

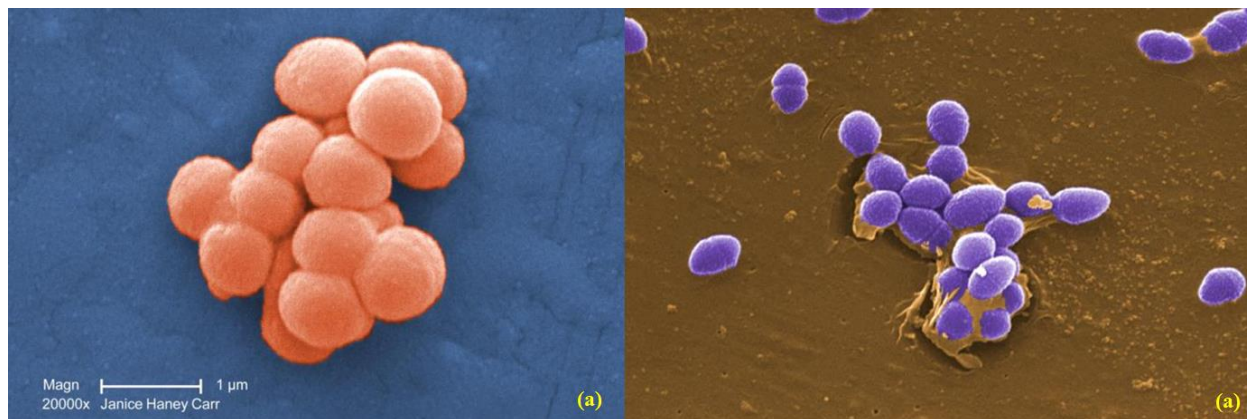
Chương 54. Streptococcus và Enterococcus

Mục lục

Chương 54. Streptococcus và Enterococcus	1
54.1. Giới thiệu	2
54.2. Streptococcus.....	2
54.3. Phân loại	2
54.2.1. Phân loại dựa trên sự tiêu huyết trên môi trường thạch máu	2
54.2.2. Phân loại dựa trên cấu trúc kháng nguyên	3
54.3. <i>Streptococcus pyogenes</i>	4
54.3.1. Đặc điểm sinh học	5
54.3.2. Đặc điểm gây bệnh.....	9
54.3.3. Miễn dịch của cơ thể chủ	17
54.3.4. Dịch tễ học	17
54.3.5. Phân tích tại phòng thí nghiệm.....	19
54.3.6. Điều trị.....	22
54.3.7. Ngăn chặn và kiểm soát	22
54.4. <i>Streptococcus agalactiae</i>	23
54.5. Các streptococcus tiêu huyết khác.....	25
54.5.1. Streptococcus nhóm C.....	25
54.5.2. Streptococcus nhóm F	25
54.5.3. Streptococcus nhóm G	25
54.5.4. Streptococcus nhóm D không phải là enterococcus.....	25
54.5.5. Viridans Streptococcus.....	25
54.6. Enterococcus.....	27

54.1. Giới thiệu

Streptococcus là cầu khuẩn hiếu khí và kỵ khí tùy nghi, Gram dương, tế bào sắp xếp dạng cầu đôi hay chuỗi ngắn. Enterococcus là vi khuẩn kỵ khí tùy nghi. Khuẩn này đòi hỏi dinh dưỡng phức tạp cho sự tăng trưởng. Hình 54.1 là ảnh streptococcus và Enterococcus dưới kính hiển vi điện tử và bệnh do streptococcus và enterococcus gây ra cho người được tóm tắt ở Bảng 54.1.



Hình 54.1. Ảnh Streptococcus và Enterococcus dưới kính hiển vi điện tử quét, (a). Nhóm C Streptococcus sp. tiêu huyết beta, (b). Enterococcus faecalis sp. (CDC).

54.2. Streptococcus

Streptococcus là một phần của hệ vi khuẩn bình thường ở người và động vật. Chúng là vi khuẩn có dạng hình oval hay hình cầu, không di động, không tạo bào tử và có capsule cấu tạo là hyaluronic acid. Streptococcus có catalase âm, đây là đặc điểm phân biệt giữa vi khuẩn này với staphylococcus. Streptococcus là những vi khuẩn khó tính, đòi hỏi môi trường giàu dinh dưỡng để tăng trưởng như môi trường thạch có bổ sung máu.

54.3. Phân loại

Dựa trên nhu cầu oxygen, streptococcus được chia thành nhóm: (1) hiếu khí và (2) kỵ khí bắt buộc. Nhóm kỵ khí bắt buộc được ấn định là peptostreptococcus, nhóm này được mô tả chi tiết ở **Chương 57. Vi khuẩn kỵ khí không hình thành bào tử.**

Streptococcus hiếu khí và kỵ khí tùy nghi được phân nhóm sâu hơn như sau:

54.2.1. Phân loại dựa trên sự tiêu huyết trên môi trường thạch máu

Streptococcus hiếu khí và kỵ khí tùy nghi được phân nhóm sâu hơn dựa trên sự

tiêu huyết trên môi trường thạch máu. Năm 1919, Brown đã phân streptococcus hiếu khí thành ba nhóm dựa trên sự tăng trưởng của chúng trên môi trường thạch có 5% máu ngựa, đó là: (a) streptococcus tiêu huyết alpha, (b) streptococcus tiêu huyết beta và (c) streptococcus tiêu huyết gamma.

54.2.1.1. Streptococcus tiêu huyết alpha

Nhóm streptococcus này hình thành khuẩn lạc có vòng bao hẹp xung quanh, có màu xanh nhạt là do sự tiêu huyết vẫn còn một số thành phần của tế bào máu đỏ được phân giải. Màu xanh nhạt là do sự hình thành sản phẩm khử của hemoglobin. Streptococcus tiêu huyết alpha chính là viridans streptococcus. Chúng được phát hiện như là những vi khuẩn hội sinh trong tuyến hô hấp trên ở người và những vi khuẩn này có thể gây bệnh cơ hội. *Streptococcus salivarius* là một trong những vi khuẩn gây bệnh cơ hội quan trọng thuộc nhóm này. *Streptococcus pneumoniae* cũng thuộc nhóm tiêu huyết alpha.

54.2.1.2. Streptococcus tiêu huyết beta

Thuật ngữ streptococcus tiêu huyết chỉ có thể áp dụng cho những streptococcus tiêu huyết beta. Vì nhóm streptococcus này tạo khuẩn lạc có vòng tiêu huyết sáng rõ, không màu, rộng khoảng 2 - 4 mm bao xung quanh khuẩn lạc. Các tế bào máu đỏ trong vòng tiêu huyết được phân giải hoàn toàn. Sự phân giải này là do tế bào phóng thích ra các enzyme streptolysin O (SLO) và streptolysin S (SLS). Hầu hết các streptococcus gây bệnh thuộc nhóm này và trong số này *Streptococcus pyogenes* là loài quan trọng nhất.

54.2.1.3. Streptococcus tiêu huyết gamma

Nhóm streptococcus này không tạo bất kỳ sự tiêu huyết nào hay sự biến màu nào trên môi trường thạch máu. Các streptococcus không tiêu huyết này thường tìm thấy như là những vi khuẩn hội sinh. *Streptococcus faecalis* hay còn gọi là *Enterococcus faecalis* thuộc nhóm này.

54.2.2. Phân loại dựa trên cấu trúc kháng nguyên

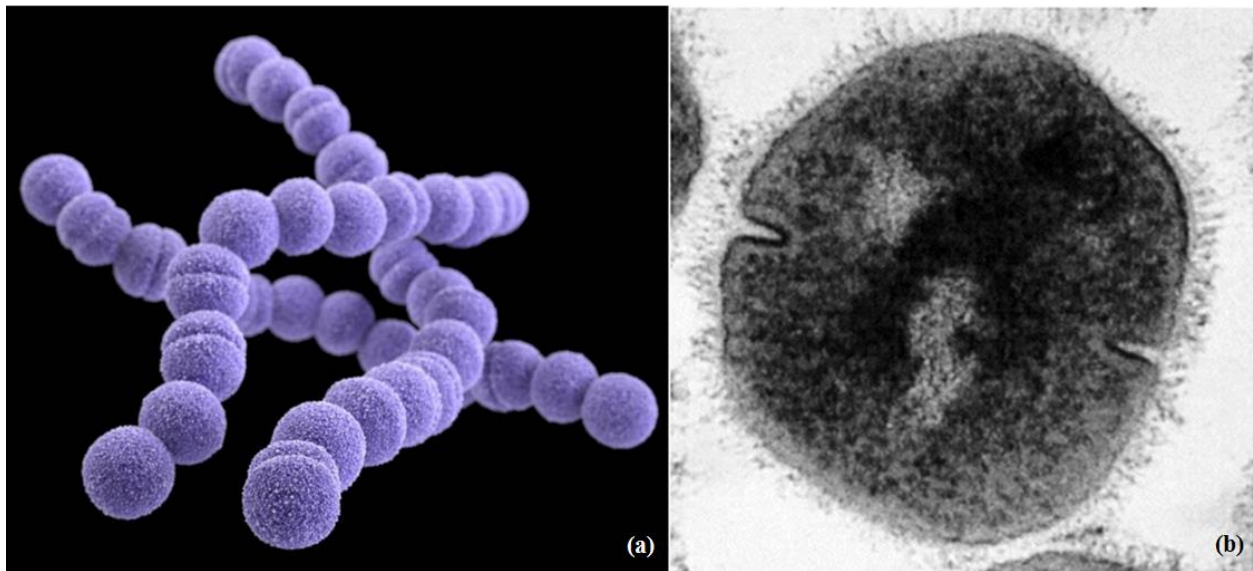
Phân loại Lancefield là sự phân nhóm huyết thanh streptococcus tiêu huyết beta. Phân nhóm huyết thanh này được dựa trên việc phát hiện nhóm kháng nguyên carbohydrate chuyên biệt (kháng nguyên C) trên thành tế bào streptococcus.

Streptococcus tiêu huyết beta được phân thành 21 nhóm huyết thanh còn gọi là nhóm Lancefield, được ấn định theo các chữ cái Latin từ A đến W, ngoại trừ I và J. Phần lớn streptococcus tiêu huyết gây bệnh cho người thuộc nhóm A. Nhóm A streptococcus chính là *Streptococcus pyogenes*, trong khi đó nhóm B streptococcus là *Streptococcus agalactiae*.

Dựa trên các kháng nguyên của protein M, T và R hiện diện trên bề mặt tế bào, *S. pyogenes* được phân chia sâu hơn thành 80 kiểu huyết thanh (serotype). Kiểu phân nhóm này chính là cách thức phân nhóm Griffith. Protein M là kiểu kháng nguyên chuyên biệt quan trọng nhất. Sự phân kiểu huyết thanh này có ý nghĩa quan trọng trong nghiên cứu về dịch tễ học.

54.3. *Streptococcus pyogenes*

S. pyogenes là loài thuộc nhóm A streptococcus. Khuẩn này là đối tượng gây bệnh quan trọng nhất ở người.



Hình 54.2. *Streptococcus pyogenes* (a). Ảnh ba chiều vi khuẩn Nhóm A *Streptococcus*, còn gọi *S. pyogenes* dưới kính hiển vi điện tử quét (CDC). (b). Lát cắt siêu mỏng tế bào *Strep. pyogenes* đang phân chia dưới kính hiển vi điện tử có độ phóng đại 70.000X, (nguồn: Vincent A. Fischetti, Đại học Rockefeller).

Khuẩn này gây các bệnh ở người gồm:

- (1). Nhiễm trùng sinh mủ như viêm họng và viêm mô tế bào.

(2). Gây bệnh do độc tố như gây sốt ban đỏ và hội chứng sốc do nhiễm độc.

(3). Bệnh miễn dịch (Immunologic disease) như viêm thận - tiểu cầu cấp tính (AGN) và sốt thấp khớp.

54.3.1. Đặc điểm sinh học

54.3.1.1. Hình thái

S. pyogenes biểu hiện các đặc điểm hình thái sau: là cầu khuẩn Gram dương, có kích thước 0,6 - 1,0 μm , sắp xếp theo dạng chuỗi dài (Hình 54.2a). Streptococcus không di động và không tạo bào tử. Chúng phân đôi trên một mặt phẳng và vì vậy xuất hiện ở dạng cầu đôi hay ở dạng chuỗi có chiều dài dao động, nhất là trong môi trường lỏng và mẫu bệnh phẩm

Một số chủng *S. pyogenes* và một số chủng của nhóm C streptococcus tạo capsule trong 2 - 4 giờ đầu tăng trưởng. Capsule này có cấu tạo là hyaluronic acid chứa các phân tử glucuronic acid và *N*-acetylglucosamine lặp lại. Cấu trúc hoá học của capsule *S. pyogenes* tương tự như cấu trúc hoá học của mô liên kết của động vật chủ và vì vậy nó không có tính kháng nguyên. Các chủng có capsule tạo khuẩn lạc nhầy trên môi trường thạch máu.

54.3.1.2. Nuôi cấy

S. pyogenes là vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí tùy nghi. Khuẩn này tăng trưởng ở 37°C và ở khoảng pH từ 7,2 - 7,4 trên môi trường giàu dinh dưỡng như môi trường thạch máu.



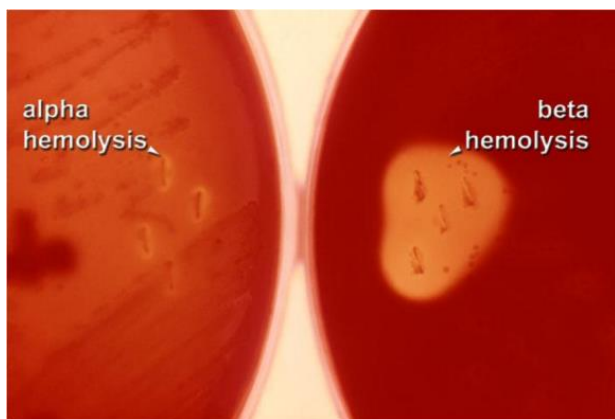
Hình 54.3. *Streptococcus pyogenes* trên môi trường thạch trypticase soy có 5% máu cừu đã khử sơ, ủ ở 35°C trong 24 giờ. Ở trường hợp này là vi khuẩn Nhóm A beta-Streptococcus. Màu sắc đặc trưng của môi trường bị thay đổi thành vùng trong và không màu xung quanh khuẩn lạc. Các tế

bào máu đỏ bị tiêu huyết, vi khuẩn này có đặc tính tiêu huyết beta (nguồn CDC).

(1). Môi trường thạch máu: *S. pyogenes* tạo khuẩn lạc có màu trắng đến xám, màu của môi trường bị thay đổi thành vùng trong và không màu xung quanh khuẩn lạc, kích thước khuẩn lạc từ 0,5 - 1 mm, có vòng sáng xung quanh khuẩn lạc là tiêu huyết beta (Hình 54.3). Khi ủ có 10% CO₂, khuẩn lạc của vi khuẩn sẽ tăng trưởng và tiêu huyết tốt hơn.

Trên môi trường phân lập không chọn lọc, các chủng gây bệnh tạo khuẩn lạc xù xì, ngược lại các chủng không gây bệnh tạo khuẩn lạc láng bóng. Các khuẩn lạc này tạo ra một lượng lớn hyaluronic acid là xuất hiện nhầy trên đĩa cấy khuẩn.

(2). Môi trường chọn lọc: môi trường thạch máu có crystal violet là môi trường chọn lọc cho *S. pyogenes*. Chuẩn bị môi trường này bằng cách thêm 0,0001% crystal violet vào môi trường thạch máu sẽ tạo ra môi trường có tính chọn lọc cao cho *S. pyogenes*. Môi trường này ức chế tất cả cầu khuẩn Gram dương nhưng lại cho phép *S. pyogenes* tăng trưởng. Môi trường PNF là môi trường thạch có máu ngựa chứa polymyxin B sulfate, neomycin sulfate và fusidic acid là môi trường chọn lọc khác được sử dụng để phân lập *S. pyogenes*.



Hình 54.4. Streptococcus tiêu huyết trên môi trường thạch trypticase soy có 5% máu cừ. Đĩa bên trái cấy trang vi khuẩn *Streptococcus mitis*, cho kết quả tiêu huyết alpha, đây là vi khuẩn thuộc nhóm *Viridans*. Đĩa bên phải cấy Nhóm A *Streptococcus pyogenes*, cho kết quả

tiêu huyết beta (CDC).

(3). Môi trường vận chuyển: môi trường vận chuyển Pikes chứa crystal violet tỷ lệ 1:1.000,000 và sodium azide tỷ lệ 1:16.000 thường được sử dụng làm môi trường vận chuyển các mẫu swab họng để nuôi cấy *S. pyogenes*.

54.3.1.3. Phản ứng sinh hoá

S. pyogenes biểu hiện các phản ứng sinh hoá sau: chúng là những vi khuẩn có catalase âm. Đây là đặc điểm để phân biệt với staphylococcus. Khuẩn này có khả năng

lên men nhiều loại đường để tạo acid nhưng lại không sinh hơi; Tuy nhiên điều này có giá trị rất ít trong xác định cầu khuẩn. *S. pyogenes* không lên men đường ribose, không hoà tan được mật. Chúng thuỷ giải được pyrrolidonyl naphthylamide (PYR).

54.3.1.4. Các đặc tính khác

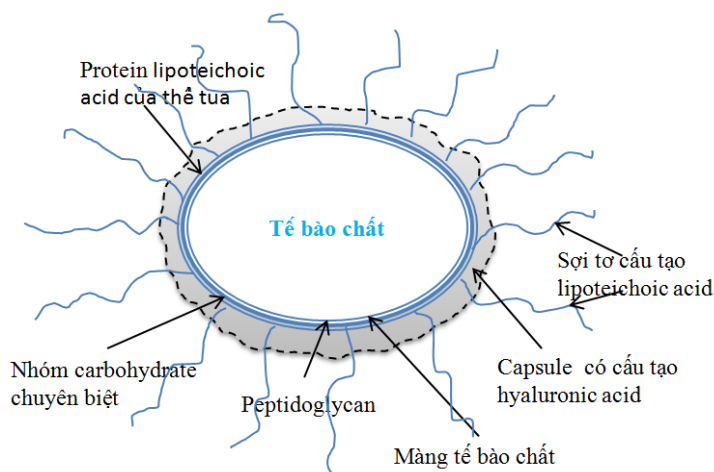
Streptococcus bị tiêu diệt ở nhiệt độ 54°C trong 30 phút và thường bị các chất khử trùng mạnh tiêu diệt. Khuẩn này nhạy cảm với bacitracin. Sự nhạy cảm với bacitracin là một đặc điểm quan trọng để xác định *S. pyogenes*. Đặc điểm này có thể dùng để phân biệt với các streptococcus tiêu huyết khác. Chúng có khả năng kháng được crystal violet.

54.3.1.5. Thành phần tế bào và cấu trúc kháng nguyên

Thành tế bào của *S. pyogenes* gồm các thành phần sau:

(1). Nhóm carbohydrate chuyên biệt

Thành tế bào có nhóm polysaccharide đặc trưng hình thành khoảng 10% chất khô của tế bào. Polysaccharide là một polymer của *N*-acetylglucosamine và rhamnose. Chất này thì không độc và là hapten ở thỏ. Dựa trên nhóm kháng nguyên carbohydrate (C)



chuyên biệt này, các chủng *S. pyogenes* được Lancefield chia thành 21 nhóm từ A đến W ngoại trừ I và J, nên được gọi là các nhóm Lancefield.

Hình 54.5. Sơ đồ minh họa cấu trúc kháng nguyên của *S. pyogenes*.

Kháng nguyên “C” có thể chiết xuất bằng các phương pháp sau:

- (a). Phương pháp Lancefield: ly trích bằng hydrochloric acid.
- (b). Phương pháp Fuller: ly trích bằng formamide ở 150°C.
- (c). Phương pháp Rantz và Randall: ly trích bằng hấp thanh trùng và
- (d). Phương pháp Maxted: ly trích bằng enzyme. Sau khi ly trích, thành phần carbohydrate được xử lý với kiểu huyết thanh chuyên biệt bằng phản ứng trầm hiện hay bằng miễn dịch huỳnh quang để phân nhóm các chủng phân lập *S. pyogenes*.

(2). Kiểu protein chuyên biệt

Thành tế bào *S. pyogenes* có ba protein chính đó là M, T và R. Các protein này được sử dụng để phân kiểu huyết thanh *S. pyogenes*, còn gọi là phân kiểu theo Griffith.

(a). Protein M: là protein quan trọng nhất. Protein này bền với acid và nhiệt nhưng nhạy cảm với trypsin. Protein M là độc tố chính của cầu khuẩn này. Nó ức chế sự thực bào và tạo thuận lợi cho sự bám dính của cầu khuẩn lên tế bào biểu mô. Protein M là một phức hợp xoắn alpha, có một đầu cuối là carboxyl và một đầu là amino.

Bảng 54.1. Bệnh ở người do Streptococcus và Enterococcus gây ra.

Vi khuẩn	Bệnh
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Viêm họng, chứng viêm mủ da gồm chốc lở, viêm quầng, viêm mô tế bào, viêm cân mạc hoại tử, sốt ban đỏ hay tinh hồng nhiệt, hội chứng sốc do nhiễm độc tố của streptococcus, viêm thận - tiểu cầu cấp tính (AGN) và sốt thấp khớp cấp tính
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Nhiễm trùng ở trẻ sơ sinh như nhiễm trùng máu, viêm màng não hay viêm phổi; viêm đường tiết niệu ở phụ nữ mang thai; viêm tuỷ xương, viêm khớp, viêm tuyến tiền liệt và nhiễm trùng da ở phụ nữ không mang thai và đàn ông
Các streptococcus tiêu huyết khác	Viêm họng, nhiễm trùng máu do du khuẩn huyết (bacteremia), gây áp xe
Viridans streptococcus	Sâu răng, viêm màng trong tim bán cấp và nhiễm trùng mưng mủ trong bụng (intra-abdominal suppurative infection)
<i>Enterococcus</i>	Viêm tuyến tiêu hoá nhất là những bệnh nhân đang nằm viện; nhiễm trùng do du khuẩn huyết, nhiễm trùng ống mật và viêm màng trong tim

Đầu cuối carboxyl bị bao trong màng tế bào chất và đây là cấu trúc có tính bảo tồn cao. Đầu cuối amino hiện diện xuyên qua thành tế bào đến bề mặt tế bào và có tính biến động cao. Thành phần biến động này quy định sự khác nhau về kháng nguyên của protein M và dựa vào đặc điểm này mà *S. pyogenes* được chia thành hơn 80 kiểu huyết thanh bao gồm từ 1 - 60. Protein M được chia sâu hơn nữa thành các phân tử protein nhóm I và các

phân tử protein nhóm II:

- Kháng thể phát triển để chống lại sự phôi nhiễm vùng (C) không thay đổi của nhóm I protein M và đóng vai trò cho sự phát sinh bệnh sốt thấp khớp.
- Ngược lại, kháng thể không triển khai để chống lại nhóm II protein M.

(b). Protein T: là những protein T kháng được trypsin nhưng không bền với acid và nhiệt. Phân kiểu protein T các chủng *S. pyogenes* thường được sử dụng trong khảo sát dịch tễ học về bệnh xâm nhiễm do cầu khuẩn này gây ra.

(c). Protein R: các protein này nhạy cảm với pepsin nhưng lại kháng được trypsin. Nhóm protein R này không quan trọng trong sử dụng để phân kiểu các chủng *S. pyogenes*.

(3). Thành phần bề mặt khác của tế bào

Peptidoglycan, lipoteichoic acid và protein F là các thành phần khác của thành tế bào *S. pyogenes*. Peptidoglycan thường có độ cứng nên dùng làm khung đỡ cho thành tế bào. Peptidoglycan là yếu tố gây ra sốt, hoại tử da và cơ tim ở động vật và phân giải các tế bào hồng cầu.

54.3.2. Đặc điểm gây bệnh

Streptococcus có hơn 20 kháng nguyên hoà tan, enzyme và độc tố góp phần vào sự phát sinh bệnh ở những giai đoạn khác nhau của bệnh do streptococcus.

54.3.2.1. Yếu tố gây bệnh

Streptococcus tạo ra nhiều yếu tố gây bệnh gồm: (a) protein và polymer liên quan đến thành tế bào, (b) các enzyme và (c) các độc tố

(a). Protein và polymer liên quan đến thành tế bào: bao gồm (i) capsule, (ii) teichoic acid, (iii) protein M và (iv) protein F góp phần cho sự phát sinh bệnh trong nhiều cách như đã đề cập ở Bảng 54.2.

(i). Capsule: capsule bao xung quanh thành tế bào *Streptococcus*. Capsule không có tính kháng nguyên và có tính kháng thực bào yếu. Nó hoạt động như là yếu tố bảo vệ giữa protein bề mặt gắn kết với vi khuẩn và tế bào thực bào, vì vậy giúp ngăn chặn được sự thực bào đối với vi khuẩn. Các chủng có capsule giàu protein M thì có tính gây bệnh cao.

(ii). **Teichoic acid, protein M và protein F:** lipoteichoic acid và protein F làm trung gian cho sự liên kết của cầu khuẩn với fibronectin hiện diện trên bề mặt tế bào chủ. Protein M là yếu tố dính và có tính kháng thực bào, chất này làm bất hoạt C3b - yếu tố bổ thể quan trọng chịu trách nhiệm cho sự thực bào.

Bảng 54.2. Yếu tố gây bệnh của *Streptococcus pyogenes*.

Yếu tố gây bệnh	Chức năng sinh học
Protein và polymer liên quan đến thành tế bào	
Capsule	Ngăn chặn sự thực bào
Teichoic acid	Tạo cầu nối với tế bào biểu mô Chất dính và chất kháng lại sự thực bào; làm bất hoạt C3b - yếu tố bổ thể quan trọng chịu trách nhiệm cho sự thực bào.
Protein M	Các chủng giàu protein M thì có khả năng kháng được sự thực bào và sự tiêu diệt nội bào do PMNs. Làm nhiều sự opsonin hoá thông qua con đường bổ thể khác
Protein F	Làm trung gian cho sự bám dính lên tế bào biểu mô
Enzyme	
Streptokinase	Phá huỷ sợi fibrin bảo vệ bao xung quanh vị trí bị nhiễm, nhờ đó tạo thuận lợi cho sự lan tỏa của sự xâm nhiễm
Deoxyribonuclease	Khử polymer hoá DNA hiện diện trong mũ vết thương
Hyaluronidase	Thủy giải hyaluronic acid là chất nền (matrix) của mô liên kết
Độc tố	
Ngoại độc tố gây sốt của streptococcus (SPE)	Hoà tan cục đông, khối máu đông và sự nghẽn mạch nhờ đó tạo điều kiện thuận lợi cho sự lây lan của vi khuẩn trong mô
Streptolysin O và Streptolysin S	Phân giải tế bào hồng cầu, bạch cầu và tiểu huyết cầu, kích thích sản sinh enzyme lysosome
Ngoại độc tố gây sốt	Phóng thích một lượng lớn cytokine từ tế bào hỗ trợ T và từ đại thực bào; phá huỷ nhanh chóng mô

(iii). **Enzyme:** gồm (α) Streptokinase, (β) Deoxyribonuclease (γ) Hyaluronidase, (δ) Lipoproteinase và (ϵ) enzyme khác.

(α). **Streptokinase:** enzyme này được *S. pyogenes* cũng như các nhóm C và G của streptococcus sinh ra. Có hai kiểu enzyme streptokinase là streptokinase A và streptokinase B. Streptokinase hoạt hoá plasminogen thành plasmin, làm phá vỡ yếu tố bảo vệ fibrin bao xung quanh vị trí bị nhiễm, vì vậy tạo thuận lợi cho sự lan ra của vi khuẩn xâm nhiễm. Kháng thể xuất hiện chống lại streptokinase A và B trong suốt quá trình xâm nhiễm và được sử dụng để phát hiện sự xâm nhiễm của vi khuẩn này.

(β). **Deoxyribonuclease:** có bốn kiểu enzyme deoxyribonuclease đã được xác định là deoxyribonuclease A, B, C và D. Hầu hết các chủng của *S. pyogenes* sản sinh ra những enzyme này. Enzyme deoxyribonuclease khử polymer hoá DNA tự do hiện diện trong mũ của vết thương, vì vậy làm giảm độ nhớt của mũ và giúp lây lan vi khuẩn xâm nhiễm. Enzyme này có tính kháng nguyên và việc chứng minh kháng thể kháng deoxyribonuclease B có trong huyết thanh là phương pháp dùng để phát hiện sự xâm nhiễm của *S. pyogenes*, cụ thể là xâm nhiễm trên da.

(γ). **Hyaluronidase:** enzyme này được *S. pyogenes* cũng như các nhóm khác như streptococcus B, C, và G thuộc *Streptococcus suis*, *Streptococcus anginosus* và *S. pneumoniae* tạo ra. Enzyme hyaluronidase phân cắt hyaluronic acid hiện diện trong mô liên kết của cơ thể chủ, vì vậy tạo thuận lợi cho sự lây lan của vi khuẩn qua các mô. Enzyme này là kháng nguyên.

(δ). **Lipoproteinase:** là yếu tố gây đục huyết thanh do một số kiểu M của *S. pyogenes* tạo ra. Lipoproteinase tạo ra sự mờ đục khi áp dụng cho thạch gel chứa huyết thanh heo hoặc thỏ, vì vậy được gọi là yếu tố gây đục huyết thanh (SOP). SOP là kháng nguyên.

(ϵ). **Các enzyme khác:** gồm neuraminidase, amylase, esterase, lipase và beta-glucuronidase.

54.3.2.2. Độc tố

(a). **Ngoại độc tố gây sốt:** ngoại độc tố gây sốt (SPE) của streptococcus còn gọi là độc tố gây ban đỏ (erythrogenic toxin), có ba loại độc tố gây ban đỏ: Spes A, Spes B và Spes C. Các độc tố này có tính kháng nguyên và sự sản sinh ra chúng được một phage ôn hoà có trong bộ gen vi khuẩn điều hoà. Những độc tố này hoạt động như là siêu kháng

nguyên và gây ra bệnh tinh hồng nhiệt hay sốt ban đỏ (scarlet fever) và hội chứng sốc do nhiễm độc. Độc tố này được thử nghiệm như sau:

(i). Thử nghiệm Dick: sự nhạy cảm của một người đối với những độc tố này được xác định bằng cách tiến hành thử nghiệm Dick trên da. Trong thử nghiệm này, 0,2 mL của độc tố đã pha loãng được tiêm vào dưới da. Thử nghiệm cho kết quả dương nếu có phản ứng ban đỏ cục bộ, có đường kính khoảng 1 cm, ban đỏ phát triển trong vòng 12 - 24 giờ. Thử nghiệm dương tính cho thấy không có kháng thể chống lại độc tố và biểu hiện sự nhạy cảm với độc tố này và vì vậy dẫn đến sốt ban đỏ. Thử nghiệm cho kết quả âm tính khi phản ứng sốt ban đỏ không xảy ra cho thấy có mặt của kháng thể chuyên biệt chống lại độc tố gây sốt ban đỏ trong huyết thanh.

(ii). Thử nghiệm Schultz Charlton: tiêm vào da bệnh nhân bị sốt ban đỏ kháng độc tố sẽ làm tái nhợt chứng ban đỏ cục bộ. Điều này là do sự trung hoà độc tố gây sốt. Thử nghiệm này được gọi là Schultz Charlton.

(b). Yếu tố tiêu huyết (hemolysin): có hai loại hemolysin đó là streptolysin O không bền với (SLO) và streptolysin S bền với oxygen và hoà tan huyết thanh (SLS), do *S. pyogenes* sinh ra.

(i). Streptolysin O: SLO là protein không bền với oxygen và nhiệt, có trọng lượng phân tử 50.000 - 75.000 Da. Protein này gây tiêu huyết beta khi khuẩn lạc tăng trưởng trên bề mặt môi trường thạch máu. SLO có tính kháng nguyên và kháng thể (ASLO) chống lại nó được triển khai khi nhóm A streptococcus xâm nhiễm. Việc chứng minh kháng thể ASLO có ý nghĩa quan trọng để xác định sự xâm nhiễm hiện tại của nhóm A streptococcus và cũng dùng để xác định nguyên nhân gây biến chứng do streptococcus xâm nhiễm gây ra sau khi chúng đã bị loại bỏ khỏi cơ thể chủ. SLO phản ứng chéo với hemolysin tương tự như của streptococcus nhóm C và G, pneumolysin của *S. pneumoniae*, tetanolysin của *Clostridium tetani*, độc tố theta (θ) của *Clostridium perfringens*, cereolysin của *Bacillus cereus* và listeriolysin của *Listeria monocytogenes*.

(ii). Streptolysin S: SLS là protein tan được trong huyết thanh nên được đặt tên là S và protein này bền vững với oxygen. Đây là một polypeptide nhỏ có trọng lượng phân tử khoảng 20.000 Da và không có tính kháng nguyên. Vì vậy không có kháng thể để

chống lại độc tố này khi chúng hiện diện trong huyết tương. Độc tố này gây ra sự tiêu huyết xung quanh khuẩn lạc vi khuẩn đang tăng trưởng trên môi trường thạch máu, và ức chế hoá ứng động và kháng lại sự thực bào.

(b). Ngoại độc tố gây sốt: có hai loại ngoại độc tố: ngoại độc tố A và B.

(i). Ngoại độc tố gây sốt A thì tương tự như độc tố gây hội chứng sốc nhiễm độc của staphylococcus (TSST). Nó có kiểu tác động tương tự như TSST của staphylococcus. Ngoại độc tố A hoạt động bằng cách kích thích làm phóng thích một lượng lớn cytokine từ tế bào hỗ trợ T và đại thực bào.

(ii). Ngoại độc tố gây sốt B là enzyme protease được *S. pyogenes* sinh ra một lượng lớn. Enzyme này phá huỷ nhanh chóng các mô.

54.3.2.3. Phát sinh bệnh do streptococcus xâm nhiễm

S. pyogenes gây ra bệnh do streptococcus làm mưng mủ cũng như không làm mưng mủ theo các cơ chế sau:

(1). Bám dính: *S. pyogenes* bám dính lên bề mặt tế bào chủ là giai đoạn đầu tiên của sự phát sinh bệnh. Cầu khuẩn này dính lên biểu mô họng nhờ sự hỗ trợ của sợi tơ, lipoteichoic acid, protein F và protein M. Khởi đầu, sự bám dính qua trung gian nhờ liên kết yếu giữa lipoteichoic acid và acid béo của cầu khuẩn với fibronectin của tế bào biểu mô thuộc cơ thể chủ. Kế đến là sự liên kết mạnh được thiết lập bởi protein M, protein F và các yếu tố dính khác của cầu khuẩn.

(2). Xâm lấn của cầu khuẩn: *S. pyogenes* xâm lấn vào trong các tế bào biểu mô qua trung gian protein M, protein F và các kháng nguyên khác của chúng. Sự xâm lấn của cầu khuẩn làm cho bệnh xâm nhiễm của vi khuẩn trở nên dai dẳng như viêm họng do streptococcus cũng như xâm lấn vào các mô sâu bên trong. Capsule hyaluronic acid, protein M và C5a peptidase của *S. pyogenes* là những yếu tố kháng lại sự thực bào. Những yếu tố này ngăn chặn sự opsonin hoá và sự thực bào của vi khuẩn trong nhiều cách:

(i). Capsule của vi khuẩn ngăn chặn sự thực bào bằng cách đóng vai trò như là rào chắn bảo vệ giữa vi khuẩn và tế bào.

(ii). Protein M làm bất hoạt C3b, một yếu tố bổ thể quan trọng làm trung gian cho

sự thực bào vi khuẩn.

(iii). Protein M cũng liên kết với fibrinogen và ngăn chặn sự hoạt hoá bổ thể bằng con đường khác (alternate pathway), vì vậy làm giảm sản sinh ra C3b.

(iv). C5a peptidase làm bất hoạt thành phần bổ thể C5a, chất này làm trung gian cho hoá ứng động của bạch cầu trung tính và thực bào.

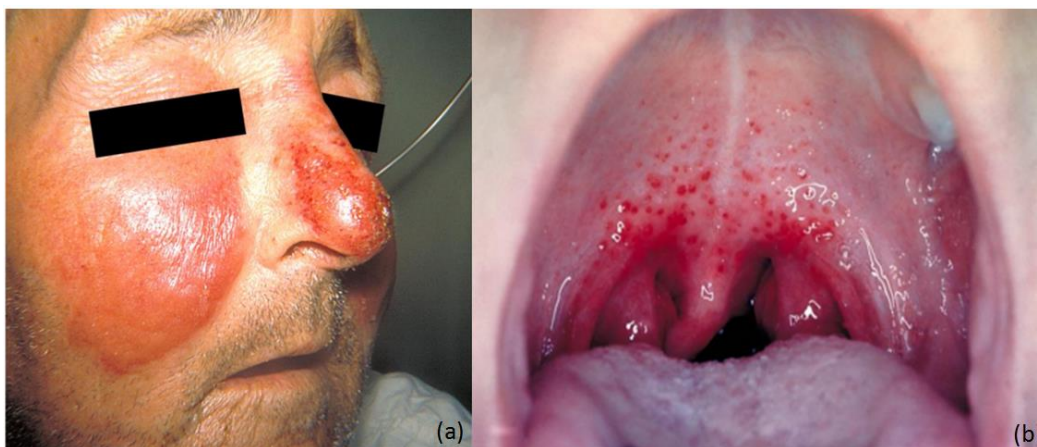
(3). Sản sinh ra độc tố và enzyme: *S. pyogenes* sản sinh ra nhiều loại độc tố và enzyme góp phần cho sự phát sinh nhiều bệnh do streptococcus.

54.3.2.4. Hội chứng lâm sàng

S. pyogenes gây ra nhiều biểu hiện lâm sàng. Các bệnh do *S. pyogenes* gây ra có thể phân ra thành các nhóm rộng như sau: (1). Bệnh mưng mủ do streptococcus, (2). Bệnh do độc tố và (3). Bệnh do streptococcus không gây mưng mủ.

(1). Bệnh mưng mủ do streptococcus

(a). Nhiễm trùng hô hấp



Hình 54.6. Bệnh do Streptococcus. (a). Viêm họng do vi khuẩn nhóm A *Streptococcus*. Khuẩn này lây lan qua tiếp xúc trực tiếp với dịch nhầy từ mũi hay họng người bị nhiễm hoặc qua tiếp xúc với vết thương nhiễm trùng hay vết thương trên da. Viêm sưng ở họng miệng và đốm nhỏ có màu đỏ trên vòm miệng là chứng viêm họng do Strep. (b). Chứng viêm quầng ở mặt biểu hiện ban đỏ và sưng phồng nghiêm trọng ở má và mũi (nguồn: CDC).

(i). **Viêm họng:** *S. pyogenes* là vi khuẩn phổ biến nhất gây viêm họng. Viêm họng là đặc điểm của niêm mạc họng bị viêm cùng với sự hình thành dịch rỉ, sốt và chứng tăng

bạch cầu (leukocytosis). Trường hợp này thường gặp ở trẻ. Thời gian ủ bệnh từ 1 - 4 ngày. Viêm họng không gây biến chứng, giải quyết trong vòng 3 - 5 ngày.

(b). Nhiễm trùng da và mô mềm

(i). Bệnh mủ da: bệnh mủ da hay chốc lở là do nhiễm trùng cục bộ da, chủ yếu ảnh hưởng da, cánh tay, chân và các phần cơ thể khác bị phơi nhiễm. Bệnh mắc phải là do tiếp xúc trực tiếp với người hoặc đồ vật bị nhiễm. Bệnh do một số kiểu huyết thanh (serotype) như 49, 53 - 55, 59 - 61, ... của *S. pyogenes* gây ra. Bệnh này chủ yếu phát hiện ở trẻ nhỏ. Ở các vùng nhiệt đới, bệnh chốc lở là một trong những nguyên nhân quan trọng gây bệnh viêm thận - tiểu cầu cấp tính (AGN) ở trẻ.

(ii). Chứng viêm quầng: chứng viêm quầng (erysipelas) là một bệnh xâm nhiễm cấp tính và phân tán trên da, ảnh hưởng đến bạch huyết nông. Có dạng đặc trưng như đỏ, sưng phồng và da bị cứng có đường ranh giới nổi lên rõ ràng. Da bị ảnh hưởng phân ranh rõ ràng với vùng không bị ảnh hưởng. Vùng da mặt và chân là những vùng bị ảnh hưởng phổ biến. Chứng viêm quầng xảy ra phổ biến nhất ở trẻ nhỏ hoặc người lớn tuổi.

(iii). Viêm mô tế bào: viêm mô tế bào là nhiễm trùng da và mô dưới da đặc trưng bởi chứng sưng cục bộ như phù, ban đỏ, đau nhạy cảm (tenderness), sốt, đau đầu, khó chịu và những biểu hiện khác. Bệnh này lan rộng trong tự nhiên, thường không có trọng tâm rõ ràng của bệnh. Sự xâm nhập của vi khuẩn có thể ở vị trí cách xa vị trí biểu hiện bệnh.

(iv). Viêm cân mạc hoại tử: viêm cân mạc hoại tử (necrotizing fasciitis) xảy ra là sự nhiễm trùng cân mạc nông và sâu do streptococcus lan ra nhanh chóng. Bệnh này là do một số chủng M1 và M3 của *S. pyogenes* gây ra. Các chủng này tạo ngoại độc tố gây sốt. Các chủng M1 và M3 còn gọi là "chủng vi khuẩn ăn thịt" do chúng phá hủy mô trên diện rộng và phá huỷ cân mạc. Bệnh này cũng liên quan đến hội chứng sốc tương tự như nhiễm độc, dẫn đến xuất hiện hội chứng đông máu rải rác nội mạch và hội chứng làm suy giảm chức năng ở nhiều cơ quan.

(2). Bệnh do độc tố

(a). Sốt ban đỏ hay tinh hồng nhiệt: sốt ban đỏ (scarlet fever) là biến chứng của viêm họng do streptococcus. Bệnh do một số chủng *S. pyogenes* tạo độc tố gây sốt gây ra.

Bệnh tinh hồng nhiệt có biểu hiện như: sốt, viêm họng và chứng phát ban đỏ đặc trưng. Theo sau chứng phát ban là sự tróc vảy. Tuy nhiên khi dùng penicillin và các kháng sinh khác thì sẽ hiếm khi xuất hiện biến chứng mưng mủ do chứng viêm họng và sốt ban đỏ.

(b). Hội chứng sốc do nhiễm độc tố streptococcus: hội chứng sốc do nhiễm độc tố streptococcus là do một số chủng M1 hay M3 của *S. pyogenes* gây ra, Khuẩn này có capsule cấu tạo chủ yếu là từ hyaluronic acid. Trường hợp này giống như hội chứng sốc do nhiễm độc tố staphylococcus. Bệnh khởi đầu biểu hiện đau tại vị trí sưng và các biểu hiện không đặc trưng như buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, sốt và ớn lạnh. Bệnh tiến triển làm suy giảm chức năng của nhiều cơ quan và gây sốc. *S. pyogenes* luôn phân lập được từ máu ở trường hợp bị bệnh sốc do nhiễm độc tố. Bệnh này xuất hiện ở tất cả giai đoạn tuổi. Tuy nhiên người bị nhiễm HIV, bệnh zona (varicella-zoster), tiểu đường, bệnh tim và người nghiện ma túy, nghiện rượu có nguy cơ cao mắc phải hội chứng sốc do nhiễm độc tố này.

(c). Nhiễm trùng mưng mủ khác do streptococcus

Nhiễm trùng mưng mủ khác do *S. pyogenes* gây ra gồm viêm mạch bạch huyết, nhiễm trùng hậu sản, áp xe cơ quan nội như: gan, phổi, thận, não, ... và du khuẩn huyết (bacteremia).

(3). Nhiễm trùng không mưng mủ do streptococcus

(a). Viêm thận - tiểu cầu cấp tính: viêm thận - tiểu cầu cấp tính (AGN) là một biến chứng của nhiễm trùng do *S. pyogenes*. Bệnh thường xuất hiện trong khoảng thời gian 2 - 3 tuần sau khi nhiễm trùng da hay viêm họng do một số chủng gây bệnh viêm họng như M1, M12 và một số chủng viêm mủ da như M49, M53 - 55, M59 - 61 của *S. pyogenes* gây ra. Nhiễm trùng da do *S. pyogenes* có protein M type 49 là phổ biến nhất. Bệnh xảy ra là kết quả của sự lắng đọng phức hợp kháng nguyên - kháng thể trên màng nền cầu thận (glomerular basement membrane), khởi đầu cho chứng viêm. Điều này dẫn đến sự biểu hiện bệnh như lên máu, phù nề toàn thân, tiểu ra máu và nước tiểu có protein. Điều tuyệt vời nhất là hầu hết các bệnh nhân trẻ thường khỏi bệnh hoàn toàn.

(b). Sốt thấp khớp: sốt thấp khớp là bệnh miễn dịch qua trung gian miễn dịch, bệnh ảnh hưởng đến tim, khớp nối, da và não. Thời gian bệnh âm ỉ trong vòng 2 - 4 tuần.

Bệnh đặc trưng bởi sốt, viêm đa khớp khi di chuyển, viêm tim và thường có nốt dưới da. Tổn thương van tim có thể xảy ra trong giai đoạn bệnh.

- Sốt thấp khớp chủ yếu là do phản ứng chéo giữa protein streptococcus và kháng nguyên mô liên kết của tim và khớp nối.
- Bệnh tự miễn (autoimmune disease) làm trầm trọng thêm sự tái diễn bệnh nhiễm trùng do streptococcus.
- Việc chẩn đoán bệnh này chủ yếu dựa trên lâm sàng, bổ sung các chứng cứ xét nghiệm, khảo sát có liên quan từ phòng thí nghiệm.
- Nếu bệnh nhiễm trùng do streptococcus được điều trị trong vòng 8 ngày sau khi bệnh tấn công thì sốt thấp khớp thường được ngăn chặn.

Viêm thận - tiểu cầu cấp tính (AGN) và sốt thấp khớp được so sánh ở Bảng 54.3.

54.3.3. Miễn dịch của cơ thể chủ

Miễn dịch mắc phải đối với sự xâm nhiễm của streptococcus được dựa trên sự phát triển của kháng thể đặc hiệu chống lại các epitope kháng thực bào của protein M. Ở những người không được điều trị, miễn dịch mắc phải chống lại một type M của streptococcus sẽ có thời gian dài hơn so với những người được điều trị. Mặc dù các kháng thể như vậy bảo vệ cơ thể thoát khỏi sự xâm nhiễm bằng cách chống lại kiểu protein đồng dạng nên chúng không có miễn dịch chống lại các kiểu huyết thanh M khác. *S. pyogenes* là vi khuẩn truyền nhiễm cao. Nó có thể gây bệnh tất cả mọi lứa tuổi ở người không có miễn dịch đặc hiệu chống lại kiểu huyết thanh chuyên biệt này.

54.3.4. Dịch tễ học

54.3.4.1. Phân bố về địa lý

Bệnh do *S. pyogenes* phổ biến khắp nơi trên thế giới.

- Ở các xứ nhiệt đới, mức độ phổ biến về bệnh mụn da do streptococcus thì cao hơn và không có dao động theo mùa, ngược lại ở các xứ ôn đới bệnh này phổ biến hơn vào mùa đông.
- Sốt thấp khớp xuất hiện phổ biến nhất ở trẻ trong độ 5 - 15 tuổi, nhóm tuổi này

nhạy cảm nhất với *S. pyogenes*. Tỷ lệ tấn công của bệnh sốt thấp khớp theo sau bệnh xâm nhiễm tuyến hô hấp trên là khoảng 3% đối với những người không được điều trị hoặc điều trị chưa tới bệnh xâm nhiễm do *S. pyogenes*.

54.3.4.1. Cu trú

Streptococcus là hệ vi khuẩn bình thường của khoang miệng, mũi hầu, da, móng tay, vùng quanh hậu môn, ruột và tuyến hô hấp trên của người.

Bảng 54.3. Đặc điểm khác nhau giữa viêm thận - tiểu cầu cấp tính và sốt thấp khớp cấp tính.

Đặc điểm	Sốt thấp khớp cấp tính	Viêm thận - tiểu cầu cấp tính
Yếu di truyền	Góp phần	Không biết
Vị trí xâm nhiễm đầu tiên	Họng	Da/họng
Thời gian phơi nhiễm <i>Streptococcus pyogenes</i>	Rất cần thiết	Không cần
Kiểu huyết thanh liên quan	Tất cả các kiểu huyết thanh	Chỉ gây bệnh mụn ở da: M42, 49, 53 - 55, 59 - 61; chủng viêm họng: M1, 2 và 4
Phản ứng miễn dịch	Nổi trội	Ít hơn
Mức bỏ thể	Không bị ảnh hưởng	Làm giảm
Tấn công lặp lại	Phổ biến	Không có
Phòng bệnh bằng penicillin	Rất cần thiết	Không cần thiết
Thời gian bệnh	Tĩnh /tiến triển	Phục hồi hoàn toàn
Dự đoán về tiến triển bệnh	Thay đổi	Rất tốt

54.3.4.2. Nguồn gốc và lan truyền bệnh

Người bị nhiễm là ổ chứa nguồn bệnh. Các chất tiết ở tuyến hô hấp và nước miếng ở dạng giọt và đồ vật bị nhiễm là nguồn vi khuẩn *S. pyogenes*. Tỷ lệ người mang mầm vi khuẩn thì cao từ 20 - 40%. Tuy nhiên, người lành mang khuẩn thường có sự tập kết mạn tính ở hầu và mũi hầu nhưng không biểu hiện triệu chứng gì, thường không có nguy cơ

làm lây lan bệnh và vì vậy vậy chúng là những vi khuẩn không gây bệnh cư trú trong cơ thể người.

- Lây từ người sang người là đường đi chính của sự lan truyền. Khuẩn được truyền từ người sang người qua giọt khí hô hấp. Bệnh cũng được lan truyền qua đường da bị bị rách tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân, đồ vật hay vật truyền bệnh là động vật chân đốt bị nhiễm. Trẻ bị bệnh cấp tính không được điều trị sẽ lây lan vi khuẩn qua nước miếng và nước mũi.
- Đôi khi bệnh cũng bùng nổ qua đường thực phẩm và đường nước. Cư dân quá đông đúc là yếu tố quan trọng trong lan truyền bệnh do *S. pyogenes*. Cả bệnh chốc lở và viêm họng thường xảy ra ở trẻ sống trong điều kiện quá đông đúc và kém vệ sinh. Phân kiểu (typing) bacteriocin và phage streptococcus được tiến hành trong nghiên cứu về vi khuẩn này nói chung và trong nghiên cứu về dịch tễ học nói riêng.

54.3.5. Phân tích tại phòng thí nghiệm

54.3.5.1. Mẫu vật

Mẫu thu thập để phân tích *S. pyogenes* tùy thuộc vào biểu hiện bệnh. Mẫu thường sử dụng để phân tích gồm:

- Mẫu phết (swab) họng, mũi, phết tử cung (nhiễm trùng hậu sản), mủ xanh hoặc phết mủ xanh, chất tiết họng, máu, dịch não tủy, dịch rút khớp nối, mẫu sinh thiết da, dịch tiết nắp thanh quản, dịch chọc lấy từ màng phổi hay dịch áp xe,
- Mẫu sinh thiết nghi ngờ viêm cân mạc hoại tử.

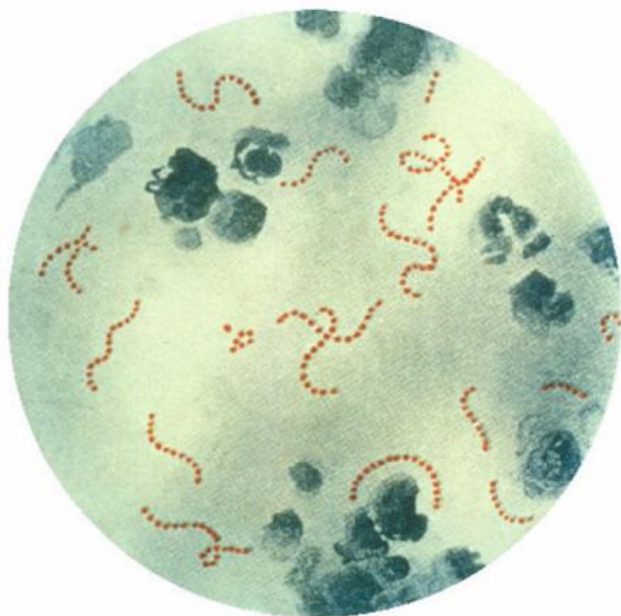
54.3.5.2. Kính hiển vi

Nhuộm Gram mẫu bệnh phẩm mủ xanh hay dịch rỉ là quy trình phát hiện nhanh bệnh nghi ngờ do *S. pyogenes* gây ra trên da và mô mềm (Hình 54.5). Sự hiện diện của cầu khuẩn Gram dương ở dạng cầu đôi hoặc chuỗi biểu hiện mỗi nghi ngờ bệnh do streptococcus. Điều này là bởi vì *S. pyogenes* không phải là hệ vi khuẩn bình thường trên bề mặt da.

Tuy nhiên việc chứng minh streptococcus trong các mẫu bệnh phẩm lấy từ tuyến hô hấp của bệnh nhân viêm họng để nhuộm Gram thì không mang lại kết quả đáng giá vì khuẩn này là một phần của hệ vi khuẩn bình thường trong họng miệng.

54.3.5.3. Nuôi cấy

Nuôi cấy mẫu phết họng là phương pháp phổ biến nhất để chẩn đoán bệnh viêm họng do streptococcus. Lý tưởng mẫu phết họng cần được thu thập từ amidan và phần sau của họng miệng bởi vì nhiều vi khuẩn hiện diện ở vị trí này hơn là ở phần trước của miệng. Sau khi thu thập mẫu xong cần phải cấy mẫu ngay trên môi trường thạch máu. Trong trường hợp cần phải có thời gian để chuyển về phòng thí nghiệm thì mẫu nên lưu giữ trong môi trường vận chuyển Pikes. Trong phòng thí nghiệm, cấy mẫu vào môi



trường thạch có 5% máu cừu, ủ ở 37°C trong 2 - 3 ngày ở điều kiện hiếu khí có sự hiện diện của 5 - 10% CO₂.

Hình 54.7. Vi khuẩn *Streptococcus pyogenes* ở trường kính 900X. Mẫu mủ bệnh phẩm được nhuộm bằng thuốc nhuộm Pappenheim (CDC).

54.3.5.4. Xác định vi khuẩn

Nuôi cấy mẫu swab trên thạch máu, *S. pyogenes* biểu hiện vòng sáng của sự tiêu huyết beta (Hình 54.4) bao xung

quanh khuẩn lạc trong đến mờ đục. Đặc điểm định danh của *S. pyogenes* ở sơ đồ 54.1.

(a). Thử nghiệm nhạy cảm bacitracin: có thể phân biệt *S. pyogenes* với các vi khuẩn streptococcus khác nhờ sự nhạy cảm bacitracin của chúng. Trong thử nghiệm này, đặc đĩa giấy có chứa 0,04 U bacitracin lên bề mặt thạch máu được cấy khuẩn và ủ qua đêm. Bất kỳ vòng ức chế nào xuất hiện xung quanh khuẩn lạc đều khẳng định là *S. pyogenes*. Thử nghiệm bacitracin là thử nghiệm đơn giản để xác định *S. pyogenes* giả định. Hơn 95% chủng *S. pyogenes* cho kết quả dương tính và là streptococcus không phải nhóm A.

(b). Thử nghiệm L-pyrrolidonyl-beta-naphthylamide: thử nghiệm này được tiến hành để phân biệt *S. pyogenes* với các streptococcus tiêu huyết beta. *S. pyogenes* sản sinh ra enzyme L-pyrrolidonyl-beta - naphthylamidase (PYRase), enzyme này thủy giải L-

pyrrolidonyl-beta-naphthylamide để tạo ra cơ chất beta-naphthylamine. Chất này có thể phát hiện được khi có sự hiện diện của *p*-dimethylamino cinnamaldehyde, hình thành màu đỏ đặc trưng sau khi đặt đĩa giấy có *p*-dimethylamino cinnamaldehyde lên môi trường thạch máu cấy khuẩn và ủ qua đêm. Kết quả này cho phép xác định chủng vi khuẩn nhóm A streptococcus giả định.

(c). Thử nghiệm phát hiện trực tiếp kháng nguyên: phát hiện nhóm trực tiếp carbohydrate chuyên biệt kháng nguyên A trong mẫu phết họng bằng thử nghiệm kháng thể phát huỳnh quang trực tiếp. Đây là phương pháp rất nhanh và đặc hiệu. Kết quả của thử nghiệm này thu nhận trong vòng 4 giờ. Thử nghiệm này chuyên biệt như là nuôi cấy,

Sơ đồ 1. Đặc điểm xác định

Streptococcus pyogenes

- ① Cầu khuẩn, Gram dương, xếp dạng cầu chuỗi ngắn hoặc cầu đôi
- ② Trên môi trường thạch máu, tạo vòng sáng do tiêu huyết beta
- ③ Thử nghiệm nhạy cảm với bacitracin cho kết quả dương tính
- ④ Thử nghiệm L-pyrrolidonyl-alpha-naphthylamide (PYR) cho kết quả dương tính
- ⑤ Thử nghiệm phát hiện trực tiếp kháng nguyên cho kết quả dương tính với nhóm kháng nguyên chuyên biệt C

phân lập vi khuẩn nhưng độ nhạy kém hơn.

Sơ đồ 54.1. Tóm tắt các đặc điểm xác định *S. pyogenes*.

(d). Chẩn đoán huyết thanh

Thử nghiệm huyết thanh là phép thử có giá trị để chẩn đoán viêm thận - tiểu cầu cấp tính và sốt thấp khớp. Các thử nghiệm này phát hiện mức kháng thể cao được sản sinh ra nhằm chống lại nhiều kháng

nguyên streptococcus. Thử nghiệm này phát hiện kháng thể chống lại SLO (kháng SLO hay kháng thể ASO) được sử dụng phổ biến nhất để khẳng định bệnh sốt thấp khớp và thận - tiểu cầu cấp tính. Các kháng thể ASO xuất hiện trong huyết thanh từ 3 - 4 tuần sau vi khuẩn *S. pyogenes* bắt đầu xâm nhiễm. Lượng kháng thể trên 200 cho thấy có sự xâm nhiễm của streptococcus. Lượng kháng thể cao hơn nữa được phát hiện trong bệnh sốt thấp khớp, ngược lại ở bệnh nhân viêm thận - tiểu cầu và bệnh mủ da do streptococcus thì lượng kháng thể lại không cao. Kháng thể chống lại các enzyme

streptococcus khác như DNase B hay kháng thể kháng DNase B, hyaluronidase hay kháng thể kháng hyaluronidase và streptokinase - kháng thể kháng streptokinase cũng được chứng minh trong bệnh xâm nhiễm do *S. pyogenes*. Việc chứng minh kháng thể chống lại kháng nguyên cũng có thể áp dụng để chẩn đoán bệnh viêm họng do streptococcus và bệnh viêm mủ da.

54.3.6. Điều trị

Điều trị bệnh xâm nhiễm do *S. pyogenes* bằng kháng sinh thì tùy thuộc vào trường hợp lâm sàng. Penicillin hiệu quả cao chống lại *S. pyogenes*. Cho đến nay chưa có chủng *S. pyogenes* nào kháng được penicillin. Vì vậy penicillin vẫn là kháng sinh được lựa chọn chỉ định điều trị ngoại trừ các cá thể dị ứng với kháng sinh này.

Thất bại của liệu pháp penicillin: trong nhiều trường hợp bị bệnh nhiễm trùng không quá phức tạp, penicillin được chỉ định với liều 250 - 500 mg, uống 2 lần/ngày trong ít nhất 10 ngày.

Hầu hết các thất bại về liệu pháp penicillin được cho là xảy ra ở những bệnh nhân bị bệnh viêm họng do streptococcus không được xác định rõ, và một số bệnh nhân này là những người mang streptococcus nhưng bệnh viêm họng thực tế do virus gây ra.

- Erythromycin và clindamycin được chỉ định cho bệnh nhân bị dị ứng với penicillin. Hiện nay đã xuất hiện các chủng kháng được erythromycin.
- Sulfonamide và tetracycline không được sử dụng cho nhiễm trùng streptococcus.

54.3.7. Ngăn chặn và kiểm soát

Phòng bệnh hóa học (chemoprophylaxis) là biện pháp quan trọng nhất nhằm ngăn ngừa bệnh viêm thận - tiểu cầu và sốt thấp khớp.

54.3.7.1. Phòng trị bệnh

Phòng trị bệnh lâu dài bằng cách sử dụng penicillin để ngăn chặn bệnh do streptococcus thường được khuyến cáo cho những bệnh nhân có lịch sử bị bệnh sốt thấp khớp cấp tính có độ tuổi trên 21 hay bị bệnh tim thấp khớp mạn tính. Phòng bệnh kháng sinh nhằm ngăn chặn sự tái nhiễm do streptococcus và gây tổn thương tim.

54.4.1.2. Vaccine

Vaccine streptococcus đa giá chứa nhiều yếu tố quyết định kháng nguyên

(epitope) của protein M đã được đánh giá; tính hiệu quả của vaccine này đã được chứng minh ở động vật. Vaccine để phòng ngừa bệnh do phế cầu khuẩn *Streptococcus pneumoniae* này hiện có hai dạng (i) PCV13, vaccine kết hợp phế cầu khuẩn và PPSV23, vaccine sử dụng polysaccharide của phế cầu khuẩn.

54.4. *Streptococcus agalactiae*

S. agalactiae là cầu khuẩn Gram dương, trong mẫu bệnh phẩm chúng thường sắp xếp theo dạng cầu đôi và chuỗi ngắn. Hình dạng của chúng tương tự như *S. pyogenes*. *S. agalactiae* là loài thuộc nhóm B streptococcus. Đây là vi khuẩn gây bệnh cho gia súc, gây bệnh viêm vú ở bò, vì vậy được đặt tên là agalactiae. Cầu khuẩn này tăng trưởng nhanh trong môi trường giàu dinh dưỡng như thạch máu và hình thành khuẩn lạc lớn sau khi được ủ quan đêm.

S. agalactiae là khuẩn hội sinh trong đường niệu dục và tuyến dạ dày ruột dưới. Theo thống kê có từ 40 - 50% âm đạo phụ nữ mang thai có vi khuẩn này. Hơn 50% trẻ sơ sinh sẽ nhiễm *S. agalactiae* từ những mẹ mang cầu khuẩn này ở âm đạo.

S. agalactiae ở trẻ sơ sinh có thể gây ra nhiễm trùng sớm hoặc muộn. Nhiễm trùng sớm mắc phải hoặc trong tử cung hoặc từ âm đạo người mẹ khi sinh nở bình thường. Các triệu chứng lâm sàng phát triển trong suốt tuần đầu của trẻ sơ sinh. Bệnh có đặc điểm nhiễm trùng máu (septicemia), viêm màng não hay viêm phổi. Nhiễm trùng muộn mắc phải từ mẹ hoặc từ trẻ sơ sinh khác hoặc do lây nhiễm từ môi trường trong 2 - 12 tuần đầu đời của trẻ. Bệnh biểu hiện các đặc điểm như nhiễm trùng máu và viêm màng não.

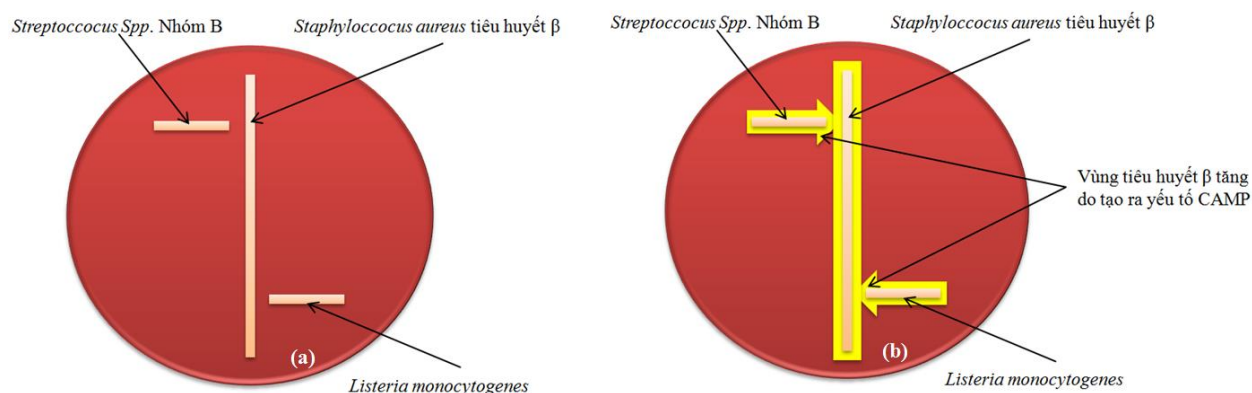
S. agalactiae ở phụ nữ mang thai gây nhiễm trùng đường tiểu ngay sau khi sinh nở.

Ở phụ nữ không mang thai và nam giới, *S. agalactiae* có thể gây các nhiễm trùng như viêm tủy xương, viêm thấp khớp, viêm phúc mạc và viêm da.

Bệnh được chẩn đoán bằng cách nuôi cấy mẫu thử trên môi trường thạch máu và xác định các khuẩn lạc bằng nhiều thử nghiệm như sau:

(1). Thử nghiệm CAMP: thử nghiệm CAMP được viết tắt từ tên: Christie, Atkins, Munch-Peterson là những tác giả đầu tiên mô tả thử nghiệm này vào năm 1944. Nền tảng của thử nghiệm CAMP đó là *S. agalactiae* sản sinh ra protein khuếch tán bên

nhật, được gọi là yếu tố CAMP, yếu tố này làm tiêu huyết các tế bào máu đỏ (RBC). *Staphylococcus aureus* tạo ra enzyme sphingomyelinase C, enzyme này tạo cầu nối với RBC có trong thạch máu. Khi yếu tố CAMP được *S. agalactiae* sinh ra phối nhiễm với RBC sẽ tạo ra sự tiêu huyết, hình thành hình dạng con bướm. Trong thử nghiệm này, *Staphylococcus aureus* được cấy trải từ trên xuống dưới đĩa thạch máu. Sau đó cấy trải đường cây *S. agalactiae* và đường cây *Listeria monocytogenes* vuông góc và cách khoảng 1 cm so với đường cây *S. aureus* (Hình 54.7a), ủ qua đêm ở 37°C trong điều kiện có 20% CO₂. Sự tiêu huyết sẽ tạo ra hình dạng điển hình giống như cánh bướm, biểu thị cho thử nghiệm có kết quả dương (Hình 54.7b). *S. agalactiae* có CAMP dương.



Hình 54.7. Sơ đồ mô tả thử nghiệm CAMP trên môi trường thạch máu. (a). Sơ đồ cấy các chủng vi khuẩn, (b). Biểu hiện tiêu huyết β khi các chủng vi khuẩn tăng trưởng.

(2). **Thử nghiệm thủy giải hippurate:** *S. agalactiae* có khả năng thủy giải hippurate thành hippuric acid.

(3). **Chứng minh kháng nguyên thuộc thành tế bào chuyên biệt cho nhóm:** vi khuẩn được xác định bằng kháng nguyên polysaccharide ở thành tế bào chuyên biệt cho nhóm hay còn gọi là kháng nguyên B. Kháng nguyên này được cấu tạo từ rhamnose, N-acetylglucosamine và galactose.

(4). **Chứng minh kháng nguyên chuyên biệt theo kiểu capsule:**

Phụ thuộc vào kháng nguyên polysaccharide chuyên biệt theo kiểu capsule, các chủng *S. agalactiae* được phân thành 11 kiểu serotype khác biệt đó là Ia, Ia/c, Ib/c, II, IIc, III, IV, V, VI, VII và VIII. Kháng thể huyết thanh thường bảo vệ chuyên biệt chống lại

các kiểu huyết thanh này.

Penicillin là thuốc được lựa chọn để điều trị bệnh nhiễm trùng do *S. agalactiae*. Vancomycin được sử dụng thay thế cho những cá thể bị dị ứng với penicillin. Hiện này nhiều chủng *S. agalactiae* có khả năng kháng được erythromycin và tetracycline.

54.5. Các streptococcus tiêu huyết khác

Streptococcus thuộc các nhóm C, F và G và hiếm hơn là các nhóm H, K, O và R cũng có thể liên quan đến bệnh ở người.

54.5.1. Streptococcus nhóm C

Streptococcus nhóm C thường là vi khuẩn gây bệnh cho động vật. *Streptococcus equisimilis* thực chất là *Streptococcus* nhóm C, khuẩn này thỉnh thoảng gây bệnh ở người. *S. equisimilis* giống như *S. pyogenes* ở chỗ lên men trehalose nhưng lại khác ở chỗ không lên men được ribose. Giống như *S. pyogenes*, khuẩn này cũng tạo SLO, streptokinase và các protein khác. Nó gây nhiễm trùng tuyến hô hấp dưới và cũng gây viêm phổi, viêm tủy xương, viêm nội mạc tâm, áp se não và nhiễm trùng hậu sản. *S. equisimilis* có khả năng kháng được penicillin.

54.5.2. Streptococcus nhóm F

Các cầu khuẩn này tăng trưởng tốt trên môi trường thạch máu khi ủ trong điều kiện có CO₂. *Streptococcus* MG là thành viên của nhóm này có thể gây viêm phổi sơ cấp không điển hình ở người. Chẩn đoán chứng viêm phổi sơ cấp không điển hình bằng cách chứng minh yếu tố gây ngưng kết lạnh (cold agglutinin) có trong huyết thanh.

54.5.3. Streptococcus nhóm G

Streptococcus nhóm G là vi khuẩn hội sinh ở người và động vật như khỉ và chó. Chúng đôi khi có thể gây nhiễm trùng như viêm amidan, nhiễm trùng đường tiết niệu và viêm nội mạc tâm ở người.

54.5.4. Streptococcus nhóm D không phải là enterococcus

Streptococcus bovis và *Streptococcus equinus* là những streptococcus nhóm D không phải enterococcus, chúng liên quan đến bệnh nhiễm trùng ở người như viêm đường tiêu và viêm nội mạc tâm nhưng hiếm. Nhóm này nhạy cảm với penicillin.

54.5.5. Viridans Streptococcus

Viridans streptococcus là nhóm streptococcus dị hình tiêu huyết alpha và không tiêu huyết. Chúng là hệ vi khuẩn hội sinh trong khoang miệng, họng miệng, tuyến dạ dày ruột và tuyến niệu dục. Trên môi trường thạch máu, các khuẩn này sản sinh ra sắc tố có màu xanh lá cây nên chúng được gọi là viridans. Theo tiếng Latin, viridans có nghĩa là xanh lá cây. Hầu hết các chủng viridans streptococcus phân lập không có carbohydrate chuyên biệt theo nhóm. Vì vậy không thể phân loại chúng theo cách phân loại của Lancefield về streptococcus. Tuy nhiên các cầu khuẩn này được phân loại thành các loài khác nhau như *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *S. salivarius*, ... dựa trên nhiều đặc điểm như (a) thành phần thành tế bào, (b) sản sinh ra dextran và levan và cuối cùng (c) lên men đường.

Viridans streptococcus có nhu cầu dinh dưỡng khó tính, chúng đòi hỏi môi trường nuôi cấy phải có máu để tăng trưởng. Sự tăng trưởng để hình thành khuẩn lạc sẽ thuận lợi hơn khi các đĩa cấy khuẩn ủ trong điều kiện có 5 - 10% CO₂. Một số chủng bị khuyết dưỡng, nên đòi hỏi phải bổ sung pyridoxal một dạng hoạt tính của vitamin B6 vào môi trường nuôi cấy để chúng tăng trưởng.

Viridans streptococcus có thể gây ra nhiều kiểu nhiễm trùng. Chúng thường gây bệnh sâu răng, viêm màng trong tim bán cấp do vi khuẩn và nhiễm trùng mưng mủ trong bụng.

S. sanguis là vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất về bệnh viêm màng trong tim ở những cá thể đã bị bệnh tim trước đó. Nhiễm trùng huyết thoáng qua có thể xuất hiện sau khi nhổ răng hay điều trị bệnh sâu răng khác sẽ làm cho vi khuẩn bám dính vào và gây tổn thương valve tim hay valve tim nhân tạo. Phòng bệnh bằng cách sử dụng kháng sinh trước khi tiến hành các quy trình nha khoa sẽ ngăn chặn được các biến chứng như vậy.

S. mutans là vi khuẩn quan trọng gây bệnh sâu răng. Khuẩn này phân cắt sucrose, tạo ra acid và dextran. Acid gây tổn thương răng. Dextran tạo cầu nối với các tế bào biểu mô trúc ra, màng nhầy, bã thức ăn và vi khuẩn hình thành cao răng.

Trước đây hầu hết các chủng viridans streptococcus nhạy cảm với penicillin. Tuy nhiên hiện nay các chủng đều kháng vừa và kháng cao penicillin nhất là nhóm *S. mitis*. Cephalosporin phổ rộng hay vancomycin được khuyến cáo chỉ định để điều trị các chủng

kháng penicillin. Bảng 54.4 tóm tắt sự khác biệt sinh hoá quan trọng giữa các loài streptococcus phổ biến.

Bảng 54.4. Đặc tính sinh hoá quan trọng của streptococcus thường gặp.

Đặc điểm	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Viridans streptococcus
Phép thử CAMP	+	-	-
Thủy giải hippurate	-	+	-
Nhạy cảm với bacitracin	Nhạy cảm	Kháng	Kháng

54.6. Enterococcus

Trước đây enterococcus được xếp vào nhóm D streptococcus, bởi vì chúng có kháng nguyên nhóm D thuộc thành tế bào. Tuy nhiên các enterococcus này biểu hiện một số đặc tính khác biệt được trình bày tại Bảng 54.5. Vì lẽ đó nên chúng được tách biệt ra khỏi nhóm streptococcus. Năm 1899, Thiercelin đã đề xuất sử dụng thuật ngữ *Enterococcus* cho nhóm vi khuẩn tách ra từ streptococcus này. Sau đó Sherman sử dụng thuật ngữ nhóm enterococcus để mô tả cho những streptococcus tăng trưởng khoảng nhiệt độ 10 - 45°C, ở pH 9,6, trong môi trường lỏng có 6,5% sodium chloride và sống sót ở nhiệt độ 60°C trong 30 phút.

Bảng 54.5. Đặc điểm phân biệt giữa *Streptococcus* và *Enterococcus*.

Đặc điểm	<i>Streptococcus</i>	<i>Enterococcus</i>
Dạng sắp xếp của vi khuẩn	Cầu đôi hoặc chuỗi ngắn	Cầu oval đôi
Tăng trưởng có 40% mật	-	+
Tăng trưởng có 6,5% sodium chloride	-	+
Tăng trưởng ở 45°C	-	+
Tăng trưởng ở pH 9,6	-	+

Dựa trên sự hình thành acid từ môi trường lỏng có mannitol, sorbitol và sorbose và sự thủy giải arginine, giống *Enterococcus* được phân thành năm nhóm (Bảng 54.6). Giống *Enterococcus* có 16 loài, Trong đó *Enterococcus faecalis* và *Enterococcus faecium* là hai loài quan trọng gây bệnh cho người.

Enterococcus là vi khuẩn Gram dương, có dạng hình cầu, oval hay trực cầu khuẩn,

tế bào sắp xếp theo dạng cầu đôi hoặc chuỗi ngắn. Hầu hết các loài không có khả năng di động và không tạo capsule. Chúng tăng trưởng trong khoảng nhiệt độ 35 - 37°C. Khuẩn lạc trên môi trường thạch máu có đường kính 1 - 2 mm và có tiêu huyết alpha (thực tế là không tiêu huyết; hình dạng tiêu huyết alpha là do vi khuẩn sản sinh ra enzyme peroxidase hơn là yếu tố tiêu huyết hemolysin).

Bảng 54.6. Phân loại *Enterococcus*

Nhóm	Loài
I	<i>Enterococcus avium</i>
II	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus gallinarum</i>
III	<i>Enterococcus durans</i>
IV	<i>Enterococcus sulfurous</i> và <i>Enterococcus cecorum</i>
V	Biến thể của <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus gallinarum</i>

Một số chủng có tiêu huyết beta trên môi trường thạch có máu thỏ, ngựa hay máu người nhưng không phải từ máu cừu. Tuy nhiên *Enterococcus durans* có tiêu huyết beta trên môi trường thạch có máu cừu. Trên môi trường thạch MacConkey *Enterococcus* hình thành khuẩn lạc nhỏ có màu đỏ magenta. Trên môi trường thạch potassium tellurite chúng tạo ra khuẩn lạc màu đen. Môi trường thạch có mật, esculin, azide và môi trường Columbia colistin-nalidixic acid được sử dụng như môi trường chọn lọc để phân lập enterococcus. Khuẩn này có catalase âm, có khả năng kháng được optochin và mật bile. Chúng lên men sucrose, sorbitol, mannitol và esculin. Enterococcus có thử nghiệm PYRase dương, thử nghiệm CAMP âm, kháng được bacitracin và không thủy giải hippurate.

Enterococcus có hai yếu tố gây độc quan trọng: (a) các chất kết khối và (b) carbohydrate dính. Các chất kết khối là những protein tương tự như lông tạo thuận lợi liên kết các vi khuẩn vào các tế bào biểu mô. Các yếu tố dính carbohydrate sẽ tạo thuận lợi cho cầu khuẩn liên kết với gelatinase của tế bào chủ. Cytolysin và pheromone là những yếu tố gây độc khác. Thành tế bào vi khuẩn có kháng nguyên chuyên biệt theo nhóm đó là nhóm D glycerol teichoic acid.

Enterococcus thường phát hiện có trong tuyến dạ dày ruột và đường sinh dục của

người và động vật. Enterococcus là vi khuẩn không gây bệnh nhưng hiện nay nhóm vi khuẩn này nổi lên như là đối tượng quan trọng trong nhiễm khuẩn bệnh viện. Chúng gây nhiễm đường tiết niệu nhất là ở những bệnh nhân đang điều trị tại bệnh viện. Đặt ống thông và lắp đặt thiết bị trợ giúp đường tiểu là những yếu tố quan trọng tiềm ẩn nguy cơ. Khuẩn này thường được phân lập từ các trường hợp nhiễm trùng vết thương nhất là trong ổ bụng. Chúng cũng gây nhiễm khuẩn huyết (bacteremia), viêm ống mật và viêm màng trong tim.

Liệu pháp kháng kháng sinh bao gồm sự kết hợp nhóm kháng sinh aminoglycoside với penicillin, ampicillin hay vancomycin. Enterococcus ít nhạy cảm với penicillin và gentamicin và kháng được cephalosporin. Khả năng kháng qua trung gian plasmid là nguyên nhân chính làm gia tăng khả năng kháng trong số các chủng *Enterococcus* kháng thuốc. Trong những năm gần đây đang nổi lên *Enterococcus* kháng vancomycin (VRE).