

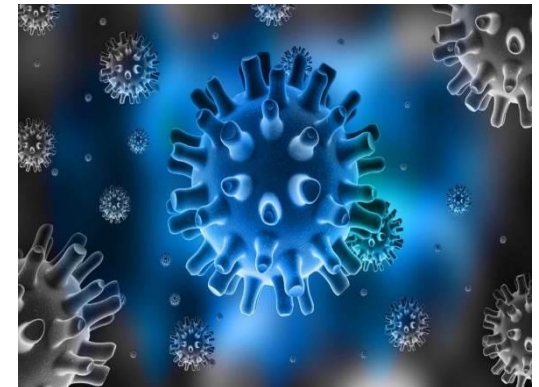
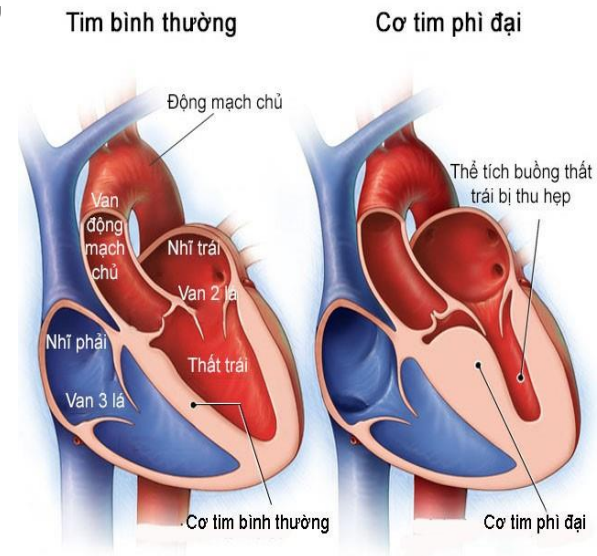
MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ CƠ CHẾ SINH BỆNH HỌC VIÊM CƠ TIM DO VIRUS

PGS.TS. Trần Đình Bình
Bộ môn Vi sinh ĐHYD Huế

HUẾ, tháng 7. 2019

KHÁI NIỆM

- ▶ Viêm cơ tim quan đến sự viêm của cơ tim là **hậu quả của sự phơi nhiễm hoặc các kháng nguyên ngoại sinh riêng biệt như virus**, vi khuẩn, ký sinh trùng và các loại thuốc hay các kích hoạt nội sinh như các sự hoạt hóa miễn dịch chống lại tự kháng nguyên.
- ▶ Các quá trình bệnh lý này ảnh hưởng đến **cơ tim** kèm hoặc không kèm theo triệu chứng toàn thân.
- ▶ Những biểu hiện thường gặp nhất là **suy tim**, tuy nhiên đôi khi **rối loạn nhịp** hoặc đột tử là biểu hiện đầu tiên của bệnh.
- ▶ Nhiễm **virus** là nguyên nhân thường gặp nhất của viêm cơ tim.



2. CÁC TÁC NHÂN VIRUS GÂY VIÊM CƠ TIM

Nhiều phân tích về phân tử gần đây ở bệnh nhân nghi ngờ viêm cơ tim đã xác nhận các nhiễm virus thực sự thường gây viêm cơ tim nhất. Nhiều tác nhân virus có thể là nguyên nhân gây viêm cơ tim. Cụ thể là:

2.1. *Enterovirus* (*Enterovirus*, *Coxsackievirus*, *Echovirus*): đặc biệt *Enterovirus* typ 71 gây bệnh tay chân miệng nặng ở trẻ em, có nguy cơ gây viêm cơ tim và là một trong những yếu tố tiên lượng nặng, gây tử vong trong tay chân miệng.

2.2. *Adenovirus*: Các thay đổi miễn dịch trong nhiễm *Adenovirus* cũng khác trong nhiễm *Enterovirus* với sự giảm rõ rệt số lượng tế bào lympho T CD2, CD3 và CD45RO và có sự hiện diện của bộ gen virus *Adenovirus* trong cơ tim.

2. CÁC TÁC NHÂN VIRUS GÂY VIÊM CƠ TIM

2.3. *Virus viêm gan C (HCV: Hepatic C virus)*: gây dạng viêm cơ tim thường là bệnh phì đại cơ tim hơn là giãn cơ tim.

2.4. *HIV (Human Immunodeficiency virus)*

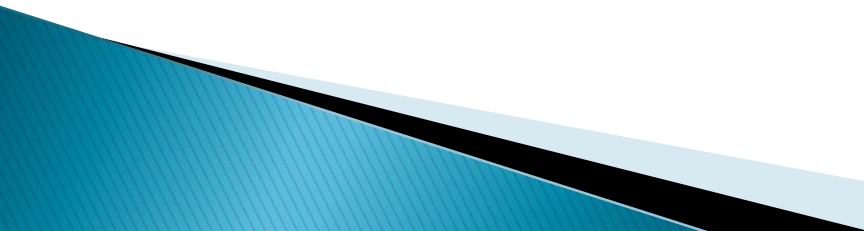
2.5. *Virus Cúm (Influenza virus)*

2.6. *Cytomegalovirus*

2.7. *Human Herpesvirus 6*

2.8. *Human parvovirus B19*

2.9. *Rubella*



3. CƠ CHẾ SINH BỆNH HỌC VIÊM CƠ TIM DO VIRUS

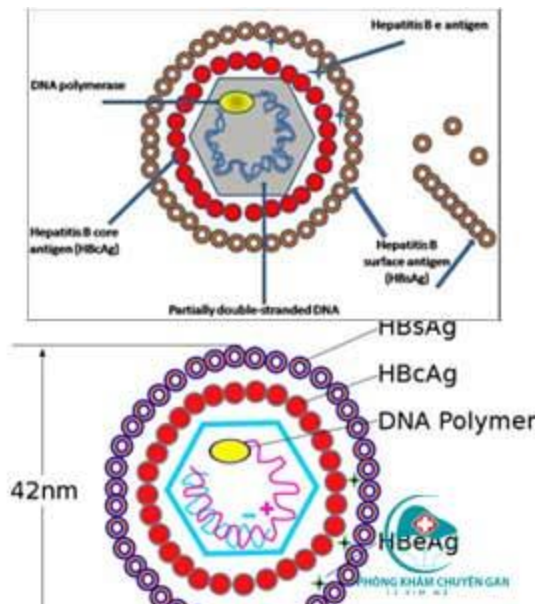
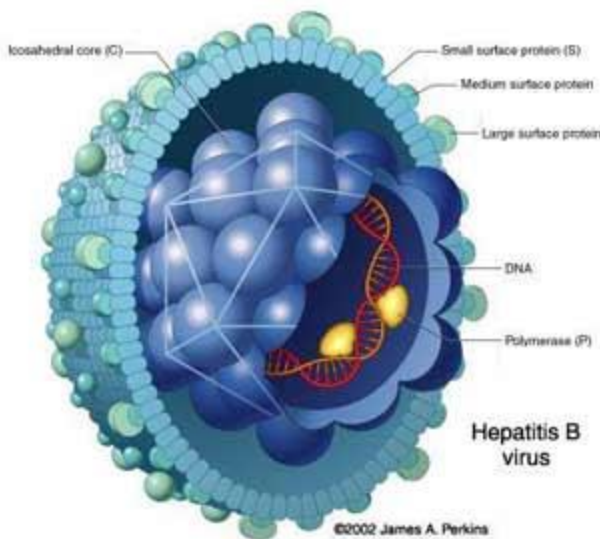
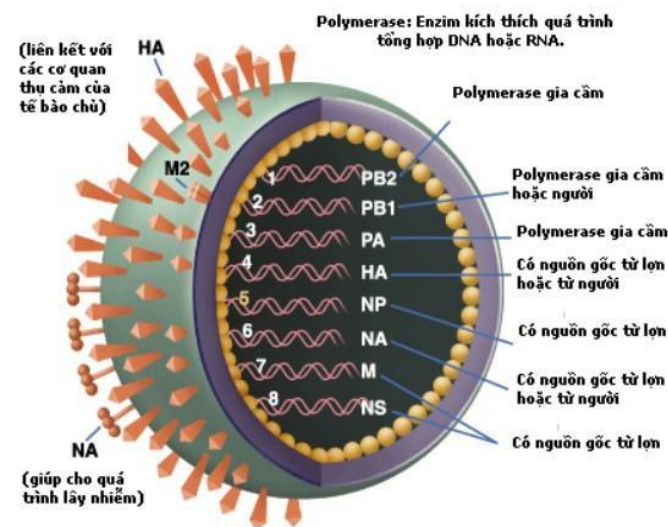
- Viêm cơ tim cấp do virus có thể biểu hiện bằng một tình trạng viêm rất đột ngột, đặc trưng bằng sự tẩm nhuận tế bào viêm, thoái hóa và hoại tử tế bào cơ tim, sau đó là quá trình xơ hóa và có thể gây giãn cơ tim.

- Viêm cơ tim do virus có thể xảy ra qua ba giai đoạn trong sinh lý bệnh của bệnh: **Đầu tiên là giai đoạn tổn thương trực tiếp tổ chức cơ tim do virus**, tiếp theo là giai đoạn tổn thương cơ tim do các đáp ứng miễn dịch (bao gồm cả các thành phần miễn dịch không đặc hiệu hay miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đặc hiệu hay miễn dịch mắc phải), **sau cùng là giai đoạn tái cấu trúc tim gây giãn cơ tim.**

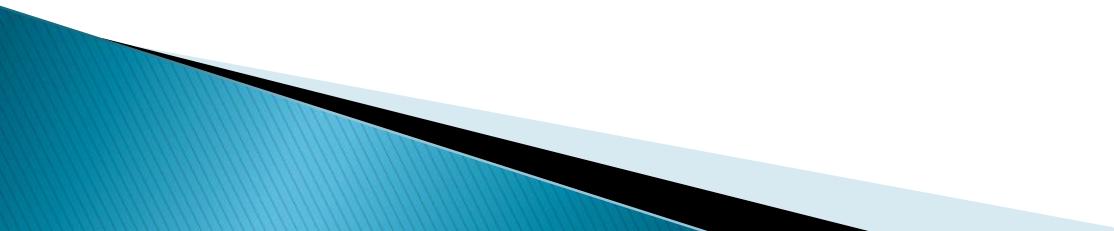
- Trong sinh bệnh học của viêm cơ tim do virus, các kháng nguyên của virus đóng vai trò rất quan trọng.
- Các kháng nguyên của virus gồm các kháng nguyên hòa tan và các kháng nguyên là thành phần cấu tạo hạt virus.
- Các kháng nguyên hòa tan là những kháng nguyên thu được từ nuôi cấy tế bào nhiễm virus sau khi đã loại bỏ virus và các thành phần của tế bào: có thể là các enzyme của virus, những thành phần cấu tạo mà virus đã tổng hợp thừa trong quá trình nhân lên... **Các kháng nguyên này ít có ý nghĩa thực tế.**
- Ngược lại, các **kháng nguyên hạt virus** là kháng nguyên nucleoprotein và kháng nguyên của vỏ capsid vì capsid chứa phần lớn protein của virus quan trọng hơn trong vai trò gây bệnh.

3.1. Tổn thương trực tiếp tổ chức cơ tim do virus

- Virus là sinh vật chưa có cấu tạo tế bào, là một đơn vị sinh vật học đặc biệt, có khả năng biểu thị những tính chất cơ bản của sự sống với điều kiện chúng tìm thấy các tế bào sống cảm thụ cung cấp cho chúng những điều kiện cần thiết cho sự nhân lên.
- Virus là tác nhân ký sinh nội bào bắt buộc vì hoàn toàn không có hệ thống chuyển hóa hay trao đổi chất.



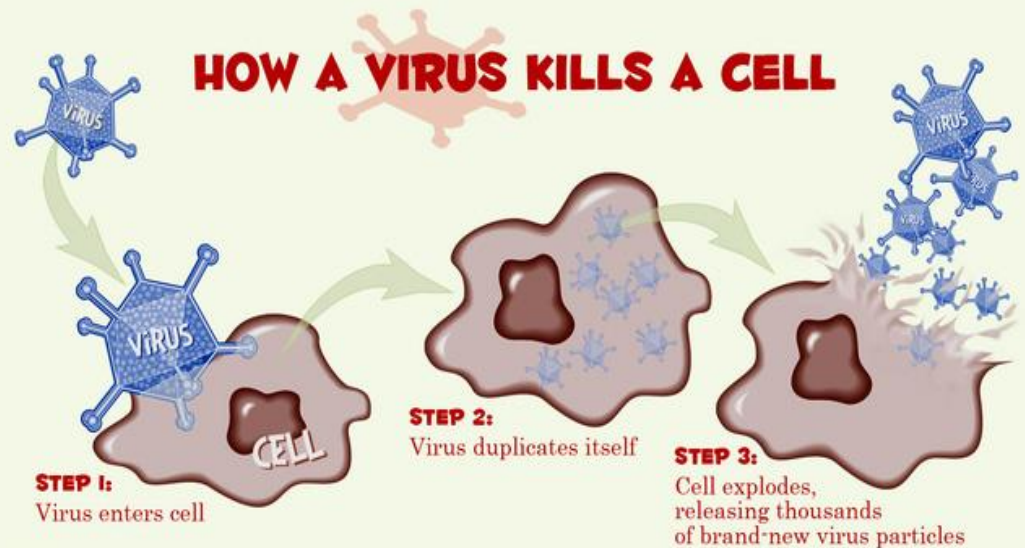
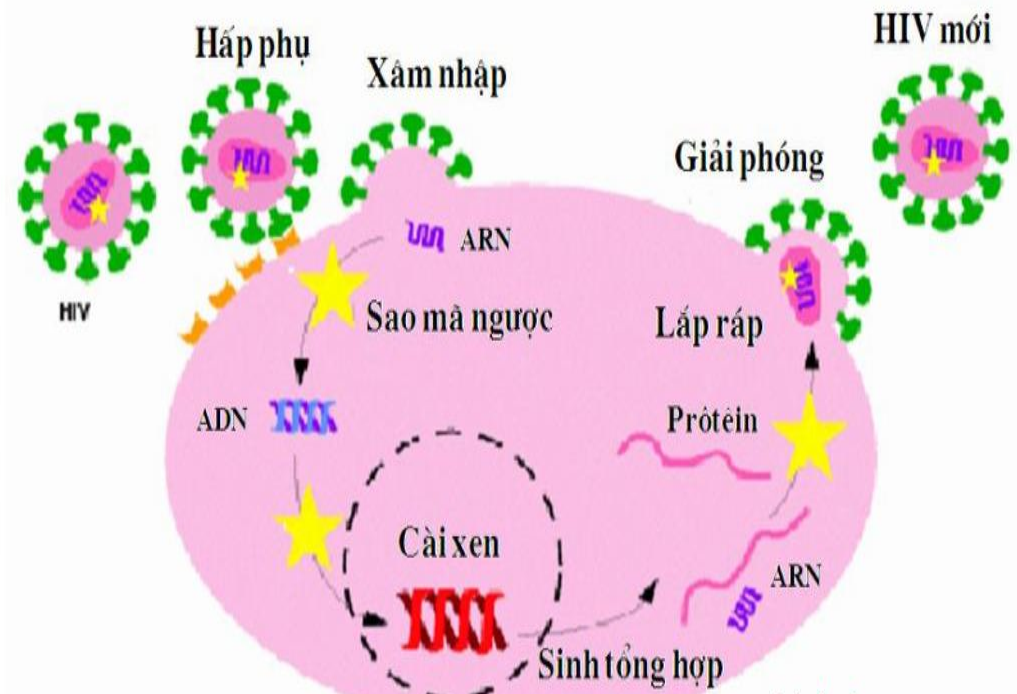
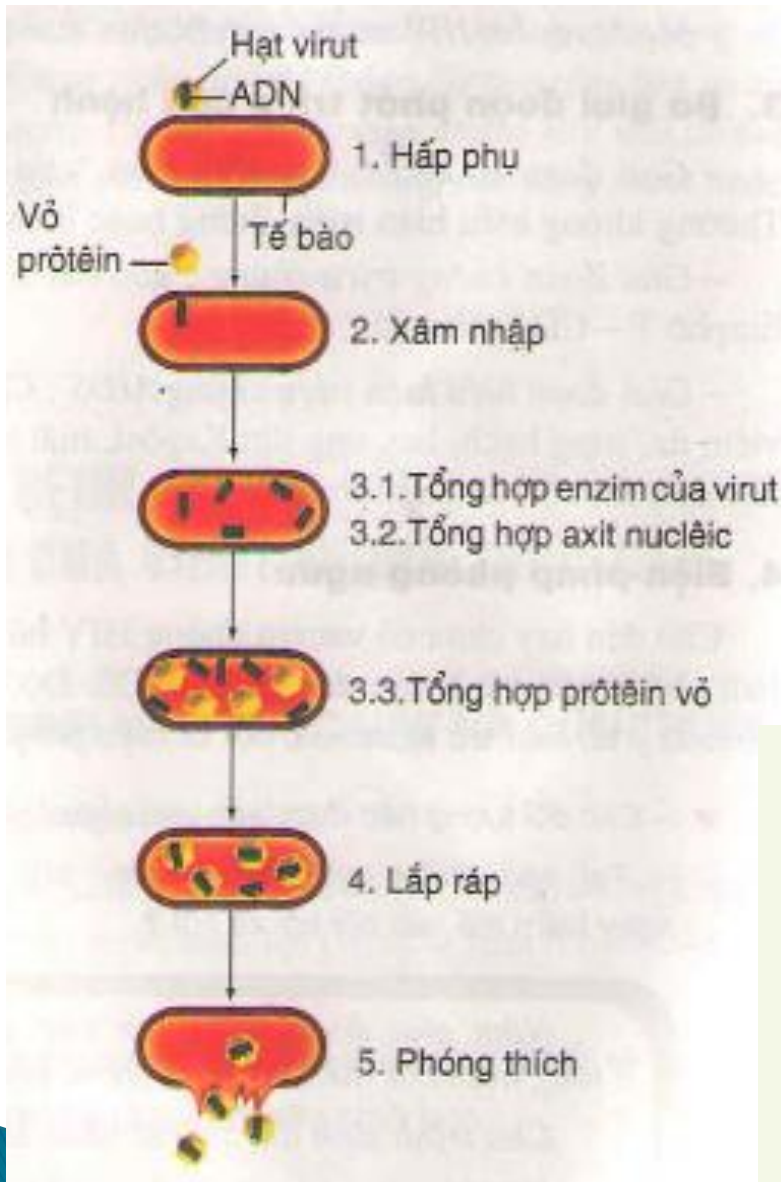
Mỗi loại virus có thể có một đến vài loại tế bào sống cảm thụ, ví dụ

- virus HIV có tế bào sống cảm thụ là Lympho TCD4,**
 - virus Đại có tế bào sống cảm thụ là tế bào thần kinh,**
 - virus Cúm có tế bào sống cảm thụ là tế bào biểu mô hô hấp,**
 - các Enterovirus có tế bào sống cảm thụ là biểu mô tiêu hóa, tế bào nội mạch...**
 - và mỗi loại tế bào có thể cảm thụ cho một đến vài loại virus.**
- 

Khi virus tiếp cận được tế bào sống cảm thụ, thông qua các receptor phù hợp trên bề mặt virus và tế bào cảm thụ, chúng bắt đầu một chu trình qua 5 giai đoạn để nhân lên là: hấp phụ bám dính, xâm nhập (cởi áo), tổng hợp các thành phần virus, lắp ghép và giải phóng virus ra ngoài.

Chu trình này có thể ngắn vài chục giờ nhưng cũng có thể khá dài, từ một virus ban đầu sau một chu trình sẽ sao chép thành hàng triệu đến hàng tỷ virus mới.

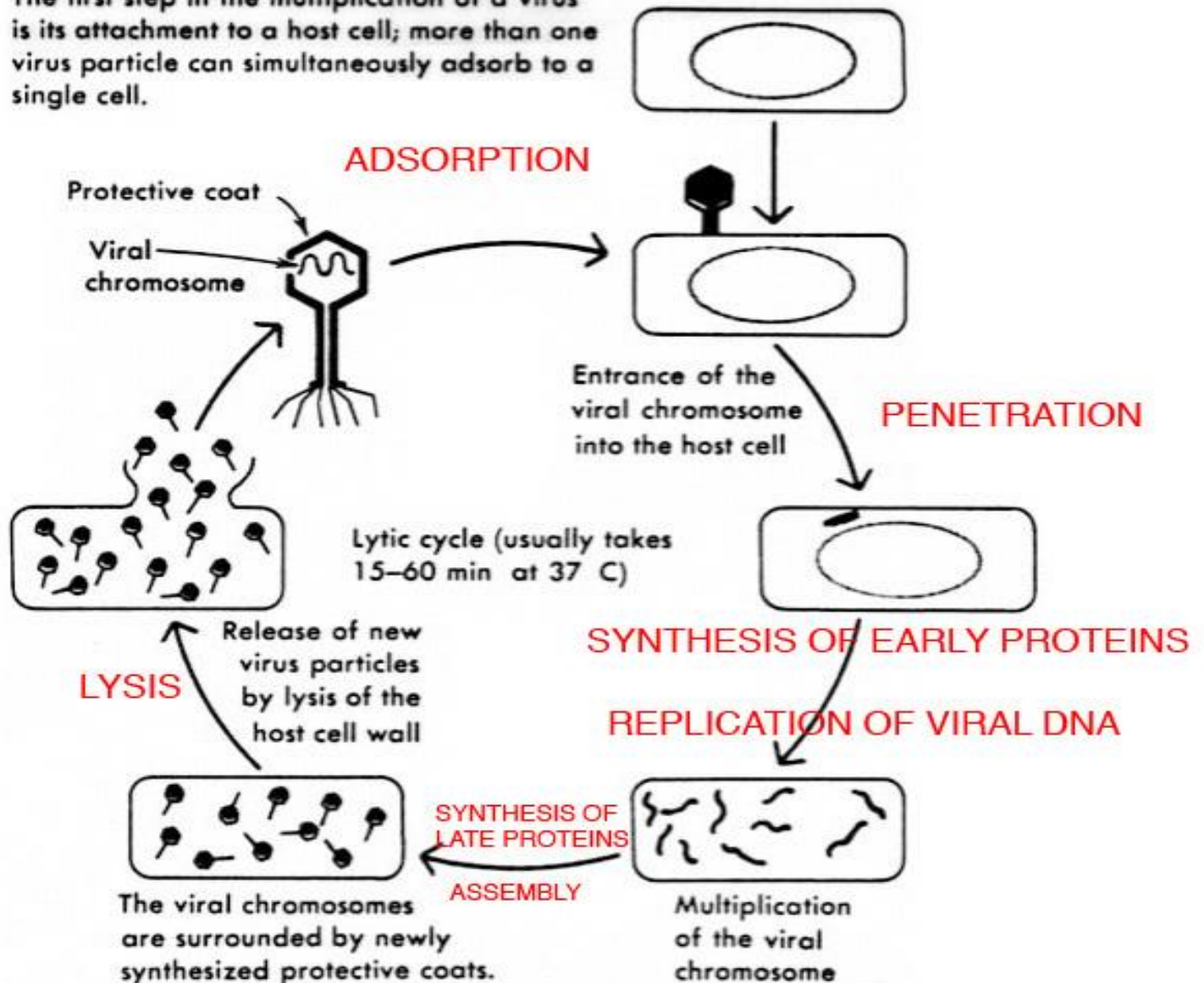
Quá trình virus nhân lên trong tế bào sống cảm thụ sẽ gây ra hai hậu quả là tế bào bị hủy hoại và tế bào bị tổn thương nhiễm sắc thể.



- Viêm cơ tim do virus được khởi đầu bằng việc tiếp xúc với loại virus gây bệnh (ví dụ nhiễm enterovirus, viruscoxsackie B3...qua đường tiêu hóa), qua đó xâm nhập vào vật chủ nhạy cảm và tìm đến tế bào cảm thụ, virus nhân lên và vào máu hoặc bạch huyết, từ đó virus đến cơ tim thông qua đường máu hoặc bạch huyết.
- Virus sẽ nhân lên trong tế bào miễn dịch, bao gồm các đại thực bào và tế bào lympho T và B. Có thể sự nhiễm virus đã kích hoạt đáp ứng miễn dịch của vật chủ mà giúp cho virus tiếp cận với các cơ quan đích như tim.
- Một khi virus đến tế bào cơ tim, nó sẽ sử dụng **receptor đặc hiệu hoặc phức hợp receptor để xâm nhập tế bào đích**. Ví dụ, với Coxsackievirus, bao gồm các receptor virus coxsackie - adenovirus (CAR) và phân kèm theo và đồng receptor xác định độc lực yếu tố gia tăng phân rã (DAF) hoặc CD55.

- Các virus mới hình thành trong tế bào vật chủ sẽ phá vỡ tế bào để phóng thích các virus mới ra ngoài và tiếp tục chu kỳ nhân lên ở các tế bào kế cận.
- Như vậy tính chất gây bệnh của virus liên hệ đến phá vỡ quần thể tế bào bị xâm nhiễm và/hoặc thay đổi hình thái, cấu trúc và làm cho tế bào mất chức năng.
- Các virus gây viêm cơ tim cũng bằng cơ chế này làm tổn thương trực tiếp tế bào cơ tim và khởi động quá trình đáp ứng miễn dịch tác động lên các tế bào cơ tim.

The first step in the multiplication of a virus is its attachment to a host cell; more than one virus particle can simultaneously adsorb to a single cell.



Trong giai đoạn tổn thương trực tiếp do virus, dấu hiệu cận lâm sàng quan trọng là các men tim như creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase, troponine T, SGOT (AST), SGPT (ALT)...

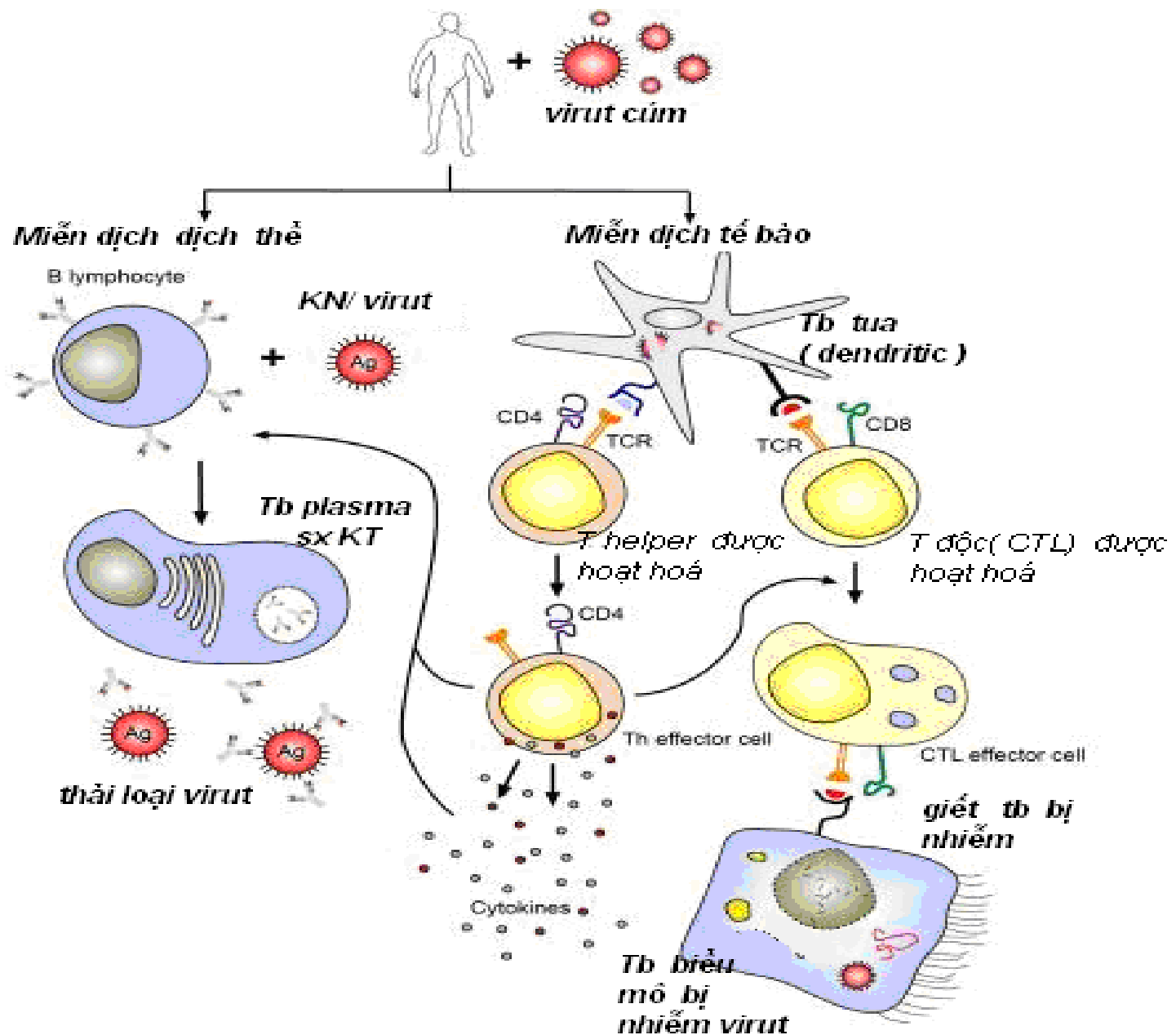
có thể tăng trong viêm cơ tim cấp và mạn tính, đây là dấu hiệu sự phá hủy tế bào cơ tim. Tuy nhiên nếu các men này âm tính cũng không loại trừ được tình trạng viêm cơ tim.

Với kỹ thuật khuếch đại chuỗi polymerase (PCR: Polymerase Chain Reaction) có thể phát hiện được acid nucleic của virus trong tế bào cơ tim nhưng có thể không phát hiện được ở máu ngoại vi. Kỹ thuật này xác định được loại virus nào gây bệnh.

3.2. Tổn thương cơ tim do hoạt hóa hệ miễn dịch và sự tồn tại lâu dài của virus

- Các virus thường bị loại khỏi cơ thể vật chủ bằng hệ thống miễn dịch trong vòng 1 đến 2 tuần, tuy nhiên trong một số trường hợp acid nucleic của virus có thể tồn tại lâu dài trong cơ tim của vật chủ trong 6 tháng hay lâu hơn, tạo ra tác nhân gây ra đáp ứng viêm mãn tính.**
- Đó là hình thức tổn thương cơ tim do sự xâm nhập của virus là acid nucleic của virus có thể tồn tại lâu dài trong cơ tim.**
- Với sự hiện diện của RNA hoặc DNA của virus trong tế bào cơ tim, có thể những acid nucleic này phối hợp với protein của tế bào cơ tim mà trở thành **kháng nguyên**.**

- Cơ thể phản ứng với các KN này bằng những phản ứng miễn dịch thông qua sự hoạt hóa các tế bào lympho độc tế bào (cytotoxic lymphocytes) và tế bào giết tự nhiên (natural killer cells). Tuy nhiên những phản ứng miễn dịch này cùng với sự nhân lên của virus lại làm suy giảm chức năng cơ tim mà không có sự tiêu tế bào rõ rệt.
- Sự tồn tại của virus có thể làm thay đổi sự biểu hiện kháng nguyên của phức hợp kháng nguyên phù hợp tổ chức chính (MHC: major histocompatibility complex) tạo nên sự phơi nhiễm của hệ miễn dịch với những kháng nguyên mới hình thành. Sự giải phóng các cytokine như *yếu tố ly giải khối u alpha* (TNF alpha) và interleukin 1 cũng khởi động những thay đổi bất thường về đáp ứng miễn dịch của cơ thể.
- Hậu quả cuối cùng của các quá trình đáp ứng miễn dịch phức tạp trên gây tổn thương cơ tim.

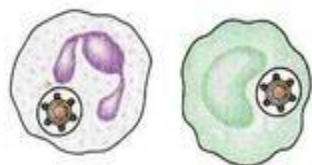


Vi sinh vật

Miễn dịch bẩm sinh



Hàng rào
biểu mô



Các tế bào làm
nhiệm vụ thực bào



Bổ thể



Tế bào
NK

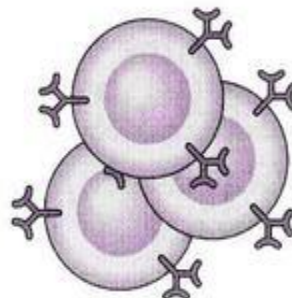
Giờ

0 6 12

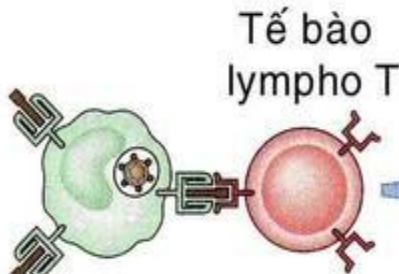
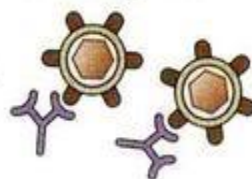
Miễn dịch thích ứng



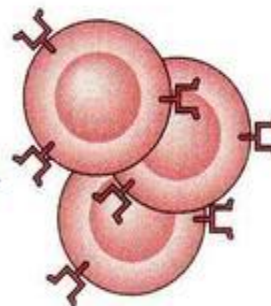
Tế bào
lympho B



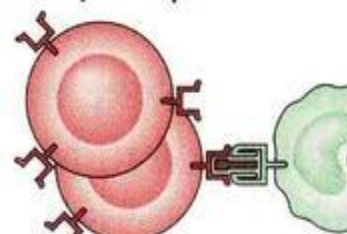
Kháng thể



Tế bào
lympho T



Các tế bào
T thực hiện



Ngày

1 3 5

Thời gian sau nhiễm trùng



- Một số người xuất hiện viêm cơ tim tối cấp sau khi tiếp xúc với virus và tử vong nhanh chóng trong khi những người khác thậm chí không biểu hiện tình trạng viêm.
- Bằng phương pháp lập bản đồ các yếu tố quyết định chính của hệ thống miễn dịch của vật chủ bằng chiến lược phân tử trúng đích, các nghiên cứu trước đó xác định được các thành phần của miễn dịch bẩm sinh, như interferon và IRF3, rất quan trọng cho sự sống còn của vật chủ, nhưng tín hiệu và sự hoạt hóa của tế bào T thì có hại cho vật chủ.

3.3. Giai đoạn tái cấu trúc tim

Tái cấu trúc tim sau tổn thương tim có thể ảnh hưởng đáng kể cấu trúc và chức năng tim và có thể có sự khác biệt giữa sự lành và sự xuất hiện của bệnh cơ tim giãn nở.

Virus có thể xâm nhập trực tiếp các tế bào nội mô và tế bào cơ và thông qua tương tác nội bào với protein tổng hợp của vật chủ và đường dẫn truyền tín hiệu dẫn đến sự chết tế bào trực tiếp hoặc phì đại.

Virus này cũng có thể thay đổi khung tế bào tế bào cơ và dẫn đến bệnh cơ tim giãn nở.

Quá trình viêm từ cả miễn dịch bẩm sinh và mắc phải có thể dẫn đến giải phóng cytokine và kích hoạt men metalloproteinase của chất nền làm tiêu khung collagen và elastin ở mô của tim.

4. KẾT LUẬN

- Tác nhân gây bệnh viêm cơ tim chủ yếu do virus, các nhiễm virus là yếu tố hủy hoại tế bào và gây các đáp ứng miễn dịch của cơ thể vật chủ thay đổi từ các đáp ứng nhẹ, thoáng qua cho đến sự viêm bùng phát quá mức.
- Việc tìm hiểu các tác nhân virus cũng như cơ chế sinh lý bệnh của viêm cơ tim sẽ giúp ích trong việc phát triển các phương tiện chẩn đoán cũng như có các chiến lược điều trị và dự phòng thích hợp theo từng loại virus gây bệnh.
- Hiện nay đã có những hiểu biết khá sâu về cơ chế bệnh sinh, nên đã có những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, trong đó liệu pháp ức chế miễn dịch và điều biến miễn dịch được chứng minh có hiệu quả trong bệnh viêm cơ tim nhất là viêm cơ tim mạn tính.

Xin trân trọng cảm ơn!