

## Chương 44. *Haemophilus*, *Pasteurella* và *Actinobacillus*

### Mục lục

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Chương 44. <i>Haemophilus</i> , <i>Pasteurella</i> và <i>Actinobacillus</i> ..... | 1  |
| 44.1. Giới thiệu .....                                                            | 3  |
| 44.2. <i>Haemophilus</i> .....                                                    | 3  |
| 44.3. <i>Haemophilus influenzae</i> .....                                         | 4  |
| 44.4. Đặc điểm của vi khuẩn.....                                                  | 4  |
| 44.4.1. Hình thái.....                                                            | 4  |
| 44.4.2. Nuôi cấy .....                                                            | 4  |
| 44.4.3. Phản ứng sinh hoá .....                                                   | 7  |
| 44.4.4. Các đặc tính khác .....                                                   | 7  |
| 44.4.5. Cấu trúc thành tế bào và đặc điểm kháng nguyên.....                       | 7  |
| 44.5. Đặc điểm gây bệnh .....                                                     | 8  |
| 44.5.1. Các yếu tố gây độc .....                                                  | 8  |
| 44.5.2. Phát sinh bệnh do nhiễm trùng <i>H. influenzae</i> .....                  | 9  |
| 44.5.3. Miễn dịch của cơ thể chủ .....                                            | 10 |
| 44.5.4. Hội chứng lâm sàng.....                                                   | 10 |
| 44.6. Dịch tễ học.....                                                            | 12 |
| 44.6.1. Phân bố địa lý.....                                                       | 12 |
| 44.6.2. Môi trường sống.....                                                      | 12 |
| 44.6.3. Nguồn và sự lan truyền .....                                              | 12 |
| 44.6.4. Phân kiểu sinh học .....                                                  | 13 |
| 44.6.5. Phân kiểu phage và phân kiểu khác .....                                   | 13 |
| 44.7. Phát hiện tại phòng thí nghiệm.....                                         | 13 |
| 44.7.1. Mẫu vật.....                                                              | 13 |
| 44.7.2. Soi dưới kính hiển vi .....                                               | 13 |

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| 44.7.3. Nuôi cấy khuẩn.....                         | 14 |
| 44.7.4. Định danh vi khuẩn .....                    | 14 |
| 44.7.5. Phát hiện kháng nguyên .....                | 15 |
| 44.7.6. Phương pháp phân tử .....                   | 15 |
| 44.8. Điều trị .....                                | 17 |
| 44.9. Ngăn chặn và kiểm soát.....                   | 17 |
| 44.9.1. Sử dụng vaccine .....                       | 17 |
| 44.10. Phòng bệnh bằng liệu pháp hoá học .....      | 18 |
| 44.11. Các loài Haemophilus khác .....              | 18 |
| 44.11.1. Haemophilus ducreyi .....                  | 18 |
| 44.11.2. Haemophilus aphrophilus.....               | 19 |
| 44.11.3. Haemophilus parainfluenzae .....           | 19 |
| 44.11.4. Haemophilus aegyptius.....                 | 20 |
| 44.11.5. Haemophilus haemolyticus .....             | 20 |
| 44.12. Pasteurella .....                            | 20 |
| 44.12.1. Pasteurella multocida .....                | 21 |
| 44.13.1. Actinobacillus actinomycetemcomitans ..... | 22 |
| 44.14. Vi khuẩn nhóm HACEK.....                     | 23 |

#### 44.1. Giới thiệu

Vi khuẩn thành viên thuộc các giống *Haemophilus*, *Pasteurella* và *Actinobacillus* gây nhiều bệnh cho người. Các giống vi khuẩn này đòi hỏi môi trường phức tạp để tăng trưởng và phân lập.

**Bảng 44.1. Bệnh ở người do các loài *Haemophilus*.**

| Vi khuẩn                          | Bệnh                                                                                                        |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Haemophilus influenzae</i>     | Viêm màng não, viêm nắp thanh quản, viêm mô tế bào, viêm phổi, viêm tai giữa, viêm phế quản và viêm kết mạc |
| <i>Haemophilus ducreyi</i>        | Loét mềm hay bệnh hạ cam mềm (chancroid)                                                                    |
| <i>Haemophilus aphrophilus</i>    | Viêm màng trong tim bán cấp, áp se não, viêm phổi và viêm xoang                                             |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | Viêm nội mạc tâm, nhiễm trùng cơ hội                                                                        |
| <i>Haemophilus aegyptius</i>      | Viêm kết mạc                                                                                                |
| <i>Haemophilus haemolyticus</i>   | Đôi khi gây nhiễm trùng cơ hội                                                                              |
| <i>H. parahaemolyticus</i>        | Đôi khi gây nhiễm trùng cơ hội                                                                              |
| <i>Haemophilus segnis</i>         | Đôi khi gây nhiễm trùng cơ hội                                                                              |

#### 44.2. *Haemophilus*

Các thành viên thuộc giống *Haemophilus* là những vi khuẩn có kích thước nhỏ, Gram âm, không di động và không sinh bào tử, đôi khi biểu hiện đa hình. Các vi khuẩn này đòi hỏi một hoặc cả hai yếu tố cần thiết cho sự tăng trưởng đó là yếu tố X và V có trong máu. Vì vậy tên của giống vi khuẩn này xuất phát từ tên của một số yếu tố thiết yếu cho sự tăng trưởng của chúng như X và V. Tên *Haemophilus* xuất phát từ *haem* nghĩa là máu và *philus* nghĩa là thích. Vào năm 1883, Robert Koch đã phân lập được *Haemophilus aegyptius* từ người bị bệnh viêm kết mạc ở Ai Cập, loài này là thành viên đầu tiên của giống *Haemophilus*, chúng là những vi khuẩn ký sinh bắt buộc trong niêm mạc người và một số loài động vật. *Haemophilus influenzae* và *Haemophilus ducreyi* là hai loài chính liên quan đến bệnh ở người.

*H. influenzae* gây viêm màng não, viêm phổi, viêm nắp thanh quản, viêm phế quản và viêm tai giữa. *H. ducreyi* là nguyên nhân gây bệnh quan đường tình dục, Loét mềm

hay bệnh hạ cam. *Haemophilus aphrophilus* thường gặp ít hơn nhưng là nguyên nhân quan trọng gây bệnh viêm nội mạc tâm. Các loài *Haemophilus* khác hiếm khi gây bệnh. Chúng là những vi sinh vật chủ yếu gây bệnh cơ hội. Bảng 1 liệt kê và mô tả tóm tắt bệnh ở người do các loài *Haemophilus*.

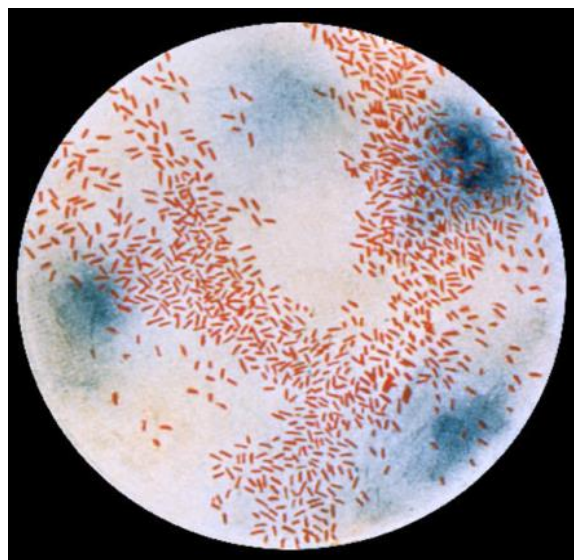
### 44.3. *Haemophilus influenzae*

*H. influenzae* là loài phổ biến nhất liên quan đến bệnh ở người. Khuẩn này là nguyên nhân quan trọng gây bệnh viêm màng não ở trẻ em, gây viêm tuyến hô hấp ở trẻ và người lớn.

### 44.4. Đặc điểm của vi khuẩn

#### 44.4.1. Hình thái

*H. influenzae* là trực khuẩn Gram âm, đa hình và có kích thước nhỏ  $1 \times 0,3 \mu\text{m}$ . Ở các chủng nuôi cấy còn trẻ, khuẩn này thường ở dạng trực cầu khuẩn, ngược lại ở những



chủng nuôi cấy già hơn thường thấy tế bào ở dạng thể sợi dài. *H. influenzae* không di động, không tạo bào tử và không có acid fast. Một số chủng của *H. influenzae* có capsule được cấu tạo từ polysaccharide. Capsule có thể phát hiện được bằng cách nhuộm mực Tàu hoặc bằng phản ứng làm phòng capsule có sử dụng kháng huyết thanh chuyên biệt cho kiểu.

**Hình 44.1. Ảnh nhuộm Gram vi khuẩn *Haemophilus influenzae* (CDC).**

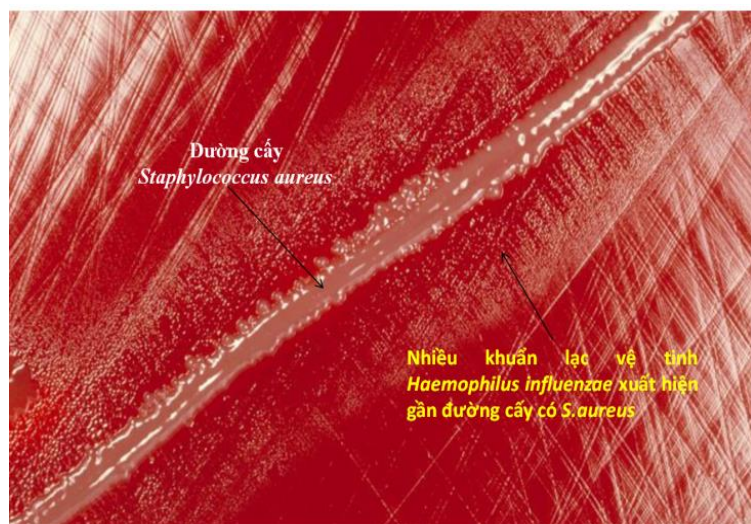
#### 44.4.2. Nuôi cấy

*H. influenzae* là vi khuẩn có nhu cầu dinh dưỡng khó tính. Là vi khuẩn kỵ khí tùy nghi nhưng tăng trưởng tốt hơn trong điều kiện kỵ khí. Khoảng nhiệt độ tối thích để chúng tăng trưởng là từ  $35 - 37^{\circ}\text{C}$ . Khuẩn này không tăng trưởng khi nhiệt độ dưới  $22^{\circ}\text{C}$ . Khi có mặt của 5 - 10%  $\text{CO}_2$  sự tăng trưởng của vi khuẩn sẽ được tăng cường.

**(1). Yếu tố cần thiết cho sự tăng trưởng:** *H. influenzae* đòi hỏi hai yếu tố tăng trưởng hồng cầu đó là yếu tố X và V. Các yếu tố này được phóng thích sau khi phân giải

tế bào máu, do đó cho phép *H. influenzae* sự tăng trưởng trên môi trường thạch chocolate. *H. influenzae* không thể tăng trưởng trên môi trường thạch dinh dưỡng vì môi trường này thiếu các yếu tố cần thiết cho sự tăng trưởng như đã đề cập.

(a). **Yếu tố X:** là yếu tố bền nhiệt có trong máu, đó là protoporphyrin IX, hemin, hoặc porphyrin khác có chứa sắt. Yếu tố X cần thiết để tổng hợp các enzyme chứa sắt của



vi khuẩn như catalase, cytochrome oxidase và peroxidase.

**Hình 44.2. Thử nghiệm *Haemophilus influenzae* tạo vệ tinh xung quanh *Staphylococcus aureus* trên môi trường thạch máu (CDC).**

(b). **Yếu tố V:** là yếu tố không bền nhiệt có trong tế bào máu đỏ và những tế bào khác từ động vật và thực vật. Yếu tố này bị phá hủy ở 120°C trong 30 phút. Yếu tố V này cũng được *Staphylococcus aureus* và một số nấm sợi sinh tổng hợp ra. Trước đây yếu tố này được cho là vitamin nên được đặt tên là yếu tố V. Ngày nay yếu tố V đã được xác định được chính là NAD hoặc NADP coenzyme I. Yếu tố V xuất hiện như là chất nhận hydrogen trong quá trình oxi hóa - khử ở tế bào vi khuẩn đang sao chép. *H. influenzae* tạo ra một lượng lớn khuẩn lạc trên môi trường thạch máu hoặc môi trường thạch chocolate theo các phương pháp sau:

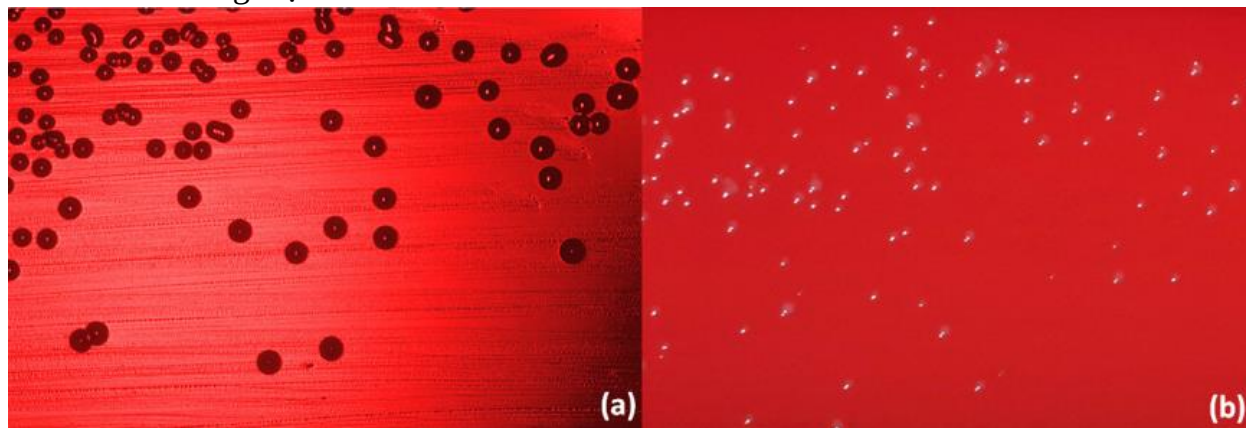
(i). *Môi trường thạch chocolate:* bằng cách đun nóng môi trường thạch máu ở 80 - 90°C sẽ làm cho yếu tố V từ hồng cầu phóng thích ra, sau đó dùng môi trường thạch da94 đun nóng này để pha chế môi trường thạch chocolate. Yếu tố V được phóng thích từ hồng cầu sẽ bổ sung cho vi khuẩn tăng trưởng.

(ii). Bằng cách sử dụng *Staphylococcus aureus* làm nguồn cung cấp yếu tố V: yếu tố V được staphylococcus sinh ra; vì vậy sự tăng trưởng của *H. influenzae* trên môi trường thạch máu được thúc đẩy nhờ *S. aureus* cung cấp nguồn yếu tố V. Môi trường



thạch máu có trải một đường *S. aureus* thường được sử dụng để nuôi cấy và xác định *H. influenzae*. Trong quy trình này, chủng phân lập nghi ngờ *H. influenzae* được cấy trải trên đĩa thạch máu, sau đó cấy trải một đường *S. aureus* và ủ ở 37°C trong 18 - 24 giờ. Sau khi ủ nhiều khuẩn lạc của *H. influenzae* sẽ phát triển gần *S. aureus* hơn các nơi khác. Hiện tượng này được gọi là sự vệ tinh. Điều này chứng minh rằng xung quanh khuẩn lạc của staphylococcus hàm lượng yếu tố V nhiều hơn so với các nơi khác cách xa khuẩn lạc.

Môi trường thạch Fildes hay Levinthal là những môi trường trong suốt được sử dụng để phân lập ban đầu và nuôi cấy *H. influenzae*. Các môi trường này được chuẩn bị bằng cách đun sôi và lọc hỗn hợp máu và dịch dinh dưỡng để trở thành môi trường thạch Levinthal hoặc bằng cách thêm dịch tiêu hóa máu vào môi trường thạch dinh dưỡng để thành môi trường thạch Fildes.



**Hình 44.3. Hình dạng khuẩn lạc *Haemophilus* trên môi trường thạch máu (a). *H. aphrophilus*, (b). *H. influenzae* (CDC).**

Các chủng *H. influenzae* có sẽ hình thành khuẩn lạc lớn hơn, kích thước 1 - 3 mm, lồi và nhảy trên các môi trường có chứa máu như thạch chocolate, thạch Fildes hay thạch Levinthal hoặc môi trường thạch máu có bổ sung yếu tố V (thạch máu biểu hiện sự vệ tinh). Các chủng có capsule của *H. influenzae* hình thành khuẩn lạc mờ đục cùng với đó là sự phát tán ngũ sắc (iridescence) dễ thấy trên môi trường thạch Levinthal. Môi trường thạch Fildes là môi trường tốt nhất để phân lập *H. influenzae*. Ngược lại trên các môi trường này, các chủng không có capsule sẽ hình thành khuẩn lạc lồi thấp, nhẵn, có kích thước nhỏ hơn và trong.

Môi trường thạch chocolate chứa penicillin và bacitracin thường được sử dụng làm môi trường chọn lọc để phân lập *H. influenzae* từ mẫu thử, có các vi khuẩn khác. Sự tăng trưởng của *H. influenzae* trên môi trường thạch máu thông thường thì yếu ớt và chúng chỉ hình thành những khuẩn lạc nhỏ bởi vì yếu tố V không được phóng thích và còn nằm bên trong tế bào máu đỏ. *H. influenzae* không có khả năng tiêu huyết trên môi trường thạch máu.

Khuẩn lạc *H. influenzae* biểu hiện sự biến đổi từ nhẵn (S) sang ráp (R) do liên quan đến mất kháng nguyên capsule và kết quả là làm mất tính độc của vi khuẩn. Đặc điểm di truyền của capsule và khả năng kháng kháng sinh của vi khuẩn có thể được biến đổi. Chủng *H. influenzae* không có capsule có thể trở thành có capsule nhờ chuyển vật liệu di truyền mã hoá cho capsule.

#### 44.4.3. Phản ứng sinh hoá

*H. influenzae* biểu hiện các phản ứng sinh hoá sau: (a). Khuẩn này có catalase và oxidase dương. (b). Nó lên men glucose và galactose nhưng không lên men lactose, sucrose và mannitol và (c). *H. influenzae* khử nitrate thành nitrite.

#### 44.4.4. Các đặc tính khác

*H. influenzae* là trực khuẩn mảnh mảnh. Khuẩn này sẽ bị nhiệt ẩm tiêu diệt trong 30 phút ở 55°C. Khuẩn này sẽ chết trong một vài ngày ở 4°C cũng như trên các đĩa nuôi cấy và sống sót không quá hai ngày trong các chất tiết bệnh phẩm nếu bị khô. *H. influenzae* nhạy cảm với các chất khử trùng thường được sử dụng và cũng nhạy cảm với sự làm khô. Các chủng này rất khó để lưu giữ do chúng có khả năng tự phân giải. Chủng nuôi cấy có thể được bảo quản bằng cách cấy chuyển thường xuyên trên môi trường thạch chocolate. Đông khô là phương pháp tốt để bảo quản lâu dài chủng *H. influenzae*.

#### 44.4.5. Cấu trúc thành tế bào và đặc điểm kháng nguyên

Thành tế bào của *H. influenzae* thì điển hình giống như các trực khuẩn Gram âm khác; lipopolysaccharide cùng với hoạt tính nội độc tố là đặc điểm của thành tế bào. Các protein đặc trưng chi loài và protein đặc trưng cho chủng nằm ở màng ngoài vi khuẩn. *H. influenzae* có ba kháng nguyên bề mặt, đó là:

(a). Kháng nguyên capsule polysaccharide,

(b). Protein màng ngoài (OMP) và

(c). Lipooligosaccharide.

**(a). Kháng nguyên capsule polysaccharide:** kháng nguyên capsule polysaccharide là yếu tố quyết định độc tính chính của *H. influenzae* có capsule. Kháng nguyên này hiện diện trong chủng hình thành capsule, các chủng này tạo capsule polysaccharide. Kháng nguyên này không được tìm thấy ở các chủng *H. influenzae* không hình thành capsule. Kháng nguyên polysaccharide có tính chuyên biệt và được chia thành sáu nhóm huyết thanh (serotype) có tính kháng nguyên. Sáu serotype có tính kháng nguyên được đặt tên là a, b, c, d, e và f. Type b của capsule polysaccharide là một kháng nguyên bảo vệ cơ thể chủ, type này chứa polyribosyl ribitol phosphate (PRP), nên được sử dụng trong nhiều PRP vaccine và vaccine kết hợp PRP–protein. Các protein này cảm ứng các kháng thể IgG, IgM và IgA để biểu hiện chức năng diệt khuẩn, opsonin và bảo vệ. Serotype b của *H. influenzae* chiếm đến trên 95% tất cả các bệnh xâm nhiễm do *Haemophilus* trước khi có sử dụng vaccine *H. influenzae* type b (Hib). Sau khi đưa vaccine Hib vào tiêm chủng, hầu hết bệnh do serotype này gây ra ở người giảm đáng kể. Sau khi sử dụng vaccine, *H. influenzae* không có capsule (không phân kiểu được) là những đối tượng gây bệnh do *H. influenzae* gây ra.

**(b). Protein màng ngoài:** kháng nguyên OMP biểu hiện sự biến đổi đáng xem xét. Kháng nguyên OMP của Hib được phân thành 13 kiểu phụ (subtype).

**(c). Lipooligosaccharide** lipooligosaccharide là một phức hợp có tính kháng nguyên.

#### 44.5. Đặc điểm gây bệnh

*Haemophilus* là vi khuẩn bắt buộc sống trong màng nhầy người và một số loài động vật. Các chủng tạo capsule như type b thường liên quan đến bệnh xâm nhiễm như viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng máu, viêm tế bào, viêm khớp nhiễm trùng (septic arthritis), ... . Các chủng không tạo capsule chủ yếu gây nhiễm trùng ở bề mặt niêm mạc gồm viêm tai giữa, viêm kết mạc, viêm cuống phổi và viêm xoang.

##### 44.5.1. Các yếu tố gây độc

*H. influenzae* có những yếu tố gây độc được trình bày tại Bảng 44.2, gồm:



**(a). Capsule dạng polysaccharide:** Capsule polysaccharide là yếu tố gây độc chính của Hib. Capsule polysaccharide này gồm thành phần ribose, ribitol và phosphate được gọi là PRP, là yếu tố có tính kháng thực bào. Capsule này kháng lại sự thực bào của bạch cầu đối với vi khuẩn. Khi capsule bị mất thì độc lực của vi khuẩn cũng mất đi. Kháng thể chống lại capsule này được bảo vệ. Nó thúc đẩy sự thực bào vi khuẩn và hoạt tính tiêu diệt vi khuẩn qua trung gian bổ thể. Những kháng thể này được tạo ra trong quá trình xâm nhiễm tự nhiên hoặc khi được tiêm vaccine PRP tinh sạch hoặc sự vận chuyển thụ động kháng thể từ mẹ sang con. Nguy cơ viêm màng não và viêm nắp thanh quản (epiglottitis) thì cao hơn ở những bệnh nhân không có kháng thể chống lại PRP hay ở những bệnh nhân có hàm lượng bổ thể thấp.

**Bảng 44.2. Các yếu tố gây độc của *Haemophilus influenzae*.**

| <b>Yếu tố độc</b>             | <b>Chức năng sinh học</b>                                                                                                                   |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Capsule polysaccharide</b> | Polyribosyl ribitol phosphate (PRP) của capsule có tính kháng thực bào. PRP kháng lại sự thực bào vi khuẩn do bạch cầu leukocyte thực hiện. |
| <b>Lipopolysaccharide</b>     | Gây viêm não mô cầu                                                                                                                         |
| <b>IgA1 protease</b>          | Làm bể gãy IgA, tạo thuận lợi cho <i>Haemophilus influenzae</i> tập kết trên bề mặt niêm mạc.                                               |
| <b>Sợi tơ</b>                 | Hỗ trợ <i>Haemophilus influenzae</i> bám dính lên tế bào biểu mô.                                                                           |

**(b). Lipid A lipopolysaccharide:** yếu tố này được cho là tạo viêm não mô cầu (meningococcal inflammation) ở người dựa trên kết quả chứng minh ở động vật.

**(c). IgA1 protease:** cả *H. influenzae* có capsule và *H. influenzae* không có capsule đều sản sinh ra IgA1 protease, enzyme này cắt chuyên biệt chuỗi nặng IgA1. Bể gãy tính immunoglobulin IgA tạo thuận lợi cho *H. influenzae* tập kết lên bề mặt niêm mạc.

**(d). Sợi tơ:** giúp bám dính *H. influenzae* lên tế bào biểu mô.

#### **44.5.2. Phát sinh bệnh do nhiễm trùng *H. influenzae***

*H. influenzae* xâm nhập vào cơ thể người qua đường hô hấp. Sự bám dính của vi khuẩn bằng sợi tơ và không qua sợi tơ giúp vi khuẩn *H. influenzae* tập kết trong miệng hầu (oropharynx) hay mũi hầu (nasopharynx). Lipid A lipopolysaccharide làm suy yếu

chức năng của lông mao (ciliary), làm tổn thương niêm mạc hô hấp. Một lượng lớn vi khuẩn hay cùng với đó là sự xâm nhiễm của virus có thể làm cho khả năng tăng cường sự xâm nhiễm của vi khuẩn xâm lấn vào niêm mạc và xâm nhập vào máu.

Khi có mặt của kháng thể, các thành phần của bổ thể và thực bào sẽ giúp làm sạch vi khuẩn huyết (bacteremia). Khi không có mặt của kháng thể kháng PRP sẽ góp phần làm cho vi khuẩn nhân lên. Hậu quả là một lượng lớn vi khuẩn có trong máu làm phát tán vi khuẩn vào các vị trí khác nhau gồm, màng não, mô dưới da, khớp nối và thậm chí là màng phổi (pleura) và màng ngoài tim (pericardium).

Vi khuẩn huyết (bacteremia) thường đến trước khi viêm màng não Hib và các bệnh khác do Hib xâm lấn gây ra. Mở rộng trực tiếp sự xâm nhiễm sang xoang và tai thì hiếm khi xảy ra. Mức độ và thời gian của vi khuẩn huyết là những yếu tố quyết định chủ yếu về sự xâm lấn hệ thần kinh trung ương (CNS), điều này xảy ra thông qua dây rốn đám màng trạch (choroid plexus). Viêm màng não xuất hiện là kết quả của viêm, phù và gia tăng áp lực dịch não tủy (CSF). Xâm lấn nhu mô não (brain parenchyma) thì hiếm khi xảy ra.

Các chủng influenza không tạo capsule tập kết trên 80% vào cá thể, gây nhiễm trùng bằng cách mở rộng trực tiếp từ vị trí mà chúng kết cụm. Vi khuẩn lan ra xoang gây viêm xoang, đến vòi nhĩ (Eustachian tube) gây viêm tai giữa và xuống tuyến hô hấp gây viêm cuống phổi và viêm phổi.

#### **44.5.3. Miễn dịch của cơ thể chủ**

Kháng thể trực tiếp chống lại thành phần PRP của capsule có vai trò cơ bản trong sự miễn dịch. Trẻ mới sinh có nguy cơ nhiễm thấp vì được truyền thụ động kháng thể từ mẹ. Đến 5 tuổi hầu hết các trẻ đều có kháng thể tự nhiên.

#### **44.5.4. Hội chứng lâm sàng**

Hội chứng lâm sàng do *H. influenzae* gây ra có thể được phân loại thành hai nhóm sau:

- (a). Xâm nhiễm do *H. influenzae* tạo capsule gây ra và
  - (b). Xâm nhiễm do *H. influenzae* không có capsule gây ra
- (a). Xâm nhiễm do *H. influenzae* tạo capsule gây ra**

**(i). Viêm màng não:** là biểu hiện nghiêm trọng nhất của bệnh nhiễm trùng Hib. Bệnh xuất hiện chủ yếu ở trẻ từ 2 tháng đến 2 năm tuổi. Tình trạng thay nhận biết hoặc bị bất tỉnh ngắn và sốt là những triệu chứng phổ biến nhất. Đau đầu và ngất đi thường thấy ở trẻ lớn tuổi hơn. Tỷ lệ chết trên 90% nếu trẻ không được điều trị. Viêm màng não Hib hiếm khi xảy ra ở người lớn.

**(ii). Viêm thanh thiệt:** viêm nắp thanh quản (epiglottitis) là bệnh phổ biến thứ hai do *H. influenzae* gây ra và bệnh này đe dọa mạng sống. Bệnh thường xảy ra ở trẻ 3 - 18 tháng tuổi. Bệnh gây ra các triệu chứng đặc trưng như viêm tế bào và gây phù làm tắc nghẽn thanh quản (obstructive laryngeal edema).

**(iii). Viêm tế bào:** *H. influenzae* gây viêm tế bào thường thấy ở trẻ. Vùng miệng và vùng quanh hốc mắt thường có liên quan đến bệnh. Sốt, hoá cứng (induration) và vùng nhạy cảm (đau) nhất là ở đầu và cổ, trong vùng miệng là đặc trưng của bệnh này.

**(iv). Thấp khớp nhiễm khuẩn:** thấp khớp nhiễm khuẩn (septic arthritis) ở trẻ thường xảy ra ở khớp nối lớn như đầu gối, cổ chân, khớp háng hay khuỷu tay. Ở người lớn có thể là đơn khớp (monoarticular) hoặc đa khớp (polyarticular).

**(v). Viêm phổi:** viêm phổi thường xảy ra ở trẻ sơ sinh và triệu chứng thường không thể phân biệt được so với viêm phổi do vi khuẩn khác.

**(vi). Tổn thương mưng mủ:** Hib có thể gây tổn thương mưng mủ như viêm nắp thanh quản, màng ngoài tim và viêm khớp nhiễm khuẩn. Viêm nội nhãn (endophthalmitis), viêm hạch cổ (cervical adenitis), viêm tuỷ xương (osteomyelitis) và viêm nội mạc tâm/màng trong tim là những triệu chứng do Hib xâm nhiễm gây ra nhưng ít phổ biến hơn.

#### **(b). Bệnh do các chủng không hình thành capsule**

*Influenzae* không hình thành capsule là vi khuẩn gây bệnh cơ hội gây nhiễm trùng tuyến hô hấp trên và dưới. Các chủng này gây viêm tai giữa, viêm cuống phổi, viêm phổi và viêm kết mạc. *H. influenzae* không hình thành capsule cùng với *Streptococcus pneumoniae* là đối tượng phổ biến gây bệnh viêm tai giữa. *H. influenzae* không có capsule là nguyên nhân chính gây viêm kết mạc ở trẻ lớn hơn, kể đến là *S. pneumoniae*. Đây là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh viêm phổi ở người lớn xảy ra do vi khuẩn

mắc phải từ cộng đồng.

*H. influenzae* không phân kiểu được (không tạo capsule) hiếm khi gây bệnh do xâm lấn. Bệnh xâm lấn do các chủng này gây ra liên quan đến ác tính, rượu, tuổi già, bệnh tim bẩm sinh và những dấu hiệu về hệ thần kinh trung ương. Bệnh nhiễm trùng do *H. influenzae* không phân kiểu được cùng với bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD) và HIV làm cho bệnh COPD trở nên trầm trọng hơn.

#### **44.6. Dịch tễ học**

##### **44.6.1. Phân bố địa lý**

Trước khi có vaccine Hib, Hib là nguyên nhân hàng đầu của bệnh xâm nhiễm ở trẻ trên toàn thế giới. Sau khi có Hib, tần suất bệnh do Hib đã giảm đáng kể ngay cả các quốc gia đang phát triển. Tần suất bệnh Hib đã giảm xuống chỉ còn 2 - 3 ca/100.000 trẻ dưới 5 tuổi. Vì vậy, vấn đề chính hiện nay của bệnh Hib xảy ở (a) trẻ không có miễn dịch do tiêm chủng vaccine không đầy đủ hoặc là do phản ứng kháng thể với vaccine xảy ra kém và (b) ở người già.

Ở các nước phát triển ví tiến hành chương trình tiêm chủng Hib thành công, nên bệnh xảy ra là do các serotype khác của vi khuẩn tạo capsule và các chủng không phân kiểu được của *H. influenzae* gây ra ngày càng tăng.

##### **44.6.2. Môi trường sống**

*H. influenzae* là vi khuẩn gây bệnh gắn chặt với người. Con người là ký chủ là vật chủ tự nhiên. Các chủng không có capsule thường hội sinh trong niêm mạc mũi hầu và miệng hầu. Chúng tập kết tại vị trí này ở tất cả trẻ em trong những tháng đầu đời. Ngược lại *H. influenzae* serotype b hiếm khi được phát hiện ở tuyến hô hấp trên hoặc nếu có tìm thấy thì cũng chiếm một tỷ lệ rất thấp chỉ 1 - 5%.

##### **44.6.3. Nguồn và sự lan truyền**

Người bị nhiễm là nguồn quan trọng của bệnh truyền nhiễm. Dịch tiết từ niêm mạc mũi hầu bị nhiễm lây nhiễm là nguồn phổ biến nhất. Sự lan truyền qua đường hô hấp do hít vào các giọt nhỏ hoặc qua tiếp xúc trực tiếp. Khi mẹ bị nhiễm khuẩn sẽ lây sang con qua tuyến sinh dục. Kiểu sinh học 4 của *H. influenzae* không phân kiểu được có thể tập kết ở tuyến sinh dục và là nguyên nhân chính của bệnh xâm lấn ở trẻ sơ sinh

#### 44.6.4. Phân kiểu sinh học

*H. influenzae* được phân chia sâu hơn thành tám kiểu sinh học (biotype) dựa trên ba phản ứng sinh hoá sau: (a) tạo indole, (b) hoạt tính urease và (c) hoạt tính khử carboxyle của ornithine do enzyme ornithine decarboxylase. Hầu hết các chủng phân lập từ lâm sàng thuộc các kiểu sinh học I - III. Type b *H. influenzae* thuộc biotype I.

#### 44.6.5. Phân kiểu phage và phân kiểu khác

*H. influenzae* được phân thành 4 kiểu phage. Các kiểu này gồm HP1, HP3, S2 và N3. Hơn nữa, Hib sản sinh ra bacteriocin, chất này được biết như là “hemocin.” Bacteriocin này có hoạt tính chống lại các serotype khác thuộc các chủng tạo capsule, các loài *Haemophilus* và chống lại *Escherichia coli*.

### 44.7. Phát hiện tại phòng thí nghiệm

#### 44.7.1. Mẫu vật

CSF và máu là mẫu lựa chọn để phát hiện bệnh viêm màng não. Thu thập từ 1 - 2 ml dịch não tủy từ bệnh nhân được sử dụng cho nhiều phép thử. Ở chứng viêm màng não, dịch não tủy có biểu hiện chứng tăng lympho bào (pleocytosis), trung bình có 4000 - 5000 WBC/mL, cùng với đó là bạch cầu trung tính (neutrophil) chiếm ưu thế. Nó cho thấy mức glucose CSF giảm và protein CSF tăng.

Máu thường được sử dụng làm mẫu để nuôi cấy khuẩn nhằm chẩn đoán chứng viêm tế bào, viêm nắp thanh quản, thấp khớp hay viêm phổi do Hib. Phết họng, mủ xanh và dịch lấy từ khớp nối, tai giữa và xoang là những mẫu cần thu thập tùy thuộc vào tổn thương do *H. influenzae* gây ra.

Tất cả mẫu thu thập cần phải được thực hiện trong điều kiện vô trùng nghiêm ngặt và được chứa trong các vật chứa vô trùng. Do *H. influenzae* rất nhạy cảm với nhiệt độ thấp nên các mẫu bệnh phẩm không được bảo quản ở nhiệt độ lạnh. Mẫu phải được giữ ở 37°C trước khi chuyển đến phòng thí nghiệm. Mẫu cần phải được chuyển nhanh về phòng thí nghiệm để thuận lợi hơn trong việc phân lập và xác định vi khuẩn gây bệnh.

#### 44.7.2. Soi dưới kính hiển vi

Nhuộm Gram dịch não tủy cho thấy vi khuẩn dạng cầu trực khuẩn (coccobacillus), có kích thước nhỏ, Gram âm. Kết quả có hơn 80% dịch não tủy từ các ca viêm màng não

không được điều trị phát hiện có khuẩn. Nhuộm Gram cũng là phương pháp phát hiện nhanh để chứng minh có *H. influenzae* gây bệnh ở tuyến hô hấp dưới và viêm khớp.

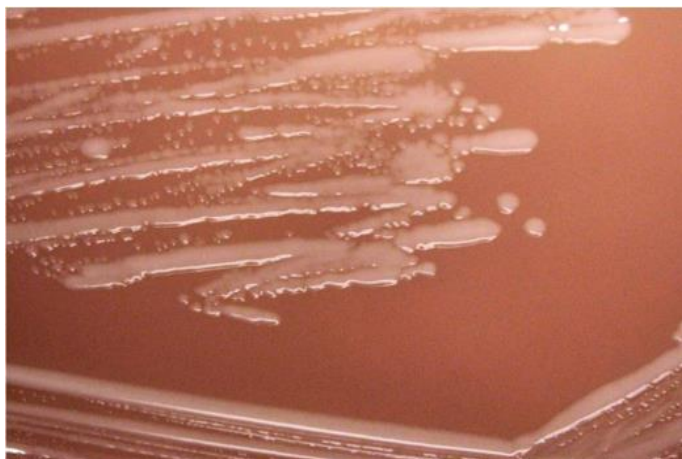
#### 44.7.3. Nuôi cấy khuẩn

Phát hiện *H. influenzae* trong máu, CSF hay các dịch khác từ cơ thể bằng cách nuôi cấy khẳng định để chẩn đoán bệnh do *H. influenzae*. Nuôi cấy CSF được sử dụng trong các trường hợp viêm màng não. Trên môi trường thạch chocolate hay thạch Levinthal sau 24 giờ ủ, khuẩn lạc *H. influenzae* có đường kính từ 1 - 2 mm, nhẵn và mờ đục. *H. influenzae* trên môi trường thạch máu cũng phát hiện có khuẩn lạc vệ tinh như đã mô tả ở Hình 44.2. Mẫu máu được sử dụng để phân lập vi khuẩn trong trường hợp bị bệnh viêm nắp thanh quản và viêm phổi; có đến 70 - 80% người bị viêm nắp thanh quản phát hiện có vi khuẩn trong máu.

#### 44.7.4. Định danh vi khuẩn

Khuẩn lạc đặc trưng của vi khuẩn được xác định dựa trên các đặc điểm sau:

(1). Hình dạng khuẩn lạc điển hình sau 24 giờ ủ trên môi trường thạch chocolate



có kích thước từ 1 - 2 mm, nhẵn và mờ đục.

(2). Chứng minh nhu cầu yếu tố X và V qua hiện tượng vệ sinh (Hình 44.2).

**Hình 44.4. Vi khuẩn *H. influenzae* trên môi trường thạch chocolate sau 24 giờ ủ ở 37°C (CDC).**

(3). Khuẩn *Haemophilus influenzae* có các đặc điểm sinh hoá chuyên biệt như sau:

- (a). Là cầu trực khuẩn Gram âm, có kích thước nhỏ, biểu hiện sự đa hình.
- (b). Biểu hiện hiện tượng vệ sinh trên môi trường thạch chocolate.
- (c). Lên men glucose và galactose nhưng không lên men được lactose, sucrose và mannitol.
- (d). Có phản ứng catalase và oxidase dương.
- (e). Phân kiểu huyết thanh (serotyping) *H. influenzae* hình thành capsule được tiến



hành bằng nhiều phương pháp gồm phản ứng Quellung (phồng lên thấy rõ capsule), đồng ngưng kết (coagglutination) hoặc sử dụng phương pháp miễn dịch dựa trên enzyme liên kết (ELISA) và mẫu dò DNA.

Phân kiểu huyết thanh *H. influenzae* hình thành capsule được tiến hành bằng nhiều phương pháp gồm phản ứng ngưng kết, phản ứng phồng (Quellung), đồng ngưng kết, phương pháp ELISA và sử dụng mẫu dò DNA.

Phản ứng Quellung được tiến hành bằng cách sử dụng kháng huyết thanh được điều chế để chống lại polysaccharide chuyên biệt cho kiểu (type). Các chủng mới phân lập từ bệnh nhân bị nhiễm hoặc các chủng ban đầu có thể được phân kiểu bằng phương pháp này.

#### **44.7.5. Phát hiện kháng nguyên**

Ngưng kết latex (LAT), đồng ngưng kết (Co-A), điện di miễn dịch đối dòng (CIEP) và ELISA là các thử nghiệm có thể được sử dụng để phát hiện kháng nguyên polysaccharide type b trong các dịch cơ thể.

Việc phát hiện kháng nguyên PRP capsule thuộc *H. influenzae* trong dịch não tủy và nước tiểu là phương pháp nhạy và nhanh để chẩn đoán bệnh Hib. Các kháng nguyên này có thể được phát hiện bằng CIEP, LAT, Co-A và ELISA. Điểm bất tiện của thử nghiệm phát hiện kháng nguyên đó là phương pháp này chỉ có thể phát hiện bệnh Hib nhưng không thể phát hiện các serotype capsule khác và các chủng không tạo capsule của *H. influenzae*, do tất cả các chủng không có capsule nên không có kháng nguyên polysaccharide.

#### **44.7.6. Phương pháp phân tử**

PCR, Real-time PCR và mẫu dò DNA hiện được sử dụng để phát hiện phân kiểu (typing) *H. influenzae* tạo capsule. Mẫu dò lai với đoạn DNA của nhiễm sắc thể mã hoá cho kháng nguyên capsule. Tuy nhiên các chủng không tạo capsule có thể không được phân kiểu nên được gọi là các chủng không phân kiểu (nontypable strain).

**Bảng 44.3. Môi và mẫu dò dùng để phát hiện *H. influenzae*.**

| Mục tiêu   | Môi/mẫu dò | Trình tự môi cho Real-time PCR và mẫu dò (5'-3'). |
|------------|------------|---------------------------------------------------|
| <i>hpd</i> | hpdF822    | GGTTAAATATGCCGATGGTGTG                            |
|            | hpdR952    | TGCATCTTTACGCACGGTGTA                             |
|            | Pb896i     | TTGTGTACACTCCGT"TT"GGTAAAAGAACTTGCAC              |

**Bảng 44.4. Môi và mẫu dò dùng để phát hiện các serotype của *H. influenzae*.**

| Mục tiêu    | Tên môi/mẫu dò | Trình tự nucleotide môi Real-time PCR và mẫu dò (5' - 3') |
|-------------|----------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Hi a</b> | F261           | GGT CTG CGG TGT CCT GTG T                                 |
| <i>acsB</i> | R427           | CCG GTC ATC TTT TAT GCT CCA A                             |
|             | Pb375i         | TAA TTT TCT TGC "T"CA ATA CCG CCT TCC CA                  |
| <b>Hi b</b> | F192           | TGA TGC ATT GAA AGA AGG TGT AAT TT                        |
| <i>bcsB</i> | R359           | CCT GCG GTA ATA ACA TGA TCA TAA A                         |
|             | Pb244i         | TGT CGT GCA G"TT"A GCA AAC CGT AAC CTT ACT C              |
| <b>Hi c</b> | F7667          | CAT TGG TGA TGG TTC AGT TAT TGG                           |
| <i>ccsD</i> | R7784          | TAC AGC ATT CAG CAA TAA TGG G                             |
|             | Pb7726i        | ATT GCA "T"CG CCG CAG GAG TTC CCG                         |
| <b>Hi d</b> | F2211          | CCT AAA ATA CGG ACC TAG TGC AC                            |
| <i>dcsE</i> | R2255          | CCG ATG AGA CCA AGT ATG GTT A                             |
|             | Pb2221i        | AAC GAG C"TT"A GAG CTG GTG CTG AA                         |
| <b>Hi e</b> | F1523          | ACT AAA ATA TGG CCC AAA CCC AC                            |
| <i>ecsH</i> | R1589          | CCG ATG AGC CCA AGT ATG ATG A                             |
|             | Pb1555i        | AAC GAG CAA AAG CCG G"TT"G CGG AT                         |
| <b>Hi f</b> | F7164          | CCC TGA AAA GCG TTG ACT TTG                               |
| <i>bexD</i> | R7313          | CCA ACT TCA GGA CCA AGT CAT TC                            |
|             | Pb7242i        | TGC TGC TAA C"TT"C AGA TGC ATC AGC TCC TT                 |

#### 44.8. Điều trị

Sử dụng kháng sinh là biện pháp chính để điều trị bệnh do *H. influenzae* gây ra. *H. influenzae* nhạy cảm với sulfonamide, chloramphenicol, ciprofloxacin, ampicillin, cefotaxime và ceftazidime. Cefotaxime và ceftriaxone là những kháng sinh lựa chọn đầu tiên để điều trị chứng viêm màng não Hib. Đối với bệnh nhân viêm màng não chưa bị biến chứng khi sử dụng các kháng sinh này đưa vào cơ thể bệnh nhân ngoài đường miệng sẽ hiệu quả trong vòng 7 - 14 ngày. Penicillin thì hiệu quả để quản lý các bệnh nhiễm trùng niêm mạc do các chủng *H. influenzae* không tạo capsule gây ra. Tuy nhiên có đến 25 - 50% các chủng phân lập sản sinh enzyme beta-lactamase vì vậy vi khuẩn này kháng được nhóm kháng sinh Beta-lactam. Kháng sinh chống được *H. influenzae* gồm trimethoprim - sulfamethoxazole, cefuroxime axetil, cefixime, clarithromycin, azithromycin và ciprofloxacin. Các kháng sinh này sử dụng trong 10 ngày đối với bệnh viêm tai giữa và ít nhất 14 ngày cho chứng viêm xoang.

#### 44.9. Ngăn chặn và kiểm soát

##### 44.9.1. Sử dụng vaccine

Hiện nay vaccine liên hợp Hib là sản phẩm mang lại hiệu quả cao thường được sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Vaccine này làm giảm đáng kể mức độ phổ biến của bệnh do Hib xâm nhiễm gây ra. Vaccine moi ra phản ứng kháng thể bảo vệ ngăn ngừa bệnh Hib nhờ đó làm giảm sự tập kết của Hib ở hầu. Tuy nhiên vaccine liên hợp Hib này không hiệu để chống lại các bệnh do *H. influenzae* không phân kiểu (không hình thành capsule) gây ra.

Ban đầu vaccine Hib là một vaccine dạng polysaccharide không liên hợp, vaccine này gồm thành phần PRP của polysaccharide tinh sạch. Tuy nhiên vaccine không hiệu quả vì nó cảm ứng phản ứng miễn dịch kém, không bảo vệ được trẻ một cách đầy đủ và không tạo ra kháng thể bảo vệ cho trẻ sơ sinh. Chính vì điều này đã dẫn đến phát triển vaccine liên hợp Hib, gồm PRP liên kết cộng hoá với protein.

Hiện nay vaccine Hib gồm ba loại sẵn có trên thị trường. Các vaccine này khác nhau ở chỗ (a) sử dụng protein mang, (b) kích thước phân tử saccharide và (c) phương pháp kết hợp protein với saccharide. Các vaccine này gồm: (i) HbOC: độc tố bạch hầu

đột biến được sử dụng như làm protein mang, (ii) PRP-T: biến độc tố uống vàng được sử dụng làm protein mang, (iii) PRP-OMP: protein chính thuộc màng ngoài vi khuẩn *Neisseria meningitidis* serogroup B được sử dụng làm protein mang.

HbOC hay PRP-T được tiêm theo chế độ ba liều (three-dose regimen), ngược lại PRP-OMP được tiêm theo chế độ hai liều (two-dose regimen) với khoảng cách 2 tháng và liều đầu tiên được tiêm vào tháng thứ 2 của trẻ. Liều nhắc lại khi được tiêm khi trẻ đến 12 - 15 tháng tuổi. Các vaccine này dung nạp tốt. Đôi khi chúng gây đỏ và sưng phồng tại vị trí tiêm ở 10 - 15% trẻ, nhất là sau khi tiêm liều đầu tiên.

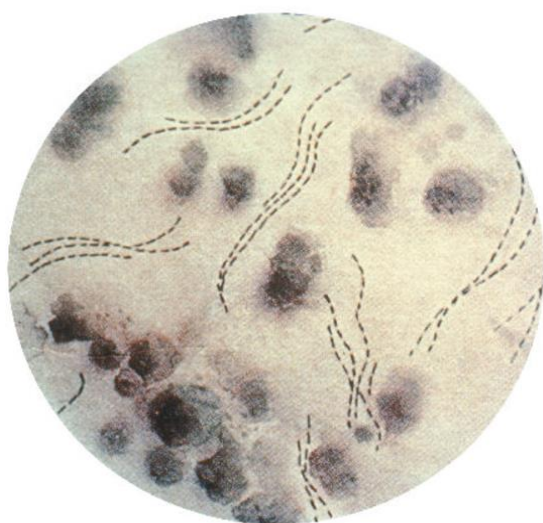
#### 44.10. Phòng bệnh bằng liệu pháp hoá học

Phòng bệnh hoá học (chemoprophylaxis) bằng rifampin được sử dụng để làm giảm sự kết cụm của vi khuẩn Hib ở những trẻ có nguy cơ cao. Nhóm có nguy cơ cao gồm trẻ dưới 2 năm tuổi ở gia đình hay nhà trẻ.

#### 44.11. Các loài *Haemophilus* khác

##### 44.11.1. *Haemophilus ducreyi*

*H. ducreyi* là nguyên nhân quan trọng gây bệnh qua đường tình dục được gọi là loét mềm hay hạ cam mềm (soft sore/chancroid) ở Châu Á và Châu Phi. *H. ducreyi* là khuẩn sống ký sinh bắt buộc. *H. ducreyi* tăng trưởng kém trên hầu hết các môi trường, đòi hỏi yếu tố X nhưng không yêu cầu yếu tố V cho sự tăng trưởng và phản ứng sinh hoá



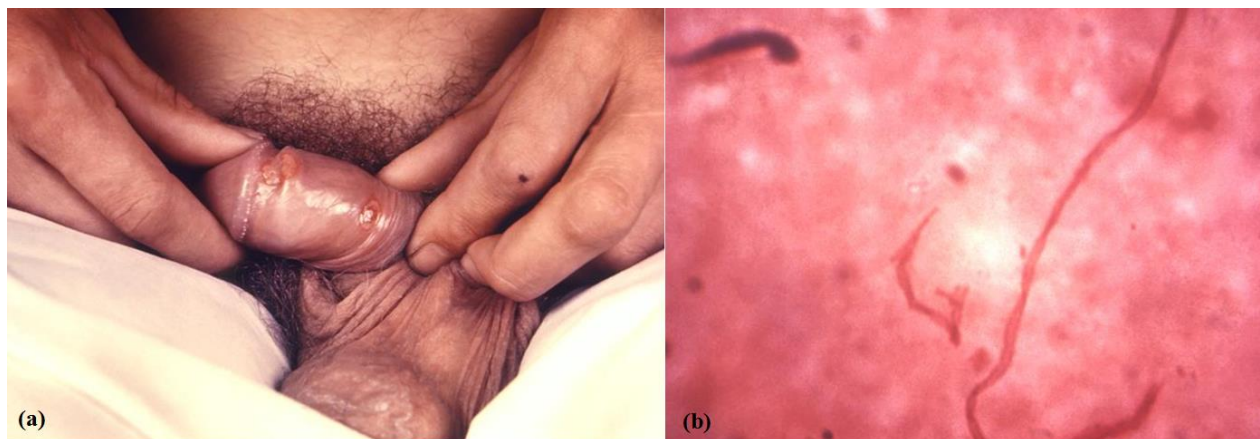
thường trợ. Trên môi trường thạch chocolate, khuẩn này hình thành khuẩn lạc rất nhỏ có kích thước từ 0,5 sau khi ủ kéo dài 72 giờ có mặt của CO<sub>2</sub>.

**Hình 44.5. Ảnh nhuộm gentian violet vi khuẩn *Haemophilus ducreyi*. *H. ducreyi* gây bệnh hạ cam mềm (chancroid), một bệnh truyền nhiễm lây lan qua đường tình dục, bệnh bắt đầu hình thành những chỗ đau mở**

**trên bộ phận sinh dục (CDC)**

Bệnh hạ cam thường phổ biến ở nam giới, ở nữ bệnh này thường không biểu hiện

triệu chứng. Thời gian ủ bệnh dao động từ 5 đến 7 ngày, sau đó xuất hiện nốt đỏ trên cơ quan sinh dục ngoài hoặc ở vùng quanh hậu môn. Kế đến tổn thương này lở loét ra và trở nên đau. Bệnh thường liên quan đến hạch bạch huyết bẹn nông. Khi nhuộm Gram mẫu lấy từ các tổn thương lở loét này cho thấy có trực khuẩn đa hình, Gram âm. Sulfonamide và tetracycline là những kháng sinh được lựa chọn..



**Hình 44.6. (a) Hình ảnh dương vật bị tổn thương do *Haemophilus ducreyi* gây ra bệnh hạ cam mềm, không phải là bệnh giang mai do xoắn khuẩn. (b). Mẫu bệnh phẩm lấy từ tổn thương do bệnh hạ cam mềm cho thấy có nhiều vi khuẩn Gram âm *Haemophilus ducreyi* sắp xếp theo kiểu đường song song trong giống như đường rầy xe lửa (CDC).**

#### 44.11.2. *Haemophilus aphrophilus*

*H. aphrophilus* là vi khuẩn hội sinh ở miệng và họng. Trên môi trường thạch chocolate sau 24 giờ ủ, khuẩn này hình thành khuẩn lạc có màu vàng nhạt, lồi cao, có kích thước lớn khoảng 1,5 mm. *H. aphrophilus* chỉ đòi hỏi yếu tố X nhưng không đòi hỏi yếu tố V và đòi hỏi nồng độ CO<sub>2</sub> cao để tăng trưởng. *H. aphrophilus* hội sinh trong miệng có thể lan ra máu và nhiễm vào valve tim, gây chứng viêm nội mạc tâm bán cấp (subacute endocarditis). Khuẩn này cũng gây áp xe não, viêm phổi và viêm xoang.

#### 44.11.3. *Haemophilus parainfluenzae*

*H. parainfluenzae* là vi khuẩn gây bệnh cơ hội ở tuyến hô hấp trên. Đôi khi khuẩn này có thể gây viêm nội mạc tâm, viêm kết mạc và nhiễm trùng phế quản. Trên môi trường thạch chocolate, khuẩn này hình thành khuẩn lạc đục mờ và trắng vàng nhạt, kích

thước tương đối lớn hơn so với khuẩn lạc của *H. influenzae*. *H. influenzae* chỉ đòi hỏi yếu tố V và không đòi hỏi yếu tố X cho sự tăng trưởng, lên men sucrose nhưng lại không lên men được D-xylose.

#### **44.11.4. *Haemophilus aegyptius***

*H. aegyptius* trước đây được gọi là trực khuẩn Koch–Weeks, là do Koch quan sát được vào năm 1883 ở trường hợp bị viêm kết mạc và sau đó được Weeks nuôi cấy đầu tiên vào năm 1887. Khuẩn này lây nhiễm cao bệnh viêm kết mạc cấp tính. *H. aegyptius* gần giống với *H. influenzae* nhưng khác với *H. influenzae* ở chỗ đòi hỏi dinh dưỡng nhiều hơn, không lên men xylose và không hiện diện như là vi khuẩn hội sinh ở mũi hầu của người khỏe mạnh.

#### **44.11.5. *Haemophilus haemolyticus***

*H. haemolyticus* là vi khuẩn hội sinh ở tuyến hô hấp trên. Khuẩn này không gây bệnh cho người. Trên môi trường thạch máu, *H. haemolyticus* hình thành khuẩn lạc có vòng tiêu huyết bao xung quanh và điều này có thể gây hiểu nhầm là streptococcus tiêu huyết. *H. haemolyticus* đòi hỏi cả yếu tố X và V cho sự tăng trưởng.

#### **44.12. *Pasteurella***

*Pasteurella* là cầu trực khuẩn Gram âm, hiếu khí và kỵ khí tùy nghi. Chúng xuất hiện hình dạng lưỡng cực khi nhuộm trải trên lam kính. Khuẩn này tăng trưởng tốt trên môi trường thạch máu và thạch chocolate, nhưng tăng trưởng dao động trên môi trường thạch MacConkey.

*Pasteurella* là vi khuẩn hội sinh thường được phát hiện ở họng hầu động vật khỏe mạnh và gây nhiễm trùng máu cho nhiều động vật và chim. Khuẩn này hiếm khi được phát hiện trong họng hầu ở người.

Giống *Pasteurella* gồm hơn 17 loài. Trong đó *Pasteurella multocida* là loài phổ biến nhất gây nhiễm trùng ở người. Các loài khác gồm *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella pneumotropica*, *Pasteurella aerogenes*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella caballi* và *Pasteurella bettyae* hiếm khi gây bệnh ở người. Bệnh ở người do các loài *Pasteurella* gây ra được mô tả tóm tắt tại Bảng 3. Hầu hết bệnh ở người là do tiếp xúc với động vật như bị động vật cào sát, cắn, ....



**Bảng 44.5. Bệnh ở người do các loài *Pasteurella*.**

| <b>Vi khuẩn</b>              | <b>Bệnh</b>                                                                                                                                                                         |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Pasteurella multocida</i> | Viêm tế bào và viêm hạch (adenitis) tại vị trí vết thương do chó, mèo cắn, làm trầm trọng nhiễm trùng tuyến hô hấp và nhiễm trùng hệ thống ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. |
| <i>Pasteurella canis</i>     | Nhiễm trùng vết thương do vết cắn của chó                                                                                                                                           |
| <i>Pasteurella dagmatis</i>  | Nhiễm trùng vết thương do vết cắn của chó                                                                                                                                           |
| <i>Pasteurella bettyae</i>   | Hiếm khi gây bệnh cơ hội                                                                                                                                                            |

#### **44.12.1. *Pasteurella multocida***

*P. multocida* là trực khuẩn Gram âm, không di động. Khuẩn này nhìn tổng thể trông giống *Yersinia*, nhưng khác ở chỗ có oxidase dương và tạo indole. *P. multocida* tăng trưởng tốt trên môi trường thạch máu và thạch chocolate, nhưng lại tăng trưởng kém trên môi trường thạch MacConkey. Trên môi trường thạch máu sau khi ủ qua đêm, *P. multocida* hình thành khuẩn lạc lớn giống bơ có mùi đặc trưng do sản sinh ra indole.

*P. multocida* có trong tuyến hô hấp trên của chó, mèo, chuột, gia súc và cừu. Đôi khi khuẩn này cũng hiện diện trong tuyến hô hấp trên ở người. Bệnh ở người do vi khuẩn này gây ra thì hiếm khi xuất hiện nhưng bệnh có thể xảy ra là do vết cắn từ động vật hay do bị chấn thương.

Sau khi bị mèo hay chó cắn hoặc cào xước, vi khuẩn sẽ gây viêm tế bào cục bộ và viêm hạch ở vị trí vết cắn. Bệnh nhân đang trải qua tổn thương phổi cũng có thể cũng có thể biểu hiện bệnh ở tuyến hô hấp trầm trọng hơn như viêm phổi, viêm phế quản, viêm xoang. Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, *P. multocida* có thể gây nhiễm trùng toàn thân.

Penicillin là kháng sinh được lựa chọn để điều trị. Tetracycline, cephalosporins hay fluoroquinolone là những kháng sinh khác hiệu quả đủ để chống lại vi khuẩn này.

#### **44.13. *Actinobacillus***

*Actinobacillus* là trực khuẩn Gram âm, có kích thước nhỏ, không di động, kỵ khí tùy nghi. Khuẩn này tăng trưởng chậm trên môi trường nuôi cấy và đòi hỏi thời gian ủ từ

2 - 3 ngày. *Actinobacillus* có trong họng hầu ở người và động vật và gây ra nhiều bệnh nhiễm trùng. Giống *Actinobacillus* gồm ít nhất có 6 loài và *Actinobacillus actinomycetemcomitans* là loài quan trọng nhất gây bệnh ở người. Các loài khác như *Actinobacillus ureae*, *Actinobacillus hominis*, *Actinobacillus lignieresii* rất hiếm khi gây bệnh ở người. Bệnh ở người do các loài thuộc giống *Actinobacillus* gây ra được tóm tắt ở Bảng 44.6.

**Bảng 44.6. Bệnh ở người do các loài *Actinobacillus* gây ra.**

| Vi khuẩn                                    | Bệnh                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> | Viêm nội mạc tâm bán cấp do vi khuẩn nhất là ở những bệnh nhân bị bệnh valve tim trước đó và bệnh ở miệng như áp se miệng, vệ sinh miệng kém, viêm nha chu, ... . |
| <i>Actinobacillus ureae</i>                 | Nhiễm trùng cơ hội                                                                                                                                                |
| <i>Actinobacillus hominis</i>               | Nhiễm trùng cơ hội                                                                                                                                                |
| <i>Actinobacillus lignieresii</i>           | Nhiễm trùng vết thương do vết cắn                                                                                                                                 |

#### **44.13.1. *Actinobacillus actinomycetemcomitans***

*A. actinomycetemcomitans* là vi khuẩn liên quan đến bệnh nha chu, viêm nội mạc tâm và gây bệnh cơ hội ở người nhưng tương đối không phổ biến. Sở dĩ khuẩn này được đặt tên là *A. actinomycetemcomitans* là bởi vì nó thường liên quan đến xạ khuẩn - *actinomyces*; theo tiếng Latin từ *comitans* có nghĩa là đi kèm. Ở người khuẩn này là cấu thành hệ vi khuẩn bình thường ở khoang miệng, cụ thể là ở nướu răng và cổ chân răng dưới lợi.

*A. actinomycetemcomitans* tăng trưởng chậm trên môi trường thạch chocolate và thạch máu. Khuẩn này hình thành khuẩn lạc thấy được sau 2 - 3 ngày ủ. Trên môi trường thạch máu, *A. actinomycetemcomitans* hình thành khuẩn lạc nhẵn, trong mờ, bờ không đều và không tiêu huyết. Khuẩn này không đòi hỏi yếu tố X hay V, nhưng cần hàm lượng CO<sub>2</sub> cao hơn để dễ dàng trong phân lập khuẩn lạc. *A. actinomycetemcomitans* không tăng trưởng trên môi trường thạch MacConkey.

*A. actinomycetemcomitans* có indole âm, urease âm, citrate âm, aesculin âm, không có enzyme decarboxylase để khử các nhóm carboxyl của các amino acid như lysine,

ornithine và arginine. Khuẩn này có enzyme catalase và nitrate reductase nhưng phản ứng oxidase thì dao động. Nó lên men được glucose nhưng không lên men được lactose hay sucrose.

*A. actinomycetemcomitans* có thể gây viêm nội mạc tâm bán cấp do vi khuẩn nhất là ở những bệnh nhân đang bị bệnh valve tim trước đó và bệnh ở miệng như áp se miệng, vệ sinh miệng kém, bệnh nha chu, .... Khuẩn này xâm nhập vào họng hầu và máu, bám vào valve tim bị tổn thương và gây bệnh.

*A. actinomycetemcomitans* nhạy cảm với nhóm kháng sinh như aminoglycoside, cephalosporin thế hệ thứ 3, nhóm quinolone, chloramphenicol và nhóm tetracycline. Các chủng kháng được ampicillin thì cần được điều trị bằng cephalosporin hay nhóm fluoroquinolone.

Đặc điểm khác biệt giữa các loài quan trọng thuộc các giống *Haemophilus*, *Pasteurella* *Actinobacillus* được tóm tắt ở Bảng 5.

#### 44.14. Vi khuẩn nhóm HACEK

Cụm từ viết tắt HACEK được sử dụng để chỉ nhóm vi khuẩn Gram âm, khó tính tăng và trưởng chậm, đó chính là các loài thuộc (a) *Haemophilus* species gồm: *H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, và *H. paraphrophilus*; (b) *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; (c) *Cardiobacterium hominis*, (d) *Eikenella corrodens* và (e) *Kingella* species. Các vi khuẩn này thường hiện diện trong họng miệng, trong một số điều kiện cụ thể chúng có thể gây bệnh nghiêm trọng như viêm nội mạc tâm. Do chúng là những vi khuẩn khó tính trong tăng trưởng, nên chúng thường được buột tội là nguyên nhân thường xuyên gây viêm nội mạc tâm nhưng khi nuôi cấy không xuất hiện vi khuẩn. Các vi khuẩn này cũng là nguyên nhân gây nhiều bệnh gồm viêm tai giữa, viêm kết mạc, viêm phổi, thấp khớp nhiễm khuẩn, viêm tủy xương, nhiễm trùng đường tiểu, nhiễm trùng vết thương, áp se não, gây bệnh nha chu, .... Viêm nội mạc tâm do vi khuẩn xâm nhiễm (IE) là bệnh lâm sàng chính do nhóm vi khuẩn HACEK này gây ra:

(1). *Haemophilus* species chiếm khoảng 0,5 - 1% tất cả các trường hợp viêm nội mạc tâm do vi khuẩn xâm nhiễm (IE). Các trường hợp này phần lớn khoảng 40% là do *H. aphrophilus* gây ra, kế tiếp là *H. parainfluenzae*. *H. influenzae* hiếm khi gây ra viêm IE

dù cho khuẩn này gây ra du khuẩn huyết (bacteremia). Gần một phần ba các ca IE do *H. aphrophilus* IE là do bệnh sau răng và một phần năm là do viêm xoang hay viêm tai giữa.

**Bảng 44.7. Đặc điểm phân biệt quan trọng giữa các loài *Haemophilus*, *Pasteurella* và *Actinobacillus*.**

| Tên vi khuẩn                                | Yếu tố |   | CO <sub>2</sub> | Lên men |         |         | Catalase |
|---------------------------------------------|--------|---|-----------------|---------|---------|---------|----------|
|                                             | X      | V |                 | Lactose | Glucose | Sucrose |          |
| <i>Haemophilus influenzae</i>               | +      | + | -               | -       | +       | -       | +        |
| <i>Haemophilus ducreyi</i>                  | +      | - | -               | -       | -       | -       | -        |
| <i>Pasteurella multocida</i>                | -      | - | -               | -       | +       | +       | +        |
| <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> | -      | - | +               | -       | +       | -       | +        |

(2). *A. actinomycetemcomitans* là vi khuẩn gây bệnh viêm nha chu cục bộ ở trẻ vị thành niên, đây chính sự biểu hiện sớm về chứng viêm nha. Bệnh có đặc điểm viêm nướu răng và làm mất đi sự bám dính của lợi xung quanh răng. Vi khuẩn này cũng gây IE, nhất là ở những bệnh nhân trải qua bệnh tim và cùng với đó là nhiễm trùng valve giả thường là ở động mạch chủ.

(3). *C. hominis* là trực khuẩn Gram âm hay Gram dao động, đa hình, có các đầu cuối phồng lên. Khuẩn này thường xếp thành chuỗi, chùm hoặc như hình hoa thị (rosette). *C. hominis* là một phần của hệ vi khuẩn bình thường ở miệng và tủy nhô hấp trên. Các vi khuẩn này thường gây nhiễm trùng máu mà trước đó có bệnh lý về miệng. *C. hominis* chủ yếu gây viêm màng trong tim chiếm đến 75% bệnh nhân đang trải qua bệnh tim. Triệu chứng nghẽn động mạch cũng xuất hiện ở nhiều bệnh nhân.

(4). *E. corrodens* là vi khuẩn Gram âm, kỵ khí tùy nghi, đa hình thường, có dạng cầu trực khuẩn. Khuẩn này là một phần trong hệ vi khuẩn bình thường ở miệng và nhiều bề mặt niêm mạc khác. Sở dĩ *E. corrodens* được đặt tên như vậy là do khả năng của ăn mòn thạch (agar) nó trong quá trình tăng trưởng khi được nuôi cấy trên môi trường thạch. *E. corrodens* là vi khuẩn được biết nhiều đến vì gây ra chứng viêm tế bào sau khi con người bị động vật cắn và tổn thương do động vật đù chặt, nhiễm trùng mô mềm và viêm màng trong tim ở những người nghiện ma túy. Khuẩn này cũng liên quan đến nhiều bệnh

nhiễm trùng do ở tuyến hô hấp gồm viêm phổi, viêm mủ màng phổi (empyema), ... . *E. corrodens* gây viêm màng trong tim ở hầu hết các bệnh nhân bị tổn thương valve tim.

(5). *Kingella* species là vi khuẩn Gram âm, có kích thước nhỏ, đa dạng về hình dạng dao động từ cầu khuẩn đến cầu trực khuẩn. Giống *Kingella* gồm ba loài đó là: *Kingella kingae*, *Kingella denitrificans* và *Kingella indologenes*. *K. kingae* thường gây viêm màng trong tim. Mặc dù chứng viêm màng trong tim do *K. kingae* gây ra thường hiếm nhưng bệnh tiến triển rất nhanh.

Phát hiện tại phòng thí nghiệm bệnh IE do các vi khuẩn thuộc nhóm HACEK gây ra thì phụ thuộc vào nuôi cấy máu, sau đó là cấy chuyển trên môi trường thạch máu thạch chocolate có bổ sung vitamin và các chất dinh dưỡng khác. Các 9ia4 môi trường có cấy khuẩn được ủ trong điều kiện kỵ khí hoặc trong điều kiện ẩm có 5% CO<sub>2</sub> trong 24 - 72 giờ. Các mẫu máu nuôi cấy khuẩn cần được ủ tối thiểu 14 ngày sau đó cấy chuyển lên môi trường thạch để xem có khuẩn hay không trước khi kết luận.

Kháng sinh là biện pháp chính để điều trị. Do quá trình nuôi cấy khuẩn trong máu chậm trễ, nên kháng sinh thường được sử dụng theo kinh nghiệm. Ceftriaxone là thuốc được chỉ định. Ampicillin kết hợp với gentamicin cũng đem lại kết quả. Tuy nhiên ngày càng có nhiều khuẩn thuộc nhóm HACEK kháng được nhóm kháng sinh beta lactam.