

Chương 30. Tương tác, xâm nhiễm và gây bệnh của vi sinh vật vào cơ thể người

Mục lục

Chương 30. Tương tác, xâm nhiễm và gây bệnh của vi sinh vật vào cơ thể người	1
30.1. Giới thiệu.....	3
30.2. Thuật ngữ.....	3
30.2.1. Cộng sinh	3
30.2.2. Hội sinh	3
30.2.3. Ký sinh	4
30.2.4. Hoại sinh	4
1. Vi sinh vật bình thường trong cơ thể người	4
30.2.5. Gây bệnh.....	4
30.2.6. Vi sinh vật gây bệnh	4
30.2.7. Vi sinh vật gây bệnh cơ hội	4
30.2.8. Xâm nhiễm.....	5
30.2.9. Độc lực	5
30.2.10. Khả năng gây bệnh	6
30.3. Các hình thức xâm nhiễm.....	7
30.3.1. Xâm nhiễm sơ cấp.....	7
30.3.3. Sự tái nhiễm.....	7
30.3.4. Xâm nhiễm chéo.....	7
30.3.5. Nhiễm khuẩn bệnh viện.....	8
30.3.6. Nhiễm khuẩn do điều trị	8
30.3.7. Nhiễm khuẩn cận lâm sàng.....	8
30.3.8. Xâm nhiễm âm ỉ.....	8
30.4. Các giai đoạn phát sinh bệnh	8
30.4.1. Lan truyền	8

30.4.2. Xâm nhập của vi sinh vật và xâm lấn phòng vệ cục bộ.....	16
30.4.3. Bám dính vào bề mặt tế bào.....	17
30.4.4. Tăng trưởng và nhân lên của vi khuẩn tại vị trí bám dính	20
30.4.5. Tạo độc tố	25
30.4.6. Phát sinh bệnh miễn dịch.....	30
30.5. Các triệu chứng bệnh.....	30
30.6. Kết thúc bệnh.....	31

30.1. Giới thiệu

Vi sinh vật thường liên quan với các bề mặt của cơ thể người, động vật, thực vật. Nhóm vi sinh vật thường khu trú ở động vật được gọi là hệ vi sinh vật bình thường của cơ thể động vật. Nhóm này có đầy đủ các tính năng về tương tác cộng sinh với cơ thể chủ. Mối quan hệ giữa sinh vật chủ và ký sinh được xác định bằng chính sự tương tác giữa sinh vật chủ đó và vi sinh vật nhiễm vào. Kết quả của bất kỳ sự xâm nhiễm nào của vi sinh vật đều phụ thuộc vào sự tương tác giữa vật chủ và ký sinh và có thể dẫn đến kết quả là (a) cộng sinh, (b) hội sinh, (c) ký sinh hay (d) gây bệnh. Chi tiết được trình bày tại Chương 26 đã đề cập đến mối quan hệ giữa cơ thể chủ và vi sinh vật, hay nói cách khác đây chính là sự tương tác giữa vi sinh vật với động vật chủ. Chương 29 cũng đã đề cập đến cơ chế gây bệnh của vi khuẩn. Trong chương này đề cập chủ yếu về sự tương tác và gây bệnh của vi sinh vật trên cơ thể người.

30.2. Thuật ngữ

Trong chương này các thuật ngữ sau đây được hiểu như sau.

30.2.1. Cộng sinh

Trong sinh học, khái niệm cộng sinh được hiểu là sống cùng nhau. Sự kết hợp này làm cho cả hai thành viên đều thu nhận được lợi ích. Đối với con người chúng ta, sự cộng sinh hay còn gọi là hỗ sinh điển hình nhất là vi khuẩn lactic sống trên lớp biểu mô thuộc âm đạo phụ nữ. Trong trường hợp này, cơ thể cung cấp môi trường sống có nhiệt độ ổn định, cùng với đó là dinh dưỡng dạng glycogen cho vi khuẩn. Đổi lại vi khuẩn sẽ sinh acid lactic, chất này làm cho pH môi trường âm đạo thấp, giúp bảo vệ cơ quan này tránh được sự tập kết và gây bệnh do nấm men và vi khuẩn gây bệnh khác gây ra.

30.2.2. Hội sinh

Trong mối quan hệ này thường sẽ không nhận thấy được lợi ích hay thiệt hại rõ ràng nào đối với mỗi thành viên kết hợp. Tuy nhiên trong mối quan hệ hội sinh, nếu quan sát kỹ trong một thời gian đủ dài, chúng ta sẽ phát hiện ra ít nhất một thành viên đang được hưởng lợi hay bị thiệt hại. Ví dụ mối quan hệ giữa con người với *Staphylococcus epidermidis* là vi khuẩn thường xuyên có mặt trên da người. Có lẽ vi khuẩn này sinh acid lactic để bảo vệ da tránh được sự tập kết của vi sinh vật gây hại khác ít chịu được acid. Tuy nhiên cũng có

ý kiến cho rằng những chất biến đổi khác do vi khuẩn tạo ra sẽ gây mùi cho cơ thể và có thể liên quan đến một số bệnh như ung thư da. Hội sinh là thuật ngữ tốt nhất khi mối quan hệ giữa hai sinh vật này chưa biết và không rõ ràng.

30.2.3. Ký sinh

Trong sinh học, ký sinh là ám chỉ một sinh vật sinh trưởng, tiêu thụ thức ăn và nương nhờ vào sinh vật khác nhưng lại không đóng góp gì cho sinh vật chủ đó hay nói cách khác ký sinh là sự sống bám của một sinh vật này vào một sinh vật khác. Trong vi sinh vật học, kiểu tồn tại ký sinh là ám chỉ vi sinh vật ký sinh gây tổn hại cho sinh vật chủ. Kiểu kết hợp này đáng chú ý là bởi vì vi sinh vật ký sinh có thể trở nên gây bệnh nếu chúng gây hại và gây bệnh cho sinh vật chủ. Một số vi khuẩn ký sinh sống như là quần thể bình thường ở cơ thể người để chờ đợi cơ hội gây bệnh. Nhìn chung các ký sinh không đặc hữu khác luôn luôn gây bệnh nếu chúng kết hợp với vật chủ không có khả năng đề kháng hay khả năng phòng thủ bị suy giảm.

30.2.4. Hoại sinh

Hoại sinh là ám chỉ những vi sinh vật sống tự do trên xác chết hoặc chất hữu cơ đang phân rã. Vi sinh vật nhóm này thường có trong đất và nước. Chúng không có khả năng xâm lấn vào cơ thể người đang sống.

30.2.5. Gây bệnh

Là bệnh lý, sinh lý hay cơ chế sinh hóa dẫn đến phát triển bệnh hay quá trình sinh bệnh. Một số vi sinh vật gây bệnh ở người được gọi là vi sinh vật gây bệnh. Khả năng gây bệnh của vi sinh vật gây bệnh đối với con người thì dao động, và có thể được phân thành các nhóm vi sinh vật gây bệnh và vi sinh vật gây bệnh cơ hội.

30.2.6. Vi sinh vật gây bệnh

Là vi sinh vật có khả năng gây ra bệnh ở những cá thể vẫn còn sức đề kháng. Trong tự nhiên những vi sinh vật gây bệnh này chiếm một tỷ lệ rất nhỏ so với các loài vi sinh vật.

30.2.7. Vi sinh vật gây bệnh cơ hội

Là những vi sinh vật tồn tại vô hại như là một phần của hệ vi sinh vật bình thường trong cơ thể và chúng cũng không gây ra sự đe dọa nào về sức khỏe người và động vật trừ khi hệ miễn dịch của cơ thể chủ bị suy yếu. Đối tượng gây bệnh cơ hội có thể là thành viên

trong hệ vi khuẩn bình thường như *S. aureus* hay *E. coli*. Tuy nhiên nhóm này cũng có thể là vi sinh vật môi trường như *P. aeruginosa*. Một khi có thành viên trong hệ vi sinh vật bình thường ở người gây bệnh cho cơ thể, thì đôi khi chúng cũng trở thành những vi sinh vật gây bệnh đặc hữu, liên quan tới bệnh do chính vi khuẩn đó trong hệ vi sinh vật mang lại. Các bệnh nhiễm trùng cơ hội điển hình ở người là các bệnh sâu răng và bệnh nha chu là do hệ sinh vật bình thường ở khoang miệng gây ra.

Vi sinh vật có khả năng chỉ gây bệnh cho người bị suy giảm miễn dịch được gọi là vi sinh vật gây bệnh cơ hội. Các vi sinh vật này có thể gây bệnh chỉ khi nào có một hoặc nhiều cơ chế phòng vệ của người bị suy giảm hoặc bị thay đổi do tai nạn, do chủ ý như phẫu thuật hay do trải qua rối loạn về miễn dịch hoặc do bị bệnh xâm nhiễm làm suy giảm miễn dịch ví dụ như bị bệnh AIDS. Có hai nhóm khác nhau cơ bản giữa vi sinh vật gây bệnh và vi sinh vật gây bệnh cơ hội:

(1). Vi sinh vật gây bệnh, trước hết và trước tiên chúng là những vi sinh vật gây bệnh chính, thường gây bệnh một cách công khai, ngược lại vi sinh vật gây bệnh cơ hội chỉ tìm kiếm cơ hội khi sự phòng vệ của động vật chủ bị suy giảm để gây bệnh.

(2). Sự tồn tại lâu dài của một vi sinh vật thường là khác nhau. Theo đó sự tồn tại lâu dài của vi sinh vật gây bệnh thì phụ thuộc hoàn toàn vào khả năng sao chép và lan truyền vào vật chủ cụ thể. Tuy nhiên điều này thì không cần thiết đối với nhiều vi sinh vật gây bệnh cơ hội xâm nhiễm vào cơ thể người.

30.2.8. Xâm nhiễm

Xâm nhiễm là một quá trình khi một vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể, gia tăng số lượng và gây tổn thương cho vật chủ. Tất cả sự xâm nhiễm không phải lúc nào cũng dẫn đến bệnh. Thuật ngữ xâm nhiễm được diễn giải nhiều hơn một nghĩa đó là: (a) sự hiện diện của vi sinh vật trong cơ thể chủ và (b) triệu chứng của bệnh. Sự hiện diện của vi sinh vật trong cơ thể thì không phải lúc nào cũng làm xuất hiện triệu chứng bệnh. Vi khuẩn gây ra triệu chứng bệnh theo hai cơ chế đó là: (a) sản sinh ra độc tố bao gồm nội độc tố và ngoại độc tố và (b) tạo ra chứng viêm.

30.2.9. Độc lực

Thuật ngữ độc lực (virulence) và độc tính (virulent) xuất phát từ từ *virulentus* theo

tiếng Latin có nghĩa là đầy đủ tính độc. Thuật ngữ *virulentus* xuất phát từ từ virus, nghĩa là gây độc và từ *lentus* có nghĩa là sự đầy đủ. Từ *virus* có thể liên quan từ tiếng Phạn (Sanskrit) xuất phát từ từ *visham* có nghĩa là gây độc.

Độc lực (virulence) là phép đo khả năng gây bệnh của vi sinh vật. Đó là phép đo định lượng khả năng gây bệnh và được đo bằng số lượng vi sinh vật cần thiết để gây ra bệnh. Điều này có nghĩa là vi sinh vật có độc tính càng cao thì số lượng cần thiết để gây bệnh sẽ ít hơn so với vi sinh vật có độc tính thấp hơn. Vì vậy độc lực phụ thuộc trực tiếp vào liều vi sinh vật xâm nhiễm.

Liều gây chết 50% được viết dưới dạng LD₅₀ là số lượng vi sinh vật cần thiết để tiêu diệt một nửa động vật chủ, ngược lại liều xâm nhiễm 50% được viết dưới dạng ID₅₀ là số lượng vi sinh vật cần thiết để gây nhiễm một nửa động vật chủ. Liều xâm nhiễm của một vi sinh vật cần thiết để gây bệnh thì dao động và phụ thuộc vào vi sinh vật gây bệnh. Ví dụ liều xâm nhiễm của *Shigella* để gây bệnh lỵ thì nhỏ hơn 10² tế bào vi khuẩn, trong khi đó liều gây bệnh của *Salmonella* để gây bệnh tiêu chảy thì nhiều hơn 10⁵ tế bào vi khuẩn.

Độc lực của vi sinh vật được xác định bằng yếu tố gây độc như capsule, sợi tơ ngoại độc tố hay nội độc tố, Chi tiết được trình bày tại Bảng 30.1.

Bảng 30.1. Ví dụ yếu tố bề mặt gây độc quan trọng của vi khuẩn.

Yếu tố gây độc	Vi khuẩn
Capsule có cấu tạo polysaccharide	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Salmonella</i> Typhi, <i>N. meningitidis</i>
Capsule dạng polypeptide	<i>Bacillus anthracis</i>
Protein sợi tơ	<i>Escherichia coli</i>
Protein A	<i>Staphylococcus aureus</i>
Protein M	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Protein V và W	<i>Yersinia pestis</i>

30.2.10. Khả năng gây bệnh

Khả năng gây bệnh (pathogenicity) là khả năng của loài vi sinh vật gây ra bệnh, trong khi đó độc lực được sử dụng để mô tả tóm tắt bệnh có các đặc điểm do một chủng vi

sinh vật gây ra trong phạm vi loài. Ngược lại vi sinh vật gây bệnh có thể được phân biệt với bản sao của nó nhưng không gây bệnh là do sự hiện diện của các gen đặc trưng hay vùng gen đặc trưng có trong bộ gen được gọi là vùng gen có khả năng gây bệnh (pathogenicity island).

Bệnh có thể lây lan từ người này sang người khác trong cộng đồng được gọi là bệnh truyền nhiễm. Hầu hết các bệnh xâm nhiễm do vi sinh vật là bệnh truyền nhiễm. Ba thuật ngữ dịch tễ học thường được sử dụng để mô tả sự xâm nhiễm là: dịch cục bộ hay còn gọi là dịch địa phương, dịch bộc phát và dịch lan truyền rộng rãi hay còn gọi là đại dịch bùng phát, theo đó:

(1). Dịch cục bộ (endemic): bệnh dịch xuất hiện dai dẳng, thường ở mức thấp trong một số vùng địa lý nên được gọi là dịch cục bộ hay dịch địa phương.

(2). Dịch bộc phát (epidemic): bệnh dịch xuất hiện với một tỷ lệ cao hơn nên thường được gọi là dịch bộc phát.

(3). Dịch lan rộng/ đại dịch (pandemic): bệnh lan ra nhanh trên nhiều khu vực rộng lớn trên thế giới nên được gọi là dịch lan rộng hay đại dịch bùng phát.

30.3. Các hình thức xâm nhiễm

Sự xâm nhiễm có thể phân chia thành các kiểu sau:

30.3.1. Xâm nhiễm sơ cấp

Xâm nhiễm sơ cấp (primary infection) là sự xâm nhiễm ban đầu của một vi sinh vật vào động vật chủ.

30.3.2. Xâm nhiễm thứ cấp

Xâm nhiễm thứ cấp (secondary infection) là sự xâm nhiễm của một vi sinh vật mới vào trong động vật chủ mà khả năng đề kháng của cơ thể ở mức thấp do bệnh xâm nhiễm tồn tại trước đó.

30.3.3. Sự tái nhiễm

Sự tái nhiễm là biểu thị cho sự xâm nhiễm tiếp theo của cùng một vi sinh vật trên cùng động vật chủ.

30.3.4. Xâm nhiễm chéo

Xâm nhiễm chéo (cross-infection) là xâm nhiễm của một vi sinh vật mới từ một

động vật chủ khác hoặc từ nguồn bên ngoài vào người bệnh đang bị qua một bệnh nào đó.

30.3.5. Nhiễm khuẩn bệnh viện

Nhiễm khuẩn bệnh viện (nosocomial infection) là sự nhiễm chéo mắc phải ở bệnh viện liên quan đến bệnh viện hay nhiễm khuẩn bệnh viện.

30.3.6. Nhiễm khuẩn do điều trị

Nhiễm khuẩn do điều trị (iatrogenic infection), trong trường hợp này biểu thị cho việc sử dụng liệu pháp kháng sinh hoặc các quy trình điều tra, nghiên cứu.

30.3.7. Nhiễm khuẩn cận lâm sàng

Nhiễm khuẩn cận lâm sàng (subclinical infection): sự xâm nhiễm không lộ rõ các triệu chứng lâm sàng được gọi là sự xâm nhiễm cận lâm sàng.

30.3.8. Xâm nhiễm âm ỉ

Sự xâm nhiễm này biểu thị điều kiện một số vi sinh vật có thể vẫn lưu giữ ở trạng thái âm ỉ hoặc trạng thái ẩn giấu trong động vật chủ, và sau đó chúng sẽ nhân lên để tạo ra bệnh khi khả năng đề kháng của cơ thể chủ bị yếu đi.

30.4. Các giai đoạn phát sinh bệnh

Bệnh xâm nhiễm thường phức tạp. Hậu quả của sự xâm nhiễm thì phụ thuộc vào nhiều yếu tố của vi sinh vật và vật chủ như sau:

- (1). Khả năng của vi sinh vật phá vỡ sự phòng vệ của vật chủ để xâm lấn.
- (2). Khả năng sao chép, lan ra, thiết lập sự xâm nhiễm và gây bệnh của vi sinh vật.
- (3). Khả năng vi sinh vật lan truyền vào vật chủ nhạy cảm mới.
- (4). Khả năng miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đáp ứng của động vật chủ để kiểm soát và loại bỏ sự xâm lấn của vi sinh vật. Quá trình xâm nhiễm này liên quan đến các giai đoạn sau: (a) lan truyền sự xâm nhiễm, (b) xâm nhập và xâm lấn phòng vệ cục bộ, (c) bám dính vào bề mặt tế bào vật chủ, (d) tăng trưởng và nhân tế bào vi khuẩn lên tại vị trí bám dính, (e) biểu lộ triệu chứng bệnh và (f) kết thúc quá trình gây bệnh.

30.4.1. Lan truyền

Có ba thành phần quan trọng đóng vai trò cốt lõi trong sự lan truyền thành công của bệnh do vi sinh vật. Các thành phần đó gồm (a) nguồn cung cấp đối tượng gây bệnh, (b) kiểu lan truyền và (c) động vật chủ nhạy cảm.

Nguồn cung cấp đối tượng gây bệnh: nguồn cung cấp vi sinh vật gây bệnh là con người, động vật, thực vật, đất hay vật chất vô sinh khác mà vi sinh vật thường sống, sinh sôi và gây bệnh, có biểu hiện hoặc không biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Con người luôn là nguồn phổ biến nhất của nhiều bệnh truyền nhiễm do vi sinh vật. Động vật là nguồn cung cấp bệnh động vật như dịch hạch từ chuột, bệnh dại từ chó, bệnh sán gạo từ heo,

Nguồn xâm nhiễm: nguồn xâm nhiễm có thể là từ (i) nguồn nội tại hoặc từ (ii) bên ngoài:

Nguồn nội tại: nguồn nội tại của xâm nhiễm là hệ vi khuẩn bình thường hiện diện trong cơ thể người. Hệ vi khuẩn bình thường là những vi khuẩn thường không gây bệnh nhưng trong một số trường hợp nào đó, chúng sẽ trở nên gây bệnh và gây xâm nhiễm tại các vị trí khác nhau trong cùng động vật chủ. Ví dụ *Escherichia coli* hiện diện như là hệ vi khuẩn bình thường trong ruột người nhưng chúng có thể gây bệnh cho tuyến tiết niệu của cùng cơ thể chủ. Tương tự như vậy, liên cầu khuẩn streptococcus hiện diện như là một phần của hệ vi khuẩn bình thường ở miệng nhưng khuẩn này có thể gây bệnh viêm nội mạc tâm hay còn gọi là màng trong tim.

Nguồn bên ngoài: đây là nguồn xâm nhiễm ngoại lai ngoài cơ thể chủ. Hầu hết các bệnh xâm nhiễm do vi sinh vật là từ nguồn bên ngoài. Nguồn bên ngoài bao gồm từ:

(α). Con người: con người là nguồn phổ biến nhất của bệnh xâm nhiễm do vi sinh vật gây ra. Nguồn này có thể hoặc là người bị bệnh hoặc là người mang mầm bệnh. Người bệnh là nguồn quan trọng của bệnh truyền nhiễm, vì từ người này sẽ lây sang người khác. Người mang mầm bệnh là người có vi sinh vật gây bệnh nhưng không biểu hiện bất kỳ dấu hiệu hay triệu chứng nào về bệnh. Người mang mầm bệnh cũng là nguồn quan trọng cho sự xâm nhiễm. Người mang mầm bệnh có thể là (a) người khoẻ mạnh mang mầm bệnh, (b) người bệnh đã phục hồi nhưng còn mang mầm bệnh, (c) người mang mầm bệnh tạm thời và (d) người mang mầm bệnh mạn tính.

- Người khoẻ mạnh mang mầm bệnh là người mang vi sinh vật nhưng không bị bệnh do chính vi sinh vật đó gây ra.
- Người bệnh đã phục hồi mang mầm bệnh là người tiếp tục mang vi sinh vật mặc dù đã phục hồi khỏi bệnh do chính vi sinh vật đó gây ra.

- Người mang mầm bệnh tạm thời là người mang vi sinh vật từ 6 tháng trở lên sau khi phục hồi khỏi bệnh do chính vi sinh vật đó gây ra.
- Người mang mầm bệnh mạn tính là người mang vi sinh vật trong nhiều năm mặc dù đã phục hồi bệnh do chính vi sinh vật đó gây ra.

(β). Động vật: động vật cũng là nguồn quan trọng gây nhiễm bệnh cho người. Động vật biểu hiện triệu chứng bệnh cũng như động vật không biểu hiện triệu chứng bệnh có thể là nguồn truyền nhiễm sang người. Động vật không biểu hiện triệu chứng bệnh được xem như là nguồn cung cấp bệnh truyền nhiễm cho người. Các nguồn này được gọi là nguồn cung cấp từ động vật chủ. Bệnh được chuyển từ động vật sang người được gọi là bệnh truyền nhiễm từ động vật (zoonotic infection).

Các ví dụ về bệnh truyền nhiễm từ động vật gồm các yếu tố do vi khuẩn như dịch hạch, bệnh than, bệnh lao từ bò ... , do virus như bệnh dại, viêm não Nhật Bản, bệnh do virus từ dơi lây sang người..., do nấm ví dụ nhiễm trùng da do nấm và do ký sinh trùng ví dụ như toxoplasma, bệnh ấu trùng do sán heo, bệnh bọng nước do sán,... .

Bảng 30.2. Bệnh do vi sinh vật được lan truyền qua côn trùng.

Vi sinh vật	Bệnh	Nguồn	Côn trùng
Vi khuẩn			
<i>Yersinia pestis</i>	Dịch hạch	Gặm nhấm, nhất là chuột	Bọ chét chuột
<i>Francisella tularensis</i>	Bệnh Tularemia	Thỏ và gặm nhấm khác	Ve
<i>Borrelia recurrentis</i>	Sốt tái phát (hồi quy)	Người	Chấy
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Bệnh Lyme	Gặm nhấm và nai	Ve
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Sốt miền núi do vết cắn	Chó, gặm nhấm và ve	Ve
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Sốt bọc phát	Người	Chấy, rận
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Bệnh do <i>Ehrlichia</i> gây ra (Ehrlichiosis)	Nai và động vật gặm nhấm	Ve
Ký sinh			
<i>Leishmania</i> spp.	Bệnh do nhiễm <i>Leishmania</i>	Người, chó và động vật có răng nanh hoang dã	Ruồi cát <i>Phlebotomus</i>

<i>Trypanosoma</i> spp.	Bệnh do nhiễm Trypanosoma	Người, thú có mai, linh dương và gia cầm	Bọ hút máu, ruồi
<i>Plasmodium</i> spp.	Sốt rét	Người	Muỗi <i>Anopheles</i>
<i>Wuchereria bancrofti</i> và <i>Brugia malayi</i>	Bệnh giun chỉ bạch huyết	Người	<i>Culex</i> , <i>Aedes</i> , <i>Mansonia</i> spp.
Virus			
Virus gây viêm não Nhật Bản	Viêm não Nhật Bản	Chim	Muỗi <i>Culex tritaeniorhynchus</i>
Virus West Nile	Sốt West Nile	Chim	Muỗi <i>Culex</i>
Virus Chikungunya	Chikungunya	Người và khỉ	<i>Aedes aegypti</i>
Virus gây sốt huyết Dengue	Sốt xuất huyết Dengue	Người	Muỗi <i>Aedes aegypti</i>
Virus gây bệnh rừng Kyasanur	Bệnh rừng Kyasanur	Chim và thú nhỏ ở rừng	Ve
Virus gây bệnh sốt vàng	Bệnh sốt vàng	Khỉ và người	Muỗi <i>Aedes aegypti</i>

(γ). Côn trùng: côn trùng như muỗi, ve, rệp, ruồi, bọ chét và rận có thể là vật chủ truyền vi sinh vật sang người (Bảng 30.2). Bệnh lan truyền bởi côn trùng bị nhiễm này thường được gọi chung là bệnh truyền nhiễm qua động vật chân đốt và côn trùng chuyển các bệnh này gọi là động vật truyền bệnh (vector). Vật truyền bệnh dạng côn trùng có thể truyền bệnh theo hai cách đó là lan truyền cơ học và lan truyền sinh học.

- **Lan truyền cơ học:** côn trùng ví dụ ruồi, trên chân, cánh và bề mặt cơ thể của chúng mang vi khuẩn gây bệnh đường ruột như *Salmonella typhi*, *Shigella* spp., *E. coli*, ... và truyền các vi khuẩn này vào thực phẩm.
- **Lan truyền sinh học:** vật chuyển sinh học có các vi sinh vật hoặc là một phần của chu trình sống của chúng trước khi được truyền sang người. Bọ chét ở chuột và muỗi cái *Anopheles* là những ví dụ về vật chuyển gen sinh học lan truyền bệnh dịch hạch và sốt rét sang người qua vết cắn của chúng. Các côn trùng hoạt động không chỉ là vật chuyển gen và còn là nguồn vật chủ cung cấp bệnh ví dụ ve trong bệnh sốt tái phát.

(đ). Thực phẩm: thực phẩm bị nhiễm vi sinh vật gây bệnh cũng là nguồn cung cấp yếu tố gây bệnh và bệnh qua đường thực phẩm. Các bệnh thường gặp trong thực phẩm gồm tiêu chảy, lỵ, ngộ độc thực phẩm và viêm dạ dày ruột.

(ε). Nước: nước bị nhiễm vi sinh vật cũng là nguồn gây bệnh và truyền bệnh qua đường nước như bệnh do leptospira, tả, lỵ, siêu vi gan A, norovirus

Kiểu lan truyền: vi sinh vật gây bệnh gây nhiều bệnh truyền nhiễm được lan truyền từ vật chủ này sang vật chủ khác bằng nhiều cách: (α) tiếp xúc, (β) cấy vào, (γ) nuốt vào, (δ) hít vào và (ϵ) qua vật chuyển (Bảng 30.3).

Bảng 30.3. Kiểu lan truyền bệnh.

Kiểu lan truyền	Bệnh	Vi sinh vật gây bệnh
Từ người sang người		
Tiếp xúc trực tiếp	Bệnh lậu	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	Bệnh cúm	Các chủng virus cúm
	Viêm đường hô hấp	Virus Sars, Mers, nCoV, ...
Tiếp xúc không trực tiếp	Bệnh lỵ	<i>Shigella dysenteriae</i>
Qua đường máu	Giang mai	<i>Treponema pallidum</i>
Qua nhau thai	Bệnh giang mai bẩm sinh	<i>Treponema pallidum</i>
Không phải từ người sang người		
Tiếp xúc trực tiếp	Bệnh do mèo cào	<i>Bartonella henselae</i>
	Bệnh Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Qua chất thải động vật	Tan huyết tăng urea máu	<i>Escherichia coli</i> gây xuất huyết đường ruột (EHEC)
Tiếp xúc với vật truyền bệnh	Nhiễm trùng da	<i>Staphylococcus aureus</i>
Qua đất	Uốn ván	<i>Clostridium tetanus</i>
Qua đường nước	Bệnh Legionnaire	<i>Legionella pneumophila</i>

(α). Tiếp xúc: sự lan truyền của vi sinh vật từ người sang người xảy ra do tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp. Lan truyền theo cách tiếp xúc trực tiếp xảy ra thông qua các hoạt

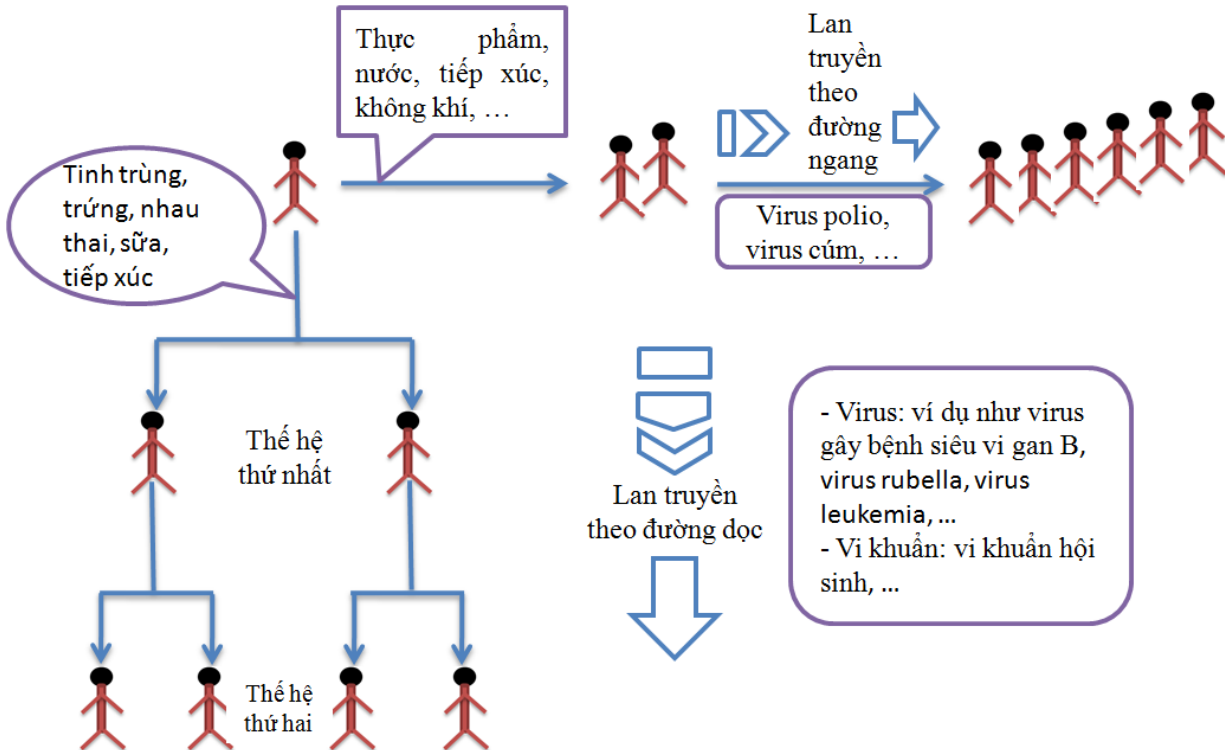
động như sờ, hôn, tình dục, Theo đó kiểu lan truyền này còn được biết như là sự lan truyền từ người sang người. Bệnh lây lan trực tiếp gồm cảm, nhiễm trùng staphylococcus và nhiễm trùng qua đường tình dục ví dụ như bệnh lậu, giang mai và AIDS. Thuật ngữ bệnh lây lan được sử dụng rất sớm để chỉ bệnh mắc phải do tiếp xúc.

Vi sinh vật cũng có thể lan truyền bằng tiếp xúc bán trực tiếp thông qua các đồ vật như quần áo, khăn lau mặt, đồ chơi, được gọi là đồ vật truyền bệnh. Đồ vật nhiễm vi sinh vật gây bệnh đóng vai trò như phương tiện để lan truyền những đối tượng gây bệnh này. Cúm gia cầm, bệnh lao và một số bệnh nấm ở bề mặt da là những ví dụ về bệnh lan truyền do đồ vật.

(β). Cấy vào: bệnh có thể lan truyền do mô động vật chủ bị cấy trực tiếp vi sinh vật gây bệnh. Ví dụ bệnh uốn ván được lan truyền bằng cách cấy trực tiếp bào tử vi khuẩn *Clostridium tetanus* có trong đất vào mô bị tổn thương của động vật chủ. Sau đó các bào tử này nảy mầm để hình thành tế bào dinh dưỡng và di chuyển dọc theo các mô thần kinh để gây bệnh uốn ván. Tương tự như vậy bệnh dại chó là do chó cắn người làm tổn thương qua đó cấy trực tiếp virus gây bệnh dại vào mô cơ thể chủ và gây ra bệnh dại ở người.

Bệnh do thầy thuốc gây ra (iatrogenic infection) xảy ra do sử dụng kim tiêm và thiết bị không sạch. Bệnh do siêu vi gan B, C và HIV là những ví dụ điển hình về bệnh do thầy thuốc gây ra do sử dụng kim tiêm nhiễm máu và sản phẩm máu bị nhiễm.

(γ). Ăn vào: sử dụng nước và thực phẩm bị nhiễm vi sinh vật có thể làm lan truyền rộng rãi nhiều bệnh do vi sinh vật gây ra. Ví dụ ngộ độc thực phẩm do *Bacillus cereus* được lan truyền từ gạo bị nhiễm bào tử vi khuẩn và chúng sẽ tồn tại khi nấu cơm. Nếu cơm nguội lại và hâm nóng bào tử sẽ nảy mầm để hình thành tế bào dinh dưỡng và sản sinh ra độc tố bền nhiệt gây nôn mửa. Bệnh tả, sốt thương hàn, ngộ độc thực phẩm, virus gây viêm gan A, bệnh bại liệt và nhiều bệnh do ký sinh là những ví dụ khác về sự lan truyền bệnh do tiêu thụ thực phẩm và nước bị nhiễm.



Hình 30.1. Sơ đồ minh họa lan truyền bệnh theo chiều dọc và theo chiều ngang.

(đ). Hít vào: bệnh được lan truyền do hít vào các giọt khí có chứa vi sinh vật được hắt ra từ phản xạ ho, hắt xì hay khi nói chuyện. Vi sinh vật gây bệnh đường hô hấp được bệnh nhân thải ra ngoài môi trường do các dịch tiết từ mũi hay từ miệng do ho, hắt xì hoặc trong lúc đang nói chuyện. Các giọt nhỏ hơn 0,1 mm qua đường không khí trong chốc lát sẽ hình thành các hạt hay các tâm của giọt có đường kính từ 1- 10 μm , trong đó một lượng lớn các giọt rơi xuống đất. Nhiều giọt chứa vi sinh vật gây bệnh vẫn còn lơ lửng trong không khí trong một thời gian dài. Sự xâm nhiễm được lan truyền qua đường hô hấp là do hít vào các giọt chứa vi sinh vật gây bệnh này. Bệnh sởi, cúm gia cầm, ho gà, bệnh lao, bệnh do nấm aspergillus,... là một số ít ví dụ về bệnh xâm nhiễm mắc phải do hít vào.

(e). Qua vật truyền bệnh: động vật truyền bệnh như muỗi, ruồi, bọ chét, ve, rệp và chấy rận là những vật chuyển nhiều bệnh như đã đề cập ở trên. Chi tiết tại Bảng 30.2.

Động vật chủ nhạy cảm: các yếu tố xâm nhiễm có thể xâm nhập vào cơ thể qua bốn đường chính: (α) đường sinh dục, (β) đường hô hấp, (γ) tuyến dạ dày ruột và (δ) da. Vi sinh vật gây bệnh có thể lan truyền theo đường dọc hoặc theo đường ngang.

Lan truyền theo đường dọc: một số vi khuẩn ví dụ *Treponema pallidum*, virus ví

dự HIV, virus viêm gan B, rubella và cytomegalovirus, ký sinh trùng ví dụ *Toxoplasma gondii* có thể được lan truyền từ mẹ sang bào thai nhờ quá trình gọi là lan truyền theo đường dọc. Sự lan truyền theo đường dọc của vi sinh vật có thể thực hiện theo ba cách: (a) qua nhau thai, (b) qua sinh nở và (c) qua sữa mẹ. Chi tiết được trình bày tại Bảng 30.4.

Bảng 30.4. Vi sinh vật lan truyền theo chiều dọc.

Kiểu lan truyền	Vi sinh vật	Bệnh
Sữa mẹ		
Vi khuẩn Virus	<i>Staphylococcus aureus</i>	Nhiễm trùng da hoặc miệng
	Virus gây bệnh ung thư bạch cầu ở người (HTLV)	Không biểu hiện bệnh
	Cytomegalovirus	Bệnh không có triệu chứng bệnh
	Virus HIV	Không biểu hiện bệnh
Qua kênh sinh sản		
Vi khuẩn	Nhóm B streptococcus	Nhiễm trùng máu (sepsis) ở trẻ sơ sinh và viêm màng não
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Viêm kết mạc
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Viêm phổi hoặc viêm kết mạc
Virus	HIV	Bệnh không có triệu chứng
	Virus gây viêm gan B	Siêu vi gan B
	Herpes simplex virus-2	Nhiễm trùng da hay thần kinh trung ương; nhiễm trùng máu
Nhau thai		
Vi khuẩn	<i>Listeria monocytogenes</i>	Nhiễm trùng máu và viêm màng não ở trẻ sơ sinh
	<i>Treponema pallidum</i>	Giang mai bẩm sinh
Virus	Cytomegalovirus	Dị tật bẩm sinh
	Parvovirus B19	Phù thai nhi (Hydrops fetalis)

Ký sinh trùng

Toxoplasma gondii

Bệnh do Toxoplasma bẩm sinh

Lan truyền theo đường ngang: không giống như lan truyền theo đường dọc, lan truyền theo đường ngang xuất hiện từ người sang người và không lan truyền từ mẹ sang con. Chi tiết lan truyền theo đường ngang được minh họa tại Hình 30.1.

30.4.2. Xâm nhập của vi sinh vật và xâm lấn phòng vệ cục bộ

Da, niêm mạc, biểu mô có lông rung và dịch tiết có chứa chất kháng khuẩn ví dụ lysozyme là những bảo vệ tự nhiên của cơ thể người và động vật chủ nhằm ngăn chặn sự xâm nhập của vi sinh vật. Tuy nhiên, những rào cản bảo vệ này đôi khi bị bẻ gãy (ví dụ da bị tổn thương, lở loét đường hay bị khối u, ...), nhờ đó cho phép vi sinh vật xâm nhập vào động vật chủ (Bảng 30.5). Khi xâm nhập vào động vật chủ, vi sinh vật sẽ đi vào tuần hoàn máu đến các vị trí khác trong cơ thể (Hình 30.2).

Da: biểu mô vảy xếp lớp của da là một cơ chế bảo vệ đơn giản và hiệu quả để ngăn chặn sự xâm lấn của vi sinh vật. Vi sinh vật chỉ xâm nhập được vào các mô dưới da chỉ khi nào da bị rách hay chúng xâm nhập qua các nang lông, các tuyến nhờn và tuyến mồ hôi đi qua các lớp phân tầng.

Bề mặt của da tiếp tục bị tróc vảy và vì vậy có khuynh hướng thải ra các sinh vật ô nhiễm. Da cũng ức chế sự tăng trưởng của hầu hết vi sinh vật ngoại lai do có độ ẩm thấp, pH thấp và sự hiện diện của các chất có hoạt tính kháng khuẩn.

Dịch nhầy: dịch nhầy nhót được các tế bào hình trụ có trong đường tiêu hoá và hô hấp tiết ra để bảo vệ lớp niêm mạc trong tuyến hô hấp, tuyến dạ dày ruột và tuyến niệu dục. Vi sinh vật sẽ bị bẫy trong lớp niêm mạc và có thể được tổng khứ ra ngoài trước khi tiếp xúc được với bề mặt tế bào biểu mô. IgA tiết được tiết vào trong niêm dịch và các chất kháng vi sinh vật tiết khác như lysozyme và lactoferrin tạo thuận lợi cho quá trình làm sạch này.

Các tế bào biểu mô có lông rung: những tế bào này thường di động làm cho niêm dịch ra khỏi bề mặt biểu mô. Ví dụ niêm dịch trong tuyến hô hấp, các hạt lớn hơn 5 μm được rửa và bẫy trong niêm dịch. Tương tự như vậy, biểu mô chuyển tiếp nhiều lớp của tuyến tiết niệu sử dụng hiệu ứng xói của nước tiểu, cùng với đó là pH tương đối thấp hoạt động như là cơ chế phòng vệ bổ sung để giới hạn sự xâm nhập và tăng trưởng của vi sinh

vật.

Chất tiết: hàm lượng cao của hydrochloric acid và các enzyme dạ dày sẽ tiêu diệt các vi khuẩn khi được nuốt vào. Các đối tượng khác thì nhạy cảm với enzyme tiêu hoá thuộc tuyến tụy hoặc nhạy cảm với hiệu ứng tẩy của muối mật.



Hình 30.2. Sơ đồ minh họa các bước thuộc quá trình xâm nhiễm của vi sinh vật.

30.4.3. Bám dính vào bề mặt tế bào

Bám dính của vi khuẩn vào bề mặt cơ thể là một sự kiện quan trọng trong phát sinh bệnh. Một khi vi khuẩn xâm nhập vào cơ thể tế bào chủ, chúng phải dính vào tế bào bề mặt mô. Nếu chúng không dính, chúng sẽ bị niêm dịch tổng khứ và các dịch khác rửa sạch trên bề mặt mô.

Hầu hết các vi sinh vật gây bệnh có nhiều hơn một cơ chế bám vào tế bào chủ. Sự bám dính này không những chỉ có ý nghĩa quan trọng trong quá trình chạm chán giữa vi sinh vật gây bệnh và cơ thể chủ mà còn có ý nghĩa trong suốt chu trình xâm nhiễm. Sự bám dính đòi hỏi phải có sự tham gia của hai yếu tố đó là yếu tố dính hay còn gọi là phối tử của tế bào vi khuẩn và thụ quan trên bề mặt tế bào chủ.

Yếu tố dính của vi khuẩn: sự bám dính của vi khuẩn vào bề mặt tế bào chủ được thực hiện qua trung gian của các tế bào chuyên biệt. Nhiều phân tử làm trung gian cho sự bám dính vào bề mặt tế bào được gọi là các yếu tố dính. Những yếu tố dính này cho phép vi khuẩn dính vào bề mặt tế bào người, nhờ đó thúc đẩy khả năng gây bệnh của vi sinh vật.

Vi sinh vật thiếu cơ chế này thì không có khả năng gây bệnh. Yếu tố bám dính của vi khuẩn có thể được chia thành hai nhóm chính đó là: (a) sợi tơ và thể tua, (b) các yếu tố dính không phải sợi tơ.

(a). Sợi tơ: là công cụ chính để vi khuẩn bám dính lên bề mặt tế bào chủ. Chúng là các sợi duỗi thẳng từ bề mặt vi khuẩn làm trung gian cho vi khuẩn bám dính lên thụ thể chuyên biệt nằm trên tế bào chủ. Sợi tơ của nhiều vi khuẩn Gram âm nối trực tiếp với các chức năng của glycolipid hay glycoprotein trên tế bào chủ.

Sợi tơ của vi khuẩn Gram âm được phân thành năm kiểu khác nhau và cực kỳ quan trọng trong phát sinh bệnh do vi khuẩn nhóm này gây ra. Hơn nữa sự đa dạng về kháng nguyên ở protein cấu thành sợi tơ có thể là nguồn quan trọng trong sự đa dạng về kháng nguyên của vi sinh vật gây bệnh.

- Hầu hết các chủng *E. coli* gây viêm thận mủ sản sinh ra yếu protein dính gọi là sợi tơ P (P-pili) hay còn gọi là PAP, nghĩa là sợi tơ này có liên quan đến bệnh viêm thận (pyelonephritis). Sợi tơ P được gen *pap* mã hóa. Nhiều protein dính này hiện diện tại đỉnh đầu của sợi tơ để tạo cầu nối với các thụ thể chuyên biệt nằm trên bề mặt bàng quang (bọng đái). Liên kết này giúp vi khuẩn thoát khỏi sự rửa trôi khỏi bàng quang do hoạt động thải tiêu.
- Tương tự như vậy, sợi tơ của vi khuẩn lậu *Neisseria gonorrhoeae* làm trung gian cho sự bám dính của vi khuẩn này bằng cách tạo cầu nối với thụ thể oligosaccharide trên tế bào biểu mô niệu đạo. Lậu cầu khuẩn này sử dụng sợi tơ làm yếu tố dính ban đầu và sử dụng protein Opa liên quan đến tính mờ đục (*opacity-associated proteins*) làm protein dính thứ hai để bám vào tế bào chủ. Một số protein Opa làm trung gian cho sự bám dính của vi khuẩn lên tế bào bạch cầu đa nhân. Một số lậu cầu khuẩn sống sót sau sự thực bào do bạch cầu đa nhân tiến hành. Trong nuôi cấy cơ quan vòi fallope, lậu cầu khuẩn dính vào các vi lông của tế bào không có lông mao và xuất hiện để cảm ứng sự nhúng chìm các tế bào này. Lậu cầu khuẩn nhúng lên trong nội bào và di chuyển đến khoảng không gian dưới biểu mô theo cơ chế chưa được hiểu rõ.

(b). Yếu tố dính không phải sợi tơ: các yếu tố này gồm glycocalyx và các yếu tố

dính khác hiện diện trên bề mặt vi khuẩn. Glycocalyx là lớp nhót polysaccharide, được một số chủng vi khuẩn tiết ra giúp tăng cường độ dính lên một số cấu trúc như ống thông, bộ phận giả lắp ghép và van tim. Ví dụ glycocalyx của *Staphylococcus epidermidis* và một số viridans streptococcus cho phép vi khuẩn dính một cách chắc chắn vào nội mô của van tim. Chất nền (matrix) được tạo ra bởi các yếu tố dính protein được gọi là màng sinh học hay kén sinh học (biofilm).

Bảng 30.5. Con đường xâm nhập của vi sinh vật gây bệnh.

Cổng xâm nhập	Vi khuẩn	Virus	Vi nấm
Da và màng nhầy	<i>C. tetani</i> , <i>Leptospira</i>	Siêu vi gan B, HIV	Nấm ngoài da
Tuyến hô hấp	<i>Strep. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M.tuberculosis</i>	Rhinovirus, RSV (virus hợp bào hô hấp), virus Epstein–Barr, virus cúm	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Tuyến dạ dày ruột	<i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Vibrio</i> spp.	Siêu vi gan A hay E, poliovirus	<i>Candida albicans</i>
Tuyến sinh dục	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Treponema pallidum</i>	HIV, virus papilloma ở người	<i>Candida albicans</i>

Màng sinh học đóng vai trò quan trọng trong phát sinh bệnh bởi vì chúng bảo vệ vi khuẩn thoát khỏi sự phòng vệ của cơ thể chủ và sự tấn công của kháng sinh. Màng sinh học cũng tạo thuận lợi cho sự kết cụm của vi khuẩn, đặc biệt là các màng thiết lập trên các thiết bị giải phẫu như valve nhân tạo hay các ống thông bên trong.

- *Streptococcus pyogenes* tận dụng các yếu tố dính không phải sợi tơ như lipoteichoic acid, protein F và protein M để nối với các tế bào biểu mô. Lipoteichoic acid và protein F giúp streptococcus bám dính vào tế bào biểu mô miệng. Protein M tác động như là phân tử kháng lại thực bào.
- Hiện tại cho thấy một số chủng *E. coli* và *Shigella* spp. có các protein bề mặt gọi là

curli, protein này hỗ trợ vi khuẩn tạo cầu nối với nội mô của cơ thể chủ cũng như với các protein ngoại bào.

Thụ thể trên tế bào chủ: một số thụ thể hiện diện trên tế bào chủ là để cho vi sinh vật gây bệnh dính vào và khởi đầu cho sự xâm nhiễm. Ví dụ nhiều protein dính hiện diện tại đỉnh các sợi tơ của *E. coli*. Các protein này tạo cầu nối với các thụ thể chuyên biệt trên bề mặt của màng quang để khởi đầu cho sự xâm nhiễm tuyến tiết niệu. Tương tự như vậy, lậu cầu khuẩn dính vào vi lông của tế bào không có lông mao và bắt đầu quá trình sinh bệnh.

30.4.4. Tăng trưởng và nhân lên của vi khuẩn tại vị trí bám dính

Vi khuẩn gây bệnh bằng các cơ chế chính sau: (1) xâm nhiễm vào mô và gây viêm, (2) sinh độc tố và (3) phát sinh bệnh miễn dịch. Bảng 30.6 tóm tắt danh sách yếu tố gây bệnh liên quan đến vi khuẩn.

Bảng 30.6. Các yếu tố gây độc của vi khuẩn.

Yếu tố gây bệnh	Vi sinh vật
Coagulase, protein A	<i>Staphylococcus aureus</i>
Protein M	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Capsule dạng polysaccharide	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Cytolysin, hình thành màng sinh học	<i>Enterococcus faecalis</i>
Sợi tơ, protein Opa, IgA protease	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Capsule dạng polysaccharide	<i>Neisseria meningitidis</i>
Capsule, yếu tố phù, yếu tố gây chết, kháng nguyên bảo vệ	<i>Bacillus anthracis</i>
Internalin	<i>Listeria monocytogenes</i>
Độc tố đường ruột không bền nhiệt và bền nhiệt, sợi tơ	<i>Escherichia coli</i>
Capsule dạng polysaccharide	<i>Haemophilus influenzae</i>
Độc tố tả	<i>Vibrio cholerae</i>
Mycolic acid ở thành tế bào	<i>M. tuberculosis</i>

(1). Xâm lấn vào mô và gây viêm: sự xâm lấn là khả năng của một vi sinh vật xâm lấn vào tế bào chủ sau khi thiết lập được sự xâm nhiễm. Xâm lấn là thuật ngữ chung được

sử dụng để mô tả sự xâm nhập của vi khuẩn vào trong tế bào chủ, hàm ý nói về vai trò chủ động của vi sinh vật và vai trò thụ động của tế bào chủ. Đối với nhiều bệnh do vi khuẩn gây ra, sự xâm lấn vào biểu mô cơ thể chủ là trung tâm của quá trình xâm nhiễm. Một số vi khuẩn ví dụ như *Salmonella* spp. chẳng hạn, xâm lấn vào mô thông qua các mối nối nội bào để vào tế bào chất. Một số vi khuẩn ví dụ như *Shigella* spp. chẳng hạn, nhân lên trong tế bào chủ, ngược lại các tế bào khác thì không có khả năng này.

Shigella spp. khởi đầu tiến trình xâm nhiễm bằng cách dính vào tế bào chủ ở ruột non. Có nhiều protein gồm IpA-D do plasmid mã hóa, là các kháng nguyên xâm lấn góp phần vào quá trình này. Một khi vào được bên trong tế bào, shigella hoặc bị ly giải hoặc trốn thoát khỏi túi thực bào, nơi chúng nhân lên trong tế bào chất.

Các vi khuẩn khác ví dụ chẳng hạn như các loài *Yersinia*, *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, xâm lấn vào một số kiểu tế bào biểu mô chủ chuyên biệt để rồi sau đó có thể xâm nhập vào mô. Một khi vào trong tế bào chủ, các vi khuẩn này vẫn còn bị bao trong thể không bào có màng bao cấu tạo từ màng của tế bào chủ hoặc màng không bào này có thể bị hòa tan và vi khuẩn có thể phát tán từ tế bào này sang tế bào khác.

Sự xâm lấn vào mô theo sau là sự gây viêm được tăng cường nhờ nhiều yếu tố gồm: (a) enzyme, (b) yếu tố kháng thực bào, (c) màng sinh học (biofilm), (d) viêm và (e) khả năng sống sót nội bào.

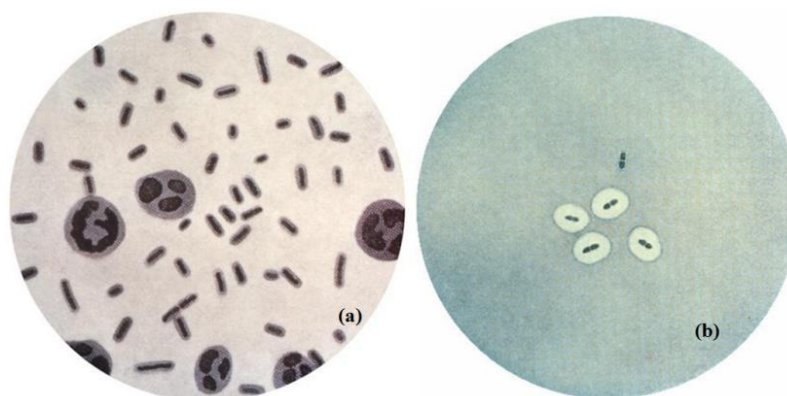
(a). Enzyme: sự xâm lấn của vi khuẩn được tăng cường nhờ nhiều enzyme. Nhiều loài vi khuẩn tạo ra các enzyme không gây độc bên trong nhưng lại đóng vai trò quan trọng trong quá trình xâm nhiễm. Một số enzyme này gồm:

(i). Hyaluronidase và collagenase: hyaluronidase và collagenase là các enzyme thủy giải hyaluronic acid và phân hủy collagen, nhờ đó cho phép vi khuẩn lan ra qua các mô dưới da. Hyaluronidase được nhiều vi khuẩn như staphylococcus, streptococcus và các vi khuẩn kỵ khí sinh ra, nhóm enzyme này hỗ trợ cho vi khuẩn lan ra các mô. Ví dụ *S. pyogenes* sản sinh ra enzyme hyaluronidase để phá hủy hyaluronic acid trong mô dưới da nhờ đó tạo thuận lợi cho vi khuẩn này lan ra nhanh chóng. *Clostridium perfringens* sản sinh ra các enzyme phân giải protein là collagenase, enzyme này phân hủy collagen là một protein chính của mô liên kết sợi và thúc đẩy quá trình lan ra của vi khuẩn này.

(ii). **Coagulase:** *Staphylococcus aureus* tạo ra enzyme coagulase, enzym này kết hợp với các yếu tố máu làm đông tụ huyết tương. Coagulase góp phần vào sự hình thành fibrin bao xung quanh vết thương do staphylococcus, điều này giúp bảo vệ vi khuẩn thoát khỏi sự thực bào nhờ sự ngăn thành khu vực bị nhiễm. Enzyme này cũng gây lắng đọng fibrin trên bề mặt từng tế bào vi khuẩn staphylococcus, điều này có thể giúp bảo vệ vi khuẩn thoát khỏi sự thực bào hay thoát khỏi sự phá hủy trong các tế bào thực bào.

(iii). **Streptokinase:** nhiều streptococcus tiêu huyết tạo ra enzyme streptokinase (yếu tố làm tan fibrin), enzyme này hoạt động như là enzyme phân giải protein của huyết tương. Sau đó enzyme này có thể hòa tan huyết tương đã bị đông tụ và vì vậy có thể hỗ trợ streptococcus nhanh chóng lan ra các mô. Streptokinase được sử dụng trong điều trị bệnh nhồi máu cơ tim cấp tính để hòa tan các cục máu đông do fibrin.

(iv). **IgA1 protease:** một số vi khuẩn gây bệnh tạo ra các enzyme IgA1 protease, enzyme này phân cắt IgA1 tại các cầu nối chuyên biệt proline - threonine hay proline - serine trong vùng nối bản lề (hinge) làm bất hoạt hoạt tính kháng thể của chúng. IgA1 protease là một yếu tố gây độc quan trọng của sự phát sinh bệnh ở các vi khuẩn như *N. gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* và *Streptococcus pneumoniae*. Việc sản sinh ra IgA1 protease cho phép vi khuẩn gây bệnh làm bất hoạt kháng thể sơ cấp (primary antibody) được phát hiện trong các bề mặt niêm mạc và vì vậy tạo thuận lợi cho sự bám dính của những vi khuẩn này lên màng nhầy niêm mạc.



Hình 30.3. Capsule của vi khuẩn (a). Capsule của *K. pneumoniae* thấy được qua kỹ thuật nhuộm Hiss mẫu bệnh phẩm. (b). Capsule của *S. pneumoniae* phồng lên qua kỹ thuật nhuộm

Neufeld-Quellung (nguồn CDC).

(c). **Capsule:** một số vi khuẩn có capsule bao xung quanh vi khuẩn như *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* (Hình 30.3) và *N. meningitidis*.

Capsule là yếu tố kháng thực bào quan trọng nhất, nó làm chậm quá trình thực bào bằng cách ngăn chặn thực bào dính vào vi khuẩn.

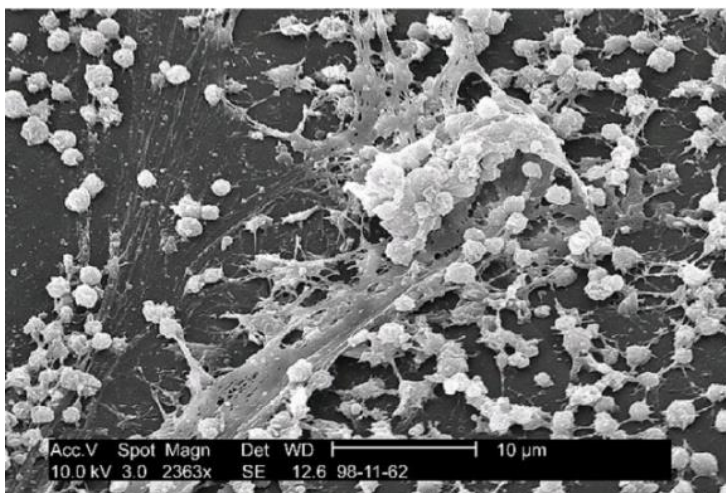
(b). Các yếu tố kháng lại sự thực bào: nhiều vi khuẩn gây bệnh nhanh chóng bị các tế bào bạch cầu đa nhân hay các đại thực bào tiêu diệt khi chúng được nuốt vào. Một số vi khuẩn gây bệnh có khả năng lẩn tránh được sự thực bào hay cơ chế diệt khuẩn của bạch cầu. Sự lẩn tránh của chúng là nhờ một số yếu tố kháng lại sự thực bào. Các yếu tố kháng lại thực bào quan trọng nhất là (a) capsule, (b) các protein thành tế bào, (c) độc tố tế bào và (d) kháng nguyên bề mặt.

(d). Protein thành tế bào: protein thành tế bào như protein A và protein M của *S. aureus* và *Streptococcus pyogenes* có tính kháng thực bào. Ví dụ protein A của *S. aureus* liên kết với IgG và ngăn chặn sự hoạt hóa bổ thể. Protein M của *S. pyogenes* có tính kháng thực bào.

(e). Độc tố tế bào: một số vi khuẩn tạo độc tố tế bào bằng cách gây trở ngại cho hóa ứng động hay sự tiêu diệt của thực bào. Ví dụ *S. aureus* sản sinh ra hemolysin và leukocidin. Các chất này làm ly giải và gây tổn thương tế bào hồng cầu (RBC) và tế bào bạch cầu (WBC).

(f). Kháng nguyên bề mặt: kháng nguyên bề mặt của vi khuẩn như kháng nguyên Vi của *S. typhi* và kháng nguyên K của *E. coli* làm cho vi khuẩn kháng lại sự thực bào và hoạt tính làm tan của bổ thể. Danh sách các vi sinh vật nội bào được trình bày tại Bảng

30.7.



Hình 30.4. Mạng sinh học của *Staphylococcus* dưới kính hiển vi điện tử quét (SEM) trên bề mặt bên trong khớp nối (CDC).

(3). Mạng sinh học: mạng sinh học là sự tập kết của các vi khuẩn tương tác với nhau bám vào bề mặt rắn hoặc dính vào nhau và được bọc trong chất nền exopolysaccharide. Mạng sinh học bao gồm các tế bào đơn lẻ và vi khuẩn

lạc của vi khuẩn, tất cả được tìm thấy trong chất nền (matrix) có thành phần nổi trội là exopolymer anion kết hợp với nước. Điều này khác biệt với sự tăng trưởng của sinh vật phù du hay sự tăng trưởng của vi khuẩn sống tự do, khi đó sự tương tác giữa vi sinh vật không xảy ra.

Màng sinh học hình thành nên lớp áo ngoài nhót trên bề mặt môi trường rắn và xuất hiện khắp nơi trong tự nhiên. Màng sinh học có thể là do một loài vi khuẩn hình thành hoặc có thể là do nhiều loài cùng kết hợp hình thành. Các loài nấm kể cả nấm men đôi khi cũng có hình thành màng này.

Ở người, màng sinh học có ý nghĩa quan trọng đối với bệnh xâm nhiễm vì xử lý chúng rất khó. Một số bệnh xâm nhiễm gồm: (a) bệnh do *S. epidermidis* và *S. aureus* gây ra do đặt ống thông mạch trung tâm; (b) nhiễm trùng mắt xảy ra do kính sát tròng và kính nội nhãn; (c) nhiễm trùng do cao răng và (d) nhiễm trùng *Pseudomonas aeruginosa* qua đường không khí ở các bệnh nhân bị bệnh sơ nang.

Màng sinh học có khả năng kháng được các yếu tố kháng khuẩn như kháng sinh, chất khử trùng, hay chất diệt khuẩn. Cơ chế kháng của biofilm như sau: (i) trì hoãn sự xâm nhập của yếu tố kháng khuẩn nhờ chất nền của màng sinh học; (ii) làm thay đổi tốc độ tăng trưởng của các vi sinh vật trong kén sinh học và (iii) những thay đổi về sinh lý khác do kiểu kén sinh học.

(4). Viêm: viêm là cơ chế phòng vệ quan trọng của cơ thể được cảm ứng do vi khuẩn hiện diện trong cơ thể. Có hai dạng viêm là (a) sinh mủ và (b) u hạt. Viêm sinh mủ là phòng vệ của cơ thể chủ nhằm chống lại vi khuẩn sinh mủ như *S. pyogenes*. Nó chủ yếu gồm bạch cầu trung tính và sự sản sinh ra các kháng thể chuyên biệt cũng như mức độ tăng lên của bổ thể. Viêm u hạt là sự phòng vệ của cơ thể chủ chống lại các vi khuẩn sinh u hạt nội bào như *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, Phản ứng gồm sản sinh ra các đại thực bào và các tế bào CD4+ T.

(5). Sống sót nội bào: một số cơ chế được vi khuẩn sử dụng để sống sót bên trong tế bào gồm (a) ức chế sự dung nạp thực bào sinh tan (phagolysosome), (b) kháng lại sự tấn công của enzyme lysosome và (c) thích nghi để sao chép ở tế bào chất như sau:

(a). Vi khuẩn như *Chlamydia*, *M. tuberculosis* cản trở sự hình thành thể thực bào

sinh tan (phagolysosome) trong thực bào có thể sống sót trong nội bào và lẩn tránh được quá trình phòng vệ của cơ thể chủ. Các vi khuẩn này sống trong các thể bào còn sống và được bảo vệ để tránh được sự tấn công của các đại thực bào và bạch cầu trung tính. Nói cách khác vi khuẩn không cản trở được sự hình thành thể thực bào sinh tan sẽ bị tiêu diệt bên trong thực bào.

(b). Sự hiện diện của capsule dạng polysaccharide trong *Mycobacterium lepraemurium* và mycoside ở *M. tuberculosis* sẽ làm cho những vi khuẩn này kháng được sự tấn công của enzyme lysosome.

(c). Một số vi khuẩn như rickettsiae trốn thoát khỏi túi thực bào (phagosome) vào trong tế bào chất của tế bào chủ trước khi sự dung hợp của túi thực bào với tiêu thể (lysosome) diễn ra và vì vậy vẫn còn tồn tại trong nội bào.

Bảng 30.7. Vi sinh vật gây bệnh nội bào.

Nhóm vi sinh vật	Tên vi sinh vật điển hình gây bệnh nội bào
Vi khuẩn	<i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Brucella spp.</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Francisella spp.</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Salmonella Typhi</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> , Rickettsia, Chlamydia
Virus	Tất cả virus
Ký sinh trùng	<i>Leishmania spp.</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Plasmodium spp.</i> , <i>Babesia spp.</i>
Nấm	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Microsporidium spp.</i>
	<i>Histoplasma capsulatum</i>

30.4.5. Tạo độc tố

Độc tố được vi khuẩn tạo ra thường được chia thành hai nhóm: nội độc tố và ngoại độc tố.

(1). Ngoại độc tố: ngoại độc tố là các protein không bền nhiệt, được một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm tạo ra. Đây là những sản phẩm của vi khuẩn, chúng được tiết vào mô và trực tiếp gây tổn thương mô hoặc phá hủy hoạt tính sinh học. Các gen mã hóa cho các protein này thường nằm trên nhiễm sắc thể plasmid hay nằm trên DNA của bacteriophage.

Một số độc tố quan trọng được plasmid mã là độc tố uốn ván của *C. tetani* và các độc tố không bền nhiệt và bền nhiệt thuộc *E. coli* sinh độc tố đường ruột. Các độc tố do DNA của bacteriophage mã hóa là độc tố cholera, độc tố bạch hầu và độc tố botulinum.

Ngoại độc tố biểu hiện các đặc điểm sau:

(i). Ngoại độc tố là những kháng nguyên tốt; chúng cảm ứng sự tổng hợp kháng thể được bảo vệ gọi là kháng độc tố. Một số kháng độc tố này thì hữu dụng trong điều trị bệnh do độc tố botulin, uốn ván và các bệnh khác. Ngoại độc tố khi được xử lý bằng formaldehyde hay acid hoặc nhiệt có thể chuyển thành biến độc tố. Các biến độc tố này không còn độc tính (toxicity) nhưng vẫn còn lưu giữ tính kháng nguyên. Vì vậy chúng được sử dụng làm vaccine để bảo vệ cơ thể.

(ii). Ngoại độc tố là một số chất độc được nghiên cứu nhiều nhất. Chúng có độc lực cao ngay cả khi với một lượng rất ít. Độc tố botulin là một độc tố có độc lực mạnh nhất, ước lượng chỉ cần 3 kg độc tố này có thể tiêu diệt tất cả loài người trên thế giới. Tương tự như vậy, liều gây chết người của độc tố uốn ván ước nhỏ hơn 1 μ g.

(iii). Nhiều độc tố có cấu trúc gồm hai tiểu đơn vị A–B. Độc tố bạch hầu, uốn ván, cholera và độc tố đường ruột *E. coli* là những ví dụ về ngoại độc tố có cấu trúc gồm tiểu đơn vị A–B. A là tiểu đơn vị hoạt động có hoạt tính độc và B là tiểu đơn vị liên kết có trách nhiệm tạo cầu nối lên thụ thể chuyên biệt của màng tế bào người.

(iv). Các ngoại độc tố này rất chuyên biệt trong cơ chế hoạt động và tấn công tại các vị trí chuyên biệt của mô. Mục tiêu sinh hóa của độc tố A–B gồm ribosome, cơ chế vận chuyển và truyền tín hiệu nội bào (như adenosine monophosphate vòng - cAMP), việc sản sinh ra protein G; tất cả các ngoại độc tố gây tiêu chảy, mất chức năng thần kinh hay thậm chí là gây chết.

(v). Ngoại độc tố có các hoạt tính được lý chuyên biệt và không gây ra sốt giống như nội độc tố.

Siêu kháng nguyên: siêu kháng nguyên là nhóm độc tố đặc biệt. Là các phân tử hoạt hóa tế bào T một cách không chuyên biệt bằng cách tạo cầu nối đồng thời với thụ thể tế bào T và phân tử phức hợp thích ứng với mô chính nhóm II (MHC II) trên tế bào khác mà không đòi hỏi kháng nguyên. Sự hoạt hóa không chuyên biệt của các tế bào T dẫn đến

phản ứng tương tự như tự miễn dịch làm đe dọa mạng sống do sản sinh ra một lượng lớn interleukin như IL-1 và IL-2. Hơn nữa sự kích thích tế bào T do siêu kháng nguyên cũng có thể làm chết tế bào T bị hoạt hóa, dẫn đến làm mất các dòng tế bào T chuyên biệt và phản ứng miễn dịch của chúng. Độc tố đường ruột staphylococcus (độc tố gây hội chứng sốc do nhiễm độc - TSST) của *S. aureus* và độc tố gây ban đỏ của *S. pyogenes* type A hay type C là những ví dụ về siêu kháng nguyên.

(2). Nội độc tố: thuật ngữ nội độc tố do Pfeiffer đưa ra vào năm 1893 để phân biệt nhóm các chất gây độc được phóng thích sau khi ly giải vi khuẩn từ các chất độc (ngoại độc tố) do vi khuẩn tiết ra.

Bảng 30.8. Cơ chế gây độc qua trung gian nội độc tố.

Đặc điểm lâm sàng	Cơ chế
Gây sốt	Interleukin-1
Gây viêm	Hoạt hóa con đường bổ thể khác (C3a, C5a)
Chứng đông máu rải rác nội mạch (DIC)	Hoạt hóa yếu tố Hageman
Gây sốc (giảm huyết áp)	Bradykinin, nitric oxide
Chứng giảm bạch cầu (Leukopenia), giảm lượng tiểu cầu (thrombocytopenia), giảm tuần hoàn ngoại biên và truyền dịch tới các cơ quan	Thứ cấp đến đông máu rải rác nội mạch (DIC)

Nội độc tố biểu hiện các đặc điểm sau:

- (i). Chúng do các vi khuẩn Gram âm tạo ra.
- (ii). Nội độc tố là các hợp chất lipopolysaccharide (LPS) thuộc màng ngoài của vi khuẩn Gram âm. Không giống như ngoại độc tố, nội độc tố là một phần xen vào của thành tế bào vi khuẩn Gram âm, chúng được phóng thích khi tế bào bị phân giải.
- (iii). Gen mã hoá cho enzyme để sản sinh ra LPS hiện diện trên nhiễm sắc thể vi khuẩn nhưng lại không có trên plasmid hay DNA của bacteriophage là các đối tượng thường mã hoá cho ngoại độc tố.
- (iv). Chúng là những sản phẩm bền nhiệt và được phóng thích từ bề mặt tế bào vi

khuẩn do quá trình làm tan thành tế bào.

(v). Nội độc tố có tính kháng nguyên yếu và không cảm ứng hay có cảm ứng yếu kháng thể bảo vệ. Vì vậy hoạt động của chúng không được các kháng thể bảo vệ trung hoà.

(vi). Chúng có thể không bị biến độc tố.

Hoạt tính sinh học của nội độc tố: vi khuẩn Gram âm sản sinh ra nội độc tố trong suốt quá trình xâm nhiễm. Độc tính của nội tố thì thấp hơn so với ngoại độc tố. Tất cả các nội độc tố thường tạo ra tác động toàn thân tương tự nhau đó là gây sốt và sốc. Lipid A của LPS có hoạt tính nội độc tố (Bảng 30.8). Phần có hoạt tính nội độc tố này liên kết với các thụ thể chuyên biệt như CD14 và TLR4 hiện diện trên các đại thực bào, tế bào B và các tế bào khác. Nội độc tố tạo ra các tác động sinh học trên động vật chủ và có thể gây chết. Hoạt tính sinh học của nội độc tố gồm các đặc điểm sau:

(i). Tác động lên sự phân bào trên các bạch cầu lympho B qua đó làm tăng khả năng kháng lại sự xâm nhiễm của virus và vi khuẩn.

(ii). Sản sinh ra interferon gamma bởi tế bào lympho T qua đó có thể làm tăng cường trạng thái kháng virus, thúc đẩy sự từ chối của các tế bào khối u và hoạt hoá các đại thực bào cũng như các tế bào tiêu diệt tự nhiên.

(iii). Hoạt hoá dòng bổ thể cùng với sự hình thành C3a và C5a.

(iv). Sản sinh và phóng thích các cytokine ở giai đoạn như IL-1, TNF- α (yếu tố gây hoại tử khối u alpha), IL-6 và prostaglandin.

Sốc do nhiễm nội độc tố: nội độc tố ở nồng độ thấp cảm ứng phản ứng bảo vệ như sốt, giãn mạch (vasodilation) và hoạt hoá miễn dịch và phản ứng viêm. Tuy nhiên khi nội độc tố ở nồng độ rất cao như nhìn thấy trong máu bệnh nhân bị nhiễm vi khuẩn Gram âm *sr4* gây hội chứng sốc do nhiễm nội độc tố. Sốc do nhiễm nội độc tố có đặc điểm là sốt, giảm bạch cầu (leukopenia), giảm lượng tiểu cầu (thrombocytopenia), áp lực máu giảm đột ngột, sốc và chết thình lình. Điều này là do hàm lượng nội độc tố cao có thể hoạt hoá con đường khác của bổ thể và gây ra sự giãn mạch và làm rỉ mạch mao quản (capillary leakage), dẫn đến sốt cao, tăng huyết áp và gây sốc. Nó cũng làm hoạt hoá con đường đông máu, dẫn đến xuất hiện chứng đông máu rải rác nội mạch (DIC). Nội độc tố không bị phá huỷ khi hấp bằng hơi (autoclave); vì vậy sự dung hợp của dung dịch vô trùng có chứa nội độc tố

có thể gây bệnh nghiêm trọng.

Phát hiện nội độc tố trong dung dịch y khoa: nội độc tố có mặt khắp nơi trong môi trường. Các dung dịch để người sử dụng như dịch nội mạch được chuẩn bị dưới những điều kiện kiểm soát cẩn thận để đảm bảo sự thanh trùng và loại bỏ nội độc tố. Mẫu đại diện của mỗi mẻ sản xuất được kiểm tra về nội độc tố bằng một trong hai quy trình sau: (i) thử nghiệm sản phẩm thủy phân từ máu sam {(LAL) - amoebocyte ly trích từ tế bào máu sam phản ứng với nội độc tố} hay (ii) thử nghiệm tính gây sốt ở thỏ.

(i). Thử nghiệm sản phẩm thủy phân từ máu sam (LAL): thử nghiệm này phụ thuộc vào khả năng nội độc tố cảm ứng với gelation của dịch thủy phân tế bào amoebocyte từ máu của con sam *Limulus polyphemus*. Chế phẩm này đơn giản, nhanh và nhạy để phát hiện nội độc tố ở hàm lượng 1 ng/mL. Hiện nay chế phẩm này đã được bán trên thị trường ở dạng sản phẩm thương mại.

(ii). Thử nghiệm gây sốt ở thỏ: Thử nghiệm này phụ thuộc vào độ nhạy của thỏ đối với tác động gây sốt của nội độc tố. Trong thử nghiệm này, mẫu dung dịch thử nghiệm được tiêm vào tĩnh mạch tai của thỏ trưởng thành, tiến hành giám sát nhiệt độ trực tràng của thỏ. Giám sát cẩn thận phản ứng nhiệt độ để phản ánh tính nhạy cảm và chỉ thị đáng tin cậy do sự hiện diện của nội độc tố trong dung dịch.

Sự khác nhau giữa ngoại độc tố và nội độc tố được tóm tắt Bảng 30.9.

Bảng 30.9. Sự khác nhau giữa nội độc tố và ngoại độc tố.

Đặc tính	Nội độc tố	Ngoại độc tố
Đặc tính tự nhiên	Lipopolysaccharide	Protein (polypeptide)
Nguồn	Thành tế bào vi khuẩn Gram âm	Thành tế bào vi khuẩn Gram dương và một số vi khuẩn Gram âm
Vị trí gen	Chromosome	Plasmid hay bacteriophage
Đặc tính tiết	Hầu như không được tế bào tiết ra	Được vi khuẩn tiết một cách chủ động
Phóng thích độc	Qua sự phân giải tế bào	Lọc các chủng vi khuẩn

tổ		
Tính bền nhiệt	Bền nhiệt cao, trụ vững ngay cả khi ở 100°C trong 1 giờ	Không bền nhiệt, hầu như bị phá huỷ ở 60°C
Kiểu tác động	Qua trung gian interleukin (IL-1) và yếu tố gây hoại tử khối u	Hầu hết có kiểu tác động tương tự như enzyme
Tác động	Không đặc trưng (sốt, sốc,...)	Có tác động được lý chuyên biệt
Mô ái lực	Không	Ái lực chuyên biệt một số mô
Bệnh	Nhiễm khuẩn vi khuẩn Gram âm, viêm huyết màng não cầu	Độc tố botulism, bạch hầu và hội chứng sốc do nhiễm độc tố staphylococcus
Liều gây chết	Một lượng lớn thì gây chết	Một lượng nhỏ, thậm chí chỉ một vài microgram thì gây chết
Tính kháng nguyên	Có tính kháng nguyên kém	Có tính kháng nguyên cao
Trung hoà bởi kháng thể	Không hiệu quả	Được trung hoà bởi kháng thể chuyên biệt
Vaccine	Không có vaccine hiệu quả	Có sẵn các biến độc tố chuyên biệt

30.4.6. Phát sinh bệnh miễn dịch

Trong một số trường hợp, các triệu chứng không những chỉ do chính vi sinh vật gây ra mà còn là do phản ứng miễn dịch đối với sự hiện diện của vi sinh vật gây bệnh. Ví dụ các phức hợp miễn dịch (immune complex) lắng đọng trong tiểu cầu thận (glomeruli) gây viêm thận - tiểu cầu hậu nhiễm streptococcus.

Các kháng thể được sản sinh ra chống lại protein M của *Streptococcus pyogenes* sẽ phản ứng chéo với khớp, cơ tim và não dẫn đến xuất hiện các biểu hiện của sốt thấp khớp (rheumatic fever). Tương tự như vậy, phản ứng miễn dịch của cơ thể chủ là nguyên nhân quan trọng của các triệu chứng bệnh ở những bệnh nhân bị bệnh giang mai do *Treponema pallidum*, bệnh Lyme do *Borrelia* và các bệnh khác.

30.5. Các triệu chứng bệnh

Bệnh do nhiều vi sinh vật gây bệnh cũng như vi sinh vật gây bệnh cơ hội gây ra các triệu chứng lâm sàng trong các cơ thể chủ là người bị nhiễm. Nhiều triệu chứng bệnh được gây là do phản ứng viêm hay độc tố của vi khuẩn tạo ra.

30.6. Kết thúc bệnh

Sự kết thúc bệnh xâm nhiễm có thể xảy ra là do sự chấm dứt hay tiếp tục bệnh. Điều này phụ thuộc vào phức hợp tương tác của sự miễn dịch từ cơ thể chủ với vi sinh vật gây bệnh và phản ứng với sự điều trị bằng kháng sinh đặc hiệu.

Các giai đoạn của bệnh xâm nhiễm: có bốn giai đoạn riêng biệt của bệnh xâm nhiễm, các giai đoạn như sau:

(1). Giai đoạn ủ bệnh: giai đoạn này biểu thị khoảng thời gian giữa sự xâm nhập của yếu tố gây bệnh và sự tấn công của các triệu chứng lâm sàng của bệnh. Trong suốt giai đoạn này, yếu tố xâm nhiễm sau khi tiếp với mô chọn lọc sẽ tiến hành nhân lên.

(2). Giai đoạn xuất hiện triệu chứng báo trước: là thời gian xuất hiện các triệu chứng không đặc trưng của bệnh.

(3). Giai đoạn bệnh đặc trưng: thời gian này xuất hiện các đặc điểm đặc trưng của bệnh.

(4). Giai đoạn phục hồi: giai đoạn này các triệu chứng được giải quyết và sức khỏe được hồi phục.

Không phải tất cả các trường hợp đều phục hồi trở nên tình trạng không còn vi sinh vật gây bệnh nữa. Một số người sẽ trở nên là người mang vi sinh vật mạn tính và họ sẽ là nguồn lây nhiễm sang người khác. Mặc dù một số trường hợp không phát triển thành bệnh xâm nhiễm, nhưng họ có thể tác động như là một mắc xích trong sự lan truyền bệnh. Điều này được gọi là sự xâm nhiễm cận lâm sàng.