

Chương 48. Neisseria

Mục lục

Chương 48. Neisseria	1
48.1. Giới thiệu	4
48.2. Đặc điểm sinh học	4
48.2.1. Hình thái	4
48.2.2. Nuôi cấy	5
48.2.3. Phản ứng sinh hóa	6
48.2.4. Các đặc điểm khác.....	6
48.2.5. Thành phần thành tế bào và cấu trúc kháng nguyên	7
48.3. Đặc điểm gây bệnh	8
48.3.1. Yếu tố gây bệnh.....	8
48.3.2. Các yếu tố gây độc khác.....	9
48.3.3. Phát sinh bệnh lậu	9
48.3.4. Miễn dịch của cơ thể chủ	10
48.3.5. Triệu chứng lâm sàng	10
48.4. Miễn dịch học	12
48.4.1. Phân bố về địa lý	12
48.4.2. Môi trường sống	13
48.4.3. Nơi ẩn náu, nguồn và lan truyền bệnh	13
48.5. Phát hiện tại phòng thí nghiệm	14
48.5.1. Mẫu thử	14
48.5.2. Xác định bằng kính hiển vi	15
48.5.3. Nuôi cấy	15
48.5.4. Xác định vi khuẩn <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	16
48.5.5. Phát hiện kháng nguyên của lậu cầu khuẩn	16
48.5.6. Huyết thanh học	16

48.5.7. Phương pháp phân tử	17
48.6. Điều trị	17
48.6.1. Các chủng <i>N. gonorrhoeae</i> kháng penicillin.....	17
48.6.2. Kháng kháng sinh khác	17
48.6.3. Lựa chọn thuốc khác trong trường hợp lậu cầu khuẩn kháng được penicillin hay người bệnh dị ứng với penicillin.....	18
48.8. <i>Neisseria meningitidis</i>	18
48.9. Đặc điểm vi khuẩn.....	19
48.9.1. Hình thái.....	19
48.9.2. Nuôi cấy	19
48.9.4. Đặc điểm khác	21
48.9.5. Thành phần tế bào và cấu trúc kháng nguyên.....	21
48.10. Đặc điểm gây bệnh	22
48.10.1. Yếu tố gây bệnh	22
48.10.2. Phát sinh bệnh viêm màng não	23
48.10.3. Miễn dịch của cơ thể chủ.....	23
48.10.4. Hội chứng lâm sàng	24
48.11. Dịch tễ học.....	25
48.11.1. Phân bố về địa lý.....	25
48.11.2. Môi trường sống	26
48.11.3. Nguồn và lan truyền bệnh.....	26
48.12. Phát hiện tại phòng thí nghiệm.....	26
48.12.1. Mẫu thử.....	26
48.12.2. Phát hiện dưới kính hiển vi.....	27
48.12.3. Nuôi cấy	27
48.12.4. Các mẫu thử khác	27
48.12.5. Xác định vi khuẩn.....	27
48.12.6. Phát hiện kháng nguyên.....	28
48.12.7. Thử nghiệm huyết thanh.....	28

48.12.8. Phương pháp phân tử	28
48.13. Điều trị	30
48.14. Ngăn chặn và kiểm soát.....	30
48.14.1. Dự phòng bằng hóa học	30
48.14.2. Phòng bệnh bằng miễn dịch.....	31
48.15. Các loài <i>Neisseria</i> khác	31

48.1. Giới thiệu

Giống *Neisseria* gồm các cầu khuẩn Gram dương, hiếu khí, không sinh bào tử và không di động, thường sắp xếp ở dạng cầu đôi có các mặt liền kề được làm bẹt ra gắn lại với nhau. Vi khuẩn thuộc giống *Neisseria* có oxidase dương và hầu hết có catalase dương. Chúng lên men đường tạo acid nhưng không sinh hơi.

Giống *Neisseria* gồm 10 loài. Trong đó *Neisseria gonorrhoeae* và *Neisseria meningitidis* là hai loài quan trọng gây bệnh cho người, ngược lại các loài *Neisseria* khác là những vi khuẩn hội sinh ở miệng và tuyến hô hấp trên và chỉ là đối tượng gây bệnh cơ hội. Bệnh ở người do *Neisseria* gây ra được liệt kê trong Bảng 48.1.

Bảng 48.1. Bệnh ở người do các loài *Neisseria* gây ra.

Vi khuẩn	Bệnh
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gây bệnh lậu, nhiễm khuẩn phân tán do khuẩn cầu lậu, viêm mắt ở trẻ sơ sinh và các bệnh khác do khuẩn cầu lậu: lậu hậu môn, viêm họng do khuẩn cầu lậu và viêm quanh gan cấp
<i>Neisseria meningitidis</i>	Viêm màng não và nhiễm trùng máu do meningitidis; các bệnh khác do não mô cầu: viêm phổi, thấp khớp sinh mủ, viêm màng ngoài tim mủ và viêm màng trong mắt
Các loài <i>Neisseria</i>	Gây bệnh cơ hội

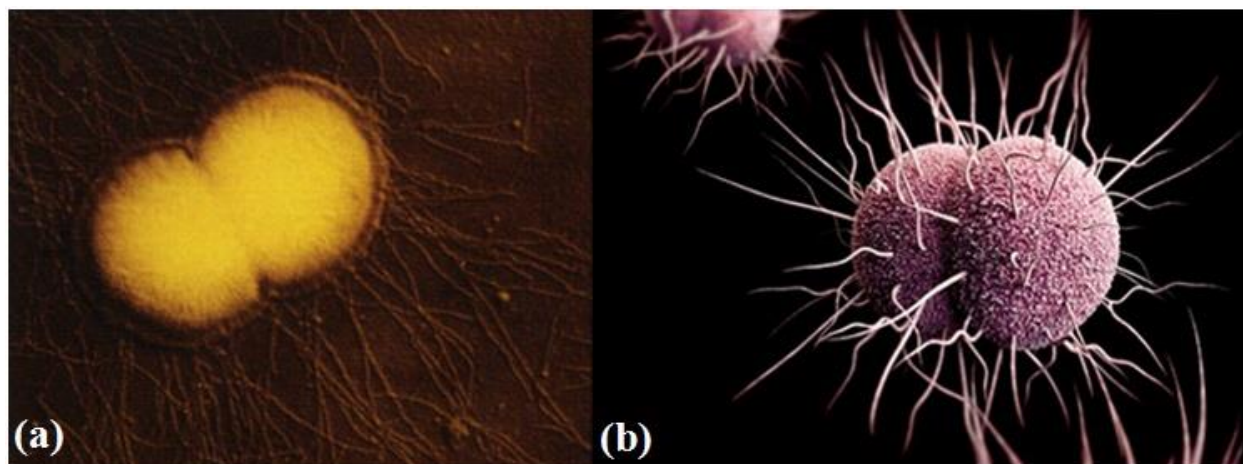
48.2. Đặc điểm sinh học

N. gonorrhoeae là vi khuẩn gây bệnh nghiêm trọng. Khuẩn này là yếu tố gây bệnh lậu ở người, bệnh lậu là một trong những bệnh lây lan qua đường tình dục phổ biến nhất trên thế giới. Khuẩn cầu lậu cũng được truyền từ mẹ sang con qua đường sinh nở gây bệnh viêm mắt ở trẻ sơ sinh.

48.2.1. Hình thái

N. gonorrhoeae biểu hiện các đặc điểm hình thái sau: *N. gonorrhoeae* là vi khuẩn hiếu khí ở dạng cầu đôi, Gram âm.

Khuẩn này chủ yếu được phát hiện trong nội bào, trong bạch cầu đa nhân (PMN). Khi nhuộm mẫu mủ lấy từ thận trên lam kính cho thấy khuẩn này có dạng cầu, thường sắp thành đôi, hai mặt đối nhau lõm vào. Các chủng vi khuẩn phân lập khi còn trẻ có thể hình thành capsule. Lậu cầu khuẩn không hình thành nội bào tử. Chúng có khả năng di động.



Hình 48.1. Hình ảnh cầu lậu khuẩn *Neisseria gonorrhoeae*. (a). Ảnh *N. gonorrhoeae* chụp dưới hiển vi điện tử, (b). Ảnh 3D được tạo ra trên cơ sở ảnh chụp dưới kính hiển vi điện tử (CDC).

48.2.2. Nuôi cấy

N. gonorrhoeae yêu cầu dinh dưỡng khó tính. Nó đòi hỏi môi trường phức tạp cho tăng trưởng. Cầu khuẩn này tăng trưởng trên môi trường giàu dinh dưỡng như thạch máu hay thạch chocolate. Khuẩn này không thể tăng trưởng trên môi trường bình thường như thạch dinh dưỡng hay thạch Mueller - Hinton. *N. gonorrhoeae* là cầu khuẩn hiếu khí nhưng cũng có thể tăng trưởng trong điều kiện kỵ khí. Khoảng nhiệt độ tối thích để chúng tăng trưởng là 35 - 36°C, không tăng trưởng ở nhiệt độ nhỏ hơn 25°C hay lớn hơn 37°C. Sự tăng trưởng của chúng được tăng cường khi ủ trong điều kiện ẩm có bổ sung 5 - 10% CO₂.

(1). Trên môi trường thạch máu: sau 24 giờ ủ, *N. gonorrhoeae* hình thành khuẩn lạc nhỏ lồi, kích thước 0,6 - 1,4 μm. Những khuẩn lạc này có màu sắc trong mờ, hoàn toàn có gờ và bề mặt hạt mịn. Khuẩn lạc mềm và dễ dàng bị nhũ hóa. Lậu cầu khuẩn bị ức chế bởi acid béo và kim loại vết có trong các sản phẩm phân cắt của peptone được tìm

thấy trong môi trường thạch máu. Khi thêm vào tinh bột hòa tan vào môi trường để trung hòa tác động gây độc của acid béo.

(2). Môi trường chọn lọc: môi trường Thayer Martin là môi trường thạch chocolate có kháng sinh như colistin, nystatin và vancomycin, cùng với đó là môi trường New York City cải biên có kháng sinh vancomycin, colistin, trimethoprim, hoặc có thêm nystatin hoặc amphotericin B là những môi trường chọn lọc được sử dụng để phân lập lậu cầu khuẩn từ mẫu bệnh phẩm có hỗn hợp hệ vi sinh vật. Các môi trường này sẽ ức chế sự tăng trưởng của vi khuẩn ô nhiễm và ức chế cả *Neisseria* hội sinh. Trên những môi trường này, *N. gonorrhoeae* hình thành khuẩn lạc nhỏ, trong mờ và lồi, xốp và dễ vỡ. Có bốn kiểu khuẩn lạc lậu cầu khuẩn được công nhận đó là: T1, T2, T3 và T4. Trong đó Type 1 và 2 có khuẩn lạc nhỏ có màu nâu. Các chủng hình thành khuẩn lạc kiểu này thì có sợi tơ là yếu tố độc gây bệnh lậu cấp tính. Ngược lại type 3 và 4 có khuẩn lạc lớn và không có sắc tố. Các type tạo khuẩn lạc này không có sợi tơ và không gây độc.

(3). Môi trường cấy chuyển: môi trường cấy chuyển Stuart được sử dụng trong thu thập và vận chuyển mẫu bệnh phẩm đến phòng thí nghiệm để phân lập và xác định *N. gonorrhoeae*.

48.2.3. Phản ứng sinh hóa

N. gonorrhoeae biểu hiện các đặc điểm sinh hóa sau:

- (a). Lên men glucose tạo acid nhưng không sinh hơi.
- (b). Lên men maltose, lactose, sucrose hay fructose. Đây là đặc điểm quan trọng để phân biệt *N. gonorrhoeae* với *N. meningitidis*. *N. gonorrhoeae* chỉ sử dụng glucose, ngược lại *N. meningitidis* sử dụng cả glucose và maltose.
- (c). Không có khả năng khử nitrate và không tạo hydrogen sulfide.
- (d). Có cả oxidase và catalase dương.

48.2.4. Đặc điểm khác

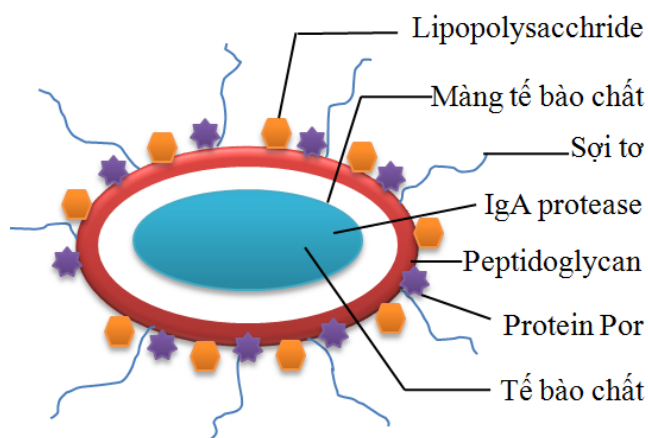
Lậu cầu khuẩn là vi khuẩn có tính nhạy cảm cao. Khuẩn này dễ dàng bị tiêu diệt ở điều kiện khô, tác động từ xà phòng và nhiều chất khử trùng như phenol, chlorhexidine và hexachlorophene cũng như các chất sát khuẩn khác. Chúng cũng bị tiêu diệt ở nhiệt độ thấp ở 25°C. Đông khô hay bảo quản trong nitrogen lỏng là những phương pháp hiệu quả

để bảo quản chủng lâu cầu khuẩn trong thời gian dài.

48.2.5. Thành phần thành tế bào và cấu trúc kháng nguyên

Giống như bất kỳ vi khuẩn Gram âm khác, thành tế bào của *N. gonorrhoeae* gồm ba lớp: bề mặt ngoài tế bào, lớp peptidoglycan giữa và màng tế bào chất bên trong. Các lớp này chứa các thành phần như mô tả minh họa ở Hình 48.2.

(1). Protein màng ngoài: protein màng ngoài (OMP) hiện diện trong màng ngoài của vi khuẩn. Chúng đóng vai trò làm trung gian để hấp thu sắt, là yếu tố thiết yếu cho vi



khuẩn tăng trưởng và biến dưỡng. Các protein này thúc đẩy sắt xâm nhập vào tế bào bằng cách liên kết với những yếu tố như: hemoglobin, transferrin và lactoferrin. Nhóm protein này gồm ba loại là: (a). Protein Por, (b). Protein Opa và (c). Protein Rmp.

Hình 48.2. Sơ đồ minh họa cấu trúc tế

bào *Neisseria gonorrhoeae*.

(a). Protein Por: trước đây protein Por được gọi là protein I, là những protein porin hình thành lỗ hay kênh trên màng ngoài tế bào vi khuẩn. Protein Por có hai kiểu là Por-A và Por-B, mỗi kiểu protein có sự đa dạng về kháng nguyên. Các chủng sản sinh protein Por-A thường có liên quan đến việc phát tán bệnh do các protein này ngăn chặn được các thành phần bổ thể có trong huyết thanh để tiêu diệt vi khuẩn lậu. Sự đa dạng kháng nguyên trong các protein Por tạo nền tảng cho phân loại *N. gonorrhoeae*.

(b). Protein Opa: các protein này còn được gọi là protein đục mờ (opacity protein), trước đây gọi là protein II. Những protein này phát hiện trong màng và qua trung gian bám dính với nhau và bám dính lên tế bào eukaryote. Các chủng sản sinh protein Opa thì tạo khuẩn lạc mờ trong khi nuôi cấy.

(c). Protein Rmp: (reduction modifiable proteins) là các protein này còn được gọi là protein III. Protein Rmp được phát hiện ở màng ngoài khuẩn lậu và dẫn đến sản sinh ra các kháng thể nhằm ngăn chặn hoạt tính diệt khuẩn huyết thanh của huyết thanh chống lại

lậu cầu khuẩn.

(2). Các protein quan trọng khác của lậu cầu khuẩn

Lipo-oligosaccharide (LOS) là kháng nguyên chính khác hiện diện trong thành tế bào của vi khuẩn. Kháng nguyên này gồm lipid A và oligosaccharide tương tự với lipopolysaccharide (LPS) của vi khuẩn Gram âm. Tuy nhiên LOS không biểu hiện về sự đa dạng của kháng nguyên như LPS. LOS có hoạt tính nội độc tố.

IgA1 protease và beta-lactamase là những protein quan trọng khác. IgA1 protease phân hủy IgA1 tiết, ngược lại beta-lactamase bẻ gãy vòng beta-lactam của penicillin.

48.3. Đặc điểm gây bệnh

N. gonorrhoeae gây bệnh bằng cả hai hình thức đó là nhân lên trong các mô và gây ra chứng sung. Vi khuẩn này không sản sinh ra độc tố.

48.3.1. Yếu tố gây bệnh

Chi tiết về một số yếu tố độc do *N. gonorrhoeae* sinh ra được tóm tắt tại Bảng 48.2. Theo đó:

(1). **Capsule:** khác với *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* không tạo capsule carbohydrate. Thay vào đó nó hình thành capsule polyphosphate, thành phần này liên kết lỏng lẻo với bề mặt tế bào. Capsule là bằng chứng thường gặp nhất ở các khuẩn cầu lậu vừa mới phân lập và chúng dùng để chống lại sự thực bào.

(2). **Sợi tơ:** sợi tơ có cấu trúc tương tự như sợi lông được đúc từ màng tế bào chất xuyên qua màng ngoài vi khuẩn và đưa ra bên ngoài tế bào. Sợi tơ được cấu tạo từ protein gọi là *pilin*, cấu trúc này gồm các tiểu đơn vị protein lắp lại. Sự biểu hiện của protein pilin được phức hợp gen P kiểm soát. Pilin của tất cả các chủng cầu lậu khuẩn thì có sự khác biệt về kháng nguyên. Điều rõ ràng là sự đa dạng về kháng nguyên của sợi tơ thuộc cầu lậu khuẩn là do sự tái sắp xếp của nhiễm sắc thể. Đến nay có hơn 100 kiểu huyết thanh đã được xác định.

Sợi tơ là những yếu tố gây độc quan trọng như sau:

(a). Chúng đóng vai trò quan trọng trong việc gây độc của vi khuẩn. Sợi tơ được sử dụng làm phương tiện trung gian cho sự bám dính của cầu lậu khuẩn lên các tế bào biểu mô không có lông mao.

(b). Sợi tơ cũng góp phần cho sự gây độc bằng cách ngăn chặn bạch cầu trung tính nuốt và tiêu diệt cầu lậu.

48.3.2. Các yếu tố gây độc khác

Yếu tố gây độc khác gồm:

(1). Protein Por thuộc protein màng ngoài (OMP) có khả năng kháng lại sự tiêu diệt cầu lậu khuẩn do huyết thanh bằng cách ngăn chặn sự dung hợp của thể thực bào sinh tan (phagolysosome) trong các bạch cầu trung tính.

(2). Protein Opa làm trung gian cho sự bám dính của các vi khuẩn với nhau và bám lên tế bào eukaryote.

(3). Protein Rmp tạo ra kháng thể ngăn chặn hoạt tính diệt khuẩn của huyết thanh nhằm kháng lại cầu lậu. Lipo-oligosaccharide của vi khuẩn có hoạt tính nội độc tố.

48.3.3. Phát sinh bệnh lậu

Đầu tiên *N. gonorrhoeae* gây bệnh bám dính tế bào vi khuẩn lên tế bào thuộc niêm mạc. Tiếp đến là chúng xâm nhập vào vào các tế bào và nhân lên bên trong cùng với đó là đi xuyên qua các tế bào này để vào khoảng không dưới biểu mô, nhờ đó thiết lập sự xâm nhiễm. Sợi tơ giúp cầu lậu bám dính lên bề mặt niêm mạc và cũng góp phần để kháng lại bằng cách ngăn chặn sự nuốt vào và tiêu diệt của bạch cầu đa nhân (PMN leukocyte). Protein màng ngoài như protein Opa, tạo thuận lợi cho sự bám dính giữa cầu lậu và cũng làm gia tăng sự bám dính lên các thực bào. Protein Opa cũng tạo thuận lợi cho cầu lậu di chuyển vào các tế bào biểu mô. Protein Por ức chế sự dung hợp của thể thực bào sinh tan trong các đại thực bào, nhờ đó bảo vệ vi khuẩn tránh được sự tiêu diệt bên trong thực bào. Việc vi khuẩn sản sinh ra beta-lactamase (penicillinase) cũng góp phần vào sự xâm lấn.

Phản ứng của cơ thể chủ được đặc trưng bởi sự thâm nhiễm (infiltration) với bạch cầu, theo sau là sự tróc vảy biểu mô, hình thành các vi áp se dưới niêm mạc và có mủ. LOS của thành tế bào cầu lậu khuẩn kích thích sản sinh yếu tố gây hoại tử khối u alpha (TNF- α) và các phản ứng sung khác góp phần vào các triệu chứng phổ biến nhất liên quan đến sự xâm nhiễm của khuẩn này.

48.3.4. Miễn dịch của cơ thể chủ

Cơ chế miễn dịch chính của cơ thể chủ chống lại cầu lậu khuẩn là kháng thể (IgA và IgG), bổ thể và bạch cầu trung tính. Kháng thể phản ứng với cầu lậu đặc trưng qua việc sản sinh kháng thể IgG trong huyết thanh. IgG3 là immunoglobulin nổi trội. Phản ứng của kháng thể thì mạnh mẽ để chống lại protein Opa và LOS, ngược lại phản ứng lại thấp nhất trong việc chống lại protein Por. Kháng thể đối với LOS làm hoạt hóa bổ thể, vì vậy làm sản sinh ra hiệu ứng hóa ứng động đối với bạch cầu trung tính. Sự xâm nhiễm của lậu cầu khuẩn thì không được bảo vệ để chống lại sự tái nhiễm. Sự xâm nhiễm của lậu cầu khuẩn lặp lại là do những thay đổi về kháng nguyên của sợi tơ và các protein màng ngoài. Ở những người bị thiếu hụt các thành phần bổ thể hoạt động sau (C6 - C9) có nguy cơ bị bệnh phát tán.

48.3.5. Triệu chứng lâm sàng

N. gonorrhoeae gây các triệu chứng lâm sàng sau: (a) gây bệnh lậu, (b) nhiễm trùng lậu cầu phân tán (DGI), (c) viêm mắt ở trẻ sơ sinh và (d) các bệnh khác do lậu cầu gây ra.

(a). Bệnh lậu là bệnh truyền qua đường tính dục. Vi khuẩn lậu chủ yếu xâm nhiễm ở tuyến sinh dục giới hạn ở niệu đạo nam và ở cổ tử cung của nữ. Thời gian ủ bệnh từ 2 đến 8 ngày.

(i) Bệnh lậu ở nam, bệnh biểu hiện triệu chứng cấp tính ở 95% nam giới bị nhiễm. Viêm niệu đạo là biểu hiện lâm sàng chính của bệnh, cùng với đó là tiểu rát (burning micturition) và dịch niệu đạo là biểu hiện ban đầu. Tiếp theo, dịch tiết ra nhiều hơn, có mủ và thậm chí có màu máu. Các triệu chứng như viêm mào tinh hoàn (epididymitis) cấp tính, viêm tuyến tiền liệt (prostatitis) và áp se quanh niệu đạo (periurethral abscess) thì hiếm gặp nhưng là các biến chứng do lậu cầu khuẩn xảy ra ở nam giới.

(ii). Bệnh lậu ở nữ giới, ở nữ giới, ống cổ tử cung (endocervix) là vị trí xâm nhiễm chính chiếm 80 - 90% bởi vì cầu lậu khuẩn chỉ xâm lấn vào các tế bào biểu mô thuộc ống cổ tử cung. Khuẩn này không thể xâm nhiễm vào tế bào biểu mô lát (squamous epithelial cell) ở âm đạo phụ nữ sau tuổi dậy thì. Niệu đạo (80%), trực tràng (40%) và

họng (10 - 20%) là những vị trí khác ở nữ giới bị vi khuẩn xâm nhiễm. Sự xâm nhiễm này thường không biểu hiện triệu chứng. Sự hiện diện của dịch tiết âm đạo, chứng khó tiểu (dysuria), đau khi giao hợp (dyspareunia) và đau nhẹ bụng dưới là những triệu chứng phổ biến ở phụ nữ. Trong 10 - 20% phụ nữ bị nhiễm, bệnh chủ yếu có thể lan ra từ niệu đạo và cổ tử cung gây nhiễm trùng sinh dục từ dưới lên gồm viêm ống dẫn trứng (salpingitis), gây áp se buồng trứng - ống dẫn trứng (tubo-ovarian) và bệnh viêm khung chậu (pelvic inflammatory disease - PID).

(iii). Bệnh viêm khung chậu (PID): là biến chứng phổ biến nhất ở nữ giới sau khi bị bệnh do nhiễm trùng cầu lậu khuẩn. Dịch tiết âm đạo tăng lên hay dịch niệu đạo có mủ, chứng khó tiểu, đau bụng dưới và chảy máu trong thời gian sạch kinh (intermenstrual bleeding) là những triệu chứng của bệnh viêm khung chậu PID. Làm tắt vòi dẫn trứng (tubal scarring), lệch vị trí mang thai (ectopic pregnancy) và làm vô sinh là những biến chứng chủ yếu ở phụ nữ sau khi bị viêm khung chậu.

Viêm âm đạo do lậu cầu khuẩn (Gonococcal vulvovaginitis) xuất hiện ở những bé gái trước tuổi dậy thì do quan hệ giới tính.

(b). Nhiễm trùng lậu phân tán (DGI) xảy ra là do sự phân tán của lậu cầu khuẩn từ vị trí xâm nhiễm ban đầu vào trong máu. Triệu chứng này có sự dao động lớn tùy thuộc vào từng bệnh nhân. Hội chứng viêm da - thấp khớp (Arthritis-dermatitis syndrome) là sự miêu tả kinh điển về bệnh nhiễm trùng lậu phân tán (DGI). Đau khớp hay dây chằng là giai đoạn sớm phổ biến của bệnh. Đau đa khớp di chuyển (migratory polyarthralgia) đặc biệt là khớp gối, khuỷu tay và các khớp xa hơn, cùng với đó là viêm bao hoạt dịch gân là những triệu chứng thường gặp. Tổn thương da gồm ban sần (maculopapular), tổn thương tổn thương mụn mủ (pustular lesion) thường theo sau đó là xuất huyết

Viêm khớp do nhiễm khuẩn (septic arthritis) nhất là khớp gối là giai đoạn tiếp theo của bệnh DGI. Trong giai đoạn này, tổn thương da thường biến mất và không thể phân lập được vi khuẩn từ máu. Bệnh DGI chủ yếu phát hiện ở nữ mang khuẩn không biểu hiện triệu chứng, không được điều trị và ở những người bị khiếm khuyết bỏ thể.

Điều đáng lưu ý là các chủng vi khuẩn gây bệnh DGI có những đặc điểm sau: (a).

Chúng kháng được hoạt tính diệt khuẩn của huyết thanh, (b). Nhạy cảm rõ rệt với penicillin và (c). Khuyết dưỡng arginine, hypoxanthine và uracil, vì vậy cần bổ sung các chất này vào môi trường để vi khuẩn này tăng trưởng.

(c). Đau mắt ở trẻ sơ sinh là bệnh do *N. gonorrhoeae* gây ra nhưng không phải lây nhiễm qua đường tình dục. Đây là trường hợp viêm màng kết cả hai mắt ở trẻ mới sinh do lây nhiễm từ âm đạo của người mẹ bị nhiễm. Tuy nhiên sự lây nhiễm vào trẻ sơ sinh cũng có thể xảy ra ở tử cung (*in utero*) hoặc trong giai đoạn hậu sản. Đau mắt, mắt đỏ lên và dịch mủ là những triệu chứng phổ biến.

Bị mù là biến chứng quan trọng của trường hợp này. Lậu cầu khuẩn có thể gây tổn thương vĩnh viễn mắt trong thời gian rất ngắn; vì vậy cần nhận biết sớm và điều trị để tránh bị mù.

(d). Các bệnh khác do lậu cầu khuẩn gồm:

(i). Lậu hậu môn, trực tràng (Anorectal gonorrhea) và viêm họng xảy ra do sinh hoạt tình dục đồng giới nam sau khi giao hợp qua đường trực tràng hoặc tiếp xúc qua đường miệng - sinh dục (orogenital). Viêm họng thường mắc phải trong quá trình tiếp xúc qua đường miệng - sinh dục. Tuy nhiên viêm họng thường không biểu hiện triệu chứng, nó có thể là viêm họng tiết dịch cùng với đó là viêm hạch bạch huyết cổ.

(ii). Viêm kết mạc viêm mủ do lậu cầu khuẩn xảy ra ở người lớn là do tự cấy lậu cầu khuẩn vào túi kết mạc từ vị trí xâm nhiễm sơ cấp như cơ quan sinh dục ngoài. Viêm kết mạc có thể tiến triển nhanh chóng thành viêm toàn mắt (panophthalmitis) và mất thị lực trừ khi nhanh chóng được điều trị.

(iii). Viêm quanh gan (perihepatitis) cấp tính còn gọi là hội chứng Fitz - Hugh và Curtis xảy ra là do sự lan rộng trực tiếp của *N. gonorrhoeae* hay *Chlamydia trachomatis* từ vòi fallop tới capsul gan và phủ lên phúc mạc (peritoneum).

48.4. Miễn dịch học

48.4.1. Phân bố về địa lý

Bệnh do lậu cầu khuẩn được báo cáo khắp nơi trên thế giới. Tuy nhiên ở Châu Âu tỷ lệ mắc phải thấp hơn nhiều và dường như bị xóa sạch ở Thụy Điển. Tỷ lệ mắc phải bệnh lậu và những biến chứng của bệnh cao nhất xảy ra ở các nước đang phát triển. Mức

độ phổ biến trung bình của bệnh lậu ở phụ nữ mang thai ở Châu Á là ước khoảng 4%, Ở Châu Mỹ Latin là 5% và ở Châu Phi là 10%.

48.4.2. Môi trường sống

N. gonorrhoeae là vi khuẩn chỉ gây bệnh cho người. Lậu cầu khuẩn này chỉ được phát hiện trong các trường hợp bị nhiễm. Ở phụ nữ bị nhiễm, lậu cầu khuẩn chủ yếu phát hiện phổ biến nhất ở ống cổ tử cung (endocervix). Ở nam giới bị nhiễm phát hiện vi khuẩn ở niệu đạo. Ở cả nam và nữ lậu cầu khuẩn cũng có thể được phát hiện ở hầu, trực tràng và mắt. Lậu cầu khuẩn không phát hiện thấy trong hệ vi khuẩn bình thường ở người tại các vị trí như niêm mạc của niệu đạo, cổ tử cung hay âm đạo.

48.4.3. Nơi ẩn náu, nguồn và lan truyền bệnh

48.4.3.1. Nguồn và lan truyền bệnh

Chỉ có người đặc biệt là nam và nữ bị nhiễm khuẩn nhưng không có biểu hiện triệu chứng là nơi ẩn náu của vi khuẩn. Nữ thường là người mang khuẩn không biểu hiện triệu chứng phổ biến là hơn nam. Niệu đạo có mủ (purulent urethra) hay dịch cổ tử cung thường là nguồn phổ biến của sự xâm nhiễm. Bệnh được lan truyền:

(a). Chủ yếu qua đường tình dục. Sự xâm nhiễm của *N. gonorrhoeae* xảy ra sau khi khuẩn được cấy vào niêm mạc trong quá trình tiếp xúc tình dục qua âm đạo, hậu môn hay miệng. Khi qua hệ tình dục gia tăng với người bị nhiễm sẽ làm tăng nguy cơ mắc phải.

(b). Ít phổ biến hơn là tiếp xúc không qua đường tình dục. Đau mắt ở trẻ sơ sinh là trường hợp mắc phải không do quan hệ tình dục. Bệnh này xảy ra sau khi khuẩn cấy vào kết mạc do bé qua đường âm đạo. Ít gặp hơn là bệnh được lan truyền qua trực tràng, họng miệng hay qua kênh sinh sản. Đồ vật không làm lan truyền bệnh, bởi vì lậu cầu khuẩn nhanh chóng bị chết khi chúng ở ngoài cơ thể người.

48.4.3.2. Phân kiểu chủng

Các chủng *N. gonorrhoeae* có thể được phân thành (a) kiểu khuyết dưỡng (auxotyping) và (b) kiểu huyết thanh.

(a). Phân kiểu khuyết dưỡng được dựa trên các chất dinh dưỡng đặc trưng và các cofactor có trong môi trường dùng để lậu cầu khuẩn tăng trưởng. Cho đến nay có trên 30

kiểu khuyết dưỡng đã được công nhận. Hầu hết các kiểu khuyết dưỡng là nguyên dưỡng (prototroph) hay kiểu hoang dã (Proto), kiểu đòi hỏi praline (Pro) và chủng đòi hỏi arginine, hypoxanthine và uracil (AHU).

(b). Phân kiểu huyết thanh được dựa trên OMP “Porin”, được chia thành nhiều serovar ví dụ như 1A-4, 1B-12 được dựa trên sự ngưng kết với các kháng thể đơn dòng.

48.5. Phát hiện tại phòng thí nghiệm

Phát hiện tại phòng thí nghiệm bệnh do lậu cầu khuẩn phụ thuộc vào việc chứng minh có *N. gonorrhoeae* tại vị trí xâm nhiễm.

48.5.1. Mẫu thử

Thu thập các mẫu sinh dục như dịch tiết niệu đạo, dịch tiết cổ tử cung, ..., mẫu trực tràng và mẫu họng để phân lập và xác định lậu cầu khuẩn.

(a). Nhiễm trùng lậu cầu khuẩn cấp tính, dịch tiết niệu đạo ở nam giới và dịch ở cổ tử cung là những mẫu cần lựa chọn. Ở nữ giới, không nên swab sâu vào âm đạo.

(b). Ở phụ nữ, khi mẫu thu thập như dịch nội mạc cổ tử cung (endocervical), trước hết cần làm sạch chất dịch rỉ (exudate); sau đó dùng swab đặt vào để lấy mẫu.

(c). Ở nam, thu thập dịch tiết có ở lỗ dương vật để xét nghiệm. Khi tiến hành thu thập trước hết cần làm sạch lỗ bằng gạc ngâm trong nước muối. Sau đó thu thập dịch tiết niệu đạo bằng bằng que cấy vòng platinum. Trong trường hợp không có dịch tiết tại lỗ, thu thập mẫu niệu đạo bằng cách chèn và xoay tròn swab có đường kính 2 - 3 cm vào trong đường tiểu. Nên sử dụng Swab dạng calcium alginate hay Rayon gắn trên cán kim loại.

(d). Trong trường hợp người bệnh bị nhiễm mạn tính, do dịch thải ra ít, nên chất dịch rỉ sau khi massage tuyến tiền liệt hoặc giọt tiết ra vào buổi sáng và nước tiểu được sử dụng làm mẫu để xét nghiệm cầu khuẩn. Mẫu trực tràng thường được sử dụng để chứng minh lậu cầu khuẩn không biểu hiện triệu chứng ở nữ, người sinh hoạt tình dục đồng giới nữ và nam.

(e). Mẫu được thu thập từ tất cả các vị trí niêm mạc như họng, niệu đạo, cổ tử cung và trực tràng; máu và dịch hoạt dịch (synovial fluid) ở những bệnh nhân có thể bị bệnh DGI. Sau khi thu thập, mẫu này cần chuyển tới ngay phòng thí nghiệm để được xử

lý. Nếu vì lý do nào đó mà chậm trễ, mẫu sau thu thập cần được bảo quản trong môi trường vận chuyển như Stuart và chuyển tới phòng thí nghiệm.

48.5.2. Xác định bằng kính hiển vi

(1). Nhuộm Gram chất tiết niệu đạo: chất tiết niệu đạo qua nhuộm Gram được chẩn đoán là bị viêm niệu đạo khi có 4 hoặc nhiều hơn bạch cầu đa hình (PMN) trong trường kính nhúng chìm:

(a). Khi có cầu khuẩn đôi Gram dương điển hình trong nội bào là đặc điểm của *N. gonorrhoeae*.

(b). Nhuộm Gram giúp chẩn đoán ban đầu nhiễm lậu cầu khuẩn.

(c). Kỹ thuật này có độ nhạy trên 90% và độ đặc hiệu là 98% dùng để chẩn đoán nhiễm trùng lậu cầu khuẩn ở nam giới có triệu chứng điển hình. Tuy nhiên ở nam giới không biểu hiện triệu chứng điển hình thì độ nhạy của kỹ thuật này chỉ đạt 60% hoặc thấp hơn. Ở nữ khi nhuộm mẫu nội mạc cổ tử cung (endocervical), có hơn 10 PMN trên trường có độ khuếch đại cao được cho là viêm cổ tử cung. Nhuộm Gram mẫu nội mạc cổ tử cung có độ nhạy nhỏ hơn 50 - 60% và độ đặc hiệu là 82 - 90% trong cả trường hợp có triệu chứng và không biểu hiện triệu chứng.

Nhuộm Gram là phương pháp không nhạy khi dùng để phát hiện lậu cầu khuẩn ở những bệnh nhân bị bệnh lậu ở hậu môn - trực tràng, viêm họng và tổn thương da. Tính đặc hiệu cũng thấp là do các loài *Neisseria* hội sinh sống ở hầu - miệng và tuyến dạ dày ruột nên có thể làm nhầm lẫn giữa các loài này với *N. gonorrhoeae*.

(2). Soi tươi mẫu nước tiểu sau khi ly tâm: ở nam, thu thập 10 - 15 mL mẫu nước tiểu ban đầu vào buổi sáng sớm và sau đó đem ly tâm để soi dưới kính hiển vi có độ khuếch đại cao. Khi phát hiện có 10 hoặc nhiều hơn PMN trong mẫu nước tiểu sau ly tâm được cho là viêm niệu đạo.

48.5.3. Nuôi cấy

Phân lập *N. gonorrhoeae* từ mẫu bệnh phẩm bằng nuôi cấy khẳng định để chẩn đoán bệnh lậu. Cấy các mẫu lấy từ sinh dục, trực tràng và hầu vào môi trường không chọn lọc như thạch máu hay thạch chocolate và môi trường chọn lọc như Modified Thayer Martin.

Trong điều kiện ủ có 5 - 10% CO₂, trên môi trường thạch chocolate sau 48 giờ ủ ở 35 - 36°C khuẩn lạc lậu cầu khuẩn có kích thước nhỏ, tròn, đục mờ và lõi có bề mặt hạt mịn.

Trên môi trường Thayer Martin, hình dạng khuẩn lạc thì tương tự như khuẩn lạc trên môi trường thạch chocolate. Hệ vi khuẩn hỗn hợp hiện diện trong mẫu sẽ bị ức chế trên môi trường chọn lọc. Tuy nhiên vancomycin có trong môi trường chọn lọc sẽ ức chế một vài chủng lậu cầu khuẩn.

48.5.4. Xác định vi khuẩn *Neisseria gonorrhoeae*

Các đặc điểm dùng để xác định *N. gonorrhoeae* như sau:

- (1). Là vi khuẩn Gram âm, dạng cầu khuẩn đôi.
- (2). Trên môi trường thạch máu, tạo khuẩn lạc đục mờ có bờ tròn và bề mặt hạt.
- (3). Có oxidase và catalase dương.
- (4). Lên men glucose, tạo acid.
- (5). Không lên men maltose hay sucrose.

Thử nghiệm dùng để phân biệt sự khác nhau giữa *N. gonorrhoeae* với *N. meningitidis* và các loài *Neisseria* khác được tóm tắt tại Bảng 48.3.

48.5.5. Phát hiện kháng nguyên của lậu cầu khuẩn

Kháng nguyên của lậu cầu khuẩn có thể được phát hiện bằng thử nghiệm kháng thể phát huỳnh quang trực tiếp (DFA) và phương pháp miễn dịch dựa trên enzyme liên kết (EIA) có trong dịch tiết niệu đạo và dịch tiết từ niêm mạc cổ tử cung (endocervical discharge) cũng như các mẫu lâm sàng khác.

DFA sử dụng kháng thể đơn dòng kết hợp phát huỳnh quang là phương pháp nhanh và tiện lợi để chứng minh kháng nguyên lậu cầu khuẩn có trong mẫu lâm sàng. EIA sử dụng kháng thể đa dòng kháng lậu cầu khuẩn cũng được sử dụng để phát hiện kháng nguyên lậu cầu khuẩn trong mẫu thử.

48.5.6. Huyết thanh học

Thử nghiệm huyết thanh được sử dụng để phát hiện kháng nguyên lậu cầu khuẩn hoặc kháng thể kháng lậu cầu khuẩn có trong huyết thanh dùng để chẩn đoán bệnh lậu. ELISA và RIA dùng để phân giải cho nguyên tố bào máu, protein sợi tơ và kháng nguyên

LPS của lậu cầu khuẩn chứng minh kháng thể có trong huyết thanh.

Những thử nghiệm này không được khuyến cáo dùng làm phép thử thường quy. Chúng chỉ được sử dụng trong các trường hợp đặc biệt như bệnh lậu mạn tính, thấp khớp do lậu cầu khuẩn,

48.5.7. Phương pháp phân tử

Sử dụng mẫu dò gen (DNA) để phát hiện trực tiếp vi khuẩn có trong mẫu sinh dục và các mẫu lâm sàng khác. Các mẫu dò này chuyên biệt cho nucleic acid của khuẩn lậu *N. gonorrhoeae* và phương pháp này thường có kết quả nhạy và nhanh. Kết quả nhanh chỉ trong vòng 2 - 4 giờ nhưng chi phí thử nghiệm thì quá đắt.

48.6. Điều trị

Vào năm 1935, sulfonamide sớm được sử dụng để điều trị bệnh lậu. Ban đầu tất cả các chủng lậu cầu khuẩn đều nhạy với sulfonamide nhưng sau đó chúng phát triển khả năng kháng nhóm kháng sinh này. Penicillin là kháng sinh lựa chọn cho các chủng *N. gonorrhoeae* nhạy cảm với penicillin.

48.6.1. Các chủng *N. gonorrhoeae* kháng penicillin

Khởi đầu lậu cầu khuẩn nhạy cảm cao với penicillin, nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là 0,005 U/mL. Tuy nhiên từ năm 1957, tính nhạy cảm của chủng lậu cầu khuẩn giảm dần đối với penicillin (MIC 0,1 U/mL). Nồng độ penicillin đòi hỏi để ức chế lậu cầu khuẩn tăng trưởng tăng dần gấp nhiều lần và hiện nay còn cao hơn 2,4 - 4,8 MU.

(a). Kháng penicillin hầu hết là nhờ beta-lactamase, enzyme này được plasmid kiểm soát và việc lan truyền khả năng kháng qua con đường chuyển plasmid có gen kháng kháng sinh theo chiều ngang. Các chủng này biểu thị khả năng kháng penicillin cao.

(b). Một số chủng *N. gonorrhoeae* không sản sinh ra beta-lactamase nhưng vẫn có biểu hiện khả năng kháng penicillin. Khả năng kháng này thì thấp và được DNA trên nhiễm sắc thể kiểm soát.

48.6.2. Kháng kháng sinh khác

Kháng các kháng sinh khác như tetracycline, erythromycin, và aminoglycoside do các gen nằm trên nhiễm sắc thể kiểm soát.

(a). Nhóm tetracycline không được chỉ định điều trị nhiễm trùng lậu lâu dài vì sự phổ biến tính kháng của lậu cầu khuẩn đối với kháng sinh này.

(b). Kháng ciprofloxacin cũng ngày càng tăng lên ở Đông Nam Á, Châu Phi và Úc Châu.

48.6.3. Lựa chọn thuốc khác trong trường hợp lậu cầu khuẩn kháng được penicillin hay người bệnh dị ứng với penicillin

Ceftriaxone, cefixime, ciprofloxacin hay ofloxacin là những kháng sinh được lựa chọn thay thế cho penicillin. Sử dụng chế độ điều trị liều đơn cho một trong số kháng sinh trên như là liệu pháp ban đầu để điều trị nhiễm trùng không có biến chứng như viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung hay nhiễm trùng trực tràng hoặc nhiễm trùng họng ở người lớn. Liều đơn ceftriaxone 125 mg qua cơ hay cefixime 400 mg, ciprofloxacin 500 mg hoặc ofloxacin 400 mg qua đường miệng cũng ghi nhận là hiệu quả.

Rửa ngay bằng nước muối và tiêm ceftriaxone qua đường tĩnh mạch là biện pháp hiệu quả để điều trị viêm kết mạc do lậu cầu khuẩn. Sử dụng erythromycin 0,5% tại chỗ, hay tetracycline 1% hoặc nitrate bạc 1% dạng mỡ bôi mắt thì hiệu quả để điều trị bệnh viêm mắt ở trẻ sơ sinh do lậu cầu khuẩn.

PID là bệnh nhiễm trùng do hỗn hợp lậu cầu khuẩn, *Chlamydia* và các vi khuẩn gây bệnh kỵ khí tùy nghi khác. Vì vậy để điều trị bệnh này cần sử dụng kháng sinh phổ rộng để phủ lên tất cả các vùng bị nhiễm.

48.7. Ngăn chặn và kiểm soát

Hiện nay không có vaccine hiệu quả để chống lại *N. gonorrhoeae*. Phòng bệnh hóa học bằng cách sử dụng penicillin là biện pháp không hiệu quả và là cơ hội có thể thúc đẩy phát triển nhiều chủng lậu kháng kháng sinh. Vì vậy để khắc phục sự lây lan của bệnh lậu cần các biện pháp sau như: (a) giáo dục sức khỏe, (b) loại bỏ sớm các trường, (c) truy nguyên các cuộc tiếp xúc và (d) tiếp tục sàng lọc các cuộc quan hệ tình dục là biện pháp quan trọng để ngăn chặn sự lan truyền của bệnh lậu. Hơn nữa việc ngăn chặn bệnh lậu liên quan đến việc thúc đẩy tình dục an toàn. Viêm kết mạc do lậu cầu khuẩn ở trẻ sơ sinh được ngăn chặn bằng cách sử dụng thuốc bôi erythromycin.

48.8. *Neisseria meningitidis*

N. meningitidis là vi khuẩn gây nhiều bệnh ở người từ gây nhiễm trùng màng não cầu huyết (meningococcemia) nhanh chóng gây chết đến nhiễm khuẩn huyết thoáng qua tương đối lành. Khuẩn này cũng là nguyên nhân phổ biến thứ 2 gây viêm màng não mắc phải trong cộng đồng ở người lớn.

Bảng 48.3. Đặc điểm khác nhau của các loài Neisseria.

Loài Neisseria	Tăng trưởng trên môi trường				Sinh acid khi lên men			
	BA/ 22°C	CHA	NA/ 35°C	Thayer Martin	Glucose	Maltose	Sucrose	Lactose
<i>N.gonorrhoeae</i>	-	-	-	+	+	-	-	-
<i>N. meningitidis</i>	-	-	Dao động	+	+	+	-	-
<i>N. lactamica</i>	Dao động	Dao động	+	+	+	+	-	+
<i>N. sicca</i>	+	+	+	-	+	+	+	-

48.9. Đặc điểm vi khuẩn

48.9.1. Hình thái

N. meningitidis biểu hiện các đặc điểm sau:

(a). *N. meningitidis* là vi khuẩn Gram âm, hình cầu, hay cầu oval, sắp xếp theo dạng cầu đôi có các mặt gần nhau bị bẹt ra. Khi tiến hành kính phết các tế bào lấy từ mủ và các mẫu bệnh phẩm khác, cầu khuẩn này thường phát hiện trong nội bào PMN.

(b). *N. meningitidis* có đường kính từ 0,6 - 0,8 μm .

(c). Khuẩn này khi còn trẻ thường có capsule.

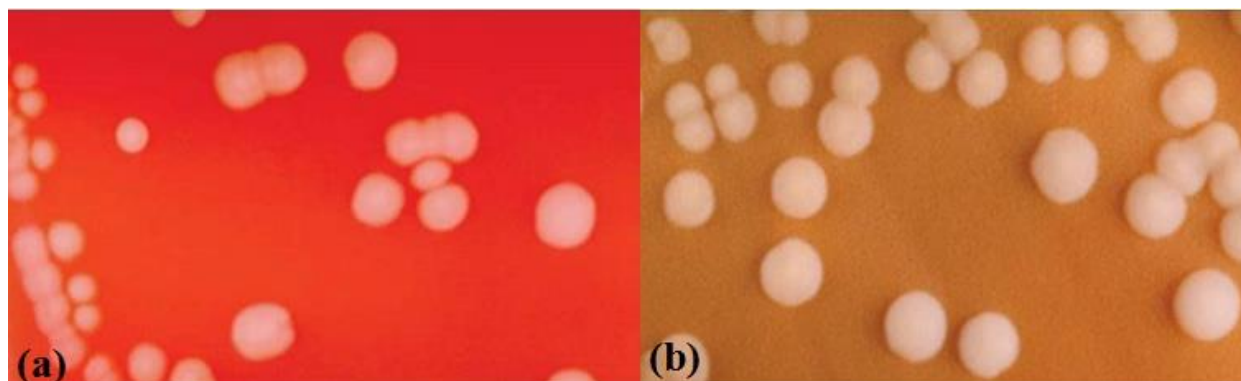
(d). *N. meningitidis* không di động và không sinh bào tử.

48.9.2. Nuôi cấy

N. meningitidis là vi khuẩn hiếu khí tuyệt đối. Khuẩn này tăng trưởng tối thích ở nhiệt độ giữa 36°C và 39°C và ở pH tối thích trong khoảng pH từ 7,4 - 7,6. Sự tăng trưởng của khuẩn này được khuếch đại khi ủ trong môi trường ẩm có 5% CO₂. *N. meningitidis* là vi khuẩn khó tính đòi hỏi nhu cầu dinh dưỡng phức tạp. Khuẩn này không

tăng trưởng được trên môi trường dinh dưỡng bình thường, nhưng tăng trưởng tốt trên môi trường giàu dinh dưỡng có máu hay huyết thanh như môi trường thạch máu, thạch chocolate và thạch Mueller - Hinton. Máu hoặc huyết thanh thúc đẩy sự tăng trưởng của vi khuẩn nhờ trung hòa các chất ức chế có trong môi trường hơn là nhờ những yêu cầu bổ sung.

(1). Môi trường thạch máu: trên môi trường thạch máu sau 24 giờ ủ, *N. meningitidis* hình thành khuẩn lạc tròn, có kích thước nhỏ từ 1 - 2 mm, lồi, xám, trong mờ không sinh sắc tố, có bờ đều. Ở 48 giờ ủ, khuẩn lạc trở nên lớn hơn cùng với đó là tâm mờ đục và tạo ra lá tai bèo có đường viền trong suốt. Khuẩn này không tiêu huyết trên môi trường thạch máu. Các chủng cầu khuẩn màng não có capsule polysaccharide lớn làm cho khuẩn lạc trở nên nhầy. Cầu khuẩn màng não hình thành khuẩn lạc lớn trên môi trường thạch chocolate.



Hình 48.2. Hình dạng khuẩn lạc *Neisseria meningitidis* trên môi trường (a) thạch máu, (b) thạch chocolate (CDC).

(2). Môi trường chọn lọc: môi trường Thayer Martin có kháng sinh vancomycin, colistin, nystatin và trimethoprim; môi trường New York City là những môi trường chọn lọc thường được sử dụng để phân lập vi khuẩn từ các mẫu bệnh phẩm có hệ vi khuẩn hỗn hợp.

48.9.3. Đặc điểm sinh hoá

N. meningitidis biểu hiện các đặc điểm sinh hóa sau:

N. meningitidis có oxidase và catalase dương. Hai thử nghiệm này là chỉ dấu sinh hóa quan trọng để xác định ban đầu vi khuẩn này. *Alcaligenes* spp., *Aeromonas* spp.,

Vibrio spp., *Campylobacter* spp. và *Pseudomonas* spp. là các vi khuẩn khác có oxidase dương.

Đặc điểm xác định *Neisseria meningitidis*:

- (a). Là cầu đôi, Gram dương.
- (b). Trên môi trường thạch máu, hình thành khuẩn lạc lồi, có màu xám và trong mờ.
- (c). Có phản ứng oxidase và catalase dương.
- (d). Lên men glucose và maltose tạo acid.
- (e). Không lên men sucrose hay lactose.

N. meningitidis lên men glucose và maltose sinh acid nhưng không sinh hơi. Khuẩn này không lên men sucrose hay lactose. Thử nghiệm lên men là thử nghiệm cần thiết để xác định các loài *Neisseria*. Khuẩn này không tạo hydrogen sulphide và không khử nitrate.

48.9.4. Đặc điểm khác

N. meningitidis là vi khuẩn rất mỏng manh. Chúng rất nhạy cảm với nhiệt, sự làm khô và chất khử trùng.

48.9.5. Thành phần tế bào và cấu trúc kháng nguyên

Thành tế bào của viêm não cầu khuẩn có LPS còn gọi là nội độc tố. Nội độc tố viêm não cầu khuẩn có thành phần hóa học giống như nội độc tố của trực khuẩn thương hàn.

Cấu trúc kháng nguyên: phụ thuộc vào kháng nguyên capsule polysaccharide chuyên biệt cho nhóm, cầu khuẩn viêm màng não được chia thành 13 nhóm: A, B, C, D, X, Y, Z, W135, 29E, H, I, K và L.

(a). Cầu khuẩn viêm màng não thuộc nhóm A, B và C gây ra hầu hết các trường hợp dịch bọ phát và các vụ bùng nổ bệnh viêm màng não.

(b). Viêm não cầu khuẩn nhóm Y và W135 thì gây bệnh phổ biến hơn so với nhóm X và Z.

(c). Viêm não cầu khuẩn thiếu kháng nguyên đặc trưng cho nhóm được xem là khuẩn không gây bệnh. Mỗi nhóm huyết thanh bao gồm nhiều kiểu huyết thanh. Việc

phân loại các chủng phân lập của nhóm huyết thanh viêm não cầu khuẩn thành các kiểu huyết thanh thì dựa vào những khác biệt về protein thuộc màng ngoài và ở phần oligosaccharide của LOS. Ví dụ viêm não cầu khuẩn Nhóm A có một kiểu serotype, ngược lại nhóm B và C gồm nhiều kiểu serotype. Việc phân kiểu serotype các chủng được sử dụng trong định danh các chủng gây bệnh dùng trong nghiên cứu dịch tễ học.

48.10. Đặc điểm gây bệnh

N. meningitidis kết cụm ở mũi họng người và dưới những điều kiện đặc biệt, chúng xâm nhập vào máu và sau đó tiếp cận lên não, gây viêm não.

48.10.1. Yếu tố gây bệnh

N. meningitidis có ba yếu tố độc đóng vai trò quan trọng trong gây bệnh. Các yếu tố này gồm (a) capsule polysaccharide, (b) Nội độc tố LOS và (c) IgA protease (Bảng 48.4).

Bảng 48.4. Yếu tố gây bệnh của *Neisseria meningitidis*.

Yếu tố gây bệnh	Chức năng sinh học
Capsule	Ngăn chặn sự thực bào
Nội độc tố LOS	Gây tổn thương mạch máu liên quan đến nhiễm trùng viêm não cầu khuẩn
IgA protease	Phá hủy IgA immunoglobulin, nhờ đó giúp lậu cầu khuẩn bám vào tế bào biểu mô của tuyến hô hấp trên
Lipooligosaccharide	Kích thích phóng thích TNF- α , làm tổn thương tế bào chủ

(a). Capsule polysaccharide: là thành phần nổi trội bao xung quanh *N. meningitidis*, thành phần này có đặc tính kháng được thực bào. Capsule này là yếu tố gây độc quan trọng của vi khuẩn nhờ đặc tính ức chế sự thực bào. Capsule này bảo vệ cầu khuẩn gây viêm não bằng cách phá hủy bạch cầu leukocyte. Bên trong túi thực bào leukocyte, vi khuẩn này có khả năng sống sót nội bào, nhân lên và sau đó di chuyển đến khoảng không dưới biểu mô.

(b). Nội độc tố LOS: nội độc tố LOS hiện diện ở màng ngoài của vi khuẩn *N. meningitidis*. Khi nhiễm cầu khuẩn viêm màng não, LOS làm tổn thương mạch máu. Nội độc tố gồm hai thành phần quyết định kháng nguyên, đó là: (a) protein và (b)

carbohydrate. Việc *N. meningitidis* sản sinh và phóng thích nội độc tố liên tục gây phản ứng nội độc tố nghiêm trọng ở những bệnh nhân bị bệnh viêm màng não do cầu khuẩn.

(c). IgA protease: IgA protease là yếu tố độc quan trọng khác. Enzyme hoạt động bằng cách làm sạch IgA tiết, nhờ đó giúp vi khuẩn bám vào tế bào biểu mô của tuyến hô hấp trên.

48.10.2. Phát sinh bệnh viêm màng não

Khởi đầu *N. meningitidis* gây nhiễm cục bộ bằng cách tập kết tại mũi hầu. Từ vị trí này, cầu khuẩn viêm màng não xâm lấn vào lớp dưới niêm mạc bằng cách lẩn tránh cơ chế phòng thủ của cơ thể chủ và tiếp cận hệ thần kinh trung ương (CNS). Cầu khuẩn viêm màng não tiếp cận CNS theo các cách sau:

(1). Xâm nhập vào máu: đây là kiểu lan ra phổ biến nhất của cầu khuẩn viêm màng não. Một khi chúng vào bên trong dòng máu, cầu khuẩn viêm màng não, cầu khuẩn viêm màng não sẽ trốn thoát tuần tra miễn dịch của cơ thể chủ, ví dụ kháng thể, tiêu diệt vi khuẩn qua trung gian bổ thể, sự thực bào của bạch cầu trung tính và sau đó tiếp cận các vị trí xa hơn bao gồm CNS. Cơ chế đặc biệt để cầu khuẩn viêm màng não tiếp cận khoảng không dưới màng nhện vẫn còn chưa được hiểu rõ.

(2). Lây lan trực tiếp qua bên cạnh: cầu khuẩn viêm màng cũng có thể tiếp cận CNS bằng cách trực tiếp lan ra bên cạnh từ mũi họng. Bên trong CNS, vi khuẩn nhân lên và sống sót bởi vì cơ chế phòng thủ của cơ thể chủ như immunoglobulin, neutrophil và bổ thể xuất hiện chỉ có vai giới hạn trong kiểm soát sự nhân lên của vi khuẩn.

Việc nhân lên không kiểm soát của vi khuẩn trong CSF, sẽ gây ra hậu quả là chứng viêm màng não. Nhiễm cầu khuẩn viêm màng não ở mũi họng thường là cận lâm sàng. Trạng thái mang cầu khuẩn viêm màng não không biểu hiện triệu chứng thường diễn ra trong thời gian ngắn và tự chấm dứt trong vòng vài tuần. Ở một số ít người, cầu khuẩn viêm màng não xâm lấn vào tuần hoàn và gây bệnh lâm sàng.

48.10.3. Miễn dịch của cơ thể chủ

Sự hiện diện của cầu khuẩn viêm màng não ở mũi hầu sẽ cảm ứng phản ứng kháng thể dịch thể, và hầu hết những người mắc phải miễn dịch bệnh viêm não do cầu khuẩn có độ tuổi khoảng 20. Kháng thể của mẹ cung cấp sự bảo vệ cho trẻ trong 3 - 6 tháng đầu

đời. Sau đó cầu khuẩn viêm màng não không gây bệnh sẽ tập kết sản sinh ra phản ứng chéo, kháng thể bảo vệ.

Kháng thể chuyên biệt IgG được tạo ra nhằm chống lại polysaccharide của cầu khuẩn viêm màng não có sự kết hợp với bổ thể qua trung gian hoạt động của vi khuẩn nhằm chống lại cầu khuẩn viêm màng não. Các cá thể thiếu kháng thể vi khuẩn và vì vậy khiếm khuyết bổ thể như các thành phần C5, C6, C7 hay C8 của bổ thể nên các cá thể này biểu hiện sự nhạy cảm gia tăng với bệnh do cầu khuẩn viêm màng não gây ra.

48.10.4. Hội chứng lâm sàng

N. meningitidis gây ra các trường hợp sau: (a) viêm màng não, (b) viêm màng não cầu huyết (meningococemia) và (c) các hội chứng khác.

(a). Viêm màng não: viêm màng não mô cầu *N. meningitidis* thường phổ biến nhất ở trẻ em và trẻ vị thành niên. Bệnh có biểu hiện sốt trong thời gian ngắn đi kèm với đặc điểm đau đầu và đơ cổ (stiff neck). Hôn mê hay ngủ lơ mơ cũng thường xảy ra. Triệu chứng lộn xộn, mê sảng, mê sảng và sững sờ (stupor) thì hiếm hơn. Sự suy giảm ý thức, tình trạng sững sờ và hôn mê là do áp suất trong hộp sọ gia tăng là một vài biến chứng đáng chú ý tại giai đoạn kết thúc của bệnh. Tiên lượng bệnh của viêm màng não thì tốt và bệnh nhân phục hồi hoàn toàn khi được điều trị kịp thời bằng liệu pháp kháng sinh thích hợp. Tuy nhiên tiên lượng bệnh sẽ trở nên xấu đi ở những bệnh nhân bị hôn mê và ở những người bệnh có những vấn đề về thần kinh cục bộ.

(b). Màng não cầu khuẩn huyết: màng não cầu khuẩn huyết (meningococemia) gây hoặc không gây viêm màng não là trường hợp gây đe dọa mạng sống. Bệnh này được miêu tả có các triệu chứng như sốt cấp tính cùng với đó là ban đốm xuất huyết (petechial rash). Các đốm xuất huyết nhỏ thường phát hiện liên tục trên thân và các chi dưới; tiếp đến là ban đỏ có thể kết hợp lại để hình thành tổn thương xuất huyết lớn.

Hội chứng *Waterhouse - Friderichsen* là nhiễm trùng toàn thân do *N. meningitidis*. Bệnh này có đặc điểm là xuất hiện hội chứng đông máu rải rác nội mạch khá nghiêm trọng, gây sốt và suy giảm chức năng của nhiều cơ quan gồm phá hủy các tuyến thượng thận. Hội chứng này làm sụp đổ hệ tuần hoàn cùng với đó là đông tụ nội mạc và luôn gây chết. Hội chứng *Waterhouse - Friderichsen* thường phát hiện nhất ở những người bị

khiếm khuyết các thành phần bổ thể từ C5 - C9. Tổn thương mạch thường thấy trong trường hợp này chủ yếu là do nội độc tố LOS có trong viêm màng não cầu khuẩn gây ra.

(c). Các hội chứng khác: viêm khớp không mưng mủ thường xảy ra ở khớp gối, bệnh được phát hiện trong khoảng 10% bệnh nhân do viêm màng não cầu khuẩn. Bệnh này xuất hiện thời gian 48 giờ đầu điều trị và được cho là do phản ứng miễn dịch gây ra. Viêm màng não tái phát do màng não cầu khuẩn là một trường hợp khác liên quan đến khiếm khuyết về di truyền của nhiều hợp phần của hệ thống bổ thể. Các trường hợp khác gồm viêm phổi do *N. meningitidis* có lẽ là do nhiễm khuẩn qua đường hô hấp, viêm khớp nhiễm trùng, viêm màng ngoài tim có mủ và viêm nội nhãn.

48.11. Dịch tễ học

48.11.1. Phân bố về địa lý

Bệnh do viêm não cầu khuẩn xuất hiện khắp nơi trên thế giới. Nhóm huyết thanh A của *N. meningitidis* thường gây các đợt dịch bộc phát, nhóm huyết thanh B gây ra cả các đợt dịch bộc phát và các đợt bùng nổ dịch, ngược lại nhóm huyết thanh C chủ yếu gây bùng nổ dịch cục bộ. Dịch viêm màng não bộc phát thì thường phổ biến hơn ở trẻ dưới 5 tuổi và ở những người già. Bùng nổ trên diện rộng bệnh do viêm màng não cầu khuẩn xảy ra ở các nước Trung Phi với tỷ lệ cao đến 400 - 500 trường hợp/ 100.000 dân. Dịch bộc phát bệnh viêm màng não cầu khuẩn xảy ra ở nhiều nước khác trên thế giới.

Bảng 48.5. Dịch tễ học của các nhóm huyết thanh *Neisseria meningitidis*.

Nhóm huyết thanh	Bệnh
A	Bệnh do cầu khuẩn viêm màng não ở những nước chưa phát triển
B	Viêm màng não và bệnh huyết màng não cầu khuẩn; phổ biến nhất (>90%) là các trường hợp viêm màng não ở các nước phát triển
C	Viêm màng não và bệnh huyết màng não cầu khuẩn; phổ biến nhất (>90%) là các trường hợp viêm màng não ở các nước phát triển
Y	Viêm phổi do màng não cầu khuẩn
W135	Viêm phổi do màng não cầu khuẩn

Viêm màng não cầu khuẩn nhóm A gây bệnh ở các nước chưa phát triển; nhóm B,

C hay Y gây ra 90% các trường hợp bệnh do viêm màng não cầu khuẩn ở các nước đang phát triển (Bảng 48.5).

48.11.2. Môi trường sống

N. meningitidis chủ yếu là vi khuẩn gây bệnh ở người. Viêm màng não cầu khuẩn thường được phát hiện trong mũi họng và khoang miệng. Tỷ lệ người mang khuẩn *N. meningitidis* nhưng không biểu hiện triệu chứng dao động từ thấp đến cao, khoảng 1% đến 40% trong dân chúng. Tỷ lệ mang khuẩn cao nhất ở những trẻ đang đến trường, trẻ vị thành niên và quần thể dân cư nghèo.

48.11.3. Nguồn và lan truyền bệnh

Con người chỉ là nguồn xâm nhiễm của màng não cầu khuẩn. Chất tiết từ mũi hầu là nguồn xâm nhiễm phổ biến nhất. Màng não cầu khuẩn được lan truyền qua đường không khí theo các giọt khí chính là nguồn lây nhiễm phổ biến nhất. Các thành viên trong gia đình sống cùng nhau trong điều kiện đông đúc hoặc những người sống trong điều kiện gần nhau như trong trại lính, nhà tù và những người già thì nhạy cảm hơn với vi khuẩn.

48.12. Phát hiện tại phòng thí nghiệm

Phát hiện tại phòng thí nghiệm phụ thuộc vào chứng minh viêm não cầu khuẩn có trong các mẫu lâm sàng bằng soi dưới kính hiển vi hay nuôi cấy.

48.12.1. Mẫu thử

Dịch não tủy (CSF) và máu là mẫu lựa chọn để chứng minh có màng não cầu khuẩn ở giai đoạn sớm của chứng viêm màng não. Phết mũi hầu dùng để phát hiện trạng thái mang khuẩn. CSF được thu thập bằng cách chọc ống sống thắt lưng (lumbar puncture) và mẫu máu bằng cách chọc chích tĩnh mạch (venipuncture) trong điều kiện vô trùng nghiêm ngặt. Không được làm lạnh mẫu CSF vì như vậy sẽ làm chết *Haemophilus influenzae*, là vi khuẩn khác gây viêm màng não. Cần chuyển nhanh mẫu CSF về phòng thí nghiệm để xử lý. Mẫu máu cần được bảo quản trong môi trường nuôi cấy máu có hoặc dung dịch glucose hoặc dung dịch sodium taurocholate. Mẫu mũi hầu được thu thập bằng swab vô trùng và được vận chuyển trong môi trường Stuart về phòng thí nghiệm.

Viêm màng não do màng não cầu khuẩn gây ra những thay đổi trong CSF:

- (a). Trong trường hợp viêm màng não do vi khuẩn thì CSF sẽ đục hơn.

(b). Dịch này chứa hơn 1000 WBC/ μ L và nổi trội là tế bào PMN.

(c). Tổng hàm lượng protein thì tăng. Tổng mức glucose thường thấp và chiếm khoảng 60% của mức glucose máu (do giãn não tủy).

(d). Áp suất trong sọ có thể tăng lên. CSF tại phòng thí nghiệm có thể được chia thành ba phần: (i). Phần thứ nhất đem ly tâm và trải lên kính để nhuộm Gram. Phần nổi đem thử nghiệm kháng nguyên màng não cầu khuẩn. (ii). Phần thứ hai của CSF đem nuôi cấy trực tiếp. (iii). Phần thứ ba đem ủ qua đêm trong dung dịch glucose vừa đủ và sau đó cấy truyền sang môi trường thạch máu và thạch chocolate.

48.12.2. Phát hiện dưới kính hiển vi

Nhuộm Gram CSF là phương pháp thường sử dụng để phát hiện viêm não cầu khuẩn. Viêm não cầu khuẩn thường là vi khuẩn Gram âm, cầu đôi hiện diện chủ yếu trong leukocyte và một số có thể hiện diện ngoại bào. Các cầu khuẩn này có thể có trong CSF của khoảng 50% bệnh nhân viêm màng não do màng não cầu khuẩn. Ở màng não cầu huyết bạo phát, nhuộm Gram buffy coat (gồm leukocyte và tiểu cầu) máu ngoại biên có thể thấy được cầu đôi Gram negative.

48.12.3. Nuôi cấy

Phân lập *N. meningitidis* từ mẫu CSF, máu và các mẫu lâm sàng khác bằng cách nuôi cấy khẳng định để chẩn đoán bệnh do viêm màng não cầu khuẩn. Cấy ngay CSF lên môi trường không chọn lọc như thạch máu hay thạch chocolate và ủ ở 35 - 36°C trong 18 - 24 giờ có 5% CO₂. Khuẩn lạc của viêm màng não cầu khuẩn thường nhỏ, tròn và lồi, màu sắc đục mờ và có bề mặt nhẵn sáng long lanh.

Mẫu máu được cấy ngay vào môi trường dịch glucose hoặc dịch sodium taurocholate và ủ ở 35 - 36°C. Sau đó cấy chuyển sang môi trường thạch máu hoặc thạch chocolate và ủ ở 35 - 36°C có 5% CO₂. Thời gian ủ nên kéo dài 4 - 7 ngày, hàng ngày cấy chuyển. Viêm màng não và huyết màng não cầu khuẩn thường cho kết quả dương sớm.

48.12.4. Các mẫu thử khác

Các mẫu thử khác như mẫu phết mũi họng và dịch rỉ từ đốm xuất huyết được xử lý tương tự như cách xử lý mẫu CSF.

48.12.5. Xác định vi khuẩn

N. meningitidis được xác định nhờ các đặc tính như sau:

- (a). Là cầu đôi, Gram âm sắp xếp theo dạng cặp đôi.
- (b). Trên môi trường thạch máu, hình thành khuẩn lạc lồi, có màu xám và đục mờ.
- (c). Có oxidase và catalase dương.
- (d). Lên men glucose và maltose để tạo acid.

(e). Không lên men sucrose hay lactose. Phân kiểu huyết thanh các chủng vi khuẩn phân lập tăng trưởng trên môi trường thạch máu được tiến hành trên lam kính bằng cách cho vi khuẩn ngưng kết với huyết thanh tăng miễn dịch chuyên biệt.

48.12.6. Phát hiện kháng nguyên

Phát hiện kháng nguyên polysaccharide hòa tan trong CSF là phương pháp thường được sử dụng để chẩn đoán viêm màng não do màng não cầu khuẩn. Điện di miễn dịch đối dòng, thử nghiệm ngưng kết latex và thử nghiệm đông tụ vi khuẩn sử dụng kháng thể chuyên biệt là những thử nghiệm nhanh thường được sử dụng để phát hiện kháng nguyên hòa tan có trong dịch não tủy. Phát hiện kháng nguyên được sử dụng khi vi khuẩn có ít trong CSF. Tuy nhiên phát hiện kháng nguyên thì không hữu dụng trong viêm màng não do Nhóm B màng não cầu khuẩn *N. meningitidis* gây ra, là vì có liên quan đến tính không sinh miễn dịch và không phản ứng với kháng thể chuyên biệt.

48.12.7. Thử nghiệm huyết thanh

Thử nghiệm ngưng kết hồng cầu gián tiếp và ELISA được sử dụng để chứng minh kháng thể chống lại kháng nguyên polysaccharide chuyên biệt có trong huyết thanh. Thử nghiệm huyết thanh được sử dụng trong các trường hợp nhiễm màng não cầu khuẩn mạn tính khi mà phương pháp nuôi cấy không phát hiện màng não cầu khuẩn.

48.12.8. Phương pháp phân tử

PCR, realtime PCR và mẫu dò gen được sử dụng để phát hiện DNA của *N. meningitidis* có trong mẫu thử. Thử nghiệm này cũng được sử dụng để phát hiện một lượng nhỏ DNA của màng não cầu khuẩn có trong dịch não tủy. Đây là kỹ thuật phát hiện màng não cầu khuẩn ra cho kết quả nhạy hơn so với phương pháp nuôi cấy. Tuy nhiên khi sử dụng phương pháp phân tử cần phải có chi phí đầu tư cho thiết bị, hóa chất và vận hành nên giá thành sẽ đắt hơn so với phương pháp nuôi cấy. Multiplex PCR hay

mutiplex realtime PCR cũng được sử dụng để phát hiện đồng thời các vi khuẩn gây viêm màng não như: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* và *Streptococcus pneumoniae*.

Bảng 48.6. Môi và mẫu dò dùng để phát hiện vi khuẩn gây bệnh viêm màng não *Neisseria meningitidis*.

Mục tiêu	Tên môi/mẫu dò	Trình tự nucleotide môi Real-time PCR và mẫu dò (5' - 3')
ctrA	F753	TGTGTTCCGCTATACGCCATT
	R846	GCCATATTCACACGATATACC
	Pb820i	AACCTTGAGCAA" T"CCATTTATCCTGACGTTCT
sodC	F351	GCACACTTAGGTGATTTACCTGCAT
	R478	CCACCCGTGTGGATCATAATAGA
	Pb387	CATGATGGCACAGCAACAAATCCTGTTT

Bảng 48.7. Môi và mẫu dò dùng để phát hiện các nhóm huyết thanh *N. meningitidis*.

Mục tiêu	Tên môi/mẫu dò	Trình tự nucleotide môi Real-time PCR và mẫu dò (5' - 3')
Nm A	F2531	AAAATTCAATGGGTATATCACGAAGA
sacB	R2624	ATATGGTGCAAGCTGGTTTCAATAG
	Pb2591i	CTAAAAG" T"AGGAAGGGCACTTTGTGGCATAAT
Nm B	F737	GCTACCCCATTTTCAGATGATTTGT
synD	R882	ACCAGCCGAGGGTTTATTTCTAC
	Pb839i	AAGAGATGGGYAACAAC" T"ATGTAATGTCTTTATTT
Nm C	F478	CCCTGAGTATGCGAAAAAATT
synE	R551	TGCTAATCCCGCCTGAATG
	Pb495i	TTTCAATGC" T"AATGAATACCACCGTTTTTTTGC
Nm W135	F857	TATTTATGGAAGGCATGGTGTATG
synG	R964	TTGCCATTCCAGAAATATCACC
	Pb907i	AAATATGGAGCGAATGATTACAGTAACTATAATGAA
Nm X	F173	TGTCCCCAACCGTTTATTGG

Bảng 48.7. Môi và mẫu dò dùng để phát hiện các nhóm huyết thanh *N. meningitidis*.

Mục tiêu	Tên môi/mẫu dò	Trình tự nucleotide môi Real-time PCR và mẫu dò (5' - 3')
<i>xcbB</i>	R237	TGCTGCTATCATAGCCGCC
	Pb196	TGTTTGCCACATGAATGGCGG
Nm Y	F787	TCCGAGCAGGAAATTTATGAGAATAC
<i>synF</i>	R929	TTGCTAAAATCATTCGCTCCATAT
	Pb1099i	TATGGTG"TAACGATATCCCTATCCTTGCCTATAAT

48.13. Điều trị

Nhanh chóng sử dụng liệu pháp kháng sinh chuyên biệt cho bệnh huyết màng não cầu khuẩn và viêm não do màng não cầu khuẩn là quyết định quan trọng nhất. Đưa penicillin G vào tĩnh mạch là phương cách được khuyến cáo sử dụng để điều trị bệnh do viêm màng não cầu khuẩn. MIC của penicillin thường dao động trong khoảng 0,01 - 0,05µg/mL dùng để tiêu diệt các chủng màng não cầu khuẩn phân lập. Chloramphenicol, rifampicin, erythromycin, tetracycline và nhóm cephalosporin (gồm ceftriaxone, cefotaxime và cefuroxime) là những kháng sinh hiệu quả dùng để điều trị bệnh viêm màng não do vi khuẩn. Ceftriaxone có điểm thuận lợi hơn là dùng để tiêu diệt viêm não cầu khuẩn có trong mũi hầu của người mang khuẩn. Chloramphenicol được sử dụng cho những người bệnh bị dị ứng penicillin.

Viêm não cầu khuẩn không nhạy cảm với vancomycin và polymyxin. Nhóm khuẩn này cũng có khả năng kháng được sulfadiazine, MIC 0,128 µg/mL đã được ghi nhận.

48.14. Ngăn chặn và kiểm soát

Bao gồm các biện pháp dự phòng bằng hóa học (chemoprophylaxis) và sử dụng vaccine.

48.14.1. Dự phòng bằng hóa học

Dự phòng hóa học chemoprophylaxis kháng khuẩn là yếu tố quan trọng để ngăn chặn các trường hợp tiếp xúc gần của bệnh não mô cầu rải rác thứ cấp. Sự lan truyền giữa người với người có thể ngăn chặn được bằng cách sử dụng kháng sinh, điều này giúp xóa

bỏ trạng thái người lành mang khuẩn ở mũi họng không biểu hiện triệu chứng. Sulfonamide, rifampin, minocycline, ciprofloxacin và ceftriaxone là những kháng sinh thường được sử dụng để loại bỏ viêm màng não cầu khuẩn từ mũi họng. Tuy nhiên kháng sinh ciprofloxacin không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ vì kháng sinh này được chứng minh gây tổn thương sụn ở động vật thí nghiệm.

48.14.2. Phòng bệnh bằng miễn dịch

Phòng bệnh miễn dịch (immunoprophylaxis) bằng cách tiêm vaccin dạng capsule polysaccharide não cầu khuẩn chuyên biệt cho nhóm A, C, Y và W135 là biện pháp ngăn chặn hiệu quả bệnh do não cầu khuẩn gây ra.

48.15. Các loài *Neisseria* khác

Các loài khác thuộc giống *Neisseria* hiếm khi gây bệnh cho người. Các loài này thường là một phần của hệ vi khuẩn bình thường ở người mà chủ yếu phát hiện thấy ở tuyến hô hấp. Chúng thuộc nhóm *Neisseria* hội sinh gồm các loài: *Neisseria flavescens*, *Neisseria sicca*, *Neisseria lactamica* và *Neisseria subflava*. *Neisseria* hội sinh khác với các loài *Neisseria* gây bệnh ở các đặc điểm sau:

- (1). Nhóm này có thể tăng trưởng trên môi trường bình thường mà không cần bổ sung máu và huyết thanh và chúng cũng có thể tăng trưởng ở 22°C.
- (2). Không đòi hỏi có CO₂ cho sự tăng trưởng.
- (3). Trên môi trường thạch, khuẩn này hình thành khuẩn lạc có màu vàng xanh hay vàng.

N. flavescens và *N. sicca* thường phân lập được ở các trường hợp bị viêm màng não, viêm tủy xương (osteomyelitis), viêm tai giữa cấp tính và viêm xoang cấp tính. Tuy nhiên tỷ lệ nhiễm trùng tuyến hô hấp do các loài *Neisseria* này thì chưa được thống kê chính xác. Hầu hết các chủng này nhạy cảm với penicillin.

N. lactamica thường được phân lập từ mũi hầu, là khuẩn *Neisseria* không gây bệnh; tuy nhiên khuẩn này lại có mối quan hệ gần với *Neisseria* gây bệnh.

Neisseria catarrhalis, khuẩn này sau đó gọi là *Branhamella catarrhalis*, hiện nay được đặt lại tên là *Moraxella catarrhalis*, là vi khuẩn hội sinh thuộc tuyến hô hấp trên và thỉnh thoảng khuẩn này được phát hiện trong tuyến sinh dục nữ. *M. catarrhalis* được

công nhận là vi khuẩn gây bệnh cơ hội ở cơ thể chủ bị suy giảm miễn dịch và người được điều trị tại bệnh viện. *M. catarrhalis* có khả năng kháng đa thuốc và tăng trưởng được trên môi trường dinh dưỡng bình thường như môi trường thạch dinh dưỡng và thạch MacConkey. Khuẩn này gây nhiễm trùng ví dụ như viêm tai giữa, viêm xoang hàm trên, viêm màng não, viêm khớp do nhiễm khuẩn, viêm màng trong tim, nhiễm khuẩn huyết, ... ở những người bị suy giảm miễn dịch và ở trẻ. Một số chủng nhạy cảm với cephalosporins, chloramphenicol và tetracycline.