiếp đó cần tối thiểu bảy ngày (với khoảng cách chính xác phụ thuộc vào nhiệt độ xung quanh) tuổi thọ của muỗi đặc biệt quan trọng. Vì vậy các vectơ muỗi hoạt động hiệu quả nhất là con sống dai, mật độ cao và đốt người thường xuyên (như Anopheles gambiae ở Tây Phi). Mức độ ủ côn trùng được coi như một số đo về cường độ lan truyền sốt rét là số lượng các vết cắn của muỗi có thoa trùng dương tính trên một người trong một đơn vị thời gian.

NHỮNG BIẾN ĐỔI HỒNG CẦU. Sau khi xâm nhập, con ký sinh trùng đang trưởng thành tiêu thụ và phân hủy ngày càng nhiều protein nội tế bào, chủ yếu là hemoglobin và phá hoại màng hồng cầu bằng cách làm thay đổi tính chất chuyên chở của nó, bộc lộ các kháng nguyên bề mặt ẩn dấu và truyền các protein gốc ký sinh trùng vào. Hồng cầu có hình cầu nhiều hơn và khó biến dạng hơn. Khi nhiễm P.Falciparum những khoảng lồi của màng xuất hiện trên bề mặt của hồng cầu ở 24 giờ thứ nhì của chu kỳ vô tính. Những cái "núm" đó phủ lên các phần bồi phụ của các protein của ký sinh trùng dày đặc điện trở và giàu histidin. Chúng đẩy một protein đặc hiệu chủng biến thể gắn kết phân tử lượng lớn làm trung gian ghép hồng cầu vào các thụ thể trên biểu mô tiểu tĩnh mạch và mao mạch, gây ra một hiện tượng gọi là gắn kết tế bào. Các tế bào hồng cầu nhiễm P.Falciparum cũng gắn vào các hồng cầu chưa bị nhiễm để tạo ra các thể hoa thị. Biến cố

https://tieulun.hopto.org

này xảy ra cùng với giai đoạn phát triển của ký sinh trùng khi gắn kết tế bào và liên quan đến bệnh sốt rét não. Sự gắn kết tế bào và tạo tiểu thể hoa thị là trung tâm sinh bệnh học của bệnh sốt rét do P.Falciparum. Kết quả các quá trình này là tạo thành các đám kết tập tế bào và ứ trệ máu nội mạch do các hồng cầu chứa các dạng trưởng thành của ký sinh trùng trong cơ quan sống (đặc biệt là ở não và tim). Các hồng cầu kết tập và ứ trệ gây nhiễu loạn dòng vi tuần hoàn và sự chuyển hóa và cho phép ký sinh trùng phát triển ngoài sự tự vệ của túc chủ chính, sự xử lý và lọc của lách. Hậu quả là chỉ có các dạng nhẫn còn non của ký sinh trùng vô tính là thấy được ở máu ngoại vi trong sốt rét do P.Falciparum và ký sinh trùng trong máu ngoại vi (có thể ở mức cao) là ít hơn con số các ký sinh trùng trong cơ thể. Với P.Vivax, P.Malariae và P.Ovale, sự tắc nghẽn này không diễn ra, tất cả các giai đoạn phát triển của ký sinh trùng đều có thể thấy được trên phiến máu ngoại vi và mức độ ký sinh trùng trong máu ít khi vượt quá 1 đến 2 phần trăm. Các chủng này thường thiên rõ rệt hoặc về các hồng cầu già (P.Malariae) hoặc về các tế bào lưới (P.Vivax) (xem bảng 101-1).

ĐÁP ỨNG CỦA TÚC CHỦ. Đáp ứng sơ khởi của một người chưa có miễn dịch đối với hiện tượng nhiễm ký sinh trùng là hoạt hóa các cơ chế tự vệ không đặc hiệu của chủ. Các chức năng miễn dịch và lọc của lá lách được tăng cường. Thải trừ một cách tăng tốc cả các hồng cầu bị ký sinh lẫn không bị nhiễm. Các tế bào bị ký sinh chịu sự thải loại của lách đã bị phá hủy khi thể liệt sinh (meron) vỡ ra. Vật liệu giải phóng ra khỏi phát hoạt hóa đại thực bào và sự giải phóng các cytokin (bao gồm cả yếu tố hoại tử khối u) do tế bào đơn nhân sinh ra và tiếp đó là các interlenkin 1, 6 và 8 gây sốt và các tác dụng bệnh lý. Nồng độ trong serum cao của yếu tố hoại thư khối u liên quan đến tiên lượng xấu khi sốt rét nặng dù cho yếu tố hoại thư khối u có phải hay không phải trực tiếp gây tử vong trong sốt rét vẫn còn phải xác định. Nhiệt độ từ 40°C trở lên giết chết các thể liệt sinh dẫn tới sự đồng bộ hóa chu kỳ ký sinh trùng và tới sự sản xuất ra các cơn trận sốt đều đặn thường dùng để xác định các bệnh sốt rét khác nhau (hàng ngày, hai ngày một cơn, ba ngày một cơn). Các mô hình sốt đều đặn đó ít thấy ở bệnh nhân đã điều trị kháng sốt rét cấp tốc, hiệu quả.

Sự phân bố bệnh hồng cầu liềm, bệnh thiếu máu vùng biển và bệnh thiếu hụt men glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) trên thế giới rất giống với bệnh sốt rét trước khi có các biện pháp phòng chống. Sự liên quan ấy có nghĩa là các rối loạn di truyền học đó có thể bàn tới khi bảo vệ chống tử vong do sốt rét. Nó đã được xác nhận trong trường hợp tế bào hình liềm song cơ chế bảo vệ chưa được sáng tỏ trừ trong trường hợp tế bào hình trứng của người Melanesien, ở đó các hồng cầu cứng chống lại sự xâm nhập của các tiểu thể hoa cúc và môi trường điện giải nội hồng cầu chống lại ký sinh trùng.

Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với bệnh sốt rét đã hạn chế sự nhiễm ký sinh trùng huyết và, khi tiếp xúc lại lần nữa với số lượng đủ của các chủng, góp phần bảo vệ chống bệnh chứ không chống sự nhiễm ký sinh trùng. Tình trạng tiền miễn dịch này đặc hiệu cho cả các chủng ký sinh trùng gây nhiễm sốt rét. Cả hệ miễn dịch thể dịch lẫn miễn dịch tế bào đều tham gia, nhưng cơ chế thì còn chưa được rõ hoàn toàn. Những người có miễn dịch đều tăng đa clôn lượng IgM, IgG và IgA trong huyết thanh, mặc dầu nhiều kháng thể trong đó không liên quan đến sự bảo vệ. Các kháng thể và miễn dịch tế bào đáp ứng với kháng thể nguyên của ký sinh trùng biểu hiện cả trên bề mặt các tiểu thể hoa cúc (dẫn tới sự kết tập) và trên bề mặt hồng cầu (dẫn tới tiêu diệt ký sinh trùng và hồng cầu thực bào) hoạt động như dự đoán là phối hợp hạn chế sự phân chia ký sinh trùng in vivo. Sự chuyển giao thụ động IgG từ các bà mẹ có miễn dịch đã giảm bớt mức độ nhiễm ký sinh trùng huyết ở con. Sự chuyển giao thụ động kháng thể của mẹ cũng góp phần bảo vệ một cách tương đối đứa trẻ tránh sốt rét nặng trong tháng tuổi đầu tiên mới sinh.

Các yếu tố làm chậm sự phát triển của miễn dịch tế bào bao gồm sự thiếu vắng các kháng nguyên tương hợp mô chính yếu trên bề mặt các hồng cầu bị nhiễm, loại trừ sự nhận biết trực tiếp các tế bào T α và β; không có trách nhiệm miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên sốt rét kết hợp với hoạt động gián phân không đặc hiệu do ký sinh trùng gây ra tạo nên một "bức màn khói miễn dịch"; và sự khác biệt đa dạng giữa các chủng sốt rét và khả năng của chúng biểu hiện các kháng nguyên trên bề mặt hồng

https://tieulun.hopto.org

cầu biến đổi đi trong quá trình nhiễm ký sinh trùng. Như vậy không có cá thể nào miễn dịch được với mọi chủng. Các ký sinh trùng có thể tồn tại trong máu hàng nhiều tháng - hoặc, trong trường hợp của P.Malariae hàng nhiều năm - nếu không điều trị. Bởi vì có sự đáp ứng miễn dịch rất phức tạp trong bệnh sốt rét, sự đa dạng của các cơ chế lan tràn của ký sinh trùng và sự thiếu thốn các phương tiện tốt để đánh giá in vitro sự miễn dịch lâm sàng nên vẫn chưa có vaccin hiệu quả.

CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CHUNG. Những triệu chứng đầu tiên cũng không đặc hiệu và tương tự các triệu chứng một bệnh virus nhẹ, có mỏi mệt, đau đầu, mất sức, bụng khó chịu, đau cơ, sau đó sốt và rét. Trong một số trường hợp, nổi trội đau đầu, đau ngực, buồn nôn, nôn, đau bụng, đau khớp, đau cơ hoặc tiêu chảy có thể khiến ta nghĩ đến bệnh khác. Hiếm thấy các cơn kịch phát sốt rét cổ điển, lúc đó có cơn sốt rét, run xuất hiện từng hồi đều đặn. Rét cứng thực sự hay thấy với P.Vivax và P.Ovale hơn là với P.Falciparum. Thông thường thì đầu tiên cơn sốt không đều đặn; ở người lớn và trẻ em không có miễn dịch thì buồn nôn, nôn, giảm huyết áp thế đứng thường xảy ra. Phần lớn bệnh nhân nhiễm ký sinh trùng cấp tính không biến chứng thì ít có các phát hiện bất thường ở cơ thể ngoài thiếu máu nhẹ và một vài trường hợp sờ được lách.

SỐT RÉT NẶNG DO FALCIPARUM (Xem bảng 101-2)

Sốt rét thể não. Hôn mê đặc trưng và là dấu hiệu đáng ngại của sốt rét nặng do falciparum và mặc dầu có chữa chạy, tỷ lệ tử vong xấp xỉ 20 phần trăm người lớn và 15 phần trăm trẻ em. Mức độ nhẹ hơn mất cảm giác, mê sảng hoặc hành vi mất bình thường cũng có thể phải cấp cứu về tình trạng xấu đi có thể nhanh. Có thể dần dà hay bất thần hôn mê sau một cơn co giật. Sốt rét não là một bệnh não đối xứng lan tỏa; ít thấy các dấu hiệu thần kinh tập trung. Tuy có thể có sự kháng thụ động đối với sự co gập đầu nhưng không có các dấu hiệu kích ứng màng não. Các mắt có thể phân hướng và thường có phản xạ nheo mắt song các phản xạ nguyên thủy thì thường không có. Còn duy trì phản xạ giác mạc trừ khi hôn mê sâu. Trương lực cơ bắp thì có thể tăng hoặc giảm. Phản xạ gân thì biến thiên; còn phản xạ bàn chân thì có thể gập hay duỗi; phản xạ bụng và phản xạ cơ bìu không có. Có thể thấy tư thế gập hay duỗi. Gần 15 phần trăm bệnh nhân có chảy máu võng mạc. Thường thiếu máu và vàng da. Co giật, thường co giật toàn thân, hay xảy ra ở trẻ em sốt rét não và ở khoảng một nửa số người lớn. Động kinh do sốt cao ($\geq 40^{o}C$). Khoảng 10 phần trăm các trẻ em sống sót sau sốt rét não, nhất là những trẻ giảm đường huyết, thiếu máu nặng, động kinh liên tiếp và hôn mê sâu thì có các suy giảm về thần kinh dai dẳng. Ít thấy các suy giảm còn lại ở người lớn (<3 phần trăm).

Bảng 101-2. Các biểu hiện sốt rét nặng.

Hôn mê lay không tỉnh/Sốt rét não	Không định vị hoặc đáp ứng thích đáng với các kích thích có hại; hôn mê kéo dài >30 phút sau khi co giật toàn thân.
Thiếu máu sắc tố bình thường, tế bào bình thường	Hematocrit <15 phần trăm hoặc hemoglobin <5g/dL với số lượng ký sinh trùng trong máu >10.000 trong microlit.
Suy thận	Lượng thải nước tiểu <400mL/24 giờ ở người lớn hoặc 12mL/kg trong 24 giờ ở trẻ em; khi bù nước thì không cải thiện; Creatinin huyết thanh >265 micromol/L (>3,0mg/dL).
Phù phổi/Hội chứng suy hô hấp người lớn	
Hạ đường huyết	Glucose <2,2mmol/L (<40mg/dL)
Hạ huyết áp/choáng	Huyết áp tâm thu <50mm Hg ở trẻ em 1-5 tuổi hoặc <80mm Hg ở người lớn; chênh lệch nhiệt độ lõi da $>10^{o}C$.
Chảy máu/đông máu nội mạch rải rác	Chảy máu đáng kể ở lợi, mũi, đường dạ dày ruột, và/hoặc có bằng chứng đông máu nội mạch rải rác.

https://tieulun.hopto.org

Co giật	Hơn hai lần co giật toàn thân trong 24 giờ
Acid huyết/Nhiễm toan	pH động mạch <7,25 hoặc bicarbonat trong huyết tương <15mmol/L, lactat tĩnh mạch >6mmol/L.
Hemoglobin niệu	Nước tiểu màu đỏ, đen hoặc nâu (nhìn mắt thường); không liên quan với tác dụng của các thuốc oxy hóa và sự thiếu hụt enzim hồng cầu (như thiếu hụt G6PD).

Mất ý thức/lay không tỉnh	
Mệt lả	
Nhiều ký sinh trùng trong máu	Ký sinh trùng huyết >5 phần trăm ở bệnh nhân không miễn dịch.
Vàng da	Bilirubin huyết thanh >50mmol/L
Sốt	Nhiệt độ ở hậu môn >40°C.

Hạ đường huyết. Hạ đường huyết là tiên lượng xấu. Trẻ em và phụ nữ có thai có nguy cơ đặc biệt. Hạ đường huyết là do khả năng sinh glucose mới ở gan bị hư hại và sự tiêu thụ glucose tăng lên ở chủ và ở vật ký sinh. Nồng độ trong huyết thanh của các cơ chất chính sinh glucose mới, lactat và alanin tăng lên. Kết hợp tình trạng này, quinin và quinidin, những thuốc được chọn để chữa sốt rét nặng kháng cloroquin là những chất kích thích mạnh để tiết insulin ở tụy; phụ nữ có thai được dùng quinin thì đặc biệt dễ hạ đường huyết. Rất khó chẩn đoán lâm sàng tình trạng hạ đường huyết nặng vì các dấu hiệu tăng tiết adrenalin (đổ mồ hôi, sởn gai ốc, tim nhanh) có thể không có và sự hư hại về thần kinh liên quan đến hạ đường huyết không thể phân biệt nổi với bản thân bệnh sốt rét.

Nhiễm acid lactic. Sự phân hủy yếm khí của glucose xảy ra ở các mô mà các hồng cầu bị phá vụn do ký sinh trùng đã làm trở ngại cho dòng vi tuần hoàn. Cùng với huyết áp thấp và kém thanh thải lactat ở gan, hiện tượng này đã gây nhiễm acid lactic. Thường sau khi tăng thở thì suy tuần hoàn không đáp ứng với sự làm tăng thể tích và với các thuốc co cơ. Nhiễm acid lactic có tiên lượng xấu.

Phù phổi không do nguyên nhân tim. Hội chứng suy hô hấp ở người lớn (Adult respiratory distress syndrome ARDS) có thể phát sinh ở người lớn sốt rét nặng do falciparum ngay cả sau khi đã điều trị sốt rét mấy ngày và đã thanh thải hết ký sinh trùng. Chưa hiểu rõ sinh bệnh học song tỷ lệ tử vong bệnh nhân đã xác định ARPS là trên 80 phần trăm.

Suy thận. Người lớn bị sốt rét nặng thường hay suy thận song trẻ em thì hiếm. Suy thận có tử vong cao. Bệnh sinh chưa rõ song có thể là do xác vụn của các hồng cầu bị ký sinh và do giảm sút dòng vi tuần hoàn thận. Về lâm sàng học và bệnh lý học, suy thận do sốt rét giống như hoại tử ống thận cấp tính; nếu như bệnh nhân vô niệu sống sót qua giai đoạn cấp tính và thực hiện có kết quả việc thẩm phân thì thường thường dòng nước tiểu bắt đầu lại sau khoảng 4 ngày và nồng độ creatinin trong huyết thanh trở lại bình thường sau 2 đến 3 tuần lễ.

Các bất thường về huyết học. Thiếu máu vì sự hủy hoại nhanh chóng và sự loại bỏ hồng cầu do lách và do ức chế tủy xương làm vô hiệu sự tạo hồng cầu. Thiếu máu phát sinh nhanh chóng và cần phải truyền máu. Thiếu máu là vấn đề đặc biệt đối với trẻ em. Trong một số bệnh nhân có P.Falciparum, sự tan máu ồ ạt gây ra hemoglobin huyết, nước tiểu đen và suy thận (sốt nước đen). Sự hư hại về đông máu diễn ra trong sốt rét do Falciparum. Sự chảy máu là đáng kể đối với dưới 5 phần trăm bệnh nhân sốt rét não và thường liên quan đến sự đông máu nội mạch rải rác. Cũng có thể xảy ra nôn máu, có lẽ do loét vì stress hoặc trớt dạ dày.

Các biến chứng khác. Bệnh nhân sốt rét dễ bội nhiễm vi khuẩn. Hút phổi sau khi co giật là nguyên nhân quan trọng gây tử vong trong sốt rét não. Viêm phổi và nhiễm khuẩn đường tiết niệu gây ra do chọc

https://tieulun.hopto.org

xông thường gặp ở các bệnh nhân mất ý thức (hôn mê). Ở châu Phi, sốt rét falciparum đã có kết hợp với nhiễm khuẩn máu Salmonella.

SỐT RÉT KHI THAI NGHÉN. Nhiễm P.Falciparum nhau đàn bà chửa là nguyên nhân sinh thiếu cân, nhất là khi chửa con so. Ở các miễn dịch lan truyền nhiều và thường xuyên, phụ nữ có thai nói chung vẫn không thấy triệu chứng mặc dầu mảnh vụn các hồng cầu bị ký sinh có trong vi tuần hoàn nhau. Ở các miền bệnh lan truyền không thường xuyên (lưu hành kém hoặc vừa) phụ nữ có thai dễ bị nhiễm nặng và đặc biệt dễ bị nhiễm ký sinh trùng huyết, thiếu máu, giảm đường huyết, và phù phổi cấp ở mức cao. Thường thì thai yếu, đẻ non, xảy thai tự nhiên và tử sản. Sốt rét bẩm sinh gặp ở dưới 5 phần trăm trẻ sơ sinh mà mẹ bị nhiễm ký sinh trùng liên quan trực tiếp với mật độ ký sinh trùng ở nhau.

SỐT RÉT Ở TRẺ EM. Đa số trong 1 triệu đến 3 triệu người chết mỗi năm vì sốt rét falciparum là trẻ em, chủ yếu tại châu Phi. Hôn mê, co giật, giảm đường huyết, nhiễm acid chuyển hóa, và thiếu máu nặng tương đối hay gặp ở trẻ em sốt rét nặng, trong khi đó thì vàng da nặng, suy thận cấp, phù phổi cấp lại hiếm. Nói chung, trẻ em dung nạp tốt các thuốc chống sốt rét và đáp ứng nhanh với việc điều trị.

SỐT RÉT DO TRUYỀN MÁU. Sốt rét có thể lây lan do truyền máu hoặc do dùng kim tiêm tĩnh mạch chung với người nhiễm ký sinh trùng. Trong các ca bệnh đó thì tác nhân gây bệnh hay gặp nhất là P.Malariae và P.Falciparum. Thời gian ủ bệnh thường ngắn vì không có giai đoạn phát triển trước hồng cầu.

Hình ảnh lâm sàng và việc xử trí giống như trong các trường hợp mắc bệnh tự nhiên mặc dầu vậy sốt rét do Falciparum có khuynh hướng đặc biệt nặng ở người nghiện ma túy. Hóa liệu pháp căn bản dùng primaquine trong các trường hợp nhiễm ký sinh trùng P.Vivax và P.Ovale là không nhất thiết vì không diễn ra sự phát triển đoạn trứng trong sốt rét do truyền máu.

LÁCH TO NHIỆT ĐỚI (LÁCH TO DO SỐT RÉT QUÁ PHẢN ỨNG). Một số cư dân ở các miền bệnh lưu hành có đáp ứng miễn dịch không bình thường đối với các quá trình nhiễm sốt rét tái diễn, gây ra hàng loạt lách to, gan to, tăng đáng kể IgM và kháng thể chống sốt rét trong huyết thanh, lympho bào xoang gan, và - ở châu Phi - 10 phần trăm có tăng lympho bào ngoại vi (tế bào B). Sự đáp ứng miễn dịch này có liên quan đến việc sản xuất các kháng thể lympho bào chống ức chế IgM gây độc tế bào (CD8+), dẫn tới việc sản xuất IgM ở tế bào B không bị ức chế và tới việc tạo thành cryoglobulin (các kết tập IgM và các phức hợp miễn dịch). Sau đó quá trình này kích thích sự tăng sinh hệ nội mạc lưới và tăng hoạt động thanh thải và đột nhiên gây to lách. Bệnh nhân to lách tăng hoạt động do sốt rét có một khối to ở bụng và có cảm giác khó chịu ở bụng, thỉnh thoảng có cơn đau nhói ở bụng như là bị viêm quanh lách. Bệnh nhân thường thiếu máu và thể hiện một vài mức độ giảm toàn thể huyết cầu. Trong phần lớn các ca không thấy ký sinh trùng sốt rét trong các tiêu bản máu ngoại vi. Bệnh nhân to lách do sốt rét tăng phản ứng thì đặc biệt dễ bị nhiễm khuẩn và tỷ lệ tử vong tăng cao. Chứng lách to tăng phản ứng trong sốt rét thường có đáp ứng với việc dự phòng sốt rét. Ở các bệnh nhân nhờn với liệu pháp thì có thể xảy ra tăng sinh lympho bào dòng, sinh ra rối loạn tăng sinh lympho ác tính.

BỆNH THẬN DO SỐT RÉT CÁCH BA NGÀY. Nhiễm P.Malariae tái phát nhiều lần hay trường diễn có thể gây ra tổn thương về phức hệ miễn dịch hòa tan cho cầu thận, hiệu quả là hội chứng thận. Có nhiều yếu tố khác cũng tham gia bởi vì chỉ có một tỷ lệ nhỏ những người nhiễm ký sinh trùng là phát bệnh thận. Hình ảnh mô học của cầu thận là hình ảnh viêm thận cầu thận tập trung tiêu điểm hoặc từng mảng, có chẻ vỡ màng nền mao mạch. Trên kính hiển vi điện tử thấy các lắng đọng đậy đặc dưới nội mô và miễn dịch huỳnh quang phát hiện ra các lắng đọng bổ thể và globulin miễn dịch; ở trẻ em luôn luôn thấy kháng nguyên P.Malariae. Các bệnh nhân thuộc mô hình hạt thô của những lắng đọng miễn dịch huỳnh quang màng nền (chủ yếu IgG3) và protein niệu chọn lọc thì sẽ có tiên lượng tốt hơn bệnh nhân thuộc mô hình hạt mịn chủ yếu IgG2 và protein niệu không chọn lọc. Bệnh thận cách ba ngày thường không có đáp ứng với liệu pháp dùng các thuốc kháng sốt rét khác hoặc gluco corticoid và thuốc gây độc tế bào.

https://tieulun.hopto.org

CHẨN ĐOÁN. Việc chẩn đoán sốt rét vẫn còn là việc phát hiện thể vô tính của ký sinh trùng trên các tiêu bản máu chủ yếu hay được nhuộm Giemsa. Các phương pháp nhuộm Romanovski khác (như phương pháp của Wright, của Field hoặc của Leishman) thì không đáng tin cậy bằng. Cả các tiểu bản máu mỏng và dầy đều nên làm thật cẩn thận trên tấm kính sạch. Tiêu bản mỏng cần làm khô nhanh trong không khí, cố định trong metanol khan, và nhuộm. Các hồng cầu ở đuôi tấm phim cần soi dưới kính hiển vi ngập dầu. Mức độ nhiễm ký sinh trùng huyết được thể hiện bằng con số các hồng cầu bị ký sinh trong số 1000 tế bào hồng cầu và con số đó tức thì được chuyển ra số lượng trong microlit máu.

Tiêu bản dầy cần được sấy khô cẩn thận và nhuộm (cũng bằng phương pháp Giemsa) mà không cố định bằng cồn. Vì nhiều lớp hồng cầu chồng đè lên nhau và tan ra trong quá trình nhuộm nên tấm phim dày tập trung ký sinh trùng nhiều tới 40 lần tiêu bản mỏng do vậy làm tăng độ nhậy của phép chẩn đoán. Cả ký sinh trùng và bạch cầu đều được đếm và số lượng ký sinh trùng trong một đơn vị thể tích được tính ra từ tổng số bạch cầu. Tối thiểu phải đếm được 200 bạch cầu. Việc đoán nhận các tấm phim dày đòi hỏi phải có kinh nghiệm vì thường hay có giả tạo. Sắc tố sốt rét bị thực bào có thể thấy được bên trong các bạch cầu đơn nhân của máu ngoại vi hoặc các bạch cầu đa nhân đa hình, và có thể cho biết chúng có mới nhiễm ký sinh trùng nếu như không nhìn thấy ký sinh trùng sốt rét. Cũng có khi, thấy ký sinh trùng và sắc tố trong chất hút tủy xương hoặc tấm tiêu bản làm từ chất dịch ép ra sau khi chọc dò dưới da chú không thấy ở tiêu bản máu ngoại vi. Khi lượng ký sinh trùng trong máu có ít thì cách nhuộm ký sinh trùng bằng thuốc nhuộm màu cam acridin huỳnh quang sẽ cho phép chẩn đoán nhanh hơn. So sánh với phép soi kính hiển vi thì kỹ thuật này kém chính xác để xác định chủng và để định lượng ký sinh trùng trong máu. Có mối liên quan phức tạp giữa số lượng ký sinh trùng trong máu và tiên lượng; nói chung các bệnh nhân có số lượng ký sinh trùng trong máu vượt quá 10^5 trong một microlit ($\simeq$2 phần trăm) thì rất dễ chết. Tuy nhiên các bệnh nhân không có miễn dịch cũng có thể chết khi mật độ ký sinh trùng còn tương đối thấp và những người có miễn dịch phần nào thì có thể chịu đựng được tỷ lệ tương đối cao mà triệu chứng nhẹ. với bất kỳ số lượng ký sinh trùng trong máu như thế nào, khi có sự vượt trội các ký sinh trùng già hơn (tức là >20 phần trăm ký sinh trùng có sắc tố thấy được) hoặc các thể liệt sinh P.falciparum (merонts) thì tiên lượng sẽ xấu.

CÁC PHÁT HIỆN Ở PHÒNG THÍ NGHIỆM. Quy luật là thiếu máu sắc tố bình thường, tế bào bình thường. Lượng bạch cầu thấp dưới mức bình thường song trong trường hợp nhiễm ký sinh trùng nặng thì có thể tăng. Huyết trầm, độ nhớt huyết tương và lượng protein phản ứng C cao. Lượng tiểu cầu thường giảm vừa vừa (khoảng 100.000 trong một microlit). Trong các trường hợp nhiễm ký sinh trùng nặng thì thời gian prothrombin và thromboplastin từng phần có thể kéo dài, và có thể giảm tiểu cầu nặng. Số lượng antithrombin III giảm ngay cả khi nhiễm ký sinh trùng nhẹ. Khi sốt rét không có biến chứng, nồng độ trong huyết tương của các chất điện giải, nitrogen urê huyết và creatinin vẫn như thường. Khi sốt rét Falciparum nặng có thể nhiễm acid chuyển hóa, nồng độ gluco, natri, bicarbonat, calci, phosphat và albumin trong huyết tương thấp, và nồng độ lactat, nitrogen urê huyết và creatinin, urat, các enzym bắp thịt và gan và bilirubin kết hợp hoặc không kết hợp trong huyết tương tăng. Ở bệnh nhân có miễn dịch và nửa miễn dịch thì thường tăng gammaglobulin huyết. Người lớn sốt rét não thì áp suất mở trung bình khi chọc lưng bình thường hoặc hơi tăng. Khoảng gần 20 phần trăm người lớn bệnh có áp suất (dịch não tủy) CSF >200mm CSF; ngược lại, gần 80 phần trăm trẻ em tăng CSF (>100mm H_20; mức độ trung bình thì thấp hơn người lớn). Protein CSF thường bình thường hoặc hơi cao (<100mg/dL). Ở bệnh sốt rét não, lượng bạch cầu máu thường dao động giữa 9000 và 11000 trong microlit song có thể cao hơn 20.000 trong microlit; đếm phân biệt thường thấy bình thường. Lượng glucose CSF trong sốt rét não khoảng bằng hai phần ba lượng glucose máu, mà trong khoảng 10 phần trăm bệnh nhân thì thấp. Tiên lượng sẽ xấu khi nồng độ glucose thấp [<2,2mmol/L (40mg/dL)] và lactat cao [>6mmol/L (54mg/dL)] trong máu hay CSF.

DỰ PHÒNG. Ở hầu hết vùng nhiệt đới nông thôn, việc thanh toán sốt rét không thực hiện được vì nghèo nguồn lực và thiếu hiểu biết các hình thái

https://tieulun.hopto.org

sinh học và dịch tễ học của sự nhiễm ký sinh trùng và nhiễm bệnh. Sau mấy thập kỷ vừa qua đã có sự tập trung chú ý làm giảm tử vong sốt rét bằng cách quản lý có hiệu quả các bệnh nhân hơn là bằng dự phòng, đặc biệt ở châu Phi xích đạo, nơi có phần lớn các ca sốt rét. Ở đấy thực tế có bệnh cả khi sử dụng hợp lý thuốc trừ côn trùng để diệt muỗi truyền bệnh và hóa liệu pháp đối với các nhóm người nhiều nguy cơ (như phụ nữ có thai, khách vãng lai không miễn dịch, binh lính và công nhân trong các dự án kinh tế ưu tiên). Xử lý màn ngủ bằng permethrin, một pyrethroid còn lại trong khi tổng hợp, đã hạ thấp tỷ lệ mắc sốt rét và hạ thấp tỷ lệ tử vong toàn bộ ở Tây Phi. Mặc dầu đã có sự đầu tư ồ ạt nhằm chế tạo vaccin chống sốt rét, và có nhiều tiến bộ trong sự hiểu biết về sinh học và miễn dịch học sốt rét, nhưng một vaccin an toàn, hữu hiệu và có tác dụng lâu dài dường như chưa có được trong tương lai gần.

BẢO VỆ CÁ NHÂN CHỐNG SỐT RÉT. Các biện pháp giảm tần suất muỗi đốt có thể có hiệu quả. Trong số đó có việc tránh thời gian cao điểm muỗi đi kiếm ăn (thường từ chạng vạng tối đến lúc rạng sáng), ăn mặc kín da và sử dụng các biện pháp đuổi muỗi. Nên ngủ xa nơi muỗi đi ăn và trong phòng có điều hòa không khí và có màn ngăn muỗi. Nằm màn, nhất là màn có tẩm chất diệt côn trùng cũng như phun chất diệt côn trùng biết bay ở nơi ngủ là việc nên làm đối với vùng có bệnh lưu hành.

HÓA HỌC DỰ PHÒNG. (Xem bảng 101-3).

Các khuyến nghị về dự phòng được căn cứ trên tri thức về độ mẫn cảm với thuốc của các ký sinh trùng tại chỗ và khả năng nhiễm ký sinh trùng. Chưa bao giờ hóa liệu pháp có hiệu lực hoàn toàn và bệnh sốt rét cần được xem xét chẩn đoán phân biệt với sốt trong các bệnh nhân đã đi qua vùng có bệnh lưu hành, ngay cả khi họ đã uống thuốc dự phòng chống sốt rét.

Đối với P.Falciparum kháng chloroquin ở phần lớn thế giới sốt rét (hình 101-2), thì mefloquin (250mg mỗi tuần lễ đối với người lớn) là thuốc được lựa chọn để dự phòng cho những người đi qua vùng này. Mefloquin vừa có hiệu lực vừa dung nạp tốt, tuy nhiên có buồn nôn, chóng mặt và đau bụng. Hiếm khi (1:10.000) việc dự phòng bằng mefloquin có dính líu đến một phản ứng thần kinh tâm thần cấp tính hồi phục được biểu hiện lú lẫn, loạn tâm, co giật hoặc bệnh não. Việc đánh giá trên diện rộng các tác dụng phụ ở những du khách Thụy Sĩ có uống mefloquin cho thấy rằng các tác dụng này giống như của chloroquin. Chưa xác định được độ an toàn của việc dự phòng bằng mefloquin ở phụ nữ có thai. Một cách khác nữa là hàng ngày dùng doxycyclin (tối đa 100mg). Doxycyclin nói chung dễ dung nạp song có thể gây nhiễm nấm candida, tiêu chảy, và nhạy cảm ánh sáng. Không dùng doxycyclin khi có chửa hoặc cho trẻ em dưới 8 tuổi. Đàn bà chửa hoặc đang muốn chửa cũng nên tránh đi đến các miền có P.Falciparum kháng chloroquin vì không có cách dự phòng sốt rét tuyệt đối an toàn và hữu hiệu khi có thai.

Do ngày càng lan tràn và trầm trọng tình trạng kháng chloroquin ở châu Phi và các miền khác trên thế giới nên các Trung tâm kiểm soát và dự phòng (CDC, từng khuyến nghị sử dụng mefloquin hàng tuần cho mọi du khách đi vào các miền đó, trừ đàn bà chửa) đang lưu giữ một băng thông tin về sốt rét cập nhật từng 24 giờ, có thể nghe được qua telephon (số 404 - 332 - 4555) và một cơ quan thông tin du lịch quốc tế tương tác sẽ giải đáp bằng Fax (404 - 332 - 4565).

Chloroquin (5mg cloroquin base cho mỗi kilogam thể trọng mỗi tuần, tối đa 300mg) là thuốc được chọn để dự phòng nhiễm ký sinh trùng P.Falciparum còn mẫn cảm với thuốc (ở một số ít các miền nơi mà còn có sự mẫn cảm này; xem hình 101-2) và nhiễm các chủng khác. Nói chung Chloroquin dung nạp tốt, tuy nhiên có một số bệnh nhân không uống được thuốc này vì bồn chồn, đau đầu hoặc (bệnh nhân da đen) ngứa. Chloroquin được coi là an toàn khi thai nghén. Người lớn, liều dự phòng tổng cộng nhiều hơn 100g liên quan đến bệnh võng mạc, biến chứng này hiếm và thường hay gặp khi điều trị viêm thấp khớp hơn là khi dự phòng sốt rét. Bệnh cơ xương và bệnh cơ tim có thể xảy ra song cũng hay gặp hơn đối với liều cao các thuốc 4 - aminoquinolin (như hydroxychloroquin) dùng khi điều trị thấp khớp. Các phản ứng thần kinh tâm thần và mẩn da ít gặp. Amodiaquin, một thuốc 4 - aminoquinolin khác có thể gây ra mất bạch cầu hạt, không nên dùng. Các báo cáo mới đây tại Papua Tân Ghinê và

https://tieulun.hopto.org

Indonesia về các chủng P.Vivax kháng chloroquin cho thấy không có thuốc nào có hiệu lực 100 phần trăm để chống sốt rét.

Trong quá khứ người ta đã dùng các chất ức chế men dihydrofolat reductase là pyrimethamin và proguanil (chloroguanid) để dự phòng sốt rét, song hiệu lực của chúng bị hạn chế bởi các chủng P.Falciparum và P.Vivax kháng thuốc. Trong khi các thuốc kháng sốt rét quinolin ví dụ chloroquin, chỉ tác động lên giai đoạn của quá trình phát triển ký sinh trùng ở hồng cầu thì các chất ức chế men dihydrofolat reductase cũng ức chế sự tăng trưởng tiền hồng cầu trong gan (dự phòng nguyên nhân) và sự phát triển trong muỗi (tác dụng diệt thể bào tử). Không nên dự phòng bằng phức hợp pyrimetamin và sulfadoxin vì rất độc, kể cả gây viêm da tróc vảy và các chứng nổi ban khác, mất bạch cầu hạt, viêm gan và tăng ưa eosin phổi. Đối với những người không dùng được mefloquin hoặc doxycyclin thì thay bằng chloroquin hàng tuần và bằng proguanil (3mg/kg hàng ngày, tối đa 200mg) song cách này dường như ngày càng thất bại, nhất là ở Đông Phi. Ở các vùng có P.Falciparum kháng chloroquin người ta cũng dùng phức hợp pyrimetamin với dapson (0,2/1,5mg/kg hàng tuần, tối đa 25/200mg. Nói chung phức hợp này được dung nạp tốt, mặc dầu ngày càng bị kháng và dapson có thể gây ra methemoglobin huyết, các phản ứng dị ứng và nếu liều cao thì gây mất bạch cầu hạt.

Khách du lịch cần bắt đầu dùng thuốc chống sốt rét ít nhất một tuần lễ (đối với doxycyclin thì 1 đến 2 ngày) trước khi đến một vùng có bệnh lưu hành để có thời gian phát hiện các phản ứng xấu và để đạt được đủ nồng độ điều trị trong máu; phải tiếp tục dự phòng 4 tuần sau khi đi khỏi vùng đó. Những người sinh ra tại các nước có bệnh sốt rét mà đã sinh sống ở nước khác nhiều năm thì mất miễn dịch. Những người này, đặc biệt là trẻ em, khi hồi cư về tổ quốc thì có nguy cơ, do vậy họ phải được dự phòng bằng thuốc và phải có các biện pháp khác chống sốt rét.

ĐIỀU TRỊ. Bệnh nhân ở vùng có sốt rét hoặc từ vùng này ra đi mà có sốt thì phải làm các lam máu ngay để chẩn đoán và xác định chủng ký sinh trùng đã nhiễm. Ở vùng có bệnh lưu hành có thể điều trị ngoại trú nhiễm ký sinh trùng không biến chứng. Bệnh nhân sốt rét nặng hoặc không uống được thuốc thì phải dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa. Nếu ngờ có kháng thuốc thì cần cho quinidin hoặc quinin. Có một số thuốc uống và việc chọn thuốc phụ thuộc vào tính mẫn cảm có thể có cả ký sinh trùng nhiễm. Mặc dầu có các báo cáo mới đây về P.Vivax kháng chloroquin tại châu Đại Dương và Indonesia, chloroquin vẫn là liệu pháp được chọn đối với P.Vivax, P.Malariae và P.Ovale. Bảng 101-4 nêu các khuyến nghị chi tiết và đặc trưng của các tác nhân khác nêu ở bảng 101-5.

Sốt rét không biến chứng. Nhiễm P.Vivax, P.Malariae, P.Ovale hoặc các chủng P.Falciparum mẫn cảm rõ ràng (bảng 101-4) thì cần điều trị bằng chloroquin uống (25mg base mỗi kilogam) cho quá 48 giờ. Ở những nơi có kháng chloroquin, thì hoặc quinin cộng tetracyclin hoặc quinin cộng pyrimetamin - sulfadoxin nên được sử dụng: không dùng tetracyclin cho bà chửa hoặc trẻ dưới 8 tuổi. Thuốc uống quinin rất đắng và thường xuyên gây ra biến chứng nhiễm độc cinchona bao gồm ù tai, điếc cảm thụ âm cao, buồn nôn, nôn và khó chịu. Do đó dùng một đợt 7 ngày quinin cùng với đợt 7 ngày tetracyclin hoặc liều một lần pyrimetamin - sulfadoxin. Ở một số miền (như châu Phi) các chủng kháng chloroquin đều nhạy cảm với một liều duy nhất pyrimetamin - sulfadoxin. Tất cả các thuốc chống sốt rét loại quinolin (chloroquin, mefloquin và quinin) đều làm tăng tình trạng giảm huyết áp thế đứng ở bệnh sốt rét và đều dung nạp tốt ở trẻ em hơn là người lớn. Điều trị triệu chứng bằng chườm ấm và acetaminophen làm giảm sốt và khỏi nôn mất thuốc sốt rét đã uống. Mefloquin có công hiệu chống các chủng P.Falciparum kháng nhiều thuốc nhưng liều điều trị (25mg/kg) lại gây ra các phản ứng thần kinh tâm thần ở khoảng 0,01-0,1 phần trăm bệnh nhân. Hơn nữa đã thấy kháng thuốc đáng kể của P.Falciparum chống lại mefloquin tại Thái Lan, Mianmar và Cămpuchia. Halofantrin, một thuốc cũng công hiệu với nhiều chủng P.Falciparum kháng nhiều thuốc được dùng tại một phần châu Âu, châu Phi và châu Á nhưng không có ở Hoa Kỳ. Mặc dầu nói chung thuốc này dung nạp tốt nhưng tính khả dụng sinh học thay đổi và còn cần xác định chế độ sử dụng tối ưu. Các tác dụng xấu chủ yếu của

https://tieulun.hopto.org

halofantrin là tiêu chảy và hiệu ứng trên cơ tim giống quinidin (kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ).

Bảng 101-3. Các khuyến nghị dự phòng sốt rét.

Thuốc	Liều người lớn	Liều trẻ em
CÁC MIỀN CÓ P.Falciparum KHÁNG CHLOROQUIN		
Mefloquin*	250mg (250mg base mỗi viên nén) mỗi tuần một lần, một tuần trước khi hứng chịu, trong khi hứng chịu, và 4 tuần sau khi hứng chịu miền này.	15-19kg: 1/4viên một tuần; 20-30kg: 1/2viên một tuần; 31-45kg: 3/4viên một tuần; >45kg: 1 viên một tuần
Thuốc thay thế (1) Doxycyclin+	100mg hàng ngày 1-2 ngày trước khi hứng chịu, trong khi hứng chịu và 4 tuần sau khi hứng chịu.	>7 tuổi: 2mg/kg hàng ngày cho đến liều người lớn.
hoặc (2) Chloroquin	300mg base một lần hàng tuần, một tuần trước khi hứng chịu, trong khi hứng chịu và 4 tuần sau khi hứng chịu	5mg base mỗi kg một lần mỗi tuần cho đến 300mg base
Cộng với (a) Proguanil++	200mg hàng ngày 1-2 ngày trước khi hứng chịu, trong khi hứng chịu và 4 tuần sau khi hứng chịu	<2 tuổi: 50mg/ngày; 2-6 tuổi: 100mg/ngày; 7-9 tuổi: 150mg/ngày; >9 tuổi: 200mg/ngày
Mang (b) Pyrimetamin-sulfadoxin	Liều duy nhất mang 3 viên nén (25mg pyrimetamin và 500mg sulfadoxin mỗi viên) để tự điều trị sốt khi không có ngay điều kiện điều trị	<1tuổi: 1/4viên; 1-3 tuổi: 1/2viên; 4-8 tuổi: 1 viên; 9-14 tuổi: 2 viên; >14 tuổi: 3 viên
MIỀN CÓ P.Falciparum MẪN CẢM VỚI CHLOROQUIN		
Chloroquin	300mg base một lần mỗi tuần trước khi hứng chịu, trong khi hứng chịu và 4 tuần sau khi hứng chịu miền này	5mg base mỗi kilogam một lần hàng tuần cho tới 300mg base

*. Không dùng mefloquin cho trẻ em nhẹ <15kg, bà chửa hoặc bệnh nhân có tiền sử tâm thần hoặc động kinh (xem bảng 101-4). Cẩn thận khi dùng mefloquin cho bệnh nhân có bất thường về dẫn truyền tim mà đang dùng các phong bế beta, hoặc cho người điều khiển máy móc như phi công.

+. Không dùng doxycyclin cho bà chửa hay trẻ em <8 tuổi.

++. Tại Hoa Kỳ không có Proguanil song ở Anh và một số nước có bệnh lưu hành thì có thuốc này.

Hợp chất Artemisinin của Trung Quốc (Thanh hao tố) và các dẫn chất artemether và artesunat đang ngày càng được dùng nhiều ở châu Á. Các thuốc này có nhiều công hiệu khi nhiễm ký sinh trùng P.Falciparum kháng nhiều thuốc, tác dụng nhanh và có vẻ an toàn. Không thấy có ở Hoa Kỳ.

Phụ nữ có thai, trẻ nhỏ, bệnh nhân không uống được thuốc và những người không có miễn dịch (ví dụ

https://tieulun.hopto.org

khách du lịch) thì khi sốt rét nên vào bệnh viện. Nếu việc xác định chủng sốt rét còn đáng ngờ thì phải điều trị như chống sốt rét do Falciparum kháng chloroquin. Vì một lam kính âm tính chưa đủ kết luận không có sốt rét nên cần làm lại một lam máu dày ít ra cứ 6 đến 12 giờ một lần trong ít ra 2 ngày để loại trừ chẩn đoán. Trong khi tiếp tục điều trị, những người không có miễn dịch sốt rét cần được đếm ký sinh trùng hàng ngày cho đến khi các tấm phim dày âm tính. Nếu mức độ nhiễm ký sinh trùng huyết không sụt xuống tới dưới 25 phần trăm giá trị chấp nhận trong 48 giờ hoặc nếu ký sinh trùng huyết không hết sạch trong 7 ngày thì có thể đã có kháng thuốc và cần thay đổi việc điều trị.

Hàng ngày phải dùng primaquin (0,3mg base cho một kilogam, tối đa 15mg) trong 14 ngày khi nhiễm P.Vivax hoặc P.Ovale sau khi đã loại trừ thiếu hụt G6PD. Nếu như bệnh nhân hơi thiếu G6PD thì có thể dùng primaquin với liều 0,6mg base cho một kilogam (45mg là tối đa) mỗi tuần một lần trong 6 tuần.

Sốt rét nặng. Sốt rét nặng do Falciparum (xem bảng 101-4) là một trường hợp cấp cứu đòi hỏi phải điều trị tích cực và theo dõi cẩn thận. Phải cân nhắc bệnh nhân: nếu hôn mê thì phải kiểm tra máu, phải xếp riêng và tiêm một liều duy nhất phenobarbital (5 đến 7mg/kg) để tránh co giật. Cần thiết phải lượng giá luôn luôn. Các thuốc phụ như các gluco corticoid liều cao, manitol, urê, heparin và dextrin không có giá trị gì.

Việc chọn liều thuốc và con đường sử dụng thuốc phụ thuộc vào độ nhạy cảm ưu thế của P.Falciparum đối với các thuốc chống sốt rét, điều kiện của bệnh nhân và nơi điều trị. Các alcaloid của canhkina (quinidin hoặc quinin) là cột trụ của việc điều trị bởi hoạt tính của chúng chống lại các chủng P.Falciparum kháng chloroquin. Quinidin gluconat cũng có hiệu lực như quinin và sẵn có ở các miền không phải xích đạo. Tại Hoa Kỳ, quinidin đã thay thế cho quinin để dùng ngoài đường tiêu hóa điều trị sốt rét nặng. Vì quinidin độc với tim hơn là quinin nên phải theo dõi chặt chẽ hơn khi cho thuốc xem có tránh được loạn nhịp tim hay hạ huyết áp không. Nồng độ trong máu vượt quá 22 micromol/L (7mg/L) khoảng QT điện tim >0,55s hoặc QSR kéo dài quá >50 phần trăm hoặc QTc>25 phần trăm đường cơ sở là chỉ thị làm chậm mức truyền rỏ giọt. Nếu có loạn nhịp hoặc hạ huyết áp không đáp ứng muối thì cần ngừng quinidin. Liều lượng quinidin nêu trong bảng 101-4.

Bình thường không cần theo dõi tim mạch trong khi điều trị bằng quinin. Cần cho một liều xuất phát (bảng 101-4) thế nào để nồng độ đủ điều trị càng sớm đạt tới được càng tốt, song một liều như vậy không cần thiết nếu đã bắt đầu điều trị đầy đủ trước khi vào bệnh viện. Độ thanh thải và thể tích phân bố các alcaloid này giảm đi trong sốt rét nặng nhưng việc gắn protein huyết tương được tăng cường và nồng độ trong máu sau một liều dùng được tăng lên tỷ lệ với mức độ trầm trọng của bệnh. Nếu bệnh vẫn còn trầm trọng hoặc suy thận cấp trong ba ngày thì phải giảm liều duy trì đi từ một phần ba đến một nửa để đề phòng thuốc tích lũy tới mức gây độc. (Liều bắt đầu không được giảm). Nếu cho dùng chloroquin thì không cần giảm liều ngay cả khi suy thận.

Ở bệnh nhân mất ý thức, phải đo giá trị glucose huyết bốn hay sáu giờ một lần: nếu giá trị glucose huyết hạ xuống dưới 2,2mmol/L (40mg/dL) thì cần tiêm tĩnh mạch dextrose (0,3g/kg). Mọi bệnh nhân được tiêm quinin hoặc quinidin vào tĩnh mạch đều phải tiếp tục được tiêm rỏ giọt dextrose 5% đến 10%. Cứ 12 giờ một lần phải đếm ký sinh trùng và hematocrit. Nếu hematocrit giảm xuống dưới 15 đến 20 phần trăm thì phải tiêm truyền chậm máu toàn phần (máu tươi thì tốt) hoặc huyết cầu tiêu chuẩn, hết sức lưu ý tình trạng tuần hoàn, cần sử dụng hợp lý các chất lợi niệu để đề phòng quá tải chất dịch. Hàng ngày phải đánh giá chức năng thận. Trong bệnh sốt rét nặng thì khó theo dõi cân bằng thể dịch vì có một đường phân chia rất mảnh giữa sự quá tăng nước, có thể dẫn tới phù phổi, và sự giảm nước có thể góp phần làm suy thận. Nếu cần thiết thì phải đo huyết áp động mạch phổi và duy trì nó ở mức thấp hay mức bình thường. Ngay khi bệnh nhân có thể dùng chất lỏng thì cần thay thế thuốc uống chống sốt rét.

BIẾN CHỨNG. Suy thận cấp. Nếu nitrogen urê hoặc nồng độ creatinin trong máu tăng lên thì thay vì bù nước đầy đủ, phải hạn chế uống nước để đề phòng quá tải thể tích. Các chỉ định thẩm phân thì giống như trong các thể khác của suy thận cấp tăng dị hóa. Mặc dầu thẩm phân phúc mạc là thích hợp, song nên thẩm phân máu khi có đủ điều điều kiện và ở đâu hay có nhiễm khuẩn thứ phát. Một vài bệnh

https://tieulun.hopto.org

nhân đái một ít đủ để kiểm soát được cân bằng chất dịch và có thể theo dõi duy trì nếu không có chỉ định thẩm phân khác nữa. Chức năng thận thường được cải thiện trong vòng ít ngày song hàng nhiều tuần lễ chưa hoàn toàn bình phục.

Phù phổi cấp. Cần đặt bệnh nhân nằm trên giường nghiêng góc 45° và cho oxygen và tiêm lợi niệu vào tĩnh mạch. Huyết áp cực động mạch phổi có thể bình thường cho thấy tính thấm mao mạch phổi tăng cường. Nên bắt đầu thông khí tăng áp nếu không đo trực tiếp được.

Giảm đường huyết. Một mũi tiêm chậm khởi đầu 50% dextrose (0,5g/kg) cần được tiếp tục với dextrose 10% nhỏ giọt (0,10g/kg mỗi giờ). Sau đó giá trị glucose trong máu cần được theo dõi đều đặn, vì thường hay tái phát giảm đường huyết nhất là ở những bệnh nhân được dùng quinin hay quinidin. Bệnh nhân nặng thì hay hạ đường huyết nhiễm acid lactic huyết và có thể tử vong.

Các biến chứng khác. Những bệnh nhân tự nhiên xuất huyết thì cần cho máu tươi và tiêm vitamin K vào tĩnh mạch. Co giật thì phải xử trí bằng diazepam tiêm tĩnh mạch (hay trực tràng). Mọi bệnh nhân mất ý thức, có co giật thì đáng nghi là viêm phổi nhất là nếu có tăng thở kéo dài (xem chương 100). Mọi bệnh nhân mà tình trạng xấu đi không có lý do rõ ràng khi điều trị sốt rét thì đáng ngờ hạ đường huyết hoặc nhiễm trùng huyết gram âm. Cần xét đến tiêm truyền trao đổi đối với người bệnh có ký sinh trùng huyết lớn hơn 10 phần trăm và tình trạng thần kinh suy kém.

Những thày thuốc có hỏi gì về quản lý bệnh nhân sốt rét có thể gọi đến Malaria Branch, CDC, 404 - 488 - 4046 (đêm và ngày nghỉ cuối tuần, 404 - 639 - 2888).

Bảng 101-4. Các chế độ nên áp dụng để điều trị sốt rét nặng và không có biến chứng.

P.Falciparum kháng chloroquin	P.Falciparum, P.Vivax, P.Malariae và P.Ovale còn nhạy cảm với chloroquin.
BẤT CỨ ĐÂU CÓ THỂ ĐIỀU TRỊ,KHÔNG CÓ BIẾN CHỨNG	
Quinin sulat 650mg (muối) uống 3lần/ngày trong 7 ngày. Liều trẻ em: 10mg(muối)/kg 3 lần/ngày trong 7 ngày Cộng thêm hoặc Tetracyclin 250mg uống 4lần/ngày trong 7 ngày. Liều trẻ em: 5mg/kg 4lần/ngày trong 7 ngày. Hoặc: Pyrimetamin/Sulfadoxin, 3 viên (25mg pyrimetamin và 500mg sulfadoxin mỗi viên) một liều duy nhất; liều trẻ em 6-11 tháng: 1/4viên; 1-3 tuổi: 1/2viên; 4-8 tuổi: 1 viên; 9-14 tuổi: 2 viên; >14 tuổi: 3 viên. Điều trị thay thế: Mefloquin: 15-25mg base mỗi kg, liều duy nhất, (tối đa 1500mg) Halofantrin: 8mg base mỗi kg từng giờ cho 3 liều (tối đa 500mg mỗi liều). Người không có miễn dịch thì nhắc lại liều trên sau 7 ngày.	Chloroquin, 10mg base mỗi kilogam (tối đa 600mg) sau đó 5mg base mỗi kilogam (tối đa 300mg) lúc 6, 24 và 48 giờ (hoặc 10mg base mỗi kilogam hàng ngày trong 3 ngày. cộng thêm Primaquin phosphat 0,3mg base mỗi kilogam (tối đa 15mg) hàng ngày trong 14 ngày đối với trường hợp nhiễm P.vivax hoặc P.Ovale.

https://tieulun.hopto.org

Quinidin gluconat, 10mg base mỗi kg, nhỏ giọt tĩnh mạch, như liều chịu được quá 1-2 giờ, sau đó 0,02mg/kg mỗi phút, giữ nồng độ quinidin trong máu 3-7mg/L cho đến khi ký sinh trùng huyết <1 phần trăm và bệnh nhân có thể uống thuốc, bổ sung viên quinin sulfat 3-7 ngày và tetracyclin hoặc pyrimetamin-sulfadoxin như chỉ định ở trên. Hoặc Quinin 7mg muối cho mỗi kg, rỏ giọt tĩnh mạch mức ổn định quá 30 phút như liều phải chịu đựng, ngay sau đó 10mg muối cho mỗi kg quá 4 giờ; sau mỗi khoảng gián cách 4 giờ thì rỏ giọt 10mg muối cho mỗi kg quá 8 giờ hoặc cho đến khi bệnh nhân hoàn thành uống viên quinin sulfat 3-7 ngày, cũng nên cho dùng tetracyclin hoặc pyrimetamin-sulfadoxin như chỉ định trên Điều trị thay thế Artemeher và các hợp chất liên quan, 3,2mg/kg tiêm bắp thịt, sau đó 1,6mg/kg tiêm bắp thịt cứ 12-24 giờ một lần cho đến khi bệnh nhân tỉnh Cộng thêm Truyền dịch trao đổi đối với nhiễm ký sinh trùng huyết rất nặng (>10 phần trăm) và có rối loạn tinh thần	Chloroquin, 10mg base mỗi kg (tối đa 600mg) rỏ giọt tĩnh mạch ở mức đủ định quá 8 giờ, tiếp theo là 15mg base mỗi kg (tối đa 900mg) nhỏ giọt quá 24 giờ Cộng thêm Truyền dịch trao đổi như sốt rét kháng chloroquin

BỆNH NẶNG Ở BỆNH VIỆN THÔN QUÊ (KHÔNG CÓ ĐIỀU KIỆN CHĂM SÓC)

Quinin, 20mg muối cho mỗi kg, sau đó 10mg muối cho mỗi kg, 8giờ/lần, tiêm bắp thịt sâu. Nồng độ quinin phải là 60-100mg muối trong một mililit và liều thứ nhất phải chia ra, mỗi bên vế đùi tiêm bắp thịt sâu một nửa liều. Cho bệnh nhân ra càng sớm càng tốt (khi ổn định). Khi bệnh nhân đã uống thuốc được thì cho thêm 3-7 ngày nữa quinin sulfat và tetracyclin hoặc pyrimetamin-sulfadoxin như chỉ định ở trên	Chloroquin, 3,5mg base mỗi khi kg (tối đa 200mg) cứ 6 giờ/lần hoặc 2,5mg base mỗi kg cứ 4 giờ/lần (tối đa 150mg) hoặc tiêm dưới da hoặc tiêm bắp thịt; khi bệnh nhân có thể uống được thuốc thì bổ sung điều trị bằng chloroquin như trên; tổng liều 25mg/kg base (tối đa 1500mg)

a. Không dùng tetrayclin cho phụ nữ có thai và trẻ em dưới 8 tuổi.

b. Bệnh nhân cần primaquin thì phải sàng lọc xem có thiếu hụt G6PD không trước khi điều trị; bệnh nhân có thiếu hụt G6PD ở những mức độ nhẹ thì cần dùng primaquin phosphat 0,75mg base mỗi kg (tối đa 45mg) mỗi tuần một lần trong 6 tuần. Khi có thai thì không được dùng primaquin.

c. Việc điều trị bằng mefloquin thường hay xảy ra tác dụng phụ thần kinh tâm thần, thuốc này không nên dùng cho trẻ em nặng dưới 15kg, phụ nữ có thai, những người đang có bất bình thường về dẫn truyền tim mà đang dùng thuốc chẹn bêta hoặc cho bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần hoặc động kinh. Nên cẩn thận khi dùng cho những người điều khiển máy móc, ví dụ như phi công.

https://tieulun.hopto.org

d. Không nên dùng halofantrin cho những người đang có bất thường dẫn truyền tim hoặc khoảng QT của điện tâm đồ dài.

e. Tạm ngừng nhỏ giọt nếu khoảng QRS của điện tâm đồ kéo dài >50 phần trăm đường cơ sở QT chứ không phải kéo dài quá >25 phần trăm đường cơ sở; phải thay thuốc uống cho thuốc tiêm khi bệnh nhân nuốt được dễ dàng.

f. Khi công bố bài này thì thuốc này được Cục Quản lý thuốc và thực phẩm duyệt.

g. Artemether chỉ thấy có ở một số nước châu Á, châu Phi và châu Nam Mỹ.

h. Cần phải tính đến việc cho dùng các thuốc sốt rét uống đưa qua đường mũi vào dạ dày nếu như không tiêm được, trong khi chờ chuyển đến bệnh viện.

Bảng 101-5. Các đặc tính của các thuốc chống sốt rét.

Thuốc	Tính chất dược động	Hoạt tính chống sốt rét	Độc tính nhẹ	Độc tính nặng
Quinidin và quinin	Hấp thụ: uống: tốt. Tiêm bắp thịt: tốt, Cl* và V[d]* giảm song kết hợp protein huyết tương tăng (90%) trong sốt rét, t1/2 = 16 giờ trong sốt rét, 11 giờ trong người lành	Tác động chủ yếu lên giai đoạn trong máu của thể tư dưỡng già. Diệt giao tử P.Vivax, P.Ovale và P.Malariae, không tác dụng lên giai đoạn ở gan	Dắng. Thường thấy: "Ngộ độc canhkina", ù tai mất nghe âm cao, buồn nôn, nôn, khó chịu, giảm huyết áp tư thế, kéo dài quãng QT điện tâm đồ. Hiếm: Tiêu chảy, rối loạn nhìn, ban đỏ ngứa	Thường thấy: Hạ đường huyết. Hiếm: Hạ huyết áp, mù, điếc, loạn nhịp tim, giảm tiểu cầu dung huyết, viêm gan tắc mật, liệt cơ thần kinh. Quinidin độc hơn với tim
Chloroquin	Hấp thu: uống: tốt. Tiêm bắp thịt hay dưới da: rất nhanh. Dược động phức tạp, Cl và V[d] lớn (không nhiễm sốt rét). Các quá trình phân phối qui định nồng độ trong máu ở bệnh sốt rét t1/2 = 1-2 tháng	Tác động trên giai đoạn hình nhẫn của ký sinh trùng giống như quinin	Dắng. Dung nạp tốt. Thường thấy: Nôn, khó chịu, ngứa ở bệnh nhân da sẫm, hạ huyết áp tư thế. Hiếm: Khó thích ứng, ban ngứa	Cấp tính: Choáng hạ huyết áp (khi dùng ngoài đường tiêu hóa) loạn nhịp tim các phản ứng thần kinh tâm thần. Mạn tính: Bệnh võng mạc hiếm (liều tích lũy >100g) bệnh cơ xương cơ tim
Mefloquin	Hấp thụ: uống: tốt. Không có chế phẩm tiêm t1/2:20 ngày	Như quinin	Thường thấy: Buồn nôn, chóng mặt, khó chịu, hạ huyết áp tư thế.	Các phản ứng thần kinh tâm thần ít xảy ra: co giật, bệnh não.

https://tieulun.hopto.org

Halofantrin	Hấp thụ: biến động tăng do mỡ: 1/2 1-3 ngày. Chất chuyển hóa desbutyl hoạt động; t1/2: 3-7 ngaày.	Như Như quinin nhưng nhanh hơn	Tiêu chảy, kéo dài khoảng QT điện tâm đồ	Loạn nhịp tim
Artemisinin và dẫn chất (artemether, artesunat)	Hấp thụ: tốt. Chuyển hóa sinh học nhanh thành chất chuyển hóa dihydroartemisinin bị thải trừ nhanh	Tính đặc hiệu giai đoạn rộng rãi hơn và nhanh hơn các thuốc khác, không tác dụng lên giai đoạn gan	Sốt do thuốc	Thấy có độc tính thần kinh trên súc vật
Pyrimetamin	Hấp thụ: uống: tốt. Tiêm bắp thịt: biến thiên, t1/2:4 ngày	Ở các giai đoạn trong máu thì tác động chủ yếu là lên các thể già	Dung nạp tốt	Thiếu máu nguyên bào to, giảm toàn thể huyết cầu, thâm nhiễm phổi
Proguanil (chlorogua nid)	Hấp thụ: uống: tốt, chuyển hóa sinh học thành chất chuyển hóa cycloguanil, t1/2:16 giờ	Dự phòng nguyên nhân; không dùng điều trị	Dung nạp tốt. Hiếm: loét mồm, rụng tóc	Thiếu máu nguyên bào to trong suy thận
Primaquin	Hấp thụ: uống: hoàn toàn. Chưa biết rõ hợp chất hoạt động t1/2:7 giờ	Điều trị: khỏi căn bản loại trừ hết các thể ngoại hồng cầu của P.Vivax và P.Ovale. Diệt giao tử P.Falciparum	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, dung huyết, methemoglobin huyết	Tan máu ồ ạt ở các bệnh nhân thiếu nặng G6PD

*Cl: Thanh thải toàn thân.

+V: Thể tích toàn bộ biểu kiến được phân phối

++: Chưa được Cục Quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ phê chuẩn khi xuất bản tài liệu này.

BỆNH DO BABESIA

Nhiễm Babesia là một bệnh ở súc vật do nguyên sinh động vật, lan truyền do con ve; người ta ngẫu nhiên nhiễm phải và thoạt tiên phát sốt không đặc hiệu. Con Babesia đi vào các tế bào hồng cầu máu và về hình thái thì giống như ký sinh trùng sốt rét, do đó đặt ra vấn đề chẩn đoán.

NGUYÊN NHÂN BỆNH VÀ CHU KỲ TỰ NHIÊN. Trong số hơn 70 chủng *Babesia* thì *B.microti* và *B.divergens* hay nhiễm cho người nhất. Các con ve Ixodes (mình cứng), nhất là *Ixodes dammini* và *I.ricinus* là vật trung gian truyền bệnh. Con ve ăn phải Babesia và ký sinh trng này sinh sản trong thành ruột của vật trung gian này. Sau đó con ký sinh trùng phân tán vào tuyến nước bọt; nhờ ấu trùng ve hoặc ve trưởng thành ủ chúng vào túc chủ có xương sống, mà hoàn thành chu kỳ lây truyền. Sự sinh sản vô tính của babesia trong tế bào hồng cầu tạo ra từ hai đến bốn con ký sinh trùng. Sự lây truyền qua buồng trứng xảy ra ở *I.ricinus* nhiễm *B.bovis*, một ký sinh trùng của trâu bò lớn hơn ít nhiều so với *B.divergens* và thường khu trú ở đường biên tế bào hồng cầu.

DỊCH TỄ HỌC. Nhiễm Babesia trên súc vật hoang dã và súc vật nuôi có khắp thế giới, hầu hết mọi

https://tieulun.hopto.org

B.microti ở Hoa Kỳ xảy ra dọc bờ biển Đông Bắc, gồm đảo Nantucket, Vineyard Martha ở Massachusetts. Đảo Long và đảo Shelter ở New York và gần đại lục bao gồm Connecticut. Cũng thấy ở California và Wisconsin. Ve ở hươu, I.dammini là vật trung gian truyền B.microti.

Truyền máu cũng là nguồn bệnh do Babesia. Trong một số ca này không phát hiện ra ký sinh trùng ở người cho máu, song thử nghiệm huyết thanh người cho máu để tìm Babesia thì kết quả dương tính.

B.divergens nhiễm rải rác ở bệnh nhân trước đã cắt lách, tại một vài nước châu Âu. I.ricinus có thể là vật trung gian truyền bệnh của các ca này do lây truyền ký sinh trùng này trong trâu bò. Những người bị nhiễm đã bị cắt lách nếu có tổ bẩm mắc bệnh.

I.dammini sống trên các con vật gặm nhấm trong giai đoạn ấu trùng và nhộng và trên hươu lúc trưởng thành; nhộng có nhiều trong mùa xuân hè và sẵn sàng ăn sang người. Trong một số miền bệnh lưu hành thì tổng suất huyết thanh mắc bệnh trong nhân dân có thể nhiều hơn 2 phần trăm, cho thấy rất hay bị nhiễm mà không có triệu chứng, nhiều hơn người ta tưởng.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Thời kỳ ủ bệnh đối với B.microti là khoảng 1 đến 4 tuần lễ. Những người đã bị cắt lách và người già thì mắc bệnh nặng hơn. Biểu hiện lâm sàng rất khác nhau, các triệu chứng và dấu hiệu gồm có sốt bất thường phát ra dần dần, rét run, đổ mồ hôi, đau cơ bắp và mệt mỏi. Có thể hơi to gan lách và hơi tan huyết. Lượng ký sinh trùng huyết có thể vượt quá 10 phần trăm. Bệnh có thể tiếp tục nhiều tuần hay nhiều tháng.

Bệnh nhân nhiễm B.divergens phát bệnh nặng hơn, nhanh chóng lên cơn rét, sốt, buồn nôn, nôn mửa, thiếu máu tan huyết tiến triển dần đến vàng da, hemoglobin huyết, suy thận. Nhiễm B.divergens thường tử vong.

CHẨN ĐOÁN. Dù có hay không có tiền sử tiếp xúc với ve hoặc bị ve đốt, những người sốt đang sống ở các miền có bệnh lưu hành đều phải làm và xét nghiệm lam máu dày hay mỏng nhuộm giemsa để thấy các ký sinh trùng B.microti nhỏ trong hồng cầu giống như một dạng hình nhẫn nhỏ giống như P.falciparum. Không giống như nhiễm Plasmodium, nhiễm babesia không gây ra việc sản xuất sắc tố trong các tế bào hồng cầu cũng không tạo ra thể liệt sinh hoặc thể giao tử. B.microti phân chia trong hồng cầu có thể tạo ra bốn ký sinh trùng con gắn thành dải vào bào tương, các "tứ thể" này không hay thấy ở lam máu người song có dạng rất đặc biệt. Một nghiệm pháp kháng thể miễn dịch huỳnh quang là bổ ích để chẩn đoán nhiễm B.Microti song không thay thế được cho lam máu. Độ chuẩn kháng thể trong huyết thanh tăng lên 2 đến 4 tuần sau khi phát bệnh và giảm dần sau 6 đến 12 tháng; các phản ứng chéo có thể xảy ra với các chủng khác của Babesia và với Plasmodium. Khoảng một nửa số bệnh nhân nhiễm B.microti có kháng thể với Borrelia burgdorferi, tác nhân sinh ra bệnh Lyme. Gặp các trường hợp nhiễm ký sinh trùng hỗn hợp, lúc cả hai ký sinh trùng đều được I.dammini truyền cho. Ủ máu bệnh nhân bệnh babesia sẽ gây nhiễm ký sinh trùng huyết phát hiện được trong vòng 2 đến 4 tuần lễ.

ĐIỀU TRỊ. Các trường hợp nhiễm B.microti ở bệnh nhân còn lá lách nguyên vẹn thường tự hạn chế được mà không cần điều trị. Phối hợp giữa quinin sulfat (650 mg muối, uống 3 lần mỗi ngày) và clindamycin (600mg uống 3 lần mỗi ngày hoặc 1,2g tiêm 2 lần mỗi ngày) từ 7 đến 10 ngày có công hiệu trong một số trường hợp song có lẽ không loại trừ hết được ký sinh trùng. Triệu chứng còn dai dẳng nhiều tháng nếu có điều trị hoặc không điều trị, mặc dầu không có di chứng vĩnh viễn. Các trường hợp nhiễm ký sinh trùng nặng hơn có nhiễm ký sinh trùng huyết B.microti mức độ cao ở bệnh nhân mất lách đã được điều trị có kết quả nếu tiêm truyền thay thế cộng với quinin và clindamycin.

Việc tiêm truyền thay thế ồ ạt, tiêm tĩnh mạch clindamycin và uống chloroquin đã được ứng dụng có kết quả để điều trị nhiễm B.Divergens một chủng kháng thuốc nhiều nhất. Pantamidin (chưa được Cục quản lý thuốc và thực phẩm thừa nhận để sử dụng trường hợp này) có thể là thuốc thay thế vì có hiệu quả chống lại một số chủng Babesia ở người.

https://tieulun.hopto.org

102. BỆNH DO LEISHMANIA

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh nhiễm Leishmania là bệnh do một trong những chủng nào đó có nguyên sinh động vật thuộc giống Leishmania. Có bốn hội chứng lâm sàng quan trọng nhất - Leishmania phủ tạng (Kala azar), Leishmania da ở cựu thế giới và tân thế giới, Leishmania da niêm mạc (espundia) và Leishmania da lan tỏa. Thông thường nhất, các ký sinh trùng này truyền từ động vật mang sang vật chủ là người do ruồi cát phlebotom đốt.

NGUYÊN NHÂN BỆNH. Các chủng Leishmania khác nhau dường như đều đồng nhất và nói chung được phân biệt bằng các đặc trưng lâm sàng học và địa lý. Phương pháp xác định hiện đại bằng các mô hình isoenzym, các kháng thể đơn clôn, lai ADN phân tích các mảnh endonuclease hạn chế ADN và xác định typ nhân nhiễm sắc thể đang được tiếp tục để tách các chủng mới, đặc biệt là ở tân thế giới và để chứng minh khả năng của các chủng khác nhau gây ra các hội chứng lâm sàng tương tự nhau.

Trong ruồi cát và trong môi trường nuôi cấy, Leishmania tồn tại như những thể hình con suốt di động (1,5 đến 4 micromet và 14 đến 20 micromet) với một roi đơn ở trước. Tiêm truyền cho một vật chủ động vật có vú, trùng này xâm nhập vào bạch cầu thực bào đơn nhân, rụng roi đi, và sinh sôi thành các amasstigot nội tế bào nhỏ (2 và 5 micromet), hình trứng nghiêng (các thể Leishman - Donovan).

DỊCH TỄ HỌC. Bệnh do Leishmania là bệnh nhiễm cho súc vật gồm các loài gặm nhấm, loài có nanh (loài chó) và nhiều động vật có vú ở rừng mọi lục địa có cư dân trừ Australia. Bệnh lan truyền khi con ruồi cát cái thuộc loài Phlebotomus (cựu thế giới) hay Lutzomyia (tân thế giới) ăn phải amas tigot lúc hút máu con vật có vú đã nhiễm trùng. Chúng chuyển thành promastigot trong ruột con ruồi, di cư đến các tuyến nước bọt rồi đọng lại ở da túc chủ mới khi con ruồi đốt lần sau. Phlebotomin ăn ở nơi vi khí hậu ấm và ẩm ướt, và phát hiện được một cách rất điển hình trong các hang chuột, ổ mối và cây cối mục nát.

Người ta có thể mắc bệnh khi xâm phạm vào chu trình rừng đó. Một ổ quan trọng tại thành thị chứa leishmania là sự nhiễm trùng này cho chó nhà. Không tìm thấy các ổ chứa này ở các thể trung Đông Phi và Ấn Độ của bệnh Kala azar. Người ta ước tính toàn thế giới có 12 triệu người nhiễm bệnh.

SINH BỆNH HỌC. Các promastigot đọng lại trên da thành các ổ máu nhỏ do con ruồi cát rút ra. Các sản phẩm từ tuyến nước bọt ruồi gây tăng dãn mạch và tăng tính chịu nhiễm, một phần qua các peptid làm giảm đại thực bào của túc chủ. Bổ thể được hoạt hóa theo con đường cổ điển và/hoặc các con đường khác, tùy thuộc vào chủng và đọng lại trên các phân tử lớn của màng ngoài của promastigot- một glycoprotein protease trọng lượng phân tử 63-kDa (gp63) và lipophosphoglycan (LPG). LPG và gp63 hoặc trực tiếp, hoặc thông qua liên kết C3b hoặc C3bi mà nhằm hướng con ký sinh trùng vào đại thực bào thông qua các thụ thể bổ sung CR3 và CR1. Các promastigot chuyển hóa thành amastigot trong các lysosom thực bào và được nhân lên bằng cách chẻ đôi. Chúng phá vỡ tế bào và tràn ngập các đại thực bào kề bên.

Quá trình bệnh tiếp theo được xác định bởi tính miễn dịch tế bào của túc chủ cũng như bởi chủng ký sinh trùng. Trong bệnh leishmania da, có một sự thâm nhiễm lympho bào rõ rệt liên quan đến sự giảm sút con số các ký sinh trùng, sự phát triển một phản ứng test da chậm (Leishmania hoặc Montenegro) và thường thường thì tự khỏi. Trong bệnh da niêm mạc thì tổn thương nguyên phát mất đi hoàn toàn hoặc một phần và sau đó có thể có các tổn thương da, niêm mạc di căn về sau này. Trong bệnh leishmania da lan tỏa thì không thấy thâm nhiễm lympho bào hoặc giảm số lượng ký sinh trùng phản ứng của leishmania vẫn còn âm tính và vết tổn thương da trở thành mạn tính, tiến triển và lan ra rải rác. Các bệnh nhân mất phản ứng chọn lọc đối với các kháng nguyên leishmania. Trong bệnh leishmania phủ tạng, các ký sinh trùng phân tán vào đại thực bào qua cơ thể, có thể là do tính kháng mạnh hơn của L.donovani đối với hoạt tính tiêu diệt tự có trong huyết thanh bình thường.

Việc chữa trị bệnh leishmania phủ tạng có mối tương quan với khả năng của các lympho bào T của bệnh nhân mẫn cảm hóa giải phóng cytokin đại thực bào hoạt hóa, đặc biệt là interferon - γ (IFN-γ). Sự hoạt hóa đại thực bào dẫn tới sự khởi phát men nitric oxyd synthase và sự sản xuất nitric oxyd, chất

https://tieulun.hopto.org

này độc với amastigot nội tế bào. Người ta nghĩ rằng việc chữa trị gây ra miễn dịch đối với chủng gây nhiễm. Chữa không khỏi chẳng những chỉ là do thiếu sự sản xuất IFN-γ mà còn do giải phóng cytokin bất hoạt đại thực bào, như interleukin 4 và 10 và biến đổi yếu tố trưởng thành beta, khi đáp ứng với các kháng nguyên Leishmania. Các kháng thể đạt tới mức cao trong bệnh lan tỏa song không có tính bảo vệ chống lại các ký sinh trùng nội tế bào. Trong bệnh leishmania niêm mạc, IFN-γ được sản xuất ra song sự sản xuất cạnh tranh các cytokin bất hoạt hóa sẽ dẫn tới mất khả năng thanh toán hoàn toàn ký sinh trùng và tới viêm tiếp diễn. Do đó góp phần phá hủy nặng nề mô.

CHẨN ĐOÁN. Việc chẩn đoán bệnh do leishmania đòi hỏi phải phát hiện được ký sinh trùng bằng lam kính hoặc bằng nuôi cấy các chất hút ra hay mô. Mặc dầu môi trường Novy - MacNeal - Nicolle (NNN) đã được sử dụng từ lâu đời để nuôi cấy Leishmania, một số môi trường lỏng có trên thị trường đã có khả năng lưu trữ tốt hơn và nâng cao sự hồi phục của ký sinh trùng. Các chất nuôi cấy được giữ ở 22 đến 28°C trong 21 ngày và được soi trên kính hiển vi để tìm các promastigot di động. Ủ chất liệu lâm sàng nhiễm bệnh cho chuột hamster đã gây bệnh nhiễm ký sinh trùng sau nhiều tuần lễ.

Sự chẩn đoán đặc hiệu chủng các chất phân lập da ở người tại tân thế giới đã thực hiện được bằng cách sử dụng các kháng thể đơn clôn hoặc bằng cách lai các vết tiếp xúc mô với các thảm ADN kinetoplast đánh dấu phóng xạ.

Các kháng thể đã được phát hiện ở mọi thể bệnh leishmania song có ích lợi nhất trong bệnh leishmania phủ tạng nơi mà không có các tổn thương da. Nghiệm pháp ngưng kết trực tiếp phát hiện ra kháng thể IgM và là chỉ thị nhạy bén đối với bệnh cấp tính. Nghiệm pháp này đặc hiệu nhóm song độ chuẩn nói chung thường lớn nhất đối với chủng tương đương. Một nghiệm pháp dương tính (>1:32) biến thiên từ 97 phần trăm trong bệnh leishmania phủ tạng đến 81 phần trăm trong bệnh leishmania da ở tân thế giới. Các kháng thể ngưng kết trực tiếp giảm đi và có thể biến mất khi chữa trị. ELISA cũng có thể thực hiện, có độ nhạy cao và đặc hiệu trong bệnh leishmania phủ tạng.

Nghiệm pháp da Montenegro sử dụng các kháng nguyên promastigot âm tính trong bệnh leishmania phủ tạng. Nói chung nó chưa chuẩn hóa và chỉ được dùng với mục đích dịch tễ học.

BỆNH LEISHMANIA PHỦ TẠNG (KALA AZAR). *Leishmania donovani* gây ra kala azar, một bệnh có thể lưu hành, gây thành dịch hoặc rải rác. *Kala azar châu Phi* được phát hiện ở nửa phía đông châu Phi từ Sahara ở phía Bắc tới xích đạo ở phía Nam. Miền Tây châu Phi có các ca rải. Đó là một bệnh của trẻ em lớn và thanh niên (từ 10 đến 25 tuổi); đàn ông hay mắc hơn đàn bà. Bệnh lưu hành ở chó và một số loài ăn thịt hoang dã ở nhiều miền và kháng lại nhiều các liệu pháp dùng hợp chất stibi hơn là các thể kala azar thấy ở những miền khác trên thế giới.

Kala azar Địa Trung Hải, hoặc trẻ em, chủ yếu thấy ở miền Địa Trung Hải, Trung Quốc và Mỹ La Tinh. Đó là một bệnh của trẻ em dưới 4 tuổi. Song không loại trừ người lớn, nhất là khách du lịch qua các miền bệnh lưu hành. Chó nhà, chó rừng và cáo là vật chứa chấp. Ở Italia, chuột cũng có thể là vật chứa. Các chủng gây ra bệnh ở Địa Trung Hải và ở châu Mỹ đôi khi cũng được coi là L.infantum và L.chagasi.

Kala azar Ấn Độ cũng phân bố theo tuổi và theo giới tính giống như kala azar châu Phi. Được biết chỉ có người là vật chứa và truyền bệnh do các ruồi cát ưa đốt người.

CÁC BIỂU HIỆN. Thời kỳ ủ bệnh nói chung khoảng 3 tháng (3 tuần đến 18 tháng). Tại Phi châu, tổn thương da sơ phát u do leishmania không phải là hiếm. Bệnh bắt đầu có thể âm ỉ hoặc đột ngột, mà thường hay đột ngột đối với những người ở các miền không có bệnh lưu hành. Trẻ nhỏ và trẻ em nhiễm bệnh thì không lớn được. Phổ biến nhất là sốt, điển hình về đêm và có khi cách nhật, kèm theo tim nhanh mà không có dấu hiệu nhiễm độc máu. Hay tiêu chảy và ho. Lách to không nhão hết sức rõ ràng, ở tháng thứ 3: gan to không thấy rõ lắm. Khoảng 10 phần trăm bệnh nhân xơ gan và tăng huyết áp mạch cửa. Một số trường hợp kala azar châu Phi có kèm theo bệnh hạch lympho. Các thể nhiễm bệnh không có triệu chứng kéo dài, hạ lâm sàng thường gặp ở những miền có bệnh lưu hành;

https://tieulun.hopto.org

đối với bệnh tiến triển vượng phát, có nguy cơ suy dinh dưỡng. Kala azar bùng nổ đã được mô tả ở bệnh nhân AIDS.

Giảm tất cả các loại huyết cầu là đặc trưng bệnh. Thiếu máu là do nhiều yếu tố; tan huyết tự miễn, to lách, mất máu dạ dày ruột đều góp phần. Triệu chứng sau cùng này vượt trội lên do mất tiểu cầu. Mất bạch cầu hạt, viêm miệng hoại thư, bội nhiễm gây phức tạp cho các ca bất trị. Thâm nhiễm lan rộng leishmania ở đường dạ dày ruột có thể gây kém hấp thu. Những hình ảnh thường xuyên có là giảm albumin huyết và tăng gammaglobulin huyết (IgG và IgM) đa nhóm. Thường có các phức hợp miễn dịch trong tuần hoàn. Người ta cũng đã mô tả viêm cầu thận và viêm thận kẽ phức hợp miễn dịch. Phù, suy mòn và tăng sắc tố (từ kala azar có nghĩa là "sốt đen") là những biểu hiện chậm. Không điều trị thì chết trong vòng 3 đến 20 tháng trong 90 đến 95 phần trăm người lớn và 75 đến 85 phần trăm trẻ em thường do bội nhiễm và xuất huyết dạ dày-ruột.

Sau khi điều trị có kết quả, 3 đến 10 phần trăm các ca xuất hiện bệnh leishmania da sau kala azar (Post - Kala azar Dermal Leishmania - PKDL) đặc trưng bởi một phổ thương tổn từ các vết mất sắc tố cho đến các nốt mụn cóc trên mặt và các bề mặt duỗi của các chi. PKDL xuất hiện ngấn ngủi sau các triệu chứng tiếp theo trong các ca bệnh châu Phi rồi biến mất một cách rất điển hình sau vài tuần lễ. Trong bệnh Ấn Độ, PKDL xuất hiện sau một thời kỳ tiềm tàng 1 đến 2 năm và có thể kéo dài hàng năm tạo ra một ổ chứa bệnh dai dẳng ở người. Một biến thể của L.chagasi gây ra các tổn thương da núm mà không liên can đến phủ tạng đã xuất hiện ở Honduras.

CHẨN ĐOÁN. Trong 85 phần trăm các trường hợp, chất hút tủy xương và sinh thiết đều dương tính. Ở Brazin và châu Phi, chất hút lách (95 phần trăm) tỏ ra an toàn và đã được dùng hàng loạt để đánh giá sự đáp ứng đối với liệu pháp. Tuy nhiên, không nên hút lách - hoặc gan (75 phần trăm) vì có nguy cơ xuất huyết. Trong 60 phần trăm các trường hợp, các chất hút-hoặc sinh thiết của các hạch lympho lan rộng đều thấy có ký sinh trùng. Các tổn thương da nghi ngờ đều nên làm sinh thiết. Trong bệnh, nghiệm pháp ngưng kết trực tiếp đều dương tính sớm. Nghiệm pháp da bệnh leishmania trở nên dương tính 6 đến 8 tuần sau khi bình phục. Các nguyên nhân khác của sốt ở nhiệt đới, kể cả bệnh sốt rét, bệnh do brucella, bệnh lao, bệnh thương hàn và ápxe gan đều có thể phân biệt được bằng cách thử nghiệm thích hợp. PKDL cần được phân biệt với bệnh phong, bệnh giang mai và bệnh ghẻ cóc.

ĐIỀU TRỊ. Phụ thêm liệu pháp đặc hiệu cần tiêm truyền và điều trị bội nhiễm. Các chất stibi hóa trị 5 có hiệu lực cao chống leishmania và tương đối không độc. Gluconat stibi natri (Pentostam; 100mg Sb^{5+} trong một mililit) tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp thịt mỗi ngày một liều duy nhất 20mg/kg trong 28 ngày. Stibi meglumin (Glucantim; 85mg Sb^{5+} trong một mililit) cũng có thể được dùng. Nên điều trị nhắc nhở dùng 20mg/kg trong 40 đến 60 ngày cho bệnh nhân tái phát hoặc đáp ứng không đầy đủ. Nên theo rõi định kỳ điện tâm đồ khi điều trị kéo dài. Cho uống thêm allopurinol (20 đến 30mg/kg mỗi ngày chia làm ba lần) có tác dụng tốt. Bệnh khởi đầu không được điều trị đến nơi đến chốn sẽ để lại nguy cơ tái phát với ký sinh trùng kháng thuốc. Những trường hợp như thế phải điều trị bằng amphotericin B tiêm tĩnh mạch (0,5 đến 1mg/kg cách ngày) hoặc pentamidin (3 đến 4 mg/kg ba lần mỗi tuần trong 5 đến 25 tuần lễ tùy theo sự đáp ứng). Cắt lách phụ trợ thành công trong một số ca kala azar kháng thuốc. Tỷ lệ chết còn tới 15 đến 25 phần trăm các ca tiến triển, tuy vạch điều trị sớm thì tỷ lệ chữa khỏi vượt quá 90 phần trăm. Nên theo dõi 3 và 12 tháng để phát hiện sự tái phát. PKDL cần được điều trị cùng một cách như bệnh lúc khởi đầu. Interferon - γ người tái tổ hợp tỏ ra có hứa hẹn như là liệu pháp phụ trợ với stibi hóa trị 5 trong trường hợp điều trị trước đó đã thất bại hoặc trong các bệnh nhân kala azar nặng.

DỰ PHÒNG. Các biện pháp dự phòng bao gồm việc điều trị sớm các trường hợp ở người, loại bỏ những con chó có bệnh và dùng DTT chống ruồi cát. Người đi du lịch tránh ruồi muỗi và dùng màn tẩm permethrin là rất cần. Không có chất dự phòng hữu ích.

BỆNH NHIỄM LEISHMANIA DA VÀ NIÊM MẠC DA. Thể bệnh leishmania này gây ra bởi một số chủng tại cả cựu thế giới lẫn tân thế giới. Bệnh đặc trưng ở sự phát sinh những tổn thương khu trú đơn độc hay đông đúc ở những vùng da bộc lộ, loét ra

https://tieulun.hopto.org

một cách rất điển hình. Mặc dầu ở cựu thế giới qui luật là bệnh leishmania da tự khỏi, nhưng điều này ít thường xảy ra ở bệnh tại tân thế giới.

Bệnh nhiễm leishmania da ở cựu thế giới. *L.tropica* gây ra leishmania da cho người (ở thành thị, mạn tính, khô), một bệnh lưu hành của trẻ em và thanh niên ở các vùng ven Địa Trung Hải, Trung Đông, Cộng hòa Georgia và Ấn Độ. Vật chứa chính là người, tuy chó nhà cũng là đồng túc chủ. Thời kỳ ủ bệnh kéo dài từ 2 đến 24 tháng. Thông thường tổn thương bắt đầu như một nhú đỏ đơn độc trên mặt.

Chỗ trung tâm loét ra và mở rộng dần theo hướng li tâm, đạt đến kích thước gần 2cm. Ít thấy bệnh lympho hạch. Qua 1 đến 2 năm thì hàn gắn và để lại một sẹo nhỏ không có sắc tố. Bệnh có thể biến chứng do nhiễm leishmania tái phát, một bệnh có các tổn thương dai dẳng trên mặt có chứa một tí đám ký sinh trùng và có mẫn cảm chậm quá mức đáp ứng với kháng nguyên ký sinh trùng. Hiếm khi ký sinh trùng có thể lan tỏa ra phủ tạng và thể hiện sốt không rõ nguyên nhân (bệnh leishmania phủ tạng) hoặc như kala azar điển hình.

L.major gây ra bệnh leishmania da cho súc vật (ở thôn quê, cấp diễn, ướt), bệnh này lưu hành ở các miền sa mạc Trung Đông cho tới Afganistan và ở châu Phi. Các ổ chứa là ở các hang chuột. Thời kỳ ủ bệnh kéo dài từ 2 đến 6 tuần lễ. Các tổn thương ban đầu luôn luôn được nhân lên và khu trú ở các đầu chi dưới. Thường gặp bệnh lympho hạch từng vùng và các tổn thương lân cận 3 đến 6 tháng sau thì lành, để lại sẹo. L.major liên quan đến bệnh leishmania da niêm mạc tại Arập Xê-Út.

L.aethiopica còn ở các bãi đá tại cao nguyên Ethiopi và Kenya, gây bệnh leishmania da, có thể kèm theo một quá trình tương đối dài và có thể biến chứng do phát sinh bệnh leishmania da (xem dưới).

CHẨN ĐOÁN. Trước hết phải rửa sạch các vết tổn thương bằng cồn để giảm sát sự nhiễm bẩn do vi khuẩn làm cản trở cơ thể hồi phục. Phải hút cạnh ngoài của vết loét. Nếu tiêu bản phết chất hút âm tính thì phải lấy sinh thiết dày của da ở mép vết loét để làm tấm phết, mô học và nuôi cấy. Nghiệm pháp ngưng kết trực tiếp và nghiệm pháp da leishmania trở nên dương tính trong vòng 4 đến 6 tuần lễ.

ĐIỀU TRỊ. Chưa thực hiện các liệu pháp đặc hiệu ở miền có bệnh lưu hành chừng nào còn loét, do đó có miễn dịch. Các trường hợp ngoại lệ là những tổn thương biến dạng hoặc gây tàn phế và các tổn thương dai dẳng quá 6 tháng. Imidazole có ít nhiều hiệu quả và nên dùng ketoconazole (600mg/ngày uống trong 4 tuần lễ) trước khi dùng các thuốc stibi nếu có thể. Liệu pháp stibi thực hiện giống như với kala azar, tuy nhiên liệu trình ngắn hơn (20 ngày) đã có hiệu quả. Cần các liều stibi cao hơn đối với các trường hợp nhiễm L.aethopica (20mg/kg hai lần mỗi ngày trong 30 ngày). Cần che đậy vết loét để tránh nhiễm cho các vectơ trung gian, chó mèo và túc chủ người.

Nhiễm leishmania da và da niêm mạc ở tân thế giới. Các leishmania gây ra bệnh da ở tân thế giới được chia ra thành nhiều chủng phụ nằm trong các nhóm L.mexicana và L.braziliensis (Bảng 102-1). Bệnh do L.mexicana thì thường hay tự lành hơn. Ổ chứa tự nhiên các ký sinh trùng này bao gồm rất nhiều biến thể loài có vú sống ở rừng Nam Mỹ và Trung Mỹ. Bệnh suất cao nhất ở lưu vực sông Amazon song xảy ra khắp châu Mỹ lên phía Bắc tới tận vùng Trung Nam Texas.

L.mexicana gây loét nhỏ hoặc đau các hõm. Những người nhặt đậu làm việc trong rừng mùa mưa khi có nhiều ruồi cát thì phát ra các tổn thương da cô lập trên bàn tay hoặc trên đầu. Chúng hơi có khuynh hướng loét ra và nói chung tự lành trong vòng 6 tháng. Các tổn thương tai tuy vậy có thể dai dẳng và gây ra hủy hoại rộng ở loa tai.

L.venezuelensis gây ra các tổn thương nút không đau. *L.amazonensis* gây ra các tổn thương dai dẳng có thể nhân lên nhiều và hiếm khi tự lành. *L.amazonensis* cũng có thể gây ra bệnh leishmania da lan tỏa (xem dưới), leishmania phủ tạng và leishmania da niêm mạc.

L.peruviana gây bệnh uta*, một bệnh có những ổ loét đơn độc hay nhiều, điển hình ở mặt. Quy luật là tự lành sau ba tháng đến một năm. Vật chứa là chó nhà. Bệnh xảy ra ở sườn phía Tây dãy núi Andes Peru trên độ cao 600m (2000 fit) trở lên. Liên quan đến bệnh uta còn có các chủng L.mexicana và các ký sinh trùng giống L.major ở tân thế giới.

Bệnh leishmania da niêm mạc, hoặc espundia chủ yếu do *L.braziliensis* gây ra, nó sản sinh một cách điển hình một hoặc vài tổn thương ở các đầu chi dưới, đang bị loét rộng, có thể tự hàn gắn hay không

*. *Bệnh leishmania ở mặt - ND.*

https://tieulun.hopto.org

tự hàn gắn hoàn toàn. Từ 2 đến 5 phần trăm bệnh nhân có xuất hiện các tổn thương di căn ở mũi họng sau nhiều tháng hoặc nhiều năm. Các tổn thương xảy ra ở đáy chậu ít xảy ra hơn. Các yếu tố gây nguy cơ là những tổn thương da nhiều, rộng có trước và liệu pháp stibi chưa đầy đủ tự nhiễm ký sinh trùng sơ phát. Tắc mũi và chảy máu cam thường là những triệu chứng thể hiện. Hư hại rộng các cấu trúc mô mềm tiếp theo sau, xây xớt đau đớn (espundia). Hay sốt, thiếu máu và mất thể trọng. Chết do nhiễm vi khuẩn, đói lả, hút và nghẽn thở.

L.panamensis gây ra các tổn thương loét không lành được, và L.guyanensis gây các tổn thương nút dai dẳng và di căn theo đường lympho (ghẻ cóc). Các chủng này có thể gây ra bệnh leishmania da niêm mạc.

CHẨN ĐOÁN. Phải cố phân loại ký sinh trùng gây nhiễm nhằm các mục đích tiên lượng và dịch tễ học. Tổ chức Y tế Thế giới (Genève) đã xác định các phòng thí nghiệm quy chiếu khu vực và quốc tế để phân loài. Các sinh thiết da là biện pháp ưa được dùng để lấy mô đem nhuộm và nuôi cấy. Có thể hiếm thấy ký sinh trùng, nhất là trong các tổn thương da niêm mạc. Nghiệm pháp ngưng kết trực tiếp và nghiệm pháp da leishmania sẽ dương tính trong vòng 4 đến 6 tuần lễ. Giang mai, ghẻ cóc, nhiễm blastomyces, paracoccidioidomyces, sporotrichum, phong và carcinom có thể xét đến khi chẩn đoán phân biệt.

ĐIỀU TRỊ. Nói chung, phải chữa các tổn thương da bằng các thuốc stibi toàn thân trong 20 ngày nhằm giảm bớt nguy cơ sau đó do bệnh da niêm mạc. Nhiệt độ tại chỗ (40 đến 41°C) có thể thúc đẩy sự hàn gắn. Uống ketoconazole (600mg/ngày trong 28 ngày). Có công hiệu với các tổn thương da do L.mexicana.

Phải trị espundia bằng các thuốc stibi (20mg/kg mỗi ngày) trong 28 ngày. Tuy nhiên, chữa trị lâu dài có thể khó khăn, nhất là trong đám bệnh nhân nặng. Thất bại thì phải dùng amphotericin. Không nên tái tạo thay thế ở mặt chùng nào mà bệnh đã lui ít ra một năm mà không phải chạy chữa gì. Độ chuẩn kháng thể tăng lên có thể báo trước sự tái phát và cho thấy cần tiếp tục điều trị nữa.

Bệnh leishmania da lan tỏa. Leishmania da lan tỏa được phát hiện ở Venezuela, Peru, Brazil, Mexico và Cộng hòa Dominica tại tân thế giới và Etiopia tại cựu thế giới. Bệnh nhân thể hiện suy giảm đặc thù về miễn dịch qua trung gian tế bào đối với kháng nguyên leishmania. L.mexicana liên quan đến châu Mỹ và L.aethiopica đến châu Phi. Bệnh đặc trưng ở sự lan tỏa ồ ạt các tổn thương da mà không can dự gì đến phủ tạng. Hình ảnh lâm sàng thường rất giống bệnh phong u. Chẩn đoán không khó vì các tổn thương đều có chứa nhiều ký sinh trùng. Ngược lại với tất cả các typ bệnh leishmania da khác, nghiệm pháp da leishmanin vẫn âm tính. Bệnh tuần tiến và rất trơ đối với điều trị. Các liều cao stibi (20mg/kg hai lần mỗi ngày trong 30 ngày) và luôn luôn cần có các đợt liên tiếp dùng amphotericin hoặc pentamidin để thuyên giảm bệnh, song ít khi khỏi hẳn. Liệu pháp miễn dịch phối hợp BCG và các kháng nguyên Leishmania và dùng tổ hợp IFN-γ có nhiều hứa hẹn.

BẢNG 102-1. Các chủng Leishmania ở tân thế giới.

Chủng	Phân bố địa lý	Ổ chứa	Hội chứng lâm sàng*
L.chagasi	Mexico, Honduras, Guatemala, Surinam, ElSalvador, Colombia, Venezuela, Ecuador, Brazil, Bolovia, Paraguay, Argentin, Martinique, Guadeloupe	Chó	VL, CL, PKDL
L.mexicana phức hợp L.mexicana	Mexico, Guatemala, Belize, Costa Rica, Panama, Colombia, Ecuador, Texas (Hoa Kỳ)	Gặm nhấm rừng	CL, DCL

https://tieulun.hopto.org

L.amazonensis	Brazil, Costa Rica, Panama, Colombia, Guyana thuộc Pháp, Ecuador, Peru, Bolivia, Venezuela	Gặm nhấm, thú có túi	CL, VL, PKDL, MCL, DCL
L.venezuelensis	Venezuela	?	CL
L.Brasiliensis phức hợp L.brasiliensis	Brazil, Guatemala, Honduras, Belize, Colombia, Venezuela, Peru, Bolivia, Paraguay, Ecuador	Gặm nhấm rừng	CL, MCL
L.guanensis	Colombia, Brazil, Surinam, Guana thuộc Pháp, Guana, Ecuador	Con lười, thú ăn kiến	CL, MCL
L.panamensis	Panama, Honduras, Colombia, Ecuador	Con lười	CL, MCL
L.peruviana	Peru	Chó	CL
L.lainsoni	Brazil	?	CL
L.naiffi	Brazil	?	CL
L.colombiensis	Colombia, Panama, Venezuela	Con lười	CL
Chủng phân lập Giống L.Major	Venezuela, Ecuador	? Chó	CL, DCL

*. VL: Leishmania phủ tạng; CL: Leishmania da; PKDL: Leishmania da sau Kala azar; MCL: Leishmania da niêm mạc; DCL: Leishmania da lan tỏa.

103. BỆNH DO TRYPANOSOMA

BỆNH CHAGA

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh Chaga, hay bệnh do trypa nosoma Châu Mỹ là một bệnh súc vật, gây ra bởi nguyên sinh động vật ký sinh Trypanosoma cruzi. Bệnh Chaga cấp nói chung là một bệnh sốt nhẹ do nhiễm ban đầu ký sinh trùng này. Tiếp sau khi tự giải quyết bệnh cấp tính, đa phần những người mắc bệnh tiếp tục sống trong một giai đoạn không xác định của bệnh Chaga mạn tính, đặc trưng bởi sự nhiễm ký sinh trùng huyết hầu như hiển nhiên, nồng độ kháng thể kháng T.cruzi cao và không có các triệu chứng. Trong một thiểu số những người nhiễm bệnh mạn tính, các tổn thương tim và dạ dày ruột phát sinh có thể gây bệnh nặng thậm chí tử vong.

CHU KỲ SỐNG VÀ LAN TRUYỀN. T.cruzi lan truyền trong các túc chủ loài có vú nhờ các sâu bọ hút máu triatomin hoặc rệp reduviid. Con sâu bọ bị nhiễm do hút máu súc vật hoặc người có ký sinh trùng trong tuần hoàn. Ký sinh trùng bị ăn phải sẽ sinh sôi trong ruột con bọ reduviid và các dạng gây nhiễm được phóng thích ra theo phân ở thời điểm sau khi hút máu. Bệnh lan sang một động vật chủ có xương sống thứ hai khi các vết vỡ trên da, màng niêm mạc hoặc kết mạc bị nhiễm phân rệp chứa các ký sinh trùng gây nhiễm T.cruzi cũng có thể lan truyền do truyền máu từ người cho máu nhiễm bệnh cũng như bẩm sinh.

GIẢI PHẪU BỆNH. Một tổn thương viêm cứng gọi là u Chaga thường xuất hiện ở chỗ ký sinh trùng xâm nhập. Các biến đổi mô học tại chỗ bao gồm các ký sinh trùng nội tế bào trong bạch cầu hoặc trong các tế bào mô dưới da, phù kẽ, thâm nhiễm lympho bào và tăng sinh phản ứng của các hạch lympho lân cận. Sau khi lan ra thông qua dòng máu và lympho thì

https://tieulun.hopto.org

các bắp thịt, kể cả cơ tim có thể bị ký sinh trầm trọng. Các kén giả rất đặc trưng thấy ở vết cắt các mô nhiễm bệnh là các đám ký sinh trùng đang sinh sôi tập kết giữa tế bào.

Bệnh sinh học bệnh Chaga mạn tính chưa được rõ ràng mấy. Tim là cơ quan thường hay nhiễm bệnh nhất và các biến đổi bao gồm sự mở rộng hai tâm thất, mỏng thành tâm thất, phình mạch chóp và nghẽn vách tim. Luôn luôn thấy thâm nhiễm lan rộng lympho bào, xơ kẽ lan tỏa, và teo mô cơ tim. Ảnh hưởng với hệ dẫn truyền thường rất hay tác động đến nhánh bên phải và nhánh trước bên trái của bó His. Trong bệnh Chaga mạn tính dạ dày ruột (megadiscase) thực quản và ruột kết có thể mở rộng và tăng sinh. Xem trên kính hiển vi, thấy có các tổn thương viêm ổ có thâm nhiễm lympho bào và số lượng các nơ ron ở đám rối thần kinh cơ ruột giảm đi.

DỊCH TỄ HỌC. Chỉ phát hiện được T.cruzi ở Châu Mỹ. Các động vật có vú hoang dã và nuôi trong nhà cho T.cruzi và reduviid trú ngụ thấy phân bố rải rác từ miền Nam Hòa Kỳ cho đến Nam Argentin. Con người bị lôi cuốn vào chu kỳ truyền bệnh một khi các vectơ nhiễm bệnh xâm nhập chỗ ở tại nhà gỗ, nhà đất, và nhà đá của người nguyên thủy vẫn thường gặp nhiều ở Châu Mỹ Latinh. Như vậy nhiễm T.cruzi cho người chủ yếu là một vấn đề y tế trong các miền nghèo khổ tại nông thôn Trung và Nam Mỹ. Đa phần các trường hợp nhiễm T.cruzi mới ở các khu dân cư nông thôn là trẻ em song chưa biết tỉ lệ cụ thể vì nhiễm ca không được chẩn đoán ra. Ở thành thị thì mỗi năm hàng nghìn người bị nhiễm vì truyền máu. Hiện nay người ta ước có tới 16 triệu người, mà hơn một phần ba số người đó sống ở Brasil bị nhiễm T.cruzi. Bệnh Chaga mạn tính là một nguyên nhân chính gây bệnh và gây tử vong ở nhiều nước Mỹ Latinh, kể cả Mexico, vì nhiều người nhiễm bệnh mạn tính đôi khi có những tổn thương tim có triệu chứng hoặc có bệnh dạ dày ruột.

Bệnh Chaga cấp tính hiếm thấy ở Hòa Kỳ. Có bốn trường hợp tự lan truyền đã được mô tả và gần đây có ba trường hợp lây do truyền máu đã xảy ra. Hơn nữa, giữa các năm 1971 và 1992 có bảy trường hợp nhiễm mắc khi thử nghiệm và chín ca nhập ngoại Chaga cấp tính, báo cáo tại các trung tâm dự phòng và kiểm soát bệnh. Trái lại tổng suất nhiễm T.cruzi mạn tính ở Hòa Kỳ lại tăng nhiều trong các năm gần đây. Từ giữa các năm 1970 một số lượng khổng lồ những người Trung Mỹ đã nhập cư vào Hoa Kỳ và theo một công trình nghiên cứu tiến hành ở Washington, D.C., 5 phần trăm những người nhập cư từ Salvado và Nicaragua đã nhiễm T.cruzi mạn tính. Những con số ước tính dè dặt cho thấy tổng số những người nhập cư nhiễm bệnh hiện sống ở đây đã là hơn 50.000 người. Sự hiện hữu mức độ T.cruzi như vậy đặt ra một nguy cơ quan trọng lan truyền bệnh qua truyền máu như đã thể hiện khi xảy ra ba trường hợp do truyền máu.

DIỄN BIẾN LÂM SÀNG. Ít nhất một tuần sau khi ký sinh trùng tràn ngập thì những dấu hiệu đầu tiên của bệnh Chaga cấp tính xuất hiện. Khi ký sinh trùng xâm nhập được qua chỗ rách ở da một vùng đỏ sưng và cứng, *u Chaga* có thể xuất hiện, kèm theo bệnh lympho hạch tại chỗ. Dấu hiệu Romana, phát hiện cổ điển về bệnh Chaga cấp tính, bao gồm phù một bên không đau mí mắt và mô quanh mống mắt có thể xảy ra khi lối vào là kết mạc. Sau các dấu hiệu khởi đầu tại chỗ là sốt, mệt mỏi, kém ăn và phù mặt và các chi dưới.

Bệnh hạch lympho toàn thân và gan lách hơi to có thể xảy ra. Hiếm khi viêm cơ tim nặng và phần lớn tử vong do Chaga cấp tính là do suy tim. Ít thấy các dấu hiệu thần kinh song người ta đã nói đến chứng viêm não màng não. Các dấu hiệu cấp tính tự mất đi hầu như ở mọi bệnh nhân mà chuyển vào giai đoạn không có triệu chứng hoặc không xác định nhiễm T.cruzi mạn tính.

Bệnh Chaga mạn tính có triệu chứng sẽ xuất hiện nhiều năm sau, thậm chí cả thập kỷ sau sự nhiễm khởi đầu này. Thường bệnh liên quan đến tim và các triệu chứng phát sinh do rối loạn nhịp tim, bệnh cơ tim và đông nghẽn. Bất thường hay gặp nhất trong điện tâm đồ là nghẽn nhánh cụm phải, song cũng hay xảy ra các kiểu khác của chứng nghẽn nhĩ thất, co thắt tâm thất sớm, loạn nhịp nhanh và loạn nhịp chậm. Bệnh cơ tim thường gây ra suy tim phía phải hoặc cả hai tâm thất. Có thể xuất hiện cục nghẽn hoặc tắc vách ở não hoặc các miền khác. Bệnh nhân to thực quản thì khó nuốt, nuốt đau, đau ngực và dồn ngược. Có thể thở rít nhất là khi ngủ và thường có một số giai đoạn viêm phổi thở rít. Sút cân, suy mòn và nhiễm khuẩn phổi có thể gây tử vong. Bệnh nhân to ruột kết thì khó chịu vì đau bụng, táo bón mạn tính và ruột kết to tiến triển gây nghẽn tắc, thủng ruột, nhiễm khuẩn huyết và chết.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán được bệnh Chaga yêu

https://tieulun.hopto.org

cần phải phát hiện ra ký sinh trùng. Cách đơn giản nhất để xem được ký sinh trùng di động là soi kính hiển vi máu tươi không đông hoặc vỏ màu da bò. Cũng có thể thấy ký sinh trên lam máu mỏng hoặc dày nhuộm Giemsa. Muốn xem lại ký sinh trùng thì không được, phải tiêm truyền cho chuột nhắt và cấy máu trên môi trường đặc hiệu. Phương sách cuối cùng là nên chẩn đoán ngoài vật.

Trong kỹ thuật này, các con rệp reduviid không nhiễm ký sinh trùng được phép hút máu bệnh nhân. Gần 30 ngày sau khi hút máu, các thức chứa trong ruột rệp được soi tìm ký sinh trùng. Nếu thực hiện tốt, phương pháp này dương tính với mọi bệnh nhân Chaga cấp tính và khoảng một nửa bệnh nhân nhiễm ký sinh trùng mạn tính. Việc điều trị sớm bệnh Chaga cấp tính là hết sức quan trọng, tuy nhiên việc quyết định bắt đầu liệu pháp kháng T.cruzi trên một bệnh nhân với các chế phẩm uốt và lam kính âm tính phải thực hiện trên cơ sở lâm sàng học và dịch tễ học trước khi có kết qủa của những phương pháp gián tiếp này. Nghiệm pháp huyết thanh học không ích lợi mấy trong việc chẩn đoán Chaga cấp tính.

Chẩn đoán bệnh Chaga mạn tính bằng cách phát hiện các kháng thể liên kết với kháng nguyên T.cruzi. Thấy được ký sinh trùng chưa phải có tầm quan trọng hàng đầu. Một vài nghiệm pháp huyết thanh học rất nhạy để phát hiện T.cruzi đã được sử dụng rộng rãi ở Mỹ Latinh bao gồm các thử nghiệm kết hợp bổ thể và miễn dịch huỳnh quang và thử nghiệm hấp thu miễn dịch liên kết enzym (ELISA). Tuy nhiên một vấn đề còn tồn tại với các thử nghiệm quy ước này là sự xuất hiện các phản ứng dương tính giả, điển hình với huyết thanh các bệnh nhân mắc những bệnh như bệnh leishmania.

Vì vậy nói chung người ta khuyên rằng một phản ứng được phải xác nhận dương tính trong hai nghiệm pháp và huyết thanh phải phân biệt dương tính và âm tính một cách đặc trưng rõ rệt ngay trong mỗi lần thực hiện. Người ta đã mô tả một phương pháp đặc hiệu và rất nhạy để phát hiện kháng thể kháng T.cruzi sử dụng phản ứng kết tủa miễn dịch các kháng nguyên T.cruzi đánh dấu phóng xạ. Thử nghiệm này đáp ứng một cách hữu hiệu vấn đề về các phản ứng dương tính giả và hiện có ở phòng thí nghiệm của các tác giả bài này, song chưa thích ứng được với việc sàng lọc đại trà.

Các thí nghiệm chẩn đoán huyết thanh sử dụng các protein tái tổ hợp T.cruzi như những kháng nguyên đích cũng đã được triển khai, coi như các nghiệm pháp dựa trên sự phóng đại phản ứng dây chuyền men polymerase của chuỗi ADN T.cruzi song chúng chưa có sẵn để mọi nơi đều sử dụng.

ĐIỀU TRỊ. Chưa có cách điều trị hoàn hảo đối với bệnh Chaga. Chỉ có mỗi một thuốc có tác dụng chống T.cruzi là Nifurimox có bán tại Hoa Kỳ. Trong bệnh Chaga cấp tính nifurimox làm giảm rõ rệt độ dài các triệu chứng và hiện tượng nhiễm ký sinh trùng huyết và giảm bớt tỉ lệ tử vong. Tuy vậy khả năng thanh toán ký sinh trùng còn hạn chế vì bệnh nhân điều trị bằng nifurimox trong giai đoạn cấp có thể chẩn đoán ngoại vật dương tính sau một liệu trình dùng thuốc đầy đủ. Điều trị bằng Nifurimox phải bắt đầu càng sớm càng tốt trong bệnh Chaga cấp tính. Song le khi có tai biến phòng thí nghiệm dường như rõ ràng đã nhiễm T.cruzi thì Nifurimox phải được bắt đầu ngay mà không chờ phải có các chỉ dẫn lâm sàng học hay ký sinh trùng học cho thấy đã nhiễm ký sinh trùng.

Chưa xác định được lợi ích của Nifurimox trong những người có giai đoạn hoặc triệu chứng chưa xác định bệnh Chaga mạn tính. Không có bằng chứng gì cho thấy bệnh nhân trong giai đoạn chưa xác định này ít thể hiện bệnh có triệu chứng sau khi dùng Nifurimox và dường như không thấy có công hiệu gì trên bệnh có triệu chứng. Tuy nhiên việc chẩn đoán ngoại vật sau khi điều trị cũng vẫn còn dương tính trong một tỉ lệ lớn các bệnh nhân nhiễm bệnh mạn tính dùng thuốc này. Chưa thấy chỉ định điều trị bằng Nifurimox cho bệnh nhân nhiễm T.cruzi mạn tính.

Các tác dụng xấu thường gặp của Nifurimox là đau bụng, chán ăn, buồn nôn, nôn mửa và sút cân. Các triệu chứng thần kinh gồm chậm chạp uể oải, mất định hướng, mất ngủ, giật cơ, dị cảm, viêm đa thần kinh và động kinh. Các triệu chứng này thường biến mất khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Liều nên dùng cho người lớn là 8 đến 10mg/kg thể trọng mỗi ngày. Liều của thiếu niên là 12,5 đến 15 mg/kg mỗi ngày và liều cho trẻ em 1 đến 10 tuổi là 15 đến 20 mg/kg mỗi ngày. Cần chia thuốc ra làm 4 liều uống mỗi ngày và liệu pháp phải liên tục 90 đến 120 ngày. Nifurimox có bán tại Sở thuốc men trong CDC, Atlanta, Georgia (telephon số 404 - 639 - 3670).

Benznidazole là chất thứ hai để điều trị bệnh Chaga. Hiệu lực của nó giống như Nifurimox, tác dụng xấu là bệnh thần kinh ngoại vi, ban đỏ và thiếu bạch

https://tieulun.hopto.org

cầu hạt. Nen uống 5 mg/kg mỗi ngày trong 60 ngày Benznidazole được dùng rộng rãi ở Châu Mỹ Latinh song không thấy có ở Hoa Kỳ.

Các công trình nghiên cứu hạn chế trên người và trên các hệ thực nghiệm cho người ta nghĩ rằng allopurinol có thể có ích trong việc điều trị chaga mạn tính. Hiện thời hiệu lực của nó đã được đánh giá thực nghiệm trên người. Hơn nữa các công trình nghiên cứu trên chuột đã cho thấy rằng interferon tái tổ hợp đã rút ngắn thời gian và mức độ trầm trọng của sự nhiễm T.cruzi cấp tính song chưa đánh giá được một cách toàn diện lợi ích của nó đối với bệnh Chaga cấp tính trên người.

DỰ PHÒNG. Vì liệu pháp dùng thuốc không mỹ mãn và vaccin thì chưa có, nên việc kiểm soát sự lây lan T.cruzi tại các nước có bệnh lưu hành phải phụ thuộc vào sự làm giảm các quần thể vectơ truyền bệnh tại nhà bằng cách phun thuốc diệt côn trùng và cải thiện ăn ở. Tại các miền có bệnh lưu hành cũng cần mở rộng và cải tiến các chương trình sàng lọc máu hiến để tìm xem có T.cruzi không nhằm giảm sự lây lan do truyền máu. Những người du lịch qua các miền có bệnh lưu hành phải tránh ngủ ở những nhà cũ nát bên ngoài các miền đô thị. Ngoài ra phòng côn trùng bằng màn và thuốc chống muỗi.

Tại Hoa Kỳ không nên nhận để những người nhập cư từ các vùng có bệnh Chaga lưu hành cho màu trừ phi các thí nghiệm huyết thanh học đã chỉ rõ người cho máu đó không nhiễm T.cruzi. Dẫu sao tất cả mọi người nhập cư từ các miền có bệnh lưu hành này đều cần được sàng lọc tìm ra chứng cớ huyết thanh học xem có nhiễm ký sinh trùng không. Việc tìm ra những người nhiễm bệnh trong nhóm người này là điều quan trọng chẳng những chỉ để phòng ngừa bệnh lan tràn do truyền máu mà còn nhằm làm cho thày thuốc chăm sóc các bệnh nhân này có thể có biện pháp theo dõi chẩn đoán thích hợp và có liệu pháp đúng đắn. Nhân viên phòng thí nghiệm phải đi găng tay và bảo vệ con mắt khi làm việc với T.cruzi và với vectơ truyền bệnh. Bệnh nhân bệnh tim do Chaga giai đoạn chót không nên cho ghép tim vì việc ức chế miễn dịch cần làm sau phẫu thuật thường dẫn tới tái hoạt hóa T.cruzi gây ra hậu qủa nghiêm trọng có khi tử vong.

BỆNH NGỦ

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh ngủ, hay bệnh trypanosoma Châu Phi là bệnh do ký sinh trùng nguyên sinh có roi thuộc phức hợp Trypanosoma brucei lan truyền sang người qua ruồi tsétsé. Ở người không điều trị thì đầu tiên các trypanosoma gây sốt, nhiều tháng hay hàng năm sau đó còn có các tổn thương thần kinh tuần tiến và chết.

KÝ SINH TRÙNG VÀ SỰ LAN TRUYỀN. Các thể bệnh ngủ ở Đông Phi châu (rhodesiense) và Tây Phi châu (gambiense) là do hai chủng phụ trypanosoma là T.brucei rhodesiense và T.brucei gambiense gây ra. Các chủng phụ này không khác nhau về hình thái song gây ra các bệnh khác nhau về lâm sàng học và dịch tễ học. Ruồi tsétsé thuộc loài Glossina nút máu rồi truyền ký sinh trùng. Khi tiêu hóa máu của động vật có vú túc chủ thì con ruồi nhiễm ký sinh trùng. Sau nhiều chu kỳ sinh sôi trong đoạn ruột giữa phôi của vecstơ thì ký sinh trùng di chuyển đến tuyến nước bọt và lan truyền đi khi hút máu lần sau. Các trypanosoma được tiêm vào sẽ sinh sôi trong máu và các khoảng gian bào khác và tránh được sự phá hủy do miễn dịch ở túc chủ có vú một thời gian dài vì biến đổi kháng nguyên, một qúa trình mà nhờ đó cấu trúc kháng nguyên của lớp áo bề mặt glycoprotein biến đổi theo chu kỳ.

SINH BỆNH HỌC VÀ GIẢI PHẪU BỆNH. Một tuần lễ hoặc ngay sau khi ruồi tsétsé đốt thì có thể xuất hiện đám viêm tự giới hạn (vết săng trypanosoma). Sau đó phát bệnh toàn thân sốt và ký sinh trùng lan tràn qua hệ lympho và giòng máu. *Bệnh giai đoạn I* thường là bệnh toàn thân do trypanosoma châu Phi không xâm phạm vào hệ thần kinh trung ương (CNS). Trong giai đoạn này, có bệnh hạch lympho lan rộng và to lách, phản ánh tình trạng tăng sinh đáng kể của lympho bào và mô bào và sự tràn ngập các tế bào qủa dâu, đó là các tương bào có thể liên quan đến sự sản xuất IgM. Tại các hạch lympho và lá lách có thể phát sinh viêm nội mạch có thâm nhiễm quanhmạch do cả ký sinh trùng lẫn lympho bào. Hay xảy ra viêm cơ tim ở người bệnh giai đoạn I nhất là vì nhiễm T.b. rhodesiense.

Các biểu .hiện huyết học kèm theo bệnh Trypanosoma giai đoạn I bao gồm tăng bạch cầu nhẹ, giảm tiểu cầu và thiếu máu. Một hiện tượng thường xuyên thấy là mức độ globulin miễn dịch cao, chủ yếu chứa IgM đa nhóm luôn luôn phát hiện các kháng thể dị ái, các kháng thể kháng ADN và các yếu tố thấp khớp. Nồng độ cao các phức hợp kháng nguyên-kháng thể có thể có vai trò phá hoại mô và

https://tieulun.hopto.org

tăng tính thấm của mạch máu làm cho việc lan tràn ký sinh trùng dễ dàng thêm.

Bệnh trypanosoma giai đoạn II là tràn ngập CNS. Sự hiện hữu của trypanosoma trong các miền quanh mạch máu đi kèm với thâm nhiễm sâu tế bào đơn nhân. Dịch não tủy (-CSF) bất thường gồm có tăng áp suất, tăng tổng nồng độ protein và tăng lympho bào. Trong CSF cũng hay thấy có trypanosoma.

DỊCH TỄ HỌC. Chỉ ở Châu Phi mới thấy các trypanosoma gây ra bệnh ngủ. Mỗi năm có xấp xỉ 20.000 trường hợp mới được nói đến song chắc chắn con số đó còn dưới mức dự kiến. Chỉ người là ổ chứa T.b.gambiense và sự nhiễm ký sinh trùng thấy ở những ổ phân bố rộng rãi tại các khu rừng mưa nhiệt đới vùng Trung và Tây Phi châu. Bệnh Trypanosoma gambiense chủ yếu là vấn đề ở cư dân nông thôn và hiếm thấy khách vãng lai mắc phải. Các loài linh dương dung nạp trypanosoma ở các miền đồng savan và miền rừng Trung và Đông châu Phi là vật chứa chủ yếu của T.b. rhodesiense. Trâu bò cũng nhiễm bệnh song nói chung chết vì ký sinh trùng này. Người ta ngẫu nhiên nhiễm T.b.rhodesiense vì phần lớn do nguy cơ tiếp xúc ruồi tsétsé kiếm ăn trên động vật hoang dã. Như vậy bệnh này là tai nạn nghề nghiệp cho những người làm việc ở các vùng có thú vật săn bắt và vectơ truyền bệnh. Hơn nữa các ca nhiễm T.b. rhodesiense ngẫu nhiên còn thấy ở khách tham quan vườn săn bắn tại Đông Phi Châu. Hai thập kỷ vừa rồi có 16 ca bệnh trypanosoma châu Phi nhập khẩu được báo cáo lên CDC, phần lớn trong đó là do T.b.rhodesiense.

DIỄN BIẾN LÂM SÀNG. Một đám săng trypanosoma đau đớn xuất hiện ở nhiều bệnh nhân chỗ ký sinh trùng được cấy vào. Sự lan tràn do nguyên nhân máu và bạch huyết (bệnh giai đoạn I) được đánh dấu bằng phát sốt và điển hình là cơn sốt cao kéo dài mấy ngày cách nhau bằng những thời kỳ không sốt. Trong bệnh do T.b.gambiense thì bệnh hạch lympho nổi bật. Các hạch rời rạc, di động, đàn hồi và không mềm. Thường thấy được các hạch ở cổ và sự mở rộng các hạch tam giác cổ sau, hoặc là dấu hiệu Winterbottom là một phát hiện có tính chất cổ điển ở những người nhiễm T.b.gambiense. Thường ngứa và có một loại phát ban hình thoa. Các phát hiện không thường xuyên là khó chịu, đau đầu, đau khớp, sút cân, phù, to gan lách và tim nhanh.

Sự xâm nhập hệ thần kinh trung ương (bệnh giai đoạn II) đặc trưng ở sự phát triển âm ỉ những biểu hiện thần kinh protean, kèm theo sự bất thường tiến triển dần ở dịch não tủy. Một hình ảnh thờ ơ và ngủ ngày (bệnh ngủ) phát sinh, đôi khi chen vào tình trạng thao thức và mất ngủ ban đêm. Cách nhìn lơ đãng kèm theo mất chủ động, nói năng ngắc ngứ và không rõ. Các dấu hiệu ngoại tháp bao gồm động tác kiểu múa giật, run và cứng cơ cục bộ. Thường bị thất điều và bệnh nhân có thể có vẻ như bị bệnh Parkinson với dáng đi lúng túng, tăng trương lực và run. Ở giai đoạn cuối cùng sự suy sụp thần kinh tuần tiến kết thúc bằng hôn mê và chết.

Sự khác biệt rõ rệt nhất giữa các bệnh trypanosoma Tây Phi và Đông Phi là ở chỗ bệnh sau có khuynh hướng tiếp sau một diễn biến cấp tính hơn. Một cách điển hình, ở những người du lịch, các dấu hiệu nhiễm bệnh toàn thân như sốt, khó chịu, đau đầu có thể xuất hiện trước khi kết thúc chuyến đi hoặc ngay sau khi về nhà. Nhịp tim nhanh dai dẳng không liên quan đến sốt thường thấy sớm trong tiến trình bệnh do T.b. rhodesiense và có thể chết do loạn nhịp và suy tim xung huyết trước khi xuất hiện bệnh hệ thần kinh trung ương. Nói chung bệnh trypanosoma Đông Phi dẫn tới tử vong trong thời gian từ nhiều tuần lễ đến nhiều tháng mà thường không có phân biệt rõ ràng giữa các giai đoạn bệnh máu-lympho và giai đoạn bệnh hệ thần kinh trung ương.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán xác định bệnh trypanosoma Châu Phi đòi hỏi phải phát hiện ra ký sinh trùng. Nếu có một đám săng thì phải vắt nước ra và soi trực tiếp trên kính hiển vi sáng tìm trypanosoma di động mạnh. Nước vắt cũng phải cố định và nhuộm Giemsa. Chất lấy ra bằng kim hút từ các hạch lympho giai đoạn sớm của tiến trình bệnh cũng phải đem soi như vậy. Xét nghiệm các chế phẩm ướt và các tấm phim hoặc dày hoặc mỏng các mẫu máu lấy cả loạt cũng đều có ích. Nếu các phương pháp này cũng không tìm ra ký sinh trùng thì cần thử nghiệm bằng áo đệm từ 10 đến 15 ml máu chống đông hoặc bằng viên lấy bằng cách li tâm dịch pha loãng từ 25 đến 50 ml máu đi qua cột cellulose-DEAE. Trypanosoma cũng có thể thấy ở chất hút ra từ tủy xương và chất hút có thể được ủ vào môi trường nuôi cấy lỏng như có thể là máu, áo đệm, chất hút hạch lympho, và dịch não tủy. Cuối cùng có thể phát hiện nhiễm T.b.rhodesiense bằng

https://tieulun.hopto.org

cách cấy các mẫu nói trên vào chuột nhắt hoặc chuột cống gây ra nhiễm ký sinh trùng huyết hiển nhiên sau một hoặc hai tuần lễ. Đây là một phương pháp rất nhạy để phát hiện T.b. rhodesiense, song tiếc thay do tính đặc hiệu của túc chủ mà T.b.gambiense không thể phát hiện được bằng kỹ thuật này.

Xét nghiệm nước não tủy là đáng tin cậy đối với mọi người bệnh nghi ngờ có trypanosoma Châu Phi. Đếm tế bào trong dịch não tủy thấy tăng là bất thường đầu tiên được phát hiện, và áp lực mở đầu tăng lên cũng như tổng mức protein và IgM tăng lên sau đó. Cặn li tâm nước não tủy có thể tìm thấy trypanosoma. Bất kỳ một bất thường nào của nước não tủy một bệnh nhân có thấy trypanosoma trong các mẫu lấy từ các điểm khác đều phải xem xét như đặc trưng bệnh liên quan đến hệ thần kinh trung ương và do đó phải điều trị đặc hiệu cho bệnh hệ thần kinh trung ương. Hiện có nhiều xét nghiệm huyết thanh học để giúp chẩn đoán bệnh trypanosoma Châu Phi nhưng độ nhạy khác nhau và tính đặc hiệu của chúng cho thấy rằng các quyết định điều trị phải dựa trên việc chứng minh thấy ký sinh trùng. các test đó có giá trị trong việc theo dõi dịch tễ học.

ĐIỀU TRỊ. Các thuốc vẫn được dùng để điều trị các trypanosoma Châu Phi là suramin, pentamidim và các chất asenic hữu cơ. Mới đây thêm vào danh mục đó lại có eflornithin (difluoromethyl ornithin) đã được Sở Quản lý Lương thực và Thuốc men Hòa Kỳ (FDA) chấp nhận từ tháng Mười một năm 1990 để điều trị bệnh trypanosoma Tây Phi Châu. Tại nước Mỹ thuốc này có thể tìm được ở CDC. Việc trị bệnh trypanosoma Châu Phi phải được cá thể hóa trên cơ sở nhiễm con ký sinh trùng nào (T.b.gambiense hay T.b.shodesiense), có hay không có bệnh hệ thần kinh trung ương, các phản ứng xấu và sự kháng thuốc nếu có. Chọn lựa thuốc để điều trị bệnh trypanosoma Châu Phi được tóm tắt như sau.

Giai đoạn I (dịch não tủy bình thường) bệnh trypanosoma Tây Phi (T.b.gambiense) nên điều trị hoặc bằng suramin hoặc bằng eflornithin. Có thể dùng pentamidin để thay thế. Giai đoạn II bệnh trypanosoma Tây Phi (dịch não tủy bất bình thường thì phải điều trị bằng eflornithin).

Giai đoạn I của bệnh trypanosoma Đông Phi (T.b.rhodesiense) cần điều trị bằng suranin và có thể dùng pentamidin làm thuốc thay thế. Vì suramin và pentamidin không vào được hệ thần kinh trung ương nhiều và eflornithin thì hiệu lực chống T.b.rhodesiense biến thiên, giai đoạn II của bệnh trypanosoma Đông Phi cần được điều trị bằng melarsoprol và bệnh nhân không dung nạp thuốc này thì phải điều trị bằng tryparsamid cộng với suramin. Suramin rất có hiệu lực chống lại bệnh giai đoạn I song nó có thể gây ra các tác dụng nghịch ý nghiêm trọng và phải dùng thuốc dưới sự giám sát nghiêm ngặt của thày thuốc. Phải làm test tĩnh mạch 100 đến 200 mg để phát hiện sự qúa mẫn cảm. Liều dùng cho người lớn là 1g tiêm tĩnh mạch mỗi ngày thứ 1, 3, 7, 14 và 21. Chế độ cho trẻ em là 20mg/kg thể trọng (liều tối đa là 1g) tiêm tĩnh mạch các ngày 1,3,7,14 và 21. Nhỏ giọt tĩnh mạch chậm thuốc dung dịch 10% trong nước mới pha. Khoảng 1 trong 20.000 bệnh nhân có phản ứng với thuốc ngay, mạnh và có thể tử vong, phản ứng bao gồm buồn nôn, nôn mửa, choáng và động kinh. Các phản ứng không mạnh bằng là sốt, sợ ánh sáng, ngứa, đau khớp và ban da phản ứng xấu của suramin thường gặp và quan trọng nhất là tổn thương thận. Trong thời gian điều trị hay xuất hiện niệu protein tạm thời. Trước mỗi liều thuốc cần phải phân tích nước tiểu, và phải ngừng thuốc nếu lượng protein trong nước tiểu tăng hoặc trong cặn có hồng cầu và nhiều chất thải. Bệnh nhân thiểu năng thận không nên dùng suramin.

Eflornithin rất có công hiệu để điều trị cả hai giai đoạn trypanosoma Tây Phi. Trong các thử nghiệm mà cơ quan FDA dựa vào để xét duyệt, thuốc này đã chữa khỏi hơn 90 phần trăm 600 bệnh nhân giai đoạn II. Phác đồ điều trị khuyến nghị tiêm tĩnh mạch 400 mg/kg hàng ngày chia làm 4 lần trong 2 tuần lễ. Tiếp theo đó là cho uống 300 mg/kg mỗi ngày trong 3 đến 4 tuần lễ. Tác dụng nghịch ý bao gồm tiêu chảy, thiếu máu, giảm tiểu cầu, động kinh và mất sức nghe. Chưa xác định được công hiệu của eflornithin trên T.b. rhodesiense. Điều trị liều cao và kéo dài là bất lợi gây khó khăn cho việc sử dụng rộng rãi eflornithin.

Pentamidin isoethionat là thuốc thay thế cho bệnh nhân bệnh trypanosoma Châu Phi giai đoạn I song cần lưu ý rằng một số trường hợp nhiễm T.b.

https://tieulun.hopto.org

rhodesiense không chịu thuốc này. Liều dùng cho cả người lớn và trẻ em đều là 4 mg/kg mỗi ngày tiêm bắp thịt hay tĩnh mạch trong 10 ngày. Các phản ứng xấu trực tiếp hay xảy ra là buồn nôn, nôn mửa, mạch tim nhanh và hạ huyết áp. Các phản ứng này thường là tạm thời và không cần ngừng liệu pháp. Các phản ứng xấu khác bao gồm độc tính đối với thận, các nghiệm pháp chức năng gan bất thường, giảm bạch cầu trung tính, ban, hạ đường huyết và áp xe vô khuẩn.

Để điều trị bệnh trypanosoma Đông Phi có liên quan đến hệ thần kinh trung ương thì melarsoprol arsenic là thuốc được chọn. Melarsoprol điều trị được cả hai giai đoạn của bệnh và do đó cũng được chỉ định để điều trị các bệnh nhân giai đoạn I mà suramin và hoặc pentamidin thất bại hoặc không được dung nạp. Tuy nhiên không bao giờ nên chọn trước hết malarsoprol để điều trị bệnh giai đoạn I bởi vì độc tính của thuốc này tương đối cao. Đối với người lớn, phải cho thuốc ba liệu trình mỗi liệu trình 3 ngày. Liều dùng tiêm tĩnh mạch là 2 đến 3,6 mg/kg mỗi ngày chia làm ba lần trong 3 ngày, sau đó 1 tuần lễ dùng 3,6 mg/kg mỗi ngày cũng chia làm ba lần và trong ba ngày. Liệu trình sau lại được lặp lại 10 đến 21 hôm sau đó. Các bệnh nhân yếu thì cho dùng liệu pháp suramin từ 2 đến 4 ngày trước khi bắt đầu dùng melarsoprol và nên dùng một liều khởi đầu 18 mg thuốc này sau đó được tăng dần dần tới liều chuẩn. Đối với trẻ em thì phải dùng tổng cộng 18 đến 25 mg/kg trên một tháng. Liều khởi đầu là 0,36 mg/kg tiêm tĩnh mạch sẽ phải tăng dần tới tối đa 3,6 mg/kg cách quãng 1 đến 5 ngày trong tổng số 9 đến 10 liều.

Melarsopsol rất độc nên dùng phải rất cẩn thận. Trong một số loạt, tỉ lệ mắc các bệnh não do phản ứng đã được báo cáo lên tới 18 phần trăm. Các biểu hiện trên lâm sàng của các bệnh não do phản ứng bao gồm sốt, đau đầu, rung, nói năng khó, động kinh, thậm chí hôn mê và chết. Phải ngừng melarsoprol ngay khi thấy dấu hiệu đầu tiên của bệnh não song có thể bắt đầu lại một cách cẩn thận với những liều nhỏ mấy hôm sau khi hết các dấu hiệu. Tràn thuốc sẽ gây ra các phản ứng mạnh tại chỗ, và nôn mửa, đau bụng, độc tính đối với thận, tổn thương cơ tim có thể xảy ra.

Việc điều trị cho bệnh nhân bệnh Đông Phi giai đoạn II mà không dung nạp melarsoprol vẫn còn là vấn đề tranh luận. Một cách tiếp cận có thể là phối hợp tryparsamid arsenic và suramin song công hiệu của nó còn hạn chế vì suramin không thâm nhập được vào hệ thần kinh trung ương và tryparsamid thì rất kém tác dụng chống T.b. rhodesiense so với kháng T.b.gambiense. Liều tryparsamid là 30 mg/kg thể trọng (tối đa 2g) tiêm tĩnh mạch một lần duy nhất cứ 5 ngày một lần với tổng số 12 liều và liều suramin là 10 mg/kg cứ 5 ngày một lần cũng với tổng số 12 mũi tiêm. Tryarsamid có thể gây ra bệnh não, sốt, nôn mửa, đau bụng, phát ban, ù tai, và nhiều triệu chứng về mắt. Để thay thế, có thể dùng eflornithin như đã nói ở trên đối với những bệnh nhân không dung nạp melarsoprol, song như đã thấy, công hiệu của thuốc này chống T.b. rhodesiense rất biến động.

DỰ PHÒNG. Các bệnh trypanosom là những vấn đề dịch súc vật và vấn đề y tế công cộng phức hợp ở Châu Phi. Tại một số miền đã có những tiến bộ đáng kể thông qua các chương trình phòng chống nhằm vào việc tiêu diệt các vectơ truyền bệnh và điều trị bằng thuốc cho những người nhiễm bệnh, song không có được sự nhất trí về phương pháp tiếp cận tốt nhất để giải quyết toàn diện vấn đề. Các cá nhân có thể giảm bớt nguy cơ mắc bệnh do trypanosoma bằng cách tránh các miền được biết là nơi côn trùng lây nhiễm ẩn náu, bằng cách mặc quần áo bảo vệ và bằng cách dùng thuốc trừ côn trùng. Không khuyến ngại sử dụng hóa học dự phòng và chưa có vaccin để phòng ngừa sự lan truyền ký sinh trùng.

104.NHIỄM TOXOPLASMA VÀ BỆNH DO TOXOPLASMA

ĐỊNH NGHĨA. Bệnh do toxoplasma là nhiễm phải ký sinh trùng Toxoplasmagondii bắt buộc ký sinh trong tế bào. Nhiễm Toxoplasma liên quan đến sự hiện hữu con ký sinh trùng ở người bị nhiễm. Nhiễm Toxoplasma cấp tính sau khi đẻ thường không thấy triệu chứng. Tình trạng này phải phân biệt với nhiễm Toxoplasma mạn tính thể hiện sự tồn tại lâu dài của các ổ kén trong mô chứa ký sinh trùng có ở những

https://tieulun.hopto.org

người mà trên lâm sàng không thấy triệu chứng. Cả bệnh toxoplasma cấp tính và mạn tính đều là những tình trạng mà trong đó các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng phát sinh ra (như viêm não, viêm cơ tim, viêm phổi) đều là do ký sinh trùng này. Bệnh toxoplasma cấp tính ở những túc chủ có khả năng miễn dịch thường tự hạn chế được, không kéo dài, và dẫn tới kết qủa là bệnh toxoplasma mạn tính. Tình trạng này nói chung không có triệu chứng song có thể gây ra tái phát các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng nếu sự đáp ứng miễn dịch bị tổn hại. Bệnh toxoplasma bẩm sinh là bệnh nhiễm ký sinh trùng ở trẻ mới sinh do ký sinh trùng chuyển qua rau thai từ người mẹ nhiễm bệnh sang phôi. Lúc sinh ra thì những đứa trẻ này không có triệu chứng nhưng sau đó thể hiện hàng loạt dấu hiệu và triệu chứng gồm viêm màng mạch võng mạc, lác, động kinh và trì trệ tâm lý vận động.

NGUYÊN NHÂN BỆNH. T.gondii là một coccidi nội tế bào nhiễm cả vào loài chim và loài có vú. Có hai hình thái khác biệt trong chu kỳ sống của T.gondii, chu kỳ ở mèo và chu kỳ không ở mèo. Thể không ở mèo, tachyzoit vô tính của ký sinh trùng này gặp ở các túc chủ trung gian như người, chuột nhắt, cừu và lợn. T.gondii có thể sinh trưởng trong mọi tế bào động vật có vú trừ tế bào hồng cầu, chúng cũng xâm nhập vào nhưng không phân chia trong đó. Trong trường hợp nhiễm ký sinh trùng cấp tính, có thể tìm thấy ký sinh trùng trong nhiều cơ quan của cơ thể. Một khi ký sinh trùng gắn vào và chui một cách chủ động vào tế bào túc chủ thì nó tạo ra một không bào mang ký sinh trùng và bắt đầu phân chia bằng endodyogen, một qúa trình tương tự như qúa trình tách đôi. Thời gian phân chia thông thường là từ 6 đến 8 giờ đối với các chủng độc hơn. Khi số lượng các ký sinh trùng trong tế bào nhiễm bệnh tiến đến gần khối lượng tới hạn (thông thường 64 đến 128 trong trường nuôi cấy), tế bào vỡ ra, giải phóng các tachyzoit nhiễm vào các tế bào lân cận. Bằng cách đó một cơ quan nhiễm ký sinh trùng sớm thể hiện bằng chứng về một qúa trình bệnh lý tế bào. Đa số các tachyzoit đều bị loại bỏ bằng con đường đáp ứng miễn dịch thể dịch hoặc miễn dịch qua trung gian tế bào. Các ổ kén trong mô chứa nhiều bradyzoit phát sinh 7 đến 10 ngày sau khi nhiễm tachyzoit toàn thân. Các ổ kén trong mô đó thấy trong một loạt các cơ quan khác nhau của túc chủ song chủ yếu là trong hệ thần kinh trung ương (CNS) và trong cơ bắp, ở đây chúng có thể tồn tại tới suốt đời sống của túc chủ. Khi ăn phải các ổ kén (ví dụ người ta ăn phải thức ăn nấu chưa chín), màng kén nhanh chóng bị tiêu đi khi tiết dịch dạ dày pH acid. Trong các túc chủ không phải là mèo, các bradyzoit bị ăn vào sẽ đi vào biểu mô ruột non và nhanh chóng chuyển thành các tachyzoit phân chia nhanh. Sau sự nhiễm tachyzoit toàn thân cấp tính đó là sự hình thành các ổ kén trong mô chứa các bradyzoit nhân gập đôi chậm. Sự triển khai giai đoạn mạn tính này hoàn thành chu kỳ không phải ở mèo. Sự nhiễm bệnh chủ động ở các túc chủ có tổn thương miễn dịch rất có thể là do tự giải phóng các ký sinh trùng nằm trong ổ kén nhanh chóng chuyển hóa thành các tachyzoit trong hệ thần kinh trung ương.

Chu kỳ sống chính của ký sinh trùng là trong mèo (túc chủ xác định) và trong con mồi của nó. Chu kỳ sống hữu tính của ký sinh trùng được xác định bằng việc tạo ra các noãn bào trong túc chủ mèo. Chu kỳ biểu mô ruột đó bắt đầu bằng ăn phải các ổ kén bradyzoit trong mô và lên tới cực điểm sau vài giai đoạn trung gian trong việc sản xuất các vi giao tử và đại giao tử. Các vi giao tử thì có roi, cho phep con ký sinh trùng tìm đại giao tử. Sự hòa tan giao tử sản sinh ra hợp tử, tự bao bọc trong một thành cứng và được bài tiết theo phân như một noãn bào không có nang bọc. Sau 2 đến 3 ngày tiếp xúc với không khí có nhiệt độ môi trường các noãn bào không được nhiễm sẽ hình thành bào tử để tạo ra tám con cái thoa trùng. Các noãn bào đã hình thành bào tử có thể bị một vật chủ trung gian ăn phải chẳng hạn như một phụ nữ có thai đem đổ một hộp rác của mèo, một con lợn ủi sân chăn nuôi, hoặc có khi một con chuột nhắt. Một khi bị ăn và thoát khỏi noãn bào thì các thoa trùng được giải phóng sẽ nhiễm vào biểu mô ruột của các túc chủ không phải mèo, nhanh chóng phát triển tạo ra các tachyzoit vô tính và cuối cùng là bradyzoit.

DỊCH TỄ HỌC. Vì khả năng của nó nhiễm được vào một tế bào có nhân của túc chủ, T.gondii có thể nhiễm cho một loạt nhiều động vật có vú và chim. *Tổng suất* huyết thanh phụ thuộc vào khu vực và tuổi tác của dân cư. Nói chung ở khí hậu nóng và khô hạn thì tổng suất nhiễm bệnh thấp. Ở Hòa

https://tieulun.hopto.org

Kỳ và đa phần các nước Châu Âu, *tổng suất đáo* huyết thanh tăng lên theo tuổi tác và sự tiếp xúc. Chẳng hạn tại Hoa Kỳ 5 đến 30 phần trăm những người từ 10 đến 19 tuổi và 10 đến 67 phần trăm những người trên tuổi 50 đều có các bằng chứng huyết thanh học là đã có tiếp xúc trước. Mỗi năm *tổng suất huyết thanh* tăng lên xấp xỉ 1 phần trăm. Ở Trung Mỹ, Pháp, Thổ Nhĩ Kỳ và Brazil, *tổng suất* huyết thanh cao hơn nhiều đạt tới 90 phần trăm ở người lớn tới tuổi 40.

TRUYỀN QUA MIỆNG. Vẫn chưa biết chắc đâu là nguồn chính truyền nhiễm Toxoplasma cho người. Sự truyền nhiễm mắc phải chủ yếu qua đường miệng và có thể xảy ra khi ăn phải hoặc các noãn bào bào tử hóa từ trong đất hoặc các bradizoit từ thức ăn nấu chưa chín. Trong sự nhiễm ký sinh trùng cấp tính ở mèo, một con mèo có thể tiết ra tới 100 triệu ký sinh trùng mỗi ngày. Khoảng 1 phần trăm quần thể mèo có chứa noãn bào trong phân. Các noãn bào chứa thoa trùng rất ổn định như vậy rất hay gây nhiễm và có thể còn sống nhiều năm trong đất. Những người bị nhiễm trong những đợt còn ghi chép lại được đầy đủ về bùng nổ nhiễm bệnh lan truyền do noãn bào thì đều thấy có các kháng thể đặc hiệu giai đoạn đối với noãn bào/thoa trùng.

Trẻ em và người lớn cũng có thể bị nhiễm ký sinh trùng từ các ổ kén chứa bradyzoit. Đối với sự nhiễm cho người thì tất cả yêu cầu phải ăn phải một ổ kén. Trong các nước đã phát triển thì thức ăn chưa chế biến tốt hoặc ướp lạnh chưa đủ là nguồn nhiễm rất quan trọng. Ở nước Mỹ, 10 đến 20 phần trăm thịt cừu và 25 đến 35 phần trăm thịt lợn thấy có kén chứa bradyzoit. Trong thịt bò thì tỉ lệ mắc ít hơn nhiều và có thể bằng 1 phần trăm. Trực tiếp ăn phải các ổ kén bradyzoit trong các loại thịt kể trên có thể nhiễm ký sinh trùng cấp tính. Việc mới đây tìm ra các kháng nguyên bradyzoit đặc hiệu giai đoạn có thể cho phép xác định tốt hơn nguồn lây lan bệnh qua đường miệng.

Ngoài sự lây lan qua đường miệng còn có một tỉ lệ thấp lây lan ký sinh trùng trực tiếp do các sản phẩm máu và cơ quan khi cấy ghép. Ký sinh trùng còn sống có thể được nuôi cấy từ máu ướp lạnh và làm đông và có thể là một nguồn nhiễm ký sinh trùng cho người được truyền máu. Người ta cũng đã báo cáo thấy nhiễm T.gondii ở những người được ghép thận và tim, những người này trước khi ghép chưa bị nhiễm ký sinh trùng.

TRUYỀN QUA RAU THAI. T.gondii có thể truyền nhiễm cho phôi nếu người mẹ nhiễm ký sinh trùng nguyên phát trong thời kỳ thai nghén. Khoảng một phần ba phụ nữ nhiễm ký sinh trùng trong thời kỳ mang thai sẽ truyền ký sinh trùng cho phôi. Có thể xác định hậu qủa trên phôi của nhiều yếu tố khác nhau, tuổi có thai lúc nhiễm ký sinh trùng là yếu tố tác động nhiều nhất. Có ít dẫn liệu để hậu thuẫn cho vai trò nhiễm ký sinh trùng ở mẹ tái phát như là một nguồn bệnh bẩm sinh. Như vậy những người phụ nữ có huyết thanh dương tính trước khi thai nghén thường được bảo vệ chống nhiễm ký sinh trùng cấp tính và không sinh con bị nhiễm ký sinh trùng bẩm sinh.

Có thể sử dụng những điểm hướng dẫn chung sau đây để lượng giá sự nhiễm bệnh bẩm sinh. Chủ yếu không có nguy cơ nếu người mẹ bị nhiễm ký sinh trùng ít ra 6 tháng trước khi thụ thai. Nếu nhiễm ký sinh trùng ít hơn 6 tháng trước khi thụ thai thì sự tương tự với tình trạng nhiễm qua nhau thai tăng lên vì khoảng cách giữa nhiễm ký sinh trùng và sự thụ thai giảm đi. Phần lớn phụ nữ nhiễm ký sinh trùng trong thời kỳ thai nghén sẽ sinh ra những đứa trẻ bình thường, không bị nhiễm. Khoảng một phần ba phụ nữ nhiễm ký sinh trùng trong thời gian có thai sẽ truyền bệnh cho con. Nếu nhiễm ký sinh trùng ở ba tháng đầu thì tỉ lệ nhiễm qua nhau thai là thấp nhất (khoảng 15 phần trăm), song bệnh ở đứa sơ sinh lại nặng nhất. Nếu nhiễm ký sinh trùng trong ba tháng cuối cùng thì tỉ lệ nhiễm ký sinh trùng qua nhau thai là lớn nhất (6,5 phần trăm), song đứa trẻ thường không có triệu chứng lúc sinh ra. Tuy nhiên, chứng cớ mới đây cho ta nghĩ rằng những đứa trẻ đó đã nhiễm ký sinh trùng và bình thường lúc sinh ra cũng có thể có tỉ lệ cao về giảm khả năng học hành và mang các di chứng thần kinh mạn tính nhiều hơn các trẻ em không nhiễm ký sinh trùng. Chỉ có một số nhỏ phụ nữ (20 phần trăm) nhiễm ký sinh trùng T.gondii thể hiện các dấu hiệu lâm sàng nhiễm bệnh.Việc chẩn đoán luôn luôn được đánh giá trước tiên khi các nghiệm pháp huyết thanh học thường qui phải làm sau khi có thai bộc lộ chứng cớ về kháng thể đặc hiệu.

https://tieulun.hopto.org

SINH BỆNH HỌC. Túc chủ ăn phải các ổ kén mô chứa bradyzoit hoặc noãn bào chứa thoa trùng rồi thì ký sinh trùng được giải phóng ra từ ổ kén nhờ một qúa trình tiêu hóa. Các bradyzoit kháng lại được với tác dụng của pepsin và nhanh chóng tràn ngập và sinh sôi trong đường dạ dày ruột của túc chủ. Trong các tế bào ruột ký sinh trùng biến đổi hình thái sinh ra tachyzoit. Ở chuột nhắt, các tachyzoit này có thể khởi phát tiết miễn dịch ở túc chủ, chứng có là tăng nồng độ IgA đặc hiệu ký sinh trùng. Các ký sinh trùng vô tính này sau đó làm vỡ các tế bào túc chủ bị tràn ngập và gieo rắc vào nhiều cơ quan, nhất là mô lympho, bộ cơ xương, cơ tim, võng mạc, nhau thai và hay gặp nhất là vào hệ thần kinh trung ương. Trong các cơ quan này, ký sinh trùng nhiễm vào tế bào chủ, nhân gấp đôi bằng cách endodyogeny, phá vỡ tế bào và tiếp tục tràn ngập các tế bào bên canh. Như thế hiện tượng nhiễm ký sinh trùng thể hiện ra bằng cái chết của tế bào, đám hoại tử tập trung có đáp ứng viêm cấp tính bao quanh. Trong túc chủ có miễn dịch bình thường thì cả đáp ứng miễn dịch thể dịch và đáp ứng miễn dịch tế bào đều có tầm quan trọng để kiểm soát sự nhiễm bệnh. Các tachyzoit bị phá hủy bởi nhiều cơ chế miễn dịch bao gồm sự khởi phát kháng thể diệt ký sinh trùng, sự hoạt hóa đại thực bào, sự sản xuất interferon-γ (IFN-γ) và kích thích các tế bào T gây độc tế bào (CTLs) của typ hình CD_8+phenotyp. Các CTLs đặc hiệu kháng nguyên đó có thể diệt cả các ký sinh trùng ngoài tế bào lẫn các tế bào đích nhiễm ký sinh trùng. Một khi các tachyzoit được thanh thải khỏi các túc chủ nhiễm cấp tính thì các ổ kén ở mô chứa các bradyzoit bắt đầu xuất hiện thường trong hệ thần kinh trung ương và võng mạc. Một số các yếu tố miễn dịch bao gồm các múc kháng thể hư hại trong hệ thần kinh trung ương, IFN-γ và tế bào CD_4+ và CD_8-tế bào T liên quan đến điều biến sự tồn tại dai dẳng của hiện tượng nhiễm ký sinh trùng trong túc chủ bình thường. Trong túc chủ phôi hoặc túc chủ có tổn thương miễn dịch thiếu các yếu tố miễn dịch cần thiết để kiểm soát sự lan tràn tachyzoit. Tình trạng miễn dịch hư hại này làm tăng tiến triển sự hủy hoại tập trung gây ra tổn thương cơ quan (như viêm não hoại thư, viêm phổi và viêm cơ tim).

Thường thấy sự tồn tại dai dẳng hiện tượng nhiễm ký sinh trùng trong túc chủ do các ổ kén chứa bradyzoit. Hiện tượng nhiễm suốt đời đó thường duy trì ở mức độ dưới lâm sàng. Mặc dầu các bradyzoit ở trong giai đoạn chuyển hóa chậm nhưng sự thoái hóa và vỡ ổ kén xảy ra trong hệ thần kinh trung ương. Qúa trình thoái hóa này, có phát sinh các ổ kén mới chứa bradyzoit có lẽ chính là nguồn gốc duy trì độ kháng thể trong túc chủ bình thường. Sự thoái hóa các ổ kén đó có thể là nguồn gốc tái nhiễm bột phát ở những cá thể tổn thương miễn dịch.

GIẢI PHẪU BỆNH. Cái chết của các tế bào và sự hoại thư các ổ do tachyzoit nhân sao lên sẽ khởi phát một đáp ứng viêm đơn nhân dày đặc ở mọi typ mô hay tế bào bị nhiễm. Ít khi thấy được các tachyzoit bằng cách nhuộm bệnh lý mô học thông thường các tổn thương viêm. Tuy nhiên việc nhuộm huỳnh quang miễn dịch với các kháng thể đặc hiệu kháng nguyên có thể dương tính đối với ký sinh trùng hoặc phát hiện có nhiễm kháng nguyên trong máu. Ngược lại với qúa trình viêm này do các tachyzoit gây ra, các ổ kén chứa bradyzoit ức chế sự thể hiện viêm chỉ trong giai đoạn mới phát, có lẽ để đáp ứng với sự hiện hữu các kháng nguyên tachyzoit. Một khi ổ kén già chín thì qúa trình viêm không được phát hiện nữa và ổ kén nằm yên về mặt miễn dịch học trong khuôn não cho đến lúc vỡ ra.

Các hạch lympho. Trong trường hợp nhiễm ký sinh trùng cấp tính, sinh thiết nút sẽ cho thấy những phát hiện đặc trưng, bao gồm tăng sinh buồng trứng và các đám đại thức bào mô không đều đặn với bào tương ưa eosin. Trong các mẫu này hiếm thấy các u hạt. Tuy thường không thấy các tachyzoit song sự hiện hữu của chúng có thể đánh giá được hoặc do ngâm ủ mô nhiễm vào chuột nhắt sinh ra bệnh hoặc do phản ứng chuỗi men polymeraza (PCR - polymerase chain reaction). Sự phóng đại PCR của các mảnh ADN thể hiện hoặc các kháng nguyên p30 (SAG-1) hoặc p22 (SAG-2) tỏ ra là một thử nghiệm nhạy và hiệu qủa để xác định sự nhiễm tachyzoit ký sinh trùng vào mô nút lympho.

Mắt. Ở mắt, sự thâm nhiễm các tế bào đơn, tế bào lympho và tế bào huyết tương có thể sinh ra các tổn thương đơn ổ hay đa ổ. Có thể thấy tổn thương u hạt và viêm màng mạch võng mạc ở hậu phòng tiếp sau hiện tượng viêm võng mạc hoại tử cấp tính. Các biến chứng khác về mắt khi nhiễm ký sinh trùng gồm có viêm vòng đồng tử, đục nhân mắt và glôcôm.

https://tieulun.hopto.org

Hệ thần kinh trung ương. Khi nhiễm cho hệ thần kinh trung ương thì có thể thấy cả viêm não-màng não có ổ hay lan tỏa, có hoại thư và các nút tế vi bào thần kinh đệm rõ ràng. Viêm não hoại tử ở các bệnh nhân không bị AIDS được đặc trưng bởi các tổn thương nhỏ, lan tỏa với vòng viền quanh mạch ở các miền lân cận. Trong số người bị AIDS có thể thấy các bạch cầu nhân đa hình thái cùng với các tế bào đơn, tế bào lympho và tế bào tương huyết. Các ổ chứa có bradyzoit thường thấy lây nhiễm với bờ mô hoại tử. Trên mô hình chuột nhắt, ADN của ký sinh trùng được phát hiện bằng phóng đại PCR kết hợp với tái hoạt hóa bệnh toxoplasma hệ thần kinh trung ương.

Phổi. Trong số các bệnh nhân AIDS bị chết vì bệnh toxoplasma, 40 đến 70 phần trăm liên quan đến tim và phổi. Có thể xuất hiện viêm phổi kẽ ở trẻ sơ sinh và bệnh nhân tổn thương miễn dịch, thấy vách phế nang dày lên và phù bị thâm nhiễm tế bào đơn nhân và tế bào tương huyết. Hiện tượng viêm này có thể bành trướng sang các vách nội biểu mô. Thấy các ổ kén chứa tachyzoit và bradyzoit trong màng phế nang. Viêm phế quản-phổi bội nhiễm có thể xảy ra do các vi khuẩn khác.

Tim. Các ổ kén và các đám tập kết ký sinh trùng trong mô cơ tim có thể thấy ở bệnh nhân AIDS đã chết vì toxoplasma. Hoại tử ổ có các tế bào viêm bao quanh kết hợp với hoại tử hyalin và các tế bào cơ tim vỡ nát. Ít xảy ra nhưng cũng đã có viêm quanh tim ở một số bệnh nhân do toxoplasma.

Các biến đổi bệnh lý trong khi nhiễm ký sinh trùng rải rác thì giống như đã mô tả đối với các nút lympho, mắt và hệ thần kinh trung ương. Ở các bệnh nhân AIDS, hệ lụy về cơ xương, tụy, dạ dày và thận gồm có hoại tử, tràn ngập các tế bào viêm và hiếm khi thấy tachyzoit bằng cách nhuộm thông thường. Các tổn thương hoại tử rộng có thể hủy hoại trực tiếp các mô. Hơn nữa, các tác dụng thứ phát do nhiễm ký sinh trùng cấp tính ở các cơ quan đó kể cả viêm tụy, viêm cơ và viêm cầu thận đã được nói đến.

ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA TÚC CHỦ. Nhiễm toxoplasma cấp tính gây ra một loạt các đáp ứng miễn dịch bảo vệ ở túc chủ bình thường. Toxoplasma đi vào túc chủ tại niêm mạc ruột và gây ra sự sản xuất kháng thể IgA. Isotyp này bao gồm hơn 80 phần trăm toàn bộ kháng thể ở niêm mạc đã được chứng minh là một chất điều hòa quan trọng tiềm tàng sự bảo vệ và chỉ dẫn nhiễm ký sinh trùng. Độ chuẩn của kháng thể IgA huyết thanh hướng tới p30 (SAG-1) đã được chứng tỏ là một chất chỉ thị huyết thanh người có ích cho biết bệnh toxoplasma cấp tính và bẩm sinh. Sữa mẹ nhiễm ký sinh trùng cấp tính có độ chuẩn cao kháng thể IgA kháng T.gondii và có thể kìm hãm sự nhiễm ký sinh trùng ở tế bào ruột in vitro. Kháng nguyên ký sinh trùng nội trội được biết qua IgA sữa là p30. Ở chuột nhắt, IgA ở ruột hướng tới ký sinh trùng tiết ra nhiều và liên quan đến sự khởi phát tế bào T niêm mạc.

Nếu con ký sinh trùng có thể tránh thoát được đáp ứng của niêm mạc túc chủ thì cả miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào đều được kích thích. T.gondii nhanh chóng khởi phát phát sinh các nồng độ đủ phát hiện được của cả các kháng thể IgM và IgG trong huyết thanh.Bệnh gamma đơn clon của các IgG có thể thấy ở trẻ em nhiễm ký sinh trùng bẩm sinh. Nồng độ IgM có thể tăng ở trẻ sơ sinh nhiễm ký sinh trùng bẩm sinh. Các kháng thể IgG đa clon được kích thích tạo ra do nhiễm ký sinh trùng thì đều có tính diệt ký sinh trùng in vitro khi có mặt bổ thể huyết thanh và là cơ sở cho nghiệm pháp màu Sabin - Feldman. Tuy nhiên trong khi nhiễm ký sinh trùng cho túc chủ thì miễn dịch qua trung gian tế bào là đáp ứng bảo vệ chủ yếu do ký sinh trùng tạo ra. Đại thực bào được hoạt hóa tiếp theo sau sự thực bào ký sinh trùng kháng thể - opsonin hóa. Sự hoạt hóa này có thể dẫn tới cái chết của con ký sinh trùng do qúa trình phụ thuộc oxy hoặc không phụ thuộc oxy. Ngoài ra, các tế bào T đều được hoạt hóa bởi nhiều loại kháng nguyên ký sinh trùng. Các kháng nguyên này có thể liên quan tới màng hoặc tới nguyên sinh chất. Các đáp ứng của tế bào T CD_4+ và CD_8+ có tính chất đặc hiệu kháng nguyên và tiếp tục kích thích sự sản xuất hàng loạt lymphokin quan trọng mở rộng phạm vi tế bào T và tế bào diệt sinh tự nhiên. Việc nghiên cứu trên chuột nhắt cho thấy *INF γ* là một yếu tố quan trọng gợi ra sự bảo vệ bằng miễn dịch cho túc chủ chống lại sự nhiễm ký sinh trùng Toxoplasma. Kháng thể với phân tử đó chuyển đảo một sự nhiễm ký sinh vô độc thành ra có hại gây chết. Các tế bào T ức

https://tieulun.hopto.org

chế của T_{H1} (IFN-γ) và T_{H2} (interleukin 4) đã được tìm ra trong khi nhiễm ký sinh chuột. Vai trò của tế bào CD_8+ dường như có tính chất quyết định đối với tính miễn dịch của túc chủ trong bệnh toxoplasma thực nghiệm. Ở người sự hư biến kéo dài của tiểu quần thể tế bào T liên quan đến sự nhiễm ký sinh trùng T.gondii. Cả các bệnh nhân không triệu chứng lẫn bệnh nhân nhiễm ký sinh trùng hoạt động đều có thể thể hiện sự giảm tỉ lệ tế bào lympho giúp đỡ so với ức chế. Sự thay đổi này có thể tương quan với hội chứng bệnh song không nhất thiết tương quan với hậu qủa bệnh. Một số dòng clon tế bào T của người cả typ hình CD_4+ lẫn CD_8+ mới đây đều đã được phân lập và xác định đặc trưng. Một vài dòng clon tế bào T CD_8+ người đã được chứng minh là có tính chất tiêu bào chống lại các tế bào bia nhiễm ký sinh trùng. Các dòng clon tế bào T này sản xuất ra nhiều cytokin, bao gồm INF -γ , interleukin 2 (IL-2) và yếu tố hoại thư u (tumor necrosis factor - TNF). Ở chuột nhắt IL-12 một chất điều hòa tế bào diệt tự nhiên (Natural killer - NK cells /ND) dường như là quan trọng trong trường hợp nhiễm ký sinh trùng cấp tính do làm tăng sự sản xuất IFN-γ.

Ở bệnh nhân AIDS cả các đáp ứng thể dịch và đáp ứng tế bào đối với T. gondii đều bị suy giảm. Mặc dầu sự nhiễm ký sinh trùng ở bệnh nhân AIDS có lẽ tái bột phát, song việc xác định độ chuẩn kháng thể không có ích gì trong việc tái hoạt hóa. Vì suy giảm nghiêm trọng tế bào T CD_4+ nên thường không thấy tăng độ chuẩn kháng thể trong khi qúa nhiễm ký sinh trùng. Đối với cytokin thì các tế bào T ở bệnh nhân AIDS đã tái hoạt hóa bệnh toxoplasma không tiết ra được cả INF -γ lẫn IL-2. Sự hư biến đó trong việc sản xuất ra các cytokin có tính chất quyết định này góp phần duy trì hiện tượng nhiễm ký sinh. Nhiễm toxoplasma hay xảy ra muộn trong tiến trình bệnh AIDS khi sự suy giảm cơ chế bảo vệ phụ thuộc tế bào T, nhất là tế bào T CD_8+ trở nên rõ ràng.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG. Ở người mà hệ miễn dịch còn nguyên vẹn thì nhiễm toxoplasma cấp tính thường không thấy triệu chứng và tự hạn chế. Tình trạng này thường không được biết ở 80 đến 90 phần trăm người lớn và trẻ em nhiễm ký sinh trùng mắc phải. Tính chất không triệu chứng của thứ nhiễm ký sinh trùng này làm cho việc chẩn đoán khó khăn ở những bà mẹ nhiễm bệnh trong khi có thai. Một loạt các biểu hiện lâm sàng thấy ở trẻ em bẩm sinh nhiễm ký sinh trùng bao gồm các biến chứng thần kinh nặng như não nước, não nhỏ, trì độn tinh thần và viêm màng mạch võng mạc. Nếu nhiễm ký sinh trùng nặng trước khi sinh thì suy sụp nhiều cơ quan và sau đó có thể xảy ra tử vong thai trong tử cung. Ở trẻ em và người lớn, sự nhiễm ký sinh trùng mạn tính có thể dai dẳng cả đời, ít có hậu qủa đối với túc chủ còn khả năng miễn dịch.

Bệnh toxoplasma ở người có khả năng miễn dịch. Biểu hiện thường gặp nhất của bệnh toxoplasma cấp là bệnh hạch lympho cổ. Có thể có các nút đơn hay nút đám, thường không mềm mại, thường rời rạc và độ chắc biến đổi. Cũng thường thấy bệnh hạch lympho ở các vùng dưới chẩm, trên xương đòn, háng và vách. Bệnh hạch lympho toàn thân xuất hiện trong 20 đến 30 phần trăm các bệnh nhân có triệu chứng. Giữa khoảng 20 và 40 phần trăm bệnh nhân bị bệnh hạch lympho đau đầu, khó chịu, mệt mỏi và sốt (thường $<40^{o}C$). Một con số ít hơn các cá thể có triệu chứng thì đau cơ, đau họng, đau bụng, ban rát sần, viêm màng não-não và lẫn lú. Các biến chứng hiếm liên quan đến sự nhiễm ký sinh ở túc chủ có miễn dịch bình thường gồm có viêm phổi, viêm cơ tim, bệnh não, viêm quanh tim và viêm đa cơ. Các triệu chứng liên quan đến sự nhiễm bệnh cấp thường hết đi sau vài tuần lễ, tuy nhiên bệnh hạch lympho có thể dai dẳng ít tháng. Trong trận dịch mới đây bệnh toxoplasma đã được chẩn đoán trực tiếp chỉ trong 3 trong số 25 bệnh nhân đến khám bác sĩ. Nếu bệnh toxoplasma được chẩn đoán phân biệt thì phải tiến hành các xét nghiệm thường qui và sàng lọc huyết thanh trước khi sinh thiết.

Các nghiên cứu labo thường qui thì thường không đáng lưu ý trừ tế bào lympho nhỏ, tỉ lệ trầm lắng tăng cao và tăng về danh nghĩa men transaminase gan. Việc định lượng nước não tủy ở bệnh nhân có biểu hiện rõ ràng bệnh về màng não và viêm não màng não cho thấy áp lực nội sọ tăng, tăng lympho bào đơn nhân dịch não tủy (10 đến 50 tế bào mỗi mililít) tăng nhẹ nồng độ protein và có khi tăng mức gamma globulin.

Phóng đại PCR của chuỗi đích ADN toxoplasma

https://tieulun.hopto.org

trong dịch não tủy có thể có ích. Dịch não tủy ở các cá thể nhiễm mạn tính thì bình thường.

Nhiễm ký sinh trùng ở mắt. Người ta cho rằng nhiễm T.gondii gây ra 35 phần trăm các trường hợp viêm màng mạch võng mạc ở nước Mỹ và Châu Âu. Mặc dầu người ta tin rằng phần lớn hệ lụy về mắt là do nhiễm ký sinh trùng bẩm sinh có một tỉ lệ bệnh rất thấp sau khi nhiễm ký sinh trùng. Những người bị AIDS cũng có thể viêm màng mạch võng mạc suy nhược. Có thể thấy nhiều biểu hiện về mắt bao gồm nhìn mờ, ám điểm, sợ sáng và mắt đau. Có vết mất thị trường trung tâm, rung giật nhãn cầu dẫn tới kém cố định thị trường. Hệ lụy đối với cơ ngoài mắt có thể dẫn đến rối loạn hội tụ mắt và lác. Trẻ sơ sinh nghi ngờ có nhiễm ký sinh trùng bẩm sinh thì phải khám nhãn khoa. Nếu hết viêm, thị giác được cải thiện song thường thấy từng lúc có đôm đốm mắt vì viêm màng mạch võng mạc, phá hoại dần dần mô võng mạc và dẫn tới glôcôm.

Khám nhãn khoa sẽ phát hiện các thương tổn vết vàng-trắng giống vết bông với các bờ mép xung huyết không phân biệt rõ. Do độ tuổi tổn thương các đám trắng có viền không phân biệt rõ và các vết đen trong sắc tố võng mạc ngày càng rõ hơn. Các tổn thương thường khu trú gần cực sau của võng mạc, chúng có thể đơn độc song thường hay thành đám. Các tổn thương bẩm sinh có thể ở một bên hoặc hai bên và có thể biểu hiện rõ ràng sự thoái hóa ổ ạt của màng mạch võng mạc với sự xơ hóa lan rộng. Bao quanh các miền bị ảnh hưởng đó là võng mạc và hệ mạch máu bình thường. Ở bệnh nhân AIDS các tổn thương võng mạc thường rộng, có hoại tử lan tỏa của võng mạc và thấy cả tachyzoit tự do lẫn ổ kén chứa bradyzoit.

Nhiễm ký sinh trùng ở người bị suy giảm miễn dịch. Bệnh nhân AIDS và người đang được điều trị bằng chất ức chế miễn dịch chống các rối loạn tăng sinh lympho gặp nhiều nguy cơ bị toxoplasma cấp tính hơn cả. Khuynh hướng đó có thể hoặc là do tái hoạt hóa nhiễm vi khuẩn tiềm tàng hoặc là do mắc phải ký sinh trùng từ các nguồn ngoại lai như máu hoặc các cơ quan ghép. Người ta cho rằng trong những người mắc bệnh AIDS thì hơn 95 phần trăm các trường hợp viêm não do toxoplasma là do tái nhiễm ký sinh trùng. Trong phần lớn các trường hợp đó sẽ phát bệnh viêm não khi số lượng các tế bào CD_4+ tụt xuống dưới 100 tế bào trong một milimét khối. Nếu không điều trị thì trong phần lớn những người tổn thương miễn dịch, bệnh nhanh chóng tới tử vong. Như vậy để phòng ngừa thì cần chẩn đoán và bắt đầu liệu pháp một cách đúng đắn.

Trong các bệnh nhân AIDS thì nhiễm toxoplasma là hiện tượng nhiễm cơ hội quan trọng nhất ở hệ thần kinh trung ương. Năm 1993 có khoảng từ 20.000 đến 40.000 bệnh nhân AIDS bị viêm não do toxoplasma. Mặc dầu nguồn gốc địa lý có thể liên quan đến tần suất nhiễm bệnh, chưa thấy mối tương quan với độ trầm trọng của bệnh trong các túc chủ bị tổn thương miễn dịch. Những người có bệnh AIDS mà huyết thanh dương tính với T.gondii thì rất nhiều nguy cơ viêm não. Ở nước Mỹ khoảng một phần ba trong số 15 đến 40 phần trăm bệnh nhân người lớn mắc bệnh AIDS mà nhiễm ký sinh trùng tiềm tàng thì sẽ phát bệnh viêm não toxoplasma.

Các dấu hiệu và triệu chứng toxoplasma cấp tính ở người có tổn thương miễn dịch thì chủ yếu có ở hệ thần kinh trung ương. Hơn 50 phần trăm bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng đều có dính líu ở nội não. Các phát hiện lâm sàng ở thời gian thể hiện có thể kể từ rối loạn không tập trung đến rối loạn tập trung. Các phát hiện này bao gồm bệnh não, viêm não-màng não và các tổn thương ổ ạt. Bệnh nhân có thể có tình trạng hư biến về tinh thần (75 phần trăm), sốt (10 đến 72 phần trăm), động kinh (33 phần trăm), đau đầu (56 phần trăm) và các phát hiện thần kinh khu trú (60 phần trăm), bao gồm thiểu năng vận động, liệt thần kinh sọ, rối loạn động tác, loạn tầm động tác (dysmetria), mất thị trường, mất nói. Bệnh nhân nào có chứng cớ rối loạn vỏ não lan tỏa thì đều thấy rõ ràng bệnh thần kinh do tiến triển nhiễm ký sinh trùng. Tình trạng hư biến này chẳng những chỉ do viêm não hoại thư gây ra bởi sự tràn ngập trực tiếp của ký sinh trùng mà còn do các tác dụng thứ phát bao gồm, viêm, mạch, phù và xuất huyết. Bệnh nhiễm khởi đầu có thể là từ sự khởi bệnh âm ỉ trong vài tuần lễ, đến lú lẫn vì các thiểu năng tập trung ổ bột phát bao gồm liệt nửa người, thị trường thu hẹp, đau đầu khu trú và động kinh khu trú.

Mặc dầu các thương tổn trong hệ thần kinh có thể gặp ở chỗ nào đó, các miền hay chịu hệ lụy nhiều

https://tieulun.hopto.org

hơn cả dường như là thân não, các hạch đáy, tuyến yên và chỗ nối vỏ-tủy. Hệ lụy ở thân não sẽ làm nảy sinh nhiều rối loạn thần kinh bao gồm liệt thần kinh sọ, loạn tầm và thất điều khi nhiễm ký sinh trùng các hạch đáy bệnh nhân có thể phát não nước, động tác kiểu múa giật, và múa giật, múa vờn. Vì toxoplasma thường gây viêm não, ít hệ lụy màng não và vì thế các phát hiện ở thần kinh trung ương có thể không được chú ý hoặc có thể biểu hiện tăng một ít số lượng tế bào và nồng độ protein - chú không phải glucose.

Bệnh toxoplasma não cần được phân biệt với các bệnh nhiễm cơ hội khác hoặc với các u trong hệ thần kinh người mắc bệnh AIDS. Ở đây kể đến viêm não écpét, viêm màng não cryptococci, bệnh não trắng nhiều ổ tiến dần, u lympho nguyên phát thần kinh trung ương. Liên quan đến tuyến yên có thể giảm hoạt động toàn tuyến yên và giảm natri huyết do rối loạn sự tiết vasopressin (hormon chống tiết niệu). Có thể có phức hợp AIDS - điên loạn chẳng hạn như suy giảm nhận thức mất tập trung chú ý và mất trí nhớ. Sinh thiết não các bệnh nhân đã được điều trị viêm não Toxoplasma mà lại vẫn tiếp tục có rối loạn thần kinh thì luôn luôn không tìm ra ký sinh trùng.

Mổ tử thi bệnh nhân nhiễm toxoplasma đã cho thấy nhiều hệ lụy đối với các cơ quan mà có hoặc không có bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương. Các cơ quan đó là phổi, đường dạ dày ruột, tụy, da, mắt, tim và gan. Viêm phổi toxoplasma có thể xảy ra và có thể nhầm lẫn với bệnh nhiễm Pneumocystis carinii. Hệ lụy đối với hô hấp thường có thể là khó thở, sốt và ho khan, có thể nhanh chóng tiến triển thành suy hô hấp cấp tính khạc ra máu, nhiễm acid chuyển hóa, hạ huyết áp và có khi đông máu rải rác. Các nghiên cứu giải phẫu bệnh mô học sẽ cho thấy hoại tử và thâm nhiễm hỗn hợp đối với tế bào. Một chỉ dẫn chẩn đoán rất có ích là thấy có ký sinh trùng, song ký sinh trùng cũng có thể thấy ở mô lành. Thông thường nhất, cơ tim nhiễm ký sinh trùng không thể hiện triệu chứng. Tuy nhiên nhiễm ký sinh trùng ở tim có thể liên quan đến hiện tượng chèn ép tim hoặc suy hai tâm thất. Như trên đã nói, có thể hệ lụy với mắt mà không có viêm não đồng thời. Sự nhiễm ký sinh trùng như thế cần phân biệt với chứng viêm màng mạch võng mạc do đại virus tế bào (cytomegalovirus)mà đặc trưng là hay gây xuất huyết hơn. Viêm võng mạc màng mạch có thể báo trước chứng viêm não sẽ phát ra.

Dự đoán lâm sàng bệnh viêm não toxoplasma ở bệnh nhân AIDS là căn cứ trên biểu hiện lâm sàng, tiền sử tiếp xúc như huyết thanh học dương tính và xét nghiệm X quang đã cho thấy. Khi đã vận dụng các tiêu chí đó thì giá trị dự kiến có thể cao tới 80 phần trăm. Hơn 97 phần trăm bệnh nhân AIDS và toxoplasma có kháng thể IgG kháng ký sinh trùng trong huyết thanh. Thường không phát hiện ra kháng thể IgM trong huyết thanh. Có thể có kháng thể trong nước não-tủy kháng T.gondii. Xét nghiệm X quang thần kinh phải bao gồm hai liều chụp quét cắt lớp có điện toán đối lập (doubledose contrast computed tomographic - CT scan) đầu. Xét nghiệm này có thể xác định đám các tổn thương đối lập nhiều lên (<2 cm) đơn độc hay là lặp đi lặp lại (single and frequently multiple contrast. enhancing lesions). Hình ảnh cộng hưởng từ (Magnetic resonance imaging - MRI) thường sẽ phát hiện các đám tổn thương và cho phép định giá một cách nhạy bén hơn về hiệu qủa của liệu pháp. Bệnh nhân có u lympho sơ phát hệ thần kinh trung ương hình như có các tổn thương ẩn khi quét MRI nhiều gấp bốn lần hơn bệnh nhân viêm não do toxoplasma. Một điều trị thử dùng thuốc chống toxoplasma hay được vận dụng để đánh giá việc chẩn đoán. Các công trình nghiên cứu mới đây đã chứng minh rằng việc điều trị viêm não dự đoán do toxoplasma dùng pyrimethamin - clindamycin đã có kết qủa cải thiện lâm sàng đo được trên hơn 50 phần trăm bệnh nhân ở ngày thứ 3. Đến ngày thứ 7, hơn 90 phần trăm bệnh nhân được điều trị thành công đã thấy rõ sự cải thiện. Ngược lại nếu người bệnh không đáp ứng được hoặc bị u lympho thì các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng sẽ xấu hơn từ ngày thứ 7. Như vậy bệnh nhân loại này cần được sinh thiết não mà có hoặc không thay đổi liệu pháp. Hiện nay phác đồ này có thể được thực hiện nhờ phương pháp chụp cắt lớp nổi có máy điện toán theo dõi stereotactic CT.guide), cho phép giảm bớt các biến chứng có thể xảy ra. Sinh thiết não đối với sự hiện hữu T.gondii tìm ra được ký sinh trùng trong 50 đến 75 phần trăm các trường hợp. Các công trình nghiên cứu mới gần đây hơn cho thấy khuếch đại PC của các gen đích làm tăng đáng kể độ nhạy để phát hiện ra ký

https://tieulun.hopto.org

sinh trùng.

CHẨN ĐOÁN. Mô và dịch thân thể. Việc chẩn đoán bệnh toxoplasma cấp tính có thể tiến hành bằng cách phân lập ký sinh trùng hoặc từ máu hoặc từ các thể dịch khác trong cơ thể sau khi tạm ủ dịch cơ thể vào khoang phúc mạc chuột nhắt. Chuột phải được xét nghiệm để tìm ký sinh trùng trong dịch phúc mạc 6 đến 10 ngày sau khi nhiễm. Nếu không thấy ký sinh trùng trong dịch phúc mạc chuột thì phải chuẩn độ huyết thanh kháng-toxoplasma của nó 4 đến 6 tuần sau khi ủ cấy. Việc phân lập T.gondii từ các chất dịch cơ thể của bệnh nhân phản ánh hiện tượng nhiễm ký sinh trùng cấp tính, trong khi đó việc phân lập từ mô sinh thiết là một chỉ dẫn chỉ cho thấy hiện hữu các ổ kén trong mô và không được đoán nhận sai là bệnh toxoplasma cấp. Hiếm thấy nhiễm ký sinh trùng huyết dai dẳng ở bệnh nhân nhiễm tiềm tàng không có triệu chứng. Xét nghiệm mô học các hạch lympho cho ta nghĩ đến các biến đổi đặc trưng đã miêu tả ở trên. Sự phát hiện các tachyzoit trong các hạch lympho sẽ xác định chẩn đoán là bệnh toxoplasma cấp. Cùng với việc ủ tạm vào chuột nhắt, việc chứng tỏ có các ổ kén chứa bradyzoit trong các tiêu bản mô học sẽ chỉ xác định sự nhiễm T.gondii trước song không xác định chẩn đoán được sự nhiễm ký sinh trùng cấp tính.

Huyết thanh học. Những qui trình nêu trên rất có giá trị chẩn đoán song vẫn còn bị hạn chế bởi vì có khó khăn hoặc trong việc nuôi dưỡng ký sinh trùng in vivo hoặc trong việc tìm ra các tachyzoit bằng phương pháp hóa học mô. Chẩn đoán huyết thanh học đã trở thành phương pháp thường qui.

Hiện nay trên thị trường đã có hàng loạt các nghiệm pháp huyết thanh học có thể dùng để định lượng kháng thể kháng T.gondii. Xin độc giả tham khảo tổng quan rất hay của Remington và McLeod nói về các nghiệm pháp huyết thanh hiện hành.

Có thể chẩn đoán là nhiễm cấp tính T.gondii nhờ xác định sự hiện hữu tức thời kháng thể IgG và IgM kháng Toxoplasma trong bệnh nhân. Sự hiện hữu IgA trong tuần hoàn tạo thuận lợi để chẩn đoán nhiễm cấp tính. Nghiệm pháp màu Sabin-Feldman, nghiệm pháp kháng thể huỳnh quang gián tiếp (indirect fluorescent antibody-IFA) và thử nghiệm miễn dịch liên kết enzym (enzyme linked immunoassay-ELISA) đã định lượng một cách hết sức mỹ mãn sự hiện hữu kháng thể IgG trong tuần hoàn kháng toxoplasma. Chuẩn độ IgG dương tính (>1:10) có thể phát hiện ngay 2-3 tuần lễ sau khi nhiễm ký sinh trùng. Các độ chuẩn đó thường cao nhất 6 đến 8 tuần lễ rồi giảm từ từ tới một mặt bằng mới vẫn duy trì mức cao suốt đời. Đạt được một độ chuẩn IgM huyết thanh hòa hợp được với độ chuẩn IgG là cần thiết để xác định thời gian nhiễm bệnh. Các phương pháp hiện sẵn có để xác định là doubiesandwich ELISA-IgM và xét nghiệm hấp thu miễn dịch IgM (IgM immunosorbent assay - IgM-ISAGA). Cả hai xét nghiệm đó đều đặc hiệu, nhạy và tránh được các kết qủa dương tính giả do yếu tố thấp khớp và kháng thể kháng nhân. Xét nghiệm doublesandwich IgA-ELISA thì nhạy hơn IgM-ELISA để phát hiện nhiễm bệnh bẩm sinh ở phôi và ở trẻ sơ sinh.

Người lớn và trẻ em có khả năng miễn dịch. Đối với bệnh nhân chỉ bị bệnh hạch lympho thôi thì độ chuẩn IgM dương tính đã là một chỉ dẫn nhiễm ký sinh trùng cấp và để trị liệu nếu nó được bảo đảm bằng các dẫn liệu lâm sàng (xem "Điều trị" ở dưới đây). Phải chuẩn độ huyết thanh lần nữa sau 3 tuần lễ. Thấy độ chuẩn IgG tăng lên mà không tăng độ chuẩn IgM thì nghĩ rằng có nhiễm ký sinh trùng nhưng không phải là cấp tính. Nếu có tăng giáp ranh hoặc IgG hoặc IgM thì phải xác định lại độ chuẩn lần nữa sau 3 đến 4 tuần lễ.

Bệnh toxoplasma mắt. Vì hiện tượng nhiễm bệnh này có tính chất bẩm sinh nên độ chuẩn huyết thanh có thể không tương quan với các vết tổn thương đáy mắt hiện hữu đang hoạt động. Nói chung nếu độ chuẩn IgG dương tính (nếu cần thì dùng huyết thanh không pha loãng) và có các tổn thương điển hình thì xác định được chẩn đoán. Nếu các tổn thương không điển hình và độ chuẩn ở mức dương tính thấp thì là dự đoán.

Túc chủ có suy giảm miễn dịch. Như trên đã nói, ở những bệnh nhân AIDS, sự hiện hữu IgG và các phát hiện X quang thấy bệnh toxoplasma mới xác định một dự đoán. Sự đánh giá độ chuẩn IgG đang tăng lên hoặc ý định xác định xem có IgM không là điều không chắc chắn. Các chứng có huyết thanh học nhiễm ký sinh trùng thấy có ở hầu tất cả bệnh nhân trước khi họ phát bệnh viêm não toxoplasma. Như vậy xác định tình hình kháng thể

https://tieulun.hopto.org

trong tất cả mọi bệnh nhân nhiễm HIV là rất quan trọng. Ở bệnh nhân AIDS và viêm não do toxoplasma thì độ chuẩn kháng thể là từ âm đến 1:1024. Dưới 3 phần trăm bệnh nhân không thấy có kháng thể trong toxoplasma trong thời gian chẩn đoán. Việc xác định độ chuẩn kháng thể trong vỏ có thể có ích để xác định sự nhiễm ký sinh trùng trước đó. Khuếch đại PCR các vật liệu di truyền của ký sinh trùng thấy trong dịch não tủy có thể có lợi ích trong tương lai.

Bệnh nhân viêm não do toxoplasma sẽ có các bất thường tập trung ổ hay nhiều ổ thấy được trên hình ảnh quét CT hay MRI. Các phát hiện này không phải là đặc trưng bệnh lý nhiễm toxoplasma vì 40 phần trăm các u lympho hệ thần kinh trung ương là nhiều ổ và 50 phần trăm là tăng vòng. Quét lớp CT thấy các tổn thương nhiều và khu trú ở cả hai bán cầu, các tuyến nền và chỗ nối vỏ-tủy thường hay bị ảnh hưởng nhất. Trong giai đoạn bệnh sớm quét lớp CT có thể không đánh giá đầy đủ mức độ viêm.

Double-dose contrast enhancement có thể làm tăng độ nhạy của phép chẩn đoán. Đối với cả việc quét MRI lẫn CT tỷ lệ kết qủa dương tính giả là xấp xỉ 10 phần trăm. Tìm thấy một tổn thương đơn độc khi quét MRI làm tăng mối nghi ngờ u lympho nguyên phát và củng cố ý kiến đòi làm sinh thiết não. Cần thực hiện MRI nếu quét CT chỉ thấy một tổn thương đơn độc. Quét lớp MRI và CT đều quan trọng để đánh giá sự đáp ứng đối với liệu pháp. Cũng như với các bệnh khác, giải đáp bằng X quang có thể đi sau giải đáp lâm sàng. Các tổn thương có thể hết sau 3 tuần đến 6 tháng. Một số bệnh nhân có thể có cải thiện về lâm sàng trong khi các phát hiện X quang thì xấu đi.

Một dự đoán viêm não do toxoplasma có thể phải nhanh chóng bắt đầu liệu pháp. Bệnh nhân cần được theo dõi về các hư biến thần kinh trong 7 ngày đầu tiên. Sau thời gian đó thì một liệu pháp thành công là phải ổn định được hay cải thiện được tình trạng lâm sàng. Sau 3 tuần lễ, nghiên cứu nhắc lại bằng X quang phải thấy có cải thiện. Nếu đã dùng gluco corticoid thì cần xét nghiệm lại X quang lúc ngừng thuốc để xác định xem bệnh có qúa phát triển không. Nếu tình trạng lâm sàng của bệnh nhân xấu đi thì nhất định phải làm sinh thiết.

Nhiễm ký sinh trùng bẩm sinh. Việc chẩn đoán huyết thanh học bệnh toxoplasma cấp tính ở trẻ sơ sinh được dựa hoặc trên sự tồn tại kéo dài của kháng thể IgG hoặc trên độ chuẩn IgM dương tính (sau tuần lễ đầu tiên để loại trừ khả năng dò rau thai). Việc xác định độ chuẩn IgG phải nhắc lại cứ 6 đến 12 tuần một lần để xác định kiểu đáp ứng. Một sự tăng độ chuẩn IgM kéo dài qúa tuần lễ thứ nhất cho thấy nhiễm ký sinh trùng cấp tính (thời gian bán sinh của IgM người mẹ là 3 đến 5 ngày).

ĐIỀU TRỊ. Người lớn và trẻ lớn có khả năng miễn dịch chỉ có bệnh hạch lympho không cần liệu pháp đặc biệt nào trừ phi có những triệu chứng nặng và dai dẳng. Vì độc tính cao của các chủng Toxoplasma dùng trong phòng thí nghiệm cho nên đối với các bệnh nhân nhiễm ký sinh trùng trong phòng thí nghiệm thì nên điều trị. Bệnh nhân toxoplasma mắt cần được điều trị một tháng bằng sulfadiazin và pyramethamin. Một tỷ lệ cao các bệnh nhân viêm màng mạch võng mạc đã có cải thiện trên lâm sàng. Thuốc thay thế cho bệnh nhân có hệ lụy về mắt bao gồm một thuốc phối hợp clindamycin và pyrimethamin.

Bệnh nhân AIDS cần được điều trị bệnh toxoplasma cấp. Các phác đồ điều trị hiện thời đều hướng vào sự chuyển hóa folat, sự tổng hợp protein hoặc tổng hợp acid nucleic trong ký sinh trùng. Pyrimethamin và trimethoprim thì hướng vào enzym dihydrofolat reductase. Gen mã hóa phân tử này mới đây được tạo clon và thể hiện in vitro, dễ dàng phát triển một cách hợp lý các chất ức chế folat khác. Các chất ức chế tổng hợp protein, kể cả clindamycin, clotetracyclin và azithromycin đều tác động lên sự sinh trưởng của ký sinh trùng. Các chất ức chế tổng hợp purin như arprinocid có thể có tầm quan trọng. Chất kháng khuẩn hydroxynaphtoquinon (BW 566 C 80) ức chế pyrimidin salvage cũng có thể có hoạt tính kháng toxoplasma kể cả đối với tachyzoit lẫn ổ kén.

Ở các bệnh nhân đã tổn thương miễn dịch, nếu không chạy chữa thì bệnh Toxoplasma nhanh chóng đưa đến tử vong. Mấu chốt của việc điều trị viêm não toxoplasma là liệu pháp phức hợp. Cùng cho dùng chung pyrimethamin và sulfadiazin sẽ phong bế sự chuyển hóa acid folic và làm giảm một cách hữu hiệu gánh nặng ký sinh trùng. Acid folinic (leucovorin) được dùng như một thuốc phụ trợ để

https://tieulun.hopto.org

đề phòng độc tính đối với tủy xương do pyrimethamin. Cả pyrimethamin lẫn sulfadiazin đều vượt qua được hàng rào huyết não. Hậu qủa chính của liệu pháp đôi này là tỉ lệ cao của độc tính phối hợp (40 phần trăm). Có thể phát ban trong ba tuần lễ đầu tiên trong số 20 phần trăm bệnh nhân song không loại trừ việc sử dụng phối hợp này. Các biến chứng khác bao gồm các tác động huyết học, niệu tinh thể, niệu huyết, sỏi thận cho tia xạ thấu qua và độc tính đối với thận. Trong thời gian trị liệu, nồng độ các thuốc này trong máu có thể thất thường song những biến động như thế không tương quan gì với các biến chứng có thể có đó. Cách chữa hiện thời là pyrimethamin liều 200 mg tiếp sau đó là 50 đến 75 mg/ngày cộng với sulfadiazin 4 đến 6 g/ngày chia làm 4 lần. Thêm vào đó, cần dùng calci folinat, 10 đến 15 mg/ngày trong 6 tuần lễ. Các chất này chỉ có tác dụng chống giai đoạn tachyzoit của ký sinh trùng. Như vậy sau khi các bệnh nhân này hoàn thành liệu trình khởi đầu (4 đến 6 tuần lễ hoặc cho đến lúc có cải thiện về X quang), họ phải được dùng liệu pháp chặn bệnh suốt đời dùng pyrimethamin (25 đến 50 mg) và sulfadiazin (2 đến 4 g). Nếu không dung nạp được sulfadiazin thì một liệu pháp phối hợp pyrimethamin (75mg/ngày) cộng với clindamycin (450mg/ba lần một ngày) có thể được dùng. Có thể là pyrimethamin (50 đến 75 mg/ngày) là đủ cho liệu pháp ngăn chặn trường diễn. Trẻ sơ sinh nhiễm bệnh bẩm sinh thì được cho uống pyrimethamin (0,5 đến 1 mg/kg) và sulfadiazin (100 mg/kg). Thêm vào đó, liệu pháp sử dụng spiramycin (100 mg/kg) cộng với prednison (1 mg/kg) đã tỏ ra có hiệu qủa đối với sự nhiễm bẩm sinh.

Cần qui định các biện pháp thay thế vì độc tính khi sử dụng lâu dài liệu pháp kháng khuẩn đối với nhiều bệnh nhân nhiễm T.gondii. Mặc dầu có hiệu lực trên mô hình súc vật, trimethoprim - sulfamethoxazole vẫn chưa được coi là có lợi đối với người. Dapsone (diamino-diphenyl-sulfon) là một sulfon có thể chống lại toxoplasma chuột. Cũng như pyrimethamin dapson không có tác dụng với ổ kén mô. Dapson do thời gian bán sinh dài trong huyết thanh và do độc tính thấp nên có thể là thuốc thay thế có hiệu qủa cho sulfadiazin. Spiramycin đã được dùng ở Châu Âu để điều trị cho phụ nữ có thai. Có lẽ, thuốc này có thể làm giảm sự lây lan qua rau thai song chưa có bằng chứng đầy đủ để hậu thuẫn. Ở bệnh nhân AIDS, spiramycin dùng dự phòng ban đầu không có hiệu lực. Clindamycin có hiệu qủa để điều trị toxoplasma chuột. Thuốc này được hấp thu tốt ở đường dạ dày ruột nồng độ trong huyết thanh đến điểm đỉnh 1 đến 2 giờ sau khi dùng thuốc. Các dẫn liệu mới đây cho ta nghĩ rằng phối hợp thuốc uống pyrimethamin (25 đến 75 mg/ngày) cộng với clindamycin tiêm tĩnh mạch (1200 đến 4800 mg/ngày) có hiệu qủa điều trị bệnh nhân AIDS mắc viêm não toxoplasma. Chưa rõ chế độ điều trị này có hơn dùng pyrimethamin va sulfadiazin không. Độc tính của clindamycin bao gồm nôn, buồn nôn, mất bạch cầu trung tính, phát ban và viêm ruột kết màng giả. Các macrolid cộng với spiramycin đã được đánh giá trên hệ chuột gồm có roxithromycin, clarithromycin và azithromycin. Một sự phối hợp pyrimethamin và clarithromycin dường như có tác dụng trong một số nhỏ bệnh nhân được đánh giá đến nay. Chưa thấy chứng cớ cho nghĩ rằng các macrolid đó bản thân nó có tác dụng. Chất hydroxynaphtoquinon (BW 566 C80) có thể có tác dụng chống lại các ổ kén chứa các bradyzoit và chịu qua một đợt lui bệnh kéo dài trong mô hình thực nghiệm. Có thể dùng các glucocorticoid để chống phù nội não song lợi ích của chúng chưa được xác định. Khó mà đánh giá lợi ích của glucocorticoid khi dùng các chất này trong điều trị kháng - toxoplasma. Đôi khi cần đến các thuốc chống co giật để điều trị động kinh song nên lưu ý đến tương tác có thể xảy ra giữa sulfadiazin và phenytoin. Hiện nay không có chỉ định gì để dự phòng ban đầu cho những người có huyết thanh dương tính với T.gondii và có nguy cơ phát viêm não Toxoplasma.

DỰ PHÒNG. Có thể giảm bớt hiện tượng sơ nhiễm ký sinh trùng toxoplasma bằng cách không ăn thức ăn chưa nấu nướng kỹ và tránh các thứ nhiễm noãn bào (ví dụ như các hộp ổ rác nuôi mèo). Cần đun thức ăn đến 60°C hoặc làm lạnh để giết các ổ kén. Tay phải rửa sạch cẩn thận sau khi làm vườn, và tất cả các rau qủa đều phải rửa sạch. Máu định truyền cho những người bị suy giảm miễn dịch phản ứng huyết thanh âm tính thì đều phải sàng lọc tìm kháng thể kháng T.gondii. Mặc dầu việc sàng lọc huyết thanh học như vậy chưa được thực hiện thành thường qui, những phụ mỡ huyết thanh âm tính cần được xét nghiệm sàng lọc phát hiện nhiễm ký sinh trùng vài lần trong thời gian có thai nếu họ tiếp xúc với môi trường có nguy cơ nhiễm T.gondii.

https://tieulun.hopto.org

105. VIÊM PHỔI DO PNEUMOCYSTIS CARINII

ĐỊNH NGHĨA. Pneumocystis carinii là một tác nhân sinh bệnh cơ hội mà phổi là môi trường sống đương nhiên của sinh thể này. P.carinii là nguyên nhân quan trọng gây viêm phổi ở túc chủ.

Việc phân loại P.carinii từ lâu đã chưa nhất trí song các công trình nghiên cứu gần đây có khuynh hướng xếp sinh thể này vào lĩnh vực các nấm. Việc phân tích chuỗi gen của ARN riboxôm, các protein ti thể và các enzym chính (thymidylat synthase, dihydrofolat reductase) đã chứng minh rằng P.carinii có liên hệ chặt chẽ với nấm hơn là với động vật nguyên sinh. Các nghiên cứu hóa sinh học đã cho nghĩ rằng vách tế bào P.carinii chứa các gluan: những thuốc ức chế tổng hợp 1, 3 -β. glucan trong nấm đều có hoạt tính mạnh chống lại P.carinii ở các mô hình động vật.

NGUYÊN NHÂN BỆNH. Hiểu biết về sinh học cơ sở của P.carinii bị hạn chế nghiêm trọng do thiếu một hệ thống nuôi cấy in vitro đáng tin cậy. Các giai đoạn phát triển chính của cơ thể này gồm có thể tư dưỡng đa hình nhỏ (1 đến 4 micromet) hoặc thể dinh dưỡng; kén từ 5 đến 8 micromet có vách tế bào dày và chứa tới 8 thể nội kén; và tiền kén là giai đoạn trung gian. Vòng đời của P.carinii có thể gồm sự nhân đôi vô tính của thể dinh dưỡng và sự tái sinh hữu tính của kén mà giai đoạn kết thúc là sự giải phóng các thể nội kén, một giai đoạn nội tế bào chưa được xác định. Về mặt siêu cấu trúc, P.carinii có một hệ bào quan nguyên thủy song sự chuyển hóa của hệ này còn ít được biết.

P.carinii có hai nhóm kháng nguyên: một glycoprotein bề mặt 110 đến 120 kDa (gp 120) dường như gián tiếp gắn vào các tế bào túc chủ và một phần nửa các sinh thể 35 đến 40kDa nguồn gốc người và 45 đến 55 kDa nguồn gốc chuột, đó là kháng nguyên mà túc chủ thường hay nhận ra nhất.

DỊCH TỄ HỌC. P.carinii phân bố rộng rãi khắp thế giới và đã được tìm thấy ở nhiều loại súc vật. P.carinii trong những túc chủ này đồng nhất về hình thái song có những khác biệt về loài chủng. Dữ kiện về bản chất nấm của P.carinii gợi lên nhiều vấn đề thích thú về các giai đoạn phát triển mới và các nguồn gốc môi trường của con này. Các theo dõi về huyết thanh học chỉ rõ rằng phần lớn trẻ em bình thường đều đã tiếp xúc với sinh thể này tự lực 3 đến 4 tuổi. Thực nghiệm trên mô hình súc vật đã chứng minh rằng P.carinii được lan truyền qua đường không khí. Người ta nghĩ đến sự lan truyền từ người sang người vì đã xảy ra các đợt bùng nổ dịch viêm phổi kẽ tương bào trong các trẻ em suy nhược, sống tập trung lại và ở các bệnh viện chăm sóc bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Trên cơ sở nghiên cứu ở súc vật, thời kỳ ủ bệnh có lẽ là 4 đến 8 tuần lễ.

SINH BỆNH HỌC VÀ BỆNH LÝ. Viêm phổi do P.carinii xảy ra trong các túc chủ sau đây: trẻ nhỏ thiếu tháng, thất dưỡng; trẻ em bị các bệnh suy giảm miễn dịch sơ phát; bệnh ung thư được điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch (nhất là dùng corticosteroid, cấy ghép cơ quan và các rối loạn khác; bệnh nhân AIDS. Viêm phổi kẽ tương bào là hiện tượng nhiễm cơ hội đứng hàng đầu gây tử vong cho bệnh nhân AIDS ở Hoa Kỳ và các nước công nghiệp khác, song ít thấy hơn ở các bệnh nhân AIDS sống trong các nước nhiệt đới và đang phát triển. Chưa rõ lý do sự khác biệt này song có thể liên quan đến các nhiễm khuẩn độc hơn, (ví dụ bệnh lao) ở dân cư trong các nước đang phát triển.

Yếu tố chính, thuộc về túc chủ, thuận lợi cho P.carinii là miễn dịch tế bào bị suy giảm. Tỷ lệ bị viêm phổi kẽ tương bào ở bệnh nhân nhiễm HIV liên quan với số lượng tế bào CD4 lưu hành. Tuy vậy, ngày càng nhiều bằng chứng cho thấy các kháng thể cũng có vai trò trong sự tự vệ của túc chủ, chống lại P.carinii. Nói chung, người ta cho rằng viêm phổi P.carinii phát sinh do tái hoạt hóa sự nhiễm tiềm tàng các thuốc ức chế miễn dịch hoặc phá hoại, ngày một tăng hệ thống miễn dịch trong bệnh AIDS. Quan điểm luân phiên cho là túc chủ thường kỳ bị tiếp xúc với các nguồn P.carinii mới. Giải đáp cho lập luận này còn phải chờ sự phát triển các chất đánh dấu P.carinii tốt hơn.

Trong phổi, P.carinii liên quan chặt chẽ với các tế bào phổi typ I của phế nang. Các công trình nghiên cứu invitro gợi ý rằng có thể có những cơ chế gắn vào các tế bào chủ, kể cả sự liên kết gp 120 vào các thụ thể fibronectin hoặc mannose. Các mô hình súc vạt đã cho thấy P.carinii phân tán chậm, dần dần

https://tieulun.hopto.org

lấp đầy các phế nang; hiện tượng này kèm theo hàng loạt biến đổi phức tạp trong vi môi trường, như tăng tính thấm mao mạch - phế nang, thay đổi các thành phần bề mặt làm tăng thêm mãi tích tụ lại các tổn hại của tế bào typ I.

Ở phần phổi nhuộm eosin và hematoxylin thì phế nang bị lấp đầy bọt điển hình, đó là chất xuất tiết không bào. Bệnh nặng thì có thể phù kẽ, xơ và tạo ra các màng hyalin. Các biến đổi viêm của túc chủ thường gồm có tăng sinh tế bào typ II phế nang, một đáp ứng tự sửa điển hình và thâm nhiễm kẽ nhẹ tế bào đơn nhân. Ở trẻ nhỏ suy dinh dưỡng có thâm nhiễm tế bào huyết tương dày đặc do đó lúc đầu bệnh có tên là "viêm phổi kẽ bào tương".

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG. Bệnh nhân viêm phổi P.carinii thường kêu khó thở, sốt và ho khan. Ở các bệnh nhân không bị AIDS thì các triệu chứng thường bắt đầu sau khi đã sử dụng một liều ghucocorticoid và kéo dài 1 đến 2 tuần lễ một cách điển hình. Bệnh nhân AIDS thường lâm bệnh trong nhiều tuần và có nhiều biểu hiện khó thấy hơn. Tuy nhiên, hình ảnh lâm sàng trên các bệnh nhân cá biệt rất biến đổi và do đó để phát hiện sớm thì phải dựa vào đặc điểm mấu chốt là chỉ số nghi ngờ cao và có lịch sử bệnh rõ. Khám trên bệnh nhân thấy thở nhanh, tim đập nhanh, tím tái song khi nghe phổi chỉ phát hiện được một vài bất thường. Số lượng bạch cầu biến đổi và thường bị chi phối bởi bệnh trạng đang mắc. Khi khảo sát các khí ở máu động mạch thấy giảm oxy huyết, gradient oxy phế nang - động mạch (PA02 - Pao2) tăng lên, nhiễm kiềm hô hấp. Cũng có thể có các thay đổi trong xét nghiệm chức năng hô hấp (khả năng khuếch tán) và tăng độ hấp thụ và hòa nhập một số chất khi sử dụng các kỹ thuật hiện hình hạt nhân (nhấp nháy đồ với galli). Sự tăng lactat dehydrogenase trong huyết thanh (LDH), như đã được thông báo, có lẽ phản ánh sự hư hại nhu mô phổi song không phải là đặc hiệu với P.carinii. Nói chung, các bất thường thấy trong phòng thí nghiệm ở bệnh nhân AIDS đều ít nghiêm trọng hơn.

Các phát hiện cổ điển qua X.quang lồng ngực, gồm thâm nhiễm lan tỏa hai bên bắt đầu từ vùng quanh rốn phổi, nhưng cũng thấy nhiều biểu hiện không điển hình khác nhau (các mật độ hạch, các tổn thương hang). Ở các bệnh nhân dùng pentamidin khí dung tần suất thâm nhiễm thùy trên và tràn khí màng phổi đều tăng. Lúc mới bị viêm phổi kẽ tương bào X.quang phổi có thể bình thường.

CHẨN ĐOÁN. Vì hình ảnh lâm sàng của P.carinii do nhiều tác nhân nhiễm và không nhiễm khuẩn khác nhau tạo nên, phải chẩn đoán bằng cách xác định đặc hiệu sinh thể này. Chẩn đoán được xác lập nhờ phương pháp nhuộm bệnh lý mô học. Các nhuộm truyền thống, sử dụng các thuốc thử (như bạc methenamin, xanh toluidin, tím echt cresyl), bắt màu một cách chọn lọc lên thành của kén P.carinii, và các thuốc thử (Wright-Giemsa) bắt màu nhân ở tất cả các giai đoạn phát triển. Nhuộm miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch-peroxydase, nhạy hơn ít nhiều, đã trở thành phổ biến vì các kháng thể đơn clôn kháng P.Carinii nay đã có sẵn trên thị trường. Các thuốc thử khác như thuốc nhuộm flurochrom không đặc hiệu (trắng calofluor) và thuốc nhuộm Papanicolaou. Chọn lựa các kỹ thuật này chủ yếu là việc tùy thích cá nhân: để chẩn đoán, thường không dùng một mà nhiều loại thuốc thử.

Các thăm dò (probe) phân tử và phản ứng chuỗi polymerase đem lại hứa hẹn cho chẩn đoán P.carinii, song trong kỹ thuật nuôi cấy hoặc phát hiện kháng nguyên kháng thể chưa có tiến bộ nhiều.

Chẩn đoán đúng viêm phổi kẽ tương bào đòi hỏi một phương pháp gây tổn thương để lấy được các mẫu vật thích hợp. Nói chung, hiệu suất thu được từ các qui trình chẩn đoán khác nhau ở người bị AIDS đều cao hơn so với bệnh nhân không AIDS có lẽ hiện tượng này phản ánh mức độ nhiễm P.carinii ở bệnh nhân AIDS cao hơn. Trong các năm gần đây đờm thu được bằng cách gây tiết ra đã được sử dụng phổ biến là một kỹ thuật đơn giản và không gây tổn thương. Quy trình này đòi hỏi nhân viên thực hiện phải được huấn luyện tốt và tận tụy, kết quả việc sử dụng quy trình ở mỗi cơ sở một khác. Soi phế quản bằng sợi quang kết hợp với rửa phế quản - phế nang nhạy hơn và gây xâm hại đến mô lành nhiều hơn so với phương pháp gây tiết đờm, là chỗ dựa chính trong chẩn đoán P.carinii. Quy trình này cung cấp thông tin về tình trạng nhiễm P.carinii, đáp ứng viêm của túc chủ và các hiện tượng nhiễm khuẩn cơ hội khác. Sinh thiết qua phế quản và sinh thiết phổi mở là những quy trình gây xâm phạm đến

https://tieulun.hopto.org

mô lành nhiều nhất chỉ dùng ở trường hợp không chẩn đoán được bằng phương pháp rửa phế quản - phế nang.

TIẾN TRIỂN VÀ TIÊN LƯỢNG. Mặc dầu P.carinii thường khu trú trong phổi nhưng các trường hợp nhiễm khuẩn lan tỏa cũng đã xảy ra ở các bệnh nhân bị AIDS và không bị AIDS. Tần suất bệnh viêm phổi kẽ tương bào ngoài phổi ước tính khoảng dưới 1 đến 3 phần trăm trong các loạt khác nhau. Hình như điều trị bằng khí dung pentanidin là một yếu tố nguy cơ đối với các bệnh nhân nhiễm HIV. Những nơi dễ bị nhiễm nhất là các hạch lympho, gan, lá lách và tủy xương. Nhiễm P.carinii rải rác có thể xảy ra mà không có biểu hiện lâm sàng của viêm phổi.

Ở trường hợp viêm phổi P.carinii điển hình không điều trị, các rối loạn hô hấp ngày một tăng và dẫn tới tử vong. Điều trị có hiệu quả nhất khi tiến hành sớm, trước lúc có tổn hại rộng ở phế nang. Các chỉ thị về tiên lượng bệnh được sử dụng rộng rãi nhất là áp suất oxy trong động mạch và gradient oxy phế nang - động mạch. Những yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến sự sống sót là mức độ nhiễm khuẩn, phần trăm bạch cầu trung tính ở nước sửa phế quản - phế nang, các bất thường qua chụp X.quang lồng ngực, LDH trong huyết thanh, các nồng độ albumin và ý kiến chuyên môn của bệnh viện chăm sóc bệnh nhân AIDS. Các nhiễm cùng xuất hiện một lúc ở phổi cũng làm cho việc xử trí phức tạp hơn, song sự có mặt của cytomegalovirus không ảnh hưởng gì đến hậu quả của viêm phổi kẽ tương bào.

ĐIỀU TRỊ. Hai thuốc chính được dùng để điều trị viêm phổi do P.carinii là trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP - SMX) và pentamidin isethionat. Các thuốc này đều công hiệu như nhau, tỷ lệ hiệu quả toàn bộ 70 đến 80 phần trăm. TPM - SMX tác động bằng cách ức chế tổng hợp folic acid, tuy nhiên cách tác dụng của pentamidin chống lại P.carinii thì chưa được rõ. TMP - SMX, uống hoặc tiêm tĩnh mạch, với liều 15 đến 20 mgTMP/kg mỗi ngày và 75 đến 100mgSMX/kg mỗi ngày chia làm 3 hoặc 4 liều. Pentamidin được sử dụng với một liều duy nhất 4mg/kg ngày tiêm truyền tĩnh mạch chậm. Trong một số các nghiên cứu liều thấp hơn (3mg/kg) mỗi ngày được sử dụng để điều trị các thể nhẹ hơn của viêm phổi kẽ tương bào và gây ra ít tác dụng có hại hơn. Pentamidin khí dung không có hiệu lực bằng thuốc tiêm và không thể là thuốc khuyến nghị để điều trị. Thời gian điều trị kéo dài 14 ngày đối với bệnh nhân không AIDS và 21 ngày đối với bệnh nhân AIDS. Vì bệnh nhân AIDS thường đáp ứng với liệu pháp chậm hơn so với bệnh nhân không AIDS nên cần thận chờ ít nhất 7 ngày trước khi cho những người này dùng thuốc khác. Dùng phối hợp TMP - SMX và pentamidin chẳng có hiệu quả gì hơn dùng riêng lẻ từng thứ.

TMP - SMX được bệnh nhân không AIDS dung nạp tốt, nhưng hơn một nửa bệnh nhân AIDS đã có các phản ứng chống lại nghiêm trọng như sốt, phát ban, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và viêm gan. Pentamidin độc đối với mọi mô có thuốc tới: các tác dụng phụ cơ bản nhất là bất thường về tim mạch, rối loạn đường huyết, nitơ huyết, giảm bạch cầu trung tính, áp xe vô khuẩn nếu tiêm bắp.

Một vài chế độ điều trị xen kẽ có hứa hẹn: phối hợp TMP và dapson dường như cũng có hiệu lực như TMP - SMX ở các thể nhẹ của viêm phổi kẽ tương bào và ít gây tác dụng trái ngược. Clindamycin và primaqiun cũng có ích đối với bệnh nhân không dung nạp được sulfonamid. Một số thuốc khác đang được đánh giá trên lâm sàng là trimetrexat, một chất ức chế dihydrofolat reductase của P.carinii; 566C80, một hydroxynaphthoquinon; và eflornithin, một chất ức chế polyamin.

Ngày càng thấy rằng hiện tượng đáp ứng viêm hoặc miễn dịch của túc chủ góp phần làm tổn hại phổi trong bệnh viêm phổi do P.carinii, song cơ chế liên quan thì chưa được hiểu rõ. Một số công trình nghiên cứu đã cho biết dùng coticosteroid cho bệnh nhân AIDS bị viêm phổi kẽ tương bào, từ vừa đến nặng, (tức là P02≤ 70mm Hg hoặc PA02 - Pa02 ≥ 35 mmHg) có thể phòng ngừa sự thoái biến sớm chức năng hô hấp thường hay gặp sau liệu pháp kháng khuẩn và cải thiện khả năng sống sót. Nên bắt đầu dùng steroid sớm trong tiến trình bệnh (thường dùng khi bắt đầu liệu pháp kháng khuẩn) để đạt được lợi ích tối đa: liều khuyến nghị là prednison 40mg uống hai lần mỗi ngày, đến liều 20mg/ngày trong thời gian 3 tuần. Chế độ này tỏ ra là an toàn song có liên quan đến tác dụng của nó đối với các nhiễm khuẩn cơ hội khác và với saccôm Kaposi. Việc sử dụng steroid làm liệu pháp bổ sung

https://tieulun.hopto.org

đối với bệnh nhân không AIDS vẫn đang còn phải đánh giá.

Những biện pháp hỗ trợ khác quan trọng gồm việc duy trì chế độ cung cấp oxy phù hợp, dinh dưỡng, cân bằng nước và điện giải. Việc thông khí cơ học và chăm sóc tích cực bệnh nhân P.carinii suy hô hấp là vấn đề còn thể gây tranh luận: tuy nhiên, sự cải thiện khả năng sống sót nhờ các biện pháp này trong mấy năm vừa qua đã khuyến khích sử dụng chúng.

DỰ PHÒNG. Những người mắc AIDS đã khỏi viêm phổi kẽ tương bào thường qua các thời kỳ tái phát bệnh viêm phổi này. Sự tái phát ít thấy hơn ở người không AIDS song có thể xảy ra chừng nào các điều kiện ức chế miễn dịch vẫn còn. Một số các hiện tượng tái phát này có thể do suy sụp vì viêm phổi P.carinii và các bệnh nhân vẫn còn có số lượng lớn P.carinii trong nước rửa phế quản phế nang sau khi đã điều trị thì có lẽ nguy cơ tái phát tăng lên. Những thời kỳ tái phát khác có thể là nhiễm P.carinii mới. TMP-SMX và pentamidin khí dung đã được sử dụng rộng rãi để đề phòng các tái phát này (tức là dự phòng thứ cấp); các dẫn liệu gần đây đã chứng minh tính ưu việt của TMP-SMX về hiệu quả và giá thành. Liều TMP-SMX được khuyến nghị là một viên đôi (160mg TMP, 800mg SMX) mỗi ngày mặc dầu những liều lượng khác cũng có thể đạt hiệu quả. Hạn chế lớn nhất của TMP-SMX là hay gây ra các tác dụng có hại đối với bệnh nhân AIDS. Phân bổ liều lượng pentamidin khí dung thay đổi tùy theo từng nhà sản xuất, chế độ hay dùng nhất là liều 300mg hàng tháng trong bình phun Respirgard II. Sử dụng pentamidin khí dung liên quan đến hiện tượng gây co thắt phế quản và tăng nguy cơ lan tràn lao phổi.

Dự phòng sơ cấp viêm phổi P.carinii được chỉ định cho bệnh nhân HIV có nguy cơ phát bệnh: những người có lượng CD4 dưới 200 trong 1mili met khối hoặc có các triệu chứng thể tạng như viêm miệng do nấm hoặc sốt kéo dài không rõ nguyên nhân. Thuốc được khuyến nghị cũng giống như dự phòng thứ cấp và mọi thuốc đều phải dùng liên tục suốt đời. Vì P.carinii có thể lây lan nên cần thận là phải cách ly người bị viêm phổi kẽ tương bào không để tiếp xúc trực tiếp với các túc chủ đáng nghi ngại khác.

106. NHIỄM NGUYÊN SINH ĐỘNG VẬT RUỘT: GIARDIA, CRYPTOSPORIDIOM, TRICHOMONAS VÀ CÁC LOẠI KHÁC

BỆNH DO GIARDIA. Giardia lamblia là một nguyên sinh động vật ký sinh phổ biến khắp nơi, sống trong tiểu tràng người và các động vật có vú khác. Bệnh do giardia là một trong các bệnh ký sinh trùng phổ biến nhất trên toàn thế giới và gây ra cả các bệnh đường ruột và ỉa chảy vừa lưu hành địa phương vừa lan thành dịch.

Chu kỳ sống và dịch tễ học. Bị nhiễm ký sinh trùng này sau khi ăn phải các nang cứng trong môi trường; nang bám vào tiểu tràng giải phóng các dưỡng bào. Dưỡng bào sinh sôi bằng cách tách đôi, có lúc tăng lên rất nhiều. Giardia luôn là tác nhân gây bệnh ở tiểu tràng gần và không bị phân tán qua đường máu. Các dưỡng bào ở trong ống ruột hoặc đính vào biểu mô niêm mạc bằng một đĩa hút ở phía bụng và rất ít khi thấy dưỡng bào ở dưới niêm mạc ruột. Khi gặp phải điều kiện sống không thuận lợi hay biến đổi. Ví dụ biến đổi về pH, tính thấm, nồng độ muối mật, dưỡng bào trở thành một nang khác biệt về hình thái; nó là giai đoạn ký sinh thường thấy trong phân.

Trong phân có thể có nhiều, thậm chí chủ yếu là dưỡng bào, song nang có sức kháng sẽ sống sót ngoài cơ thể và là yếu tố gây lây lan bệnh. Nang không chịu được nóng, khô hoặc liên tục ở trong phân, tuy nhiên vẫn sống được nhiều tháng ở nước lạnh, sạch.

Số lượng nang được bài tiết ra biến đổi nhiều song có thể đạt tới 10^7 kén trong một gam phân.

Nhiễm Giardia phổ biến ở cả các nước phát triển lẫn đang phát triển vì những số lượng khổng lồ nang được bài tiết ra nhiễm bẩn cả môi trường lẫn người tiếp xúc. Rất dễ lây truyền vì người ăn phải một lượng nhỏ nang, thậm chí dưới 10 cái cũng nhiễm bệnh rồi. Bởi vì nang lây nhiễm khi bị bài tiết ra hoặc ngay sau đó, nên sự lây truyền từ người sang người xảy ra ở những nơi xử lý phân thiếu vệ sinh. Bệnh giardia, một nhiễm ký sinh có triệu chứng hay

https://tieulun.hopto.org

không triệu chứng, đặc biệt hay gặp ở các trung tâm chăm sóc trẻ ban ngày; sự truyền bệnh từ người sang người cũng gặp ở các nơi sống tập trung khác mà vệ sinh về phân kém và giữa những người tình dục đồng giới. Nếu thức ăn có dính nang giardia sau khi đã nấu hoặc chế biến thì xảy ra hiện tượng lây bệnh do thức ăn, mặc dầu tài liệu ít nói đến. Lây lan qua nước uống, được xem là các hiện tượng nhiễm từng giai đoạn, gặp ở những người du lịch và thành đại dịch ở các nơi tập trung dân (các thủ đô, thủ phủ). Nước bề mặt kể từ nước suối trên núi cho đến các bể chứa lớn ở thành phố đều có nguy cơ nhiễm nang giardia (nguồn gốc từ phân); sự lây nhiễm như vậy cũng có thể thấy ở các hệ thống ống nước đã quá cũ hoặc lạc hậu: nang nhiễm vào nước qua các chỗ ống rò rỉ tăng lên. Hiệu quả của lây lan qua nước tăng lên vì giardia nhiễm chậm, nang sống sót lâu ngày trong nước lạnh và vì nang có thể kháng lại được việc diệt khuẩn bằng các phương pháp clo hóa thông thường.

Lọc hoặc đun sôi nước là có thể diệt được các nang còn sống trong nước. Ở Mỹ, giardia là tác nhân thường gặp nhất tìm thấy trong các vụ dịch viêm dạ dày- ruột lan truyền qua nước. Tuy chưa lấy được bệnh suất ở những quần thể cư dân bất kỳ ở toàn nước Mỹ, nhưng các công trình nghiên cứu "phân thành các nhóm chéo nhau" trên các quần thể cư dân được chọn lọc đã cho thấy bệnh suất là từ vài phần mười của một phần trăm đến 50 phần trăm hay hơn. Nhiễm này rất phổ biến ở các nước đang phát triển với tỷ lệ nhiễm tích lũy 100 phần trăm ở trẻ 2 tuổi và bệnh từ 20 đến 30 phần trăm hay hơn ở người lớn.

Chưa rõ tầm quan trọng của lây lan từ súc vật mang nguồn bệnh tới người. Một loại giardia có hình thái tương tự như giardia ở người đã được phát hiện với số lượng lớn trong các động vật có vú, kể cả các hải ly (từ các ổ chứa liên quan đến các vụ dịch) chó, mèo và loài nhai lại. Mặc dầu tính đồng nhất rất cao luôn thấy ở người nhiễm ký sinh trùng nguồn gốc từ nhiều súc vật khác nhau, người ta vẫn chưa xác minh trực tiếp được súc vật là nguồn nhiễm cho người.

Bệnh do giardia là một gánh nặng đáng kể về kinh tế vì lọc nước cần đến các hệ thống làm tinh khiết nước nhằm phòng ngừa dịch truyền qua nước. Cũng còn có các chi phí về phương diện dịch tễ liên quan đến các cộng đồng đông đảo và chi phí để nghiên cứu và điều trị các nhiễm lưu hành. Ở nước Mỹ số người phải nằm viện do giardia bằng số do shigella gây ra.

Bệnh lý. Phần lớn người ta chưa biết tại sao biểu hiện lâm sàng chỉ xuất hiện ở một số, chứ không phải ở tất cả các bệnh nhân bị nhiễm và không biết nhiều về cơ chế mà ký sinh trùng này gây ra các biến đổi chức năng của tiểu tràng. Tuy gắn vào biểu mô, các dưỡng bào không gây ra các hủy hoại rộng hay khu trú. Hiện tượng không dung nạp lactose và kém hấp thu đáng kể ở một số ít người lớn và trẻ em nhiễm ký sinh là những dấu hiệu lâm sàng chứng tỏ hoạt tính enzym bờ bàn chải bị mất trong phần lớn các trường hợp nhiễm, ruột không bị biến đổi về hình thái học song ở một vài bệnh nhân, thường là bệnh mạn tính không có triệu chứng thì các phát hiện bệnh lý mô học và các biểu hiện lâm sàng giống như của bệnh spru nhiệt đới và bệnh ruột nhạy cảm gluten. Nhung mao thì phẳng và thấy có hiện tượng viêm hay biến đổi ở lamina propria.

Sinh bệnh học tiêu chảy trong bệnh do giardia chưa rõ. Bệnh sử tự nhiên của sự nhiễm giardia chưa được xác định rõ và rất biến thiên. Các trường hợp nhiễm giardia có thể không tiến triển, nhất thời, tái phát hoặc mạn tính. Cả hai yếu tố ký sinh trùng lẫn túc chủ đều quan trọng để xác định tiến trình nhiễm ký sinh trùng và tiến trình bệnh. Ở người, chưa chứng minh được dứt khoát sự miễn dịch bảo vệ, mặc dầu đã thấy ở các nhiễm ký sinh thực nghiệm. Cả các đáp ứng miễn dịch tế bào lẫn đáp ứng miễn dịch thể dịch đều xuất hiện ở người bị nhiễm song vai trò rõ ràng của các phản ứng này trong việc kiểm chế nhiễm ký sinh trùng và/(hoặc) bệnh đều chưa được biết. Vì các bệnh nhân có gammaglobulin huyết giảm thường bị nhiễm giardia nặng và kéo dài và đáp ứng kém đối với các chế độ hóa liệu pháp nên các đáp ứng thể dịch dường như quan trọng trong sự phát triển miễn dịch. Tính nhạy cảm nhiều hơn ở người trẻ so với người già và ở người mới hứng chịu so với người ở đã hứng chịu trường diễn cũng cho người ta nghĩ rằng đã có miễn dịch. Mặc dầu chưa tìm ra chủng ký sinh chắc chắn là không gây bệnh song các giardia phân lập được khác biệt nhau về hóa sinh học và sinh học. Sự khác nhau

https://tieulun.hopto.org

đáng kể về hóa sinh học giữa một số mẫu phân lập này có thể giúp cho việc giải thích các quá trình khác nhau của sự nhiễm ký sinh trùng đã ghi nhận được trên người và súc vật thực nghiệm. Bề mặt các dưỡng bào được che phủ bởi một họ các protein giàu cystein, đã chịu sự biến thiên kháng nguyên bề mặt, và có thể giúp cho sự nhiễm kéo dài và (hoặc) lặp lại.

Các biểu hiện lâm sàng. Các biểu hiện bệnh do giardia biến thiên, từ không triệu chứng đến tiêu chảy nhiều và kém hấp thu. Phần lớn người nhiễm ký sinh trùng được xác định trong các công trình nghiên cứu "phân nhóm chéo" đều không triệu chứng, song trong các vụ dịch thì tỷ lệ trường hợp có triệu chứng có thể cao hơn. Các triệu chứng có thể cấp diễn hoặc tuần tự. Trường hợp giardia cấp các triệu chứng xuất hiện sau thời gian ủ bệnh tối thiểu từ 5 đến 6 ngày, song thường từ 1 đến 3 tuần. Các triệu chứng nổi bật là tiêu chảy, đau bụng, đầy bụng, ợ hơi, buồn nôn và nôn. Mặc dầu tiêu chảy thường gặp các biểu hiện phần trên đường ruột như buồn nôn, nôn đầy bụng, và đau bụng có thể chiếm ưu thế. Giardia cấp tính thường kéo dài quá 1 tuần mặc dầu tiêu chảy thường giảm đi. Những bệnh nhân bị giardia mạn tính có thể có hoặc không trải qua đã bị nhiễm giardia cấp có triệu chứng. Không nhất thiết tiêu chảy là triệu chứng nổi bật, nhưng thấy xuất hiện tăng đầy hơi, tiêu chảy, ợ hơi sulfua và ít nhiều sút cân. Các triệu chứng có thể xuất hiện liên tục hoặc từng hồi và có thể dai dẳng hàng nhiều năm. Một số người có các triệu chứng nhẹ kéo dài chỉ nhận ra mức độ khó chịu bằng cách nhớ lại. Hiếm thấy sốt hoặc trong phân có máu và chất nhầy (hoặc có một trong hai thứ) cũng như có các dấu hiệu và triệu chứng khác của chứng viêm ruột kết, thì có thể cho ta nghĩ đến một bệnh khác hoặc một bệnh xảy ra đồng thời. Thông thường các triệu chứng có khuynh hướng gián đoạn, tái phát, rầy rà, mạn tính và làm cơ thể suy nhược dần so với các triệu chứng cấp tính làm suy sụp toàn thân của nhiều bệnh nhiễm khuẩn đường ruột khác. Do bệnh ít nghiêm trọng hơn và có thiên hướng mạn tính, bệnh nhân có thể chậm tìm đến thày thuốc. Tuy nhiên bệnh có thể nặng, hấp thu kém, sút cân, chậm lớn, mất nước và thậm chí đôi khi tử vong. Một số các biểu hiện ngoài đường ruột cũng đã được miêu tả như mẩn đay, viêm màng mạch nho trước, viêm khớp, song chưa rõ đó là do giardia hay là các quá trình khác xảy ra đồng thời.

Những bệnh nhân giảm gammaglobulin huyết thường hay bị nhiễm ký sinh trùng này và các nhiễm này khó điều trị hơn. Trong nhóm người này, bệnh giardia có thể đe dọa mạng sống và khó khăn đặc biệt trong điều trị và để trừ diệt giardia. Mặc dầu giardia là một trong những yếu tố có thể gây bệnh ruột cho những người bị AIDS, không có gì khác biệt trong quá trình nhiễm khuẩn cũng như trong sự đáp ứng với việc điều trị giữa bệnh nhân có AIDS và không AIDS. Các trường hợp nhiễm giardia, như thường gặp, có thể làm phức tạp thêm các bệnh đường ruột mắc từ trước như xơ hóa nang.

Chẩn đoán. Chẩn đoán được xác định khi tìm ra các nang trong phân hoặc các dưỡng bào trong phân hoặc trong tiểu tràng, nang hình trứng, cỡ 8 đến 12 μm x 7 đến 10 micromet và có đặc điểm là chứa bốn nhân. Dễ nhận ra các dưỡng bào hình quả lê, lồi phía sau, các ký sinh trùng dẹt, có hai và bốn đôi roi. Đôi khi khó xác định chẩn đoán. Nên soi trực tiếp phân tươi hay phân được bảo quản thích hợp cũng như dùng các phương pháp cô đặc. Vì sự bài tiết kén rất biến đổi và có thể không tìm ra được đúng lúc nên muốn phát hiện ký sinh trùng cần phải soi đi soi lại phân, lấy mẫu chất dịch tá tràng và sinh thiết tiểu tràng. Các thử nghiệm phát hiện kháng nguyên trong phân hiện nay đang có bán trên thị trường, cũng nhạy và đặc hiệu như các xét nghiệm hiển vi và dễ thực hiện song tương đối đắt. Tất cả các phương pháp này ít khi cho các kết quả âm tính giả.

Điều trị. Metronidazole (250mg, ba lần mỗi ngày, trong 5 ngày) và quinacrin (100 mg, hai lần mỗi ngày, trong 5 ngày) đều có hiệu lực như nhau, song furazolidon (100 mg bốn lần mỗi ngày trong 7 đến 10 ngày) thì ít hiệu lực hơn ít nhiều. Tỷ lệ khỏi bệnh thường lớn hơn 80 phần trăm, nếu lần điều trị đầu không có kết quả, có thể dùng thuốc khác hoặc cũng dùng thuốc ấy nhưng liệu trình dài hơn. Hầu hết mọi bệnh nhân đều đáp ứng với liệu pháp và khỏi, tuy nhiên, ở một số người bị bệnh giardia mạn tính các triệu chứng chậm hết, thậm chí vẫn còn sau khi đã diệt sạch giardia. Nếu bệnh nhân còn bị nhiễm sau các đợt điều trị lặp lại thì phải nghĩ đến khả

https://tieulun.hopto.org

năng bị tái nhiễm từ các thành viên khác trong gia đình, những tiếp xúc với người thân cận, những nguồn bệnh trong môi trường cũng như do có tình trạng giảm gamma globulin huyết. Trường hợp đã điều trị nhiều đợt mà không khỏi thì liệu pháp phối hợp mètronidazole (750mg ba lần, mỗi ngày, trong 21 ngày) vứi quinacrin (100mg hai lần mỗi ngày, trong 21 ngày) lại có kết quả. Tinidazole, không thấy có ở nước Mỹ, được coi là có công hiệu hơn metronidazole hay quinacrin. Rất hay xảy ra trường hợp trẻ em được chăm sóc ở các trung tâm gửi trẻ ban ngày, truyền bệnh cho cả nhà và trong tình huống đó thì điều trị cho mọi người trong gia đình, kể cả người mang ký sinh trùng mà không có triệu chứng, là cần thiết để tránh tái nhiễm. Paramomycin, một aminoglycosid uống, không hấp thu tốt, có thể dùng điều trị cho phụ nữ có thai, bị nhiễm giardia không có triệu chứng, mặc dầu chưa đủ kinh nghiệm đánh giá xem thuốc này diệt ký sinh trùng hay làm giảm triệu chứng với tỷ lệ bao nhiêu.

Dự phòng. Mặc dầu giardia rất hay lây nhiễm, vẫn có thể phòng bệnh được nếu ăn uống thực phẩm và nước không nhiễm bẩn. Nấu kỹ thức ăn hoặc đun sôi hay lọc nước dễ nhiễm bẩn cũng phòng ngừa được nhiễm giardia. Nếu giữ vệ sinh thì ít xảy ra sự lan truyền giữa những người tình dục khác giới.

BỆNH DO CRYPTOSPORIDIUM

Cryptosporidium, một ký sinh trùng coccidi đã được biết ở thập kỷ vừa qua, đã gây ra tiêu chảy ở túc chủ người lành mạnh và nhất là ở người bị AIDS hoặc bị một số thể bệnh thiếu hụt miễn dịch khác.

Chu kỳ sống và dịch tễ học. Các nhiễm xuất hiện khi người ăn phải các noãn bào; những thể này ra khỏi nang để giải phóng các ấu trùng. Các ấu trùng tiếp đó, lại xâm nhập và nhiễm vào các tế bào biểu mô ruột. Sự phát triển lại được tiếp diễn bằng các chu kỳ vô tính lẫn hữu tính để sinh ra các thể có khả năng nhiễm vào các tế bào biểu mô khác và sinh ra các noãn bào. Noãn bào lại tới phân. Cryptosporidium spp nhiễm vào một số súc vật và có thể lây lan từ vật bị nhiễm sang người. Noãn bào lây lan khi đã vào phân, vì thế lan nhiễm từ người tới người thường xảy ra ở các nhà chăm sóc trẻ ban ngày, trong các tiếp xúc giữa các người trong nhà và nhân viên phục vụ y tế. Cũng như ở bệnh do giardia người ta cho rằng các nhiễm ở những người du lịch và vụ dịch ở các nguồn - thông thường là kết quả của sự lan truyền qua nước uống. Bào nang hoàn toàn cứng và kháng lại với phương pháp diệt côn trùng thông thường bằng chlo hóa.

Các biểu hiện lâm sàng. Các nhiễm Cryptosporidium không triệu chứng có thể gặp ở các túc chủ lành mạnh lẫn có tổn thương miễn dịch. Ở các túc chủ lành mạnh, các triệu chứng xuất hiện sau một thời kỳ ủ bệnh khoảng một tuần, chủ yếu gồm tiêu chảy không có máu thỉnh thoảng đau bụng, buồn nôn, chán ăn, sốt, sút cân. Ở những túc chủ này bệnh thường kéo dài 1 - 2 tuần song ở các túc chủ có tổn thương miễn dịch nhất là bệnh nhân AIDS thì tiêu chảy có thể thành mạn tính dai dẳng bài tiết rất nhiều, dẫn tới thiếu hụt điện giải và nước đáng kể về phương diện lâm sàng. Thể tích phân hàng ngày có thể tới 1 đến 25 lít. Có thể sút cân, mỏi mệt và đau bụng nặng. Ảnh hưởng của nhiễm đối với đường mật có thể là đau giữa thượng vị hoặc phần tư trên bên phải.

Chẩn đoán. Thường bắt đầu bằng việc soi phân tìm các noãn bào nhỏ 4 đến 5 micromet đường kính. Vì noãn bào nhỏ hơn phần lớn các ký sinh trùng khác trong giai đoạn ở phân nên người soi kính hiển vi có kinh nghiệm sẽ nhận ra. Phát hiện sẽ chắc chắn hơn nếu soi phân nhiều lần (lấy ở nhiều ngày) và dùng các kỹ thuật nhuộm kể cả nhuộm acid nhanh cải tiến. Nếu số lượng noãn bào ít thì dùng phương pháp tách đôi - kính phủ Sheather để cô đặc noãn bào mà soi. Cryptospridium cũng có thể xác định được trên kính hiển vi trường sáng hay kính hiển vi điện tử ở đỉnh các bề mặt của biểu mô ruột bằng cách sinh thiết tiểu tràng và đôi khi đại tràng. Các test huyết thanh học đã sẵn có để dùng nhưng chưa có giá trị xác định trong chẩn đoán nhiễm cấp tính cũng như nhiễm ở bệnh nhân có tổn thương miễn dịch.

Điều trị và dự phòng. Đến nay vẫn chưa tìm được hóa liệu pháp nào có công hiệu. Do đó, điều trị bao gồm việc chăm sóc hỗ trợ bằng cách bổ sung chất dịch và điện giải và dùng các chất chống tiêu chảy. Nếu tắc đường mật thì phải mở thông núm

https://tieulun.hopto.org

hoặc đặt ống chữ T. Dự phòng bằng cách giảm đến tối thiểu việc tiếp xúc với noãn bào ở phân người và súc vật.

BỆNH DO TRICHOMONAS

Mắc dầu nhiều chủng trichomonas khác nhau có thể thấy ở miệng, kết hợp với viêm quanh răng, và đôi khi ở đường dạ dày-ruột, Trichomonas vaginalis, một trong những ký sinh trùng nguyên sinh lưu hành nhiều nhất ở Mỹ, là một nguyên nhân gây bệnh đường niệu sinh dục và nguyên nhân chủ yếu của viêm âm đạo có triệu chứng.

Chu kỳ sống và dịch tễ học. T.vaginalis là một động vật di động nhanh, hình quả lê, kích thước khoảng 10 và 7micromet, sinh sản bằng cách tách đôi và sống ở phần dưới của đường sinh dục nữ, niệu đạo và tuyến tiền liệt nam. Tại Mỹ hàng năm có khoảng 3 triệu phụ nữ bị nhiễm. Vì sinh thể này có thể sống sót vài giờ trong môi trường ẩm và có thể nhiễm qua tiếp xúc trực tiếp, nên có thể coi hầu hết quan hệ nam nữ các trường hợp nhiễm trchomonas đều do lây truyền từ người sang người. Bệnh suất lớn nhất ở những người có nhiều bạn tình và những người có các bệnh khác lây truyền qua đường tình dục.

Các biểu hiện lâm sàng. Ở nam giới, phần lớn bệnh không có triệu chứng, mặc dầu có một ít người bị viêm niệu đạo; hiếm gặp viêm mào tinh hoàn hoặc viêm tuyến tiền liệt. Trái lại ở phụ nữ sau thời kỳ ủ bệnh 5 đến 28 ngày, bệnh phát ra thường có triệu chứng và luôn biểu hiện bằng chảy dịch màu vàng hôi từ âm đạo, nổi ban đỏ và ngứa ở âm hộ, loạn tiểu tiện hoặc thường xuyên tiểu tiện ở 30 đến 50 phần trăm và giao hợp đau. Tuy nhiên, các biểu hiện này không đủ phân biệt rõ bệnh do trichomonas với các viêm âm đạo lây truyền do các nguyên nhân khác.

Chẩn đoán. Phương pháp qui ước để chẩn đoán là dùng kính hiển vi để phát hiện trichomonas di động trong tiêu bản ướt chất tiết từ âm đạo hay tuyến tiền liệt, và mặc dầu soi như vậy có lợi là cho chẩn đoán ngay tức khắc, song độ nhạy phát hiện T.vaginalis trong xét nghiệm thường qui chất tiết âm đạo chỉ vào khoảng 50 đến 60 phần trăm. Phương pháp nhạy nhất để phát hiện là nuôi cấy ký sinh trùng nhưng thường không có sẵn để dùng và phải mất 3 đến 7 ngày. Nhuộm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp kháng thể thì nhạy (70 đến 90 phần trăm) hơn là soi tiêu bản ướt. T.vaginalis có thể tìm lại được ở niệu đạo cả nam lẫn nữ và được phát hiện ở nam sau khi xoa bóp tuyến tiền liệt.

Điều trị và dự phòng. Then chốt của việc điều trị là metronidazole, có thể cho một liều duy nhất 2g hoặc 250mg ba lần mỗi ngày, trong 7 ngày. Điều chú ý là tất cả các bạn tình đều phải chữa chạy đồng thời để tránh tái nhiễm, nhất là ở những người nam không có triệu chứng. Phải tránh dùng metronidazole trong ba tháng đầu có thai và nếu có thể thì dùng muộn hơn khi thai nghén. Chưa có liệu pháp khác để dùng thay thế trong thời gian có thai, nhưng dùng clotrimazole 100mg đặt âm đạo ban đêm trong 2 tuần lễ có thể chữa khỏi một số trường hợp nhiễm ký sinh trùng trong thời gian có thai. Mặc dù người ta thường giải thích các thất bại rõ ràng trong điều trị bằng hiện tượng tái nhiễm, nhưng cũng đã thấy các chủng T.vaginalis có tính kháng cao với metronidazole. Đối với các trường hợp nhiễm ký sinh trùng kháng thuốc này, liệu pháp đã thực hiện có kết quả là metronidazole cho uống liều cao, dùng ngoài hay vừa uống vừa đặt âm đạo.

CÁC NGUYÊN SINH ĐỘNG VẬT KHÁC Ở RUỘT

Balantidium. Balantidium coli là một nguyên sinh động vật ký sinh lớn có lông có thể gây ra nhiều bệnh đường ruột tương tự như bệnh do amip. Ký sinh trùng này phân bố rộng rãi trên thế giới. Vì ký sinh trùng nhiễm vào lợn nên thường gặp các người bị nhiễm ở những nơi nuôi nhiều lợn. Ở các nước Hồi giáo thì các giống gậm nhấm là súc vật mang ký sinh trùng chủ yếu. Các nang gây nhiễm được lan truyền qua tiếp xúc người với người và qua nước, song nhiều trường hợp được biết là do ăn phải nang từ trong phân lợn cũng như có thể bị nhiễm khi mổ thịt, dùng phân lợn để bón cây hoặc phân lớn nhiễm vào nguồn nước.

Sau khi bị nuốt vào, các nang sẽ giải phóng ra các dưỡng bào. Dưỡng bào cư trú và nhân lên ở ruột già. Nhiều bệnh nhân không có triệu chứng, song một số bị tiêu chảy cách đoạn dai dẳng và ở một số ít bột phát bệnh lỵ. Ở những người nhiễm có triệu chứng thì bệnh lý ở ruột cả về đại thể lẫn vi thể đều

https://tieulun.hopto.org

giống người bị amip có các xâm lấn niêm mạc, hoại tử từng đám và loét ở nhiều mức độ khác nhau. Khác với bệnh do amip, bệnh do Balantidium coli không lan tràn sang các cơ quan khác qua đường máu. Chẩn đoán thường được xác lập bằng cách tìm giai đoạn dưỡng bào trong phân hoặc lấy mẫu mô ruột kết. Liệu pháp hữu hiệu là tetracyclin (500mg bốn lần một ngày, trong 10 ngày).

Nhiễm Blastocystis hominis. Blastocystis hominis, từ lâu được coi là một men không gây bệnh, nay lại có một số nhà nghiên cứu cho rằng đó là một nguyên sinh động vật có thể gây bệnh đường ruột, mặc dầu chưa được phân loại và hiểu biết bản chất sinh bệnh học của nó một cách chính xác. Một số bệnh nhân trong phân thấy có B.hominis nhưng vô triệu chứng trong khi một số khác bị tiêu chảy và có các triệu chứng đường ruột. Trong số những người có triệu chứng, xét nghiệm cẩn thận có thể phát hiện được các tác nhân vi khuẩn, virus hoặc nguyên sinh động vật khác gây tiêu chảy ở một số chứ không phải tất cả bệnh nhân. Vì chưa chắc chắn B.hominis là nguyên nhân sinh bệnh và vì liệu pháp chống Blastocystis vừa không đặc hiệu vừa không có hiệu quả đồng nhất nên đối với bệnh nhân có các triệu chứng đường ruột nổi trội cần phải đánh giá toàn bộ các nguyên nhân bệnh nhiễm trùng khác gây tiêu chảy. Nếu các triệu chứng liên quan đến Blastocystis nổi trội thì hoặc có thể dùng metronidazole (750mg ba lần mỗi ngày, trong 10 ngày) hoặc iodoquinol (650mg ba lần mỗi ngày, trong 20 ngày)

Nhiễm Dientamoeba fragilis. Dientamoeba fragilis là nguyên sinh động vật đường ruột duy nhất có giai đoạn dưỡng bào chứ không phải là kén. Chưa rõ bằng cách nào mà các dưỡng bào sống sót và lan truyền nhiễm song bệnh suất D.fragilis tăng cao ở những bệnh nhân có giun kim vì sự nhiễm này làm cho trứng vào ấu trùng của Enterobius có thêm khả năng tạo thuận lợi cho sự lan truyền D.fragilis. Khi xuất hiện các triệu chứng D.fragilis nói chung nhẹ, gồm tiêu chảy từng thời kỳ, đau bụng và chán ăn. Chẩn đoán bằng cách tìm dưỡng bào trong phân vì các thể này dễ hỏng nên muốn đạt kết quả cao cần phải bảo quản các mẫu phân ngay sau khi lấy. Mức độ bài tiết phân biến đổi nên phải xét nghiệm trên nhiều mẫu, lấy trong những ngày khác nhau, để dễ phát hiện. Có thể điều trị bằng iodoquinol (650mg ba lần mỗi ngày trong 20 ngày), paromomycin (25 đến 30 mg/kg mỗi ngày chia làm ba liều, trong 7 ngày) hoặc tetracyclin (500 mg bốn lần mỗi ngày trong 10 ngày)

Bệnh do isospora. Ký sinh trùng coccidia là Isospora belli gây ra bệnh đường ruột cho người. Người bị nhiễm khi ăn phải noãn bào. Noãn bào tràn ngập vào tế bào biểu mô ruột và trải qua các chu kỳ hữu tính và vô tính. Các noãn bào được bài tiết ra phân không trực tiếp gây nhiễm mà còn phải chín muồi hơn nữa. Mặc dầu I.belli nhiễm cho nhiều súc vật, người ta vẫn chưa biết nhiều về dịch tễ học và bệnh suất do ký sinh trùng này gây ra ở người. Bệnh này gặp nhiều hơn ở các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới. Nhiễm ký sinh trùng cấp bắt đầu một cách đột ngột, sốt, đau bụng, tiêu chảy không có máu và có thể kéo dài nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Ở bệnh nhân AIDS và bệnh nhân tổn thương miễn dịch khác, các nhiễm đôi khi không tự hạn chế mà lại có thể giống như bệnh do cryptosprorodium tiêu chảy nhiều và trương diễn. Bạch cầu ưa eosin không thấy trong các trường hợp nhiễm nguyên sinh động vật đường ruột khác, lại có thể thấy ở đây. Thường chẩn đoán được bằng cách phát hiện trong phân các noãn bào lớn (đường kính khoảng 25micromet), nhuộm bằng phương pháp acid nhanh cải tiến. Sự bài tiết noãn bào có thể ít và gián đoạn và soi phân nhiều lần cũng không tìm ra, thường cần phải lấy các chất chứa trong tá tràng bằng cách hút hoặc làm test ruột (enterotest) hoặc sinh thiết ruột non và đôi khi phải quan sát trên kính hiển vi điện tử.

Trái với bệnh cryptosproridia, bệnh isosproria đáp ứng với hóa liệu pháp. Đã điều trị hiệu quả bằng Trimethoprim-sulfamethoxazole (160-800 mg bốn lần mỗi ngày trong 10 ngày, sau đó hai lần mỗi ngày trong 3 tuần) đối với những người không dung nạp sulfonamid thì có thể dùng pyrimethamin (50 đến 75mg/ngày). Tái phát thường xuất hiện ở bệnh nhân AIDS, cần duy trì liệu pháp với trimethoprim - sulfamethoxazole (160/800 mg ba lần một tuần) hoặc phối hợp sulfadoxin (500mg) và pyrimethamin (25mg) mỗi tuần 1 lần.

Microsporodia. Microsporodia là nguyên sinh động vật bắt buộc có nha bào trong tế bào, nhiễm cho nhiều động vật. Chỉ mới gần đây bốn loài microsporodia là Encephalitozoon, Pleistophora,

https://tieulun.hopto.org

Nosema và Enterocytozoon được thừa nhận là tác nhân gây bệnh cho người, đặc biệt những người tổn thương miễn dịch do AIDS. Các microapodia khác nhau được phân biệt qua kích thước, hình thái nhân, cách phân chia và các dạng tăng sinh nội bào được cách ly nằm trong các không bào dính màng hay tiếp xúc trực tiếp với bào tương. Chưa biết rõ người nhiễm như thế nào và liệu microsporidia có gây ra bệnh tự giới hạn trong túc chủ lành mạnh hay không. Càng ngày người ta càng nhận rõ, ở bệnh nhân AIDS, các nhiễm Enterocytozon bieneusi ở ruột có liên quan đến tiêu chảy mạn tính. Ở bệnh nhân AIDS cũng xuất hiện viêm giác mạc kết mạc với bệnh kết mạc biểu mô chân to do Encephalitozoon spp. Viêm giác mạc mô đệm do Nosema spp. thấy ở một số bệnh nhân huyết thanh HIV âm tính. Viêm phúc mạc và viêm gan do microsporidia Encephalitozoon xuất hiện ở bệnh nhân AIDS, còn ở bệnh nhân có huyết thanh HIV âm tính và tổn thương miễn dịch thì xuất hiện viêm cơ do một chủng Pleistophora.

Microsporidia là những sinh thể nhỏ gram dương, với các nha bào chín cỡ 0,5 đến 2 và 1 đến 4micromét. Chẩn đoán nhiễm microsporidia trong mô luôn cần đến kính hiển vi điện tử, tuy nhiên trên kính hiển vi sáng, các nha bào nội tế bào cũng có thể thấy được nếu nhuộm hematoxylin-eosin, giemsa hoặc gram mô. Để chẩn đoán ra bệnh microsporidia đường ruột, gần đây cách nhuộm trên cơ sở hướng sắc có thể phát hiện nha bào trên tấm phết phân hoặc chất hút tá tràng. Chưa có liệu pháp đặc hiệu trị các nhiễm microsporidia.

Bệnh do Sarcosporidia. Nhiễm ký sinh trùng coccidia thuộc nhiều chủng Sarcocystis spp. khác nhau là những tác nhân, phân bố rộng rãi, nhiễm cho nhiều súc vật. Các ký sinh trùng này có chu kỳ bắt buộc phải phát triển trên hai túc chủ. Sinh sản hữu tính xảy ra ở ruột để cho các nang nha bào theo phân ra ngoài. Sinh sản vô tính gây nhiễm kén nang vào bắp thịt. Người dường như ít bị nhiễm, ký sinh trùng có thể nhiễm vào ruột, do ăn phải nang ở giai đoạn "cư trú trong bắp thịt" từ thịt lợn hoặc bò nấu chưa kỹ. Mặc dầu chưa xác định đầy đủ hình ảnh của bệnh ruột, nhưng có thể có tiêu chảy xảy ra sau đó và các kén nha bào được phát hiện trong phân. Ngoài ra sau khi người ăn phải các ổ nang nha bào dính trong phân có thể phát triển thành nang sống ở bắp thịt. Các nang này thấy ở cơ vân người hoặc cơ tim người. Một số bệnh nhân đau và sưng cơ song tần xuất và bản chất các triệu chứng liên quan đến cơ còn chưa được biết thật rõ và các nang này, kích thước 100 đến 325micromét có khi cũng thấy trong các tiêu bản cơ bắp. Nhiễm ký sinh ở giai đoạn cơ không lan tràn rộng trên người nhiễm. Liệu pháp đặc hiệu.

Mục 17. Nhiễm giun sán

107. BỆNH GIUN XOẮN VÀ CÁC GIUN TRÒN Ở MÔ

Các giun tròn là những giun dài đối xứng, tạo nên một trong những ngành lớn nhất trong giới động vật. Phần lớn các chủng giun tròn đều sống tự do song một số đã tiến hóa thành các ký sinh vật ở cây cối và động vật, kể cả người. Các giun tròn ký sinh, quan trọng đối với y học, có thể được phân loại rộng ra thành các giun tròn đường ruột và giun tròn mô, song một hệ thống phân loại như vậy là chưa hoàn hảo. Chương này bao gồm bệnh giun xoắn, các di trú của ấu trùng nội tạng và mắt, các di trú của ấu trùng da, bệnh do angiostrongylus não và bệnh do gnathostomia. Tất cả đều là các nhiễm sinh vật do bất ngờ tiếp xúc với các ký sinh trùng gây nhiễm; các triệu chứng lâm sàng phần lớn do sự lan tràn của ấu trùng (trừ Trichinella) tại các giai đoạn chưa trưởng thành ở người.

https://tieulun.hopto.org

BỆNH GIUN XOẮN. Bệnh giun xoắn phát ra sau khi ăn phải thịt lợn hoặc thịt các loài ăn thịt khác đã bị nhiễm ký sinh trùng, chứa các nang Trichinella spiralis. Mặc dầu phần lớn các trường hợp nhiễm ký sinh trùng đều nhẹ và không có triệu chứng, song các trường hợp nhiễm nặng thì có thể gây viêm ruột trầm trọng phù quanh ổ mắt, viêm cơ và tử vong (hiếm gặp).

Chu kỳ sống và dịch tễ học. T.spiralis có ở khắp thế giới trong nhiều động vật ăn thịt và ăn tạp. Sau khi dùng thức ăn có giun xoắn, các ấu trùng trong kén được giải phóng ra nhờ acid và pepsin tiêu hóa. Ấu trùng tràn vào niêm mạc ruột non và nhanh chóng phát triển để trở nên giun trưởng thành. Sau khoảng một tuần. giun cái sinh ra các ấu trùng sơ sinh, chúng di chuyển qua hệ tuần hoàn đến các tế bào cơ vân. Ấu trùng sau đó lại bao vào trong nang bằng cách gây biến đổi cơ bản trong cấu trúc tế bào cơ. Mặc dầu các đáp ứng miễn dịch của túc chủ có thể hỗ trợ để tống giun trưởng thành ra ngoài song lại ít tác dụng đối với ấu trùng trong nang.

Phần lớn bệnh giun xoắn ở người là do ăn phải thịt lợn bị nhiễm và do đó có thể gặp ở hầu hết các nơi có ăn thịt lợn nhà hay lợn hoang. Bệnh giun xoắn người cũng có thể phát sinh do ăn thịt các động vật khác kể cả thịt chó ở một số nơi châu Á và Châu Phi, thịt ngựa ở Italia và Pháp, thịt gấu và moóc (walrus) ở các vùng phía Bắc. Mặc dầu trâu bò (ăn cỏ) không phải là túc chủ tự nhiên của Trichinella song thịt bò cũng đã liên quan đến những vụ bùng nổ nếu như thịt này bị nhiễm hay pha trộn với thịt lợn có giun xoắn. Các luật lệ cấm nuôi lợn bằng lòng còn sống đã làm giảm nhiều sự lây lan bệnh này ở Mỹ. Ở Mỹ hàng năm có khoảng 59 đến 100 ca bệnh giun xoắn được báo cáo, song phần lớn các ca nhẹ có lẽ còn chưa chẩn đoán được. Dợt bột phát bệnh gần đây ở Mỹ một phần do các món thịt lợn nấu chưa chín theo kiểu dân tộc, xúc xích ở chợ hay nhà làm, thịt lợn hoang và thịt moóc (walrus).

Bệnh sinh và đặc điểm lâm sàng. Các triệu chứng lâm sàng bệnh giun xoắn xuất hiện sau các giai đoạn lan tràn liên tiếp của ký sinh trùng vào ruột, di trú ấu trùng và làm nang ở cơ bắp. Phần lớn các trường hợp nhiễm nhẹ (<10 ấu trùng trong 1gam cơ) không có triệu chứng, nhưng các trường hợp nhiễm nặng (có thể tới > 50 ấu trùng trong một gam cơ) có thể đe dọa tính mạng. Sau khi nhiễm, ký sinh trùng thâm nhập vào ruột trong tuần lễ đầu có khi gây ra tiêu chảy nếu nặng. Đau bụng, táo bón, buồn nôn, và nôn có thể nổi trội. Ỉa chảy nặng và kéo dài đã được nhận thấy ở bệnh giun xoắn vùng Bắc cực có thể phản ánh đáp ứng của cơ thể đối với sự tái nhiễm ký sinh trùng.

Các triệu chứng do sự di trú của ấu trùng và sự xâm nhập vào cơ bắp bắt đầu xuất hiện ở tuần lễ thứ hai sau khi nhiễm. Ấu trùng Trichinella di chuyển gây ra phản ứng tăng nhạy cảm tại chỗ hay toàn thân, cùng với sốt và tăng bạch cầu ưa eosin. Phù quanh ổ mắt và phù mặt thường gặp, cũng như xuất huyết ở dưới kết mạc võng mạc và chân móng (xuất huyết "vỡ ra từng mảnh vụn"). Thỉnh thoảng cũng xuất hiện phát ban dát sần, đau đầu, ho, khó thở, nói khó. Viêm cơ tim kèm với loạn nhịp nhanh hoặc suy tim và, ít gặp hơn là viêm não hoặc viêm phổi - có thể phát triển và đó là nguyên nhân phần lớn tử vong do giun xoắn.

Khi ấu trùng bắt đầu làm nang ấu trùng trong cơ (khoảng 2 đến 3 tuần sau khi nhiễm) các triệu chứng viêm cơ với đau, phù và nhược cơ) xuất hiện và thường gối lên các phản ứng viêm khi ấu trùng di chuyển. Các nhóm cơ hay bị viêm nhất là các cơ ngoài mắt, hàm, cổ, cơ nhị đầu, lưng dưới, và cơ hoành. Các triệu chứng ở mức tột đỉnh vào khoảng 3 tuần sau khi nhiễm và chỉ giảm bớt dần trong thời kỳ hồi phục dài.

Các phát hiện bằng xét nghiệm và chẩn đoán. Bạch cầu ưa eosin trong máu xuất hiện ở trên 90 phần trăm bệnh nhân giun xoắn có triệu chứng và có thể đến cao điểm, ở mức lớn hơn 50 phần trăm, giữa tuần lễ thứ hai và thứ tư sau khi nhiễm ký sinh trùng. Nồng độ IgE trong huyết thanh và các enzym trong cơ, bao gồm creatin phosphokinase, lactat dehydrogenase, aspartat aminotransferase tăng cao ở phần lớn bệnh nhân có triệu chứng. Cần hỏi kỹ bệnh nhân xem họ có ăn thịt lợn và thịt thú hoang dã và xem những người khác có bị bệnh sau khi cùng ăn món ăn ấy không. Phỏng đoán có thể dựa trên hiện tượng sốt, tăng bạch cầu ưa eosin, phù quanh ổ mắt, đau cơ sau bữa ăn đáng ngờ. Chẩn đoán được xác định bằng

https://tieulun.hopto.org

sự tăng độ chuẩn của kháng thể đặc hiệu ký sinh trùng (thử bằng nghiệm pháp kết bông bentosit). Sự tăng này chậm chỉ thấy sau khi nhiễm ba tuần. Nếu làm cách khác thì chẩn đoán xác định đòi hỏi phải sinh thiết phẫu thuật ít nhất một gam cơ có liên quan; chọc gần chỗ đính vào gân để đạt hiệu quả cao, Mô cơ còn tươi phải ép vào giữa các phiến kính và soi kính hiển vi vì nếu chỉ làm các bản cắt giải phẫu bệnh lý thông thường thì có thể bỏ mất ấu trùng.

Điều trị. Các thuốc chống giun sán thông thường đều vô hiệu đối với ấu trùng Trichinella trong cơ. May thay phần lớn bệnh nhân nhiễm nhẹ đều hồi phục không có biến cố gì, sau khi nghỉ ngơi, dùng thuốc chống sốt và giảm đau. Các glucocorticoid như prednison (mỗi ngày 1mg/kg, trong 5 ngày), có lợi đối với viêm cơ nặng và viêm cơ tim. Mebendazole giống thiabendazole, tỏ ra có tác dụng chống ký sinh trùng ở các giai đoạn trong ruột song hiệu lực chống ấu trùng trong nang còn chưa được chứng minh rõ.

Dự phòng. Có thể giết chết ấu trùng bằng cách nấu thịt lợn đến khi hết mầu hồng hoặc ướp lạnh $-15^{O}C$ trong 3 tuần lễ. Tuy nhiên, các chủng bắc cực (T.spiralis var nativa) trong thịt moóc hoặc thịt gấu thì sống dai hơn và có thể vẫn sống khi ướp lạnh.

CÁC DI TRÚ CỦA ẤU TRÙNG NỘI TẠNG VÀ MẮT. Di trú của ấu trùng nội tạng là hội chứng do giun tròn gây ra, bình thường các giun này ký sinh trong các túc chủ khác. Ở người các ấu trùng giun tròn không phát triển một cách điển hình để thành giun trưởng thành mà lại di trú qua các mô của túc chủ và gây ra viêm ưa eosin. Thể bệnh hay gặp nhất do di trú của ấu trùng phủ tạng là bệnh Toxocariasis do ấu trùng của giun đũa chó Toxocaracanis và ít gặp hơn là giun đũa mèo T.cati. Những trường hợp hiếm hoi của bệnh viêm màng não-não ưa eosin có thể do giun đũa Baylisascaris procyonis gây ra.

Chu kỳ sống và dịch tễ học. Giun tròn của chó T.canis phân bố ở chó trên khắp thế giới. Chó ăn phải trứng giun sau đó giải phóng ấu trùng Toxocara. Một số ấu trùng đi qua các mô và trở lại đường ruột để trở thành giun trưởng thành, chúng đẻ trứng và trứng ra theo phân. Sự tiến triển của các ấu trùng khác bị chặn lại. Các sinh thể này, nằm yên trong mô, nó lại di chuyển sang chó cái chửa và nhiễm cho chó con từ trước khi sinh (truyền qua nhau thai) và sau khi sinh (qua bú chó mẹ). Kết quả là trong phân của phần lớn chó con và chó mẹ đang nuôi con đều có trứng T.canis. Người ta mắc bệnh toxocariasis chủ yếu do ăn phải đất lẫn phân chó con có trứng ký sinh trùng. Di trú của ấu trùng phủ tạng rất thường thấy ở trẻ em có thói quen ăn uống bẩn song phần lớn các trường hợp nhiễm toxocara đều ở mức cận lâm sàng. Tỷ lệ huyết thanh dương tính Toxocara được báo cáo ở khoảng 2 phần trăm trong một nhóm cư dân Mỹ không chọn lọc và tăng tới hơn 20 phần trăm trong số trẻ em ở vườn trẻ tại Hoa Kỳ và Anh.

Sinh bệnh học và các đặc điểm lâm sàng. Bệnh lâm sàng hay gặp nhất ở trẻ em chưa đi học. Sau khi người ta ăn phải trứng Toxocara ấu trùng nở ra và chui qua niêm mạc ruột để rồi vào dòng tuần hoàn đến nhiều mô và cơ quan khác nhau. Ấu trùng xâm nhập gan, phổi, hệ thần kinh trung ương và nhiều vị trí khác, thải ra các chất độc và gây ra các đáp ứng hạt ưa eosin tại chỗ, mạnh mẽ. Mức độ bệnh biểu hiện ở lâm sàng phụ thuộc vào số lượng ấu trùng và sự phân bố trong mô, sự tái nhiễm và đáp ứng miễn dịch của túc chủ. Phần lớn các trường hợp nhiễm nhẹ đều không có triệu chứng và có thể chỉ biểu hiện bằng hạt ưa eosin ở máu. Các triệu chứng đặc trưng của di trú ấu trùng phủ tạng gồm sốt, khó chịu, chán ăn, sút cân, ho, thở khò khè và phát ban. Thường thấy gan-lách to. Các đặc điểm này luôn luôn đi kèm hạt ưa eosin ngoại vi, có khi tới 90 phần trăm trường hợp. Thỉnh thoảng có thể gặp trường hợp động kinh hoặc rối loạn hành vi. Các trường hợp tử vong, hiếm gặp trong bệnh này, đều do ảnh hưởng nặng nề tới thần kinh, phổi hoặc cơ tim.

Chẩn đoán và điều trị. Ngoài đặc điểm nổi trội là bạch cầu ưa eosin, thường thấy tăng bạch cầu và tăng gammaglobulin huyết. Thâm nhiễm phổi tạm thời, phát hiện được bằng X.quang lồng ngực, ở khoảng một nửa số bệnh nhân có triệu chứng viêm phổi. Chẩn đoán lâm sàng có thể xác định bằng nghiệm pháp ELISA đối với kháng thể toxocara. Soi phân, mặc dầu quan trọng trong việc đánh giá hiện tượng tăng hạt ưa eosin không rõ nguyên nhân, là

https://tieulun.hopto.org

không giá trị đối với bệnh toxocara, vì ở người, ấu trùng không phát triển thành ký sinh trùng trưởng thành sinh ra trứng. Đại đa số các trường hợp nhiễm ký sinh trùng đều tự hạn chế và hết đi không phải điều trị gì đặc biệt. Bệnh nhân viêm cơ tim, bị bệnh thần kinh trung ương hoặc hô hấp nặng có thể sử dụng glucocorticoid để giảm các biến chứng viêm. Các thuốc chống giun sán hiện có bao gồm diethyl carbamazin và thiabendazole không có tác dụng rõ ràng đối với tiến trình di trú của ấu trùng. Các biện pháp phòng chống bao gồm việc hạn chế phân chó ở các công viên và sân chơi, tẩy giun cho chó và phòng ngừa trẻ em ăn bậy.

Thể mắt của hội chứng di trú ấu trùng xuất hiện khi Toxocara xâm nhập vào mắt. Khối u hạt ưa eosin phát triển quanh nơi di trú của ấu trùng, hay gặp nhất ở cực sau của võng mạc. Tổn thương võng mạc bề ngoài có thể giống như u nguyên bào võng mạc và chẩn đoán nhầm như vậy có thể dẫn tới việc khoét mắt không cần thiết. Các ảnh hưởng tới mắt có viêm nội nhãn cầu, viêm màng mạch nho, viêm màng mạch - võng mạc. Rối loạn nhìn một bên, lác, đau nhức mắt là những triệu chứng hay xuất hiện hơn cả. Ngược lại với các di trú của ấu trùng phủ tạng, toxocariasis mắt thường phát triển ở trẻ lớn hoặc thanh niên không có tiền sử ăn dở (dị thực) những bệnh nhân này đôi khi có biểu hiện ưa eosin hoặc biểu hiện phủ tạng. Việc điều trị không vừa ý và vai trò của các glucocorticoid hoặc các thuốc chống giun sán trong điều trị đang còn là các vấn đề tranh cãi.

DI TRÚ ẤU TRÙNG Ở DA.Các di trú ấu trùng ở da ("ban bò") là vết ban da ngoằn ngoèo gây ra do ấu trùng giun móc súc vật đào bới, thường là giun móc chó và mèo Ancylostoma braziliense. Ấu trùng nở ra từ trứng đi qua phân chó và mèo rồi trưởng thành trong đất. Người nhiễm phải do da tiếp xúc với đất ở nơi chó mèo hay qua lại như dưới vòm cổng hay bờ bụi. Bệnh ấu trùng giun di trú ở da hay gặp hơn ở các trẻ tại các vùng khí hậu ấm và ẩm, gồm vùng đông nam Hoa Kỳ.

Sau khi ấu trùng xâm nhập vào da thì các tổn thương ban đỏ hình thành dọc theo các đường quanh co mà ấu trùng di chuyển, ở giáp giới bì-biểu bì, tiến triển vài centimet mỗi ngày. Những tổn thương ngứa ngáy nhức nhối, có thể xuất hiện bất kỳ trên cơ thể và có thể nhiều nếu bệnh nhân nằm đất. Sau đó có thể hình thành các túi và hạt bong bóng. Ấu trùng giun móc súc vật không trưởng thành ở người và không điều trị thì chúng cũng sẽ chết sau vài tuần và các tổn thương sẽ mất đi. Chẩn đoán được thực hiện trên cơ sở lâm sàng và sinh thiết da ít khi được dùng để làm vật liệu chẩn đoán ký sinh trùng. Các triệu chứng sẽ giảm đi nếu dùng thiabendazole: uống (25mg/kg hai lần mỗi ngày) hoặc bôi tại chỗ (nhũ dịch nước hay dầu hỏa 10%) trong 2 đến 5 ngày.

NHIỄM ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS. Angiostrongylus cantonensis, giun phổi của chuột cống là nguyên nhân thông thường nhất gây viêm màng não ưa eosin ở người.

Chu kỳ sống và dịch tễ học. Trường hợp nhiễm ký sinh trùng này xảy ra chủ yếu ở Đông Nam Á và lòng chảo Thái Bình Dương. Ấu trùng A.cantonensis do giun trưởng thành, sống ở phổi chuột, sinh ra, di trú tới đường dạ dày ruột và bị tống ra theo phân. Chúng phát triển thành ấu trùng lan truyền trong sên và ốc sên. Người bị nhiễm bệnh do ăn phải các nhuyễn thể nhiễm ký sinh chưa chế biến, rau cỏ nhiễm phải bùn có nhuyễn thể hoặc cua hoặc tôm nước ngọt và một vài loài cá biển đã ăn phải nhuyễn thể nhiễm ký sinh. Sau đó ấu trùng di chuyển đến não.

Sinh bệnh học và đặc điểm lâm sàng. Có khi các ký sinh trùng chết trong hệ thần kinh trung ương nhưng không chết trước khi gây bệnh trong các trường hợp nhiễm nặng có thể gây ra di chứng thần kinh vĩnh viễn hoặc tử vong. Ấu trùng di trú gây ra tổn thương tiêu protein và viêm ưa eosin và chảy máu tại chỗ rõ rệt, dẫn tới hoại tử và tạo thành u hạt chung quanh chỗ giun chết. Các triệu chứng lâm sàng xuất hiện trong khoảng từ 2 tới 35 ngày sau khi ăn phải ấu trùng. Bệnh nhân thường đau âm ỉ hay đột ngột ở trán, chẩm hoặc nhức đầu ở hai bên thái dương. Cũng hay thấy cứng cổ, buồn nôn và nôn, dị cảm. Thường không sốt. Liệt thần kinh sọ và thần kinh ngoài mắt, động kinh và hôn mê ngủ lịm... đều ít gặp.

https://tieulun.hopto.org

Các phát hiện bằng xét nghiệm và điều trị. Trong các trường hợp nghi ngờ thì việc khảo sát dịch não tủy là đáng tin cậy và thường phát hiện áp lực mở tăng lên, bạch cầu từ 150 đến 2000 tế bào trong một microlit, tế bào ưa eosin tăng trên 20 phần trăm. Nồng độ protein thường tăng và nồng độ gluco bình thường. Thỉnh thoảng mới thấy ấu trùng di động của A.cantosensis trong dịch não tủy. Bạch cầu ưa eosin trong máu ngoại vi có thể tăng nhẹ. Nói chung, chẩn đoán phải dựa trên biểu hiện lâm sàng của viêm màng não ưa eosin kèm với một tiền sử dịch tễ học phù hợp. Không thấy được ích lợi của hoá trị liệu đặc hiệu đối với bệnh angiostrongylia, một phần là do các chất diệt ấu trùng có thể làm tăng các tổn thương viêm não. Xử trí gồm có các biện pháp hỗ trợ như dùng thuốc giảm thống, làm dịu thần kinh, và trong các trường hợp nặng dùng glucocorticoid. Thực tế ở phần lớn các bệnh nhân, bệnh angiostrongylia có quá trình tự hạn chế và khỏi hoàn toàn. Có thể đề phòng nhiễm bệnh bằng cách nấu chín các ốc sên, cua và kiểm tra rau cỏ tránh nhiễm các nhuyễn thể. Ở các vùng có bệnh lưu hành, những nguyên nhân ký sinh trùng khác gây viêm màng não ưa eosin có thể bao gồm gnathostoma, paragonima, schistosoma và neurocysticerca.

BỆNH DO GNATHOSTOMA. Nhiễm ấu trùng gnathostoma spinigerum có thể gây viêm não-màng não ưa eosin, sưng phồng da do di trú ấu trùng hoặc các khối xâm nhập vào mắt và các cơ quan nội tạng.

Chu kỳ sống và dịch tễ học. Bệnh do gnathostoma, là một bệnh lưu hành địa phương tại Đông Nam Á, một phần Trung Quốc và Nhật Bản. Trong thiên nhiên giun đã trưởng thành ký sinh vào đường dạ dày ruột của chó và mèo. Ấu trùng thuộc giai đoạn đầu nở từ trứng, chuyển vào nước và bị các loài giáp xác (bọ nước) ăn phải. Ấu trùng lây truyền ở giai đoạn thứ ba, phát triển trong thịt của nhiều chủng động vật (gồm cá, ếch nhái, lươn rắn, gà và ngỗng đã ăn phải các giáp xác hoặc một con túc chủ trung gian thứ hai nhiễm ký inh trùng. Người bị nhiễm một cách điển hình do ăn phải cá và thịt gà vịt chưa chín. Món cá sống somfak ở Thái Lan và sashimi ở Nhật Bản đã được xem là nguyên nhân của phần lớn các trường hợp bệnh do gnathostoma ở người. Một vìa trường hợp ở Thái Lan là do dùng thịt nhái hay rắn làm thuốc đắp tại chỗ.

Sinh bệnh học và các đặc điểm lâm sàng. Các triệu chứng lâm sàng xuất hiện do sự di trú khác thường của một ấu trùng riêng lẻ vào các mô da, phủ tạng, thần kinh và mắt. Sau khi xâm nhập, di trú của ấu trùng có thể gây viêm tại chỗ, đau, ho hoặc đái ra máu kèm theo sốt và tăng bạch cầu ưa eo sin. Đau, ngứa, sưng do di trú của ấu trùng có thể phát sinh trên da nhất là ở các đầu phía ngoại vi của chi hay vùng quanh ổ mắt. Thường thì sưng da đến chậm, sau một tuần, nhưng luôn luôn tái phát từng đợt sau nhiều năm. Ấu trùng thâm nhập vào mắt có thể gây đáp ứng viêm đe dọa thị lực. Cuối cùng sự thâm nhập vào hệ thần kinh trung ương gây ra viêm màng não ưa eosin kèm với viêm não tủy, một biến chứng nặng, do ấu trùng di chuyển lên phía trên dọc theo đường dây thần kinh lớn. Bệnh nhân có biểu hiện đặc trưng là đau vùng rễ thần kinh rất dữ dội và dị cảm ở thân hay ở chi và tiếp theo ngay đó là liệt cả hai chi. Các ảnh hưởng tới não, gồm ổ chảy máu và hủy hoại mô, luôn gây tử vong.

Chẩn đoán và điều trị. Các đám sưng do di trú ấu trùng ở da kèm với hiện tượng tăng bạch cầu ưa eosin ở máu ngoại vi rõ rệt, lại thêm đặc điểm về địa lý và chế độ ăn uống đáng ngờ thường là cơ sở đủ để chẩn đoán bệnh gnathostoma trên lâm sàng. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể bị các tác động của bệnh tới mắt hoặc não tủy mà trước đó không sưng da. Trong trường hợp này phải theo dõi hiện tượng tăng bạch cầu ưa eosin (thường cùng với xuất huyết hoặc xanthochrom trong dịch não tủy), song lâu như không bao giờ tìm ra giun trong dịch não tủy. Phải phẫu thuật loại bỏ ký sinh trùng ở mô dưới da hoặc mắt, tuy nhiên ít khi thực hiện được cả việc chẩn đoán và điều trị này. Dùng một liệu trình mebendazole kéo dài có thể giảm nhẹ các đám sưng da song không khỏi hẳn được. Đến nay hệ lụy về não tủy đang được xử trí bằng các biện pháp hỗ trợ và thường là một liệu trình glucocorticoid. Ở các vùng có bệnh lưu hành, có thể dự phòng gnathostoma bằng cách nấu chín cá, thịt gà vịt.

https://tieulun.hopto.org

108. GIUN TRÒN Ở RUỘT

Trên toàn thế giới hơn một tỷ người đang bị nhiễm một hay nhiều chủng giun tròn ở ruột. Bảng 108.1 đã tóm tắt các đặc điểm sinh học và lâm sàng học của những giun tròn chủ yếu ký sinh ở ruột. Các ký sinh tròn đó hay gặp nhất ở các vùng không xử lý phân hợp vệ sinh, đặc biệt các nước đang phát triển ở nhiệt đới và cận nhiệt đới, kể cả ở Mỹ. Mặc dầu giun tròn ký sinh thường không là nguyên nhân của các nhiễm gây tử vong nhưng cũng góp phần làm suy dinh dưỡng và giảm sút khả năng lao động. Người ta cũng có khi bị nhiễm các giun tròn thông thường ký sinh trên súc vật, đó là các trường hợp nhiễm ký sinh trùng gây bệnh súc vật như trichostrongylus, anisakia, capillaria, và angiostrongylus bụng.

Nematode ruột là những giun tròn dài từ 1mm đến nhiều centimet khi trưởng thành (xem Bảng 108-1). Chu kỳ sống của chúng phức tạp và rất biến thiên; một số chủng trong đó có giun lươn và giun kim có thể lây truyền trực tiếp từ người sang người trong khi các chủng khác như giun đũa và giun móc thì cần có một giai đoạn phát triển trong đất. Vì phần lớn các giun sán ký sinh không tự nhân giống được nên nhiều giun sán trưởng thành cần phải tiếp xúc liên tiếp với ký sinh trùng ở giai đoạn lây nhiễm hoặc ấu trùng hoặc trứng. Như vậy, bệnh lâm sàng, khác với nhiễm không triệu chứng, nói chung chỉ xuất hiện nếu ở lâu tại một vùng có bệnh lưu hành.

Đặc điểm của nhiều trường hợp nhiễm giun sán là tăng bạch cầu ưa eosin và nồng độ IgE trong huyết thanh tăng, và khi không giải thích được thì phải nhanh chóng tìm xem có bệnh giun sán nào còn chưa phát hiện được. Chưa thấy có miễn dịch bảo vệ đáng kể nào với các giun tròn đường ruột, và các cơ chế thâm nhập miễn dịch ký sinh trùng cũng như các đáp ứng miễn dịch của túc chủ đối với các nhiễm khuẩn này vẫn chưa được chứng tỏ tường tận.

BỆNH GIUN ĐŨA. Ascaris lumbricoides là thú giun lớn nhất ký sinh ở người, dài tới 40cm. Người ta ước tính có tới một tỷ người mắc phải. Phần lớn những người bị nhiễm đều không nhiều giun và không có triệu chứng. Bệnh lâm sàng xuất hiện từ dấu hiệu tăng nhạy cảm hô hấp và biến chứng đường ruột.

Chu kỳ sống. Giun trưởng thành sống trong lumen tiểu tràng. Giun cái Ascaris trưởng thành được thụ tinh bất thường, mỗi con sinh ra tới 200000 trứng một ngày theo phân ra. Trứng giun đũa đề kháng khá cao đối với các stress của môi trường, sau vài tuần trưởng thành trong đất có thể lây nhiễm được và hàng năm sau vẫn còn có khả năng này. Sau khi trứng này được người nuốt phải qua đường phân-miệng thì ấu trùng nở ra từ ruột, tràn ngập niêm mạc, qua đường tuần hoàn mà di chuyển vào phổi, vào phế nang, đi lên các nhánh phế quản rồi bị nuốt trở lại vào tiểu tràng, ở đây chúng phát triển thành giun trưởng thành. Từ khi nhiễm đến lúc đẻ trứng mất khoảng 2 đến 3 tháng. Giun trưởng thành sống được khoảng 1 đến 2 năm.

Dịch tễ học. Ascaris phân bố rộng rãi ở các khí hậu nhiệt đới và cận nhiệt đới kể cả vùng nông thôn đông nam nước Mỹ.

Lan truyền xảy ra điển hình qua sự nhiễm bẩn phân vào đất hoặc do thiếu các phương tiện vệ sinh hoặc do sử dụng phân bắc để bón. Trẻ em các miền nghèo khổ ở nông thôn hay bị nhiễm hơn cả vì thường đưa giun dính vào phân từ tay tới miệng. Ngoài các miền có bệnh lưu hành, bệnh có thể xảy ra tuy ít gặp do trứng giun trong rau.

Đặc điểm lâm sàng. Trong giai đoạn ấu trùng di chuyển về phổi khoảng 9 đến 12 ngày, sau khi ăn phải trứng bệnh nhân có thể bị kích thích, ho khan và nóng rất khó chịu ở dưới ức, nặng thêm khi ho hoặc khi hít vào sâu. Ít gặp trường hợp khó thở hoặc đờm có nhuốm máu. Thường có và có thể trên 38,5^{O}C. Các hạt ưa eosin xuất hiện giai đoạn có triệu chứng này và giảm chậm sau mấy tuần. Chụp X.quang lồng ngực có thể phát hiện viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin (hội chứng Loeffler) có các thâm nhiễm tròn hay hình trứng kích thước từ vài milimet đến nhiều centimet. Các ổ thâm nhiễm này có thể tạm thời hoặc ngắt quãng, mất hết sau vài tuần. Ở vùng có sự lây lan ký sinh trùng theo mùa vụ thì Ascaris có thể gây ra viêm phổi theo mùa kèm với tăng bạch cầu ưa eosin ở những túc chủ trước kia đã nhiễm hoặc đã nhạy cảm với ký sinh trùng.

Khi nhiễm ký sinh trùng trưởng thành, các giun trưởng thành trong tiểu tràng thường không gây ra triệu chứng. Nếu nhiễm nặng, nhất là ở trẻ em, thì các giun thành búi rối lớn có thể gây đau và làm tắc

https://tieulun.hopto.org

Bảng 109-1. Các ký sinh trùng giun tròn chủ yếu ở người

	Ascaris lumbricoides (giun đũa)	Necator americanus Ancylostoma duodenale (giun móc)	Strongyloides stercoralis	Trichuris trichiura (giun kim)	Enterobius vermicularis (giun tóc)
Mức lưu hành toàn cầu (số người mắc/triệu người)	1000	900	50	500	300
Vùng lưu hành	Toàn cầu	Nhiệt đới và cận nhiệt đới	Nhiệt đới và cận nhiệt đới	Toàn cầu	Toàn cầu
Giai đoạn lây nhiễm	Trứng	Ấu trùng hình chỉ	Ấu trùng hình chỉ	Trứng	Trứng
Đường nhiễm	Miệng	Qua da	Qua da hoặc tự nhiễm	Miệng	Miệng
Nơi giun cư trú ở đường tiêu hóa	Lumen hỗng tràng	Niêm mạc hỗng tràng	Niêm mạc tiểu tràng	Ruột tit, niêm mạc kết tràng	Ruột tít, Ruột thừa
Kích thước giun trưởng thành	15-40cm	7-12mm	2mm	30-50mm	8-13mm (con cái)
Ấu trùng qua phổi	Có	Có	Có	Không	Không
Ủ bệnh* (ngày)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Thời gian sống	1 năm	N.americanus 2-5 năm A.duodenale 6-8 năm	Không rõ	5 năm	2 tháng
Mức sinh san (trung/ngay/giun)	240.000	N.americanus 4000-10.000 A.duodenale 10.000-25.000	5000-10.000	3000-7000	2000
Các triệu chứng chính	Hiếm gặp tắc dạ dày, ruột hay mật	Thiếu máu-giảm sắt nếu nặng	Các triệu chứng dạ dày ruột; kém hấp thụ, nếu bội nhiễm nặng thì nhiễm trùng huyết	Các triệu chứng dạ dày-ruột, thiếu máu	Ngứa quanh hậu môn
Giai đoạn chẩn đoán	Trứng trong phân	Trứng trong phân tươi Ấu trùng trong phân cũ	Ấu trùng trong phân hay dịch hút tá tràng hay trong nước khạc ra nếu nhiễm nặng	Trứng trong phân	Trứng ở da quanh hậu môn trên tấm acetat cellulose
Điều trị	Mebendazole Albendazole+ Pyrantel pamoate Piperazine citrate	Mebendazole Pyrantel Pamoate Albendazole+	Thiabendazole Albendazole+	Mebendazole Albendazole+	Mebendazole Pyrantel pamoat Piperazin citrate

* Thời gian từ lúc nhiễm cho đến lúc giun cái đẻ trứng

\+ Không được cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc phê chuẩn.

https://tieulun.hopto.org

tiểu tràng. Những giun riêng lẻ có thể gây bệnh khi chúng di trú lạc chỗ. Một giun lớn có thể chui vào làm tắc nhánh ống mật gây cơn đau mật, viêm túi mật, viêm mật, viêm tụy và hiếm gặp áp xe trong gan. Giun lớn lạc lên thực quản có thể gây ho và khạc ra giun. Ở các vùng bệnh lưu hành nặng, thì giun ở ruột và đường mật là lý do phải mổ cấp cứu bụng, chẳng thua kém gì số trường hợp mổ viêm ruột thừa cấp hay sỏi mật.

Phát hiện bằng xét nghiệm. Phần lớn bệnh giun đũa đều có thể chẩn đoán được bằng soi phân, phát hiện trên kính hiển vi các trứng Ascaris điển hình có dạng núm vú, ở các mẫu phân. Đôi khi gặp các bệnh nhân có giun trưởng thành, kích thước lớn, bề mặt nhẵn màu kem trong phân hoặc hiếm gặp hơn, bệnh nhân nôn ra giun, hay giun qua mũi. Trong giai đoạn sớm của di trú giun ở phổi lúc viêm phổi ưa eosin xuất hiện có thể thấy ấu trùng trong đờm hoặc dịch hút từ dạ dày trước khi thấy được trứng trong phân. Hạt ưa eosin nổi trội trong giai đoạn sớm này thường giảm dần tới mức tối thiểu khi cơ thể đã thích nghi sự nhiễm ký sinh trùng này. Giun trưởng thành lớn có thể thấy được, đôi khi tình cờ, qua các khảo sát bằng phương pháp cản quang ở đường tiêu hóa. Một phim chụp bụng thông thường có thể phát hiện khối lớn các giun thành búi trong ruột bệnh nhân tắc ruột. Giun ở mật và tụy có thể phát hiện bằng siêu âm hay nội soi, chụp tụy-mật ngược dòng phương pháp này cũng được dùng để rút giun Ascaris ở mật ra.

Điều trị. Cần phải điều trị Acaris thường xuyên nhằm tránh biến chứng nguy hiểm có thể xảy ra. Mebendazole và albendazole (chưa được cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc men Mỹ phê chuẩn) đều có tác dụng. Các chống chỉ định các thuốc benzimidazole này khi có thai và khi nhiễm nặng, vì có thể làm cho giun di trú lạc chỗ. Đối với thai nghén thì Pyrantel pamroat và piperazin citrat là an toàn. Các thuốc này đôi khi gây phản ứng phụ như tiêu chảy nhẹ và đau bụng. Nếu tắc ruột một phần thì phải xử trí bằng hút dạ dày qua mũi, truyền dịch tĩnh mạch và rỏ giọt piperazin qua ống thông mũi - dạ dày, song nếu tắc hoàn toàn và có các biến chứng nặng thì phải can thiệp phẫu thuật ngay.

GIUN MÓC. Một phần tư dân số thế giới đã bị nhiễm một trong hai loài giun móc là Ancylostoma duodenale hoặc Necator americanus. Phần lớn người bị nhiễm không có triệu chứng. Bệnh giun móc xuất hiện từ sự kết hợp nhiễm giun nhiều, lâu dài với khả năng hấp thu sắt không đầy đủ, dẫn đến thiếu máu - giảm sắt và có lúc giảm protein huyết.

Chu kỳ sống. Giun móc trưởng thành dài khoảng 1 cm sử dụng các răng cắn (Ancylostoma) hoặc tấm cắt (Necator) để bám vào niêm mạc ruột non rồi hút máu (mỗi con Ancylostoma trưởng thành hút 0,2ml mỗi ngày) và các dịch kẽ. Giun móc trưởng thành đẻ hàng nghìn trứng mỗi ngày. Trứng theo phân ra ngoài, ở đất, từ ở đó nở ra các ấu trùng hình gậy và sau một tuần phát triển thành ấu trùng sợi. Ấu trùng lây nhiễm lọt qua da và theo máu tới phổi. Sau đó chúng xâm nhập các phế nang và đi lên đường thở trước khi bị nuốt vào tiểu tràng. Thời kỳ ủ bệnh, từ khi chui vào da cho đến khi xuất hiện trứng trong phân, kéo dài từ 6 đến 8 tuần lễ, nhưng với A.duodenale thì có thể có thể lâu hơn. Ấu trùng A.duodenale nếu bị nuốt phải thì có thể sống sót và phát triển trực tiếp trong niêm mạc tiểu tràng. Giun móc trưởng thành có thể sống qua thập kỷ, song thông thường A.duodenale sống từ 6 đến 8 năm, N.americanus từ 2 đến 5 năm.

Dịch tễ học. A.duodenale thường gặp ở Nam Âu, Bắc Mỹ, Bắc Á và N.americanus là loại có nhiều hơn cả ở Tây Bán Cầu và châu Phi xích đạo. Hai loài này cùng sống ở nhiều vùng nhiệt đới nhất là Đông Nam Á ở hầu hết các khu vực này, trẻ em lớn bị nhiễm giun móc nhiều và nặng. Ở miền quê nơi dùng phân bắc để bón người lao động lớn tuổi hơn cũng bị nhiễm nặng.

Đặc điểm lâm sàng. Phần lớn các nhiễm giun móc đều không có triệu chứng. Ấu trùng nhiễm được có thể gây ra viêm da vết - sần ngứa ở nơi chúng chui vào da cũng như các đường ngoằn ngoèo của các di trú dưới da (giống như các di trú của ấu trùng da) ở các túc chủ đã bị nhạy cảm từ trước. Ấu trùng di chuyển qua phổi đôi khi có thể gây ra viêm phổi nhẹ, thoáng qua song ít gặp hơn so với trường hợp nhiễm Ascaris. Ở lúc đầu của pha-ruột, những người nhiễm giun móc có thể đau ở thượng vị (thường đau trội sau bữa ăn) tiêu chảy - viêm hoặc các triệu chứng ở bụng khác kèm theo tăng bạch cầu ưa eosin. Hậu quả chủ yếu nhất của bệnh

https://tieulun.hopto.org

giun móc mạn tính là thiếu hụt sắt. Các triệu chứng xuất hiện tối thiểu nếu được cơ thể thu nạp đủ sắt. Tuy nhiên, ở những người khó nuôi dưỡng xuất hiện các triệu chứng thiếu máu - giảm sắt và giảm protein huyết, ngày một tăng, như mệt nhọc, thở ngắn, mất sắc tố da. Nhiễm giun móc nhiều lần có thể mau chóng dẫn đến suy tim. Ít thấy các biến đổi ở niêm mạc ruột, hiện tượng kém hấp thu cũng hiếm gặp.

Các phát hiện bằng xét nghiệm. Chẩn đoán được xác định nếu thấy các trứng giun móc đặc trưng, hình trứng 40-60μm trong phân. Để phát hiện trường hợp nhiễm nhẹ cần phải cô đặc phân. Không phân biệt được trứng của hai loại giun móc. Nếu không soi tươi ngay phân thì trứng có thể nở ra ấu trùng hình gậy; cần phân biệt con này với ấu trùng của Strongyloides stercoralis. Đặc trưng của bệnh giun móc là thiếu máu giảm sắc-tế bào nhỏ và đôi khi kèm với tăng bạch cầu ưa eosin hoặc giảm albumin huyết.

Điều trị. Có thể diệt ký sinh trùng bằng một số thuốc trị giun sán an toàn và hiệu quả cao, kể cả mebendazole và pyrantel pamoat. Có thể điều trị thiếu máu giảm sắt nhẹ bằng cách chỉ cho uống sắt. Đối với bệnh giun móc nặng gây mất protein và hấp thu kém cần phải hỗ trợ dinh dưỡng và song song với tẩy giun phải cho uống sắt để bù lại phần đã mất.

BỆNH GIUN LƯƠN. Trong các loại giun strongyloides stercoloris có điểm nổi bật khác thường là có khả năng sinh sản trong túc chủ-người, vì thế nó có thể tiếp tục các chu kỳ tự nhiễm do sinh ra ấu trùng gây nhiễm được ở ngay trong cơ thể người. Như vậy bệnh Strongyloid có thể dai dẳng nhiều thập kỷ mà không cần tiếp tục tiếp xúc với ấu trùng gây nhiễm ở ngoài cơ thể. Ở các túc chủ đã bị tổn thương miễn dịch thì một số lượng lớn các ấu trùng Strongyloid thâm nhập có thể lan tràn rộng khắp và gây tử vong.

Chu kỳ sống. Ngoài chu kỳ phát triển ký sinh, các Strongyloid còn có một chu kỳ sống tự do trong đất tạo điều kiện sống sót cho chúng khi không ký sinh được vào túc chủ là động vật có vú. Ấu trùng hình gậy vào phân có thể trở thành ấu trùng hình sợi, gây nhiễm được bằng cách hoặc trực tiếp hoặc phải qua một giai đoạn phát triển tự do. Người mắc phải giun lươn sau khi tiếp xúc với đất nhiễm phân, và ấu trùng dạng sợi chỉ chui qua da hay niêm mạc. Sau đó ấu trùng đi theo dòng máu vào phổi, ở đây chúng phân tán vào các phế nang, đi lên các nhánh phế quản và bị nuốt trở lại vào tiểu tràng. Ở đây ấu trùng phát triển thành giun trưởng thành và chui qua niêm mạc tiểu tràng đoạn ở gần. Giun cái ký sinh trưởng thành, nhỏ bé (dài 2mm) sinh sản đơn tính; không có ký sinh trùng đực trưởng thành. Trứng nở tại chỗ trong niêm mạc ruột, giải phóng ra các ấu trùng hình gậy, chúng di chuyển đến ống ruột và qua phân mà vào đất. Ngược lại, ấu trùng hình gậy trong ruột có thể phát triển trực tiếp thành ấu trùng dạng sợi, chúng chui qua thành ruột kết hoặc qua da vùng quanh hậu môn và đi vào tuần hoàn để lặp lại sự di chuyển, nhằm tiếp tục tái nhiễm cho cơ thể. Chu kỳ tự nhiễm này cho phép bệnh giun lươn tồn tại dai dẳng nhiều thập kỷ sau khi túc chủ đã rời bỏ nơi có bệnh lưu hành.

Dịch tễ học. S.stercoralis phân bố rải rác tại các vùng nhiệt đới ẩm thấp, đặc biệt là Đông Năm Á, Châu Phi Hạ Sahara và Brazil. Ở nước Mỹ, bệnh lưu hành tại một phần phía Nam và thấy ở cư xá của những viện tâm thần, nơi mà điều kiện vệ sinh kém và ở những người nhập cư, cựu binh sĩ đã từng sống ở nước ngoài tại vùng bệnh lưu hành.

Đặc điểm lâm sàng. Trong bệnh giun lươn không biến chứng, nhiều người bệnh không thấy có triệu chứng hoặc có các triệu chứng da-bụng nhẹ: Biểu hiện hay gặp nhất trên da là có mày đay, thường ở mông và cườm tay, liên tiếp xuất hiện Di trú của ấu trùng có thể làm xuất hiện một ban "ấu trùng chạy" ngoằn ngoèo, đặc trưng cho bệnh. Đó là một tổn thương ban đỏ, nhô lên cao, ngứa, phát triển nhanh, tiến triển nhanh tới 10cm/giờ dọc theo đường di chuyển của ấu trùng. Ký sinh trùng trưởng thành đào hang trong niêm mạc tá hỗng tràng và có thể gây đau bụng, thường ở vùng giữa thượng vị giống như đau của loét dạ dày, nhưng không đau nặng thêm do ăn uống. Buồn nôn, tiêu chảy, chảy máu đường tiêu hóa, viêm ruột kết mạn tính nhẹ và sút cân đều có thể xảy ra. Các triệu chứng phổi hiếm thấy trong bệnh giun lươn - không biến chứng. Bạch cầu ưa eosin, thường tăng nhưng số lượng dao động theo thời gian.

Diễn biến của chu kỳ tự nhiễm của giun lươn thông

https://tieulun.hopto.org

thường bị ngăn lại bởi các yếu tố chưa biết của hệ thống miễn dịch của vật chủ. Hiện tượng mất miễn dịch của túc chủ do liệu pháp ức chế miễn dịch tiến hành trước khi nhiễm giun hoặc do quá trình ác tính hay thất dưỡng xảy ra đồng thời với nhiễm giun, dẫn tới bội nhiễm giun lươn: phát sinh ra một số lượng lớn các ấu trùng dạng sợi chỉ. Bội nhiễm này có thể gây ra viêm ruột kết, viêm ruột hoặc kém hấp thu. Trong bệnh giun lươn lan tỏa, ấu trùng chẳng những chỉ tràn ngập các mô dạ dày-ruột và phổi mà còn vào hệ thần kinh trung ương, phúc mạc gan và thận. Hơn nữa nhiễm khuẩn huyết có thể phát sinh do vi khuẩn chí đường ruột xâm nhập vào qua hàng rào niêm mạc bị phá hủy. Các nhiễm khuẩn gram âm, viêm phổi, viêm màng não có thể làm bệnh nặng hơn hoặc nổi trội lên trong diễn biến lâm sàng. Ở bệnh nhân nhiễm nặng thường không thấy tăng bạch cầu ưa eosin. Bệnh giun lươn lan tỏa có thể gây tử vong, nhất là đối với bệnh nhân chắc chắn bị nhiễm mà còn cho dùng các thuốc ức chế miễn dịch. Mặc dầu đã thấy nhiễm giun lươn kết hợp với cả nhiễm HIV và lẫn HTLV-1, nhưng trong các trường hợp này ít gặp bệnh giun lươn lan tỏa.

Chẩn đoán. Trong bệnh giun lươn không biến chứng, nếu thấy ấu trùng hình gậy trong phân là chẩn đoán ra. Trứng hầu như không bao giờ tìm thấy được vì chúng nở ra trong ruột. Ấu trùng hình gậy dài 200 đến 250μm có lỗ miệng ngắn khác với ấu trùng hình gậy của giun móc. Soi phân một lần chỉ phát hiện khoảng một phần ba các trường hợp nhiễm ký sinh trùng không biến chứng trong phân đó chỉ có ít ấu trùng thôi. Soi phân hàng loạt hoặc phương pháp cô đặc Baerman sẽ làm tăng độ nhậy của chẩn đoán. Nếu soi phân âm tính, có thể phát hiện Strongyloid bằng cách xét nghiệm các chất chứa trong tá tràng ruột chạy lấy được bằng hút, sinh thiết hoặc chuỗi thử nghiệm ruột. Nghiệm pháp ELISA, tìm kháng thể với các kháng nguyên tiết - ngoại tiết của Strongyloid, cũng là phương pháp nhạy để chẩn đoán các trường hợp nhiễm ký sinh trùng không biến chứng. Đối với bệnh giun lươn lan tỏa, khi xét nghiệm phải thấy được các ấu trùng dạng sợi chỉ (dài 550μm) trong phân cũng như trong các mẫu lấy ra từ những chỗ có khả năng ấu trùng di trú, bao gồm cả đờm, dịch rửa phế quản phế nang, dịch dẫn lưu phẫu thuật.

Điều trị. Ngay cả trong tình trạng không có triệu chứng, bệnh giun lươn vẫn cần được điều trị vì có khả năng bội nhiễm gây tử vong. Thông thường, bệnh được điều trị bằng Thiabendazole (25mg/kg hai lần mỗi ngày) trong hai ngày. Ở bệnh giun lươn lan tỏa phải điều trị kéo dài ít nhất từ 5 đến 7 ngày hoặc cho đến khi diệt hết ký sinh trùng. Các phản ứng phụ của thiabendazole gồm buồn nôn, nôn mửa tiêu chảy, chóng mặt và rối loạn thần kinh - tâm thần. Vì thiabendazole không công hiệu đồng nhất cho nên cần theo dõi ngay sau khi điều trị bằng soi phân, đếm bạch cầu ưa eosin cũng như các triệu chứng lâm sàng. Albendazole và ivermectin là những thuốc có triển vọng đối với bệnh đường ruột song hiện chỉ có thiabendazole đã được chứng minh có công hiệu đối với bệnh giun lươn lan tỏa.

Strongyloides fülleborni. Loài ít gặp này thấy có ở Châu Phi và Papua New Guinea, có lẽ truyền từ người sang người và qua sữa mẹ. S.fülleborni giair phóng vào phân các túi màng đầy trứng. Trẻ nhỏ và lớn thường mắc nhiều nhất với dấu hiệu căng phồng bụng, khó thở, nôn mửa hoặc tiêu chảy.

BỆNH GIUN TÓC (TRICHURIASIS). Phần lớn các trường hợp nhiễm giun tóc Trichuris trichura đều không có triệu chứng, song các trường hợp nhiễm nặng đều có thể gây ra các triệu chứng dạ dày-ruột. Giống như các loại giun sán khác lan truyền qua đất, giun tóc phân bố khắp địa cầu ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới, bệnh hay gặp nhất ở trẻ em nghèo khổ.

Chu kỳ sống. Hình dạng đặc trưng của trichuris là phần sau rộng và phần trước mảnh trông giống cái roi. Giun trưởng thành sống ở ruột tịt và ruột kết, phần trước thì xâu vào bề mặt niêm mạc. Mỗi ngày giun cái trưởng thành đẻ ra hàng nghìn trứng. Trứng theo phân ra và phát triển trong đất. Sau khi người ăn phải, trứng nở ra trong tá tràng, giải phóng ấu trùng. Ấu trùng trưởng thành trước khi di chuyển xuống ruột già. Toàn bộ chu kỳ kéo dài khoảng 3 tháng và giun trưởng thành có thể sống được tới vài năm.

Đặc điểm lâm sàng. Mô phản ứng nhẹ với giun này. Phần nhiều những người nhiễm đều không có triệu chứng hoặc bạch cầu ưa eosin không tăng. Nhiễm nặng có thể gây đau bụng, chán ăn, tiêu chảy

https://tieulun.hopto.org

có máu hoặc nhầy giống như viêm ruột. Sa trực tràng xảy ra ở trẻ bị nhiễm nặng, chúng thường bị suy dinh dưỡng và mắc các bệnh tiêu chảy khác. Nhiễm ở mức vừa phải cũng góp phần làm trẻ chậm lớn.

Chẩn đoán và điều trị. Đặc điểm của trứng giun tóc là có hình quả chanh từ 50 - 20micromét, phát hiện khi soi phân. Giun trưởng thành dài 3-5cm, đôi khi thấy được bằng soi trực tràng. Dùng mebendazole thì hữu hiệu và an toàn.

BỆNH GIUN KIM. (Enterobius vermicularis). Bệnh giun kim thường hay gặp ở các nước ôn đới hơn là nhiệt đới. Hơn 40 triệu người Mỹ, trong đó chủ yếu là trẻ đang tuổi đi học, bị nhiễm.

Chu kỳ sống và dịch tễ học. Giun cái chửa di chuyển ra vùng quanh hậu môn và đẻ ra tới 10000 trứng non. Sau mấy giờ trứng có thể lan nhiễm được: truyền qua tay và miệng. Trong ruột ấu trùng nở ra và chín hoàn toàn. Chu kỳ sống cần kéo dài khoảng một tháng và giun trưởng thành có thể tồn tại tới 2 tháng. Tự nhiễm ký sinh trùng là do gãi quanh hậu môn rồi đưa trứng lây lan qua bàn tay hoặc móng tay vào mồm. Do dễ truyền từ người sang người nên bệnh giun kim thường gặp ở những người trong cùng gia đình và những tập thể.

Đặc điểm lâm sàng. Phần lớn các trường hợp nhiễm giun kim đều không có triệu chứng. Triệu chứng chính là ngứa quanh hậu môn. Về đêm ngứa nhiều hơn vì lúc này giun cái di chuyển ra ngoài và có thể gây ra sướt da và bội nhiễm. Đã được xác nhận là có các trường hợp nhiễm nặng gây đau bụng và sút cân. Hiếm gặp trường hợp giun kim xâm nhập đường sinh dục nữ, gây viêm âm hộ âm đạo và u hạt vùng chậu hoặc phúc mạc. Tăng bạch cầu ưa eosin và tăng các nồng độ IgE huyết thanh cũng rất ít thấy.

Chẩn đoán và điều trị. Vì trứng giun kim thường không được giải phóng ở ruột nên chẩn đoán không thể thực hiện bằng cách tìm trứng trong phân. Thay vào đó, có thể phát hiện trứng tụ tập ở vùng quanh hậu môn bằng cách dán một miếng acetat cellulose sạch vào vùng quanh hậu môn vào buổi sáng chuyển miếng này sang tấm kính rồi soi dưới kính hiển vi với độ phóng đại nhỏ sẽ thấy được những trứng giun kim hình trứng đặc trưng (55 và 25micromét). Mọi người mắc bệnh đều cần điều trị bằng một liều mebendazole hoặc pamoat pyrantel, nhắc lại sau 10 đến 14 ngày. Người ta cũng chủ trương điều trị cho tất cả các thành viên trong gia đình bệnh nhân để loại trừ khả năng gây tái nhiễm do những người mang bệnh không triệu chứng.

BỆNH DO TRICHOSTRONGYLUS. Trichostrongylus thường ký sinh trên động vật ăn cỏ song cũng có lúc nhiễm cho người nhất là ở châu Á và châu Phi ký sinh trùng này gọi là Giun móc giả vì chu kỳ sống và hình thái trứng giống giun móc. Người bị nhiễm do vô tình ăn phải ấu trùng trichostrongylus có trong rau. Ở người ấu trùng không di chuyển mà phát triển ngay ở ruột non thành giun trưởng thành. Giun này ít hút máu hơn giun móc; phần lớn người bệnh đều không thấy triệu chứng song nếu nhiễm nặng thì có thể thiếu máu nhẹ và có tăng bạch cầu ưa eosin. Trứng trichostrongylus thấy được khi soi phân, giống như giun móc song to hơn (85 và 115micromét). Điều trị bệnh giun này bằng mebendazole.

BỆNH ANISAKIS. Đây là một nhiễm trùng ở dạ dày-ruột do vô tình ăn phải ấu trùng giun tròn thuộc họ Anisakidae trong cá nước mặn chưa nấu chín. Ở nước Mỹ tỉ lệ mắc bệnh này tăng lên vì các món cá sống đang phổ biến. Phần lớn các trường hợp gặp ở Nhật Bản, Hà Lan và Chi Lê ở đó cá sống là các món ăn dân tộc chủ yếu như cá trích xanh ngâm giấm... Giun tròn Anisakid ký sinh trong các động vật có vú ở biển như cá voi, cá heo, hải cẩu. Vì một phần của chu kỳ sống ký sinh phức tạp liên quan đến nhiều loại thực phẩm biển, các ấu trùng lây nhiễm di chuyển tới bộ cơ của nhiều loài cá. Cả Anisakis simplex lẫn Pseudoterranova decipiens đều gây ra bệnh Anisakis ở người, nhưng một hội chứng dạ dày tương tự có thể gây ra bởi ấu trùng đỏ của các ký sinh trùng eustrongylides của loài chim ăn cá. Khi người ăn cá sống bị nhiễm thì ấu trùng sống có thể bị ho ra trong vòng 48 giờ. Hoặc là ấu trùng có thể trực tiếp chui vào niêm mạc dạ dày. Trong vòng vài giờ sau, bệnh nhân đau phần trên bụng dữ dội, buồn nôn và có khi nôn mửa giống như đau bụng cấp. Có thể chẩn đoán khẳng định nếu nội soi thấy trực tiếp, thấy hình dáng giun khi chụp Rontgen bằng phương pháp đối quang, xét nghiệm bệnh lý mô học phần mô lấy ra. Những bác sĩ có kinh

https://tieulun.hopto.org

nghiệm ưa dùng kỹ thuật thứ nhất hơn vì việc rút ấu trùng đào hang ra bằng kỹ thuật nội soi có tác dụng điều trị. Có thể ấu trùng cũng qua tiểu tràng, ở đó chúng chui qua niêm mạc và gây ra đáp ứng u hạt ưa eosin rất mạnh. Các triệu chứng, có thể xuất hiện một hoặc hai tuần sau khi ăn phải, gồm đau bụng từng hồi, tiêu chảy, buồn nôn và sốt giống như bệnh Crohn. Chẩn đoán có thể được gợi ý qua các xét nghiệm bari và được xác định bằng phẫu thuật điều trị cắt bỏ u hạt trong đó chứa giun. Không thấy trứng anisakis trong phân vì ấu trùng không trưởng thành ở người. Ấu trùng Anisakis trong cá nước mặn sẽ chết khi đun nóng tới 60°C, làm lạnh ở -20°C trong ba ngày hoặc làm lạnh bằng hơi trong thương nghiệp và thường không bị chết khi xử lý cá bằng muối, giấm xốt hay hun khói lạnh.

BỆNH GIUN CHỈ. Mắc bệnh giun chỉ đường ruột do ăn phải cá sống nhiễm Capillaria philippinensis. Hiện tượng tự nhiễm sau đó có thể dẫn tới hội chứng suy mòn nặng. Bệnh xảy ra ở Philippin, Thái Lan và đôi khi ở một nơi khác nữa thuộc châu Á. Chu kỳ tự nhiên của C.philippinensis liên quan tới cá trong nước ngọt và nước lợ. Khi người ta ăn phải cá sống nhiễm ký sinh trùng, ấu trùng sẽ phát triển trong ruột thành giun trưởng thành, chúng trực tiếp sinh ấu trùng thâm nhập gây ra viêm và rụng nhung mao.

Bệnh giun chỉ khởi đầu kín đáo, đau bụng không đặc trưng và tiêu chảy. Nếu không điều trị hiện tượng tự nhiễm sẽ tăng tiến, có thể dẫn tới bệnh ruột mất protein và suy dinh dưỡng nặng, có thể chết được vì suy nhược suy tim hoặc bội nhiễm. Chẩn đoán được xác định nếu soi phân thấy các trứng đặc trưng hình củ lạc (20x40micromét). Bệnh nhân nặng cần nằm bệnh viện, điều trị hỗ trợ kết hợp với các thuốc trị giun sán dài ngày như mebendazole hoặc albendazole.

BỆNH GIUN ANGIOSTRONGYLUS BỤNG. Bệnh này thấy ở Mỹ la tinh và Châu Phi. Ký sinh trùng ở súc vật Angiostrongylus costaricensis gây ra viêm hồi tràng tăng bạch cầu ưa eosin sau khi ăn phải rau nhiễm bẩn. A.costaricensis thường ký sinh ở chuột cống bông và các loài gậm nhấm khác, với ốc sên là túc chủ trung gian. Người nhiễm phải do ngẫu nhiên ăn phải ấu trùng trong ốc đọng ở quả và rau; trẻ em có nguy cơ nhiều nhất. Ấu trùng chui vào thành ruột và di cư lên động mạch màng treo ruột, ở đó chúng phát triển thành giun trưởng thành. Trứng đọng ở thành ruột gây ra một phản ứng u hạt ưa eosin dày đặc và giun trưởng thành có thể gây viêm động mạch màng treo ruột, huyết khối hoặc nhồi máu ruột. Các triệu chứng có thể giống như viêm ruột thừa, gồm đau bụng, nhạy cảm đau khi ấn, sốt nôn mửa và một khối nắn thấy được ở hố chậu phải. Nổi trội lên là hiện tượng tăng bạch cầu và tăng bạch cầu ưa eosin. Thụt bari có thể phát hiện hình khuyết ở hồi tràng ruột tịt, song chẩn đoán chắc chắn thường phải phẫu thuật cắt một phần ruột. Bệnh lý cho thấy thành ruột dầy lên có các u hạt ưa eosin bao quanh các trứng Angiostrongylus. Trường hợp không mổ thì chẩn đoán chỉ còn dựa vào cơ sở lâm sàng vì ấu trùng và trứng không phát hiện được ở phân. Điều trị nội khoa bệnh này chưa đạt được mong muốn. Mấu chốt của điều trị là phải theo dõi cẩn thận và phẫu thuật cắt khi có các triệu chứng nặng.

109. BỆNH GIUN CHỈ VÀ NHIỄM CÁC KÝ SINH TRÙNG TƯƠNG TỰ (LOA, ONCHOCERCA VÀ GIUN RỒNG)

Giun chỉ là những giun tròn sống trong các mô dưới da và trong bạch huyết. Có tám loài giun chỉ ký sinh trên người (Bảng 109-1), trong đó có 4: Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Onchocerca volvulus, và Loaloa - gây ra phần lớn các trường hợp nhiễm giun chỉ nặng. Các giun chỉ ký sinh trên khoảng 140 triệu người ở toàn thế giới, lan truyền nhờ một số loài muỗi đặc biệt các loài chân đốt và có một chu kỳ sống phức tạp bao gồm ấu trùng lây lan được, ở các giai đoạn do côn trùng mang tải, và các giun trưởng thành cư trú ở hệ lympho hoặc ở mô dưới da người. Con cái của giun trưởng thành là các vi giun chỉ (microfilariae), tùy loài, dài từ 200 đến 250micromét và rộng 5-7micromét, có thể không hoặc có một vỏ bọc lỏng lẻo, di chuyển trong dòng tuần hoàn hoặc di chuyển qua da (xem bảng 109-1).

https://tieulun.hopto.org

Bảng 109 - 1. Các đặc trưng của bệnh giun chỉ

Tên giun	Chu kỳ sống	Phân bố	Vectơ	Nơi khu trú giun trưởng thành	Nơi khu trú vi giun chỉ	Vỏ
Wuchereria bancrofti	Đêm	Toàn thế giới Chủ yếu Ấn độ Trung Quốc, Indônêsia	Culex (muỗi) Anopheles (muỗi) Aedes (muỗi)	Bạch huyết	Máu	+
	Hạ chu kỳ	Đông Thái Bình Dương	Aedes (muỗi)	Bạch huyết	Máu	+
Brugia malayi	Đêm	Đông Nam Á, Indonesia, ấn Độ	Mansonia, Anopheles (muỗi)	Bạch huyết	Máu	+
	Hạ chu kỳ	Indonesia Đông Nam Á	Coquilletidia (muỗi) Mansonia (muỗi)	Bạch huyết	Máu	+
Brugia timori	Đêm	Indonesia Tây	Anopheles (muỗi)	Bạch huyết	Máu	+
Loa loa	ban ngày	và Trung Phi	Chrysops (ruồi hươu)	Dưới da	Máu	+
Mansonella ozzardi	Không	Nam và Trung Mỹ Caribe	Culicoides (ruồi nhuế) Simulium (ruồi đen)	Không xác định	Máu	–
Mansonella perstans	Không	Nam và Trung Mỹ-châu Phi	Culicoides (ruồi nhuế)	Các xoang cơ thể, mạc treo, quanh thận	Máu	–
Mansonella streptocerca	Không	Tây và Trung Phi	Culicoides (ruồi nhuế)	Dưới da	Da	–

Để hoàn thành chu kỳ sống, khi dược vật chủ trung gian (vectơ) chân đốt ăn vào, các mirofilaria, phát triển sau 1 đến 2 tuần lễ thành ấu trùng mới lan nhiễm được. Giun trưởng thành sống nhiều năm còn microfilaria chỉ sống 3 đến 36 tháng.

Thông thường, nhiễm chỉ được củng cố nếu tiếp xúc nhiều lần và lâu dài với ấu trùng có khả năng lây lan. Vì các biểu hiện lâm sàng của bệnh giun chỉ xuất hiện tương đối chậm nên các nhiễm ký sinh trùng này được coi là mạn tính có thể gây suy nhược kéo dài. Bệnh nhân giun chỉ nào sinh ra ở vùng có bệnh lưu hành và tiếp xúc suốt đời với nguồn bệnh có thể khác những người vãng lai hoặc mới đến vùng đó về bản chất, mức độ nặng và thời gian biểu hiện lâm sàng. Đặc trưng là ở những người mới tiếp xúc bệnh cấp và nặng hơn ở những người sinh ra ở vùng có bệnh lưu hành.

BỆNH GIUN CHỈ BẠCH HUYẾT

Bệnh giun chỉ bạch huyết do W.bancrofti, B.malayi hoặc B.timori gây ra. Các ký sinh trùng trưởng thành giống sợi chỉ trú ngụ hoặc ở bạch huyết hoặc ở mạch hạch bạch huyết, ở đó chúng có thể sống được trên hai thập kỷ.

DỊCH TỄ HỌC. W.bancrofti, giun chỉ ký sinh phân bố rộng nhất ở người, gây bệnh cho chừng 80 triệu người và gặp ở khắp các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới bao gồm châu Á và các đảo Thái Bình Dương.

https://tieulun.hopto.org

Châu Phi, các miền Nam Mỹ và lòng chảo Caribê. Người là vật chủ duy nhất của giun chỉ. Microfilaria có chu kỳ về đêm ít thấy ở máu ngoại vi ban ngày, và đêm có nhiều, còn thể dưới chu kỳ của microfilaria thì lúc nào cũng thấy ở máu ngoại vi và xế chiều thì đạt đến mức độ tối đa. Nói chung, thể này chỉ thấy ở các đảo Thái Bình Dương, còn ở nơi khác W.bancrofti có chu kỳ đêm. Các vetơ đương nhiên của giun chỉ là muỗi Culex fatigans ở các đô thị và các muỗi anopheles và aedes ở các miền nông thôn.

Bệnh giun chỉ đó Brugia malayi chủ yếu gặp ở Trung Quốc, Ấn độ, Indonesia, Triều Tiên, Nhật Bản, Malaysia, và Philippin, B.malayi cũng có hai thể khác nhau ở chu kỳ của microfilaria trong máu. Thể đêm hay gặp nhất lây truyền ở các vùng duyên hải cấy lúa trong khi thể dưới chu kỳ thì thấy ở rừng. Mèo cũng như người thường bị nhiễm B.timori chỉ tồn tại trên hai hòn đảo ở Indonesia.

BỆNH LÝ. Những biến đổi bệnh lý chủ yếu là do giun trưởng thành, chứ không phải microfilaria, gây viêm làm hư hại hệ bạch huyết giun trưởng thành sống ở các mạch bạch huyết đi vào hoặc xoang của hạch bạch huyết gây giãn mạch bạch huyết và dày thành mạch. Các tế bào huyết tương, tế bào ưa eosin, đại thực bào thấm nhiễm và ở chung quanh mạch bị nhiễm, và cùng với sự tăng sinh mô liên kết và mô nội mạc, làm cho mạch bạch huyết khúc khuỷu, làm hư hại hay làm suy yếu các van bạch huyết. Phù bạch huyết và các biến đổi về ứ huyết mạn tính với phù cứng hoặc phù cơ xuất hiện trên da. Những hậu quả của bệnh giun chỉ này chẳng phải chỉ đơn thuần do tắc nghẽn bạch huyết vì giun trưởng thành đi trú mà còn là do đáp ứng miễn dịch của túc chủ đối với ký sinh trùng. Người ta cho rằng các đáp ứng miễn dịch đó gây ra các u hạt và các quá trình tăng sinh trước khi hệ bạch huyết bị tắc. Người ta cũng nghĩ là chừng nào mà giun còn sống thì mạch còn mở và giun chết làm tăng phản ứng u hạt và xơ. Mặc dù có xuất hiện tuần hoàn bạch huyết bàng hệ sự tắc nghẽn này làm cho chức năng của hệ bạch huyết bị tổn thương.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG. Những biểu hiện thường thấy của bệnh giun chỉ bạch huyết là microfilaria huyết không triệu chứng, sốt giun chỉ và nghẽn bạch huyết. Microfilaria - không triệu chứng thấy ở đa số những người nhiễm giun mà trên lâm sàng vẫn bình thường. Sốt giun chỉ là những đợt cấp tính, bệnh nhân sốt cao luôn kèm theo rét run, viêm bạch huyết (viêm mạch và viêm hạch bạch huyết) và phù cục bộ nhất thời. Các đợt này có thể tái diễn thường xuyên 10 lần mỗi năm và thường tự giảm sau 7 đến 10 ngày. Viêm mạch bạch huyết phát triển một cách đặc trưng theo kiểu đi ngược hoặc đi xuống, lan rộng ra ngoại vi từ hạch dẫn lưu nơi cho là ký sinh trùng cư trú. Các hạch bạch huyết khu vực luôn luôn to lên và toàn bộ kênh, bạch huyết trở nên cứng và viêm. Viêm tắc tĩnh mạch có thể đồng thời xuất hiện. Trong bệnh giun chỉ brugia có thể có áp xe tại chỗ trên đường đi và chỗ vỡ của bạch huyết. Viêm hạch bạch huyết và viêm mạch bạch huyết xuất hiện ở cả các chi trên lẫn chi dưới khi nhiễm giun chỉ bancrofti và brugia, song hầu như chỉ có W.bancrofti gây tác hại đến bạch huyết hệ sinh dục. Ảnh hưởng tới hệ sinh dục có thể biểu hiện bằng viêm thừng tinh, viêm mào tinh hoàn, đau và nhạy cảm đau ở bìu.

Nếu tổn thương bạch huyết tiến triển tới mức nghẽn tắc thì sau đó có thể có những biến đổi vĩnh viễn liên quan tới bệnh chân voi. Phù cơ tiếp theo ngay phù lõm. Các mô dưới da dày lên, tăng chất sừng, nứt nẻ da và có những biến đổi tăng sinh. Thường bội nhiễm vi khuẩn ở những mô ít được tưới máu. Trong bệnh giun chỉ bancrofti phù bạch huyết bìu dái hoặc tràn dịch bìu dái có thể xuất hiện. Nếu các mạch bạch huyết ở sau phúc mạc bị tắc thì áp suất sẽ tăng lên dẫn tới vỡ mạch bạch huyết thận và gây ra đái dưỡng chấp, chứng này thường xuất hiện từng cơn và trội nhất vào buổi sáng.

Các biểu hiện lâm sàng bệnh nhiễm giun chỉ rất dễ phân biệt ở khách vãng lai hoặc ngụ cư vừa đến vùng có bệnh lưu hành có đủ. Khi bị các vật chủ trung gian (đã bị nhiễm) đốt một số lần vừa đủ, thường qua thời gian từ 3 đến 6 tháng, bệnh nhân có thể bị viêm bạch huyết cấp hoặc viêm bìu dái, có hoặc không nổi mẩn đay và phù mạch tại chỗ. Tiếp theo đó thường xuất hiện viêm hạch bạch huyết ở mỏm trên ròng rọc, ở nách, đùi hay bẹn, do sự tiến triển ngược chiều (đi xuống) của viêm bạch huyết. Các cơn cấp tính ngắn, và khác hẳn với sốt giun chỉ ở bệnh nhân sinh ra tại vùng có bệnh lưu hành, thường không kèm theo sốt. Nếu kéo dài tình trạng bị muỗi nhiễm bệnh đốt và nếu không chữa trị thì các cơn đó sẽ trở nên nặng hơn dẫn tới viêm bạch huyết lâu dài và tắc nghẽn mạch.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán chỉ xác lập được khi tìm

https://tieulun.hopto.org

thấy ký sinh trùng và do đó có thể còn là vấn đề giun trưởng thành khu trú ở các mạch hoặc các hạch bạch huyết nhưng khó biết vị trí cụ thể và sinh thiết thường không phát hiện ra giun, do đó không chỉ định làm việc này. Có thể thấy microfilaria trong máu trong tràn dịch tinh mạc hoặc (đôi khi) trong các dịch cơ thể khác. Những chất dịch đó có thể đem soi kính hiển vi - hoặc trực tiếp hoặc sau khi tăng độ nhạy bằng cách cô đặc ký sinh trùng. Có thể cô đặc bằng lọc chất dịch qua một cái lọc xốp hình trụ chứa polycarbonat (cỡ lỗ xốp 3micromét) hoặc li tâm chất dịch đã cố định bằng formalin 2% (kỹ thuật cô đậm của Knott). Nhiều người nhiễm ký sinh trùng đã không có microfilaria huyết và chẩn đoán xác định ở các bệnh nhân này có thể gặp khó khăn, đôi lúc việc chẩn đoán phải dựa trên cơ sở lâm sàng. Trong các giai đoạn cấp tính, bệnh giun chỉ lympho phải được phân biệt rõ với viêm tắc tĩnh mạch, nhiễm trùng hoặc chấn thương. Viêm mạch bạch huyết tiến triển theo đường đi xuống là nét đặc trưng giúp cho ta phân biệt viêm mạch bạch huyết do giun chỉ với viêm hạch bạch huyết nhiễm khuẩn tiến triển lên phía trên. Phải phân biệt phù bạch huyết mạn tính do giun chỉ với phù bạch huyết ác tính, lên sẹo sau phẫu thuật, chấn thương, các tình trạng phù mạn tính và các bất thường bẩm sinh hệ bạch huyết. Tăng bạch cầu ưa eosin và tăng lượng IgE huyết thanh và nồng độ kháng thể kháng giun chỉ củng cố cho chẩn đoán giun chỉ bạch huyết. Tuy nhiên, có phản ứng chéo mở rộng giữa các kháng nguyên giun chỉ và kháng nguyên các giun sán khác gồm cả các giun tròn đường ruột thông thường; do vậy khó đoán nhận các kết quả phát hiện bằng huyết thanh học. Hơn nữa, những người cư ngụ tại các miền có bệnh lưu hành có thể trở nên nhạy cảm với các kháng nguyên giun chỉ do bị muỗi nhiễm ký sinh trùng đốt mà không thấy rõ ràng là đã nhiễm giun chỉ. Như vậy đối với những người sinh ra tại các vùng có bệnh lưu hành, phần lớn các test huyết thanh và test da đều có ít giá trị chẩn đoán hơn so với những người du lịch hoặc đến thăm ngắn ngày.

ĐIỀU TRỊ. Hiện nay chỉ có diethylcarbamazin (DEC) được dùng để điều trị giun chỉ bạch huyết, 6mg/kg mỗi ngày, liều duy nhất hoặc chia nhỏ, uống trong 2 đến 3 tuần. Chế độ điều trị này thanh toán sạch microfilaria trong máu và có tác dụng hạn chế nhưng chắc chắn đối với giun trưởng thành. Nếu cuối cùng còn một số giun trưởng thành vẫn sống sót, như thường gặp ở một số trường hợp, thì sau khi điều trị mấy tháng, lại có microfilaria trong máu kèm với các triệu chứng lâm sàng. Hầu như rõ ràng là dùng vài đợt DEC hoặc dùng DEC trường diễn liều thấp có thể chữa khỏi. Một thuốc hữu hiệu với onchocerca là Ivermectin cũng đã được dùng thử để trị giun chỉ bạch huyết, một liều duy nhất (chưa được FDA chuẩn y) dường như cũng có tác dụng giống DEC, diệt được hết microfilaria. Các tác dụng phụ của DEC (hoặc ivermectin) là sốt, rét run, đau khớp, đau đầu, buồn nôn và mửa. Cả sự phát sinh lẫn mức độ trầm trọng của các phản ứng này, có thể phản ánh một phản ứng cấp tính đối với các kháng nguyên do giun chết tạo ra, đều liên quan trực tiếp đến số lượng các microfilaria tuần hoàn trong máu. Để tránh các tác dụng phụ này, người ta có thể hoặc khởi đầu điều trị bằng một liều nhỏ DEC rồi tăng lên đến liều đầy đủ sau mấy ngày hoặc trước đó cho bệnh nhân dùng glucocorticoid.

Điều trị tắc bạch huyết mạn tính khó song có thể có ích. Nâng chi nhiễm ký sinh trùng lên, dùng băng chân đàn hồi, và chăm sóc chân tại chỗ tránh một số triệu chứng kết hợp. Giảm bớt sức căng bằng phẫu thuật nối tắt hạch-tĩnh mạch có thể làm chi nhiễm bệnh nặng dễ chịu hơn. Đối với tràn dịch màng tinh có thể dẫn lưu hoặc điều trị bằng phẫu thuật. Điều trị đái dưỡng trấp do giun chỉ vẫn chưa đạt kết quả mong muốn: cả can thiệp bằng phẫu thuật lẫn xơ cứng hệ bạch huyết nhiễm giun đều không có kết quả.

DỰ PHÒNG. Người sống ở miền có bệnh lưu hành thường khó tránh được muỗi đốt song khách tham quan phải dùng thuốc trừ muỗi và nằm màn. DEC có thể giết được ấu trùng giun chỉ đang phát triển và là một chất dự phòng có ích tuy nhiên chưa xác định được chế độ sử dụng tối ưu để dự phòng. Dùng DEC điều trị hàng loạt có thể giảm mức độ nhiễm microfilaria trong cộng đồng cũng như cắt đứt sự lan truyền từ vật chủ trung gian tới người.

BỆNH PHỔI TĂNG BẠCH CẦU ƯA EOSIN NHIỆT ĐỚI. Bệnh phổi tăng bạch cầu ưa eosin nhiệt đới (Tropical pulmonary eosinephilia - TPE) là một hội chứng dễ nhận, xuất hiện ở một số người nhiễm các loài giun chỉ lympho. Cả nam và nữ đều mắc hội chứng này với tỷ lệ 4:1, trong độ tuổi ba mươi. Đa số các trường hợp bệnh này đều thấy ở Ấn độ, Pakistan, Sri Lanka, Brazil và Đông Nam Á.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG. Các đặc điểm chính gồm

https://tieulun.hopto.org

tiền sử sinh sống tại các vùng có bệnh lưu hành, thường hay ho kịch phát và thở rít về đêm (có thể liên quan đến chu kỳ đêm của microfilaria), sút cân, sốt nhẹ, bệnh hạch và tăng đáng kể bạch cầu ưa eosin trong máu (>3000 trong một microlit) hình ảnh X. quang lồng ngực có thể bình thường, song thường thấy tăng độ đậm của mạch máu - phế quản, tổn thương lan tỏa hoặc mờ lốm đốm ở vùng giữa và dưới của trường phổi. Các thử nghiệm chức năng phổi cho thấy các bất thường giới hạn chức năng ở một nửa và các khuyết tật nghẽn tắc ở hầu hết phổi. Mức IgE huyết thanh toàn phần (10.000 đến 100.000 ng trong 1ml) và các độ chuẩn kháng thể kháng giun chỉ đều tăng một cách đặc trưng.

BỆNH LÝ. Trong bệnh TPE có sự thanh thải microfilaria từ dòng máu vào phổi qua trung gian miễn dịch, và các triệu chứng lâm sàng là kết quả của các phản ứng dị ứng và viêm gây ra bởi các ký sinh trùng bị thanh thải. Trong một số người bệnh microfilaria bị giữ lại trong các cơ quan võng mạc nội mô khác có thể gây ra to gan, to lách hoặc bệnh hạch lympho. Luôn thấy nổi trội lên hiện tượng tăng các bạch cầu ưa eosin. Nếu không điều trị có kết quả thì hiện tượng xơ hóa kẽ có thể làm cho phổi tổn hại ngày một nhiều.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Cần phải phân biệt TPE với hen, hội chứng Löffler, viêm phế quản - phổi dị ứng do u hạt dị ứng có viêm mạch (hội chứng Churg - Strauss), viêm mạch toàn thân (nhất là viêm hạch quanh động mạch và u hạt Wegener), viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin mạn tính và hội chứng tăng hạt ưa eosin tự phát, ngoài bệnh sử tiếp xúc với giun chỉ những đặc điểm hữu ích khác để xác định TPE gồm thở rít, chỉ diễn ra về đêm; nồng độ kháng thể kháng giun chỉ rất cao và nhanh chóng có đáp ứng khởi đầu với liệu pháp DEC.

ĐIỀU TRỊ. DEC được sử dụng ở liều 4-6mg/kg thể trọng mỗi ngày trong 14 ngày. Các triệu chứng thường hết trong vòng 3 đến 7 hôm sau khi bắt đầu liệu pháp. Tái phát xảy ra ở khoảng 12 đến 25 phần trăm bệnh nhân (đôi khi xuất hiện sau một quãng cách nhiều năm) cần phải điều trị lại.

BỆNH DO ONCHOCERCA. Bệnh onchocerca ("mù sông") gây ra bởi một loại giun tròn, Onchocerca volvulus, giống sợi chỉ, nhiễm bệnh cho khoảng 13 triệu người chủ yếu ở châu Phi xích đạo và châu Mỹ la tinh. Bệnh này là nguyên nhân thứ hai của mù do lây nhiễm, trên toàn thế giới.

NGUYÊN NHÂN BỆNH VÀ DỊCH TỄ HỌC. Nhiễm ở người bắt đầu từ hiện tượng tích tụ các ấu trùng lây nhiễm vào da khi người bị ruồi đen (đã bị nhiễm) đốt. Ấu trùng phát triển thành giun trưởng thành, được phát hiện một cách điển hình trong các nốt dưới da. Khoảng 7 tháng đến 3 năm sau khi nhiễm, con cái có chửa sinh ra microfilaria, con này di chuyển khỏi nốt dưới da và qua các mô rồi tập trung ở da. Nhiễm ký sinh trùng lại được lây lan sang người khác khi con ruồi cái ăn phải microfilaria từ da của túc chủ, sau đó microfilaria phát triển thành ấu trùng lây nhiễm. O.volvulus cái và đực có chiều dài theo thứ tự khoảng 40 đến 60cm và 3 đến 6cm. Thời tian sống tối đa của giun trưởng thành có thể tới trên 18 năm, trung bình khoảng 9 năm. Vì ruồi đen, vật trung gian truyền bệnh sống dọc theo các triền sông suối (đặc biệt chảy nhanh) và thường hạn chế tầm bay cách nơi chúng sinh sống khoảng vài km nên chúng đốt và truyền bệnh nhiều nhất ở những nơi đó. Đa số người nhiễm O.volvulus ở vùng xích đạo châu Phi trải từ bờ biển Đại Tây Dương đến Biển đỏ. Khoảng 70.000 người mắc bệnh ở Guatemala và Mexico, một số ổ bệnh nhỏ hơn ở Venezuela, Colombia, Brazil, Ecuador, Yemen, Arập Xêút.

BỆNH LÝ. Bệnh do O.volvulus gây tổn hại chủ yếu ở da, mắt và các hạch bạch huyết. Khác với bệnh giun chỉ bạch huyết, ở bệnh này tổn thương do các microfilaria gây ra chứ không phải giun trưởng thành. Trên da có những biến đổi do viêm nhẹ nhưng mạn tính có thể làm mất các sợi đàn hồi, teo, và xơ. Các nốt dưới da, hoặc u onchocerca, gồm chủ yếu các mô xơ bao quanh một giun trưởng thành, và thường có một vòng các tế bào viêm ở vùng ngoại vi. Ở mắt hiện tượng tân tạo mạch và sẹo giác mạc dẫn tới đục giác mạc và mù. Viêm tiền phòng và hậu phòng luôn luôn dẫn tới kết quả là viêm màng mạch nho trước, viêm võng mạc mạc và teo thị giác. Mặc dầu các chỗ đục có đốm nhỏ là do phản ứng viêm bao quanh các micorfilaria đã chết hoặc đang chết, sinh bệnh học của phần lớn các biểu hiện bệnh onchocerca vẫn chưa rõ ràng.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG. Da. Ngứa, biểu hiện thường gặp nhất của viêm da do onchocerca, có thể không xuất hiện khi có ít microfilaria da. Nhiễm giun kéo dài làm cho da nhăn sớm và nhiều hơn, mất các sợi đàn hồi và teo ngoại bì, có thể làm cho da nhẽo, răn rúm, mất sắc tố hay thừa sắc tố. Viêm

https://tieulun.hopto.org

da eczema khu trú có thể làm tăng sừng, tróc vảy và biến đổi sắc tố. Những tổn thương như vậy luôn xuất hiện ở các chi dưới song cũng có thể lan rộng hơn.

U onchocerca. Các nốt dưới da này, có thể nắn thấy hoặc nhìn thấy, chứa giun trưởng thành. Ở châu Phi thường thấy các nốt này ở xương cụt và xương cùng, mấu chuyển xương đùi, mào bên trước và các chỗ lồi khác của xương. Ở châu Mỹ la tinh các nốt dưới da thường hay thấy ở phần trên cơ thể nhất là đầu, cổ và vai. Các nốt này có kích thước rất thay đổi và có đặc điểm là chai và không mềm, rất đặc trưng. Người ta ước tính rằng cứ có một nốt sờ được thì lại có bốn cái sâu hơn không sờ thấy.

Mô thị giác. Tổn thương thị giác là biến chứng nặng nhất của bệnh onchocerca và thường chỉ xảy ra ở người bị nhiễm mức độ vừa và nặng. Tất cả các phần của mắt đều có thể bị tổn thương viêm kết mạc sợ ánh sáng thường phát hiện sớm nhất. Ở giác mạc có viêm giác mạc đốm - những phản ứng viêm cấp tính quanh các microfilaria đang chết biểu hiện như những đám đục kiểu "bông tuyết" - thường thấy ở những nhóm tuổi nhỏ hơn và biến mất mà không thấy biến chứng. Viêm giác mạc xơ cứng gặp ở khoảng 5 phần trăm số người nhiễm các chủng đồng cỏ và một phần trăm số người nhiễm các chủng rừng và đó là nguyên nhân hàng đầu gây mù onchocerca ở châu Phi. Viêm màng mạch nho trước và viêm mống mắt thể mi phát sinh ở khoảng 5 phần trăm số người nhiễm ký sinh trùng tại châu Phi. Ở Mỹ la tinh thì các biến chứng hệ màng mạch nho trước (biến dạng đồng tử) có thể gây ra glocôm thứ phát. Các tổn thương võng mạch mạc đặc trưng là kết quả của sự teo và tăng sắc tố của biểu mô sắc tố võng mạc và núm nhú màng đệm. Thị trường có thể co hẹp và teo thị rõ rệt.

Các hạch bạch huyết. Thường gặp các bệnh hạch bạch huyết nhẹ hoặc vừa, nhất là ở vùng bẹn và đùi, ở đó hiện tượng phình to của các hạch có thể liên quan đến trọng lực và có thể dẫn tới thoát vị bẹn hay đùi.

Các biểu hiện toàn thân. Một số người nhiễm nặng bị suy mòn, mất mô mỡ và mất khối lượng cơ. Ở người lớn đã bị mù vì bệnh này, tỉ lệ tử vong tăng lên từ ba đến bốn lần.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán xác định dựa vào việc phát hiện giun trưởng thành trong hạch đã được cắt ra, hoặc phổ biến hơn một microfilaria trong miếng da đã trích thử. Rất dễ lấy các miếng này bằng kẹp bấm củng - giác mạc và mẫu da sinh thiết không có máu, ở ngay dưới biểu bì. Mô sinh thiết được ủ trong môi trường nuôi cấy mô hoặc nước muối trên một tấm kính mỏng hoặc đĩa vi chuẩn độ đáy phẳng. Sau 2 đến 4 giờ ủ (hoặc đôi khi phải qua đêm nếu nhiễm nhẹ) thì microfilaria trôi lên khỏi da, có thể thấy được qua kính hiển vi.

ĐIỀU TRỊ. Mục đích chính của việc điều trị là phòng ngừa các tổn thương tái phát và làm giảm bớt các triệu chứng. Nên làm phẫu thuật cắt bỏ khi các nốt khu trú ở đầu vị trí gần thuận lợi cho các microfilaria biến thành giun trưởng thành chui vào mắt, tuy nhiên hóa liệu pháp mới chính là nền tảng của điều trị. Ivermectin, một lacton vòng lớn bán tổng hợp có tác dụng chống microfilaria là thuốc hàng đầu để điều trị onchocerca. Thuốc được uống một liều duy nhất 150microgam/kg hoặc hàng năm hoặc nửa năm một lần. Sau khi điều trị, phần lớn bệnh nhân không có hoặc có ít phản ứng. Xấp xỉ 1 đến 10 phần trăm người được điều trị bị ngứa phù da hoặc (hay kèm với) ban đốm/vết nhú. Chống chỉ định dùng thuốc này khi có thai, cho con bú, rối loạn hệ thần kinh trung ương (làm tăng thấm ivermectin vào hệ này, ví dụ viêm màng não) và trẻ dưới 5 tuổi. Mặc dù điều trị bằng ivermectin có tác dụng làm giảm rõ rệt mật độ microfilaria nhưng công hiệu của thuốc chỉ có thể kéo dài trong 6 tháng. Suramin, một thuốc có thể tác dụng diệt microfilaria song cũng có thể có độc, chỉ nên dùng nếu cần điều trị toàn bộ. Đầu tiên, cho dùng ivermectin để giảm số lượng microfilaria; sau đó tiêm suramin vào tĩnh mạch sau khi đã làm test. Liều hàng tuần bắt đầu ở mức 200mg và tăng lên từng 200mg một cho đến khi đạt tới liều tổng cộng 60 đến 70mg/kg. Vì thuốc này độc đối với thận nên cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Thông thường, sau khi điều trị bằng suramin người ta còn dùng thêm một liệu trình ivermectin để loại trừ nốt những microfilaria còn sót.

DỰ PHÒNG. Kiểm chế vật trung gian truyền bệnh đã đạt hiệu quả cao ở những vùng có bệnh lưu hành nặng với các ổ sinh sống của các vật này có thể giải quyết bằng phun thuốc diệt côn trùng. Tuy nhiên, đối với hầu hết các vùng có bệnh do O.volvulus lưu hành cách dự phòng này không phù hợp. Khi làm việc ở các vùng có nhiều ruồi truyền bệnh có thể

https://tieulun.hopto.org

giảm bớt số lần ruồi đốt bằng cách dùng quần áo, găng... bảo vệ, cách này không thực hiện được cho đa số các người ở vùng có bệnh lưu hành. Không có thuốc nào tỏ ra là phòng ngừa được nhiễm O.volvulus.

BỆNH LOA

NGUYÊN NHÂN BỆNH VÀ DỊCH TỄ HỌC. Bệnh loa (giun mắt châu Phi) gây ra bởi con Loa loa có trong các rừng mưa ở Tây và Trung Phi. Giun trưởng thành (cái dài 50 đến 70mm, rộng 0,5mm; đực dài 25 đến 35mm và rộng 0,25mm) sống ở các mô dưới da; còn microfilaria thì lưu hành trong máu với chu kỳ ngày mà cao điểm từ 12 giờ trưa đến 2 giờ chiều.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG. Các biểu hiện bệnh của thổ dân ở vùng có bệnh lưu hành khác với những người tạm cư và khách tham quan. Trong số dân bản địa, bệnh loa luôn luôn là hiện tượng nhiễm microfilaria không có triệu chứng. Chỉ có thể nhận ra hiện tượng nhiễm giun sau khi giun trưởng thành di trú ở dưới kết mạc (vì vậy gọi giun này là giun mắt) hoặc biểu hiện như phù Calabar giai đoạn. các vùng phù mạnh và phát ban đỏ khú trú, chóng mất đi, xuất hiện ở các chi và ít thấy ở vùng khác. Bệnh thận, bệnh não, bệnh cơ tim đều hiếm gặp ở những người không trú ngụ tại đó thì nổi bật là các triệu chứng dị ứng. Các giai đoạn sưng Calabar có khuynh hướng dồn dập thêm và làm cơ thể suy nhược hơn; hiếm thấy microfilaria và tăng bạch cầu ưa eosin và tăng nồng độ kháng thể - kháng filaria là đặc trưng của bệnh.

BỆNH LÝ. Sinh bệnh học của các biểu hiện này còn ít được hiểu rõ người ta cho rằng phù Calabar là kết quả của phản ứng tăng mẫn cảm của cơ thể với giun trưởng thành.

CHẨN ĐOÁN. Muốn chẩn đoán xác định thì phải phát hiện ra microfilaria trong máu ngoại vi hoặc phân lập được giun trưởng thành từ mắt hoặc từ mảnh sinh thiết dưới da ở nơi xuất hiện phù sau khi điều trị. Trong thực tế việc chẩn đoán luôn luôn phải dựa trên bệnh sử đặc trưng và biểu hiện lâm sàng, tăng bạch cầu ưa eosin trong máu và tăng các nồng độ kháng thể - kháng giun, đặc biệt ở những khách vãng lai tới vùng bệnh lưu hành, họ thường có microfilaria trong máu. Các phát hiện lâm sàng khác ở số người này bao gồm tăng gammaglobulin huyết, tăng IgE huyết thanh và tăng số lượng bạch cầu và bạch cầu ưa eosin.

ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG. DEC (8 đến 10mg/kg mỗi ngày trong 21 ngày) có hiệu quả kháng cả giun trưởng thành lẫn microfilaria của L.loa song thường phải chữa nhiều đợt trước khi bệnh hoàn toàn khỏi. Trong trường hợp microfilaria huyết nặng, các phản ứng hoặc phản ứng viêm khác có thể xảy ra trong lúc điều trị, ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương như có hôn mê và viêm não. Đối với trường hợp nhiễm nặng phải bắt đầu điều trị bằng những liều DEC thấp (0,5mg/kg mỗi ngày) và glucocorticoid (40 đến 60mg prednison mỗi ngày). Nếu không có tác dụng trái ngược do điều trị kháng giun thì có thể nhanh chóng rút liều prednison và tăng dần liều DEC 4 đến 8 mg/kg mỗi ngày.

BỆNH DO STREPTOCERCA

Mansonella streptocerca chủ yếu thấy ở dải rừng nhiệt đới châu Phi từ Gana đến Zaia, do ruồi nhuế đốt. Các biểu hiện lâm sàng chủ yếu liên quan đến da, gồm có ngứa, ban nốt sần và các biến đổi về sắc tố. Nhiều người bị nhiễm có hạch bẹn mặc dầu đa số không có triệu chứng. Chẩn đoán được xác lập bằng phát hiện các microfilaria đặc trưng có ở các mảnh da sinh thiết. DEC (6mg/kg mỗi ngày) chia làm nhiều liều trong 14 đến 21 ngày) có tác dụng diệt cả microfilaria lẫn giun trưởng thành giống như trường hợp bệnh do onchocerca, trong khi điều trị có thể thấy mần đay, đau khớp, đau cơ, nhức đầu và khó chịu ở bụng.

NHIỄM MANSONELLA PERSTANS

Mansonella pertans lan truyền do ruồi nhuế phân bố khắp Trung Phi và vùng đông bắc Nam Mỹ. Giun trưởng thành sống ở các khoang chứa huyết thanh quanh tim, màng phổi và phúc mạc cũng như trong các mô mạc treo, quanh thận, và sau phúc mạc. Microfilaria lưu hành trong máu không có chu kỳ. Các đặc điểm lâm sàng và bệnh lý chưa được xác định rõ. Phần lớn bệnh nhân không có triệu chứng song các biểu hiện bao gồm phù mạch tạm thời và ngứa ở cánh tay, mặt, hay các phần khác của cơ thể (tương đương phù Calabar do loa), sốt, nhức đầu,

https://tieulun.hopto.org

đau khớp, đau phần tư trên phải. Đôi khi xuất hiện viêm màng ngoài tim hay viêm gan. Chẩn đoán dựa trên cơ sở tìm thấy microfilaria trong máu hoặc chất tràn thanh dịch. Nhiễm giun chỉ perstans luôn liên quan đến hiện tượng tăng bạch cầu ưa eosin ở máu ngoại vi và sự gia tăng kháng thể kháng giun này. Mặc dầu DEC (8 đến 10mg/kg mỗi ngày trong 21 ngày) là liệu pháp chuẩn nhưng ít có chứng cớ cho thấy thuốc có công hiệu. Nếu điều trị đạt được kết quả thì các triệu chứng và hiện tượng tăng bạch cầu ưa eosin mất đi, thường cần nhiều liệu trình. Mebendazole (100 mg, hai lần mỗi ngày, trong 30 ngày) cũng là thuốc được thông báo là có hiệu quả.

NHIỄM MANSONELLA OZZARDI

Mansonella ozzardi phân bố hạn chế ở Trung và Nam Mỹ và một số đảo tại Caribê. Ít khi thấy giun trưởng thành tái phát từ người. Microfilaria tuần hoàn trong máu không có chu kỳ. Mặc dầu nhiều người cho rằng ký sinh trùng này không gây bệnh song nhiều M.ozzardi có thể gây nhức đầu, đau khớp, sốt, các triệu chứng phổi, bệnh hạch, to gan, ngứa và tăng bạch cầu ưa eosin. Chẩn đoán được xác lập ra khi phát hiện được microfilaria ở máu ngoại vi. Không có thuốc nào tỏ ra công hiệu. Ivermectin có tác dụng trong một trường hợp duy nhất được báo cáo.

BỆNH GIUN RỒNG (NHIỄM GIUN GUINEA)

NGUYÊN NHÂN BỆNH VÀ DỊCH TỄ HỌC. Bệnh giun rồng gây ra do Dracuculus medinensis, nhiễm cho khoảng 5 triệu người ở Trung Đông, Châu Phi, Ấn Độ và Pakistan. Người mắc bệnh này khi uống phải nước chứa ấu trùng gây nhiễm. Ấu trùng này từ Cyclop, một vật chủ trung gian thuộc loài giáp xác. Các ấu trùng chui vào dạ dày hoặc thành ruột, kết đôi và trưởng thành. Giun đực trưởng thành có thể chết, con Dracunculus cái phát triển qua một năm và di chuyển đến các mô dưới da, thường ở chi dưới. Khi Dracunculus cái, nhỏ, dài khoảng 300cm đến 1m, tới da, một thể phồng da xuất hiện sau nhiều ngày vỡ ra và thành vết loét. Khi chỗ phồng da vỡ ra nhiều ấu trùng di động hình que có thể được giải phóng vào nước tù đọng, được Cyclops ăn phải và hoàn thành chu kỳ sống.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG. Không có hoặc có ít biểu hiện lâm sàng cho tới khi hình thành chỗ phồng ở da, lúc đó bắt đầu có sốt và các triệu chứng dị ứng toàn thân bao gồm phù quanh hố mắt, thở rít và mần đay. Giun xuất hiện gây đau và sưng tại chỗ. Khi chỗ phồng ở da vỡ ra (thường là do ngâm vào nước) thì con trưởng thành giải phóng ra chất dịch-giàu ấu trùng và sự tiết dịch này làm các triệu chứng giảm đi. Vết loét nông bao quanh chỗ giun xuất hiện liền sau mấy tuần hoặc mấy tháng. Tuy nhiên, các vết loét như thế có thể bị nhiễm thứ cấp dẫn tới viêm tế bào, viêm tại chỗ, hình thành áp xe hoặc (ít thấy) giật uốn ván. Đôi khi con giun trưởng thành không xuất hiện mà được bọc trong một nang và bị calci hóa.

CHẨN ĐOÁN. Chẩn đoán là nhờ tìm thấy giun trưởng thành phát triển xuất hiện.

ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG. Cách chữa có hiệu quả là rút dần giun ra mỗi ngày vài centimet bằng cách dùng một que nhỏ quấn lại. Cũng có thể dùng phẫu thuật để lấy giun ra. Thiabendazole (25mg/kg hai lần mỗi ngày trong 3 ngày) hoặc metronidazole 250mg ba lần một ngày trong 10 ngày) có thể làm giảm nhẹ các triệu chứng song chưa rõ có tác dụng chống giun không. Việc dự phòng, vẫn chỉ dựa vào các biện pháp kiểm chế, phụ thuộc vào việc cung cấp nước uống an toàn.

CÁC TRƯỜNG HỢP NHIỄM GIUN CHỈ SÚC VẬT

Giun chỉ Dirofilaria gây bệnh chủ yếu cho chó, mèo và gấu trúc Mỹ, và các ký sinh trùng Brugia gây bệnh cho các thú nhỏ cũng có khi ngẫu nhiên gây cho người. Vì người là một vật chủ bất thường nên các ký sinh trùng này không phát triển hoàn toàn. Hiện tượng nhiễm Dirofilaria phổi do giun tim Dirofilaria immitis của chó truyền thường xuất hiện ở người như một hạch riêng rẽ ở phổi. Đau ngực, ho ra máu hoặc ho thường hiếm gặp. Nhiễm D.repens (từ chó) hoặc D.tenius (từ gấu trúc Mỹ) có thể làm cho các hạch bạch huyết riêng rẽ tăng thể tích. Bạch cầu ưa eosin giun chỉ thường không tăng lên. Sinh thiết cắt bỏ hạch có tác dụng vừa chẩn đoán vừa chữa bệnh. Các trường hợp nhiễm giun này không chữa được bằng hóa liệu pháp.

https://tieulun.hopto.org

110. NHIỄM SÁN MÁNG VÀ CÁC SÁN LÁ KHÁC

Sán lá thường nhiễm cho người, sống trong ruột, trong đường mật, trong phổi và tiểu tĩnh mạch của ruột và đường niệu dục. Trừ sán máng ruột chỉ gây ra một typ duy nhất của bệnh xơ gan, giới hạn chủ yếu trong các cơ quan mà ký sinh trùng sinh sống. Sinh lý bệnh học của bệnh khác biệt nhau tùy sán lá. Sán máng được hiểu biết rõ nhất và một số yếu tố quan trọng trong việc phát triển bệnh này dường như có thể áp dụng cho các trường hợp nhiễm các sán lá khác. Trong các miền bệnh lưu hành, một bộ phận lớn cư dân đều đã nhiễm ký sinh trùng song không có triệu chứng: bệnh hầu như chỉ giới hạn trong số những người nhiễm ký sinh trùng nặng. Người ta đã nhận biết được sự khác biệt giữa hội chứng mạn tính và cấp tính vì có thể đoán trước được các biến đổi bệnh lý theo thời gian. Trong bệnh cấp tính thì thường thấy sốt và tăng bạch cầu ưa eosin. Vì nhiều ký sinh trùng trong số này theo những đường di trú phức tạp và (hoặc) kén thích ứng để sống sót trong túc chủ người nên các nhiễm lạc chỗ là một nguyên nhân quan trọng gây ra bệnh.

Các trường hợp nhiễm cho người đều giới hạn trong các sán lá sinh sản lưỡng tính, tức là vừa có sinh sản hữu tính đẻ ra trứng trong các túc chủ thuộc loài có vú xác định vừa có sinh sản vô tính torng ốc sên. Sau khi xuống nước, trứng nở ngay hoặc chín muồi trước khi giải phóng ra các ấu trùng có lưỡng lông (miracidium) bơi tự do. Các ấu trùng này tìm bám vào các túc chủ ốc sên trung gian thích hợp hoặc được ốc sên ăn phải. Sau một số các chu kỳ nhân giống trong ốc sên, các ấu trùng có đuôi (cercaria) bơi tự do được giải phóng và tùy theo giống, chúng có thể (1) nhiễm cho một túc chủ nhất định, (2) tìm đến một túc chủ trung gian thứ hai như cá hay giáp xác hoặc (3) bao vào nang trong cây cỏ. Cercaria trong nang hoặc metacercaria là một thể ngủ, tương đối chịu đựng, gây nhiễm cho túc chủ ngay sau khi bị nuốt vào. Trừ sán máng ra phần lớn các sán lá đều dẹt, là những ký sinh trùng hình chiếc lá chiều dài biến thiên từ 1mm đến 7cm. Chúng có hai cơ quan bám gọi là ống hút và thân không có xoang. Ruột thường không có hậu môn và thức ăn được tiêu hóa rồi, được ợ trở ra qua lỗ miệng. Bề mặt sán lá có phủ một lớp hợp bào hoặc vỏ qua đó chất nuôi dưỡng được hấp thu. Sán máng phân biệt với các sán lá khác, nhiễm cho người ở nhiều điểm quan trọng. Phần lớn các sán lá đều lưỡng tính nhưng sán máng thì có phân biệt giống và một chu kỳ sinh.dục hoàn chỉnh đòi hỏi phải có cả con sán đực lẫn con sán cái. Sán máng trưởng thành cư trú trong dòng máu trong khi các thứ sán lá khác thì ở gan, phổi hoặc ruột. Trong bệnh sán máng ở người, cercaria bơi tự do xâm nhập da, trái lại trong trường hợp các sán lá khác, người bị nhiễm sau khi nuốt phải. Trứng của các sán lá lưỡng tính có nắp đậy đặc trưng, hoặc cấu trúc giống cái mũ. Hình thái của trứng sán máng khác trứng các sán lá khác, như mô tả dưới đây. Một số lớn các sán lá có thể nhiễm vào người. Trừ một số loại sán máng, hầu hết các sán lá đều có túc chủ chính là các thú nuôi trong nhà hay thú rừng, đôi khi sán lá nhiễm vào người. Trong hoàn cảnh có dịch bệnh lớn hay trong các điều kiện thuận lợi các sán lá có thể duy trì chu kỳ sống của chúng ở người khi không có vật chủ chính thường lệ. Một vài nhiễm rất ít xảy ra hay chỉ xuất hiện trong dân cư ở một vùng hạn hẹp, trong khi các nhiễm khác lây lan cho một số lớn người ở các vùng rộng hoặc gây ra các hội chứng có thể nhận biết được.

Bệnh sử rất quan trọng để xác lập chẩn đoán. Những người đến từ các miền có bệnh lưu hành, khách vãng lai dùng nước hoặc ăn cá, giáp xác chưa nấu kỹ hoặc các thứ rau cỏ có thể nhiễm bẩn như cải xoong nấu sống, cá hun khói, có thể nhiễm bệnh. Tăng bạch cầu ưa eosin thường thấy ở các trường hợp nhiễm sán lá cấp. Chẩn đoán được xác định nếu thấy trứng sán trong phân hoặc trong đờm hoặc bằng sinh thiết mô nhiễm bệnh. Đã có nghiệm pháp huyết thanh học đối với sán máng, sán lá fasciola, paragonima, nếu dương tính là có nhiễm. Tại các vùng có bệnh lưu hành hoặc trong các phòng thí nghiệm nghiên cứu có thể có cách thử huyết thanh học.

BỆNH SÁN MÁNG

Ba giống sán máng chính là Schistosoma mansoni, Schistosoma heamatobium và Schistosoma japonicum, và một số các giống ít mắc phải hơn thuộc loài Schistosoma, nhiễm cho người. Cả S.mansoni lẫn S.japonicum trưởng thành đều sống ở tiểu tĩnh mạch tiểu tràng và các biểu hiện chính của bệnh ký sinh trùng này ở gan. S.mansoni có ở

https://tieulun.hopto.org

một phần Nam Mỹ (Brazil, Venezuela, và Surinam), một số đảo Caribê, Châu Phi và Trung Đông, trong khi S.japonicum thấy ở Viễn Đông, nhiều nhất là Trung Quốc và Philippin. S.haematobium trưởng thành thấy chủ yếu ở tiểu tĩnh mạch đường tiết niệu và gây ra tổn thương trước hết ở niệu đạo và bàng quang, Giống sán này nhiều nhất ở Châu Phi và Trung Đông. Ít quan trọng hơn thì có S.mekongi, một ký sinh trùng liên quan đến S.japonicum thấy ở dọc sông Mekong, ở Đông Dương và S.intercalatum thấy ở một vài miền ở Trung Tây Phi châu. Trên toàn thế giới khoảng 200 triệu người nhiễm bệnh và thường cả một cộng đồng bị nhiễm. Tuy nhiên hầu hết những người nhiễm đều có ít hoặc không có các dấu hiệu và triệu chứng và chỉ có một số nhỏ mắc bệnh đáng kể.

CHU KỲ SỐNG. Các giống sán máng nhiễm cho người đều có chu kỳ sống cơ bản giống nhau nhưng lại có cái riêng giải thích được một số biểu hiện bệnh lý và lâm sàng khác nhau giữa chúng. Những khác biệt quan trọng gồm có khoảng thời gian trước khi bắt đầu đẻ trứng, nơi khu trú của giun trưởng thành số trứng do mỗi cặp giun sinh ra, đáp ứng của túc chủ đối với trứng và số phận của những trứng còn lại. Hình thái học của các ký sinh trùng và các typ của ốc sên, túc chủ trung gian, cũng khác nhau. Người ta nhiễm bệnh sau khi tiếp xúc với nước chứa ký sinh trùng ở trong giai đoạn gây nhiễm được, tức là ấu trùng có đuôi (cercaria), là một dạng nhỏ bé của sán máng có một cái đuôi hình chạc để bơi và một cái đầu chính là đầu mầm của giun. Cercaria chui vào chỗ da không rách nhờ một enzym mà nó tiết ra và ở da nó chuyển biến thành Schistosomules hoặc sán lá đang phát triển. Sau 2 hoặc 3 ngày, schistosomule di chuyển đến phổi rồi sau đó đến tĩnh mạch cửa có lẽ qua đường nội mạch. Ở tĩnh mạch cửa con đực và con cái sán máng ghép đôi và di chuyển đến tiểu tĩnh mạch của mạc treo, bàng quang và niệu đạo, tùy theo giống sán máng và bắt đầu đẻ trứng. Thời gian cần thiết để di chuyển và chín muồi khác nhau tùy loại. S.mansoni và S.japonicum bắt đầu đẻ trứng 4 đến 5 tuần sau khi nhiễm, còn S.haematobium thì đẻ trứng sau hai hay ba tuần. Sán trưởng thành dài khoảng 1 đến 2cm và di chuyển trong mạch máu mà không gây ra phản ứng viêm tại chỗ. Sán trưởng thành không nhân giống ở người và liệu pháp ức chế miễn dịch không làm tăng số lượng sán. Sau khi ra ngoài, trứng hoặc ở lại trong các mô, nơi chúng sinh ra, hoặc bị quét trở lại, chủ yếu tới gan theo đường của hệ tĩnh mạch cửa (nếu là sán máng ruột). Trứng S.haematobium chủ yếu đẻ ở bàng quang và niệu đạo. Có một tỷ lệ trứng sán máng chín được đẩy về ống ruột, bàng quang, niệu đạo và sau khi tiếp xúc với nước thì nở giải phóng ra ấu trùng có lông (miracidium). Ấu trùng ở đoạn bơi lội có lông này tìm đến vật chủ trung gian. ốc sên thích hợp, đào khoét vào các mô mềm của ốc. Sau một đến hai tháng tùy theo giống, miraciduim phát triển thành nang bào tử sơ cấp hoặc thứ cấp. Sau khi phát triển tiếp các nang bào tử này sẽ bắt đầu giải phóng ra cercaria vào nước ở môi trường xung quanh. Mỗi một con sốc sên bị nhiễm thì hàng ngày có thể có nhiều nghìn cercaria được giải phóng. Vì vậy, một miraciduim sản xuất ra nhiều cercaria và điều này làm tăng nhiều lần số lượng các ký sinh trùng gây nhiễm và tăng nguy cơ nhiễm bệnh. Cercaria dễ nhiễm theo cách trực tiếp nhất ngay sau khi được giải phóng và sau đó 48 giờ thì chết, như thế lưu giữ chúng 48 giờ trước khi phải tiếp xúc sẽ ngăn chặn sự hứng chịu lây nhiễm. Không như phần lớn các sán lã khác, sán máng có đực, cái riêng rẽ song hiện tượng này chỉ rõ ràng trong giai đoạn trưởng thành. Chỉ đẻ được trứng khi cả con đực và con cái nhiễm vào cùng một người.

SINH LÝ BỆNH. Có nhiều yếu tố chi phối các biểu hiện bệnh, bao gồm thời gian và mật độ nhiễm ký sinh trùng, chỗ đẻ trứng nguồn gốc của túc chủ, các nhiễm đồng thời và nhiều yếu tố khác còn chưa xác định.

Ở người tại vùng có bệnh lưu hành thì nhiễm lần đầu thường qua đi và không được nhận biết. Có thể có nhiều lý do khiến không biết được như tuổi đời khi tiếp xúc lần đầu, cách tiếp xúc, sự chuyển dịch kháng nguyên kháng thể và kháng kiểu gen (anti-idiotype) ở người mẹ. Ở những khách thăm vùng có bệnh lưu hành, hiện tượng nhiễm sán máng đầu tiên thường gây ra bệnh sốt cấp tính, (sốt K.atayama hoặc sán máng cấp) rất có thể là biểu hiện của đáp ứng miễn dịch đối với sán máng đang phát triển và trứng. Thực sự có một đáp ứng tăng mẫn cảm mạnh mẽ - đáp ứng này sẽ trở nên điều

https://tieulun.hopto.org

biến. Ở những người này có tăng bạch cầu ưa eosin và các phức hợp miễn dịch và phản ứng một cách rõ rệt đối với các kháng nguyên sán máng như đã đo được qua sự phát sinh nguyên bào lympho. Mặc dầu hiện tượng nhiễm ký sinh bắt đầu, các triệu chứng giảm bớt như ở các đáp ứng sinh nguyên bào đối kháng với các kháng nguyên sán máng chứ không phải với các kháng nguyên không liên quan như dẫn chất protein tinh khiết của tuberculin, (purified protein derivative - PPD). Đáp ứng hạt cấp xuất tiết, với trứng sán máng cũng được điều biến.

Một yếu tố chủ yếu để xác định sự phát triển của bệnh ở người là số lượng sán có ở túc chủ, qua đó, xác định rõ số trứng được sản sinh ra. Đáp ứng viêm và xơ thường liên quan chặt chẽ với tình trạng bệnh và tử vong của bệnh sán máng. Các yếu tố hạn chế sự sống sót của ký sinh trùng cũng hạn chế sự sống sót của ký sinh trùng cũng hạn chế sự phát triển của bệnh. Khả năng miễn dịch có trong súc vật thực nghiệm song ở người nhiễm sán máng thì không thấy rõ miễn dịch bảo vệ, tuy nhiên người ta cho rằng có xuất hiện miễn dịch vì tỷ lệ tái nhiễm ở những người trước đã điều trị giảm đi ở những nhóm dân số già hơn mặc dầu có mức độ nhiễm qua nước tương tự nhau. Người ta thường cho là một vài ngày đầu sau khi nhiễm, schistosomule bị tấn công miễn dịch. Một số các hệ thống sử dụng kháng thể và (hoặc) bạch cầu ưa eosin, bạch cầu trung tính, đại thực bào và bổ thể đã được sử dụng in vitro để diệt schistosomule. Tuy nhiên khi schistosomule trưởng thành, chúng trở nên trơ đối với các đáp ứng miễn dịch đó. Hơn nữa các sán máng bọc vảy của nó bằng protein của túc chủ và làm cho túc chủ không nhận ra. Một số lượng kháng thể chẹn lại hiệu quả tiêu diệt ký sinh trùng cũng có thể làm tăng sự sống sót của chúng. Các schitosomule và kháng nguyên trưởng thành đã được xác định với hy vọng triển khai các vacxin, dùng các kháng thể đơn clôn chuột kháng một số kháng nguyên có thể làm bớt số lượng sán trong các trường hợp nhiễm khoảng 50 phần trăm, và gây miễn dịch cho loài gặm nhấm bằng một lượng các kháng nguyên xác định cũng tạo ra những mức độ bảo vệ tương tự. Sự thành tựu trong tiêm chủng bằng các kháng thể-chất di truyền cũng đã được thông báo.

Tất cả các trứng sán máng đều gây ra đáp ứng u hạt mà người ta đã thấy rõ nhất trong các trường hợp nhiễm S.mansoni. Túc chủ trở nên mẫn cảm với protein của trứng nhờ một cơ chế trung gian-tế bào T; cơ chế này gây ra một u hạt lớn hơn. Tuy nhiên nếu tiếp tục nhiễm ký sinh trùng thì kích thước u hạt sẽ nhỏ lại vì các tế bào ức chế T, được động viên đến bảo vệ, còn kháng thể thì không ảnh hưởng gì tới kích thước u hạt. Sự điều tiết các u hạt do trứng S.japonicum thì khác với u hạt do trứng S.mansoni. Sự điều biến miễn dịch, có sự trung gian của các yếu tố huyết thanh, bao gồm mạng lưới kháng kiểu gien (anti-idiotype), ít ra cũng xuất hiện trong giai đoạn mạn tính của bệnh. Cả trứng lẫn u hạt đều giải phóng các yếu tố gây nên sự tăng sinh nguyên bào sợi in vitro. Đáp ứng sớm của tế bào do u hạt gây ra được tiếp nối bằng u xơ in vitro. Tuy nhiên hiện tượng xơ hóa gan ở người có thể gây ảnh hưởng nhiều hơn là hiện tượng tương tan khối u hạt xơ. Sau nhiều năm liên tục nhiễm ký sinh trùng, một số người nhiễm nặng sẽ phát sinh các tổn thương xơ hóa giai đoạn cuối cùng, chủ yếu là xơ cửa (xơ hóa Symmers), đôi khi sinh ra các rãn tĩnh mạch ở thực quản và lách to trong các trường hợp nhiễm. S.mansoni, S.japonicum và S.mekongi, và xơ hóa niệu đạo và bàng quang trong trường hợp nhiễm S.haematobium. Sau khi phát sinh xơ hóa cửa, thì trứng đi tắt sang phổi thông qua các tĩnh mạch bên cửa-toàn thân, gây ra chứng tim phổi ở khoảng 15 phần trăm bệnh nhân xơ hóa Symmers. Các phức hợp miễn dịch đi tắt vào tuần hoàn toàn cơ thể gây ra viêm thận-tiểu cầu.

Các yếu tố di truyền của túc chủ đã được phát hiện là có ảnh hưởng tới sự phát sinh u xơ Symmers mặc dầu chưa được mọi người đồng ý cũng như tầm quan trọng của chúng. Sán máng ngay cả thuộc cùng một giống cũng khác nhau về mặt di truyền học, như hiện tượng phân tích hạn chế trong nhân tế bào, song ảnh hưởng này trên bệnh của người vẫn chưa rõ.

CÁC HỘI CHỨNG LÂM SÀNG (Xem bảng 110-1)

Bệnh sán máng cấp tính. Bệnh sán máng cấp tính, hay là sốt Katayama xảy ra tiếp theo lần tiếp xúc đầu và bị nhiễm S.mansoni và S.japonicum. Hiếm thấy xuất hiện bệnh sau khi nhiễm S.haematobium. Bệnh sán máng cấp tính ít khi phát hiện ở các quần thể dân cư có bệnh lưu hành và do đó thấy chủ yếu ở các khách đến thăm vùng do có bệnh lưu hành. Ngay sau khi tiếp xúc, bệnh nhân thường hay kêu rất ngứa từng lúc. Từ 2 đến 6 tuần lễ hoặc lâu hơn sau khi tiếp xúc, bệnh nhân có thể

https://tieulun.hopto.org

kêu ca về một loạt các triệu chứng gồm sốt, rét run, đau đầu, phát ban hoặc phù mạch, mất sức, sút cân, ho khan, đau bụng, và tiêu chảy. Đôi khi các triệu chứng giảm đi nhưng sẽ trở lại nặng hơn vào thời gian bắt đầu đẻ trứng. Các triệu chứng này giảm đi dần dần song có thể kéo dài tới 2 đến 3 tháng. Nhưng người mới nhiễm khác có thể không có triệu chứng hoặc chỉ có các triệu chứng tối thiểu. Trong những người này chỉ có thể xác định chẩn đoán sau khi nhanh chóng lượng giá sâu hơn bằng các kết quả xét nghiệm có tính chất gợi ý trên labô hoặc bằng bệnh sử tiếp xúc. Các triệu chứng nghiêm trọng hơn xuất hiện khi nhiễm ký sinh trùng nặng hơn, song những trường hợp nhiễm ký sinh trùng nhẹ cũng có thể gây bệnh nặng. Có thể xảy ra các tổn thương ở hệ thần kinh trung ương khi nhiễm sán máng cấp tính. Có khi tới trên 50% các phát hiện lâm sàng và sự tăng bạch cầu ưa eosin gợi đến chẩn đoán sán máng cấp. Thường thấy tăng bạch cầu, tăng các phức hợp miễn dịch, tăng globulin miễn dịch IgM, IgG và IgE. Mặc dù người ta đã cho rằng các phức hợp miễn dịch đóng vai trò trong sinh lý bệnh học của bệnh sán máng cấp tính, nhưng không thấy xuất hiện viêm thận-tiểu cầu và viêm mạch. Có thể xác lập được chẩn đoán đặc thù ngay trước khi rụng trứng, nhờ phát hiện ra các kháng thể đối với các kháng nguyên ruột sán máng trưởng thành, hoặc sau khi tiết trứng (5 đến 6 tuần sau khi tiếp xúc, bằng nghiệm pháp huyết thanh thích hợp, và bằng phát hiện trứng trong phân hoặc bằng sinh thiết trực tràng. Trên lâm sàng, thường hay chẩn đoán nhầm sán máng với sốt thương hàn, song cũng có thể nhầm với bất cứ bệnh sốt kéo dài nào khác. Mặc dầu các bệnh nhân này có vẻ dung nạp tốt hóa liệu pháp nhưng liệu pháp này có rút ngắn được quá trình bệnh hoặc giả có làm giảm bớt triệu chứng không thì chưa rõ. Các glucocorticoid có thể có ích lợi song chưa có các nghiên cứu kiểm chứng.

Bảng 110-1. Các biểu hiện lâm sàng của sán máng thuộc nhiều giống Schitosoma*

Biểu hiện	S.mansoni	S.japonicum	S.hacmatobium
Sán máng nhiễm độc cấp	+	+	+
Sán máng không triệu chứng mạn tính	+	+	+
Sán máng gan lách	+	+	0
Tim phổi	+	+	±
Viêm thận tiểu cầu (có ý nghĩa lâm sàng)	+	+	0
Bệnh polyp kết tràng	+	+	±
Tổn thương lạc chỗ			
Não	±	+	±
Tủy sống	+	±	+
Da	+	+	+
Viêm bàng quang và niệu đạo mạn tính	0	0	+
Tổn thương khối ở bàng quang và niệu đạo	0	0	+
Ung thư bàng quang	0	0	+
Phối hợp với Samonella	+	+	+
Sốt kéo dài	+	+	+
Giai đoạn nang ở đường tiết niệu	?	?	-
Ngứa Swimmers++	+	+	+

* + : Các biến chứng của nhiễm giống này, nhận biết được; ±: những phát hiện ít nhiều nổi rõ ở bệnh nhân nhiễm giống này; 0: không có biến chứng nhiễm giống này.
- Trừ trường hợp có liên quan với sự nhiễm Salmonella
++ Thường là do các sán máng không nhiễm cho người.

https://tieulun.hopto.org

Xơ hóa gan. Biến chứng quan trọng nhất của bệnh nhiễm sán máng ruột là xuất hiện xơ cứng quanh cửa hoặc xơ Symmers và tăng huyết áp cửa (bệnh sán máng gan-lách). Phát hiện đặc điểm bệnh lý này ở các trường hợp nhiễm S.mansoni, S.japonicum, và S.mekongi song đã được nghiên cứu kỹ nhất trong các trường hợp nhiễm S.mansoni, trong đó đặc điểm này phát triển bình thường sau 10 đến 15 năm tiếp xúc kéo dài và nhiễm ký sinh trùng. Gan có thể to lên song trong nhiều ca vẫn nhỏ, chắc và có nhân, thùy trái thì gồ lên một cách đặc trưng. Xét nghiệm đại thể thì thấy các dải xơ cỡ bằng ngón tay (xơ "thân ống điếu") bao lấy đường cửa lớn. Đường tĩnh mạch cửa được thay thế bằng mô xơ, đôi khi dẫn đến tắc trước xoang, tăng huyết áp cửa, to lách, giãn tĩnh mạch thực quản hay dạ dày. Áp lực trong gan thì bình thường. Chức năng gan nói chung vẫn duy trì tốt và bệnh nhân thường nôn máu và (hoặc) có các dấu hiệu và triệu chứng to lách. Cổ trướng, hôn mê gan, phù, u mạch nhện, to vú đàn ông và các dấu hiệu khác của bệnh suy gan ít xảy ra hơn trong chứng nghiện rượu và xơ gan sau hoại tử. Mặc dầu các giai đoạn nôn máu lặp lại nhiều lần, bệnh nhân vẫn có thể trạng khá tốt.

Trước kia chẩn đoán u xơ quanh cửa cần phải làm sinh thiết cạnh gan, mẫu sinh thiết bằng kim thường không đạt. Siêu âm đồ gan cung cấp những phát hiện đặc trưng. Các dải u xơ xuất hiện như những vùng âm-vang đặc bao quanh tĩnh mạch cửa và các nhánh. Nghiên cứu so sánh các sinh thiết cạnh gan với xét nghiệm ghi siêu âm cho thấy kỹ thuật siêu âm đặc hiệu và nhạy tới 100 phần trăm. Ghi siêu âm phải thay thế cho sinh thiết, coi như phương pháp được lựa chọn để chẩn đoán sán máng gan.

Việc lượng giá quần thể nhiễm S.mansoni bằng phương pháp ghi siêu âm ở Sudan đã phát hiện một tổng suất bệnh xơ cứng quanh cửa cao hơn nhiều so với xác định bằng khám xét thực thể. Một nửa số bệnh nhân được nghiên cứu đã không sờ thấy lách to và phần lớn không có tiền sử nôn máu. Việc điều trị đã làm thuyên giảm xơ cứng quanh cửa trong một số bệnh nhân.

Bệnh nhân xơ cứng quanh cửa có thể không có trứng Schistosome trong phân vì trước đó đã điều trị và (hoặc) hết sán trưởng thành mà không tái nhiễm ký sinh trùng. Vì nhiễm sán máng thực tế là phổ biến trong nhiều quần thể cư dân nên nếu chỉ thấy trứng trong phân thì cũng không xác lập được chẩn đoán xơ cứng quanh cửa do sán máng; có thể có cả những bệnh gan khác. Chưa rõ liệu có lợi ích gì trong phương thức nối tắt hoặc cắt lách, dẫu rằng các phương thức này được dùng phổ biến. Tỷ lệ tử vong bệnh nhân xơ cứng cửa chưa được nghiên cứu kỹ tuy nhiên trong một nhóm thấy tỷ lệ đó là 8,2 phần trăm sau 3,6 năm.

Viêm cầu thận và tăng áp lực ở phổi. Hai biến chứng này hầu như chỉ gặp ở bệnh nhân có xơ cứng quanh cửa và tăng huyết áp cửa. Tăng áp lực ở phổi dường như là do tắc động mạch nhỏ ở phổi vì viêm u hạt khởi phát ra do nối tắt và trứng sán máng nghẽn. Thường hay nhận ra điều này nhất ở các trường hợp nhiễm S.mansoni và S.japonicum song cũng hay xảy ra với S.haematobium. Người ta đã nhận thấy có sự kết hợp giữa viêm thận-tiểu cầu và sán máng ở người cũng như ở súc vật nhiễm ký sinh trùng thực nghiệm. Biến chứng này biểu hiện trên lâm sàng thành niệu protein và (hoặc) suy thận. Các kháng thể đặc hiệu sán máng và các kháng nguyên đã được phát hiện ở cầu thận của bệnh nhân nhiễm ký sinh trùng này.

Các biến chứng khác. Lắng đọng trứng của S.mansoni dày đặc trong ruột già (S.haematobium và có thể cả S.japonicum ít gặp hơn) gây ra một đáp ứng u hạt tiết dịch dẫn tới hình thành các polyp viêm. Về phương diện mô học thì đó là một khối lớn các trứng, các tế bào viêm và các khối xơ. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là tiêu chảy có máu, đôi khi kết hợp với bệnh ruột mất protein và thiếu máu. Kiểu ảnh hưởng đến ruột này chủ yếu thấy ở Ai cập và Sudan. Các triệu chứng dạ dày - ruột không thấy nặng hơn ở phần lớn các bệnh nhân nhiễm mạn tính so với các quần thể đối chứng, mặc dầu trong một số công trình nghiên cứu hay thấy có máu trong phân hơn. Các khối u hạt ở thành ruột có thể giống như carcinôm ruột. Đối với hệ thần kinh trung ương thì S.mansoni và S.haematobium ảnh hưởng tới tủy sống, trong khi các nhiễm ký sinh S.japonicum tác động tới não nhiều hơn.

Các bệnh nhân nhiễm ba giống sán máng chủ yếu và nhiễm tiếp Salmonella có thể bị sốt - giai đoạn kéo dài. Ở các trường hợp nhiễm S.haematobium thường thấy Salmonella tiết ra nước tiểu. Điều trị

https://tieulun.hopto.org

riêng nhiễm Salmonella không thôi, dù nhiều lần cũng không có hiệu quả gì mà cần phải có hóa liệu pháp đặc hiệu chống sán máng. Salmonella có thể bảo vệ chống đáp ứng miễn dịch của túc chủ bằng cách sống trong ruột của sán máng hoặc bằng cách gắn lên bề mặt của sán này.

SCHISTOSOMA MANSONI. Dịch tễ học và các biểu hiện. S.mansoni thấy ở Nam Mỹ và một số đảo tại Caribê, ở châu Phi và Trung Đông. Thời kỳ tiền phát bệnh khoảng 4 đến 5 tuần lễ. Túc chủ trung gian là nhiều giống thuộc loài Biomphalaria.

Mặc dầu nhiễm ký sinh trùng này thường xảy ra và đôi khi phổ biến ở các vùng có bệnh lưu hành, sự phát bệnh tương đối ít gặp và phụ thuộc vào một số yếu tố trong đó có thời gian và mật độ nhiễm ký sinh trùng. Trong các quần thể tại nơi bệnh lưu hành thường thấy các trường hợp nhiễm bệnh mạn tính, nhiều lần kéo dài nhiều thập kỷ và các biểu hiện của bệnh phát ra theo cách có thể đoán trước. Phần lớn, lần nhiễm ký sinh đầu của người sống tại vùng bệnh lưu hành tiến triển qua đi mà không biết. Ở các cư dân tại vùng bệnh lưu hành, qua thập kỷ đầu tiên của cuộc đời, mật độ nhiễm ký sinh - đo được bằng số lượng trứng bài tiết ra theo phân-tăng lên và tổng bệnh suất luôn đạt tới 100 phần trăm ở các cộng đồng bệnh lưu hành cao độ. Lúc này có ít, nếu không phải là không có, các triệu chứng của bệnh sán máng. Gan, nhất là gan trái, to lên dần và trở nên chắc. Từ 10 đến 15 tuổi, một số người bị nhiễm nặng sẽ bị to lách, hiện tượng này phần nào phản ánh tình trạng xơ cứng cửa và tăng huyết áp cửa. Cùng khoảng thời gian đó, số lượng trứng trong phân giảm đi và có bằng cớ cho người ta nghĩ rằng các yếu tố miễn dịch cũng như sự giảm tiếp xúc với nước là nguyên nhân của hiện tượng này. Trong ba thập kỷ tiếp sau, những người xơ cứng và tăng huyết áp cửa có thể trải qua những trận nôn máu tiếp diễn thứ cấp do giãn tĩnh mạch thực quản hoặc các triệu chứng của phình to lách. Không hiếm trường hợp, vì trước đã có dùng hóa liệu pháp, vì giảm tiếp xúc hoặc tăng khả năng miễn dịch của túc chủ, mà bệnh nhân ở giai đoạn cuối xơ cửa không còn thải ra trứng nữa. Giun máng trưởng thành có thể sống sót tới 20 năm hoặc hơn nữa ở túc chủ người song thường sống 5 đến 8 năm. Tiên lượng và khả năng trên chóng trở lại do nhiễm xuất hiện lại sau liệu pháp hóa học thích hợp phụ thuộc vào giai đoạn của bệnh. Sau liệu pháp hóa học, thấy xơ cứng quanh cửa thuyên giảm ít nhiều, như xét nghiệm siêu âm xác nhận, song ở phần lớn những người có xơ cứng quanh cửa và có các biểu hiện lâm sàng, không thấy thuyên giảm. Viêm thận-tiểu cầu và hậu quả tim phổi do sán máng đặc biệt chỉ thấy ở bệnh nhân xơ cứng cửa. Có thể thấy thần kinh trung ương bị ảnh hưởng ở giai đoạn nào đó của nhiễm và không liên quan đến cường độ nhiễm.

Chẩn đoán. Chẩn đoán xác định được S.mansoni nếu tìm thấy trứng trong phân hoặc trong mô. Trứng dài 114 đến 175micromét và rộng 45 đến 68micromét và có một gai bên lồi lên. Ở trường hợp nhiễm nhẹ, ít hơn 50 trứng trong một gam phân, không thể phát hiện ra trứng trong phân nếu không dùng các kỹ thuật lấy được những lượng lớn phân làm mẫu. Ngay cả khi nhiễm nhẹ, trứng cũng thường được tìm thấy trong sinh thiết trực tràng và tốt nhất là xác định bằng cách nén một lượng nhỏ mô giữa hai tấm kính mỏng và tìm trứng qua kính hiển vi.

Có nhiều nghiệm pháp huyết thanh học dùng để chẩn đoán sán máng. Các nghiệm pháp này không được chuẩn hóa và khác nhau về độ nhạy và tính đặc hiệu. Phần lớn các nghiệm pháp thông thường đều nhạy trên 90 phần trăm và huyết thanh học dương tính là chỉ thị rõ ràng có nhiễm hoặc trước kia đã có nhiễm ký sinh trùng. Nghiệm pháp kháng thể huỳnh quang miễn dịch sử dụng các bộ phận của sán máng trưởng thành để xác định sự hiện hữu kháng thể chống kháng nguyên ruột sán máng hết sức có lợi ích để tìm ra những người vừa mới nhiễm hoặc những người mắc bệnh sán máng cấp tính. Mới đây các nghiệm pháp phát hiện kháng nguyên đã được triển khai, tỏ ra có ích trong việc chẩn đoán nhiễm ký sinh trùng và xác định đáp ứng với điều trị.

Điều trị. Trong quá khứ, liệu pháp hóa học chỉ được sử dụng cho những người nhiễm ký sinh trùng nặng hơn và có nhiều khả năng phát bệnh hơn. Mặc dầu chưa xác định rõ ràng nguy cơ nhiễm tiếp tục, song đối với phần nhiều bệnh nhân các thuốc dễ kiếm, dễ dùng và an toàn đã được dùng để điều trị. Bệnh nhân bị nhiễm tích cực có trứng sán còn sống mà chuyên gia có kinh nghiệm có thể soi thấy trên kính hiển vi hoặc thấy được do có xuất hiện các tế bào hoặc do trứng có khả năng nở sau khi tiếp xúc với nước. Mặc dầu có nhiều thuốc điều trị S.mansoni song người ta chọn là praziquantel và oxamniquin (Bảng 110-2).

https://tieulun.hopto.org

Bảng 110-2. Điều trị sán máng

Giống	Thuốc	Liều toàn bộ* (mg/kg thể trọng)	Chế độ
S.haematobium	Praziquantel	40	Liều duy nhất hoặc 2 liều 20mg/kg
	Metrifonat**	22,5-30	Liều duy nhất 7,5 đến 10mg/kg thể trọng cứ cách 1 tuần x 3
S.mansoni			
Châu Mỹ và Caribê	Oxamniquin	15	Liều duy nhất uống cùng thức ăn
	Praziquantel	40	Liều duy nhất hoặc 2 liều 20mg/kg 4 giờ cách xa bữa ăn
Châu Phi và Trung Đông	Oxamniquin	60	15mg/kg thể trọng hai lần một ngày trong 2 ngày cùng thức ăn
	Praziquantel	40	Liều duy nhất hoặc 2 liều 20mg/kg 4 giờ cách xa bữa ăn
S.japonicum hoặc S.mekongi	Praziquantel	60	20mg/kg thể trọng 4 giờ một lần cùng thức ăn

* Tất cả các thuốc nêu trên đều uống

** Có ở bộ môn Bệnh ký sinh trùng. Trung tâm bệnh lây nhiễm. Trung tâm kiểm soát bệnh Atlanta GA 30333.

Cả hai thuốc đều an toàn và công hiệu như nhau trên S.mansoni ở Caribê và Nam Mỹ. Vì một số chủng S.mansoni ở châu Phi tương đối kháng với Oxamniquin cho nên praziquantel tốt hơn. Cả hai thuốc đều có thể dùng cho bệnh nhân xơ cứng cửa. Thường gặp tác dụng phụ của praziquantel và oxamniquin song thoáng qua và nhẹ. Praziquantel, có thể gây đau bụng, ngủ lịm, tiêu chảy, sốt, còn oxamniquin gây choáng váng, mỏi mệt, buồn nôn và nôn, các biểu hiện thần kinh tâm thần và rất ít khi bị co giật.

SCHISTOSOMA JAPONICUM. Dịch tễ học và các biểu hiện lâm sàng. S.japonicum thấy ở Đông Nam Á và là một mối quan tâm lớn về y tế trong khu vực Trung Quốc và Philippin. Túc chủ trung gian là những sên ốc lưỡng tính thuộc loài Oncomelania. Ngoài người ra, nhiều động vật có vú như trâu bò đều nhiễm tự nhiên và lò vật chứa lây nhiễm. Thời kỳ trước khi phát là khoảng 4 tuần lễ.

Quá trình nhiễm ký sinh trùng và các biểu hiện lâm sàng của S.japonicum tương tự như S.mansoni, song dịch tễ học và các biểu hiện bệnh thì chưa được nghiên cứu nhiều. Các nhiễm bệnh thực nghiệm thì nặng hơn có lẽ vì mỗi đôi sán sản sinh ra số trứng nhiều gấp 10 lần, như S.mansoni. U hạt chứa các chùm trứng thì lớn hơn và thường gây hoại tử trung ương. Cũng như khi nhiễm S.mansoni, các biểu hiện lâm sàng chính là xơ cứng cửa. Các hội chứng lâm sàng khác mô tả trong S.mansoni cũng xuất hiện như những biến chứng của nhiễm này. Tuy nhiên, có một số khác biệt đáng kể trong biểu hiện của bệnh, nhất là ảnh hưởng của nhiễm đối với hệ thần kinh trung ương (CNS). Trong bệnh sán máng cấp liên quan đến S.japonicum, khoảng 2 đến 3 phần trăm bệnh nhân có các triệu chứng và dấu hiệu thần kinh trung ương giống như viêm não cấp hoặc một quá trình thần kinh khu trú. Chụp cắt lớp với máy tính điện tử cho thấy nhiều tổn thương phát triển. Trong trường hợp nhiễm mạn tính, bệnh nhân có thể có các ổ tổn thương ở não giống như các khối u não. Các tổn thương này chứa những khối trứng và u hạt.

https://tieulun.hopto.org

Các công trình nghiên cứu không có đối chứng cho nghĩ rằng việc điều trị bằng thuốc chống sán máng và glucocorticoid có hiệu quả.

Chẩn đoán. Nguyên tắc chẩn đoán cũng giống như với S.mansoni, yêu cầu chứng minh được có trứng điển hình trong mô hoặc phân những người nhiễm ký sinh trùng. Trứng có hình bầu dục, cỡ 70 đến 100micromét và 50 đến 65micromét và có một gai vết tích. Các trứng già, bị calci hóa và chết thường lưu lại trong mô một thời gian dài và không biểu lộ một sự nhiễm khuẩn hoạt động.

Điều trị. Phần lớn những người bị nhiễm đều cần điều trị. Chỉ có một liệu pháp an toàn và hữu hiệu trị nhiễm S.japonicum laf praziquantel (xem Bảng 110-2).

SCHISTOSOMA MEKONGI. S.mekongi có ở sông Mekong ở Lào, Campuchia và Thái Lan. Vật chủ trung gian là một loài ốc nước T.aperta. Trứng giống như trứng của S.japonicum song nhỏ hơn tí chút và tròn, khoảng 56 và 64micromét. Chó và người thường nhiễm tự nhiên. Thời kỳ chưa phát khoảng 5 tuần lễ. Các biểu hiện của bệnh có vẻ giống S.japonicum song chưa thu thập được đủ số liệu. Praziquantel là liệu pháp hữu hiệu (xem Bảng 110-2).

SCHISTOSOMA HAEMATOBIUM. Dịch tễ học và các biểu hiện lâm sàng. S.haematobium gặp ở một vùng rộng tại châu Phi và Trung Đông. Túc chủ trung gian thuộc loài Bulinus. Thời kỳ chưa phát là 2 đến 3 tháng. Nhiễm tự nhiên giới hạn chủ yếu ở người.

Cũng như trong trường hợp nhiễm S.mansoni, bệnh suất và cường độ nhiễm ký sinh trùng ở các vùng bệnh lưu hành tăng lên cho tới tuổi 10 đến 15. Sau đó cường độ giảm đi rõ rệt trong lúc bệnh suất giảm từ từ. Các dấu hiệu và triệu chứng do S.haematobium có khuynh hướng thể hiện ở tĩnh mạch của đường tiết niệu, hậu quả của các ảnh hưởng đến niệu đạo và bàng quang. Trái ngược với thời kỳ không có triệu chứng, tiếp sau lần nhiễm đầu sán máng ruột, thường thấy loạn niệu và niệu huyết 2 đến 3 tháng sau khi nhiễm. Các phát hiện này có thể tiếp tục thấy trong suốt quá trình nhiễm hoạt động. Lúc đầu trứng gây ra một đáp ứng viêm mạnh mẽ và u hạt đến mức có thể gây ra tắc nghẽn về giải phẫu và (hoặc) về chức năng, tích dịch niệu quản hoặc ứ nước thận, các khối trong bàng quang hoặc niệu đạo. Soi bàng quang có thể thấy các khối dễ vụn lan vào bàng quang, loét, đốm xuất huyết và u hạt. Các tổn thương sớm đó phục hồi được sau hóa liệu pháp trị sán máng. Trứng rụng vào nước tiểu thường dễ thấy. Khi nhiễm ký sinh trùng tiến triển, thành phần viêm giảm bớt, có thể do hiệu ứng điều biến của đáp ứng miễn dịch của túc chủ, và hiện tượng xơ cứng tăng lên chắc là do tích lũy nhiều tổn thương cũ và một số tổn thương mới. Muộn hơn, trong phần lớn các tổn thương đều có các khối trứng chết và bị calci hóa trong mô xơ. Khi trứng bị calci hóa tập trung ở mô đủ lớn thì có thể nhìn rõ đám đục trên hình ảnh X quang tại vùng tổn thương ở đường tiết niệu. Các tổn thương xơ cứng gây ra tích nước niệu đạo và ứ nước thận, không hồi phục được bằng hóa liệu pháp. Hư thận xảy ra ở một bộ phận rất nhỏ bệnh nhân.

Xơ cứng cửa và viêm thận-tiểu cầu khá rõ về phương diện lâm sàng không phải là biến chứng của nhiễm ký sinh trùng này, song trứng sán vào phổi có thể gây ra tăng huyết áp phổi. Sự bài tiết kéo dài Salmonella vào nước tiểu và nhiễm khuẩn huyết từng hồi đã được dẫn chứng đầy đủ. Tần suất các nhiễm vi khuẩn khác ở đường tiết niệu đường như không tăng lên trừ khi có động dụng cụ đến đó; tuy nhiên một khi đã bị nhiễm thì khó mà diệt trừ. Nhiễm vào hệ thần kinh trung ương thường hệ lụy đến dây tủy sống như các trường hợp nhiễm S.mansoni. Mặc dầu số lượng trứng S.haematobium thường phát hiện được ít ở phân và luôn luôn thấy ở sinh thiết trực tràng, nhưng polyp ruột ít thấy. Tại một số miền, có lẽ ung thư tế bào có vảy bàng quang có kết hợp với S.haematobium và là một nguyên nhân đáng kể gây bệnh và tử vong.

Chẩn đoán. Chẩn đoán là nhiễm S.haematobium khi tìm thấy được những trứng đặc trưng ở mô hoặc ở nước tiểu, kích thước 112 đến 170micromét và 40 đến 70micromét, có một gai cùng lồi lên và dễ thấy trong nước tiểu. Số lượng trứng tiết ra tăng lên vào buổi trưa và soi kính hiển vi mẫu nước tiểu lấy vào lúc đó, đã được ly tâm, thường phát hiện ra trứng. Khi nhiễm nhẹ, đôi khi cần tăng lượng nước tiểu xét nghiệm. Trong các quần thể dân cư có bệnh lưu hành thường thấy niệu huyết bằng mắt thường hoặc qua kính hiển vi, và nếu thấy thì nên luôn nghĩ đến

https://tieulun.hopto.org

việc chẩn đoán những người có tiếp xúc. Có thể phát hiện kháng thể chống S.haematobium khi sử dụng các chế phẩm kháng nguyên S.mansoni. Các xét nghiệm siêu âm cho thấy sự biến đổi về giải phẫu đường niệu-dục.

Điều trị. Người nhiễm ký sinh trùng phải được điều trị. Các trứng, chết hoặc bị calci hóa thường ở trong các mô, luôn thấy được trong các mẫu nước tiểu và cần phân biệt với trứng còn sống. Mặc dầu người ta đã dùng nhiều thứ thuốc để điều trị S.haematobium song thuốc được chọn là Praziquantel (xem Bảng 110-2). Metrifonat một thuốc uống an thần cũng có công hiệu. Lợi điểm chính của thuốc này là giá rẻ và bất tiện chính là muốn chữa khỏi nhiễm ký sinh trùng thì phải dùng ba liều trong tuần cách xa nhau.

SCHISTOSOMA INTERCALATUM. S.intercalatum chỉ thấy giới hạn ở các miền Tây Phi châu. Trứng, 140 đến 240micromét và 50 đến 85micromét thấy ở phân và có một gai cùng. Nhiễm ký sinh trùng này thì có ít triệu chứng và chưa có trường hợp xơ cứng cửa nào được thông báo. Điều trị hữu hiệu bằng praziquantel (xem bảng 110-2).

BỆNH VIÊM DA DO SÁN MÁNG (Ngứa ở người bơi lội). Khi chui qua da cercaria có thể gây ra một phản ứng, gọi là viêm da do sán máng. Các triệu chứng thường hay xảy ra nhất sau khi có sán máng chim và thú chứ không phải sán người xâm nhập. Ở những người trước kia chưa tiếp xúc, thì sự xâm nhập lần đầu tiên gây ngứa tạm thời và thỉnh thoảng nổi mẩn đay, sau đó xuất hiện các vết trong vòng 24 giờ và các sẩn sau 24 giờ. Tiếp xúc lại nhiều lần thì các dấu hiệu và các triệu chứng tăng lên rõ rệt và xuất hiện sớm hơn. Ngứa rộng, sẩn ban đỏ và thỉnh thoảng có các nang nhỏ xuất hiện trong vòng 24 giờ. Các tổn thương dày đặc nhất 2 đến 3 ngày sau khi tiếp xúc và giảm dần sau vài hôm. Những tổn thương biểu hiện một phản ứng quá mẫn cảm chậm đối với sán máng xâm nhập. Các sán máng súc vật không phát triển đầy đủ ở người và các dấu hiệu và triệu chứng chỉ giới hạn ở da. Viêm tương tự như vậy cũng xảy ra sau khi nhiễm sán máng người.

Viêm da do sán máng xảy ra sau khi tiếp xúc nước ngọt tại nhiều miền trên thế giới song đặc biệt hay gặp ở miền bắc trung tâm và tây Hoa Kỳ. Viêm da sau khi tiếp xúc nước mặn (ngứa ở thợ đào trai) cũng đã được miêu tả.

Điều trị triệu chứng. Vì cercaria cần thời gian để xâm nhập da (15 phút hay ít hơn) nên sau khi tiếp xúc với nước nhanh chóng rũ ngay các giọt nước có chứa cercaria sẽ bớt nguy cơ tiếp xúc. Hạn chế lượng ốc sên vật chủ trung gian ở các vùng hay có bệnh cũng là cách hạn chế có hiệu quả.

KIỂM BỆNH SÁN MÁNG. Về lý thuyết, có thể phòng chống sán máng bằng nhiều phương pháp song việc áp dụng nói chung chỉ có kết quả phần nào. Các biện pháp giáo dục vệ sinh đơn thuần và hữu hiệu như loại trừ đái ỉa bừa bãi lại khó thực hiện ở các vùng có bệnh lưu hành. Tiêu diệt các loài nhuyễn thể túc chủ có thể thực hiện nhờ các thuốc diệt ốc hoặc bằng cách hủy diệt các chỗ cư trú của ốc. Cả hai phương pháp này đều cần nguồn lực và nhân lực mà thường không bao giờ có đủ. Hóa liệu pháp dùng rộng rãi cho dân cư cũng đã được thử và điều trị lặp lại sẽ cần thiết và tùy thuộc vào mức độ tái nhiễm. Một số người biện hộ cho việc điều trị những người có thể mắc bệnh nặng. Những người bị nhiễm nặng các phương pháp sử dụng tùy thuộc bản chất vùng bệnh lưu hành và nguồn lực có sẵn.

CÁC SÁN LÁ KHÁC

SÁN LÁ ỐNG MẬT, CLONORCHIS SINENSIS, OPISTHORCHIS VIVERRINI, VÀ OPISTHORCHIS, FELINEUS. Những sán lá có mối liên quan chặt chẽ với nhau này nhiễm vào hệ mật của người, có chu kỳ sống và đường nhiễm tương tự, cũng có bệnh lý và những biểu hiện bệnh tương tự, và trứng đẻ ra lại rất giống nhau. Chúng gây ra các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến tắc mật hoặc ống tụy và làm tăng nguy cơ phát sinh carcinoma mật. C.sinensis lưu hành ở Trung Quốc, Đài Loan, Nhật Bản, Triều Tiên và Việt Nam, O.viverrini, thì thấy ở Lào và Thái Lan, và O.felineus, thấy ở một số nơi ở Đông Âu và Liên Xô cũ.

Chu kỳ sống. Người bị nhiễm sau khi ăn phải metacercari trong cá nấu chưa chín, ngâm dấm hay hun khói. Trong ruột non metacercaria thoát kén và di chuyển qua bóng Vater vào ống mật, ở đây chúng trưởng thành sau 3 đến 4 tuần. Con sán có kích thước 7 đến 20mm và 1,5 đến 3mm (tùy giống) và có thể sống tới 20 đến 25 năm (C.sinensis).

https://tieulun.hopto.org

Sinh lý bệnh . Các biểu hiện của bệnh (phần lớn là mô tả cho O.viverrini và C.sinensis) phụ thuộc vào thời gian đã nhiễm ký sinh trùng, số lượng sán và nơi khu trú của sán. Sán lá sống ở hệ thống mật phần lớn là ở các ống nhỏ và vừa song cũng có lúc thấy ở ống mật lớn cũng như ở túi mật. Chúng không xâm phạm nhu mô gan và phần lớn các biểu hiện bệnh lý đều là tác động trực tiếp hay gián tiếp của sán lá trưởng thành trên các ống dẫn mật. Sự hiện hữu của chúng dẫn tới sự tăng sinh u tuyến và làm biến đổi mức độ viêm quanh ống dẫn, sau đó là xơ cứng quanh ống. Hiện tượng giãn lan rộng hay khu trú các ống dẫn mật thường xảy ra vì tắc do sán, do sỏi hoặc do co thắt. Các mảnh vụn của ký sinh trùng đã thấy được trong sỏi mật. Số người có bệnh trong một cụm dân cư nhất định tăng lên cùng với số sán (khi nhiễm nặng có hàng nghìn con sán lá), và các biểu hiện gồm có những phát hiện nói trên cũng như hiện tượng giãn bàng quang, sỏi mật, viêm túi mật và carcinoma ống mật. Carcinoma mật thấy ở tần suất lớn trong các vùng lưu hành O.viverrini và C.sinensis và đó là một nguyên nhân quan trọng gây tử vong. Trong trường hợp nhiễm bệnh nặng, còn thấy sán lá trong ống tụy và có thể gây viêm tụy.

Biểu hiện lâm sàng. Các trường hợp nhiễm sán cấp tính thường ít được nhận biết và đặc trưng ở sốt, tăng bạch cầu ưa eosin, to gan. Tại các vùng có bệnh lưu hành, hầu như toàn bộ cư dân đều nhiễm, tuy nhiên phần lớn là nhiễm nhẹ và không có triệu chứng. Những người nhiễm nặng hơn thì có những khó chịu không rõ ràng về thể tạng, và các triệu chứng liên quan đến sỏi mật và viêm tụy. Có thể gan to và nắn đau. Biến chứng nặng là viêm đường mật đi lên Carcinoma ống mật thường kết hợp với nghẽn tắc gần và giãn lan rộng đường dẫn mật. Hình ảnh siêu âm cho thấy những mức độ giãn nở ngoại vi khác nhau ở đường dẫn mật mà không nghẽn tắc gần. Sỏi mật và sán lá cũng đều có thể ghi nhận được bằng chụp siêu âm. Nội soi chụp tụy - mật thấy ống mật phình, tăng sinh, không đều đặn và trong phần lớn các trường hợp nhánh cùng nhỏ. Qua hình chụp, sán trưởng thành trông như vô số các hình khuyết đầy.

Chẩn đoán và điều trị. Chẩn đoán dựa trên biểu hiện lâm sàng và việc phát hiện trứng đặc trưng trong phân hoặc mật. Có thể làm hiện hình sán bằng một số kỹ thuật và thường thấy sán khi phẫu thuật. Trứng có kích thước 30 và 12 micromét và hình bầu dục. Ở đầu hẹp có một nắp chòm, như cái mũ hình như đặt ở mép, hơi lồi ra khỏi trứng. Đầu kia nhỉnh hơn và có một nút giữa. Khó phân biệt trứng của C.sinensis và O.viverrini nhưng trứng O.felineus thì dài hơn và mỏng hơn đôi chút. Thuốc được chọn là praziquantel 25mg/kg, ba lần một ngày, dùng một ngày.

SÁN LÁ Ở PHỔI, PARAGONIMUS WESTERMAN VÀ CÁC GIỐNG KHÁC LIÊN QUAN. Hơn 30 giống Paragonimus đã được miêu tả và trong đó có một số nhiễm vào người. Sán lá trưởng thành sống chủ yếu ở phổi song lạc chỗ khá phổ biến. P.westermani thấy ở Viễn Đông hay nhiễm cho người nhất. Các giống khác gồm có P.skrjabini (szechuanensis) (Trung Quốc), P.heterotrema (Đông Nam Á) P.philippinensis (Philippin) P.mexicanus (Trung Mỹ và một phần Nam Mỹ) P.africanus (Nigeria và Camerun) và P.uterobilateralis (Nigeria và các miền khác tại Tây Phi) P.kellicotti là giống bản địa ở Hoa Kỳ song ít có tư liệu nói đến ở người.

Chu kỳ sống. Người ta bị nhiễm chủ yếu do ăn phải cua nấu chưa chín hoặc dầm dấm. Metacercaria thoát kén ở tá tràng và trong vòng 1 giờ, chúng đi qua thành ruột non đi vào khoang bụng. Sau 3 đến 6 giờ, chúng di chuyển vào thành bụng rồi sau đó qua cơ hoành và vào màng phổi và mô phổi. Ở đây chúng làm nang chui vào thường cặp đôi hay cặp ba. Cần 65 đến 90 ngày để con sán lá phát triển đầy đủ mặc dầu các triệu chứng có thể bắt đầu sớm hơn. Trứng rụng chung quanh con sán và khi nang vỡ, trứng cùng với thứ chứa ở bên trong đổ vào nhánh phế quản; sau đó được bài tiết vào đờm hoặc bị nuốt và phát hiện được trong phân. Con sán trưởng thành kích thước 7.5 đến 12mm và 4 đến 6mm và 3.5 đến 5mm và có thể sống tới 20 năm.

Sinh lí bệnh. Bệnh sinh ra do viêm và xơ cứng vì sán gây ra ở phổi hoặc lạc ở chỗ khác. Các biểu hiện thì phụ thuộc vào thời gian đã nhiễm ký sinh trùng và có thể vào mức độ nhiễm mặc dầu yếu tố này chưa được dẫn chứng bằng tài liệu đầy đủ. Trước tiên, sán lá và trứng gây ra một đáp ứng viêm cấp tính, phần lớn đều tăng bạch cầu ưa eosin, tiếp

https://tieulun.hopto.org

đó hình thành nang xơ. Ở nhu mô phổi, các nang vỡ vào nhánh phế quản, làm bật ra ngoài máu, trứng và chất tiết do viêm. Các tổn thương màng phổi gây viêm mủ màng phổi; tăng bạch cầu ưa eosin mà trên lâm sàng dễ lẫn với bệnh lao. Các tổn thương do nhiễm lâu ngày thì tăng xơ cứng hóa và giảm các đáp ứng viêm và có lúc ít nhiều bị calci hóa. Sán lá ít thấy ở những chỗ bất thường như màng phổi, thành bụng, phủ tạng và não, ở đây chúng gây viêm và xơ cứng. Hệ lụy với não là biến chứng đặc biệt nặng có thể kết hợp với bệnh do paragoninus; song mối liên hệ này không quan trọng. Các tổn thương lạc chỗ ở thành ruột và gan đã được xác nhận ở trường hợp nhiễm P. skrjabini.

Biểu hiện lâm sàng. Các biểu hiện cấp tính và mạn tính đều xuất hiện. Bệnh cấp ít gặp nhưng có thể sốt, to gan lách, ho, tăng bạch cầu ưa eosin, tràn dịch màng phổi, bất thường về phổi, tràn khí màng phổi, các dấu hiệu và triệu chứng thường có khi ký sinh trùng cư trú lạc chỗ. Khi nhiễm mạn tính thường thấy ho, khạc ra đờm có màu rỉ hay sắc tố và ho ra máu. Khó thở, đau ngực, sốt thể tạng xấu ít xảy ra hơn. Hình ảnh X quang lồng ngực rất biến đổi, không có ý nghĩa chẩn đoán và luôn nhầm với lao. Thân nhiễm tại chỗ hoặc nhiều thùy thường khó xác định nhưng hay xảy ra nhất; cũng có thể thấy được đám mờ hình hạch, nang, hang và vòng điển hình. Các phát hiện khác gồm có tràn khí màng phổi, tích mủ màng phổi, dày màng phổi và calci hóa tổn thương. Khác với bệnh lao các tổn thương ở đỉnh phổi không nổi trội lên, các hang thì nhẵn và đều đặn và không thấy rõ thân nhiễm. Hình như riêng hệ lụy về phổi ít gây ra tử vong nhưng tỉ lệ bệnh và tử vong xảy ra đáng kể khi có những tổn thương lạc chỗ. Trong một loạt bệnh nhân nằm viện có 30,7% có tổn thương lạc chỗ và 8,4% có hệ lụy não. Cả hai thể cấp tính và mạn tính của hệ lụy não đều được nhận ra, cấp tính thì liên quan đến sự khởi đầu đột ngột các triệu chứng thần kinh, thường xảy ra khi có bệnh phổi, còn mạn tính thì thường liên quan đến động kinh và các thiếu hụt kéo dài. Calci hóa "kiểu bong bóng xà phòng" là hình ảnh X quang điển hình trong bệnh sán lá mạn tính này.

Chẩn đoán và điều trị. Xác lập được chẩn đoán khi phát hiện ra các trứng đặc trưng ở phân và đờm. Trứng màu vàng nâu không chứa phôi, kích thước 80 đến 118micromét. Để phát hiện được trứng trong các trường hợp nhiễm nhẹ cần phải dùng kỹ thuật cô đặc. Các nghiệm pháp huyết thanh có thể cung ứng và hữu ích đặc biệt với những người nhiễm nhẹ hoặc những người nghi có tổn thương lạc chỗ. Trong bệnh cấp, chỉ có thể phát hiện ra trứng sau khi tiếp xúc 2 đến 3 tháng. Thuốc được chọn là Praziquantel 25mg/kg ba lần mỗi ngày trong 2 ngày. Bithionol cũng có công hiệu nhưng độc hơn.

SÁN LÁ Ở GAN, FASCIOLA HEPATICA. Người có khi bị nhiễmký sinh trùng này của cừu, trâu bò và các vật nhai lại khác. Các biểu hiện cấp gồm một kết hợp các triệu chứng và dấu hiệu toàn thân và các biểu hiện trực tiếp do sán xâm nhập gan. Bệnh mạn tính có nhiều đặc điểm không khác gì các sán lá gan khác.

Chu kỳ sống. Thú nhai lại nhiễm sán sau khi ăn phải metacercaria, làm kén ở các rau nước. Giống cải nước thường liên quan đến sự nhiễm sán cho người. Metacercaria thoát kén ở ruột tá, qua ruột non rồi vào phúc mạc, xâm nhập gan qua nang Glisson và có khi trú ngụ ở ống dẫn mật. Ở người, sán lá cần ít nhất 3 đến 4 tháng để trưởng thành, song không thể phát hiện được trứng của chúng trong phân. Nhiễm sán này xảy ra ở khắp thế giới, nơi có cừu và trâu bò, kể cả châu Âu, Australia và nhiều nước phát triển khác. Các trường hợp nhiễm do nguyên nhân nội sinh hiếm thấy ở lục địa Hoa Kỳ nhưng thấy ở Porto Rico.

Sinh lý bệnh. Mức độ nặng nhẹ của bệnh tùy thuộc số lượng nhiều ít thời gian nhiễm ngắn dài và đáp ứng của túc chủ. Các biểu hiện sớm đều là do sán lá di chuyển qua mô. Các xuất huyết điểm, các đường, các nốt thấy trên bề mặt gan và là các điểm đi vào, các đường di cư, các vùng áp xe có nang bao bọc tăng bạch cầu ưa eosin. Các phản ứng u hạt cũng xuất hiện chung quanh các trứng. Trong các trường hợp nhiễm mạn tính, sán trú ngụ ở hệ thống mật và các biến đổi giải phẫu học do sán gây ra nói chung đều giống các sán lá gan khác. Tuy nhiên tắc nghẽn từng đợt đường dẫn mật do sán có vẻ hay

https://tieulun.hopto.org

gặp hơn đối với fascida và dẫn tới các giai đoạn vàng da.

Các phát hiện lâm sàng. Sốt, gan to và (hoặc) đau bụng và tăng bạch cầu ưa eosin là dấu hiệu của bệnh sán lá cấp, thường bắt đầu xuất hiện sau khi ăn phải từ 2 đến 3 tháng. Buồn nôn, tiêu chảy, ho và nổi mẩn đay cũng thường xảy ra. Các thử nghiệm chức năng gan tăng không thường xuyên, thường thiếu máu và tỷ lệ lắng hồng cầu thường cao. Không điều trị thì bệnh kéo dài nhiều tháng đến nhiều năm, song các biểu hiện thay đổi đi, ngày càng giống với sán lá gan khác, gồm tắc nghẽn từng hồi, túi mật và ống dẫn mật dày lên, viêm túi mật, bệnh sỏi và xuất hiện có chỗ hẹp và co thắt. Sán lá khu trú lạc chỗ cũng thường thấy và dẫn tới những biểu hiện liên quan đến mô bị xâm nhập. Ngược với các sán lá gan khác về ngoài không thấy có kết hợp với carcinoma mật. Do tiếp xúc đôi khi lâu dài, nên biểu hiện cấp tính và mạn tính có thể xảy ra cùng một lúc. Chụp cắt lớp máy tính điện tử cho thấy các tổn thương nhiều, ít đặc, không đều trong gan. chụp siêu âm không phát hiện ra các tổn thương này song cũng có ích để phát hiện các hậu quả do bệnh lý đường dẫn mật sinh ra.

Chẩn đoán và điều trị. Sốt tăng bạch cầu ưa eosin, gan to đau gan trong một bối cảnh lâm sàng thích hợp gợi ý cho chẩn đoán. Chẩn đoán được xác lập nếu phát hiện ra trứng trong phân và (hoặc) bằng thử nghiệm huyết thanh có thể không phát hiện được trứng trong phân vì các biểu hiện của bệnh diễn ra trước khi thấy được trứng vì trứng không có khả năng đi vào hệ thống mật; hoặc vì khu trú lạc chỗ hoặc trứng bài tiết ra ít. Vì vậy phải dùng các phương pháp cô đặc phân. Trứng không chín trong phân, kích thước 130 đến 150micromét và 90micromét và không phân biệt được với trứng của Fasciolopsis buski. Mặc dầu có tác dụng đối với các sán lá khác, praziquantel dường như không công hiệu nhiều trong trường hợp nhiễm F.hepatica, và bithionol 30 đến 50mg/kg cách nhật dùng 10 đến 15 liều là thuốc được chọn. Cũng đã điều trị có kết quả bằng thuốc thực nghiệm triclabendazole và albendazole.

SÁN LÁ RUỘT. Fasciolopsis buski. Là một trong những ký sinh trùng lớn nhất nhiễm cho người, F.buski có kích thước 20 đến 70mm và 8 đến 20mm, và 0,5 đến 3mm và cư trú ở ruột non, có khi ở ruột già và môn vị. Sán này chỉ thấy ở Viễn Đông. Sán trưởng thành bám vào biểu mô ruột non, gây loét và viêm tại chỗ. Các trường hợp nhẹ nói chung không có triệu chứng song nhiễm nặng thì bị tiêu chảy, sốt, đau bụng và có thể cổ chướng, phù toàn thân và tắc ruột. Sinh lý bệnh chưa được nghiên cứu kỹ. Chẩn đoán được xác lập nếu phát hiện ra trứng (không phân biệt được với trứng F.hepatica) trong phân. Thuốc được chọn là praziquantel 25mg/kg ba lần mỗi ngày, trong một ngày.

Heterophyes heterophyes và Metagonimus yokogawai. Cả hai ký sinh trùng nhỏ (khoảng 1mm) ở ruột đều có biểu hiện lâm sàng chính là tiêu chảy. Người ta bị nhiễm sán sau khi ăn cá nước ngọt nấu chưa kỹ. H.heterophyes và M.yokogawai đều được phát hiện ở Viễn Đông, song H.heterophyes còn hay gặp ở Tam giác châu sông Nil và ở nhiều miền khác ở Trung Đông. Sán bám vào và có lúc đào khoét niêm mạc ruột, gây các đáp ứng viêm. Trứng H.heterophyes đã được tìm thấy trong tim và nhiều cơ quan khác và được thông báo là đã gây viêm cơ tim rõ rệt về phương diện lâm sàng. Chẩn đoán được xác lập nếu phát hiện ra trứng trong phân: trứng của cả hai giống đều đồng nhất và giống như trứng C.sinensis và các ký sinh trùng liên quan. Praziquantel là thuốc được chọn, liều 25mg/kg ba lần một ngày trong một ngày.

Nanophyetus salmincola. Sán lá nhỏ này sống ở ruột non mới đây nhiễm cho người tại Tây Bắc Thái Bình Dương. Trước đấy người ta cũng đã biết chúng nhiễm cho người ở Đông Sibir. Nhiễm phải chúng sau khi ăn cá nấu chưa chín, hun khói hay để sống, thường là các loài cá hồi. Các triệu chứng biến thiên từ chỗ không thể hiện cho đến tiêu chảy nước, đau bụng, đầy trướng và các triệu chứng dạ dày ruột khác nữa. Đa số trường hợp có tăng bạch cầu ưa eosin song không gặp phổ biến. Trứng không chứa phôi (64 đến 97micromét và 34 đến 35 micromét) xuất hiện ở phân sau một tuần lễ song bài tiết ra với lượng nhỏ, khi tìm cần phải cô đặc. Thuốc được chọn là praziquantel 20 mg/kg ba lần mỗi ngày trong một ngày.

https://tieulun.hopto.org

111. SÁN DÂY

Sán dây là những sán có phân đốt. Sán trưởng thành cư trú ở đường dạ dày-ruột song có thể thấy ấu trùng ở bất kỳ cơ quan nào. Có thể chia các trường hợp nhiễm sán dây trên người thành hai nhóm lâm sàng chính. Ở nhóm đầu người là những túc chủ cuối cùng và con sán trưởng thành sống ở đường dạ dày ruột (Taenia saginata, Diphyllobothrium, Hymenolepis và Dipylidium caninum). Ở nhóm sau, người là túc chủ trung gian, và các ký sinh trùng ở giai đoạn ấu trùng có trong các mô. Nhóm này gây ra các bệnh do echinococcus, sparganum và coenurum. Đối với Taenia solium, người có thể hoặc là túc chủ cuối cùng hoặc là túc chủ trung gian.

Sán dây hình dải băng bám vào niêm mạc ruột bằng các giác hút hoặc vòi hút, ở đầu (scolex). Sau scolex là một cổ ngắn và hẹp, tiếp đó là các đốt (hay đoạn) được hình thành. Khi trưởng thành, mỗi đốt bị những đoạn mới, non hơn đẩy ra phía xa cổ hơn. Chuỗi các đốt dính nhau, ngày một dài gọi là strobila bao gồm một chùm sán dây và có thể chứa hơn 1000 đốt dài đến mấy mét. Khi mỗi đốt có chửa, trứng sẽ thoát ra. Vì trứng của những chủng Taenia spp khác nhau có hình thể giống nhau nên những khác biệt về hình thái của vòi hút và đốt là cơ sở duy nhất để chẩn đoán phân biệt các giống sán. Hầu hết các sán dây ở người đều cần đến ít nhất một túc chủ trung gian để hoàn thành sự phát triển ấu trùng. Sau khi được túc chủ trung gian ăn phải trứng phát triển thành một ấu trùng onchosphere có khả năng lọt vào niêm mạc ruột. Onchosphere di chuyển đến các mô và phát triển thành một thể bọc trong nang (nang sán): gọi là cysticercus (nhiều đầu) hay coenerus (nhiều đầu) hay hydatid (nang chứa các nang con, mỗi nang con vài đầu). Khi túc chủ cuối cùng ăn phải mô chứa nang sán thì mỗi đầu sán có thể phát triển thành một con sán.

BỆNH SÁN TAENIA SAGINATA. Bệnh do Taenia saginata, sán dây ở bò, gặp ở tất cả các nước hay ăn thịt bò chưa chín và bệnh suất cao hơn là ở Hạ Sahra Châu Phi và Trung Đông.

Bệnh căn và sinh bệnh học. Người là túc chủ cuối cùng, duy nhất của giai đoạn trưởng thành của T.saginata. Sán này dài từ 3 đến 10m sống trong phần trên hỗng tràng và có một đầu (scolex) với 4 vòi hút nhô ra và 1000 đến 2000 đốt. Ở mỗi đốt có chửa có 15 đến 30 nhánh tử cung (trong khi T.solium có 8 đến 12 nhánh). Trứng của T.Saginata không khác gì của T.solium, kích thước 30 đến 40micromét, có vỏ dày, vân nâu chứa phôi đã phát triển đầy đủ. Trứng này đọng lại ở rau cỏ, có thể sống nhiều tháng đến nhiều năm cho đến khi trâu bò hoặc các động vật ăn cỏ khác ăn phải. Sau khi ăn phải phôi được giải phóng ra xâm nhập thành ruột và được đưa đến cơ vân chủ yếu ở các chân sau, cơ hoành lưỡi, ở đó chúng biến thành cysticercus. Khi ăn phải thịt bò sống hoặc chưa nấu kỹ, người có thể bị nhiễm thể này. Sau khi vào cơ thể, cysticercus, cần hai tháng để phát triển thành sán trưởng thành.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nhân biết mình nhiễm sán thường do thấy các đốt sán trong phân và có cảm giác khó chịu quanh hậu môn khi đốt sán thoát ra. Đau hay khó chịu ở bụng buồn nôn, ăn mất ngon, mệt nhọc và sút cân mặc dù nhẹ và tối thiểu, nhưng có thể xảy ra khi nhiễm T.saginata.

Chẩn đoán. Chẩn đoán được xác lập khi phát hiện ra trứng hoặc đốt sán trong phân ngay sau khi nhiễm khoảng 3 tháng. Trứng cũng có thể xuất hiện ở quanh hậu môn nếu không thấy trứng hay đốt sán ở phân; cần phải xét nghiệm vùng quanh hậu môn bằng cách dán một dải giấy bóng, giống như cách làm khi soi giun kim. Để phân biệt trường hợp nhiễm T.saginata với T.solium cần yêu cầu phải soi đốt sán trưởng thành hoặc đầu sán. Nghiệm pháp huyết thanh học không giúp ích cho chẩn đoán. Có thể thấy tăng bạch cầu ưa eosin và tăng IgE huyết thanh.

Điều trị và dự phòng. Liều duy nhất, hoặc với niclosamid 4 viên 0,5 gam nhai kỹ hoặc praziquantel (10 đến 20 mg/kg) là liệu pháp rất công hiệu. Biện pháp chủ yếu để dự phòng nhiễm sán bò là nấu chín thịt bò nhiệt độ thấp 56°C trong 5 phút có thể phá hủy cysticocci (nang sán). Làm lạnh hoặc ướp muối

https://tieulun.hopto.org

lâu ngày hoặc ướp lạnh $-10^{O}C$ trong 9 ngày cũng có thể giết cysticoci trong thịt bò. Phương pháp dự phòng thông thường là kiểm tra thịt bò và xử lý tốt phân người.

BỆNH DO TAENIA SOLIUM VÀ BỆNH DO CYSTICERCA. Sán lợn, Taenia solium có thể gây ra hai thể nhiễm khác nhau cho người, tùy theo trường hợp nhiễm sán trưởng thành trong ruột hoặc nhiễm các thể ấu trùng trong mô (nhiễm cysticerca). Người là túc chủ cuối cùng của T.solium và lợn là vật chủ trung gian thông thường, mặc dầu chó mèo và cừu có thể chứa các thể ấu trùng. T.solium tồn tại khắp thế giới song bệnh suất cao nhất ở Mexico, châu Phi, Đông nam châu Á, Đông Âu và Nam Mỹ. Bệnh do ấu trùng thấy nhiễm ở các nước công nghiệp hóa do người nhập cư từ các miền có bệnh lưu hành.

Nguyên nhân bệnh và sinh bệnh học. Sán dây trưởng thành đều cư trú tại phần trên hỗng tràng và các đầu hình cầu của sán gắn vào đó bằng cả đĩa hút lẫn hai dãy móc. Thường chỉ có một con sán trưởng thành, nhưng nó có thể sống lâu tới 25 năm. Sán dây thường dài 3m có thể có tới 1000 đốt, mỗi đốt đẻ ra tới 50.000 trứng. Từng nhóm 3 đến 5 đốt cùng rụng ra và được bài tiết vào phân và trứng trong các đốt đó sẽ lan truyền tới cả người lẫn súc vật. Trứng có thể sống sót trong môi trường vài tháng. Sau khi được vật chủ trung gian ăn phải, trứng làm phôi, chui vào thành ruột và được đưa tới nhiều mô, thường hay vào cơ vân ở cổ, lưỡi và thân mình. Giai đoạn ấu trùng bọc trong nang tiếp triển trong khoảng từ 60 đến 90 ngày. Các ấu trùng trong nang này (cysticerci) có thể sống sót trong thời gian dài. Nhiễm ở người dẫn tới sán dây - ruột là do ăn phải thịt lợn nấu chưa kỹ. Còn nhiễm ở người dẫn đến bệnh sán gạo (cysticercosis) là do ăn phải trứng T.solium, thường từ phân nhiễm vào thức ăn. Tự nhiễm có thể xảy ra nếu một người có sán dây đang đẻ trứng lại ăn phải trứng sán từ phân của mình hoặc có thể là trứng trào ngược từ ruột lên dạ dày.

Biểu hiện lâm sàng. Nhiễm T.solium ở ruột có thể không có triệu chứng. Thỉnh thoảng bệnh nhân thấy khó chịu ở thượng vị, buồn nôn, cảm giác đói, sút cân và tiêu chảy. Bệnh nhân có thể thấy các đốt sán ra theo phân.

Biểu hiện lâm sàng của cysticercosis hoàn toàn khác. Vì cysticerci có thể thấy bất kỳ chỗ nào trong cơ thể (hay thấy nhất ở não và cơ xương); Biểu hiện lâm sàng phụ thuộc vào vị trí và kích thước của cysticerci. Các biểu hiện của ấu trùng trong nang phản ánh hai quá trình khác nhau: viêm tại chỗ do ký sinh trùng gây ra và các tổn thương do ký sinh trùng chiếm chỗ. Các biểu hiện thần kinh lâm sàng thường thấy nhất. Khi viêm bao quanh các tổn thương thì thường xảy ra động kinh và các khiếm khuyết thần kinh, cũng có thể thấy tràn dịch não có hoặc không thông nhau và viêm màng não. Động kinh toàn thân khu trú hoặc kiểu Jackson xảy ra trong hầu hết các trường hợp. Luôn có các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ như đau đầu, buồn nôn, nôn mửa, biến đổi thị lực, chóng mặt, mất điều hòa và lẫn lộn ở bệnh nhân tràn dịch não, có thể thấy phù gai thị, rối loạn tâm thần. Một dạng thường gặp của bệnh do ấu trùng bọc trong nang là dạng chùm, bao gồm các cụm màng ấu trùng tăng sinh hình chùm nho. Đặc điểm là dạng này thấy ở nền não hoặc ở khoảng dưới màng nhện và gây ra viêm màng não mạn tính và viêm màng nhện mạn tính. Tràn dịch màng não lưu thông hoặc không, thường xuất hiện. Vì thế biểu hiện lâm sàng của bệnh ấu trùng trong nang-thần kinh phụ thuộc vào số lượng, dạng và vị trí của ấu trùng trong nang, vào mức độ của các đáp ứng viêm do nang gây ra và thời gian kéo dài của bệnh.

Chẩn đoán. Chẩn đoán nhiễm T.solium ruột được xác lập nếu thấy trứng hoặc đốt sán như đã mô tả với T.saginata. Đối với bệnh nhiễm ấu trùng trong nang (cysticercosis) muốn chẩn đoán chắc chắn phải soi thấy ấu trùng trong mô nhiễm, song đôi khi chẩn đoán có thể dựa vào biểu hiện lâm sàng và kết quả chụp X quang phù hợp nhất là chụp cắt lớp với máy tính (CT) và các khảo sát hiện hình cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging - MRI) các tét huyết thanh học.

Trường hợp các mô mềm bị nhiễm, các phim X quang thông thường có thể phát hiện được nhiều tổn thương "phổng hạt gạo" bị can xi hóa. Đối với bệnh ấu trùng trong nang-não, khảo sát CT chứng tỏ có các tổn thương như mô với số lượng và kích

https://tieulun.hopto.org

thước thay đổi tùy trường hợp. Các tổn thương này hoặc là nang hoặc khối đặc và có thể biểu lộ bằng sự tăng độ đối quang trên phim chụp. Các khảo sát CT cho thấy một số hoặc nhiều tổn thương có thể bị calci hóa, do vậy bệnh ấu trùng trong nang ở thần kinh thường được phát hiện qua các điểm can xi hóa. Có thể thấy dãn não thất, song hình ảnh CT về nhiều tổn thương nang bị can xi hóa hoặc không gợi ý nhiều đến bệnh ấu trùng trong nang ở não (cysticercosis não). MRI phát hiện các cấu trúc nang trên các hình ở áp suất T_1 và T_2 và các viền rất đậm quanh các nang nhất là trên hình ảnh ở áp suất T_2. Vì CT nhạy hơn khi tìm ra các tổn thương canxi hóa và MRI tốt hơn khi xác định các tổn thương nhỏ do nang gây ra, cả hai kỹ thuật này đều có ích để khảo sát bệnh ấu trùng trong nang khu trú ở thần kinh (cysticercosis thần kinh).

Phần lớn ở các người bị cysticercosis - não, đều tăng số tế bào ở dịch não tủy với tế bào đơn nhân tăng trội lên. Trong dịch não tủy gluco luôn giảm và protein thì tăng. Các xét nghiệm huyết thanh học dịch não tủy và thanh dịch đều có ích để chẩn đoán. Nhiều thử nghiệm huyết thanh khác nhau đã được sử dụng trong chẩn đoán song có nhiều thử nghiệm trở nên phức tạp do có phản ứng chéo với các nhiễm sán dây khác, với giun chỉ và echinococus. Tuy nhiên kỹ thuật vết miễn dịch đã cải thiện đặc hiệu tới 98 phần trăm và độ nhạy đạt 91 phần trăm. Tuy vậy ngay cả với kỹ thuật này bệnh nhân có các tổn thương do cysticercosis - thần kinh ở nội sọ đơn thuần cũng có thể có phản ứng huyết thanh âm tính.

Điều trị và dự phòng. Nhiễm T.solium ruột được điều trị bằng niclosamid hoặc praziquantel giống như đã chuyên dụng cho T.saginata. Tuy nhiên thuốc thứ hai có thể có nguy cơ gây đáp ứng viêm ở hệ thần kinh trung ương nếu đồng thời lại bị cysticercosis ẩn. Các biện pháp phòng T.solium khi ăn thịt lợn cũng giống như phòng T.saginata khi dùng thịt bò.

Có thể điều trị cysticercosis bằng hóa liệu pháp, phẫu thuật và thuốc phụ trợ. Những bệnh nhân không có triệu chứng nhưng có mô mềm bị can xi hóa hoặc có các tổn thương thần kinh thì nói chung không cần điều trị đối với các bệnh nhân bị cysticercosis-thần kinh có triệu chứng, thì cả praziquantel (50mg/kg mỗi ngày chia làm 3 liều, dùng trong 15 ngày) và albendazole (15mg/kg mỗi ngày chia làm 3 liều, dùng trong 8 ngày) đều có công hiệu. Vì cả hai thuốc đều gây ra các đáp ứng viêm quanh ấu trùng chết nên bệnh nhân dùng thuốc này cần nằm bệnh viện và dùng liều cao glucocorticoid trong khi điều trị. Hiệu quả của điều trị có thể được theo dõi bằng các hình chụp X quang, có thể từ 3 đến 6 tháng sau, các tổn thương tiến triển sẽ giảm kích thước. Với các tổn thương mắt về cột sống thì hiện tượng viêm do thuốc gây ra có thể dẫn đến tác hại không hồi phục; vì vậy đối với các tổn thương này cũng như các tổn thương trong não thất phẫu thuật cắt bỏ là cách tốt nhất. Tắc não thất thì phải mở thông não thất hoặc nối tắt não thất-thanh mạc. Không phải tất cả các tổn thần kinh đều hết sau liệu pháp và một số bệnh nhân cần tiếp tục điều trị chống co giật. Để phòng cysticercosis cần phải giảm đến mức tối thiểu các cơ hội ăn phải trứng từ phân bằng vệ sinh cá nhân tốt, cải thiện việc trữ phân và điều trị và dự phòng các nhiễm ký sinh trùng ruột cho người.

BỆNH DO ECHINOCOCCUS. Đó là trường hợp nhiễm Echinococcus granulosis, E.multilocularis, hoặc E.vogeli. E.granulosus ở giai đoạn ấu trùng ở người. Nhiễm này gây ra các tổn thương nang một ngăn, thường gặp ở các vùng nuôi gia súc cùng với chó. Bệnh này gặp ở Australia, Argentina, Chi lê, Châu Phi, Đông Âu, Trung Đông, New - Zealand và vùng Địa Trung Hải nhất là Liban và Hylap E.multilocularis gây ra các tổn thương nhiều ngăn như tổ ong xâm nhập tại chỗ, thấy ở các vùng Bắc cực và gần Bắc cực, kể cả Canada, Hoa Kỳ, và Bắc Âu và châu Á. E.vogeli gây ra bệnh kén sán đa nang, chỉ thấy ở Trung và Nam Mỹ. Cũng giống các trường hợp nhiễm sán dây khác, các echinococcus có cả túc chủ trung gian lẫn túc chủ cuối cùng. Túc chủ cuối cùng, chó, thải trứng qua phân. Khi các túc chủ trung gian - cừu, trâu bò, người, dê, lạc đà và ngựa (của E.granulosus) và chuột nhắt hoặc các thú gặm nhấm khác (của E.multilocularis) - ăn phải trứng thì nang phát triển trong các túc chủ ấy. (Chu kỳ sống của sán được hoàn thành khi chó ăn phải thịt chó

https://tieulun.hopto.org

hay cừu có các nang đó.

Bệnh căn. Sán E.granulsus trưởng thành, nhỏ, dài 5mm, có thời gian sống tối đa từ 5 đến 10 tháng trong hống tràng chó, chỉ có 3 đốt, một đốt không chín, một đốt chín và một đốt mang trứng. Trứng được giải phóng ra ngoài khi đốt nang trứng nứt ra, về hình thái không phân biệt được với trứng Taenia và cứng rắn vô cùng. Phôi thoát khỏi trứng, sau khi được người ăn phải chui vào niêm mạc ruột, vào tuần hoàn tĩnh mạch cửa, và theo máu đến nhiều cơ quan, thông thường nhất là gan và phổi. Ấu trùng phát triển trong các nang hydatid một ổ chứa đầy nước. Nang có một màng ngoài và một lớp mầm trong. Các nang con phát triển từ mặt torng của lớp mầm, do vậy cấu trúc nang mầm được gọi là nang ổ (brood capsules). Các ấu trùng mới gọi là các đầu sán (scolices) phát triển rất nhiều trong nang ổ. Các nang phát triển châm chạp qua nhiều năm. Chu kỳ sống của E.multilocularis cũng tương tự chỉ khác túc chủ trung gian của nó là các thú gậm nhấm khác này của nó hoàn toàn khác. Trong nang thể ấu trùng vẫn tiếp tục ở giai đoạn tăng sinh, nang hydatid luôn có nhiều ngăn và các túi nhỏ dần dần tràn ngập vào mô túc chủ do các quá trình lan rộng từ lớp mầm ra phía ngoại vi.

Biểu hiện lâm sàng. Các nang echinococcus sán lớn chậm nên nói chung chỉ gây ra triệu chứng khi kích thuớc nở to hoặc hiện tượng chiếm lấn của chúng ảnh hưởng đến cơ quan. Gan và phổi là những nơi thường chịu ảnh hưởng này nhiều nhất. Vì phải qua một thời gian từ 5 đến 20 năm nang mới đủ lớn để gây ra các triệu chứng, nên nang có thể được phát hiện một cách tình cờ khi khám X. quang hay siêu âm theo lệ thường. Bệnh nhân bị echinococcus gan khi đã có triệu chứng, thường hay đau bụng hoặc có thể nắn thấy một khối ở phần tư trên phải. Triệu chứng chèn ép ống dẫn mật hoặc dịch của nang rỏ rỉ vào trong nhánh mật có thể giống như trường hợp sỏi mật tái phát và nghẽn mật có thể gây vàng da. Vỡ hoặc rò rỉ tạm thời một nang hydatid có thể gây sốt, ngứa, nổi mẩn đay tăng bạch cầu ưa eosin hoặc quá mẫn gẫy tử vong. các nang hydatid ở phổi có thể vỡ vào nhánh phế quản hoặc khoang màng bụng gây ho, đau ngực hoặc ho ra máu. Vỡ các nang hydatid sẽ làm bung ra các đầu sán, gây nhiễm được, và dẫn tới sự phát tán thành nhiều ổ tập trung các yếu tố tạo ra các nang mới. Hiện tượng vỡ nang có thể tự phát hoặc xảy ra khi mổ, nhất là khi không biết được nang này là của echinococcus. Nang có thể có ở bất kỳ cơ quan nào và các biểu hiện khác ở xương (xâm nhập hốc tủy, ăn mòn dần xương tạo ra các gãy xương bệnh lý), ở hệ thần kinh trung ương các tổn thương do nang lấn chỗ và ở tim (khuyết tật dẫn truyền, viêm màng ngoài tim).

Các nang của E.multiloculoris xuất hiện rất đặc trưng giống như một khối u gan phát triển chậm phá hủy gan ngày một nhiều và lan rộng vào các cấu trúc quan trọng của gan. Bệnh nhân thường kêu đau phần tư trên và đau vùng thượng vị, có thể vàng da do nghẽn mật. Một số ít bệnh nhân sẽ có các tổn thương di căn tới phổi và ở não.

Chẩn đoán. Chụp X.quang và các khảo sát hiện hình liên quan rất quan trọng để phát hiện và ước lượng các nang echinococcus. Phim chụp thông thường có thể xác định các nang ở phổi, thường là các khối tròn, không đều, mật độ đồng nhất song có thể bỏ sót các nang khác ở các cơ quan khác trừ phi vách nang bị can xi hóa như trường hợp ở gan, Scan CT và siêu âm cho thấy rõ các nang điển hình với các vách mỏng hoặc đầy. Nếu những nang già hơn chứa một lớp cát hydatid trong có nhiều đầu sán tích tụ thì các phương pháp hiện hình này có thể phát hiện lớp dịch này có mật độ khác nhau. Tuy nhiên, phương pháp phát hiện mang nhiều đặc trưng bệnh nhất, và có thể chứng minh được là làm thấy được những nang con trong một nang to hơn. Phát hiện này cũng như vỏ bọc trứng hoặc vách, nang can xi hóa là chỉ thị của nhiễm E.granulosus và giúp ta phân biệt nang với carcinoma, áp xe gan do amip hay vi khuẩn hoặc u mạch gan. Với các nang hydatid tổ ong, CT cho thấy các khối cứng không rõ với vùng hoại thư ở giữa và các vùng can xi hóa giống như hình các phiến mỏng.

Có thể chẩn đoán đặc hiệu bằng xét nghiệm các dịch hút để thấy các móc của đầu sán, song việc hút để chẩn đoán không là một khuyến nghị quy ước vì nguy cơ rò rỉ dịch có thể gây ra nhiễm ký sinh lan

https://tieulun.hopto.org

tỏa hoặc các phản ứng quá mẫn. Tuy nhiên, cách hút các nang hydatid với sự hướng dẫn của CT để chẩn đoán đã được áp dụng thành công ở một số trung tâm nghiên cứu kết hợp với bơm ethanol vào sau khi hút. Việc điều trị trước bằng albendazole (liệu trình một tháng) được xem là có thể làm giảm đến mức tối thiểu các biến chứng do sinh thiết. Các nghiệm pháp chẩn đoán huyết thanh học có thể bổ ích mặc dầu xét nghiệm âm tính không loại trừ được khả năng nhiễm echinococcus. Mặc dầu các nang trong gan rất có thể gây ra các đáp ứng kháng thể dương tính nhiều hơn so với trong phổi, có đến 50 phần trăm người nhiễm ký sinh trùng có huyết thanh âm tính. Phát hiện kháng thể đối với kháng nguyên echinococcus đặc hiệu (kháng nguyên 5 hoặc cung 5) có độ đặc hiệu cao nhất mặc dầu ở eysticercosis có thể có dương tính giả.

Điều trị. Điều trị bệnh do echinococcus dựa trên việc xem xét kích cỡ, nơi khu trú, các biểu hiện của nang và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân. Khi có thể thực hiện được thì phẫu thuật là phương pháp điều trị dứt điểm chủ yếu bằng cách trích bỏ kén E.granulosis hoặc cắt các mô chứa kén E.multilocularis. Nguy cơ rò rỉ dịch trong khi phẫu thuật gây quá mẫn và reo rắc các đầu sán truyền bệnh. Các nguy cơ này có thể giảm tới mức tối thiểu bằng nhỏ giọt các dung dịch diệt đầu sán như nước muối ưu trương hoặc etanol. Các dung dịch này có thể gây tăng natri huyết, nhiễm độc etanol hoặc có thể gây viêm mật xơ cứng. Có thể cho uống thêm albendazole có hoạt tính kháng echinococcus, trước khi mổ. Thuốc này có thể có ích trong điều trị nội khoa echinococcus. Mặc dầu albendazole đã tỏ ra có công hiệu người ta vẫn còn xác định vai trò đích thực của hóa liệu pháp khi kết hợp được với dẫn lưu qua da. Trong điều trị nội khoa, mỗi lần dùng 400mg albendazole, mỗi ngày hai lần trong 28 ngày và lặp lại từ 1 đến 8 lần, mỗi lần cách nhau khoảng 2 đến 3 tuần không dùng thuốc. Liệu trìnnày công hiệu nhất đối với các nang gan hoặc/và nang phổi.

Dự phòng. Ở các vùng có bệnh lưu hành có thể phòng ngừa echinococcus bằng cách dùng praziquantel điều trị cho chó bị nhiễm và không để chó tiếp xúc với những chỗ mổ thịt hoặc xác súc vật thối rữa nhiễm sán. Hạn chế số chó lang thang là thiết thực giảm bệnh suất nhiễm sán cho người.

BỆNH DO HYMENOLEPIS NANA. Trong tất cả các nhiễm sán dây, hay gặp nhất loại sán dây ngắn. Hymenolepis. Trên thế giới H.nana lưu hành ở cả các vùng ôn đới lẫn nhiệt đới. Sán lây lan theo đường phân - miệng và thường thấy ở trẻ sống tập trung.

Bệnh căn và sinh bệnh học. H.nana là sán dây duy nhất ở người không cần túc chủ trung gian. Cả hai giai đoạn ấu trùng và trưởng thành đều thấy ở người. Sán trưởng thành, loại sán dây nhỏ nhất ký sinh ở người, dài khoảng 2cm và cư trú ở hồi tràng gần. Các đốt của sán trưởng thành rất nhỏ và ít thấy trong phân, giải phóng ra các trứng hình cầu, đường kính từ 30 đến 44micromét, mỗi trứng chứa một ấu trùng sáu móc. Trứng có thể lan truyền trực tiếp và có thể sống sót trong môi trường ngoài hơn 10 ngày. Cũng có thể bị nhiễm H.nana khi ăn phải sâu bọ (nhất là các sâu ăn ấu trùng và các ruồi ấu trùng) nhiễm ký sinh trùng này. Khi trứng bị một túc chủ mới nuốt phải thì ấu trùng sáu móc được bọc trong một vỏ phôi ngoài thoát ra và chui vào lớp nhung mao ruột trở thành cysticercoid. Ấu trùng di chuyển trở lại vào lumen ruột, bám vào niêm mạc, trưởng thành qua 10-12 ngày thì trở thành sán trưởng thành. Trứng cũng có thể nở trước khi đi vào phân, gây ra hiện tượng tự nhiễm bên trong cơ thể làm tăng số lượng sán trong ruột. Tuy thời gian sống tối đa của H.nana trưởng thành chỉ khoảng 4 đến 10 tuần lễ nhưng chu kỳ tự nhiễm làm cho nhiễm bệnh kéo dài vĩnh viễn.

Biểu hiện lâm sàng. Nhiễm H.nana thường không có triệu chứng kể cả khi có nhiễm sán ở ruột. Nhiễm nặng thì chán ăn, đau bụng, tiêu chảy.

Chẩn đoán, điều trị và dự phòng. Chẩn đoán được xác lập nếu tìm thấy trứng trong phân Praziquantel (25mg/kg một lần) là thuốc được chọn để điều trị vì tác dụng lên cả sán trưởng thành lẫn cysticercoid ở nhung mao ruột. Thuốc thay thế, niclosamid (2g trong ngày đầu, 6 ngày tiếp theo - mỗi ngày 1g) phải sử dụng quá một tuần vì không diệt được ấu trùng. Khi dùng cho trẻ em phải điều chỉnh liều theo thể trạng. Vệ sinh cá nhân tốt và cải

https://tieulun.hopto.org

thiện điều kiện vệ sinh có thể thanh toán được bệnh. Có thể kiểm chế được bằng cách sử dụng thuốc điều trị rộng rãi trong nhân dân kết hợp với tăng cường công tác vệ sinh.

BỆNH DO HYMENOLEPIS DIMINUTA. Đôi khi trẻ nhỏ cũng bị nhiễm Hymenolepis diminuta, một sán dây ở loài gặm nhấm; chúng nhiễm sán trưởng thành sau khi ăn phải ngũ cốc chưa nấu, có dính ruồi hoặc sâu bọ khác bị nhiễm ấu trùng phát triển khi nhiễm thường không có triệu chứng, chẩn đoán ra nhờ tìm thấy trứng trong phân Niclosamid hoặc praziquantel chữa khỏi cho phần lớn người bệnh.

BỆNH DO DIPHYLLOBOTHRIUM. Có thể thấy sán Diphyllobothrium latum và các Diphyllobotrium spp khác ở hồ, sông và các châu thổ ở Bắc bán cầu, Trung Phi và Chilê.

Bệnh căn và sinh bệnh học. Sán trưởng thành loài sán dây dài nhất, tới 25m. Nó bám vào hồi tràng và có khi vào niêm mạc ruột hỗng tràng bằng các miệng hút khu trú ở đầu (scolex) vươn dài ra của nó. Sán trưởng thành có 3000 đến 4000 đốt, đẻ vào phân gần 1 triệu trứng mỗi ngày. Trứng gặp nước thì nở ra và giải phóng một phôi bơi tự do có thể bị các loài giáp xác nước ngọt (Cyclops hoặc Diaptomus spp) ăn phải. Sau khi bị nhiễm, giáp xác này chứa một tiền ấu trùng (procercoid) phát triển và sau đó khi giáp xác bị cá nuốt phải, ấu trùng di chuyển vào thịt con cá và lớn lên thành plerocercoid hoặc ấu trùng sán nhái (sparganum larva). Người bị nhiễm nếu ăn cá sống có nhiễm sán. Trong vòng 3 đến 5 tuần lễ sán phát triển trong ruột người thành sán trưởng thành.

Biểu hiện lâm sàng . Phần lớn các trường hợp nhiễm D.latum đều không có triệu chứng, mặc dầu các biểu hiện có thể là khó chịu chốc lát ở bụng tiêu chảy, nôn mửa, mệt mỏi và sút cân. Trường hợp đặc biệt nhiễm sán có thể gây đau bụng cấp và tắc ruột, viêm mật hoặc viêm túi mật do các đốt sán di trú có thể xuất hiện ở một số trường hợp hiếm gặp. Vì sán dây hấp thu một lượng lớn vitamin B12, làm hấp thu B12 ở hồi tràng bị hạn chế cho nên có thể gây thiếu hụt vitamin B12. Tới 2% bệnh nhân bị nhiễm, nhất là người già, đã thiếu máu nguyên cầu to giống như thiếu máu ác tính và có thể bị di chứng thần kinh do thiếu B12.

Chẩn đoán. Chẩn đoán được xác lập nếu thấy trong phân có trứng, đặc trưng bằng một vỏ có nắp ở một đầu và một chỗ phồng ra ở đầu kia. Bạch cầu ưa eosin có thể tăng nhẹ hoặc vừa.

Điều trị và dự phòng. Hai hóa dược Praziquantel (10 đến 20mg/kg một lần) và niclosamid (liều duy nhất 2g) đều rất có công hiệu. Cần tiêm vitamin B12 nếu thấy biểu hiện thiếu hụt B12. Có thể đề phòng nhiễm bệnh bằng cách nấu cá tới $54^{O}C$ trong 5 phút hoặc làm lạnh $-18^{O}C$ trong 24 giờ. Ngâm cá vào nước muối đậm đặc trong thời gian lâu sẽ giết hết trứng sán.

BỆNH DO DIPYLIDIUM. Dipylidium caninum, một sán dây thông thường của chó, mèo có thể ngẫu nhiên truyền sang người. Chó, mèo và đôi khi người bị nhiễm do ăn phải ruồi có chứa cysticercoid. Trẻ em dễ nhiễm hơn người lớn. Hầu hết các nhiễm sán này đều không có triệu chứng song có thể gây đau bụng, tiêu chảy, ngứa hậu môn nổi mẩn đay và tăng bạch cầu ưa eosin. Chẩn đoán ra nếu thấy đốt sán ở phân. Điều trị bằng praziquantel hoặc niclosamid như khi nhiễm D.latum. Để dự phòng, cần phải điều trị giun sán và chống ruồi cho mèo và chó.

BỆNH SÁN NHÁI. Người có thể nhiễm sán nhái, hoặc ấu trùng plerocercoid của một sán dây diphyllobothrium khác thuộc loài Spirometra. Có thể mắc bệnh do uống phải nước có các Cyclops nhiễm sán nhái, ăn phải rắn, chim hoặc thú khác nhiễm sán hoặc dùng thịt của các vật bị nhiễm nói trên, làm thuốc đắp. Sán di chuyển chậm trong mô và nhiễm sán thường thể hiện giống như một sưng tấy dưới da. Các mô quanh mống mắt có thể bị ảnh hưởng và bệnh sán nhái ở mắt có thể làm hỏng mắt. Điều trị bệnh sán nhái tại chỗ bằng phẫu thuật cắt bỏ.

BỆNH DO COENURUS. Bệnh này hiếm gặp ở người, do nhiễm sán chó Taenia nulticeps ở giai đoạn ấu trùng (hoặc coenurus) gây ra tổn thương do nang lấn chỗ trong mô giống như trường hợp cysticercosis, thường gặp nhất các tổn thương hệ thần kinh trung ương và mô dưới da. Cần phải cắt bỏ chỗ tổn thương để chẩn đoán xác định và điều trị. Điều trị bằng hóa dược không đạt hiệu quả.

https://tieulun.hopto.org

Mục 18. Ngoại ký sinh trùng

112. BỆNH DO NGOẠI KÝ SINH TRÙNG

Ngoại ký sinh vật là những động vật chân đốt hoặc giun sán xâm phạm da của các động vật khác và lấy thức ăn từ đó. Chúng có thể thâm nhập dưới bề mặt của túc chủ hoặc bám vào bề mặt bằng phần mồm. Các ngoại ký sinh vật gây tổn thương cho túc chủ bằng các vết thương trực tiếp hoặc gây ra phản ứng quá mẫn cảm hoặc truyền độc tố hay tác nhân gây bệnh. Các ngoại ký sinh vật chủ yếu, quan trọng về mặt y học, là các loài nhện (kể cả bét và ve) sâu bọ (kể cả chấy rận, bọ chó và ruồi), loài năm miệng (sán lưỡi) và đỉa.

GHẺ

Cái ghẻ ở người Sarcoptes scabiei nhiễm cho khoảng 300 triệu người mỗi năm là một trong những nguyên nhân gây viêm da ngứa hay gặp nhất ở khắp thế giới. Con cái ghẻ có chửa dài khoảng 0,3 đến 0,4mm hàng tháng đào khoét ở dưới lớp sừng của da, một vùng nông, tại đấy mỗi ngày chúng đẻ 2 đến 3 trứng. Ấu trùng, nở ra từ trứng đó, trưởng thành qua các đợt lột vỏ ngoài trong khoảng hai tuần rồi trồi lên bề mặt da; ở đó chúng ghép đôi rồi tiếp tục xâm nhập da của chính túc chủ đó hoặc túc chủ khác. Các con cái ghẻ cái mới - có khả năng sinh sản lại - lan truyền từ người này sang người khác do tiếp xúc mật thiết giữa họ, nhất là trong điều kiện chật chội, bẩn thỉu và lang chạ tình dục. Nhân viên y tế đặc biệt có nguy cơ mắc. Truyền qua chung đụng giường chiếu, quần áo ít khi xảy ra vì các con cái ghẻ này không sống sót quá một ngày nếu không tiếp xúc với túc chủ. Ở Hoa Kỳ, bệnh ghẻ chiếm khoảng 2 đến 5 phần trăm bệnh nhân đến khám ngoài da, nhất là trẻ em, người nhập cư từ các nước đang phát triển và các tiếp xúc gần gũi trong nhà. Bệnh bùng nổ ở các nhà điều dưỡng, các viện tâm thần và bệnh viện.

Ngứa và ban liên quan đến bệnh ghẻ phát sinh do phản ứng nhạy cảm chống lại chất bài tiết mà con ghẻ thải vào hang nó đào. Vì lẽ đó, lần bị nhiễm đầu tiên vẫn không có triệu chứng trong suốt 4 đến 6 tuần, còn nhiễm lại thì có ngay phản ứng tăng mẫn cảm. Khi gãi thường diệt được con ghẻ song ngay khi không có cái ghẻ, triệu chứng vẫn còn. Hang ghẻ được bao quanh bởi các thâm nhiễm hạt ưa eosin, lympho bào, mô bào và sau đó phát ban do tăng mẫn cảm toàn thân ở những chỗ cách xa đó. Do diệt được cái ghẻ do miễn dịch và kèm theo gãi phần lớn các trường hợp nhiễm ghẻ đã bị giới hạn đến dưới 15 ổ cái ghẻ cho mỗi người. Sự quá nhiễm, tới hàng nghìn, triệu cái ghẻ, một tình trạng được coii là ghẻ vảy (hay ghẻ Na Uy) có thể do dùng corticoit, do suy giảm miễn dịch - kể cả bệnh AIDS, các bệnh thần kinh và tâm thần - gây ngứa và gãi.

Bệnh nhân ghẻ kêu rất ngứa, nhất là về đêm hoặc sau khi dội nước nóng. Có thể khó thấy các hang đào điển hình vì ít và có thể lẫn trong đám tróc da. Hang ghẻ trông giống các đường gợn sóng sẫm ở lớp biểu bì dài từ 3 đến 15mm; tận cùng là một bầu nhỏ chứa con ghẻ cái. Ở phần lớn người bệnh các hang này xuất hiện trên cườm tay, giữa các ngón tay, khuỷu tay và trên dương vật. Các vết sần và các mụn nước thường kèm theo các mảng eczema, các mụn mủ hoặc nốt được phân bố đối xứng ở cá vị trí đó và ở các nếp da dưới vú và chung quanh rốn, nách, thắt lưng, ngang hông, phần trên đùi và bìu. Trừ ở trẻ nhỏ, mặt chỏm tóc, cổ, ngón tay và gót đều không bị ghẻ. Có thể hiếm thấy hang ghẻ và các vết tổn thương điển hình ở những người tắm rửa luôn và bôi corticostesoid, tại chỗ và bội nhiễm vi khuẩn có thể làm biến đổi biểu hiện bệnh ngoài của ban. Bội nhiễm các chủng streptococcus sinh bệnh thận đã dẫn tới viêm thận cầu thận cấp. Ghẻ vảy trông giống như bệnh vẩy nến vì có ban đỏ lan rộng,

https://tieulun.hopto.org

các sừng hóa dày, tróc vảy và các móng loạn dưỡng. Không thấy các hang hốc điển hình và bệnh nhân thường không ngứa mặc dầu bệnh lây rất mạnh và đã gây ra các bột phát dịch ghẻ cổ điển tại bệnh viện.

Chẩn đoán ghẻ phải được xem xét trên bệnh nhân có ngứa và các vết tổn thương da đa hình thái đối xứng ở những vị trí đặc trưng nhất là nếu có tiếp xúc với người ghẻ trong nhà. Phải tìm thấy hang ghẻ và phanh ra bằng kim hay dao mổ đã tiệt trùng và phải soi kính hiển vi miệng đã bóc ra để tìm cái ghẻ, trứng ghẻ hoặc các cục phân ghẻ. Để việc lấy mẩu dễ dàng người ta dùng một giọt dầu khoáng. Các sinh thiết hoặc miếng bóc các tổn thương sần mụn nước cũng có thể sử dụng để chẩn đoán. Nếu không phát hiện được cái ghẻ hoặc các sản phẩm của cái ghẻ thì chẩn đoán phải căn cứ vào biểu hiện lâm sàng và vào bệnh sử. Các bệnh truyền theo đường sinh dục khác nên loại trừ ở những người lớn có ghẻ.

Kem permethrin 5%, được chọn để chữa ghẻ, ít độc hơn chế phẩm lindan 1% và có tác dụng chống các nhiễm độc dung nạp - lindan. Cả hai thứ thuốc diệt ghẻ này được bôi từ cổ trở xuống sau khi tắm và 8 giờ sau thì rửa sạch bằng nước và xà phòng. Lindan được hấp thu qua da và nếu lạm dụng thì có thể gây động kinh và thiếu máu bất sản. Phụ nữ có thai và trẻ nhỏ không nên dùng thuốc này. Thuốc thay thế là kem bôi crotamiton, benzyl benzoat và thuốc mỡ sulfur.

Mặc dầu khi điều trị trong vòng một ngày ghẻ sẽ không lây lan nữa, nhưng ngứa và mẩn do quá mẫn cảm thường vẫn còn dai dẳng nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Điều trị lại cho các bệnh nhân này là không cần thiết và có thể gây ra viêm da do tiếp xúc. Các thuốc kháng histamin, các salicylat và thuốc xức calamin dùng trong lúc điều trị sẽ giảm ngứa, và bôi glucocorticoid sẽ trị được ngứa kéo dài sau đợt điều trị kết quả. Có thể cần uống kháng sinh để tránh bội nhiễm vi khuẩn; bội nhiễm này làm cho liệu pháp chống ghẻ không thành công. Để tránh tái nhiễm phải giặt giũ giường chiếu áo quần trong nước nóng và tránh tiếp xúc với các nguồn lây lan, ngay cả khi không có triệu chứng cũng cần điều trị tức thời.

BỆNH GHẺ SÚC VẬT

Những người tiếp xúc mật thiết với chó và ít nhiều gần gũi mèo và ngựa có thể tạm thời nhiễm ghẻ của súc vật. Loại cái ghẻ này không truyền được sang người hoặc tạo ra các hang ghẻ dài và hiện tượng ban sần - mụn nước ngứa đặc trưng cho bệnh có tính chất tự hạn chế.

NHIỄM BÉT CHUỘT (CHIGGER) VÀ CÁC BÉT KHÁC

Bét chuột là ấu trùng của bét trombiculid thường sống trên chuột nhắt ở nơi có cỏ và bụi rậm bao phủ tại vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Bét săn tìm các túc chủ ở các nơi cây cối thấp và bám vào động vật hay người. Sau đó ấu trùng xuyên qua da túc chủ và đặt một cấu trúc giống cái ống vào bì, để hút các dịch mô và dịch lympho. Cái "ngòi" có tính kháng nguyên cao này là một tiêu điểm sần ngứa đặc biệt, đường kính có thể tới 2cm, và phát triển trong thời gian hàng giờ gắn vào người trước đã mẫn cảm với kháng nguyên bét cơ thể. Người bị bét đốt bị xây xước do gãi. Các tổn thương đó thường là mụn nước và sẽ là một chỗ chảy máu. Ngứa và bỏng rát kéo dài tới mấy tuần. Ban đỏ rất thường thấy ở mắt cá hay ở gần chỗ quần áo bó chặt cản trở bét di chuyển.

Một vài loại bét có đốm giữa ở ổ chuột hay tổ chim cũng sẽ đốt người khi vật chủ bình thường của nó bỏ tổ, các thời kỳ viêm da ngứa dữ dội, chẳng hạn có thể tiếp sau khi đổ bỏ rác rưởi trong nhà hoặc khi bồ câu làm tổ ở máy điều hòa nhiệt độ ở cửa sổ bay đi. Một số bét khác xâm nhập các hạt, rơm rạ, phó mát hoặc các sản phẩm khác của súc vật đôi khi cũng sinh ra các tình trạng tương tự. Chẩn đoán được các trường hợp viêm da do bét (kể cả bét chuột) dựa nhiều vào bệnh sử, có tiếp xúc với nguồn bét, vì con bét nhỏ, nên khó nhận biết, hoặc bị rơi ra hay bị gãi ra khỏi chỗ tổn thương. Các chất kháng histamin và các steroid bôi tại chỗ làm đỡ ngứa do bét.

Bét chuột là tác nhân gây sốt phát ban bụi rậm ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới châu Á và bét chuột là tác nhân gây bệnh do rickettsia akari ở các thành phố đông bắc nước Mỹ. Xưa bét là cách phòng bét cắn nữu hiệu và là biện pháp vệ sinh

https://tieulun.hopto.org

chống bệnh do rickettsia akari.

VE VÀ LIỆT DO VE

Ve cứng (ixodidae) gồm ve chó và ve hươu ngày càng nhiều kể từ giữa các năm 1990 và ve đốt có liên quan đến nhiều bệnh làm suy nhược cơ thể khác nhau. Vì ở Mỹ ve mềm (Argasidac) ít khi đốt người (túc chủ) nên bài sau đây chỉ nói về ve cứng. Ve bám và đốt không thấy đau; chúng chỉ hút máu để sống. Tuy nhiên, chất chúng tiết ra gây nên các phản ứng tại chỗ, bệnh sốt hoặc bại liệt. Phản ứng tại chỗ ve cắn biến đổi từ sần ngứa cho đến các nốt mạn tính hay "u hạt ve" đường kính tới vài centimet. Sốt do ve, kết hợp với đau đầu, buồn nôn, khó chịu, thường hết trong vòng 24 đến 36 giờ khi bắt bỏ con ve đi. Liệt do ve là liệt nhẽo, hướng lên phía trên, chắc là độc tố trong nước bọt con ve gây ra phong bế thần kinh - cơ và giảm dẫn truyền thần kinh. Biến chứng hiếm hoi này xảy ra sau khi ve chó hoặc ve rừng (Dermacentor variabilis và D.andersoni) tại Hoa Kỳ và nhiều loại ve ở các nơi khác tại Bắc Mỹ và trên thế giới đốt. Sau khi ve đốt 5-6 ngày các chi dưới bắt đầu yếu đi rồi lan dần lên phía trên một cách đối xứng trong vòng vài ngày, sau dẫn tới liệt hoàn toàn các chi và các thần kinh sọ não. Phản xạ gân sâu giảm hay mất hẳn song thăm khám về cảm giác và xét nghiệm dịch não tủy vẫn thấy bình thường một cách điển hình. Lấy bỏ ve đi khoảng một giờ sau bệnh trạng sẽ tốt hơn, và thường hồi phục hoàn toàn sau vài ngày. Không bắt được ve thì có thể tử vong do liệt hô hấp hoặc liệt thì hít vào. Chẩn đoán bệnh phụ thuộc vào việc phát hiện ve, chúng luôn luôn ẩn nấp dưới lông tóc. Phải bắt bỏ ve bằng cách dùng cái kẹp đặt sát chỗ nó bám rồi kéo mạnh ra. Làm vỡ ve có thể để thoát các chất dịch chứa virut gây bệnh, rickettsia, borellia hoặc tác nhân bệnh tularemia. Một kháng huyết thanh chống nước bọt (Ixodesholocyclus, tác nhân thông thường gây liệt do ve ở Australia, điều trị có hiệu quả chứng liệt do các ve đó.

BỆNH CHẤY RẬN

Tất cả 3 loài chấy rận ở người đều hút máu ít ra mỗi ngày một lần. Pediculus humanus và capitis sống trên đầu. P.humanus var corporis sống ở quần áo và P.thirus pubis chủ yếu sống ở lông dương vật. Các con cái gắn chắc trứng của chúng vào lông tóc hoặc quần áo. Nước bọt của chấy rận gây ra dát sần rất khó chịu hoặc gây mẩn mẩn đay ở những người nhạy cảm.

Chấy lây lan trực tiếp từ người nọ sang người kia và có khi do chung chạ khăn mũ và đồ trang sức. Tỷ lệ mắc nhiều nhất ở học sinh gái tóc dài. Trẻ em da đen ít bị hơn trẻ em khác. Làm các tổn thương-ngứa ở da đầu, cổ và vai bong ra sẽ gây rỉ nước, đóng vảy, tóc bết, nhiễm vi khuẩn và bệnh hạch lympho khu vực.

Rận nằm lưu trong quần áo, không hút máu có thể sống sót thêm mấy giờ sau khi tách khỏi người chủ. Vì vậy P.humanus var corporis chủ yếu ở trên các người bị tại họa hoặc người nghèo khổ không có quần áo thay. Trong điều kiện ăn ở chật chội thì càng dễ lây lan do tiếp xúc trực tiếp hoặc chung đụng quần áo giường chiếu. Rận rời bỏ người sốt hoặc xác chết, khi lạnh đi; do đó tạo cơ hội truyền bệnh sốt ban, sốt tái phát do rận và sốt chiến hào. Các tổn thương ngứa ngáy đặc biệt thường thấy quanh đường ngấn cổ. Nhiễm chấy rận mạn tính sẽ dẫn tới tăng sắc tố sau viêm và dày da, được gọi là bệnh của kẻ du đãng (vagabond disease).

Rận bẹn (cosmopolitan crab hoặc pubic louse) lan truyền chủ yếu khi tiếp xúc tình dục song còn có thể lây vào lông mi, lông nách và lông những chỗ khác như lông mu. Tổn thương hết sức ngứa và có các vết xanh (maculae ceruleae) rộng từ 2 đến 3mm ở chỗ bị đốt. Thường viêm bờ mi kèm theo rận lông mi.

Chẩn đoán còn nghi ngờ sẽ được xác định bằng cách tìm ra trứng hoặc chấy rận trưởng thành ở lông tóc hay quần áo. Trị liệu hay dùng là bôi permethrin (1%) hoặc malathion 0,5%; diệt cả trứng lẫn chấy. Các thứ thay thế nhưng độc hơn như 1% lindane và pyrethrin với piperonyl butoxid không diệt trứng và đòi hỏi sau một tuần phải bôi thêm một lần nữa để diệt ấu trùng. Người ta đã báo cáo về chấy kháng lindan. Sau khi diệt chấy bằng thuốc diệt sâu bọ thì cần cạo đầu bằng lược bí để loại hết trứng. Lược và bàn chải phải khử trùng bằng nước 65°C trong 5 phút hoặc ngâm trong thuốc diệt sâu bọ trong 1 giờ. Rận thì có thể loại trừ bằng cách tắm và bôi tại chỗ chất diệt chấy rận từ đầu tới chân. Quần áo và giường chiếu được khử rận bằng cách tiệt trùng nóng khô 65°C trong 30 phút hoặc bằng hun khói.

https://tieulun.hopto.org

Rận bẹn thì diệt bằng cách bôi chất diệt chấy rận trừ lông mi mắt ra, chỗ này có thể đắp một lớp phủ chất petrolatum từ 3 đến 4 ngày.

CÁC NHIỄM BỌ CHÉT VÀ BỆNH DO TUNGA

Bọ chét là côn trùng không có cánh dài 2 đến 4mm hút máu người và các động vật máu nóng khác. Các bọ chét đốt người thường gặp gồm bọ chó, bọ mèo (Ctenocephalides spp) và bọ chuột (Xenopsylla cheopis), sống ở trong ổ và chỗ nằm của các túc chủ. Ấu trùng bọ chét ăn các hòn máu khô mà con bọ trưởng thành thải ra từ trực tràng khi ăn. Các con bọ trưởng thành nhảy cao tấn công người hoặc các động vật máu nóng khác sẵn gặp khi con túc chủ thông thường rời hoặc bị mang ra khỏi ổ. Bọ chét người (Pulex irritans) sống trên giường chiếu và vật dụng của người song chủ yếu ở những ngôi nhà ẩm thiếu bộ sưởi ấm trung tâm. Người mẫn cảm phát ban đỏ, sần ngứa, mẩn đay và đôi khi có mụn nước và bội nhiễm vi khuẩn ở chỗ bị đốt. Điều trị bằng các kháng histamin và trị ngứa.

Bọ chét truyền bệnh dịch hạch, sốt phát ban chuột, sán dây chuột và chó. Loại trừ được bọ chét nếu luôn luôn dọn sạch ổ hoặc chỗ nằm của túc chủ, rắc và phun hợp lý thuốc diệt côn trùng như pyrethrin, DTT hoặc malathion.

Nhiễm Tunga penetrans, bọ chét chigoe, bọ cát, bọ jigger, ở người thấy tại các vùng nhiệt đới châu Phi và châu Mỹ. Con bọ trưởng thành sống ở đất cát và đào khoét da giữa các ngón chân, dưới móng hoặc gót chân để trần. Con bọ hút máu và lớn lên từ chỗ đốt, sau hai tuần to bằng hạt đậu. Vết thương trông giống một mụn mủ trắng ở giữa có chỗ lõm đen; có thể ngứa hoặc đau. Đôi khi xảy ra biến chứng co giật uốn ván, nhiễm khuẩn, rụng ngón. Điều trị bằng cách bắt con bọ, mà không làm nó rập nát bằng kim hay dao mổ đã tiệt trùng.

BỆNH DO DÒI (MYIASIS)

Myiasis là bệnh nhiễm dòi, chủ yếu là ấu trùng của ruồi màu kim loại hay ruồi trâu. Dòi xâm nhập mô sống hay mô hoại tử hoặc các hốc cơ thể gây ra nhiều hội chứng lâm sàng khác nhau tùy theo loài ruồi.

BỆNH DÒI NHỌT. Ở miệt rừng Trung và Nam Mỹ châu, ấu trùng của Dermatobia hominis, một giống ruồi trâu đốt người sinh ra những nốt dưới da giống như bọt nước sôi, đường kính 2 tới 3cm. Con ruồi cái trưởng thành bắt một con muỗi hoặc một con côn trùng hút máu khác và đẻ trứng và vào dưới bụng con mồi. Mấy ngày sau khi con côn trùng mang trứng này tấn công người hay bò (túc chủ), độ ấm nóng và ẩm trên bề mặt của da túc chủ kích thích ấu trùng nở ra và chui vào da. Sau 6 đến 12 tuần, ấu trùng chín và rụng xuống đất, ở đây chúng thành nhộng. Ruồi tumbu châu Phi Cordylobia anthropophaga gây ra những vết tổn thương tương tự. Nhiều tá trứng đẻ xuống cát hoặc quần áo bẩn chưa giặt nhiễm nước tiểu và mồ hôi. Ấu trùng nở khi tiếp xúc với cơ thể, chui qua da và sinh ra các nhọt, từ đó chúng trồi lên sau 8 hoặc 9 ngày. Chẩn đoán ra bệnh khi thấy các vết tổn thương, gây khó chịu, có một lỗ thở ở giữa, khi dìm xuống nước thấy nổi bọt, ruồi tumbu. Có thể loại ấu trùng bằng cách dùng tay ép lỗ thở sau khi bịt lỗ đó bằng dầu hỏa để làm cho ấu trùng ngạt và bắt chúng trồi lên. Nếu là ấu trùng Dermatobium thì thường phải chích bằng phẫu thuật.

BỆNH DÒI BÒ TRONG DA. Dòi của ruồi ngựa, Gasterophilus intestinalis, không chín sau khi chui vào da người mà di chuyển nhiều tuần lễ trong lớp biểu bì. Ngứa và ban đỏ ngoằn ngoèo do di chuyển giống như trường hợp di trú ở da của ấu trùng giun móc Ancylostoma brasiliense. Người cưỡi ngựa bị nhiễm khi trứng đẻ trên thân ngựa nở bên đùi trần của họ; có thể thấy gai đen của ấu trung sau khi phết dầu khoáng lên vết thương. Ấu trùng bị khêu ra bằng một cái kim. Ấu trùng của ruồi trâu bò (Hypoderma spp) xâm nhập sâu hơn và tạo ra các đám sưng phồng giống như một nhọt.

BỆNH DÒI VẾT THƯƠNG VÀ CÁC XOANG CƠ THỂ. Một số ruồi thích máu và mủ và ấu trùng mới nở của chúng xâm nhập vào vết thương hay nơi da bị bệnh. Một vài ấu trùng ở lại trên lớp nông và khu trú trong mô hoại tử; trước đây chúng đã được sử dụng để tiêu bớt vết thương có mủ. Các loài khác gồm có bọ xoắn Chrysomyia bezziana ở châu Á và châu Phi và Cochliomyia hominivorax và nhặng Wohlfahrtia vigil ở châu Mỹ, xâm nhập sâu hơn vào

https://tieulun.hopto.org

mô sống và tạo ra nhiều vết thương rộng có mủ. Ấu trùng sống ở vết thương cũng có thể sống ở các xoang hốc của cơ thể như mồm, mũi, tai, xoang mặt, hậu môn, âm đạo và đường tiết niệu dưới nhất là ở các bệnh nhân mất ý thức hoặc suy nhược khác. Hậu quả nhẹ là những đám tập trung vô hại nặng là phá hoại mũi, viêm màng não, điếc. Điều trị bằng cách loại bỏ dòi và các mô viêm dính.

CÁC THỂ KHÁC CỦA BỆNH DO DÒI. Dòi ở nhọt và vết thương cũng có thể gây bệnh nhiễm dòi ở mắt. Di chứng là nốt ở mí mắt, bong võng mạc, phá hủy nhãn cầu. Thêm vào đó, ruồi cừu Oestrus ovis trưởng thành có thể đẻ ấu trùng vào mắt những người gần gũi cừu và dê, nhiễm vào kết mạc và gây viêm kết mạc. Bệnh dòi ruột thực sự xuất hiện khi bệnh nhân ăn phải thực phẩm bị nhiễm trứng ruồi hoặc ấu trùng ruồi, Eristalis tenax. Trứng hoặc ấu trùng sẽ trưởng thành trong ruột, gây ra viêm ruột non. Phần lớn các trường hợp thấy dòi ở phân người đều là do nhặng đã đẻ vào phân mới bài tiết ra.

GIUN NĂM VÒI. Giun năm vòi hoặc giun lưỡi, là ký sinh trùng có các đặc điểm của cả giun sán lẫn tiết túc và được xếp vào nhành riêng biệt. Con trưởng thành trông giống giun sống ở đường hô hấp của loài bò sát và loài có vú ăn thịt.

Linguatula serrata sống trên người phổ biến ở Trung Đông và thấy ở Sudan sau khi ăn phải ấu trùng ở giai đoạn nang trong gan sống hoặc hạch lympho của cừu và dê, những túc chủ trung gian. Ấu trùng di chuyển lên mũi họng và gây ra một hội chứng tự hạn chế cấp diễn gọi là halzoun (Marrara ở Sudan) với đặc trưng là đau và ngứa ở họng và tai, ho, khản tiếng, khó nói và khó thở. Phù nặng có thể làm tắc nghẽn và cần mở khí quản, đã thấy mô tả sự xâm nhập vào mắt. Ấu trùng tìm được trong chẩn đoán dài 5 đến 10mm thấy ở nước hỉ mũi hoặc chất nôn ra. Người nhiễm Armillifer armillatus do ăn phải trứng có trong thức ăn hay đồ uống nhiễm bẩn hoặc sau khi chạm tay vào túc chủ chính là con trăn châu Phi. Ấu trùng làm nang trong các cơ quan khác nhau và ít khi gây các triệu chứng trừ phi chúng chèn ép các cấu trúc sống hoặc chọc thủng một cơ quan trong khi di chuyển. Có khi phải mổ để lấy các nang đi vì chúng to lên khi lột, song thường như một phát hiện bất thường lúc mổ xác. Người ta đã báo cáo về hội chứng di trú các ấu trùng ở da của các giun năm vòi khác (như Reighardia và Sebekia spp) ở Đông Nam Á và Trung Mỹ.

NHIỄM ĐỈA. Con đỉa có tầm quan trọng trong y học là một loại hoàn tiết bám vào túc chủ bằng hàm cắt có kitin và hút máu bằng các cơ mút. Đỉa "y học", Hirudo medicinalis, vẫn còn đôi khi được dùng để giảm xung huyết tĩnh mạch trong các vạt mổ hoặc các phần cơ thể ghép. Thủ thuật này phức tạp vì gây nhiễm khuẩn vết thương, hoại tử cơ và nhiễm khuẩn huyết do Aeromonas hydrophila, vi khuẩn này tập trung ở họng của đỉa mà thị trường vẫn cung cấp.

Đỉa sống ở nước, có ở mọi nơi, ký sinh trên cá, ếch nhái, rùa, sẵn sàng bám vào da người và hút kiệt máu. Nói đến nhiều hơn là con vắt (Heamadipsa). Vắt ở cạn sống trên cây cối ẩm ở các rừng mưa nhiệt đới. Vắt cắn thường không đau. Hidrudinin, một chất mạnh chống đông máu, được đỉa tiết ra làm máu tiếp tục chảy sau khi đỉa đã rơi ra rồi. Không ít xảy ra các trường hợp vết thương chậm lành và nhiễm khuẩn. Một số loài đỉa ở nước tại châu Phi, châu Á và miền Nam châu Âu có thể chui vào mồm, mũi, đường tiết niệu sinh dục và bám vào bề mặt niêm mạc, sâu đến tận thực quản và khí quản. Có thể gây chảy máu rất nhiều. Đỉa bám ở ngoài thì bắt bỏ bằng cách dứt mạnh khéo léo. Có thể bắt bỏ nhanh bằng cách bôi cồn, muối, dấm hoặc lửa vào đỉa. Đỉa bám ở trong thì có thể loại trừ bằng súc miệng nước muối hoặc dùng kẹp mà kéo ra.

https://tieulun.hopto.org

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

CÁC NGUYÊN LÝ Y HỌC NỘI KHOA HARRISON

TẬP II

Chịu trách nhiệm xuất bản:
Ds. HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập :

Bs. KIM LIÊN
Bs. PHẠM TỤY
Bs. TRẦN DUY HÀN
Bs. ĐẶNG VŨ VIÊM

In 1000 cuốn, khổ 16 x 24 cm tại XN In Gia Định, số 9D Nơ Trang Long Q. Bình Thạnh TP.HCM. ĐT: 8412644. Giấy đăng ký KHXB số 253XB-QLXB. Nhà xuất bản Y học cấp ngày 16.4.1999. In xong và nộp lưu chiểu tháng 9.1999.

https://tieulun.hopto.org