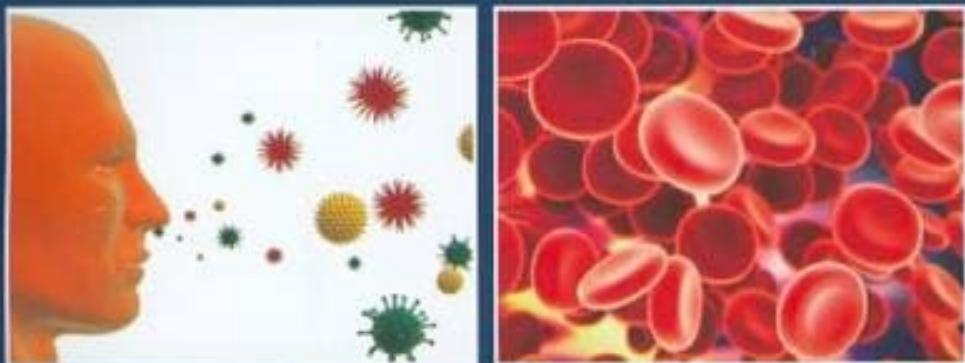


TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI  
BỘ MÔN MIỀN DỊCH - SINH LÝ BỆNH

# MIỀN DỊCH HỌC



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

## Chương 1

# ĐẠI CƯƠNG VỀ MIỄN DỊCH HỌC

Tên gọi tiếng Anh “immunity” (tính miễn dịch) có nguồn gốc từ tiếng Latinh “immunitas” có nghĩa là miễn trừ sự cáo buộc pháp luật dành cho các nghị sĩ quốc hội trong thời gian âæång chúc. Trong lịch sử, miễn dịch được dùng để chỉ sự không mắc bệnh, mà cụ thể là các bệnh nhiễm trùng. Trong cơ thể, tất cả các tế bào và phân tử hoá học chịu trách nhiệm về tính miễn dịch hợp thành hệ thống miễn dịch, và toàn bộ những đáp ứng của chúng tạo ra đối với những chất lạ xâm nhập vào cơ thể được gọi là đáp ứng miễn dịch.

Chức năng sinh lý của hệ thống miễn dịch là bảo vệ một cơ thể chống lại các vi sinh vật gây bệnh xâm nhập vào cơ thể đó. Tuy nhiên, những chất lạ không gây bệnh xâm nhập vào cơ thể cũng gây ra đáp ứng miễn dịch. Hơn nữa, cơ chế bảo vệ bình thường còn có khi gây ra một số thương tổn cho cơ thể. Do đó, người ta đã đưa ra một định nghĩa bao hàm hơn đối với tính miễn dịch là phản ứng đối với các chất lạ, bao gồm cả vi khuẩn và các đại phân tử như protein, các polysaccharide, không kể phản ứng đó là sinh lý hay bệnh lý. Miễn dịch học là môn học nghiên cứu tính miễn dịch với nghĩa rộng này đối với các hoạt động phân tử và tế bào xảy ra sau khi các vi sinh vật và đại phân tử xâm nhập vào cơ thể.

Các nhà sử học kể rằng: Thucydides, một người Hy Lạp ở Athens, là người đầu tiên vào thế kỷ thứ V trước Công nguyên đề cập đến tính miễn dịch chống lại bệnh nhiễm trùng mà lúc đó được gọi là “bệnh dịch”. Khái niệm “tính miễn dịch” có lẽ đã tồn tại rất lâu trước đó ở Trung Quốc vì người dân ở đây có tập tục cho người dân hít chất bột làm từ da của người bị đậu mùa đã khỏi để phòng ngừa bệnh này. Còn miễn dịch học, với tư cách là một môn học hiện đại, lại là một ngành khoa học thực nghiệm, trong đó các hiện tượng miễn dịch được giải thích dựa trên những quan sát thực nghiệm. Miễn dịch học, với tư cách là một môn học thực nghiệm, đã tiến hóa theo năng lực của con người hiểu biết và kiểm soát chức năng của hệ thống miễn dịch. Bằng chứng đầu tiên trong lịch sử về năng lực này là thành công của Edward Jenner trong việc chủng ngừa phòng bệnh đậu mùa. Jenner là một thầy thuốc người Anh, ông đã quan sát thấy rằng những người vắt sữa đã bị bệnh đậu bò và sau đó hồi phục thì không bao giờ mắc bệnh đậu mùa nữa. Dựa vào nhận định này, ông đã lấy dịch từ vết thương của người bị đậu bò tiêm cho một đứa trẻ 8 tuổi. Đứa trẻ này sau đó cho tiếp xúc trực tiếp với người bệnh đậu mùa thì đã không mắc bệnh và ông gọi cách bảo vệ của mình là "vaccination" (chủng ngừa) (chữ vaccination bắt nguồn từ tiếng

Latinh “vacca” nghĩa là con bò cái) và đã cho xuất bản quyển sách “Vaccination” vào năm 1798. Từ đó biện pháp phòng bệnh nhiễm trùng này đã phát triển rộng rãi và cho đến nay nó vẫn là phương pháp phòng ngừa hiệu quả nhất đối với các bệnh nhiễm trùng (Bảng 1.1). Một văn bản có ý nghĩa quan trọng đối với ngành Miễn dịch học là công bố của Tổ chức Y tế Thế giới năm 1980 rằng bệnh đậu mùa là căn bệnh đầu tiên trên thế giới đã bị loại trừ nhờ vào công tác chủng ngừa.

Từ những năm 1960, chúng ta đã có một sự chuyển biến trong hiểu biết về hệ thống miễn dịch và chức năng của nó. Các tiến bộ về kỹ thuật nuôi cấy tế bào (kể cả kỹ thuật sản xuất kháng thể đơn dòng), hoá miễn dịch, phương pháp DNA tái tổ hợp, động vật biến đổi gen, ... đã chuyển miễn dịch học từ chỗ chủ yếu là các hoạt động mô tả thành một ngành khoa học mà trong đó các hiện tượng miễn dịch được giải thích bằng những thuật ngữ sinh hoá và cấu trúc. Trong chương này chúng tôi trình bày những đặc điểm chung của đáp ứng miễn dịch cũng như giới thiệu những khái niệm tạo nên những bước ngoặc trong ngành miễn dịch học hiện đại.

**Bảng 1.1. Hiệu quả của vắc-xin đối với một số bệnh nhiễm trùng thường gặp tại Hoa Kỳ**

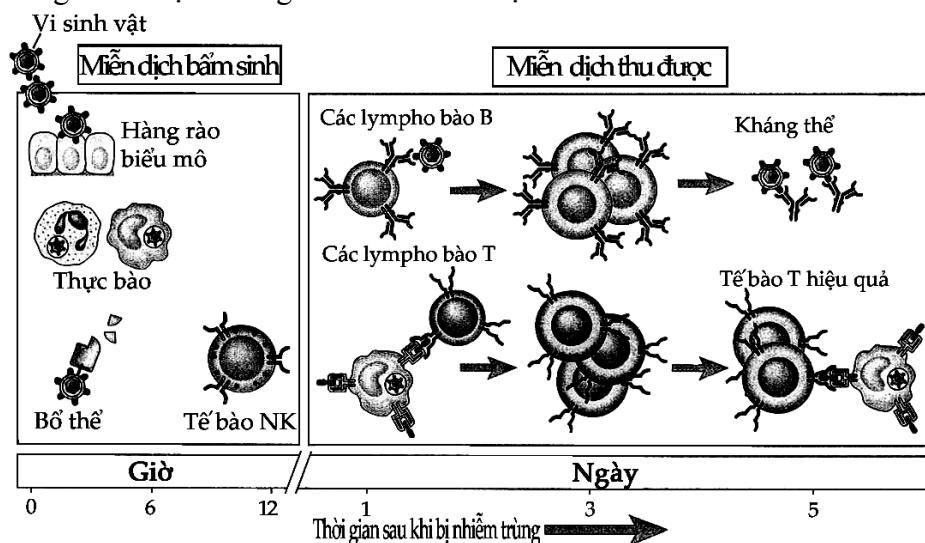
Bệnh	Số bệnh nhân năm 2000	Số bệnh nhân năm 2000	Tỷ lệ phần trăm
Bạch hầu	206.939 (1921)	2	-99,99
Sởi	894.134 (1941)	63	-99,99
Quai bị	152.209 (1968)	315	-99,99
Ho gà	265.269 (1934)	6.755	-97,73
Bại liệt	21.269 (1952)	0	-100,00
Rubella	57.686 (1969)	152	-99,84
Uốn ván	1.560 (1923)	26	-98,44
H. Znfluenza typ B	~20.000 (1984)	1.212	-93,14
Viêm gan B	26.611 (1985)	6.646	-75,03

### 1.1. Tính miễn dịch bẩm sinh và thu được

Sự đề kháng chống lại vi sinh vật trong cơ thể ban đầu là những phản ứng của hệ thống miễn dịch bẩm sinh và sau đó là của miễn dịch thu được (Hình 1.1, Bảng 1.2). Hệ miễn dịch bẩm sinh (còn gọi là miễn dịch tự nhiên) bao gồm các cơ chế đề kháng đã tồn tại trong cơ thể khi chưa có nhiễm trùng và sẵn sàng đáp ứng rất nhanh khi vi sinh vật xâm nhập. Các cơ chế này chủ yếu phản ứng chống lại vi sinh vật chứ không phản ứng với các vật la không phải là vi sinh vật; đồng thời chúng phản ứng theo một cơ chế giống hệt nhau khi vi sinh vật xâm nhập tái đi tái lại. Các thành phần chính của miễn

dịch bẩm sinh bao gồm: (1) các hàng rào vật lý và hoá học như da, niêm mạc, các chất kháng khuẩn được tiết ra trên các bề mặt này; (2) các tế bào thực bào (tế bào trung tính, đại thực bào) và tế bào NK (tế bào giết tự nhiên); (3) các protein trong máu, bao gồm các thành phần của hệ thống bổ thể và các chất trung gian khác của phản ứng viêm; và (4) các protein gọi là cytokin có vai trò điều hoà và phối hợp các hoạt động của tế bào trong hệ miễn dịch bẩm sinh. Cơ chế hoạt động của hệ miễn dịch bẩm sinh chỉ đặc hiệu cho những cấu trúc chung của từng nhóm vi sinh vật và không đặc hiệu cho những khác biệt tinh tế trong từng nhóm này. Hệ miễn dịch bẩm sinh tạo ra những phản ứng đầu tiên chống lại sự xâm nhập của vi sinh vật.

Ngược với hệ miễn dịch bẩm sinh, có những đáp ứng miễn dịch khác được kích thích bởi sự tiếp xúc với vi sinh vật và tạo ra cường độ tăng dần nếu sự tiếp xúc này được lặp đi lặp lại. Bởi vì dạng đáp ứng này chỉ xuất hiện sau khi vi sinh vật xâm nhập cơ thể nên nó được gọi là miễn dịch thu được. Tính chất đặc biệt của đáp ứng miễn dịch thu được là tính đặc hiệu đối với từng phân tử và khả năng “nhớ” khi phân tử đó xâm nhập trở lại cơ thể để tạo ra một đáp ứng mạnh hơn nhiều so với lần xâm nhập đầu tiên. Hệ miễn dịch thu được có khả năng nhận diện và phản ứng lại với nhiều vật lạ có bản chất nhiễm trùng hoặc không nhiễm trùng. Ngoài ra, nó còn có khả năng tuyệt vời trong việc phân biệt sự khác nhau rất nhỏ giữa các vật lạ này và vì vậy mà nó còn được gọi là miễn dịch đặc hiệu. Các thành phần của miễn dịch thu được là tế bào lympho và các sản phẩm của chúng. Những chất lạ tạo ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu hoặc chịu tác động của hệ miễn dịch này được gọi là kháng nguyên. Theo thói quen, các thuật ngữ “đáp ứng miễn dịch” và “hệ thống miễn dịch” thường dùng cho đáp ứng miễn dịch thu được, trừ khi có những nhấn mạnh riêng khác đến miễn dịch bẩm sinh.



**Hình 1.1. Miễn dịch bẩm sinh và thu được**

Các cơ chế của miễn dịch tự nhiên cung cấp sức đề kháng ban đầu đối với nhiễm trùng. Đáp ứng miễn dịch thu được đến muộn hơn với sự hoạt hóa tế bào lymphô. Mức độ mạnh hay yếu của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thu được phụ thuộc từng loại nhiễm trùng.

**Bảng 1.2. Đặc điểm của miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thu được**

Đặc điểm	Bẩm sinh	Thu được
Tính đặc hiệu	Đối với cấu tạo chung của nhóm vi sinh vật	Đối với kháng nguyên có hoặc không nhiễm trùng
Tính đa dạng	Ít	Rất nhiều
Tính nhớ	Không	Có
Tính không đáp ứng với bản thân	Có	Có
Các thành phần tham gia		
Hàng rào lý hoá	Da, niêm mạc, các hoá chất kháng khuẩn	Tế bào lymphô niêm mạc; kháng thể ở niêm mạc
Các protein máu	Bổ thể	Kháng thể
Tế bào	Thực bào, tế bào NK	Tế bào lymphô

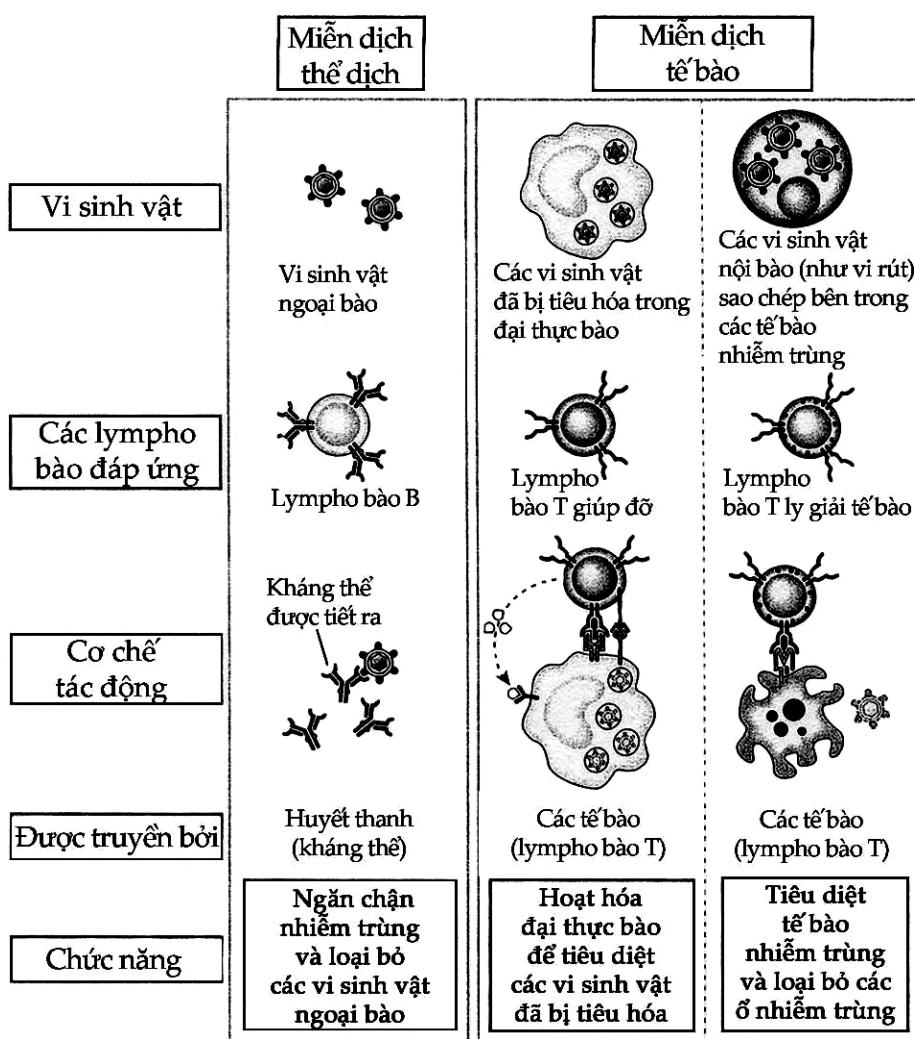
Các thành phần của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thu được thường xen lẫn với nhau trong một cơ chế để kháng chung của cơ thể thông qua nhiều loại tế bào và phân tử. Riêng miễn dịch bẩm sinh có thể giúp cơ thể thoát khỏi sự tấn công của một số vi sinh vật, nhưng nhiều vi sinh vật gây bệnh có khả năng vượt qua hàng rào miễn dịch này nên sự loại trừ chúng cần đến một cơ chế để kháng mạnh hơn nhiều, đó là miễn dịch thu được. Có hai mối liên kết quan trọng giữa miễn dịch bẩm sinh và thu được. Thứ nhất, miễn dịch bẩm sinh có khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch thu được và ảnh hưởng đến bản chất của miễn dịch thu được. Đáp ứng của miễn dịch thu được có sử dụng nhiều cơ chế hiệu quả của miễn dịch bẩm sinh để loại trừ vi sinh vật và có khả năng tăng cường hoạt động kháng khuẩn của miễn dịch thu được.

Miễn dịch bẩm sinh về mặt di truyền thuộc hệ thống đề kháng cổ nhất của cơ thể chủ, còn miễn dịch thu được thì mới có được nhờ tiến hóa về sau. Ở động vật có xương sống, sức đề kháng của cơ thể chủ chống lại vi sinh cơ thể chủ yếu được đảm trách bởi miễn dịch bẩm sinh, bao gồm các thực bào, và các phân tử protein lưu động trong máu. Miễn dịch thu được bao gồm tế bào lymphô và kháng thể, xuất hiện đầu tiên ở loài xương sống có hàm và càng biệt hóa đối với các loài tiến hóa về sau.

## 1. 2. Các kiểu đáp ứng miễn dịch thu được

Có hai kiểu đáp ứng miễn dịch thu được, đó là đáp ứng thể dịch và đáp ứng qua trung gian tế bào. Cả hai kiểu này đều có sự tham gia của rất nhiều thành phần của hệ thống miễn dịch với mục đích là loại trừ nhiều loại vi sinh

vật khác nhau ra khỏi cơ thể (Hình 1.2). Miễn dịch dịch thể được thực hiện qua trung gian của những phân tử hiện diện trong máu và dịch niêm mạc có tên là kháng thể, được sản xuất bởi tế bào lymphô B (còn gọi là tế bào B). Kháng thể có khả năng nhận diện kháng nguyên vi sinh vật, trung hoà tính gây bệnh và tác động lên vi sinh vật để loại trừ nó qua nhiều cơ chế hiệu quả khác nhau. Miễn dịch dịch thể là cơ chế để kháng chủ yếu chống lại các vi sinh vật ngoại bào cũng như độc tố của chúng theo cơ chế kháng thể liên kết với các vi sinh vật hoặc độc tố để xúc tiến việc loại trừ. Bản thân kháng thể là những phân tử được chuyên môn hoá, những typ kháng thể khác nhau có thể tạo ra nhiều cơ chế loại bỏ kháng nguyên khác nhau. Một số typ kháng thể có khả năng xúc tiến hoạt động thực bào, một số khác lại kích thích tế bào bạch cầu sản xuất ra các chất trung gian của phản ứng viêm. Miễn dịch qua trung gian tế bào (còn gọi là miễn dịch tế bào) là kiểu đáp ứng được thực hiện qua trung gian của tế bào lymphô T (còn gọi là tế bào T). Các vi sinh vật nội bào như virus và một số vi khuẩn có khả năng sống và nhân lên trong đại thực bào cũng như một số tế bào chủ khác, vì thế chúng không chịu tác động trực tiếp của kháng thể lưu động trong máu. Sự để kháng chống lại những vi sinh vật kiểu này là chức năng của

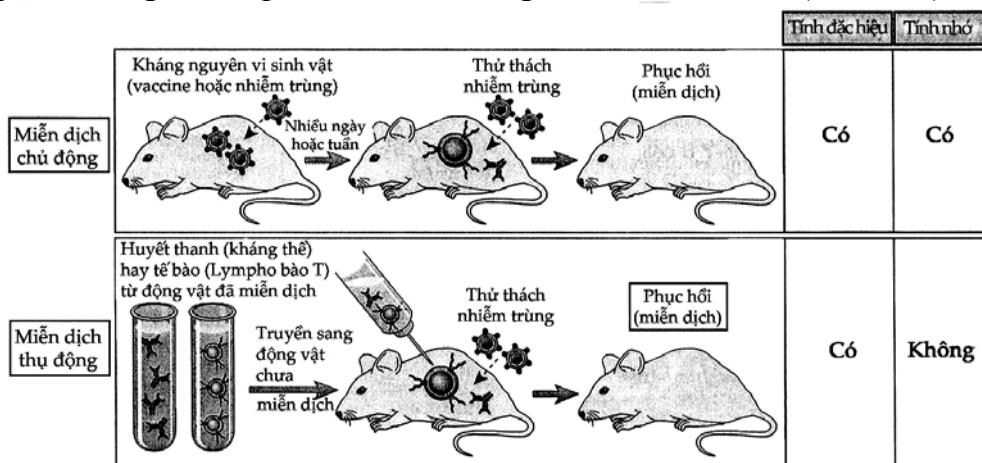


**Ngăn chặn  
nhiễm trùng  
và loại bỏ  
các vi sinh vật  
ngoại bào**

### Hình 1.2. Các kiểu miễn dịch thu được

Trong miễn dịch dịch thể, tế bào B tiết ra kháng thể để ngăn chặn nhiễm trùng và loại bỏ các vi khuẩn ngoại bào. Trong miễn dịch qua trung gian tế bào, tế bào T hoạt hóa đại thực bào để tiêu diệt vi khuẩn đã bị ăn vào bên trong tế bào này hoặc tế bào T gây độc trực tiếp tiêu diệt tế bào đã bị nhiễm khuẩn.

Miễn dịch bảo vệ chống lại một vi sinh vật có thể được tạo ra nhờ kích thích của vi sinh vật đó hoặc nhờ truyền kháng thể hoặc tế bào lymphô đặc hiệu từ bên ngoài vào (Hình 1.3). Cách thức tạo kháng thể qua kích thích trực tiếp với vật lạ được gọi là miễn dịch chủ động vì cá thể tiếp xúc với vật lạ đã đóng vai trò chủ động trong việc đáp ứng với kháng nguyên. Những cá thể hoặc tế bào lymphô chưa từng được tiếp xúc với một kháng nguyên nào đó được gọi là “nguyên vẹn” hay “nguyên” (naive). Còn những cá thể được tiếp xúc với một kháng nguyên vi sinh vật nào đó rồi và sau đó được bảo vệ chống lại những lần tiếp xúc khác được gọi là miễn nhiễm (immune).



### Hình 1.3. Miễn dịch chủ động và thụ động

Miễn dịch chủ động được tạo ra khi cơ thể chủ tiếp xúc với vi sinh vật hoặc kháng nguyên vi sinh vật, trong khi đó miễn dịch thụ động được vay mượn nhờ truyền kháng thể hay tế bào lymphô T đặc hiệu. Cả hai loại đều tạo ra sức đề kháng đối với vi sinh vật nhưng chênh lệch có miễn dịch chủ động là có tính nhớ miễn dịch.

Người ta cũng có thể mang tính miễn dịch đến cho một cá thể bằng cách truyền huyết thanh hoặc tế bào lymphô từ một cá thể khác đã được gây miễn dịch. Cách làm này được gọi là truyền miễn dịch thụ động, thường hay thực hiện trên động vật thí nghiệm. Cơ thể nhận sau đó sẽ có tính miễn dịch chống lại kháng nguyên tương ứng mặc dù chưa lần nào tiếp xúc với kháng nguyên này. Do đó kiểu miễn dịch này được gọi là miễn dịch thụ động. Gây miễn dịch thụ động là một phương pháp hữu ích để cung cấp sức đề kháng nhanh, không phải chờ cho đến khi miễn dịch chủ động xuất hiện. Một ví dụ của miễn dịch thụ động là truyền kháng thể từ mẹ sang con trong thời kỳ bào thai giúp cho đứa trẻ chống lại nhiễm trùng trong thời kỳ chờ đợi miễn dịch chủ động của trẻ hình thành. Người ta cũng đã dùng phương pháp miễn dịch thụ động để chống lại độc tố vi khuẩn gây chết người (ví dụ độc tố uốn ván) bằng cách truyền kháng thể từ con vật đã được gây miễn dịch bởi vi sinh vật đó. Kỹ thuật truyền miễn dịch thụ động (hay còn gọi là tạo miễn dịch vay mượn) cũng có thể thực hiện với những tế bào và phân tử khác nhau miễn là chúng có năng lực miễn dịch đặc hiệu. Thật ra, thuật ngữ “miễn dịch dịch thể” (humoral immunity) ban đầu được định nghĩa như một kiểu miễn dịch có thể truyền được sang cho con vật chưa nhiễm bằng chất dịch trong máu có chứa kháng thể và không có tế bào (tức là huyết thanh hoặc huyết tương mà từ cổ gọi là thể dịch - humor). Cũng vậy, miễn dịch qua trung gian tế bào (cell-mediated immunity) được định nghĩa là một dạng miễn dịch có thể truyền sang cho cá thể chưa nhiễm dưới dạng tế bào (lymphô T) chứ không phải dịch thể.

Năm 1890, Emil von Behring và Shibasaburo Kitasato đã trình diễn thí nghiệm đầu tiên về miễn dịch dịch thể. Họ cho thấy rằng, nếu huyết thanh của con vật đã khỏi bệnh bạch hầu được truyền cho con vật chưa nhiễm thì con vật này sẽ có khả năng đề kháng đặc hiệu đối với bệnh bạch hầu. Thành phần hiệu lực trong huyết thanh lúc đó được gọi là kháng độc tố vì nó trung hoà tác dụng bệnh lý của độc tố bạch hầu. Đầu những năm 1890, Karl Landsteiner và các nhà nghiên cứu khác chứng minh rằng không phải chỉ có độc tố mà những chất không có nguồn gốc vi sinh vật khác cũng có thể tạo ra đáp ứng miễn dịch dịch thể. Từ các thí nghiệm đó, người ta đã đưa ra một thuật ngữ mới là “kháng thể” (antibody) để chỉ thành phần protein huyết thanh tạo ra tính miễn dịch dịch thể. Những chất liên kết với kháng thể và tạo ra sự sản xuất kháng thể được gọi là “kháng nguyên” (antigen). Năm 1900, Paul Ehrlich đã đưa ra một lý thuyết mới về tính đặc hiệu của phản ứng kháng nguyên – kháng thể, mà những bằng chứng thực nghiệm cho lý thuyết này đã lẩn lượt được đưa ra trong suốt 50 năm kể từ khi có phát hiện của Lansteiner. Lý thuyết của Ehrlich về sự khớp nhau về mặt lý hoá của kháng nguyên và kháng thể rất có giá trị vào thời kỳ đầu của miễn dịch học. Sự nhấn mạnh về kháng thể trong lý thuyết này đã dẫn đến sự thừa nhận

chung tầm quan trọng của miễn dịch dịch thể, miễn dịch được trung gian bởi những chất hiện diện trong các dịch cơ thể.

Lý thuyết tế bào về miễn dịch được Metchnikoff đưa ra. Trình diễn của ông về sự thực bào xảy ra xung quanh chiếc gai hồng được đâm vào cơ thể trong suốt của ấu trùng sao biển được xuất bản năm 1893. Đây có lẽ là bằng chứng thực nghiệm đầu tiên về vai trò đáp ứng tế bào đối với vật lạ xâm nhập vào cơ thể. Các quan sát của Sir Almroth Wright vào đầu những năm 1900 cho thấy rằng, trong huyết thanh miễn dịch có những yếu tố thúc đẩy sự thực bào vi khuẩn bằng cách bọc xung quanh vi khuẩn, điều này làm người ta tin rằng kháng thể đã chuẩn bị vi khuẩn để thực bào dễ bắt giữ hơn, quá trình này được gọi là opsonin hoá. Những người theo trường phái tế bào này không chứng minh được rằng tính đặc hiệu của miễn dịch đối với vi sinh vật cũng thể hiện được qua miễn dịch tế bào. Lý thuyết tế bào trong miễn dịch đã được khẳng định vào những năm 1950, khi George Mackaness chứng tỏ rằng, sự đề kháng đối với một loài vi sinh vật nội bào, con *Listeria monocytogenes*, có thể vay mượn bằng cách truyền tế bào chứ không phải truyền huyết thanh. Chúng ta biết rằng tính đặc hiệu của miễn dịch tế bào là do lymphô, tế bào này có chức năng làm nhạc trưởng để điều khiển các tế bào khác như đại thực bào nhằm loại bỏ vi sinh vật.

Trên lâm sàng, tính miễn dịch đối với một vi sinh vật bị nhiễm trước đây có thể đo được một cách gián tiếp bằng cách định lượng các sản phẩm của miễn dịch hiện diện trong cơ thể (ví dụ kháng thể đặc hiệu trong huyết thanh) hoặc chiết xuất các chất từ cơ thể vi sinh vật và đánh giá phản ứng của cơ thể đối với các chất này. Một phản ứng của cá thể đối với một kháng nguyên vi sinh vật nào đó chỉ xảy ra nếu trước đó cá thể đã tiếp xúc với kháng nguyên này rồi; khi đó cá thể được gọi là đã được “mẫn cảm” đối với kháng nguyên đó. Người ta cho rằng các cá thể được mẫn cảm có khả năng tạo ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ đối với vi sinh vật đó.

### 1.3. Các đặc điểm chính của đáp ứng miễn dịch thu được

Tất cả đáp ứng dịch thể và tế bào đối với vật lạ có nhiều tính chất cơ bản phản ánh tính chất của tế bào lymphô làm trung gian cho phản ứng này (Bảng 1.3).

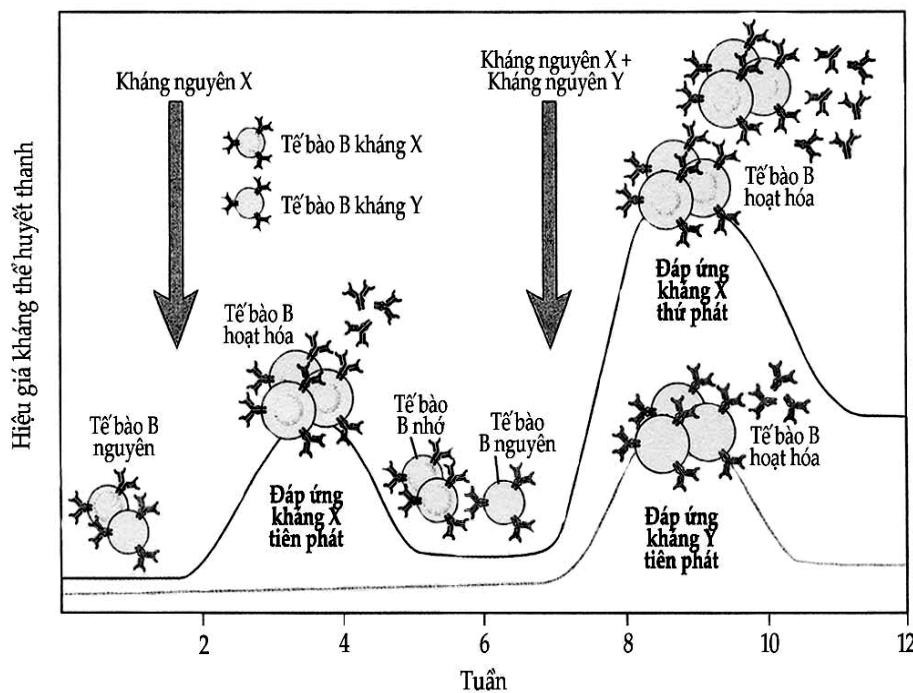
Bảng 1.3. Các đặc điểm chính của đáp ứng miễn dịch thu được

Đặc điểm	Ý nghĩa chức năng
Đặc hiệu	Đảm bảo các kháng nguyên khác nhau tạo ra đáp ứng đặc hiệu riêng cho chúng
Đa dạng	Cho phép hệ thống miễn dịch đáp ứng được nhiều loại kháng nguyên
Nhớ	Dẫn đến đáp ứng mạnh hơn đối với kháng nguyên

	đã từng tiếp xúc
Chuyên môn hoá	Tạo ra đáp ứng tối ưu chống lại nhiều loại vi sinh vật khác nhau
Tự giới hạn	Cho phép hệ thống miễn dịch đáp ứng được với các kháng nguyên mới xâm nhập
Không phản ứng với bản thân	Ngăn ngừa các tổn thương đối với cơ thể chủ trong suốt quá trình phản ứng với kháng nguyên lạ

### 1.3.1. Tính đặc hiệu và đa dạng

Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu cho từng kháng nguyên khác nhau và cả ngay cho từng thành phần cấu trúc của kháng nguyên như protein, polysaccharide hoặc đại phân tử (Hình 1.4). Những thành phần này của kháng nguyên được gọi là quyết định kháng nguyên hay epitop. Tính đặc hiệu này có được là nhờ trên màng của các tế bào lymphô riêng lẻ có những thụ thể riêng để nhận diện những cấu trúc kháng nguyên khác nhau. Trong cơ thể được gây miễn dịch có nhiều clôn tế bào lymphô với tính đặc hiệu khác nhau tồn tại, chúng có thể nhận diện và đáp ứng lại tất cả kháng nguyên ngoại lai. Khái niệm này là nền tảng của lý thuyết chọn clôn mà chúng ta sẽ đề cập đến sau này.



Hình 1.4. Tính đặc hiệu, nhớ, và tự giới hạn của đáp ứng miễn dịch

*Kháng nguyên X và Y tạo ra sự sản xuất các kháng thể khác nhau (tính đặc hiệu). Đáp ứng lần thứ hai đối với kháng nguyên X thì nhanh hơn và mạnh hơn (nhớ). Mức độ kháng thể giảm dần theo thời gian sau mỗi lần gây miễn dịch (tự giới hạn). Người ta cũng thấy có hiện tượng tương tự thế này đối với miễn dịch tế bào.*

Tổng số tính đặc hiệu của tế bào lymphô trong một cơ thể là một con số cực kỳ lớn và được gọi là kho lymphô (lymphocyte repertoire). Người ta ước tính rằng hệ thống miễn dịch của một cá thể có thể phân biệt từ  $10^7$  đến  $10^9$  quyết định kháng nguyên khác nhau. Điều này tạo nên tính đa dạng của kho lymphô. Một hệ quả có thể thấy là các diện kết hợp kháng nguyên của kháng thể và thụ thể kháng nguyên trên tế bào lymphô cũng có cấu trúc rất đa dạng tương ứng với kho lymphô này.

### **1.3.2. Nhớ miễn dịch**

Sự tiếp xúc của hệ miễn dịch với kháng nguyên lạ làm tăng cường đáp ứng với kháng nguyên đó khi nó xâm nhập cơ thể các lần sau. Đáp ứng các lần lặp lại về sau đối với một kháng nguyên được gọi là đáp ứng miễn dịch thứ cấp. Đáp ứng này thường nhanh hơn, mạnh hơn và khác về chất so với đáp ứng sơ cấp khi cơ thể tiếp xúc kháng nguyên lần đầu tiên (xem Hình 1.4). Nhớ miễn dịch có được một phần là do cứ mỗi lần tiếp xúc với cơ thể thì kháng nguyên mở rộng clôn lymphô đặc hiệu cho kháng nguyên đó. Đồng thời, sự kích thích tế bào lymphô nguyên vẹn của kháng nguyên tạo ra các tế bào nhớ tồn tại lâu dài. Tế bào nhớ có tính chất đặc biệt làm cho chúng loại bỏ kháng nguyên hiệu quả hơn so với tế bào lymphô nguyên vẹn. Ví dụ, tế bào lymphô B nhớ sản xuất kháng thể liên kết với kháng nguyên với ái lực mạnh hơn so với tế bào B chưa từng tiếp xúc với kháng nguyên đó. Tế bào T nhớ cũng có khả năng trở về nơi nhiễm trùng nhanh hơn tế bào T nguyên vẹn (tức chưa từng tiếp xúc kháng nguyên).

### **1.3.3. Chuyên môn hoá**

Hệ thống miễn dịch đáp ứng một cách đặc biệt và khác nhau đối với từng vi sinh vật sao cho có thể tạo hiệu quả tối đa cho cơ chế đề kháng. Như vậy, miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào được hình thành một cách khác nhau dưới sự kích thích của những loại vi sinh vật khác nhau hoặc các giai đoạn nhiễm trùng khác nhau (ngoại bào và nội bào) của một vi sinh vật để bảo vệ cơ thể chủ chống lại loại vi sinh vật đó vào giai đoạn nhiễm trùng đó. Và ngay trong từng kiểu miễn dịch dịch thể hay tế bào thì bản chất của kháng thể hay tế bào T được tạo ra cũng khác nhau tùy loại vi sinh vật kích thích.

### **1.3.4. Tự giới hạn**

Tất cả đáp ứng miễn dịch bình thường sẽ phai nhạt dần theo thời gian để trả lại hệ miễn dịch ở trạng thái nghỉ ban đầu, tình trạng này gọi là hằng định nội môi (homeostasis). Tình trạng cân bằng dịch thể được duy trì chủ yếu là vì đáp ứng miễn dịch được khởi động bởi kháng nguyên và nhắm đến

loại trừ kháng nguyên, và như vậy tức là loại trừ nguyên nhân gây hoạt hoá tế bào lymphô. Ngoài ra, kháng nguyên và đáp ứng miễn dịch còn kích thích cơ chế điều hoà nhằm ức chế chính đáp ứng này.

### **1.3.5. Không phản ứng với bản thân**

Một trong những tính chất quan trọng của hệ miễn dịch của người bình thường là khả năng nhận biết, đáp ứng và loại bỏ kháng nguyên lạ (không phải của bản thân) và không phản ứng lại để gây hại cho cơ thể (bản thân). Tính chất không đáp ứng miễn dịch này còn được gọi là dung nạp. Dung nạp đối với kháng nguyên bản thân, tức tự dung nạp, được duy trì bởi nhiều cơ chế. Những cơ chế này bao gồm loại bỏ tế bào lymphô có mang thụ thể đặc hiệu cho kháng nguyên bản thân và cho phép tế bào lymphô tiêu diệt các kháng nguyên tự thân có khả năng tạo ra phản ứng chống lại bản thân. Những bất thường về khả năng tự dung nạp có thể dẫn đến đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên bản thân (tự kháng nguyên) và hình thành các bệnh tự miễn.

Các tính chất trên đây của miễn dịch thu được rất cần thiết để duy trì chức năng đề kháng bình thường của cơ thể chủ.

## **1.4. Các thành phần tế bào của hệ thống miễn dịch thu được**

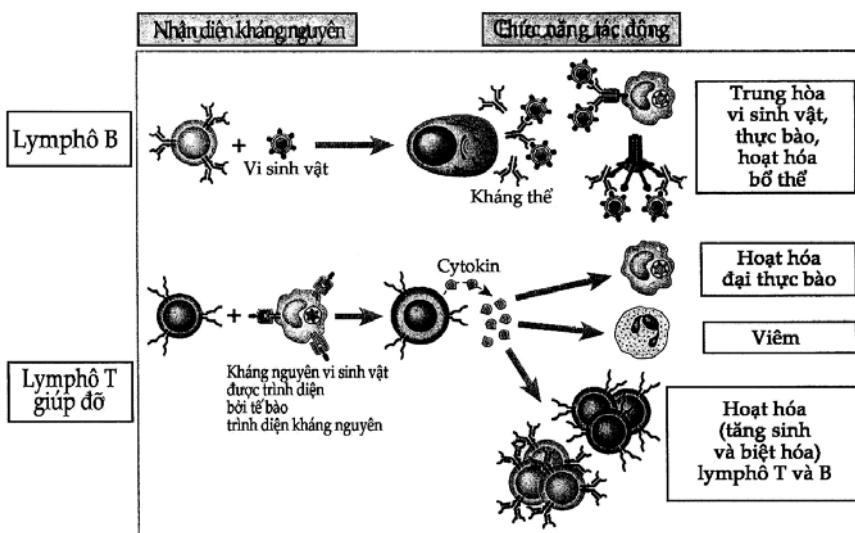
Các tế bào chính của hệ miễn dịch là tế bào lymphô, tế bào trình diện kháng nguyên, và tế bào hiệu quả. Tế bào lymphô là những tế bào có khả năng nhận diện một cách đặc hiệu kháng nguyên lạ và tạo phản ứng chống lại chúng. Do vậy, lymphô bào là tế bào trung gian của cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào. Có nhiều tiểu quần thể tế bào lymphô khác nhau về cả cách nhận diện kháng nguyên lẫn chức năng của chúng (Hình 1.5). Tế bào lymphô B là tế bào duy nhất có thể sản xuất kháng thể. Chúng nhận diện kháng nguyên ngoại bào (kể cả kháng nguyên trên bề mặt tế bào) và biệt hoá thành tế bào tiết kháng thể, do đó chúng tác dụng như tế bào trung gian của miễn dịch dịch thể. Tế bào lymphô T nhận diện kháng nguyên của vi sinh vật nội bào và có chức năng tiêu diệt những vi sinh vật này hoặc những tế bào bị nhiễm trùng. Thủ thể kháng nguyên của chúng là những phân tử màng khác với kháng thể nhưng có cấu trúc liên quan. Tế bào T có tính đặc hiệu rất chặt chẽ đối với kháng nguyên. Chúng chỉ nhận diện những phân tử peptid gắn với một protein bản thân được mã hoá bởi những gen trong phức hệ hòa hợp mô chủ yếu (MHC) và được thể hiện trên bề mặt của những tế bào khác. Như vậy, tế bào T nhận diện và phản ứng với kháng nguyên gắn trên bề mặt tế bào chứ không phải kháng nguyên hoà tan. Tế bào T có nhiều nhóm mang chức năng khác nhau. Được biết nhiều nhất là tế bào T giúp đỡ,

T gây độc. Khi đáp ứng với kháng nguyên, tế bào T giúp đỡ tiết ra những protein gọi là cytokin có chức năng kích thích sự tăng sinh và biệt hoá của tế bào T và một số tế bào trong đó có tế bào B, đại thực bào và các bạch cầu khác. Tế bào T gây độc giết các tế bào sản xuất ra kháng nguyên lạ như các tế bào bị nhiễm virus hay những vi khuẩn nội bào khác. Một số tế bào T được gọi là T điều hoà có chức năngức chế đáp ứng miễn dịch. Bản chất và vai trò sinh lý của tế bào T điều hoà chưa được biết đầy đủ. Có một nhóm tế bào lymphô thứ ba là tế bào giết (NK), đây là những tế bào tham gia vào hệ thống miễn dịch bám sinh chông lại nhiễm trùng virus và các vi sinh vật nội bào khác.

Sự khởi động và phát triển đáp ứng miễn dịch thu được bao giờ cũng đòi hỏi kháng nguyên phải được bắt giữ và trình diện cho tế bào lymphô. Tế bào chịu trách nhiệm làm việc này được gọi là tế bào trình diện kháng nguyên (APC). Tế bào trình diện kháng nguyên được chuyên môn hoá cao nhất là tế bào hình sao (dendritic), chúng bắt giữ những vi sinh vật từ bên ngoài xâm nhập vào, vận chuyển những kháng nguyên này đến các cơ quan lymphô và trình diện kháng nguyên cho những tế bào T để khởi động đáp ứng miễn dịch.

Sự hoạt hoá tế bào lymphô bởi kháng nguyên dẫn đến sự hình thành nhiều cơ chế loại bỏ kháng nguyên. Sự loại bỏ kháng nguyên đòi hỏi sự tham gia của những tế bào gọi là tế bào hiệu quả. Tế bào lymphô hoạt hoá, thực bào đơn nhân, và một số bạch cầu khác có thể làm chức năng tế bào hiệu quả trong những đáp ứng miễn dịch khác nhau.

Tế bào lymphô và những tế bào hỗ trợ của hệ miễn dịch được tập trung tại các cơ quan lymphô; ở đó chúng tương tác với nhau để tạo ra đáp ứng miễn dịch. Tế bào lymphô cũng hiện diện trong máu. Từ máu chúng có thể theo máu tuần hoàn đến các mô lymphô và các vị trí ngoại biên nơi kháng nguyên thường xâm nhập để loại trừ chúng.

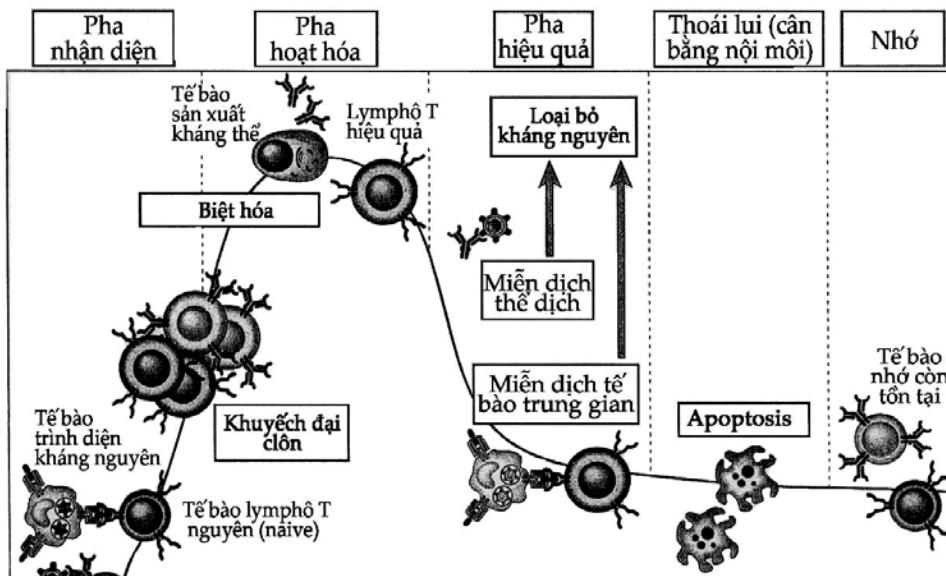


### Hình 1.5. Các tiêu quần thể lymphô bào

Lymphô bào B nhận diện kháng nguyên hoà tan và phát triển thành tế bào tiết kháng thể. Lymphô bào T giúp đỡ nhận diện kháng nguyên trên bề mặt của tế bào trình diện kháng nguyên và tiết ra cytokin để kích thích các cơ chế của phản ứng miễn dịch và viêm. Lymphô bào T gây độc nhận diện kháng nguyên trên tế bào nhiễm trùng và giết những tế bào này. Tế bào NK (giết tự nhiên) dùng những thụ thể (chưa được xác định được hoàn toàn) để nhận diện và giết tế bào đích, ví dụ tế bào nhiễm trùng.

#### 1.5. Các giai đoạn của đáp ứng miễn dịch thu được

Quá trình đáp ứng miễn dịch thu được có thể chia thành nhiều giai đoạn khác nhau: nhận diện kháng nguyên, hoạt hoá tế bào lymphô, và giai đoạn hiệu quả (loại trừ kháng nguyên). Sau đó là sự trở lại hằng định nội môi và duy trì tính nhớ miễn dịch (Hình 1.6). Tất cả đáp ứng miễn dịch đều được khởi đầu bằng nhận diện kháng nguyên đặc hiệu. Sự nhận diện này dẫn đến hoạt hoá tế bào lymphô và sau đó là hình thành các cơ chế hiệu quả để làm chức năng loại bỏ kháng nguyên. Sau khi kháng nguyên được loại bỏ, đáp ứng miễn dịch dần đi và trở lại tình trạng hằng định nội môi

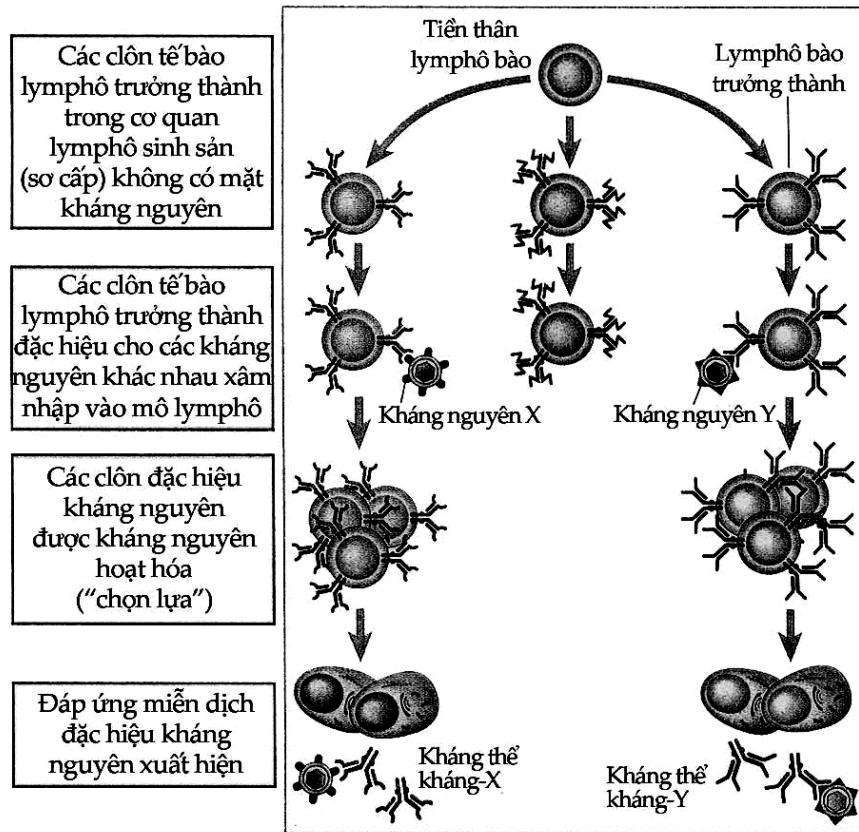


### **Hình 1.6. Các giai đoạn của đáp ứng miễn dịch thu được**

Ba giai đoạn đầu có tên là nhận diện kháng nguyên, hoạt hoá tế bào lymphô và hiệu quả (loại bỏ kháng nguyên). Đáp ứng bắt đầu và các tế bào lymphô được kháng nguyên kích thích sẽ chết dần do hiện tượng chết lập trình (apoptosis), những tế bào đặc hiệu kháng nguyên còn lại là tế bào nhớ. Thời gian của mỗi giai đoạn thay đổi tùy theo bối cảnh đáp ứng. Trục y tương trưng cho cường độ của đáp ứng. Mô hình này áp dụng cho cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào.

#### **1.5.1. Nhận diện kháng nguyên**

Mỗi cá thể sở hữu một lượng tế bào lymphô với rất nhiều клон khác nhau. Mỗi клон mang sẵn những yếu tố để nhận diện và đáp ứng với một quyết định kháng nguyên nhất định. Khi kháng nguyên xâm nhập cơ thể nó tìm đến клон lymphô tương ứng và hoạt hóa nó (Hình 1.7). Quan niệm cơ bản này được gọi là thuyết chọn клon (clonal selection hypothesis), lần đầu tiên được Niels Jerne đưa ra vào năm 1955 và được Macfarlane Burnet làm sáng tỏ vào năm 1957. Đây là giả thuyết giải thích tại sao hệ thống miễn dịch lại có thể đáp ứng với một số lượng rất lớn các loại kháng nguyên khác nhau. Theo giả thuyết này, các клон lymphô đặc hiệu kháng nguyên đã có sẵn trong cơ thể trước khi tiếp xúc với kháng nguyên. Những tế bào trong cùng клон mang thụ thể kháng nguyên giống hệt nhau và khác với tế bào của клон khác. Mặc dù rất khó để xác định giới hạn của số lượng quyết định kháng nguyên mà hệ miễn dịch của một cá thể động vật có vú có thể nhận diện được, nhưng người ta thường cho rằng con số này là vào khoảng từ  $10^7$  đến  $10^9$ . Đây là con số ước lượng hợp lý đối với số lượng protein thụ thể kháng nguyên được sản xuất và do đó người ta cho rằng số lượng клон tế bào lymphô hiện diện trong cơ thể cũng như thế. Kháng nguyên lạ sẽ tương tác với клон tế bào lymphô đặc hiệu cho kháng nguyên đó tồn tại sẵn trong mô lymphô để tạo ra đáp ứng miễn dịch.



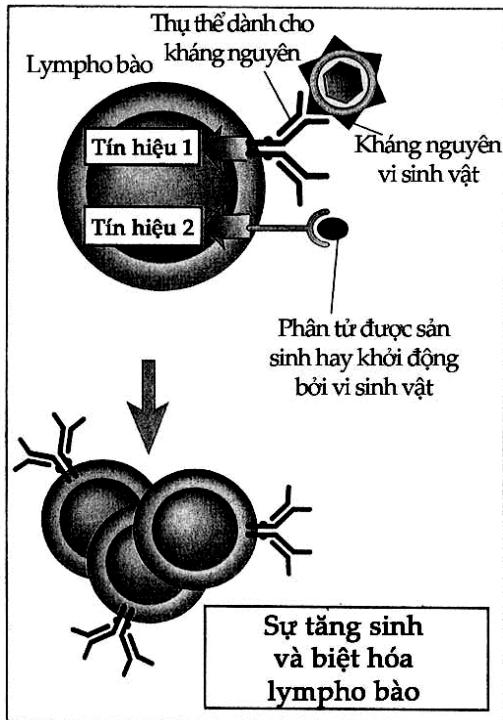
**Hình 1.7. Thuýết chọn clôn**

Mỗi kháng nguyên (x hoặc y) chọn một clôn lymphô đặc hiệu đã có sẵn và kích thích sự tăng sinh, biệt hoá của clôn đó. Sơ đồ này chỉ trình bày quá trình lymphô B phát triển thành tế bào hiệu quả và tiết ra kháng thể, nhưng nguyên lý này cũng áp dụng cho cả tế bào T.

Những nguyên lý cơ bản của thuyết chọn clôn đã dần được chứng minh một cách thuyết phục qua nhiều thí nghiệm và tạo nên nền tảng cho quan niệm hiện nay về sự nhận diện kháng nguyên của tế bào lymphô đặc hiệu.

### 1.5.2. Hoạt hoá tế bào lymphô

Sự hoạt hoá tế bào lymphô đòi hỏi 2 tín hiệu khác nhau: tín hiệu thứ nhất là kháng nguyên và tín hiệu thứ hai là các sản phẩm vi sinh vật hoặc là các thành phần của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh đối với vi sinh vật (Hình 1.8). Ý tưởng này được gọi là thuyết hai tín hiệu đối với sự hoạt hoá lymphô bào. Yêu cầu về kháng nguyên (tức tín hiệu 1) nhằm đảm bảo tính đặc hiệu của đáp ứng miễn dịch. Còn yêu cầu về kích thích phụ do sản phẩm vi khuẩn hoặc của đáp ứng bẩm sinh đối với vi khuẩn nhằm đảm bảo phản ứng chỉ được tạo ra khi cần thiết (tức để chống vi khuẩn hoặc chất có hại khác) chứ không chống lại các chất vô hại bao gồm kháng nguyên bản thân.



### **Hình 1.8. Yêu cầu hai tín hiệu đối với hoạt hoá lymphô bào**

Sự nhận diện kháng nguyên của lymphô bào cung cấp tín hiệu 1 cho sự hoạt hoá, và các thành phần của vi sinh vật hoặc các chất tạo ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch bẩm sinh cung cấp tín hiệu 2. Trong hình này, tế bào lymphô là tế bào B, nhưng đối với tế bào T cũng có nguyên lý như vậy.

Đáp ứng của lymphô bào đối với kháng nguyên và tín hiệu thứ hai bao gồm sự tổng hợp các protein mới, tăng sinh tế bào, và biệt hoá thành tế bào hiệu quả và tế bào nhớ.

#### **1.5.3. Giai đoạn hiệu quả của đáp ứng miễn dịch: loại bỏ kháng nguyên**

Trong suốt giai đoạn hiệu quả của đáp ứng miễn dịch, các lymphô bào đã được kháng nguyên hoạt hoá sẽ tạo ra những chức năng hiệu quả để tiến đến việc loại bỏ kháng nguyên. Kháng thể loại bỏ kháng nguyên ngoại bào và tế bào T loại bỏ kháng nguyên nội bào. Chức năng này của kháng thể và tế bào T thường yêu cầu sự tham gia của các tế bào hiệu quả khác không thuộc hệ lymphô và cả cơ chế để kháng của miễn dịch bẩm sinh. Như vậy, cũng những cơ chế miễn dịch bẩm sinh đó hoạt động như phòng tuyến đầu tiên nhưng về sau lại còn tham gia vào phòng tuyến thứ hai của miễn dịch thu được để loại bỏ kháng nguyên ra khỏi cơ thể. Thật ra, như đã nói ở trên, một chức năng quan trọng của đáp ứng miễn dịch thu được là nhằm tăng cường cơ chế hiệu quả của miễn dịch bẩm sinh và hướng những cơ chế hiệu quả này vào các mô hoặc tế bào chứa kháng nguyên lạ.

#### **1.5.4. Tính hằng định nội môi: giảm dần đáp ứng miễn dịch**

Vào cuối đáp ứng miễn dịch, hệ thống miễn dịch trở lại trạng thái nghỉ cơ bản do phần lớn các tế bào tiền thân (progeny) của lymphô bị kháng nguyên kích thích đã chết do hiện tượng chết lập trình (apoptosis). Chết lập trình là một dạng chết sinh lý được chuẩn bị trước, trong đó nhân tế bào bị đặc lại và vỡ ra từng mảnh, màng bào tương nổi bọt, không còn sự tách biệt của lớp lipid màng và tế bào chết nhanh chóng bị thực bào mà các chất nội bào không cần bị giải phóng ra ngoài (quá trình chết này ngược với kiếu chết hoại tử, trong đó nhân và màng bào tương bị phân giải và các chất nội bào bị vỡ ra ngoài tạo ra một phản ứng viêm tại chỗ). Một lượng lớn tế bào lymphô đã bị kháng nguyên kích thích sẽ chết đi theo kiểu lập trình. Giải thích điều này, người ta cho rằng có lẽ do sự tồn tại của lymphô bào phụ thuộc vào kháng nguyên và các yếu tố phát triển do kháng nguyên khởi động nên khi đáp ứng miễn dịch loại bỏ hết kháng nguyên thì tế bào lymphô không còn nhận được những kích thích cần thiết cho sự sống.

## Chương 2

# CÁC CƠ QUAN CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH

### 2.1. Các mô lymphô

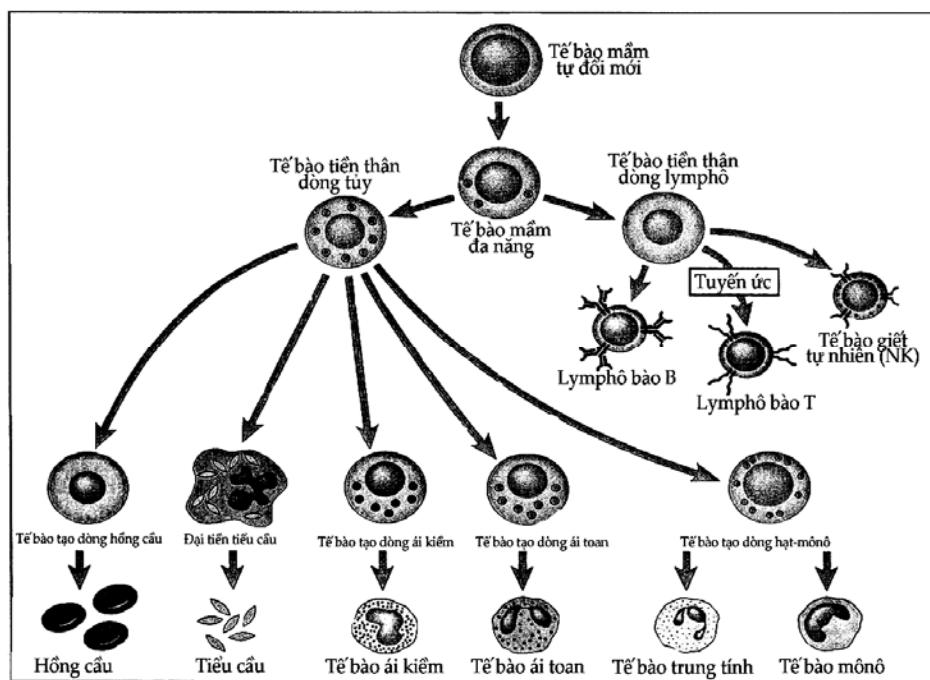
Mô lymphô được phân loại thành cơ quan lymphô trung ương (hay cơ quan lymphô sơ cấp) là nơi mà tế bào lymphô lần đầu tiên thể hiện thụ thể kháng nguyên và trưởng thành về mặt chức năng và cơ quan lymphô ngoại biên (hay cơ quan lymphô thứ cấp) là nơi xảy ra đáp ứng của tế bào lymphô với kháng nguyên lạ. Cơ quan lymphô trung ương của động vật có vú bao gồm tuỷ xương, nơi sản xuất ra toàn bộ tế bào lymphô, và tuyến ức, nơi tế bào T trưởng thành và đạt đến giai đoạn phát triển chức năng đầy đủ. Cơ quan và mô lymphô ngoại biên bao gồm hạch bạch huyết, lách, hệ thống miễn dịch da và hệ thống miễn dịch niêm mạc. Ngoài ra, người ta còn tìm thấy một số tế bào lymphô trong các mô liên kết và tất cả các cơ quan trừ hệ thần kinh trung ương.

#### 2.1.1. Tuỷ xương

Ở người trưởng thành, tuỷ xương là nơi sản sinh tất cả các tế bào máu lưu động kể cả tế bào lymphô non. Tuỷ xương cũng là nơi trưởng thành của tế bào B. Trong quá trình phát triển bào thai, sự sản xuất tế bào máu, gọi là quá trình tạo máu, xuất hiện đầu tiên trong các đảo máu của túi phôi và trong nhu mô cạnh động mạch chủ và sau đó thì tại gan và lách. Chức năng này được chuyển giao dần dần cho tuỷ xương và đặc biệt là các xương dẹt sao cho đến tuổi dậy thì thì chức năng tạo máu chủ yếu xảy ra ở xương ức, đốt sống, xương chậu và xương sườn. Tuỷ đỏ là loại tuỷ của các xương này được tìm thấy trong một cấu tạo lưới dạng mô xốp nằm giữa các bể dài. Khoảng không giữa các cấu tạo này được làm đầy bởi tế bào mỡ, nguyên bào sợi, và tế bào tiền thân của tế bào máu. Những tế bào tiền thân này sẽ phát triển đến trưởng thành và đi ra khỏi tuỷ qua một hệ thống dày đặc các xoang mạch để vào hệ tuần hoàn. Khi tuỷ xương bị tổn thương, hoặc khi có các nhu cầu tạo nhiều tế bào máu mới thì gan và lách cũng được huy động để làm chức năng tạo máu.

Tất cả tế bào máu đều xuất phát từ một loại tế bào gọi là tế bào mầm, những tế bào này rồi sẽ phân hoá để tạo ra nhiều dòng tế bào máu khác nhau (bao gồm dòng tuỷ, dòng đại nguyên hồng cầu, dòng hạt, dòng lymphô) (Hình 2.1). Tế bào mầm không có các dấu ấn của tế bào biệt hoá và thay vào

đó là 2 protein màng có tên là CD34 và kháng nguyên-1 của tế bào mầm (Sca-1). Những dấu ấn này dùng để nhận diện và làm giàu tế bào mầm từ các hỗn dịch tuỷ xương để dùng cho ghép tuỷ. Sự tăng sinh và trưởng thành của tế bào máu tiền thân trong tuỷ xương được kích thích bởi các cytokin. Có nhiều cytokin có tên gọi là yếu tố kích thích colony (colony-stimulating factor) vì ban đầu người ta khảo sát chúng qua chức năng kích thích sự phát triển của nhiều colony dòng bạch cầu và dòng hồng cầu trong tuỷ xương. Các cytokin tạo máu được sản xuất bởi tế bào đệm và đại thực bào trong tuỷ xương tạo nên một môi trường tạo máu thuận lợi. Chúng cũng được sản xuất bởi tế bào T được kháng nguyên kích thích hoặc các đại thực bào bị cytokin hay vi sinh vật kích thích tạo nên một cơ chế bổ sung cho các bạch cầu đã bị tiêu hao do phản ứng miễn dịch hoặc viêm.



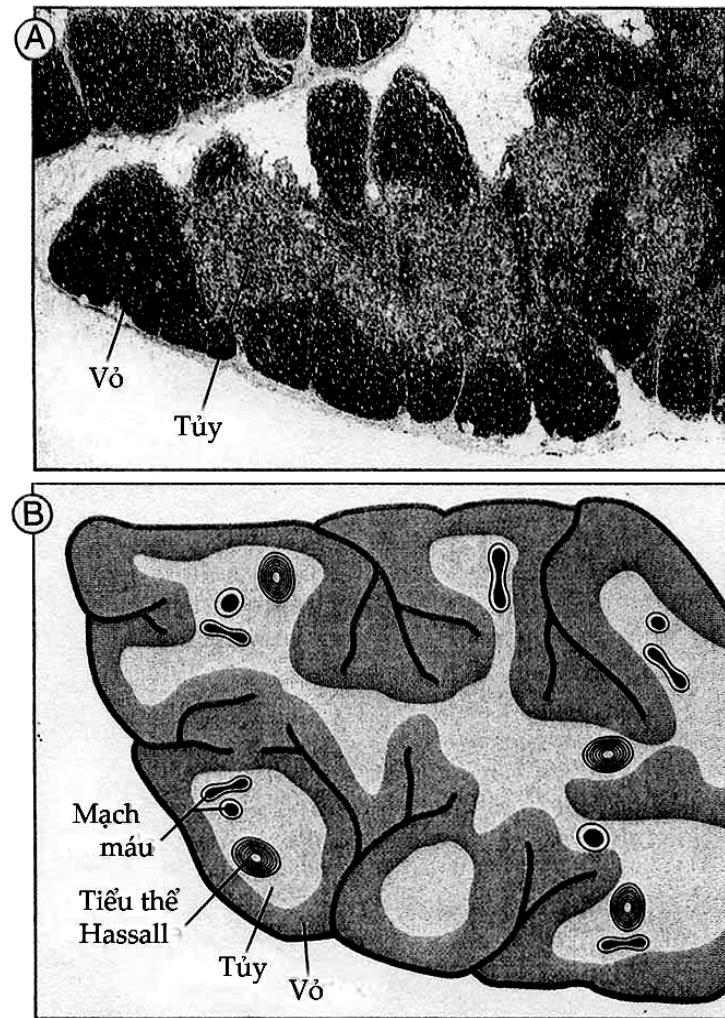
**Hình 2.1. Sơ đồ của hoạt động tạo máu**

Sự phát triển của các dòng tế bào máu được tóm tắt trong “cây tạo máu” này.

Ngoài các tế bào mầm và các thế hệ tế bào tiếp theo do chúng sinh ra, tuỷ xương còn chứa nhiều Z tương bào sản xuất kháng thể. Những tương bào này được tạo ra trong mô lympho ngoại biên (do sự kích thích của kháng nguyên lên tế bào B) và di chuyển vào tuỷ xương, chúng sẽ sống ở đây và sản xuất kháng thể trong nhiều năm.

### 2.1.2. Tuyến úc

Tuyến úc là nơi trưởng thành của tế bào T. Tuyến úc là một cơ quan có hai thuỷ nằm ở trung thất trước. Mỗi thuỷ được phân chia thành nhiều tiểu thuỷ ngăn cách nhau bởi các vách sợi và mỗi tiểu thuỷ có vùng vỏ bên ngoài và vùng tuỷ bên trong (Hình 2.2). Vùng tuỷ chứa dày đặc tế bào T lymphô và vùng tuỷ thì ít tế bào hơn nhưng cũng chủ yếu là tế bào lymphô. Rải rác trong tuyến úc là các tế bào biểu mô không phải lymphô (đó là những tế bào có nhiều bào tương), đại thực bào có nguồn gốc tuỷ xương và tế bào hình sao. Một số tế bào hình sao trong tuyến úc có mang các dấu ấn như CD8α là dấu ấn đặc trưng của tế bào lymphô nên được gọi là tế bào hình sao dạng lymphô để phân biệt với tế bào hình sao dạng tuỷ đã trình bày ở phần trên. Ở vùng tuỷ có những cấu trúc gọi là tiểu thể Hassall được cấu tạo bởi những vòng xoắn tế bào biểu mô mà có lẽ là vết tích của các tế bào thoái hoá. Tuyến úc được cung cấp mạch máu rất dồi dào và cả những mạch đi dẫn đến hệ thống bạch mạch vùng trung thất. Tuyến úc được hình thành trong quá trình lõm vào của ngoại bì (ectoderm) trong thời kỳ bào thai để tạo nên cổ và ngực. Trong một dòng chuột trại lông đặc biệt, một đột biến gen đã làm cho chúng mất khả năng biệt hoá các tế bào biểu mô là tế bào cần thiết để hình thành tuyến úc và các nang tạo lông. Kết quả là chuột này không có tế bào T và không có lông. Ở người, những trẻ có hội chứng DiGeorge cũng không có tế bào T do đột biến ở gen cần thiết cho sự hình thành tuyến úc.



### Hình 2.2. Hình thái tuyến úc

- A. Hình ảnh kính hiển vi quang học của một thùy tuyến úc cho thấy có vùng tuỷ và vùng vỏ. Tế bào bắt thuôc nhuộm xanh gọi là tế bào tuyến úc là lymphô bào T đang trưởng thành.
- B. Sơ đồ tuyến úc cho thấy thùy được chia thành nhiều tiểu thùy ngăn cách bởi các bè sợi.

Tế bào lymphô trong tuyến úc, còn được gọi là tế bào tuyến úc, là tế bào T ở các giai đoạn phát triển khác nhau. Nói chung, hầu hết tế bào T non đều đi vào vỏ tuyến úc qua hệ thống mạch máu. Sự trưởng thành xảy ra trong vùng vỏ, và khi tế bào tuyến úc trưởng thành chúng sẽ di cư qua vùng tuỷ, do đó vùng tuỷ chứa chủ yếu là tế bào T đã trưởng thành. Chỉ có tế bào T trưởng thành mới đi ra khỏi tuyến úc để vào máu và mô lymphô ngoại biên.

#### 2.1.3. Hạch bạch huyết và hệ thống bạch mạch

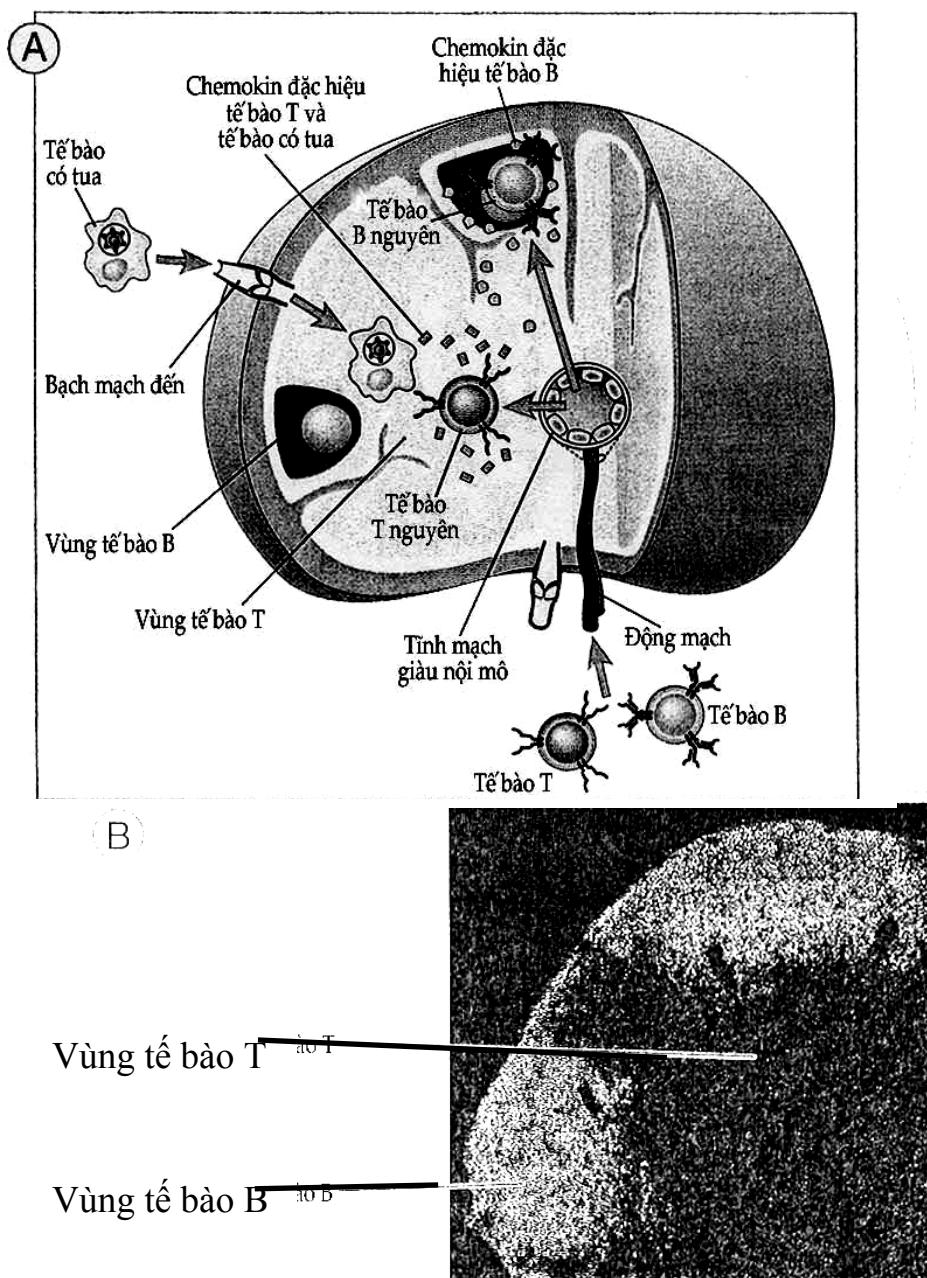
Hạch bạch huyết là những cơ quan nhỏ dạng nốt của mô lymphô được tìm thấy dọc theo hệ thống bạch mạch ở khắp cơ thể. Một hạch bạch huyết có vùng vỏ bên ngoài và vùng tuỷ bên trong. Mỗi hạch được bao bọc bởi

một nang sợi có nhiều mạch bạch huyết đến xuyên qua để đưa bạch huyết vào vùng dưới vỏ tủy vào các xoang nằm sát mặt ngoài của hạch. Bạch mạch thâm qua vùng vỏ để vào vùng tuỷ và rời hạch qua các bạch mạch đi ở vùng rốn hạch. Bên dưới những tiểu mao mạch của lớp vỏ là những đám tế bào tập trung dày đặc được gọi là nang. Một số nang có ở giữa một trung tâm mầm bắt thuốc nhộm nhạt hơn. Những nang không có trung tâm mầm được gọi là nang sơ cấp, còn những nang có trung tâm mầm được gọi là nang thứ cấp. Vùng vỏ xung quanh nang được tổ chức thành những khoảng không gian hình dải chứa tế bào lymphô, tế bào hình sao và thực bào đơn nhân; những tế bào này được bố trí xung quanh những xoang bạch mạch và máu. Tế bào lymphô và tế bào trình diện kháng nguyên trong những khoảng không gian này thường nằm cạnh nhau nhưng không tạo nên những cầu nối liên bào và điều này cần thiết để tế bào lymphô có thể di chuyển và lưu thông trong máu, hệ bạch mạch hoặc các mô. Bên dưới vùng vỏ là vùng tuỷ được cấu tạo bởi những dải tuỷ dẫn đến những xoang tuỷ. Những dải này chứa đại thực bào và tương bào. Máu được dẫn vào hạch qua một động mạch đến đi vào rốn hạch rồi chia nhánh nhỏ dần thành các mao mạch đến vùng vỏ ngoài. Máu đi khỏi hạch qua một tĩnh mạch duy nhất ở vùng rốn.

Các loại tế bào lymphô khác nhau được bố trí ở những vùng riêng biệt trong hạch bạch huyết (Hình 2.3). Các nang là vùng của tế bào B. Nang sơ cấp chứa chủ yếu là tế bào B trưởng thành và còn nguyên vẹn. Các trung tâm mầm được tạo ra khi có đáp ứng kháng nguyên. Đó là nơi xảy ra tăng sinh tế bào B, lựa chọn tế bào B để sản xuất kháng nguyên có tính đặc hiệu cao, và sản xuất ra tế bào B nhớ. Các sợi tua bào tương của tế bào hình sao vùng nang đan xen vào nhau để tạo ra một cấu trúc hình lưới dày đặc trong trung tâm mầm. Tế bào lymphô T được bố trí chủ yếu ở bên dưới và giữa các nang, trong vùng vỏ. Đa số (khoảng 70%) tế bào T là tế bào T giúp đỡ CD4+, trộn lẫn với một số rải rác tế bào CD8+. Tế bào hình sao cũng tập trung ở vùng tế bào T trong hạch bạch huyết.

Sự chia tách về mặt giải phẫu của các loại tế bào lymphô trong hạch bạch huyết là quá trình phụ thuộc vào cytokin (Hình 2.3). Tế bào lymphô T và B nguyên vẹn được đưa vào hạch qua động mạch. Những tế bào này rời tuần hoàn và đi vào vùng đệm của hạch qua một loại mạch máu đặc biệt gọi là tiểu tĩnh mạch giàu nội mô nằm ở vùng vỏ. Tế bào T nguyên vẹn có mang một thụ thể dành cho một cytokin hấp dẫn hoá học gọi là chemokin; thụ thể này có tên là CCR7. CCR7 chỉ nhận diện những chemokin được sản xuất trong vùng tế bào T của hạch bạch huyết, và những chemokin này có chức

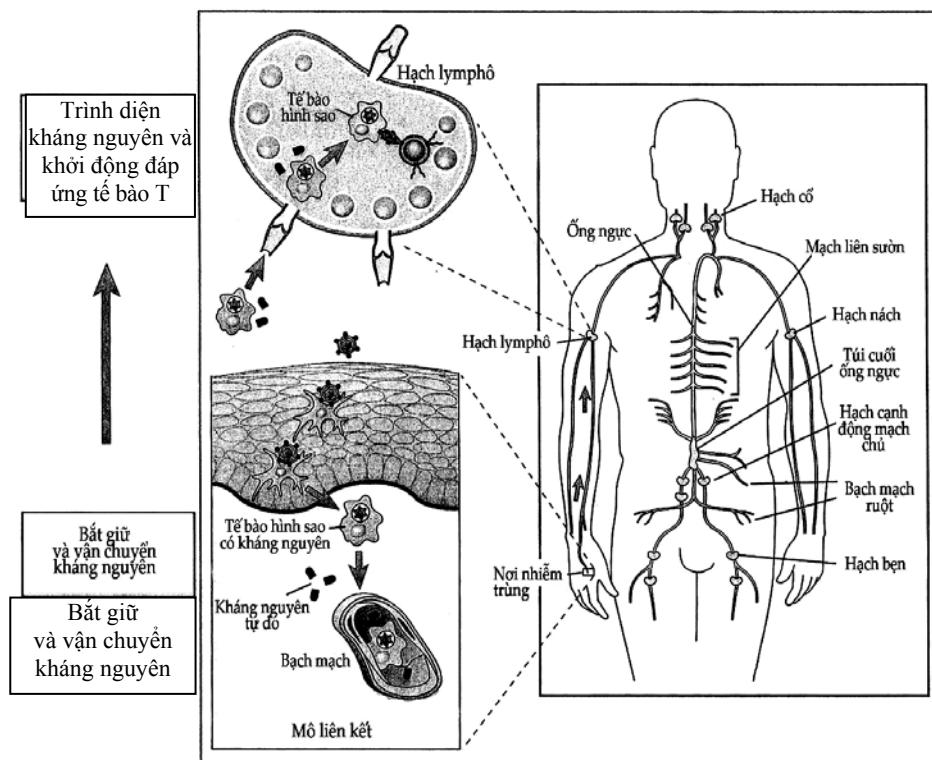
năng thu hút tế bào T nguyên vẹn vào vùng tế bào T này. Tế bào hình sao cũng mang CCR7, và đó là lý do vì sao chúng di cư vào cùng một nơi với tế bào T nguyên vẹn trong hạch. Tế bào B nguyên vẹn mang thụ thể của một chemokin khác là CXCR5 có chức năng nhận diện một chemokin chỉ được sản xuất trong nang. Vì thế mà tế bào B được thu hút vào nang là vùng của tế bào B trong hạch bạch huyết. Có một chemokin khác có tên là lymphotoxin có khả năng kích thích sự sản xuất chemokin ở các vùng khác nhau trong hạch, nhất là vùng nang. Người ta đã xác định chức năng của các cytokin khác nhau nhờ vào các thí nghiệm trên chuột.



### Hình 2.3. Sự chia tách các vùng của tế bào B và T trong hạch

- A. Sơ đồ về các đường xâm nhập của tế bào T và B vào hạch bạch huyết.
- B. Trong tiêu bản này ca hạch bạch huyết, tế bào B trong các nang được nhuộm xanh, còn tế bào T ở vùng vỏ cận nang thì nhuộm đỏ (theo phương pháp nhuộm miễn dịch huỳnh quang).

Sự phân cách về mặt giải phẫu của tế bào T và B là nhằm đảm bảo cho mỗi tế bào được tiếp xúc trực tiếp với tế bào trình diện kháng nguyên thích hợp (ví dụ tế bào T thì tiếp xúc với tế bào hình sao còn tế bào B thì với tế bào hình sao vùng nang). Hơn nữa, sự phân cách chính xác này giúp cho các quần thể tế bào T và B được giữ riêng rẽ nhau cho đến khi cần tương tác để thực hiện chức năng. Sau khi được kháng nguyên kích thích, tế bào T và B mất sự ngăn cách về mặt giải phẫu và di chuyển về phía nhau. Tế bào T hoạt hóa cuối cùng rồi có thể đi ra khỏi hạch để vào tuần hoàn, trong khi đó tế bào B tiến vào các trung tâm mầm hoặc vùng tuy, từ đó chúng sẽ tiết ra kháng thể.



#### **Hình 2.4. Hệ thống bạch mạch**

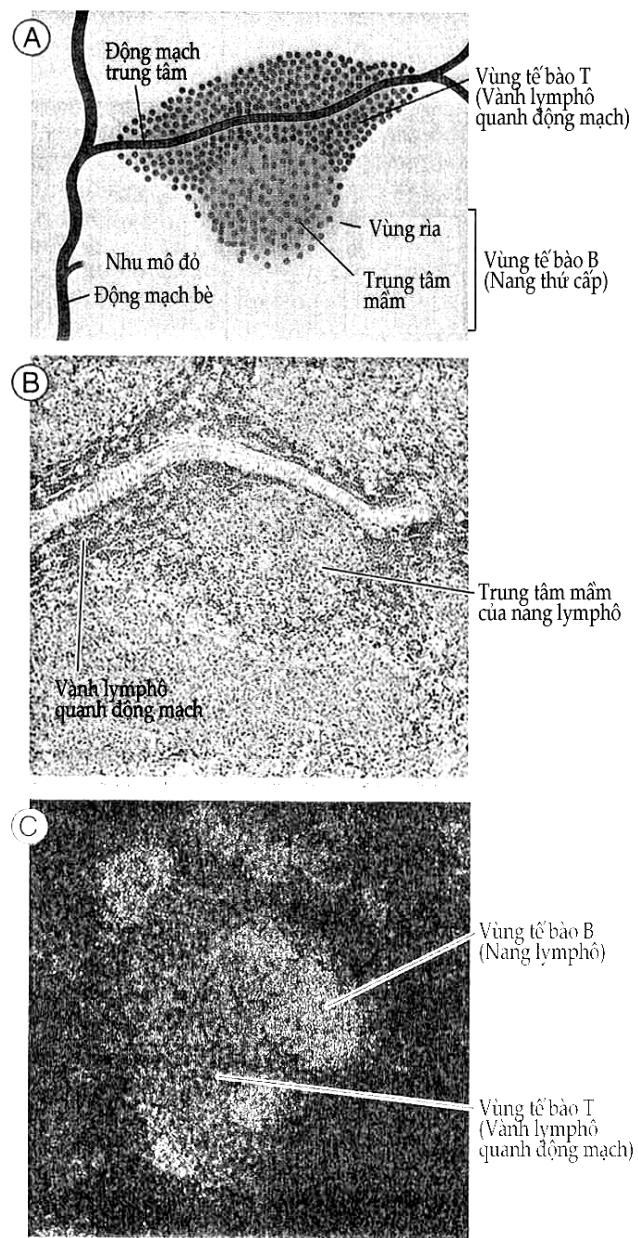
*Hình bên phải là sơ đồ hệ thống bạch mạch và các hạch bạch huyết chủ yếu. Hình bên trái minh họa cách kháng nguyên được bắt giữ và chuyển đến hạch bạch huyết để tạo ra đáp ứng miễn dịch.*

Kháng nguyên được vận chuyển đến hạch chủ yếu qua hệ thống bạch mạch. Hệ bạch mạch đảm trách chức năng thu thập và vận chuyển kháng nguyên từ nơi xâm nhập đến hạch bạch huyết (Hình 2.4). Da, biểu mô và những cơ quan có nhu mô chứa rất nhiều mao mạch bạch huyết là nơi để hấp thụ và vận chuyển dịch gian bào (thoát ra từ bào tương) đi khỏi các nơi này. Dịch gian bào được hấp thụ vào được gọi là bạch huyết, nó sẽ di chuyển dần qua các mao mạch lớn hơn để cuối cùng đổ vào một mạch bạch huyết lớn nhất gọi là ống ngực. Bạch huyết từ ống ngực được đổ vào tĩnh mạch chủ trên để trở lại hệ tuần hoàn. Mỗi ngày có nhiều lít bạch huyết được đổ vào hệ tuần hoàn, do đó tắc hẹp bạch mạch sẽ nhanh chóng dẫn đến phù ở các mô.

Vì sinh vật thường xâm nhập vào cơ thể qua da, đường tiêu hoá và hô hấp. Tất cả các mô này đều được bao phủ bởi một lớp biểu mô chứa nhiều tế bào hình sao. Tế bào hình sao bắt giữ kháng nguyên vi sinh vật và di chuyển vào bạch mạch. Các hạch bạch huyết được bố trí dọc theo hệ bạch mạch và hoạt động như những cơ quan lọc mẫu vật trong bạch huyết trước khi bạch huyết đổ vào hệ tuần hoàn. Như vậy khi kháng nguyên bị bắt giữ nó sẽ được chuyển đến hạch bạch huyết. Những kháng nguyên không phải là tế bào cũng có thể được vận chuyển trong bạch mạch. Mạch bạch huyết đưa bạch huyết đến hạch được gọi là bạch mạch đến, còn bạch mạch dẫn bạch huyết ra khỏi hạch được gọi là bạch mạch đi. Bởi vì các hạch bạch huyết tạo thành chuỗi dọc theo bạch mạch nên một mạch đi của hạch này có thể là mạch đến của hạch kia.

Khi bạch huyết đi vào một hạch bạch huyết qua hệ thống bạch mạch, nó sẽ thẩm vào vùng đệm của hạch. Các tế bào hình sao mang kháng nguyên sẽ đi vào vùng tế bào T và ở lại vùng này. Các kháng nguyên hòa tan đến theo bạch mạch có thể được tế bào hình sao hoặc đại thực bào hiện diện trong vùng đệm của hạch thu thập. Kết quả là kháng nguyên được tập trung với đậm độ cao hơn ở hạch để trình diện cho tế bào T đặc hiệu.

#### 2.1.4. Lách



**Hình 2.5. Hình thái học của lách**

- Sơ đồ cấu tạo của lách với các vùng tế bào T và B tạo nên nhu mô trắng.
- Hình ảnh kính hiển vi quang học của tiêu bản lách với động mạch có bê sợi và nang lymphô.

### C. Hình ảnh nhuộm hoá miễn dịch của tiêu bản lách. Vùng tế bào T màu đỏ và tế bào B màu xanh.

Lách là vị trí chủ yếu của đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên đến từ máu. Lách là một cơ quan nặng 150gam ở người lớn, nằm trong ổ bụng, vùng hạ sườn trái. Lách được tưới máu bởi một động mạch duy nhất là động mạch lách. Khi đi vào lách động mạch chia nhiều nhánh nhỏ dần; các nhánh này được bao bọc và nâng đỡ bởi các bè sợi (Hình 2.5). Các tiểu động mạch nhỏ được bao bọc bởi tế bào lymphô, đó là vùng tế bào T của lách. Do vị trí giải phẫu của nó, các nhà hình thái học gọi vùng này tám lymphô quanh tiểu động mạch. Các nang lymphô (một số có trung tâm mầm) được gắn liền với vùng tế bào T giống như trong hạch. Nang lymphô là vùng tế bào B. Các nang này được bao bọc bởi một vòng tế bào lymphô và đại thực bào gọi là vùng viền. Những mô dày đặc tế bào lymphô này tạo nên mô lách trắng. Các tiểu động mạch cuối cùng đổ vào các xoang mạch nằm rải rác trong lách. Các xoang này chứa chủ yếu là hồng cầu, đại thực bào, tế bào hình sao, một ít tế bào lymphô và tương bào. Các xoang này tạo nên mô tuỷ đỏ của lách. Từ các xoang máu sẽ đổ về tĩnh mạch lách sau đó đi khỏi lách qua hệ thống tuần hoàn cửa.

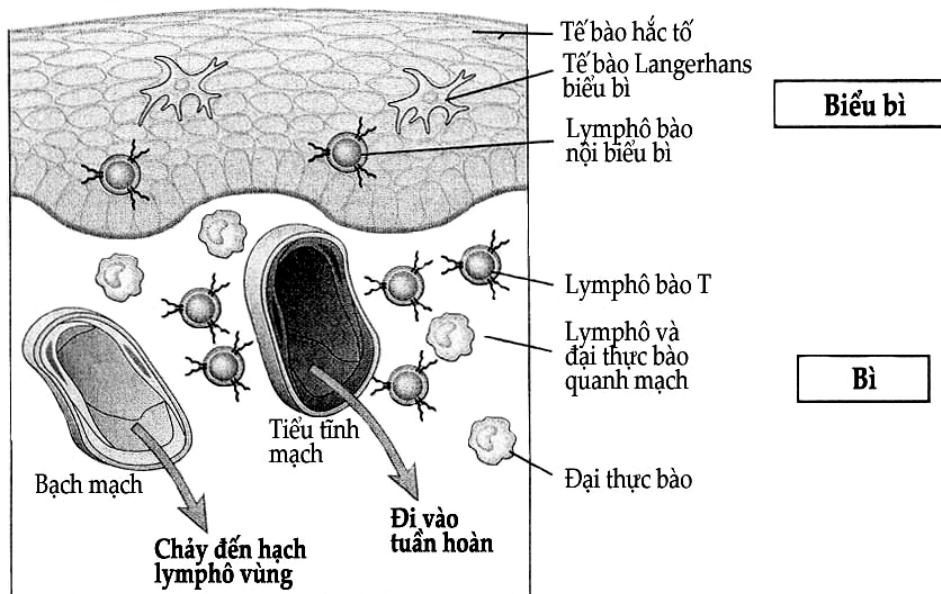
Các loại tế bào lymphô được phân bố tách biệt trong lách giống như trong hạch và cơ chế của sự tách biệt này giống nhau ở cả hai cơ quan (Hình 2.3). Kháng nguyên và tế bào lymphô đi vào lách qua các xoang mạch máu. Khi chemokin được sản xuất thì tế bào T được thu hút đến vùng tế bào T nằm bên cạnh các tiểu động mạch, còn tế bào B thì đi vào các nang.

Lách là một cơ quan lọc máu quan trọng. Các đại thực bào trong mô lách đỏ chịu trách nhiệm làm sạch các vi sinh vật và vật lạ khác có trong máu; đồng thời lách là nơi chủ yếu để thực hiện việc thực bào các vi sinh vật đã được gắn kháng thể (tức là đã opsonin hoá). Những cá thể mất lách rất dễ bị nhiễm trùng đối với các vi khuẩn có vỏ bọc như phế cầu, màng não cầu vì những vi khuẩn này thường được loại bỏ nhờ sự opsonin hóa và thực bào và khi mất lách thì chức năng này không thực hiện được.

#### 2.1.5. Hệ thống miễn dịch da

Da có chứa một hệ thống miễn dịch được chuyên môn hoá bao gồm tế bào lymphô và tế bào trình diện kháng nguyên. Da là cơ quan rộng nhất trong cơ thể tạo nên hàng rào vật lý quan trọng nhất ngăn cách cơ thể với vi sinh vật và các vật lạ của môi trường bên ngoài. Da còn là một bộ phận tích cực của hệ thống bảo vệ cơ thể có khả năng tạo ra phản ứng viêm và đáp ứng miễn dịch tại chỗ. Nhiều kháng nguyên lạ đã đi vào cơ thể qua đường da, do đó da cũng là nơi khởi động nhiều đáp ứng miễn dịch toàn thân khác.

Quần thể tế bào chính trong lớp biểu mô là tế bào sừng (keratinocyte), tế bào hắc tố (melanocyte), tế bào Langerhans biểu mô và tế bào T trong biểu mô (intraepithelial T cell) (Hình 2.6). Tế bào sừng và tế bào hắc tố hình như không có vai trò quan trọng trong miễn dịch thu được, mặc dù tế bào sừng có thể sản xuất nhiều cytokin đóng góp cho phản ứng miễn dịch bẩm sinh và phản ứng viêm ở da. Tế bào Langerhans nằm ở phía trên lớp màng căn bản của biểu mô, đây là những tế bào hình sao chưa trưởng thành của hệ thống miễn dịch da. Tế bào Langerhans tạo nên một mạng lưới gần như liên tục cho phép bắt giữ hầu như toàn bộ những kháng nguyên nào xâm nhập vào cơ thể qua da. Khi bị kích thích bởi các cytokin tiền viêm, tế bào Langerhans sẽ co các sợi tua của mình lại, mất tính kết dính với tế bào biểu mô và di chuyển vào lớp bì. Sau đó chúng theo đường bạch mạch trở về nhà của chúng là các hạch bạch huyết, quá trình này được kích thích bởi các chemokin chỉ tác động đặc hiệu lên tế bào Langerhans.



### Hình 2.6. Các thành phần tế bào của hệ thống miễn dịch da

*Thành phần chủ yếu của hệ thống miễn dịch da trong sơ đồ này là tế bào sừng, Langerhans, và lymphô trong biểu mô, tất cả đều nằm trong lớp biểu mô; và các tế bào còn lại bao gồm tế bào T và đại thực bào thì nằm trong lớp bì.*

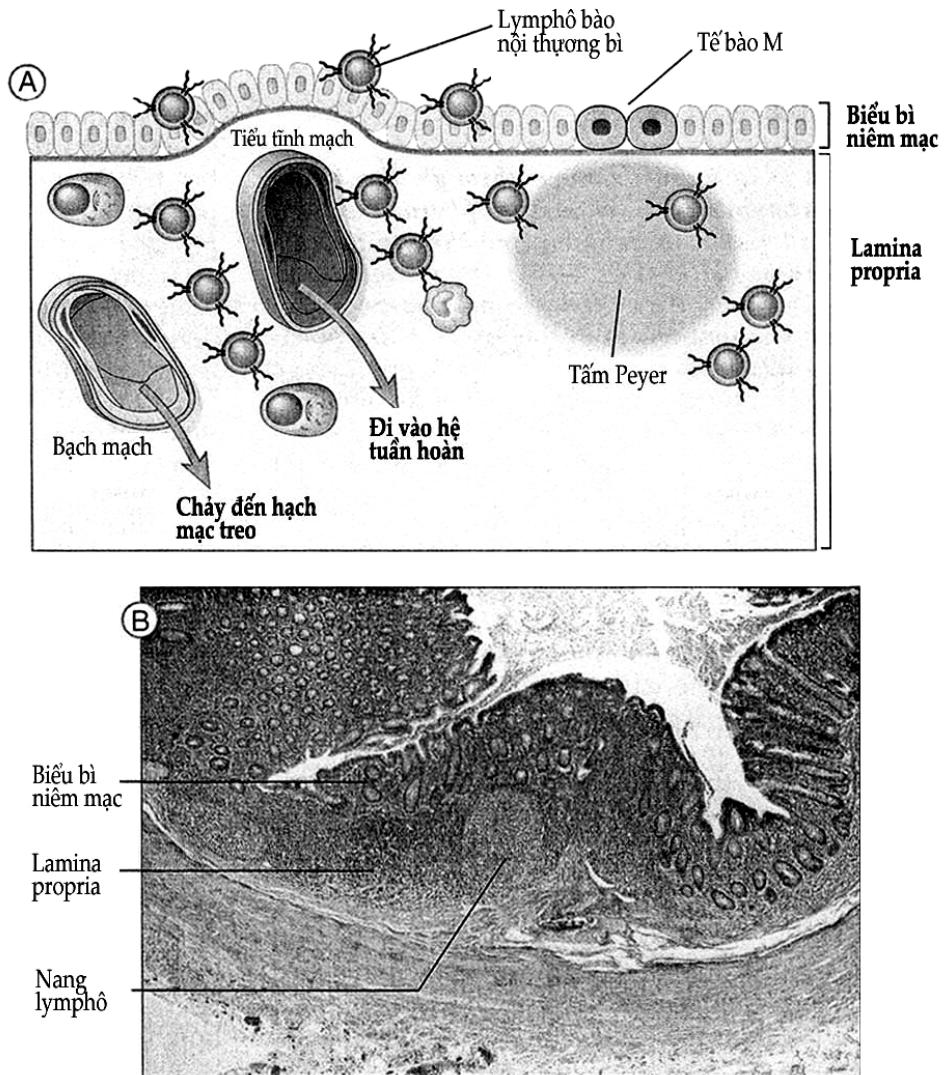
Tế bào lymphô trong biểu mô chiếm chỉ 2% tế bào lymphô liên quan đến da (số tế bào lymphô còn lại nằm ở lớp bì), và chúng đa số là tế bào T CD8+. Tế bào T trong biểu mô có thể mang một bộ thụ thể kháng nguyên có tính hạn chế cao hơn tế bào lymphô T ở đa số các mô ngoài da. Ở chuột nhắt (và một số loài khác), nhiều tế bào lymphô trong biểu mô là tế bào T mang

một loại thụ thể kháng nguyên tạo bởi chuỗi  $\gamma$  và  $\delta$  thay vì chuỗi  $\alpha$  và  $\beta$  thông thường như ở tế bào T CD4+ và CD8+.

Lớp bì có chứa tế bào lymphô T (cả CD4+ và CD8+), chủ yếu ở xung quanh các mạch máu, và rải rác trong lớp bì là đại thực bào. Điều này cũng tương tự như các mô liên kết ở các cơ quan khác. Tế bào T thường mang các dấu ấn kiểu hình đặc trưng cho tế bào nhớ hoặc tế bào hoạt hoá. Người ta cũng chưa rõ đây là những tế bào thường xuyên cư trú trong lớp bì hay chỉ ở lại thoáng qua khi dòng máu và bạch mạch mang chúng đến đây. Nhiều tế bào T lớp bì còn mang một epitop hydrat các-bon có tên là kháng nguyên-1 lymphô bào da, kháng nguyên này có tham gia vào quá trình di chuyển đặc hiệu của tế bào về da.

#### **2.1.6. Hệ thống miễn dịch niêm mạc**

Trong lớp niêm mạc của hệ tiêu hoá và hô hấp có tụ tập của nhiều tế bào lymphô và và tế bào trình diện kháng nguyên có vai trò khởi động đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên đường tiêu hoá (ăn vào) và hô hấp (hít vào). Cũng giống như da, lớp biểu mô niêm mạc là hàng rào quan trọng ngăn cản sự xâm nhập của vi sinh vật. Những hiểu biết của chúng ta về miễn dịch niêm mạc dựa chủ yếu vào những nghiên cứu ở đường tiêu hoá, còn những hiểu biết về miễn dịch niêm mạc hô hấp thì rất ít mặc dù đây cũng là đường xâm nhập rất thường xuyên của vi sinh vật. Tuy nhiên, hình như các khía cạnh của đáp ứng miễn dịch giống nhau ở cả hai mô lymphô niêm mạc này.



### Hình 2.7. Hệ thống miễn dịch niêm mạc

- A. Sơ đồ các thành phần tế bào của hệ thống miễn dịch niêm mạc.
- B. Hình ảnh kính hiển vi quang học của mô lymphô niêm mạc ở ruột thừa người. Người ta tìm thấy những đám tế bào lymphô giống nhau nằm rải rác dọc theo đường tiêu hoá và đường hô hấp.

Trong niêm mạc của đường tiêu hoá, rất nhiều tế bào lymphô tập trung ở ba khu vực: trong lớp biểu mô, phân tán rộng rãi ở các lamina propria, và ở những tấm Peyer (tức là những lamina propria được tổ chức lại) (Hình 2.7). Tế bào tại mỗi khu vực có đặc điểm kiểu hình và chức năng khác nhau. Đa số lymphô trong biểu mô là tế bào T. Ở người, phần lớn những tế bào này là CD8+. Ở chuột nhắt, khoảng 50% tế bào lymphô trong biểu mô mang thụ thể tế bào T (TCR) dạng  $\gamma\delta$ , tương tự như lymphô bào trong biểu mô ở da. Ở người chỉ 10% tế bào lymphô trong biểu mô là  $\gamma\delta$ , nhưng tỉ lệ này vẫn

còn cao hơn tỉ lệ tế bào  $\gamma\delta$  trong các mô khác. Tế bào lymphô trong biểu mô mang TCR  $\alpha\beta$  và  $\gamma\delta$  có tính đa dạng về thụ thể kháng nguyên rất thấp. Tất cả những phát hiện vừa đề cập đều phù hợp với ý kiến cho rằng lymphô bào trong biểu mô rất hạn chế về tính đặc hiệu, khác với hầu hết với các tế bào T khác.

Các lamina propria trong đường tiêu hoá chứa nhiều loại tế bào khác nhau, bao gồm lymphô T, mà đa số là CD4+, có kiểu hình của tế bào hoạt hoá. Người ta nhận thấy rằng đầu tiên tế bào T đi ra khỏi ruột non để nhận diện và đáp ứng với kháng nguyên trong hạch mạc treo rồi quay trở lại ruột non và tập trung ở lamina propria. Điều này cũng giống như nguồn gốc giả định của tế bào T trong lớp bì của da. Lamina propria còn chứa nhiều tế bào B hoạt hoá và tương bào cũng như đại thực bào, tế bào hình sao, tế bào ái toan và dưỡng bào (tế bào mast).

Bên cạnh những tế bào lymphô nằm rải rác khắp nơi trong niêm mạc ruột, hệ thống miễn dịch niêm mạc còn chứa những mô lymphô được tổ chức hoá, mà nổi bật nhất là các tấm Peyer của ruột non. Cũng giống như các nang lymphô ở lách và hạch, vùng trung tâm của những nang niêm mạc này là vùng giàu tế bào B. Các tấm Peyer còn chứa một lượng nhỏ tế bào T CD4+, chủ yếu là nằm ở vùng liên nang. Ở chuột nhắt trưởng thành, 50% - 70% lymphô bào của tấm Peyer là tế bào B, và 10% - 30% là tế bào T. Có một số tế bào biểu mô nằm phủ lên tấm Peyer, đó là những tế bào M (màng) được chuyên môn hoá. Tế bào M không có vi mao, bắt giữ vật lạ một cách chủ động và vận chuyển các đại phân tử từ lòng ruột non vào mô dưới biểu mô. Các tế bào M này đóng vai trò quan trọng trong việc đưa kháng nguyên đến cho các tấm Peyer. (Lưu ý rằng tế bào M không có chức năng giống như tế bào trình diện kháng nguyên). Các nang giống như tấm Peyer hiện diện rất nhiều trong ruột thừa, còn trong đường tiêu hoá và hô hấp thì ít thôi. Hạch hạnh nhân ở cổ cũng là các cấu tạo nang lymphô niêm mạc tương tự như tấm Peyer.

Đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên đường miệng có một số điểm khác biệt cơ bản với đáp ứng đối với kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể theo các đường khác. Hai điểm khác biệt nổi bật là: mức sản xuất kháng thể IgA rất cao trong mô niêm mạc, và miễn dịch đường miệng đối với kháng nguyên protein có xu hướng tạo ra dung nạp tế bào T hơn là hoạt hoá tế bào T.

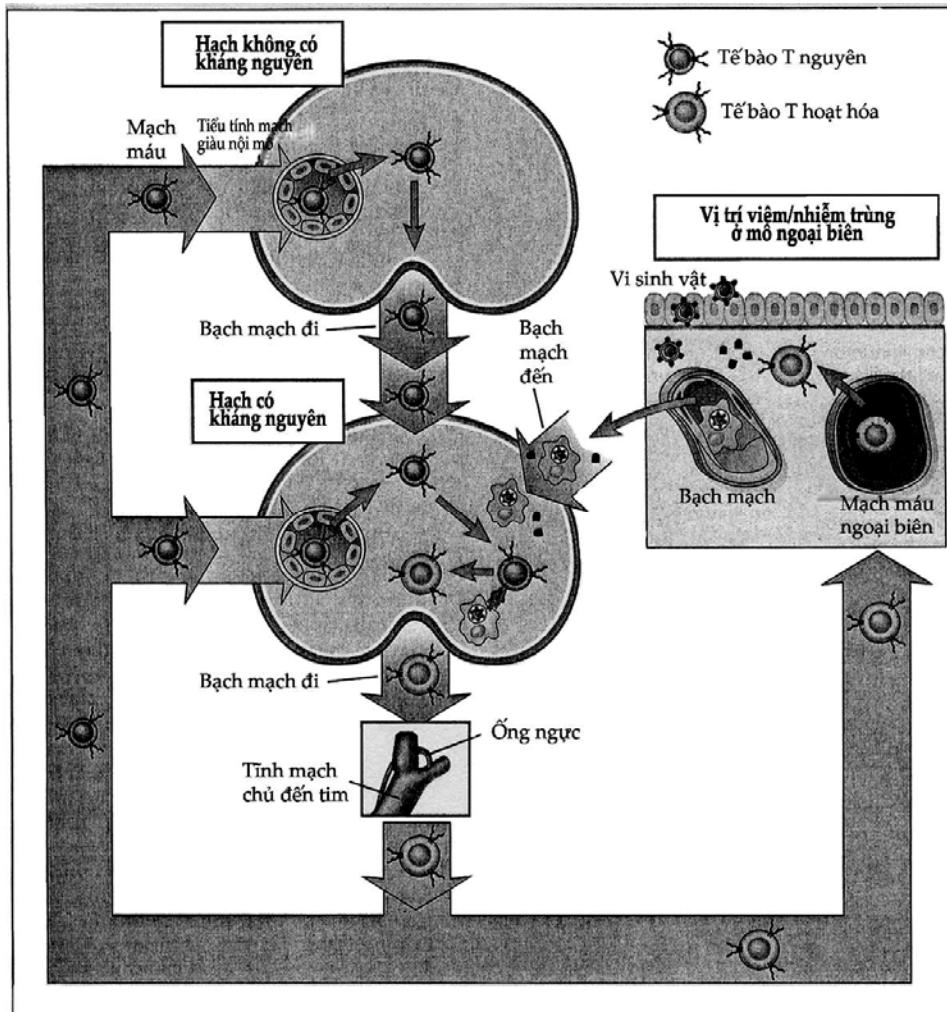
## **2.2. Các con đường và cơ chế tái tuần hoàn và homing của tế bào lymphô**

Tế bào lymphô liên tục di chuyển trong máu và bạch mạch, từ mô lymphô ngoại biên (thứ cấp) này đến mô lymphô ngoại biên khác và đến địa điểm viêm ở ngoại biên (Hình 2.8). Sự di chuyển của tế bào lymphô giữa các vị trí này được gọi là sự tái tuần hoàn lymphô bào, và hiện tượng những tiểu quần thể lymphô đặc biệt được chọn lọc đi vào những mô nhất định mà không đi vào các mô khác được gọi là hiện tượng homing (về nhà) của tế bào lymphô. Hiện tượng tái tuần hoàn giúp cho lymphô bào thực hiện những chức năng quan trọng của mình trong đáp ứng miễn dịch thu được. Trước hết, nó giúp cho một tế bào lymphô có thể tìm ra kháng nguyên tương ứng của mình dù kháng nguyên đó ở bất cứ nơi nào trong cơ thể. Thứ hai, nó đảm bảo cho một tiểu quần thể lymphô có thể được đưa đến một vi môi trường thích hợp trong mô để tạo ra đáp ứng miễn dịch chứ không đưa đến một nơi mà chúng không tạo được hiệu quả nào cả. Ví dụ, con đường tái tuần hoàn của tế bào lymphô nguyên vẹn khác với con đường của tế bào hiệu quả và tế bào nhớ, và sự khác biệt này rất quan trọng cho từng giai đoạn khác nhau của đáp ứng miễn dịch. Nói một cách cụ thể, tế bào lymphô nguyên vẹn tái tuần hoàn qua các cơ quan lymphô ngoại biên, tế bào lymphô hiệu quả thì di chuyển đến các mô ngoại biên nơi có nhiễm trùng và viêm. Những điều được nói ở đây liên quan chủ yếu đến tế bào T vì những hiểu biết về tái tuần hoàn tế bào B còn rất hạn chế.

Sự tái tuần hoàn và di chuyển của lymphô bào đến những mô nhất định được trung gian bởi các phân tử kết dính hiện diện trên tế bào lymphô, tế bào nội mô và gian chất ngoại bào, cũng như trung gian của các chemokin trong lớp tế bào nội mô và trong các mô. Sự kết dính hoặc không của tế bào lymphô với tế bào nội mô nằm ở các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch trong một mô nào đó sẽ quyết định tế bào lymphô có đi vào mô đó hay không. Sự kết dính và tách rời các thành phần gian chất ngoại bào trong một mô sẽ quyết định tế bào lymphô ở lại bao lâu trong vùng ngoại bào đó trước khi vào bạch mạch để vào máu. Các phân tử kết dính trên bề mặt lymphô bào được gọi là thụ thể homing (homing receptor), còn đầu kết nối tương ứng (ligand) của chúng trên tế bào nội mô được gọi là addressin. Thụ thể homing trên tế bào lymphô bao gồm ba họ phân tử: selectin, integrin và siêu họ (superfamily) Ig. Những thụ thể homing này hoàn toàn khác với thụ thể kháng nguyên, và quy trình tái tuần hoàn độc lập với kháng nguyên. Vai trò duy nhất của nhận diện kháng nguyên trong tái tuần hoàn lymphô bào là làm tăng ái lực (affinity) của integrin trên lymphô bào đối với các đầu nối tương ứng của chúng dẫn đến sự duy trì của các tế bào đó tại nơi hiện diện của kháng nguyên.

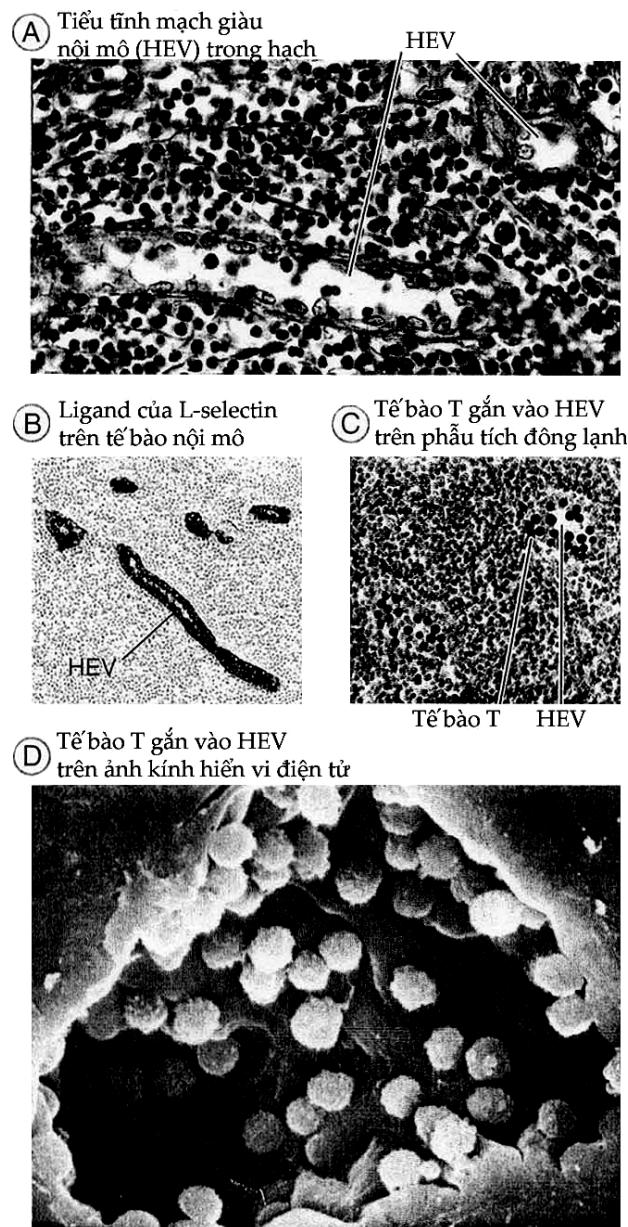
### ***2.2.1. Tái tuần hoàn lymphô bào nguyên vẹn qua các cơ quan ngoại biên***

Tế bào T nguyên vẹn có xu hướng homing và tái tuần hoàn qua các cơ quan lymphô ngoại biên để ở đó chúng sẽ nhận dạng và đáp ứng với kháng nguyên. Luồng tế bào lymphô di chuyển qua hạch rất lớn; người ta ước tính mỗi ngày có khoảng  $25 \times 10^9$  tế bào đi qua hạch (tức trung bình một lymphô bào đi qua mỗi hạch một lần trong ngày). Kháng nguyên được tập trung trong hạch và lách, ở đó chúng được trình diện bởi tế bào trình diện kháng nguyên hoặc tế bào hình sao trưởng thành để kích thích đáp ứng từ các tế bào T nguyên vẹn. Như vậy việc di chuyển của tế bào lymphô nguyên vẹn ngang qua các hạch lymphô và lách là nhằm tăng cơ hội tối đa cho việc tìm gặp kháng nguyên tương ứng và khởi động đáp ứng miễn dịch thu được.



**Hình 2.8. Các con đường tái tuần hoàn của lymphô bào T**

Tế bào T nguyên vẹn có xu hướng rời mạch máu để vào hạch ở khu vực tiểu tĩnh mạch giàu nội mô. Tế bào hình sao mang kháng nguyên sẽ đi vào hạch qua đường bạch huyết. Nếu tế bào T nhận diện kháng nguyên, chúng được hoạt hóa và trở về máu qua bạch mạch, về óng ngực, tĩnh mạch chủ trên và vào tim để trở lại tuần hoàn động mạch.



### Hình 2.9. Tiêu tĩnh mạch giàu nội mô

- Hình ảnh kính hiển vi quang học của tiêu tĩnh mạch giàu nội mô trong hạch bạch huyết.
- Thể hiện của đầu liên kết L-selectin trên tiêu tĩnh mạch giàu nội mô.
- Hình ảnh tế bào lymphô gắn một cách chọn lọc vào tế bào nội mô của tiêu tĩnh mạch giàu nội mô.
- Hình ảnh kính hiển vi điện tử (quét) của tế bào lymphô gắn vào tiêu tĩnh mạch giàu nội mô.

Khi đi vào hạch, tế bào lymphô nguyên vẹn sẽ rời hệ tuần hoàn ở một vùng mạch máu có cấu tạo giải phẫu đặc biệt gọi là tiêu tĩnh mạch giàu nội mô (high endothelial venule) (Hình 2.9). Tiêu tĩnh mạch giàu nội mô còn có thể gặp trong mô lymphô niêm mạc (tại tẩm Peyer của ruột) nhưng không có trong lách. Tế bào T nguyên vẹn di chuyển từ hệ tuần hoàn vào vùng đệm

của hạch trải qua một chuỗi nhiều bước tương tác giữa tế bào và tế bào nội mô trong tiểu tĩnh mạch giàu nội mô. Chuỗi tương tác này, cũng giống như trong quá trình di chuyển của bạch cầu vào các mô ngoại biên, bao gồm ban đầu là bước tương tác ái lực thấp qua trung gian của selectin, và sau đó là bước tăng cường ái lực integrin của tế bào T do chemokin làm trung gian, và cuối cùng là bước dính chặt tế bào T vào tiểu tĩnh mạch giàu nội mô qua trung gian của integrin. Tế bào lymphô nguyên vẹn mang một thụ thể homing thuộc họ selectin có tên là L-selectin (CD62L). Các tiểu tĩnh mạch giàu nội mô có chứa những glycosaminoglycan sulfat được gọi bằng tên chung là “addressin hạch ngoại biên” (peripheral node addressin, PNAd); đây là những đầu liên kết (ligand) của L-selectin. Các gốc đường liên kết với L-selectin có thể được gắn với nhiều sialomucin khác nhau trên tế bào nội mô của nhiều mô khác nhau. Ví dụ, trên tiểu tĩnh mạch giàu nội mô của hạch bạch huyết, PNAd có thể làm cho bộc lộ nhò hai sialomucin gọi là GlyCAM-1 (phân tử kết dính tế bào số 1 mang glycan) và CD34. Trong các tấm Peyer của đường tiêu hoá, đầu kết nối L-selectin là một phân tử có tên là MadCAM-1 (phân tử kết dính tế bào số 1 mang addressin niêm mạc). Như vậy, những phân tử khác nhau mang đầu liên kết đường đối với L-selectin có thể đóng vai trò quan trọng trong việc tụ tập tế bào T nguyên vẹn đến lớp nội mô của những mô khác nhau. Sự liên kết của L-selectin vào đầu liên kết của nó là một tương tác có ái lực yếu và dễ đứt do lực cắt của dòng huyết động. Kết quả là các tế bào T dính vào tiểu tĩnh mạch giàu nội mô với lực dính lỏng lẻo trong một vài giây, rồi lại tách ra, dính vào và lăn trên bề mặt nội mô. Trong lúc đó, các chemokin được sản xuất trong hạch có thể xuất hiện trên bề mặt của tế bào nội mô gắn glycosaminoglycan. Tế bào T lăn trên lớp nội mô có thể gặp các chemokin này và gia tăng lực kết dính, có thể co dãn thành dạng vận động và trườn qua khe hở giữa các tế bào nội mô để vào vùng đậm của hạch. Tế bào lymphô đi khỏi tiểu tĩnh mạch giàu nội mô nhờ vào độ chênh nồng độ chemokin. Như đã đề cập trước đây, tế bào T nguyên vẹn có mang thụ thể CCR7 và di chuyển vào vùng tế bào T là vùng sản xuất ra chemokin có ái tính với CCR7; còn tế bào B mang CXCR5 nên di chuyển vào vùng nang là nơi sản xuất chemokin liên kết với CXCR5. Vai trò quan trọng của L-selectin và chemokin trong hiện tượng homing của tế bào lymphô về các mô lymphô thứ cấp đã được nhiều tác giả chứng minh bằng thực nghiệm.

Hiện nay, người ta còn ít biết về bản chất của thụ thể homing hay addressin tham gia vào quá trình tái tuần hoàn tế bào lymphô ngang qua lách, mặc dù đã biết rằng tỉ lệ của lượng lymphô bào qua lách trong 24 giờ bằng một nửa tổng số tế bào lymphô. Phân tử MadCAM-1 trên bề mặt tế bào nội mô nằm ở các xoang mạch xung quanh vùng tế bào T của lách hình như có liên quan đến hiện tượng homing của tế bào T nguyên vẹn. Lách không có các tiểu tĩnh mạch giàu nội mô có thể nhận ra bằng hình thái học, và có lẽ

hiện tượng homing của lymphô bào về lách không có tính chọn lọc như các lymphô bào homing về hạch.

Tế bào nguyên vẹn đi vào hạch có thể được hoạt hoá bởi những kháng nguyên được vận chuyển đến hạch. Sau một vài giờ tiếp xúc với kháng nguyên ở ngoại biên, lượng máu đến mạch có thể được huy động tăng lên hơn 20 lần nhằm làm tăng số lượng tế bào lymphô nguyên vẹn đến vị trí có kháng nguyên. Đồng thời, lúc này lượng máu ra khỏi hạch giảm đi. Những thay đổi này là do một phản ứng viêm chống lại vi sinh vật hay chống lại tá chất đi cùng kháng nguyên. Tế bào T nguyên vẹn đi vào vùng tế bào T của hạch sẽ rà soát toàn bộ tế bào hình sao trong vùng này để tìm ra kháng nguyên và nhận diện chúng. Khi đã nhận diện kháng nguyên, tế bào T chịu sự tăng sinh để phát triển clôn, rồi biệt hoá thành tế bào hiệu quả hoặc tế bào nhớ để sau đó bước vào các con đường tái tuần hoàn khác nhau. Nếu tế bào T không nhận diện kháng nguyên chúng sẽ đi ra khỏi hạch theo bạch mạch đi để vào hệ tuần hoàn và rồi homing tại một hạch khác.

### ***2.2.2. Sự di cư của lymphô bào hiệu quả và lymphô bào nhớ đến nơi có viêm***

Tế bào T hiệu quả và T nhớ đi ra khỏi hạch và có xu hướng muôn di cư đến các mô ngoại biên nơi có nhiễm trùng; tại đó chúng sẽ làm nhiệm vụ loại bỏ vi sinh vật, đó là giai đoạn hiệu quả đáp ứng miễn dịch thu được. Sự biệt hoá của tế bào T nguyên vẹn thành tế bào hiệu quả trong cơ quan lymphô ngoại biên kéo theo sự thay đổi của nhiều phân tử kết dính. Sự thể hiện của L-selectin giảm xuống, nhưng số lượng một số integrin, các đầu liên kết của E- và P-selectin và CD44 thì gia tăng. Sự biệt hoá của tế bào T hiệu quả cũng gây ra mất thụ thể chemokin CCR7. Do đó, tế bào hiệu quả không còn được giữ lại trong hạch nữa, chúng sẽ theo bạch mạch đi để vào hệ tuần hoàn. Tại vị trí nhiễm trùng, phản ứng miễn dịch bẩm sinh sản xuất ra nhiều cytokin. Một số cytokin này tác động lên nội mô mạch máu tại chỗ để kích thích thể hiện các đầu liên kết đối với integrin và E- cũng như P-selectin. Đồng thời chúng cũng kích thích tiết một số chemokin tác động lên tế bào T. Những chemokin này làm tăng ái lực liên kết của integrin trên tế bào T vào các đầu liên kết của nó. Nhờ vậy, tế bào T bám chặt vào tế bào nội mô và chui ra khỏi thành mạch để đến vị trí nhiễm trùng. Bởi vì các integrin và CD44 cũng liên kết với các protein của cơ chất ngoại bào nên tế bào T hiệu quả được lưu giữ lại tại các nơi này. Do đó tế bào hiệu quả có thể thực hiện chức năng loại bỏ nhiễm trùng của chúng.

Tế bào T nhớ rất đa dạng về cách thức thể hiện các phân tử kết dính và xu hướng di cư đến những mô khác nhau. Một số tế bào nhớ di chuyển đến mô da và niêm mạc; một số phân tử kết dính đóng vai trò quan trọng trong quá trình này. Ví dụ, một số tế bào nhớ mang integrin ( $\alpha_4\beta_6$ ) là phân tử có thể tương tác với addressin MadCAM của tế bào nội mô niêm mạc và

nhờ thế đã kích thích quá trình homing của tế bào T nhớ về mô lymphô niêm mạc. Tế bào T nhớ trong biểu mô đường tiêu hoá mang một integrin khác ( $\alpha_E\beta_7$ ) là phân tử có thể kết nối với phân tử E-cadherin trên tế bào biểu mô, và cho phép tế bào T lưu lại như những lymphô bào trong biểu mô. Những tế bào T nhớ khác có xu hướng di cư về da mang một đầu kết nối cacbon hydrat có tên là CLA-1 (cutaneous lymphocyte antigen-1) có khả năng kết nối với E-selectin. Lại còn những tế bào nhớ khác mang L-selectin và CCR7, và những tế bào này có xu hướng di chuyển đến hạch bạch huyết, ở đó chúng có thể mở rộng clôn nhanh chóng nếu gặp kháng nguyên thích hợp.

### **2.2.3. Tái tuần hoàn của lymphô bào B**

Về nguyên tắc, sự di chuyển của tế bào lymphô B đến các mô khác nhau cũng giống như sự di chuyển của tế bào T và được điều hoà bởi cơ chế phân tử tương tự. Tế bào B nguyên vẹn di chuyển đến hạch, cụ thể là đến các nang nhờ vào sử dụng các thụ thể L-selectin và chemokin CXCR5. Khi được hoạt hoá, tế bào B mất đi phân tử bì mặt CXCR5 và đi khỏi nang để vào vùng tế bào T của cơ quan lymphô. Tế bào T hoạt hoá có mang các integrin và dùng chúng để di chuyển đến các mô ngoại biên. Một số tương bào sản xuất kháng thể di chuyển vào tuỷ xương; phân tử nào tham gia vào việc này thì chưa rõ. Các tế bào tiết kháng thể khác ở lại trong cơ quan lymphô và kháng thể do chúng sản xuất sẽ đi vào tuần hoàn để tìm kháng nguyên trong khắp cơ thể.

## Chương 3

# KHÁNG THỂ

Một trong những thông báo thực nghiệm đầu tiên về đáp ứng miễn dịch thu được là sự trình bày về miễn dịch dịch thể chống lại độc tố vi khuẩn. Vào những năm đầu của thập kỷ 1900, bệnh nhân bị nhiễm trùng bạch hầu có thể bị nguy hiểm tính mạng nhưng có thể điều trị được bằng cách tiêm huyết thanh của những ngựa được gây miễn dịch với độc tố bạch hầu. Thể dạng miễn dịch này được gọi là miễn dịch dịch thể và được trung gian bởi một họ glycoprotein có tên là kháng thể. Kháng thể, phân tử MHC (phức hệ hoà hợp mô chủ yếu), và thụ thể kháng nguyên của tế bào T là ba loại phân tử tham gia vào việc nhận diện kháng nguyên trong miễn dịch thu được. Trong ba loại phân tử này thì kháng thể liên kết với nhiều cấu trúc kháng nguyên nhất, có khả năng tốt nhất trong việc phân biệt các kháng nguyên khác nhau, và liên kết với kháng nguyên với lực mạnh nhất. Kháng thể cũng là phân tử được nghiên cứu nhiều nhất trong ba phân tử liên kết kháng nguyên này.

### 3.1. Phân bố tự nhiên và sản xuất kháng thể

Kháng thể được phân bố trong các dịch sinh học ở khắp cơ thể và được tìm thấy trên bề mặt một số tế bào. Lymphô bào B là tế bào duy nhất sinh tổng hợp được phân tử kháng thể. Trong tế bào B, kháng thể hiện diện trong các bộ phận liên kết với mang trong bào tương (như hệ lưới nội bào và hệ Golgi) và trên bề mặt tế bào nơi mà chúng được xem như là một protein màng. Dạng tiết của kháng thể hiện diện trong huyết tương, dịch niêm mạc, và dịch gian bào của các mô. Kháng thể do tế bào B tổng hợp và sản xuất sẽ gắn lên bề mặt của một số tế bào hiệu quả miễn dịch như thực bào đơn nhân, tế bào NK (giết tự nhiên), và dường bào là những tế bào có thụ thể đặc hiệu dành cho phân tử kháng thể.

Khi máu hay huyết tương tạo thành cục đông, kháng thể nằm trong khói dịch còn lại gọi là huyết thanh. Huyết thanh có chứa kháng thể chống lại một kháng nguyên nhất định nào đó được gọi là kháng huyết thanh. (Do đó, những nghiên cứu về kháng thể và tương tác của nó với kháng nguyên được gọi một cách kinh điển là huyết thanh học). Nồng độ của kháng thể trong huyết thanh chống lại một kháng nguyên đặc biệt nào đó thường được đo bằng cách tính xem đến độ pha loãng nào thì phản ứng giữa kháng nguyên và kháng thể không còn thấy được nữa. Độ pha loãng đó được gọi là hiệu giá kháng thể.

Một người lớn khoẻ mạnh nặng 70 kg sản xuất khoảng 3 g kháng thể mỗi ngày. Khoảng 2/3 trong số này là kháng thể có tên là IgA được sản xuất bởi tế bào B trong thành ruột và đường hô hấp và sau đó chuyển vào lớp dịch niêm mạc của những nơi này. Một lượng lớn IgA đã được sản xuất chứng tỏ các cơ quan này có bề mặt niêm mạc rất lớn. Sau khi tiếp xúc với một kháng nguyên nào đó, đáp ứng tạo kháng thể ban đầu đa số xảy ra ở các mô lymphô, chủ yếu là lách, hạch bạch huyết và mô lymphô niêm mạc; nhưng những tế bào tạo ra kháng thể lâu dài thì có thể nằm ở các mô khác, nhất là ở tủy xương. Những kháng thể đã đi vào tuần hoàn thì có thời gian nửa đời sống rất ngắn. Loại kháng thể có nhiều nhất trong huyết thanh là IgG chỉ có thời gian nửa đời sống là 3 tuần.

### **3.2. Cấu trúc phân tử của kháng thể**

Các nghiên cứu trước đây về kháng thể chủ yếu là lấy kháng thể từ máu các cá thể được gây miễn dịch rồi sau đó tinh chế để khảo sát. Nhưng cách này thì không thể dùng để xác định cấu trúc của kháng thể một cách chính xác, bởi vì huyết thanh chứa quá nhiều loại kháng thể được sản xuất bởi nhiều clôn tế bào B đáp ứng với nhiều quyết định kháng nguyên (epitope) khác nhau (và được gọi là kháng thể đa clôn). Có hai phát hiện đột phá đã tạo điều kiện để có thể khảo sát cấu trúc kháng thể một cách chính xác. Phát hiện thứ nhất là bệnh nhân đa u tủy có một khối u tương bào tiết ra kháng thể đơn clôn với lượng đủ lớn trong máu và nước tiểu để có thể xác định tính chất hóa sinh của chúng. Phát hiện thứ hai, quan trọng hơn, là kỹ thuật tạo ra kháng thể đơn clôn được Georges Kohler và Cesar Milstein mô tả năm 1975. Họ đã tìm được cách làm cho tế bào sản xuất kháng thể bất tử bằng kỹ thuật tạo “u lai” (hybridoma); những u lai này cho phép sản xuất kháng thể chống lại chỉ một tính đặc hiệu kháng nguyên đã định trước. Việc tạo ra được quần thể tế bào sản xuất kháng thể thuần nhất này đã giúp cho các nhà nghiên cứu xác định được trình tự acid amin của từng phân tử kháng thể.

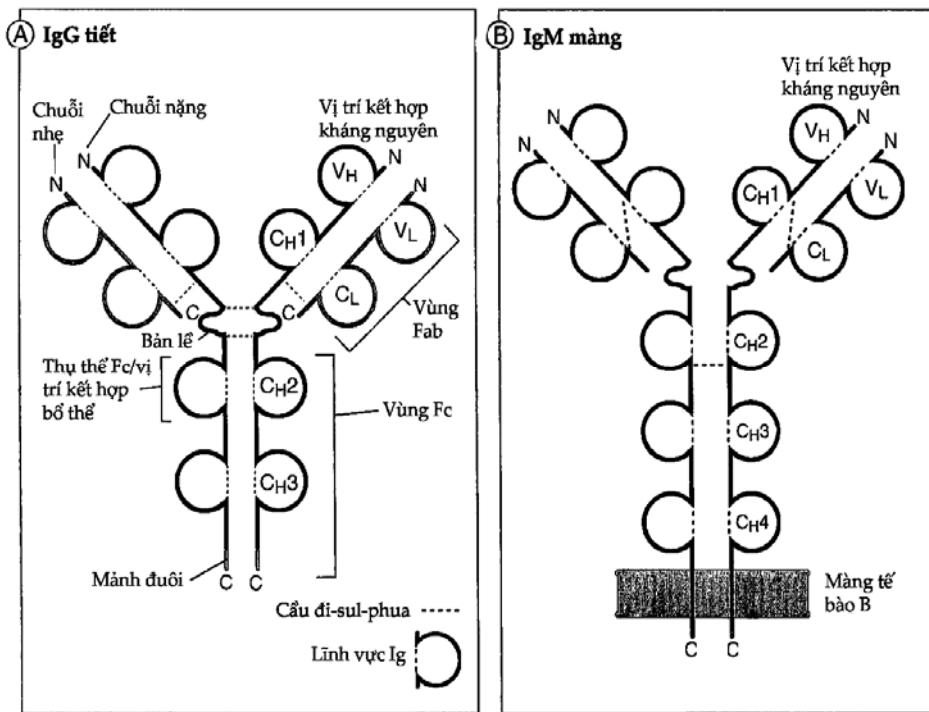
#### **3.2.1. Đặc điểm chung của cấu trúc kháng thể**

Các glycoprotein huyết tương hoặc huyết thanh trước đây thường được phân chia theo tính chất hòa tan của chúng thành albumin và globulin và phân chia sâu hơn dựa theo tính điện di của chúng. Hầu hết kháng thể được tìm thấy trong thành phần điện di nhanh thứ ba của globulin và được gọi là gamma globulin (gamma là chữ cái thứ ba trong mẫu tự Hy Lạp). Một tên thường gọi nữa của kháng thể là immunoglobulin (globulin miễn dịch), viết

tắt là Ig. Trong quyển sách này hai thuật ngữ *immunoglobulin* và *kháng thể* thường được dùng với cùng một ý nghĩa.

Tất cả mọi phân tử kháng thể đều có chung một cấu trúc cơ bản giống nhau, và sự khác biệt chỉ thấy ở vị trí kết hợp kháng nguyên. Sự khác biệt của vùng kết hợp kháng nguyên giúp cho kháng thể liên kết dễ dàng với kháng nguyên về mặt cấu trúc. Trong mỗi cá thể có khoảng từ  $10^7$  đến  $10^9$  phân tử kháng thể khác nhau mang những vùng kết hợp kháng nguyên khác nhau. Các chức năng hiệu quả và tính chất hóa lý của kháng thể thường do phần không liên quan đến kháng nguyên đảm trách và những phần này thường không khác nhau mấy giữa các kháng thể.

Mỗi phân tử kháng thể có một cấu trúc lõi đối xứng được cấu tạo bởi hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ giống hệt nhau (Hình 3.1). Mỗi chuỗi nhẹ có trọng lượng phân tử khoảng 24 kD, và mỗi chuỗi nặng khoảng 55-70 kD. Một chuỗi nhẹ ~~âæå~~łąc liên kết đồng hóa trị với một chuỗi nặng bằng một cầu disulphua và các chuỗi nặng cũng nối với nhau bằng những cầu disulphua. Cả chuỗi nhẹ và nặng đều chứa những chuỗi đơn vị đồng nhất và lặp đi lặp lại. Mỗi đơn vị có độ dài 110 acid amin cuộn lại một cách độc lập thành những búi gọi là lĩnh vực Ig (Ig domain). Một lĩnh vực Ig chứa hai tấm gấp  $\beta$ , mỗi lớp có 3-5 chuỗi polypeptid. Có nhiều protein quan trọng khác trong hệ thống miễn dịch cũng chứa những lĩnh vực có cấu tạo mô-típ tấm gấp tương tự như vậy và có các chuỗi acid amin giống như Ig. Tất cả những phân tử chứa cấu tạo theo mô-típ này được đặt chung một tên là siêu họ Ig (Ig superfamily), và tất cả những gen mã hóa cho các lĩnh vực Ig của những phân tử này được cho là đều tiến hóa từ một gen tổ tiên.



**Hình 3.1. Cấu trúc của một phân tử kháng thể**

- Sơ đồ cấu trúc của một phân tử IgG. Diện kết hợp kháng nguyên được tạo bởi lĩnh vực thay đổi của chuỗi nhẹ ( $V_L$ ) và chuỗi nặng ( $V_H$ ) nằm cạnh nhau. Các vùng C của chuỗi nặng tận cùng tại phần đuôi.
- Sơ đồ cấu trúc của phân tử IgM gắn trên màng tế bào lymphô B. IgM có nhiều hơn IgG một lĩnh vực vùng C chuỗi nặng ( $C_H$ ) và tận cùng bằng một đoạn C cắm xuyên qua màng tế bào.
- Cấu trúc của IgG người được vẽ nhờ phép chụp tinh thể bằng tia X. Trong sơ đồ này chuỗi nặng được vẽ bằng màu xanh nước biển và đỏ, còn chuỗi nhẹ có màu lục.

Cả chuỗi nặng và nhẹ đều mang một đầu tận cùng amin luôn thay đổi (gọi là vùng biến đổi hay vùng V) tham gia vào việc nhận diện kháng nguyên và một đầu tận cùng cacboxyl hằng định (gọi là vùng hằng định hay vùng C); vùng hằng định của chuỗi nặng làm trung gian cho các chức năng hiệu quả. Trên chuỗi nặng, vùng V chỉ có 1 lĩnh vực Ig, nhưng vùng C thì có 3-4 lĩnh vực Ig. Mỗi chuỗi nhẹ chỉ cấu tạo bởi 1 lĩnh vực Ig vùng V và 1 lĩnh vực Ig vùng C. Vùng biến đổi của mỗi phân tử kháng thể giúp phân biệt kháng thể được sản xuất bởi một clôn tế bào B này với kháng thể được sản xuất bởi một clôn tế bào B khác. Vùng biến đổi của chuỗi nặng (được gọi là  $V_H$ ) nằm sát bên cạnh vùng V của chuỗi nhẹ (được gọi là  $V_L$ ) để tạo nên diện kết hợp kháng nguyên (Hình 3.1). Bởi vì đơn vị cấu tạo cơ bản của mỗi phân tử kháng thể chứa 2 chuỗi nặng và 2 chuỗi nhẹ nên nó có 2 diện kết hợp kháng nguyên và không tham gia vào quá trình nhận diện kháng nguyên. Các vùng C của chuỗi nặng có khả năng tương tác với các phân tử và tế bào hiệu quả.

khác của hệ miễn dịch nên do đó đảm trách hầu hết các chức năng sinh học của kháng thể. Ngoài ra, đầu tận cùng cacboxyl của các chuỗi nặng có tác dụng gắn các phân tử kháng thể màng vào màng tế bào B. Vùng C của chuỗi nhẹ không tham gia vào các chức năng hiệu quả và cũng không dính vào màng tế bào.

### **3.2.2. Đặc điểm cấu trúc của vùng biến đổi và mối liên quan với sự liên kết kháng nguyên**

Mỗi một kháng thể thường mang 3 đoạn ngắn acid amin ở vùng V (của cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ) rất riêng cho kháng thể đó và được gọi là vùng siêu biến. Những vùng siêu biến này có độ dài khoảng 10 acid amin và được giữ yên tại vị trí của nó chuỗi peptid tạo nên lĩnh vực của vùng V. Trong mỗi phân tử kháng thể, 3 vùng siêu biến của vùng  $V_L$  và 3 vùng siêu biến của vùng  $V_H$  được kéo lại với nhau để tạo nên một cấu trúc không gian ba chiều, đó là diện kết hợp kháng nguyên. Bởi vì cấu tạo này được tạo ra sao cho khớp với cấu trúc không gian ba chiều của phân tử kháng nguyên tương ứng nên những vùng siêu biến này còn được gọi là vùng xác định tính bô khuyết (complementarity-determined regions, CDR). Trên mỗi chuỗi acid amin của  $V_L$  hoặc  $V_H$ , các vùng này được đặt tên là CDR1, CDR2 và CDR3. Vùng CDR3 của cả  $V_L$  và  $H_L$  là vùng có độ biến đổi cao nhất trong số 3 vùng vừa kể. Có những cơ chế di truyền tạo ra tính đa dạng cao hơn ở CDR3 so với CDR1 và CDR2. Nghiên cứu hình ảnh tinh thể của kháng thể cho thấy các CDR tạo ra những cung hóa học đưa ra bề ngoài kháng thể để sẵn sàng tương tác với kháng nguyên. Sự khác biệt về trình tự acid amin trong các CDR của các phân tử kháng thể khác nhau tạo ra cấu trúc hóa học riêng biệt cho chúng và được thể hiện ra bề mặt của kháng thể để tạo nên tính đặc hiệu đối với kháng nguyên.

### **3.2.3. Đặc điểm cấu trúc của vùng hằng định và mối liên quan với chức năng hiệu quả**

Các phân tử kháng thể có thể được chia thành nhiều lớp khác nhau dựa trên sự khác biệt về cấu trúc vùng C của chuỗi nặng. Các lớp kháng thể còn được gọi là isotyp và gồm có 5 lớp được đặt tên là: IgA, IgD, IgE, IgG, và IgM. Ở người, các isotyp IgA và IgG có thể được chia thành các tiểu lớp và đặt tên là: IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. (ở chuột nhắt, loài động vật thường được dùng trong nghiên cứu miễn dịch học, thì lớp IgG được chia thành các tiểu lớp IgG1, IgG2a, IgG2b, và IgG3.) Vùng C của chuỗi nặng của tất cả các phân tử kháng thể trong một lớp hoặc tiểu lớp đều có chung một trình tự acid amin. Trình tự này khác với trình tự của lớp khác hay tiểu lớp khác. Các chuỗi nặng được đặt tên theo chữ cái Hy Lạp tương ứng với isotyp kháng thể: IgA1 chứa chuỗi nặng  $\alpha_1$ ; IgA2 chứa  $\alpha_2$ ; IgD chứa  $\delta$ ; IgE chứa  $\epsilon$ ; IgG1 chứa  $\gamma_1$ ; IgG2 chứa  $\gamma_2$ ; IgG3 chứa  $\gamma_3$ ; IgG4 chứa  $\gamma_4$  và IgM

chứa  $\mu$ . Trong kháng thể của IgM và IgE người, vùng C chứa 4 lĩnh vực Ig nối tiếp nhau. Vùng C của IgG, IgA, và IgD chỉ chứa 3 lĩnh vực Ig. Những lĩnh vực này được ký hiệu là  $C_H$  và được đánh số từ đầu tận cùng amin đến đầu tận cùng cacboxyl (ví dụ  $C_H1$ ,  $C_H2$ , .v.v.). Trong mỗi isotyp, các vùng này được ký hiệu cụ thể hơn (ví dụ  $C\gamma 1$ ,  $C\gamma 2$  trong IgG). Kháng thể có thể có tác dụng như một kháng nguyên khi nó được đưa vào một cơ thể lạ và kích thích cơ thể đó tạo kháng - kháng thể. Bằng cách gây miễn dịch một con vật bằng kháng thể lấy từ một con vật khác loài, chúng ta có thể sản xuất ra các kháng - kháng thể đặc hiệu cho một lớp hoặc tiểu lớp Ig, và kháng thể kiểu này thường được dùng thường xuyên trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc thực nghiệm về đáp ứng miễn dịch dịch thể.

Những lớp và tiểu lớp kháng thể khác nhau sẽ tạo nên những chức năng hiệu quả khác nhau. Nguyên nhân là vì hầu hết các chức năng hiệu quả đều qua trung gian của sự kết hợp vùng C chuỗi nặng vào thụ thể của nó lên các loại tế bào như đại thực bào, tế bào NK, tế bào mast, hoặc kết hợp với các loại protein huyết tương khác nhau như protein bô thể. Các lớp và tiểu lớp kháng thể khác nhau ở vùng C nên cũng khác nhau về chức năng hiệu quả.

Chuỗi nhẹ của kháng thể có hai lớp và được gọi là  $\kappa$  và  $\lambda$  phân biệt nhờ vùng hằng định tận cùng bằng cacboxyl. Một phân tử kháng thể có thể có hoặc là 2 chuỗi nhẹ  $\kappa$  hoặc là 2 chuỗi nhẹ  $\lambda$ , và không bao giờ có mỗi loại một chuỗi. Trình tự acid amin của vùng C chuỗi nhẹ  $\kappa$  ( $C\kappa$ ) khác với trình tự đó của vùng C chuỗi nhẹ  $\lambda$  ( $C\lambda$ ), nhưng trình tự  $C\kappa$  của tất cả các phân tử kháng thể đều giống hệt nhau, và trình tự  $C\lambda$  cũng vậy. Mặc dù có khác nhau về trình tự acid amin nhưng  $C\kappa$  và  $C\lambda$  hoàn toàn đồng nhất về mặt cấu trúc, và đều gặp vào trong cùng một lĩnh vực Ig. Ở người, khoảng 60% phân tử kháng thể có chuỗi nhẹ  $\kappa$  và 40% có chuỗi  $\lambda$ . Người ta tìm thấy tỉ lệ này thay đổi rất rõ trên bệnh nhân u tế bào B đơn clôn bởi vì các clôn tế bào ung thư đã sản xuất những phân tử kháng thể với cùng một lớp chuỗi nhẹ mà thôi. Và người ta đã dùng tỉ lệ tế bào mang  $\kappa$  và tế bào mang  $\lambda$  để chẩn đoán u lymphô tế bào B. Ở chuột, lượng kháng thể chứa  $\kappa$  nhiều gấp 10 lần lượng kháng thể chứa  $\lambda$ . Khác với lớp chuỗi nặng, các lớp chuỗi nhẹ không tạo ra điều gì khác nhau về chức năng của kháng thể.

Kháng thể có thể xuất hiện dưới dạng chất tiết (dạng tiết) hoặc nằm trên màng tế bào (dạng màng). Dạng kháng thể này khác với kháng thể huyết thanh về trình tự acid amin ở đầu tận cùng cacboxyl của vùng C chuỗi nặng. Dạng tiết gặp ở trong máu và các dịch ngoại bào. Đối với dạng này, trình tự acid amin của vùng  $C_H$  được tận cùng bằng các acid amin ưa nước và tích điện. Đây là cấu trúc đặc trưng cho các protein gắn trên màng tế bào.

Các kháng thể IgG và IgE được tiết ra dưới dạng đơn phân tử tức ở dạng đơn vị kháng thể cơ bản (bao gồm 2 chuỗi nặng và 2 chuỗi nhẹ). Ngược lại, các kháng thể IgM và IgA thì thường tạo nên những phức hợp đa

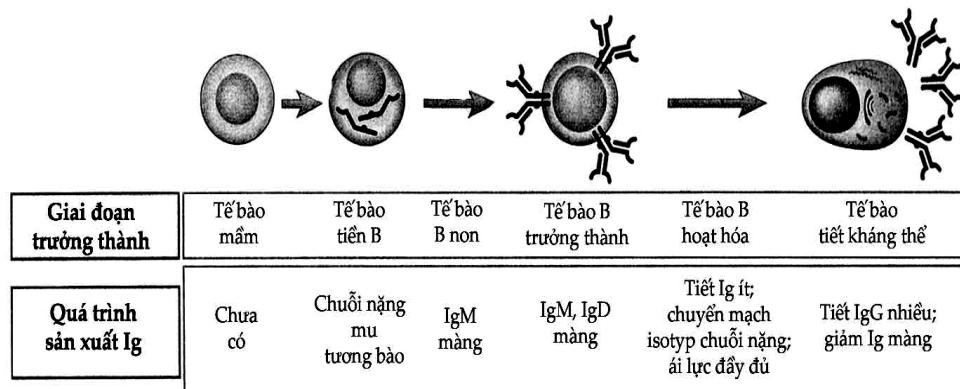
phân tử túc bao gồm từ 4 chuỗi nặng và 4 chuỗi nhẹ trở lên. Các kháng thể đa phân tử IgM và IgA còn chứa một polypeptid phụ với trọng lượng phân tử 15 kD gọi là chuỗi J (liên kết), gắn với các phân tử kháng thể bởi các cầu nối disulphua và có chức năng làm bền vững các phức hợp đa phân tử này.

### **3.2.4. Sự tổng hợp và biểu hiện của phân tử Ig**

Các chuỗi nặng và nhẹ của Ig được tổng hợp trong các ribosom nằm trên bề mặt của hệ lưới nội bào. Sự kết hợp đồng hóa trị của các chuỗi nặng và các chuỗi nhẹ được thực hiện nhờ các cầu nối disulphua và cũng xảy ra trong hệ lưới nội bào. Sau khi được hình thành phân tử Ig được chuyển đến thể Golgi từ đó chuyển ra màng tế bào trong các nang nhỏ và sau đó được tiết ra khỏi tế bào qua một quá trình gọi là thoát bào (exocytosis). Các protein khác cần gắn vào Ig như các chuỗi J cũng đồng thời được thực hiện trước khi bài tiết ra khỏi tế bào. Trong những tế bào sản xuất kháng thể lớp IgA và IgM thì sự sao chép của gen chuỗi nặng và gen chuỗi nhẹ được thực hiện đồng thời với sự sao chép gen chuỗi J.

Sự trưởng thành của các tế bào B trong tuy xương thường đi kèm với sự thay đổi biểu hiện gen Ig để dẫn đến sản xuất các phân tử Ig dưới các dạng khác nhau (Hình 3.2). Các tế bào sớm nhất của dòng lymphô B được gọi là tế bào tiền B sản xuất ra các dạng màng của chuỗi nặng  $\mu$ , nhưng đa số các protein ở lại trong bào tương. Hầu hết các chuỗi nặng  $\mu$  nội bào trong tế bào tiền B đều tự phân hủy ngay trong tế bào. Chỉ một lượng nhỏ các phân tử này được biểu hiện ở màng tế bào và kết hợp với những protein có tên là chuỗi nhẹ thay thế để tạo nên thụ thể của tế bào tiền B. Các tế bào B trưởng thành hoặc chưa trưởng thành đều sản xuất các chuỗi nhẹ  $\kappa$  hoặc  $\lambda$  để liên kết với chuỗi nặng  $\mu$  tạo nên phân tử IgM. Sự tổ hợp này bảo vệ cho chuỗi nặng khỏi bị phân hủy trong nội bào và cho phép IgM biểu hiện trên bề mặt tế bào. Tế bào B trưởng thành có biểu hiện của IgM và IgD trên bề mặt. Các thụ thể Ig màng này có chức năng nhận diện kháng nguyên và khởi động quá trình hoạt hóa tế bào B. Thụ thể kháng nguyên của tế bào B liên kết không đồng hóa trị với hai protein màng khác là Ig $\alpha$  và Ig $\beta$  để tạo nên các phức hợp phân tử và điều này rất cần đối với việc thể hiện IgM và IgD bề mặt.

Khi tế bào B được kháng nguyên hoặc các kích thích khác hoạt hóa, chúng biệt hóa thành các tế bào sản xuất kháng thể. Quá trình này thường phối hợp với sự biến đổi các thể dạng sản xuất Ig. Một trong những biến đổi đó là sự chuyển từ Ig màng sang Ig tiết. Một biến đổi thứ hai là xuất hiện các biểu hiện khác của isotyp chuỗi nặng ngoài IgM và IgD. Quá trình này gọi là chuyển mạch isotyp chuỗi nặng.



**Hình 3.2. Sự bộc lộ Ig trong quá trình trưởng thành tế bào B**

Các giai đoạn trưởng thành tế bào B thường đi kèm với các biến đổi trong sản xuất chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của Ig.

### 3.3. Sự kết hợp kháng nguyên – kháng thể

#### 3.3.1. Các đặc điểm liên quan đến quá trình nhận diện kháng nguyên

Phân tử kháng thể có nhiều đặc điểm cấu trúc rất quan trọng đối với quá trình nhận diện kháng nguyên cũng như thực hiện chức năng hiệu quả. Các đặc điểm này nằm chủ yếu ở vùng V của phân tử kháng thể.

##### 3.3.1.1. Tính đặc hiệu (specificity)

Kháng thể bao giờ cũng kết hợp rất đặc hiệu cho kháng nguyên tương ứng của mình. Chỉ cần một khuyết nhược về cấu trúc hóa học là có thể làm cho sự kết hợp kháng nguyên-kháng thể bị trở ngại. Tính đặc hiệu tinh tế của phân tử kháng thể hiện diện trên tất cả các lớp phân tử. Ví dụ, kháng thể có thể phân biệt hai quyết định kháng nguyên khác nhau chỉ ở một vị trí acid amin được thể hiện rất ít trên cấu trúc cấp hai. Bởi vì cấu tạo sinh hóa của tất cả sinh vật sống đều cơ bản là tương tự nhau, nên tính đặc hiệu cao này rất cần để kháng thể tạo được đáp ứng với một kháng nguyên của một vi khuẩn mà không tạo đáp ứng với phân tử có cấu trúc tương tự của cơ thể mình hay của vi khuẩn khác. Tuy vậy, cũng có trường hợp một số kháng thể được sản xuất để chống lại một kháng nguyên lại có thể liên kết với một kháng nguyên khác có cấu trúc liên quan. Điều này được gọi là phản ứng chéo. Kháng thể được tạo ra để chống vi khuẩn đôi khi lại cho phản ứng chéo với tự kháng nguyên của cơ thể mình và có thể gây ra một số bệnh lý miễn dịch.

##### 3.3.1.2. Tính đa dạng (diversity)

Như đã trình bày ở phần trước, một cá thể có khả năng tạo ra một số lượng lớn (đến  $10^9$ ) kháng thể có tính đặc hiệu khác nhau. Sự hiện diện của lượng lớn kháng thể với tính đặc hiệu khác nhau này được gọi là tính đa

dạng của kháng thể và toàn bộ sưu tập kháng thể với tính đặc hiệu khác nhau này được gọi là “hồ chứa” (repertoire) kháng thể. Cơ chế di truyền của tính đa dạng này nằm ở tế bào lymphô. Chúng được thực hiện trên cơ sở sự tái tổ hợp ngẫu nhiên của một số bộ trình tự DNA di truyền vào các gen chức năng mã hóa cho vùng V của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Một cơ sở khác của tính đa dạng là sự thêm ngẫu nhiên các trình tự nucleotide không theo khuôn mẫu vào các gen đoạn V. Hàng triệu dạng cấu trúc khác nhau tập trung chủ yếu vào vùng siêu biến của cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ để tạo nên tính đặc hiệu đối với kháng nguyên.

### **3.3.1.3. Ái lực (affinitive) và ái tính (avidity)**

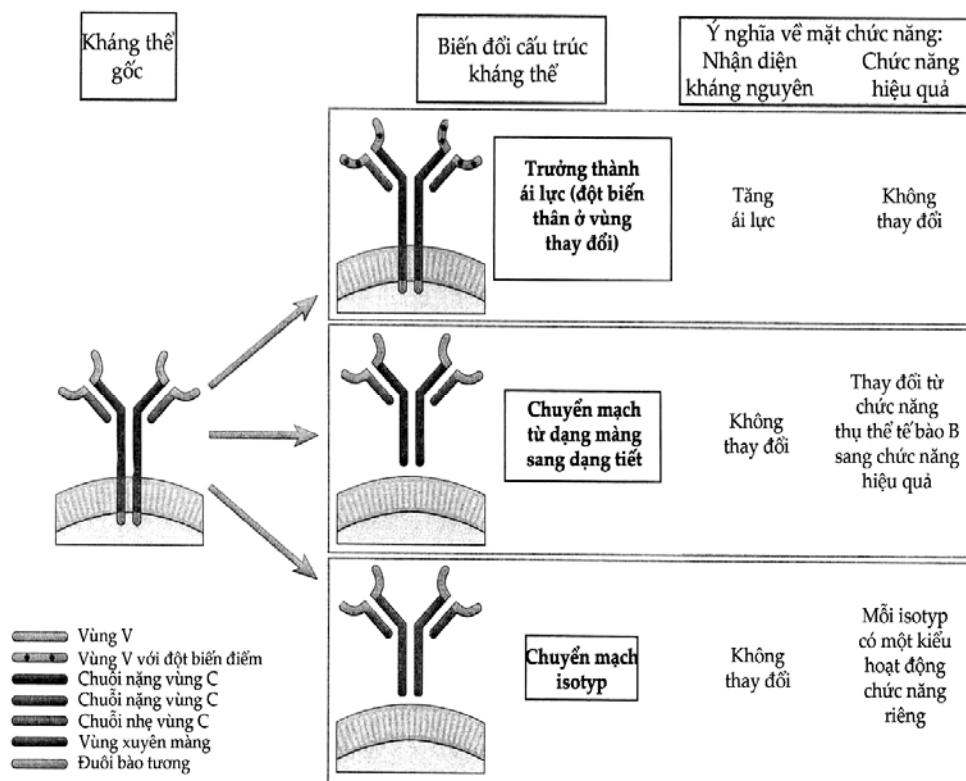
Khả năng trung hòa độc tố và vi sinh vật của kháng thể luôn phụ thuộc vào sự gắn kết chặt chẽ của chúng vào kháng thể. Sự gắn kết này có được là do ái lực và ái tính cao của sự tương tác. Cơ chế tạo ra ái lực cao của kháng thể là do những biến đổi tinh vi tại vùng V của phân tử kháng thể trong giai đoạn đáp ứng dịch thể. Những biến đổi này được tạo ra do quá trình đột biến thân của tế bào lymphô B sau khi được kháng nguyên kích thích. Kết quả là hình thành những cấu trúc mới của lĩnh vực V, trong số đó có những cấu trúc gắn kết có ái lực cao hơn nhiều so với cấu trúc ban đầu của các lĩnh vực V (Hình 3.3). Những tế bào B sản xuất kháng thể có ái lực cao rất dễ được kháng nguyên kích thích và trở nên tế bào B chủ đạo đối với những lần tiếp xúc kháng nguyên về sau. Quá trình này được gọi là “sự trưởng thành về ái lực” có khả năng làm tăng dần ái lực trung bình của kháng thể đối với kháng nguyên trong việc tạo ra đáp ứng dịch thể. Ví dụ, nếu một kháng thể trong đáp ứng miễn dịch tiên phát đối với một kháng nguyên có hệ số ái lực liên kết  $K_d$  là  $10^{-7}$  đến  $10^{-9}$  M thì trong đáp ứng thứ phát đối với kháng nguyên đó ái lực sẽ tăng và hệ số  $K_d$  bây giờ sẽ là  $10^{-11}$  M hay thậm chí nhỏ hơn.

### **3.3.2. Các đặc điểm liên quan đến chức năng hiệu quả**

Các chức năng hiệu quả của kháng thể thường liên quan đến đoạn Fc của phân tử kháng thể, do đó những isotyp khác nhau ở đoạn Fc sẽ tạo ra chức năng hiệu quả khác nhau. Ví dụ, phân tử IgG thường gắn với tế bào vi khuẩn để chuyển vi khuẩn đến cho tế bào trung tính hoặc đại thực bào tiêu diệt. Điều này thực hiện được là nhờ phân tử IgG có gắn kháng nguyên nhờ có đoạn Fc mà có thể liên kết với chuỗi nặng γ của mình với phân tử thụ thể đặc hiệu cho đoạn Fc nằm trên bề mặt của tế bào trung tính và đại thực bào. Ngược lại, phân tử IgE gắn vào cơ thể giun tròn để chuyển chúng đến cho tế bào ái toan tiêu diệt vì trên tế bào này có nhiều thụ thể đặc hiệu dành cho IgE. Một cơ chế hiệu quả khác phụ thuộc Fc trong miễn dịch dịch thể là sự

hoạt hóa hệ thống bô thể theo con đường cổ điển. Hệ thống bô thể tạo ra các hóa chất trung gian của phản ứng viêm và thúc đẩy quá trình thực bào cũng như ly giải tế bào đích. Quá trình này được bắt đầu với sự liên kết của một protein bô thể có tên là C1q vào đoạn Fc của phân tử kháng thể IgG hoặc IgM trong phức hợp kháng nguyên – kháng thể. FcR và vị trí kết hợp bô thể của kháng thể đều nằm ở khu vực C của chuỗi nặng của tất cả các isotyp.

Tất cả các hiệu quả chức năng của kháng thể đều chỉ được thực hiện khi kháng thể đã liên kết với kháng nguyên chứ không phải ở dạng Ig tự do. Nguyên nhân là cần phải có ít nhất 2 đoạn Fc nằm kế cận nhau để có thể tác động vào các hệ thống hiệu quả như các protein bô thể và FcR của âaûi thực bào. Yêu cầu phải có những phân tử liền kề này đảm bảo cho chức năng hiệu quả được thực hiện một cách đặc hiệu đến đúng kháng nguyên đích và loại bô chúng và cũng là nhằm làm cho các kháng thể lưu động tự do trong máu không tác động thừa vào hệ thống hiệu quả.



**Hình 3.3. Các thay đổi của cấu trúc kháng thể trong quá trình đáp ứng miễn dịch đích thể**

*Trong quá trình trưởng thành ái lực, đột biến có thể xảy ra ở vùng V dẫn đến thay đổi tính đặc hiệu trong khi chức năng hiệu quả phụ thuộc vùng C không thay đổi gì. Tế bào B hoạt hóa có thể chuyển các phân tử Ig màng sang Ig tiết. Ig tiết có thể có đột biến gen hoặc không. Trong quá trình chuyển mạch isotyp, có biến đổi ở vùng C trong khi vùng V không có gì thay đổi. Việc chuyển mạch isotyp có thể gặp ở cả Ig màng lẫn Ig tiết.*

Sự thay đổi của isotyp kháng thể trong quá trình đáp ứng dịch thể sẽ ảnh hưởng việc đáp ứng miễn dịch hoạt động loại bỏ kháng nguyên nơi nào và ở đâu. Sau khi được kháng nguyên kích thích, một клон tế bào B sẽ sản xuất kháng thể với các isotyp khác nhau nhưng có cùng lĩnh vực V tức là đặc hiệu cùng 1 kháng nguyên. Các tế bào B chưa tiếp xúc kháng nguyên sẽ đồng thời sản xuất IgM và IgD có tác dụng như là thụ thể bề mặt đối với kháng nguyên. Khi tế bào B tiếp xúc với một vi khuẩn chẳng hạn thì trong tế bào sẽ xảy ra một quá trình gọi là “chuyển mạch isotyp” (isotype switching) trong đó typ của vùng C<sub>H</sub> do tế bào B sản xuất bị chuyển đổi nhưng còn vùng V và tính đặc hiệu thì không thay đổi (Hình 3.3). Vì quá trình chuyển mạch isotyp mà các tế bào tiền thân của tế bào B sản xuất IgD và IgM sản xuất được các isotyp khác có khả năng tiêu diệt kháng nguyên tốt hơn. Ví dụ, kháng thể chống vi khuẩn và virus chủ yếu là typ IgG là typ có xu hướng thúc đẩy quá trình thực bào vi khuẩn, còn typ chuyên đổi phó với giun tròn thì chủ yếu là IgE là typ có khả năng phá hủy ký sinh trùng này.

Vùng C trên chuỗi nặng của kháng thể cũng quyết định vị trí phân bố của phân tử kháng thể ở các mô. IgA thường là isotyp duy nhất có thể được bài tiết qua lớp thượng bì của niêm mạc và do đó IgA là lớp kháng thể chủ yếu của các dịch tiết kể cả sữa. Trẻ sơ sinh được bảo vệ khỏi các bệnh nhiễm trùng nhờ kháng thể IgG được truyền từ mẹ sang trong quá trình mang thai và trong giai đoạn sớm của thời kỳ bú mẹ. Sự truyền này được thực hiện qua trung gian của một thụ thể Fc đặc biệt có trong bánh nhau (giúp kháng thể đi vào tuần hoàn phôi) và trong đường tiêu hóa của trẻ sơ sinh (giúp hấp thụ kháng thể từ sữa mẹ).

## Chương 4

# KHÁNG NGUYÊN

### 4.1. Các tính chất của kháng nguyên

Đáp ứng tạo kháng nguyên như ta đã biết sẽ xảy ra khi có một “vật lạ” đột nhập vào cơ thể và tiếp xúc với hệ thống miễn dịch. Vật lạ đó được gọi là chất gây kháng thể (antibody generator) hay kháng nguyên (antigen). Tuy nhiên, không phải vật lạ nào vào cơ thể cũng có tính chất kháng nguyên. Kháng nguyên có hai tính chất sau: (1) kích thích được cơ thể tạo ra đáp ứng miễn dịch, tính chất này gọi là tính sinh miễn dịch, và (2) có khả năng kết hợp đặc hiệu với kháng thể tương ứng, tính chất này là tính đặc hiệu.

#### 4.1.1. Tính sinh miễn dịch

Tính sinh miễn dịch của một kháng nguyên phụ thuộc vào các yếu tố sau:

(1) Tính lạ của kháng nguyên: Kháng nguyên càng lạ bao nhiêu thì khả năng kích thích tạo kháng thể càng mạnh bấy nhiêu. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, trong một số trường hợp bệnh lý thì thành phần của chính bản thân cơ thể cũng có thể gây ra đáp ứng kháng thể chống lại nó, ta gọi những thành phần này là tự kháng nguyên.

(2) Cấu trúc hóa học của kháng nguyên: Các kháng nguyên thuộc loại protein và polysaccharid có tính sinh miễn dịch cao. Kháng nguyên càng phức tạp về cấu trúc hóa học bao nhiêu thì tính sinh miễn dịch càng mạnh bấy nhiêu. Trên cấu trúc đó có những cấu tạo chịu trách nhiệm chính trong việc kích thích tạo kháng thể, đó là các quyết định kháng nguyên hay epitop.

(3) Cách gây miễn dịch và liều kháng nguyên: Hầu hết các kháng nguyên hữu hình (vi khuẩn, hòng cầu, các polymer lớn,...) khi đưa vào cơ thể bằng đường tĩnh mạch đều dễ dàng gây đáp ứng tạo kháng thể. Trong khi đó, có một số phân tử cần phải kèm thêm một chất hỗ trợ khác mới gây được đáp ứng tốt, ta gọi chất hỗ trợ đó là tá chất adjuvant. Loại tá chất thường dùng là tá chất Freund, đó là một hỗn dịch vi khuẩn lao chết trộn trong nước và dầu.

(4) Sự di truyền khả năng đáp ứng của cơ thể: cùng một kháng nguyên nhưng các cơ thể khác nhau thì tạo ra các đáp ứng miễn dịch ở mức độ khác nhau. Vì thế mà Landsteiner đã phân biệt hai khái niệm: Tính kháng nguyên

và tính miễn dịch, trong đó: **Tính sinh miễn dịch = tính kháng nguyên + khả năng đáp ứng của cơ thể.**

#### **4.1.2. Tính đặc hiệu**

Tính đặc hiệu của mỗi đáp ứng miễn dịch có được là do mỗi kháng nguyên có một cấu trúc riêng. Tính đặc hiệu của kháng nguyên không phải do toàn bộ phân tử kháng nguyên quyết định, mà do một hoặc nhiều đoạn nhỏ nằm trên phân tử kháng nguyên quyết định. Nhưng đoạn nhỏ này các là quyết định kháng nguyên hay epitop. Epitop có hai chức năng, một là kích thích cơ thể tạo ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên đó, và hai là làm vị trí để kháng thể hoặc tế bào lympho mẫn cảm có thể gắn vào một cách đặc hiệu.

Một kháng nguyên protein phức tạp có thể nhiều quyết định kháng nguyên khác nhau, do đó mà nó có thể kích thích tạo ra nhiều loại kháng thể khác nhau cùng một lúc. Tùy theo kháng nguyên có thể phản ứng cùng một lúc với một hay nhiều kháng huyết thanh chứa kháng thể do nó tạo ra mà người ta gọi là kháng nguyên đơn giá hay kháng nguyên đa giá. Trong các phản ứng huyết thanh học chỉ có những kháng nguyên đa giá mới có thể tạo ra mạng lưới kết tủa hoặc ngưng kết.

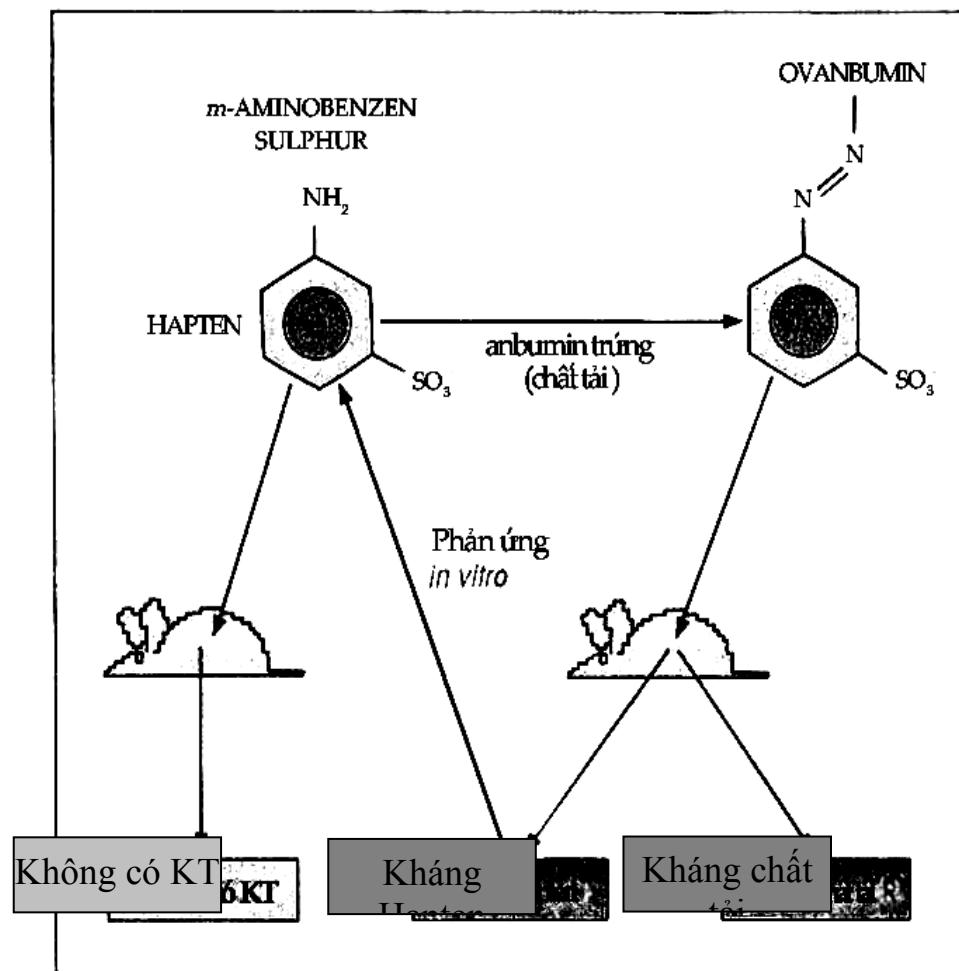
#### **4.1.3. Phản ứng chéo**

Phân tử kháng thể có tính đặc hiệu rất cao, nhưng cũng có trường hợp kháng thể của kháng nguyên A lại tác dụng với kháng nguyên B, ta gọi là phản ứng chéo. Nguyên nhân của phản ứng chéo có thể là do trên hai kháng nguyên này có hai epitop giống nhau hoặc ít nhất là cũng tương tự nhau.

Trong thực nghiệm chúng ta có thể loại trừ được phản ứng chéo bằng phương pháp cho hấp thụ. Ví dụ, ta biết kháng huyết thanh kháng A thường cho phản ứng chéo với kháng nguyên B cho nên khi làm phản ứng tìm kháng nguyên A thì kết tủa dễ sai lạc do tìm nhầm cả B. Như vậy, trước khi tìm A ta cho ủ kháng nguyên huyết thanh kháng A với kháng nguyên B, nhưng phân tử nào cho phản ứng chéo sẽ tạo phức hợp với B. Sau khi ly tâm loại phức hợp ta sẽ còn kháng huyết thanh A không còn phản ứng chéo với B.

#### **4.1.4. Hapten**

Hapten hay bán kháng nguyên là một kháng nguyên không toàn năng, có trọng lượng phân tử thấp, không có tính sinh miễn dịch nhưng có tính đặc hiệu kháng nguyên. Khi hapten được gắn với một chất protein tải thành một phức hợp thì phức hợp này có tính sinh miễn dịch. Nói rõ hơn, trong thực nghiệm, nếu ta chỉ đưa hapten vào cơ thể thì



Hình 4.1. Sơ đồ minh họa đáp ứng với hapten

Bản thân hapten không tạo ra đáp ứng, nhưng khi được liên kết *in vitro* và/hoặc *in vivo* với công hợp protein thì sẽ tạo ra kháng thể phản ứng cả với hapten và với công hợp protein đó.

## 4.2. Một số kháng nguyên quan trọng

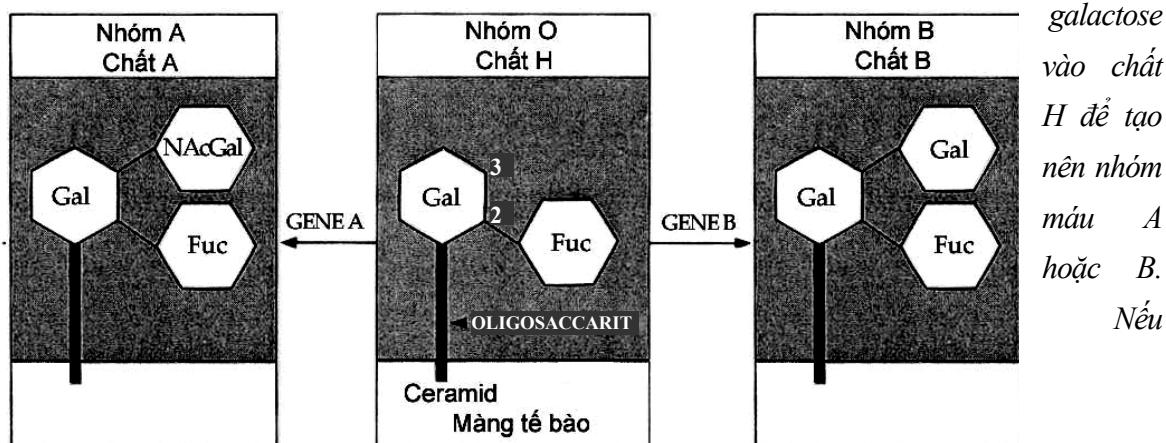
### 4.2.1. Hệ kháng nguyên nhóm máu ABO

Hệ này bao gồm 4 nhóm máu khác nhau: A, B, AB và O. Ký hiệu nhóm máu biểu thị kháng nguyên có mặt trên bề mặt hồng cầu. Cơ thể nhóm máu A thì có kháng nguyên A, nhóm B thì có kháng nguyên B, nhóm AB có kháng nguyên A và B và nhóm O thì không có cả A và B trên hồng cầu. Một đặc điểm khác của cơ thể là người máu A có mang kháng thể chống B trong huyết thanh, người máu B thì có huyết thanh chống A, người AB thì huyết thanh không có kháng thể chống hai kháng nguyên này còn nhóm O thì có cả hai loại kháng thể.

Các kháng nguyên thuộc hệ ABO do một locus gen kiểm soát với ba allele A, B, và O, trong đó A và B trội hơn O. Tính đặc hiệu kháng nguyên nhóm máu trong hệ ABO được quyết định bởi sự có mặt của một số gốc “ose” trong phần polysaccharid. Các kháng nguyên này đều có chung một lõi sphingolipid-polysaccharid. Nếu lõi này được gắn thêm gốc fucose thì xuất hiện chất H. Chất này có trên bề mặt hồng cầu của hầu hết các cơ thể và là nền để suất hiện kháng nguyên A và kháng nguyên B. Nếu tại vị trí galactose cuối cùng của chất H có gắn thêm N-acetyl galactosamin thì xuất hiện kháng nguyên A. Còn nếu gắn thêm một galactose nữa thì xuất hiện kháng nguyên B (Hình 4.2).

**Hình 4.2. Sơ đồ cấu tạo kháng nguyên ABO**

Các gen A hoặc B mã hóa cho enzym transferase gắn N-acetylgalactosamin hoặc

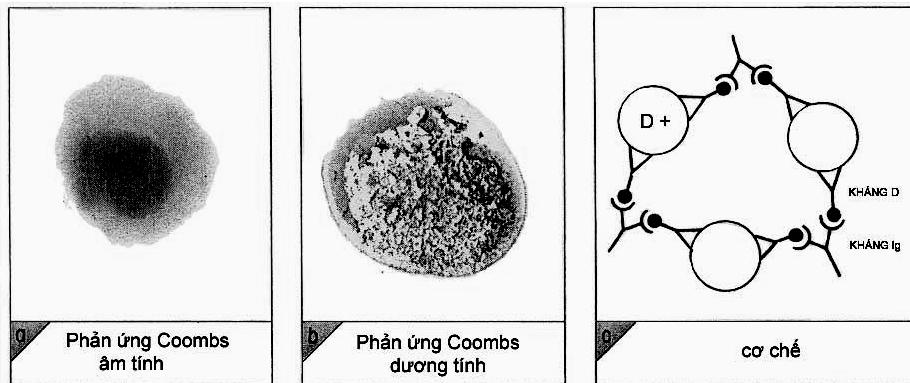


*không có gen A hoặc B thì máu thuộc nhóm O.*

Về mặt di truyền, tham gia vào sự hình thành kháng nguyên nhóm máu có hai hệ gen, đó là hệ Hh đối với chất H và hệ ABO. Hai hệ này hoạt động độc lập với nhau. Đại đa số chúng ta có gen H, nhưng cũng có người không có (cơ thể đồng hợp tử hh). Những người này dù có gen của hệ ABO nhưng trên hồng cầu vẫn không có kháng nguyên A hoặc B nên được ghi nhận là nhóm O nhưng khi truyền máu O thực sự vào người này (tức đưa chất H vào cho người không có H) thì có thể gây tai biến truyền máu. Nhóm đặc biệt này được gọi là nhóm O Bombay.

#### **4.2.2. Hệ kháng nguyên nhóm máu Rh**

Năm 1930, Landsteiner và Wiener đã phát hiện ra nhóm máu Rh. Họ gọi những người có hồng cầu ngưng kết với huyết thanh thỏ kháng hồng cầu của khỉ Rhessus là người Rh+, số người còn lại là Rh-. Nhưng rồi sau này, người ta đã phát hiện ra rằng, kháng nguyên trong hệ Rh không đơn giản như vậy. Hệ Rh có nhiều kháng nguyên, phần lớn có tính sinh miễn dịch yếu và hay gây phản ứng chéo. Chỉ có kháng nguyên D là có tính sinh miễn dịch mạnh. Khi hồng cầu có kháng nguyên D thì được gọi là Rh+ mà không cần để ý đến các kháng nguyên khác trong hệ này. Kháng thể kháng D không xuất hiện tự nhiên trong máu như các kháng thể của hệ ABO. Vì kháng nguyên Rh phân bố thưa thớt trên hồng cầu nên thường khó gây ngưng kết hồng cầu khi làm phản ứng xác định nhóm máu Rh, vì thế người ta phải dùng đến thử nghiệm Coombs giám tiếp (Hình 4.3)



**Hình 4.3. Phản ứng Coombs gián tiếp**

(a). Hình ảnh phản ứng âm tính; (b) Hình ảnh phản ứng dương tính; (c) Cơ chế phản ứng trong trường hợp bất đồng nhóm máu Rh.

#### 4.2.3. Kháng nguyên vi sinh vật

Kháng nguyên vi sinh vật là loại kháng nguyên rất phức tạp: kháng nguyên vỏ, kháng nguyên thân, kháng nguyên lông, kháng nguyên ngoại tế bào, v.v...

Về kháng nguyên vỏ thì kháng nguyên vỏ của phế cầu thường hay được nghiên cứu nhiều nhất. Kháng nguyên này thuộc loại polysaccharide, có tới 80 typ huyết thanh khác nhau.

Về kháng nguyên thân thì ở các vi khuẩn ruột non, lớp ngoài của vách vi khuẩn có một lipopolisaccharide: phần lipid có tính độc, còn phần polysaccharid thì có tính kháng nguyên và đây chính là kháng nguyên thân (còn gọi là kháng nguyên O). Ở Salmonella có đến hơn 60 kháng nguyên O mà cấu trúc có hai phần: phần nhân cơ bản và phần chuỗi ngang. Phần nhân giống nhau ở tất cả các Salmonella. Phần chuỗi ngang gồm những tiểu đơn vị oligosaccharide sắp xếp lặp đi lặp lại. Chính các chuỗi ngang quyết định tính đặc hiệu của mỗi nhóm Salmonella.

Các kháng nguyên lông của Salmonella có bản chất là protein, còn được gọi là kháng thể H, quyết định tính đặc hiệu của mỗi typ Salmonella. Người ta đã phát hiện Salmonella có hơn 1000 typ huyết thanh khác nhau.

Các kháng nguyên ngoại tế bào như độc tố và các enzym cũng có bản chất protein. Một loại kháng nguyên ngoại tế bào của liên cầu là Streptolysin O thường được dùng trong chẩn đoán huyết thanh. Các vi khuẩn trong bạch huyết, uốn ván có ngoại độc tố gây bệnh và các vaccine phòng các bệnh này đây là độc tố đã được giải độc.

Kháng thể virus có thể ở trên bề mặt hạt virus (capsid) hoặc ở bên trong. Tùy theo tính đặc hiệu, có thể phân biệt các kháng nguyên nhóm, các kháng nguyên typ và kháng

nguyên typ phụ. Trong các kháng nguyên nhóm, có thể kể làm ví dụ kháng nguyên nucleoprotein (NPA), là kháng nguyên typ, chẳng hạn trong bệnh bại liệt, cho phép phân biệt ba typ virus bại liệt khác nhau. Trong trường hợp virus cúm, ngoài việc phân biệt ba typ A, B, C, người ta còn phân biệt typ phụ nữa. Các typ phụ của A và B là kết quả của những biến đổi của kháng nguyên bề mặt.

#### **4.2.4. Kháng nguyên hòa hợp mô**

Từ lâu, người ta đã biết rằng, việc truyền máu sở dĩ thành công là nhờ, sự phù hợp giữa máu của người cho và máu của người nhận. Trong bài phát biểu khi nhận giải Nobel vào năm 1931, Ladsteiner đã cho rằng có lẽ có “những nhóm giống nhóm máu” liên quan đến việc chấp nhận hoặc thải bỏ những mô ghép khác. Ý tưởng này đã dẫn dắt Gorer đi đến việc xác định một nhóm kháng nguyên ở chuột mà khi nhóm kháng nguyên này giống nhau giữa con cho và con nhận thì mảnh ghép có thời gian sống lâu hơn. Tên gọi kháng nguyên hòa hợp mô đã được dùng để chỉ kháng nguyên tham gia vào việc thải ghép này. Người ta cũng nhận thấy rằng phụ trách mã hóa các kháng nguyên này là một vùng đặc biệt của genom và ta gọi vùng này là Phức hệ hòa hợp mô chủ yếu (Major Histocompatibility Complex, MHC); ở chuột nhắt nó mang tên là vùng H-2, và nằm trên nhiễm sắc thể 17. Những hệ thống tương đương với phức hệ hòa hợp mô chủ yếu ở chuột cũng đã phát hiện được trên tất cả các động vật có vú khác. Ở người, phức hệ hòa hợp mô chủ yếu là cụm gen HLA trên nhiễm sắc thể số 6. Sự tái tổ hợp giữa các cực của phức hệ gen xảy ra khoảng 1% các gia đình, nhờ đó có thể tính được rằng HLA chiếm khoảng 1/3.000 trong toàn bộ genom. Điều này có nghĩa rằng có thể có hàng trăm gen nằm trong cụm HLA này. Mặc dù MHC lần đầu tiên được phát hiện nhờ vai trò của nó trong thải ghép, nhưng ngày nay người ta đã biết rằng, các protein sản phẩm của đoạn gen này đã tham gia vào nhiều công đoạn trong nhận diện miễn dịch, bao gồm tương tác giữa các tế bào lympho khác nhau cũng như các lympho bào với tế bào trình diện kháng nguyên.

##### **4.2.4.1. Sự sắp xếp các gen MHC**

Người ta đã xác định được phức hợp gen MHC mang nhiều gen riêng lẻ; và mặc dù phức hợp có chức năng chung, tương đối giống nhau giữa các loài, nhưng chi tiết về phân bố thì mỗi loài mỗi khác.

Gần đây, người ta đã thiết lập được bản đồ gen hoàn chỉnh cho MHC ở chuột nhắt. Nhờ đó mà chúng ta biết được rằng locus nào thì chịu trách nhiệm mã hóa cho đoạn polypeptid nào. Chỉ còn điều vướng mắc là cách thức các polypeptid và protein thực hiện chức năng của mình như thế nào cho phù hợp với quy định của MHC mã hóa tìm ra được

là nhờ kỹ thuật miễn dịch học (dùng kháng thể đơn cloned), do đó mà người ta thường gọi các protein này là kháng nguyên MHC.

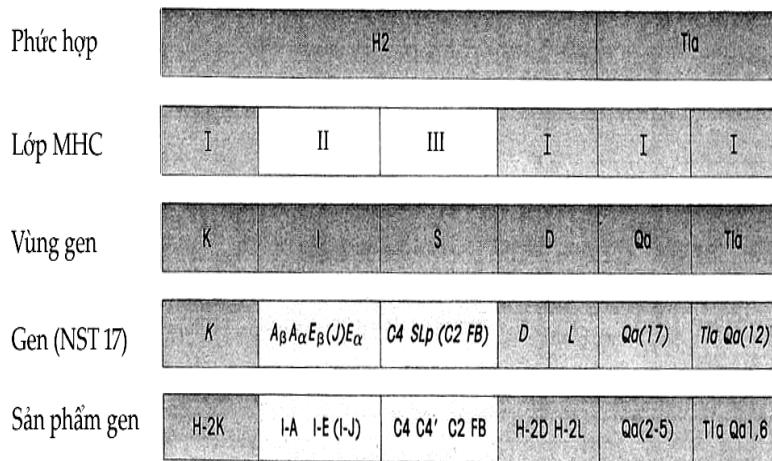
Các protein của MHC gồm có 3 lớp khác nhau về cả cấu trúc lẫn chức năng:

-Protein lớp I (tức kháng nguyên MHC lớp I) gồm có hai polypeptid. Peptid lớn được mã hóa bởi MHC, peptid này liên kết với một polypeptid thứ hai là  $\beta$ 2-microglobulin được mã hóa bởi một gen ngoài đoạn MHC.

-Các protein lớp II (tức kháng nguyên MHC lớp II) gồm có hai peptid không đồng hóa trị với nhau có tên là chuỗi  $\alpha$  và chuỗi  $\beta$ , cả hai đều là sản phẩm của MHC.

- Các protein lớp III (tức kháng nguyên MHC lớp II) là các thành phần bổ thể được mã hóa bởi MHC.

Ngoài ra còn có những locus phụ nằm ngoài phức hợp H-2 (phức hợp TLA) tham gia mã hóa cho protein lớp I và bởi vì những protein này cũng có chức năng miễn dịch nên cũng được đưa vào bản đồ gen ở Hình 4.4.



**Hình 4.4. Sơ đồ vị trí các gen MHC**

Có 17 gen Qa trong vùng Qa và 12 gen trong vùng

Tla mặc dù đa số chúng ở dạng nghỉ.

Ở người, những vùng chính là D, B, C, và A. Các vùng A và B ở người là vùng có chức năng tương đương với vùng K và D ở chuột, điều đó có nghĩa rằng những sản phẩm của chúng tác động với tư cách là những phân tử nhận diện trên bề mặt tế bào, và tế bào T gây độc sẽ nhận diện những phân tử này khi thực hiện chức năng của nó. Vùng D của người tương đương với vùng I của chuột và sản phẩm của chúng (hai chuỗi protein  $\alpha$  và  $\beta$ ) tham gia vào quá trình hợp tác của tế bào giữa tế bào của hệ miễn dịch. Các sản phẩm vùng I của chuột được gọi là kháng nguyên Ia. Tương đương với kháng nguyên DR, DP,

và DQ của người. Người ta nhận thấy rằng, cường độ của đáp ứng miễn dịch trên chuột được xác định một phần bởi các gen đáp ứng miễn dịch.

#### **4.2.4.2. Phân bố của kháng nguyên MHC**

Ở người, tất cả các tế bào có nhân đều nhất thiết phải mang các kháng nguyên của vùng A, B, C, nhưng còn kháng nguyên được mã hóa bởi vùng D thì chỉ phân bố hạn chế ở những tế bào tương đương với tế bào chuột có mang kháng nguyên I. Kháng nguyên lớp I chỉ có trên tế bào B, đại thực bào, tế bào mono và có lẽ cả tế bào biểu mô. Ngoài ra, một số kháng nguyên lớp I xuất hiện cả trên tế bào T úc ché và kháng nguyên lớp II thì có trên tế bào T được hoạt hóa (Bảng 4.1).

**Bảng 4.1. Phân bố của kháng nguyên MHC ở các mô**

Tiểu vùng MHC		Phân bố của kháng nguyên tại các mô
H-2	HLA	
K, D, L	A, B, C	Tất cả tế bào có nhân và tiểu cầu Hồng cầu (chuột)
I-A I-E	D	Lymphô B, Đại thực bào, Tế bào mônô, Tế bào thượng bì (?), Tế bào u sắc tố, Tế bào T hoạt hóa
I-J		Lymphô T úc ché

#### **4.2.4.3. Cấu trúc của kháng nguyên MHC**

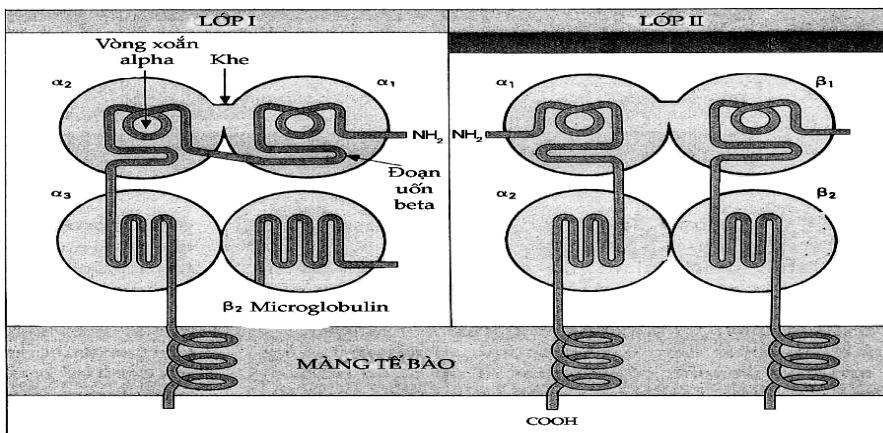
Những công trình gần đây nghiên cứu các kháng nguyên MHC riêng biệt đã giúp làm sáng tỏ cấu trúc của chúng. Với tư cách là phân tử tham gia vào tương tác tế bào, kháng nguyên MHC thường được tìm thấy trên màng tế bào. Chúng là những phân tử glycoprotein cắm vào màng tế bào, do đó để nghiên cứu được chúng ta thường phải tách rời chúng khỏi màng bằng hai cách:

- Hoặc là dùng các chất tẩy (detergent) để giải phóng chúng khỏi màng.
- Hoặc là dùng enzym papain để cắt phân MHC nằm thời ra khỏi bè dày của màng.

Khi phân tử này được cắt bằng enzym thì chúng có khác với kháng nguyên MHC nguyên vẹn bởi vì chúng đã mất phân cám sâu vào màng tế bào. Người ta làm tinh khiết kháng nguyên hòa tan bằng các kỹ thuật hóa sinh kinh điển như sắc ký ái tính, dùng lectin hoặc kháng huyết thanh. Người ta nhận thấy rằng tinh luyện kháng nguyên MHC bằng sắc ký ái tính trên cột kháng thể đơn cloned có nhiều ưu điểm hơn các kỹ thuật hóa sinh khác (Hình 4.5).

Mỗi kháng nguyên lớp I bao gồm một polypeptid được gắn đường có trọng lượng phân tử khoảng 45.000 liên kết không đồng hóa với một peptid không có đường (tức  $\beta_2$  -microglobulin, có trọng lượng phân tử khoảng 12.000). Dù  $\beta_2$  - microglobulin không tham gia vào bè mặt kháng nguyên của phân tử HLA, nhưng nó cần cho quá trình

thể hiện của lớp I. Nếu một cá thể nào đó thiếu bẩm sinh  $\beta_2$  - microglobulin thì quyết định kháng nguyên của lớp I không thể hiện được.



**Hình 4.5. Sơ đồ minh họa cấu trúc các phân tử MHC lớp I và II**  
*Sơ đồ cho thấy các phân tử MHC luôn có cấu trúc cắm sâu vào màng tế bào*

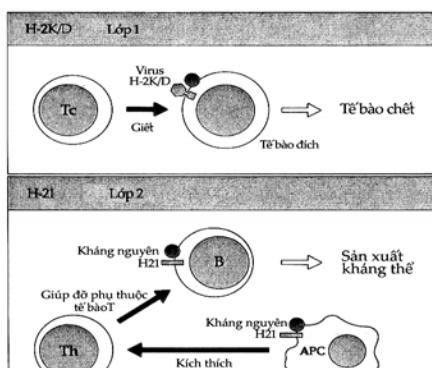
Cấu trúc của lớp II ít được biết rõ hơn lớp I, chúng gồm hai chuỗi polypeptid khác nhau  $\alpha$  và  $\beta$  gắn với nhau bởi lực nén không đồng hóa trị, cả hai chuỗi đều cắm vào màng tế bào. Chuỗi  $\alpha$  mang các kháng nguyên allotyp, và hai chuỗi đều có mang các đơn vị đường.

Người ta biết nhiều về cấu trúc của vùng H-2I của chuột hơn vùng tương đương với vùng này ở người là vùng HLA-D. Trên chuột, người ta đã phát hiện thêm những tiểu vùng của H-2I, đó là tiểu vùng I-A và I-E.

Khảo sát riêng từng vùng peptid và của kháng nguyên I-E ở chuột cho thấy rằng, đa số các biến đổi cấu trúc chỉ xảy ra ở chuỗi  $\beta$  (trường hợp kháng nguyên HLA-D cũng vậy).

#### 4.2.4.4. Chức năng của kháng nguyên MHC

Các kháng nguyên MHC rất cần thiết cho các quá trình nhận diện miễn dịch. Các kháng nguyên MHC khác nhau được nhận diện bởi những loại tế bào T khác nhau. Những tế bào T gây độc tham gia vào việc nhận diện và loại bỏ các tế bào nhiễm virus và mô ghép lạ có khả năng nhận diện các phân tử H-2K và H-2D (tương đương HLA-A và HLA-B ở người) trên các tế bào lạ, và khi hợp tác với tế bào T giúp đỡ thì sẽ gây phá hủy tế bào lạ (Hình 4.6)



#### Hình 4.6. Tóm tắt các chức năng của MHC ở chuột

Tế bào T gây độc nhận diện kháng nguyên lợ kết hợp với H-2K/D và tiêu diệt tế bào đích.

Tế bào T giúp đỡ nhận diện kháng nguyên kết hợp với H-2I trên tế bào trình diện kháng nguyên.

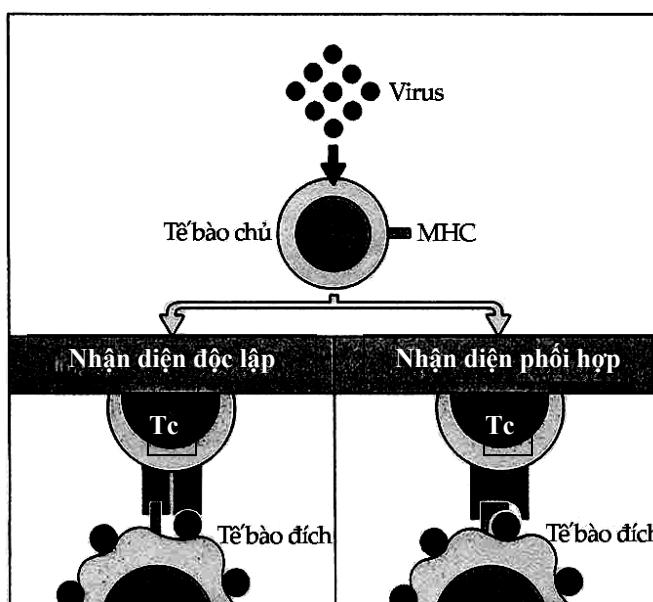
Tế bào Ts úc chế đặc hiệu hoạt động của đại thực bào, tế bào B và Th. Đây là các úc chế phụ thuộc H-2IJ

Đa số tế bào nhiễm virus thể hiện kháng nguyên virus trên bề mặt của chúng, và những kháng nguyên này được nhận diện bởi tế bào T gây độc. Đồng thời người ta cũng biết được rằng tế bào T gây độc chỉ nhận diện được kháng nguyên virus khi có phối hợp với việc nhận diện kháng nguyên K-2K và -D có mặt trên tế bào bị nhiễm. Bằng cách này tế bào T gây độc có thể giết chết tế bào nhiễm.

Như vậy, phân tử H-2 trên bề mặt tế bào nhiễm virus tác động như một dấu hiệu hướng dẫn đưa tế bào T gây độc đến tiếp cận bào đích, và giúp nó để phân biệt tế bào đích với các tế bào khác mang kháng nguyên virus.

Người ta vẫn chưa biết rõ ràng tế bào gây độc đã nhận diện cùng một lúc tính đặc hiệu virus và kháng nguyên MHC tế bào đích như thế nào. Có hai giả thuyết (được minh họa ở Hình 4.7):

- Tế bào gây độc đã nhận diện độc lập hai kháng nguyên này.
- Sự kết hợp của kháng nguyên virus và kháng nguyên MHC trên bề mặt tế bào tế bào đã làm biến đổi hình dạng cấu trúc của phân tử MHC, do đó mà nó nhận diện như một thành phần bản thân đã bị biến đổi.



#### **Hình 4.7. Hai giả thuyết về việc tế bào Tc nhận diện kháng nguyên virus và MHC trên bề mặt tế bào đích.**

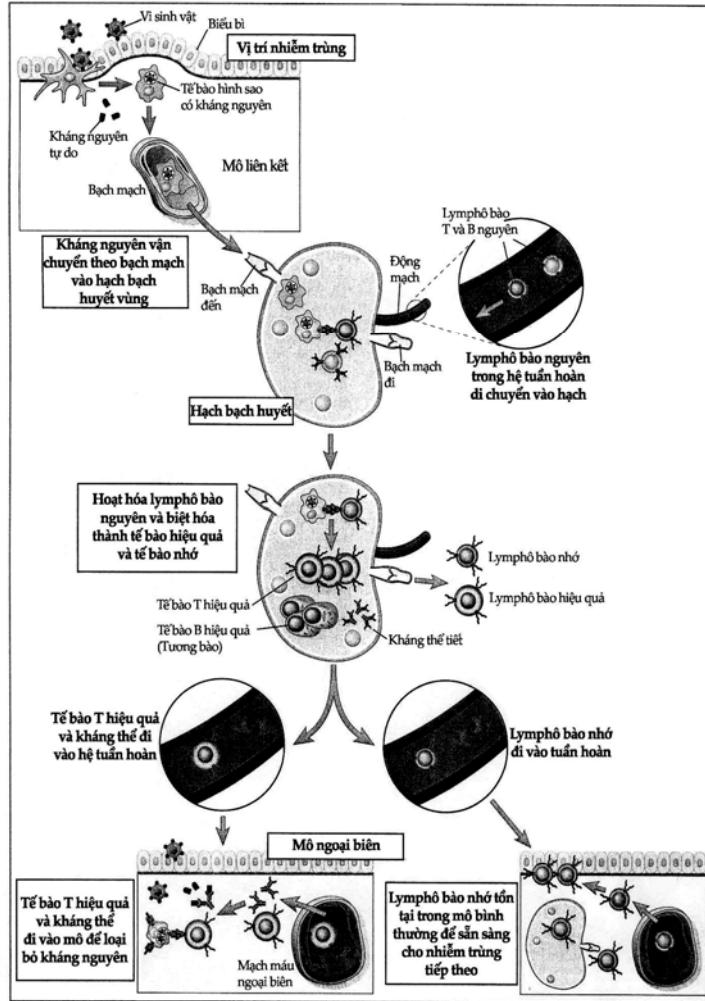
*Tế bào Tc có thể nhận diện độc lập các phân tử kháng nguyên virus và MHC (giả thuyết 1) hoặc nhận diện chung phức hợp tạo nên bởi kháng nguyên virus và MHC (giả thuyết 2)*

Nhiều chức năng của MHC khác sẽ được đề cập cụ thể hơn, chúng ta nghiên cứu các bộ phận của hệ thống miễn dịch vì MHC tham gia vào hết các quá trình nhận diện miễn dịch. Những hiểu biết gần đây cho thấy rằng, MHC và phân tử khác tham gia và nhận diện miễn dịch giống nhau ở một phần cấu trúc, và điều này có lẽ có liên quan về mặt tiến hóa với những phân tử nhận diện đầu tiên trong thời kỳ bào thai.

Có một điều chúng ta cần lưu ý là có rất nhiều thay đổi allotyp xảy ra cho các kháng nguyên MHC. Sự xuất hiện của những tính đặc hiệu mới của MHC có thể thấy ở những loài khác nhau và có liên quan với nhau. Nguyên nhân của sự thay đổi lớn này chưa được rõ. Vì tính chất rất đặc thù của từng cá thể sinh vật mà trong một quần thể không có yếu tố bệnh nguyên nào có thể gây biến đổi giống nhau cho toàn bộ các cá thể ở mức độ nhận diện kháng nguyên. Tuy vậy, chúng ta cần biết rằng trong một quần thể có thể có hiện tượng một cá thể mang một kháng nguyên MHC đặc biệt nào đó thì có tính dễ mắc một bệnh tương ứng hoặc không mắc một bệnh tương ứng so với những người khác. Đó là đặc điểm di truyền của MHC.

## Chương 5

# CÁC TẾ BÀO CHỦ YẾU CỦA HỆ THỐNG MIỄN DỊCH



**Hình 5.1. Tóm tắt đáp ứng miễn dịch in vivo**

Kháng nguyên được các tế bào có tua bắt giữ và tập trung vào hạch lymphô, ở đó chúng hoạt hóa các tế bào lymphô. Tế bào T hiệu quả và T nhớt được hình thành trong hạch rồi đi vào tuần hoàn để có thể đến các mô ngoại biên. Kháng thể được sản xuất trong cơ quan lymphô và đưa vào máu để có thể tiếp cận kháng nguyên ở bất cứ nơi nào. Tế bào nhớt cũng đi vào tuần hoàn và có thể dừng chân trong cơ quan lymphô hoặc các mô khác.

Đáp ứng miễn dịch thu được phát triển qua nhiều bước liên tục nhau mà trong mỗi bước cần đến tính chất đặc biệt khác nhau của tế bào và mô miễn dịch. Các giai đoạn chủ yếu của những đáp ứng này và vai trò của các tế bào và các mô khác nhau được trình bày ở Hình 5.1.

Tế bào tham gia vào đáp ứng miễn dịch thu được bao gồm các lymphô bào đặc hiệu kháng nguyên, tế bào trình diện kháng nguyên và các loại tế bào hiệu quả có chức năng loại bỏ kháng nguyên. Những tế bào này đã được giới thiệu ở Chương 1, ở đây chúng tôi mô tả hình thái học và đặc điểm chức năng của lymphô bào và tế bào trình diện kháng nguyên và giải thích những tế bào này được tổ chức thế nào trong các mô lymphô. Số lượng của một số tế bào được trình bày ở Bảng 5.1. Mặc dù những tế bào này được tìm thấy trong máu nhưng nơi chúng phản ứng với kháng nguyên là tại mô lymphô hoặc các mô khác. Điều này không gây biến đổi gì về số lượng của bạch cầu lưu động.

**Bảng 5.1. Số lượng bình thường của tế bào bạch cầu ở máu**

	Trị trung bình/1 microlit	Giới hạn bình thường
Tế bào bạch cầu	7.400	4.500 – 11.000
- Trung tính	4.400	1.800 – 7.700
- Ái toan	200	0 – 450
- Ái kiềm	40	0 – 200
- Lymphô	2.500	1.000 – 4.800
- Mônô	300	200 – 800

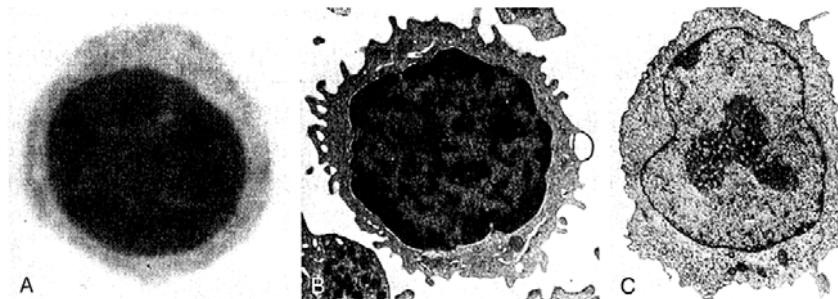
## 5.1. Tế bào lymphô

Tế bào lymphô là loại tế bào duy nhất trong cơ thể có khả năng nhận diện một cách đặc hiệu và phân biệt được các quyết định kháng nguyên. Chúng chịu trách nhiệm về hai đặc điểm của đáp ứng miễn dịch thu được, đó là tính đặc hiệu và tính nhớ miễn dịch. Có nhiều bằng chứng đã được đưa ra để chứng minh cho vai trò của lymphô bào với tư cách là tế bào trung gian của miễn dịch thu được.

### 5.1.1. Hình thái học

Các tế bào lymphô nguyên vẹn, tức là các lymphô bào chưa từng tiếp xúc với kháng nguyên trước đó được các nhà hình thái học gọi là tế bào lymphô nhỏ. Tế bào này có đường kính 8-10 $\mu\text{m}$ , có nhân lớn, với chất nhiễm sắc đậm đặc và một vành bào tương mỏng chứa một ít ti thể, ribosom và lysosom, nhưng không có các tiểu cơ quan chuyên môn hoá (Hình 5.2). Trước khi có kích thích kháng nguyên, tế bào lymphô nhỏ ở trạng thái nghỉ, hay còn gọi là trạng thái G<sub>0</sub> của chu kỳ tế bào. Khi có kích thích, lymphô bào nhỏ chuyển sang giai đoạn G<sub>1</sub>. Chúng trở nên lớn hơn (đường kính 10-12 $\mu\text{m}$ ), có nhiều bào tương hơn, có tiểu cơ quan và gia tăng lượng RNA bào

tương; lúc này nó được gọi là tế bào lymphô lớn, hay nguyên bào lymphô (Hình 5.2).



**Hình 5.2. Hình thái học lymphô bào**

- A. Hình ảnh kính hiển vi quang học của lymphô bào trên tiêu bản máu ngoại vi
- B. Hình ảnh kính hiển vi điện tử của tế bào lymphô nhỏ
- C. Hình ảnh kính hiển vi điện tử của tế bào lymphô lớn (nguyên bào lymphô)

### 5.1.2. Các loại tế bào lymphô

Tế bào lymphô bao gồm nhiều tiểu quần thể khác nhau khác biệt về chức năng, về sản phẩm protein nhưng không phân biệt được về hình thái (Bảng 5.2). Tính đa dạng của tế bào lymphô đã được giới thiệu ở Chương 1. Tế bào B là tế bào sản xuất kháng thể. Chúng có tên như vậy là vì ở loài chim chúng được trưởng thành trong một cơ quan gọi là Bursa Fabricius (túi Fabricius). Ở loài có vú, không có cơ quan tương đương với bursa và giai đoạn đầu của sự trưởng thành tế bào B xảy ra trong tuỷ xương (bone marrow). Như vậy gọi tên tế bào B là để chỉ rằng tế bào này xuất phát từ “bursa” hoặc “bone marrow”. Tế bào T là tế bào trung gian của miễn dịch tế bào, nó được đặt tên như vậy là vì các tế bào tiền thân của chúng sau khi được sinh ra trong tuỷ xương đã di cư đến và trưởng thành tại tuyến úc (thymus). Tế bào T có hai tiểu quần thể chính, đó là tế bào T giúp đỡ và tế bào T gây độc. Cả tế bào B và tế bào T đều có thụ thể kháng nguyên phân bố theo clôn, có nghĩa là những clôn của những tế bào này mang tính đặc hiệu kháng nguyên khác nhau, các tế bào trong mỗi clôn thì có thụ thể giống nhau nhưng khác với thụ thể trên tế bào của clôn khác. Gen mã hoá cho thụ thể kháng nguyên của tế bào B và tế bào T được hình thành bởi sự tái tổ hợp của các đoạn DNA trong suốt thời kỳ phát triển của các tế bào này. Sự tái tổ hợp thận (somatic) tạo ra hàng triệu gen thụ thể khác nhau và điều này đã dẫn đến hình thành một kho chứa rất đa dạng của tế bào lymphô. Tế bào giết tự nhiên là quần thể thứ ba của lymphô bào, có thụ thể khác với tế bào B và T và chức năng chủ yếu là trong miễn dịch bẩm sinh.

Protein màng tế bào lymphô có thể xem như là các dấu ấn kiểu hình (phenotypic marker) để phân biệt các quần thể lymphô với chức năng khác nhau (Bảng 5.2). Ví dụ, đa số tế bào T giúp đỡ đều mang một protein bề mặt gọi là CD4, và đa số các tế bào T gây độc đều mang phân tử bề mặt có tên là CD8. Người ta dùng kháng thể đặc hiệu cho các phân tử đó để phát hiện

chúng và phân biệt các quần thể lymphô. Nhiều protein bề mặt bạn đầu được phát hiện với tư cách là dấu ấn kiêu hình để phân biệt các tiêu quần thể nhưng về sau người ta lại thấy chúng có thể mang những chức năng khác. Người ta đã thống nhất với nhau dùng thuật ngữ CD để gọi tên các phân tử bề mặt này. CD là viết tắt của “Cluster of Differentiation” có nghĩa là nhóm biệt hoá; đây là một từ lịch sử dùng để chỉ một nhóm các kháng thể đơn cloned đặc hiệu cho những dấu ấn của quá trình biệt hoá lymphô bào. Hệ thống CD giúp chúng ta gọi tên một cách đồng bộ các phân tử bề mặt của tế bào lymphô, tế bào trình diện kháng nguyên, và nhiều loại tế bào khác trong hệ thống miễn dịch. Bảng danh mục hiện nay của dấu ấn CD được trình bày ở trang web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/prow/>.

**Bảng 5.2. Các quần thể lymphô bào**

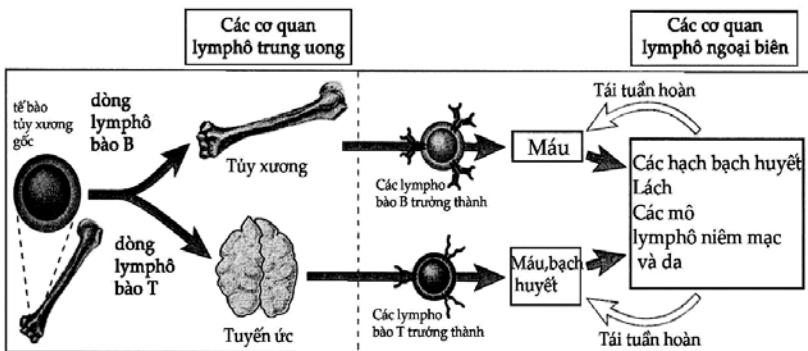
Loại TB	Chức năng	Thụ thể KNguyên	Dấu ấn	Phản trăng trong tổng số lymphô bào		
				Máu	Hạch	Lách
T giúp đỡ	Kích thích sự phát triển và biệt hoá tế bào B; Hoạt hoá đại thực bào bằng các cytokin	$\alpha\beta$ hetero-dimer	CD3+, CD4+, CD8-	50-60	50-60	50-60
T gây độc	Giết tế bào nhiễm virus, tế bào u; Thái ghép dị loài	$\alpha\beta$ hetero-dimer	CD3+, CD4-, CD8+	20-25	15-20	10-15
T tế bào B	Sản xuất kháng thể	Kháng thể (Ig) bề mặt	FcR, MHC II, CD19, CD21	10-15	20-25	40-45
T tế bào NK	Giết tế bào nhiễm virus, tế bào u; Gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể	Thụ thể tế bào giết giống Ig	FcR $\gamma$ (CD16)	~10	Hiếm	~10

### 5.1.3. Sự phát triển của tế bào lymphô

Cũng như tất cả tế bào máu khác, tế bào lymphô xuất thân từ các tế bào mầm ở tuỷ xương. Tế bào lymphô phải đi qua các bước trưởng thành phức tạp để cuối cùng có được một bộ thụ thể kháng nguyên trên bề mặt và hình thành những đặc điểm chức năng cũng như hình thái riêng cho mình (Hình 5.3). Tế bào B hoàn tất thời kỳ trưởng thành của mình trong tuỷ xương, còn tế bào T thì trưởng thành trong tuyến úc. Sau khi trưởng thành tế bào lymphô rời khỏi tuỷ xương và tuyến úc để vào hệ tuần hoàn và tập trung thành từng đám ở các cơ quan lymphô ngoại biên. Những tế bào trưởng thành này được gọi là tế bào lymphô nguyên vẹn (naive).

Quần thể tế bào lymphô nguyên vẹn được duy trì với số lượng ổn định nhờ sự cân bằng giữa các tế bào mới đến từ tuỷ xương và tế bào chết do không tiếp xúc kháng nguyên. Chức năng của tế bào lymphô nguyên vẹn là nhận diện kháng nguyên và tạo ra đáp ứng miễn dịch thu được. Tế bào nào

không tiếp xúc với kháng nguyên thì sẽ chết theo phương thức “chết lập trình” (apoptosis). Thời gian nửa đời sống của tế bào lymphô nguyên vẹn vào khoảng 3-6 tháng đối với loài chuột và 1 năm đối với loài người. Người ta cho rằng sự sống còn của tế bào lymphô nguyên vẹn được duy trì nhờ sự nhận diện yếu đối với kháng nguyên bản thân. Như vậy, những tế bào này đã nhận những tín hiệu đủ để duy trì sự sống của chúng nhưng không đủ để kích thích chúng biệt hoá thành tế bào hiệu quả. Bản chất của những tự kháng nguyên tham gia vào sự sống còn của tế bào lymphô vẫn còn chưa biết rõ. Người ta chỉ biết rằng thụ thể kháng nguyên trên tế bào lymphô nguyên vẹn không chỉ cần cho việc nhận diện kháng nguyên mà để biệt hoá thành tế bào hiệu quả mà còn cần cho sự tồn tại của tế bào trong trạng thái nguyên vẹn. Ngoài ra, một số protein do tế bào tiết ra gọi là cytokin cũng cần cho sự sống còn của tế bào lymphô nguyên vẹn.



**Hình 5.3. Sự trưởng thành của tế bào lymphô**

Sự trưởng thành của tế bào lymphô từ tế bào mầm tủy xương xảy ra trong các cơ quan lymphô trung ương và đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên lạ xảy ra trong các cơ quan lymphô ngoại biên

#### 5.1.4. Sự hoạt hoá tế bào lymphô

Trong đáp ứng miễn dịch thu được, tế bào lymphô nguyên vẹn được hoạt hoá bởi kháng nguyên hoặc những kích thích khác để biệt hoá thành tế bào hiệu quả hoặc tế bào nhớ. (Hình 5.4). Sự hoạt hoá tế bào lymphô trải qua một loạt các bước nối tiếp nhau.

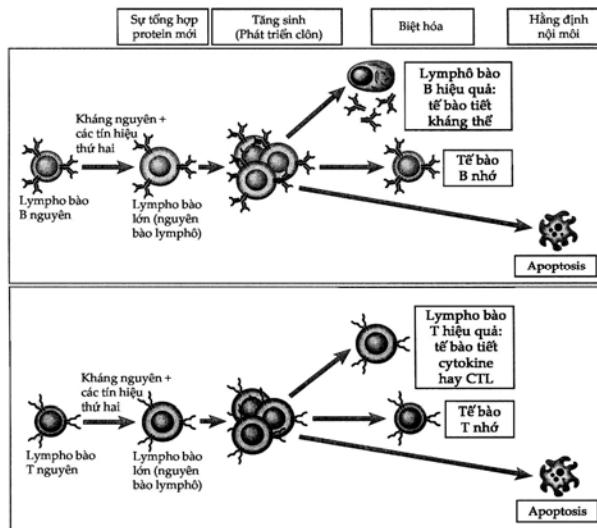
##### Sinh tổng hợp protein mới

Ngay sau khi được kích thích, tế bào lymphô bắt đầu sao chép các gen mà trước đây vốn yên lặng và tổng hợp một loạt các protein mới. Những protein này gồm: các cytokin (trong tế bào T) là chất kích thích sự phát triển và biệt hoá của chính tế bào lymphô và các tế bào hiệu quả khác; các thụ thể cytokin làm cho tế bào lymphô đáp ứng tốt hơn với cytokin; và nhiều protein khác tham gia vào việc sao chép gen và phân chia tế bào.

##### Tăng sinh tế bào

Khi đáp ứng với kháng nguyên và các yếu tố tăng trưởng, các tế bào lymphô đặc hiệu kháng nguyên sẽ chuyển sang thời kỳ phân bào và tạo nên sự tăng sinh mạnh mẽ đối với clôn tế bào đặc hiệu kháng nguyên, hiện tượng này được gọi là phát triển clôn (clonal expansion). Trong một số trường hợp nhiễm trùng virus cấp, số lượng tế bào T đặc hiệu virus có thể tăng lên 50.000 lần, từ số lượng cơ bản (chưa kích thích) là 1 phần triệu lymphô bào

đến 1/10 vào thời điểm nhiễm trùng đỉnh cao. Đây là một ví dụ điển hình về sự phát triển clôn trong đáp ứng miễn dịch chống vi sinh vật.

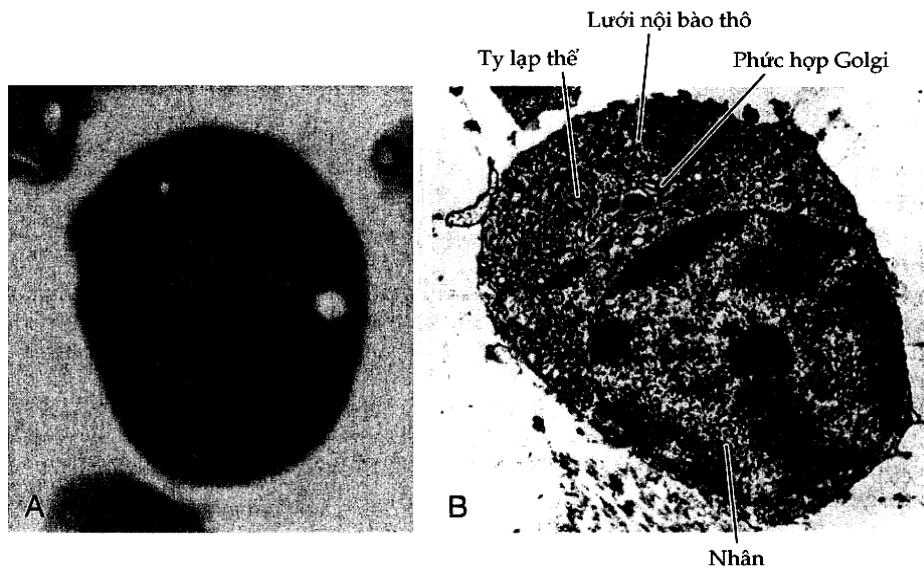


**Hình 5.4. Các giai đoạn hoạt hóa lymphô bào**

Tế bào lymphô B nguyên vẹn (hình trên) và tế bào lymphô T nguyên vẹn (hình dưới) đáp ứng với kháng nguyên và tín hiệu thứ hai bằng cách tăng sinh và biệt hoá thành tế bào hiệu quả và tế bào nhớ. Tình trạng cân bằng nội môi được duy trì khi những tế bào đặc hiệu kháng nguyên bị chết do hiện tượng “chết lập trình”.

#### Sự biệt hoá thành tế bào hiệu quả

Một số tế bào lymphô được kháng nguyên kích thích sẽ biệt hoá thành tế bào hiệu quả có chức năng loại bỏ kháng nguyên. Tế bào hiệu quả bao gồm tế bào T giúp đỡ, tế bào T gây độc, và tế bào B tiết kháng thể. Các tế bào T giúp đỡ sau khi biệt hoá sẽ mang trên bề mặt những phân tử protein dùng để tương tác với các đầu nối tương ứng (ligand) trên các tế bào khác (như đại thực bào, tế bào B), đồng thời chúng cũng tiết các cytokin để hoạt hoá các tế bào khác. Tế bào T gây độc sau khi biệt hoá sẽ mang những hạt chứa các protein có thể giết virus và tế bào ung thư. Lymphô bào B được biệt hoá thành những tế bào sản xuất và bài tiết kháng thể. Một số các tế bào tiết kháng thể này được nhận diện là tương bào (plasma cell). Chúng có nhân đặc biệt, bào tương lớn và chứa mạng lưới nội bào dày đặc, mang nhiều hạt; đây chính là nơi tổng hợp kháng thể, protein màng và protein tiết. Tế bào này cũng có phức hợp Golgi đặc biệt nằm quanh nhân là nơi các phân tử kháng thể được chuyển thành thể dạng cuối cùng trước khi được bài tiết ra ngoài (Hình 5.5). Người ta ước tính rằng, khoảng hơn một nửa số RNA thông tin (mRNA) trong tương bào chịu trách nhiệm mã hoá cho protein kháng thể. Tương bào phát triển trong cơ quan lymphô, nơi đáp ứng miễn dịch xảy ra và thường di chuyển đến tuy xương và ở đây một số tương bào sống rất lâu kể cả sau khi kháng nguyên đã được loại bỏ. Phần lớn tế bào hiệu quả sau khi biệt hoá có đời sống rất hạn chế và không tự đổi mới được.



### Hình 5.5. Hình thái của tương bào

A. Hình ảnh kính hiển vi quang học của tương bào trong mô

B. Hình ảnh kính hiển vi điện tử của tương bào

#### Sự biệt hoá thành tế bào nhớ

Một số tế bào lymphô B và T được biệt hoá thành tế bào nhớ có chức năng tạo ra đáp ứng miễn dịch nhanh và mạnh hơn khi tiếp xúc lại với kháng nguyên lần thứ hai trở đi. Tế bào nhớ có thể tồn tại một cách yên lặng trong nhiều năm sau khi kháng nguyên được loại bỏ. Người ta đã chứng minh rằng có một số tế bào nhớ không cần nhận diện kháng nguyên mà vẫn có thể tồn tại lâu dài *in vivo*.

Tế bào nhớ có mang trên bề mặt những protein giúp phân biệt chúng với tế bào nguyên vẹn và tế bào hiệu quả mới được hoạt hoá mặc dù cho đến nay người ta vẫn chưa rõ những protein bề mặt nào là dấu ấn của riêng tế bào nhớ (Bảng 5.3). Tế bào B nhớ thể hiện một số lớp (tức isotyp) Ig màng như IgG, IgE, hoặc IgA. Đây là kết quả của quá trình chuyển đổi (switch) isotyp vì tế bào B nguyên vẹn chỉ có IgM và IgD. So với tế bào T nguyên vẹn, tế bào T nhớ mang nhiều phân tử kết dính (adhesion molecule) hơn, ví dụ integrin, CD44 là những phân tử thúc đẩy sự di chuyển của tế bào nhớ đến nơi nhiễm trùng. Ở người, đa số tế bào T nguyên vẹn mang một dạng đồng phân 200 kD của phân tử bề mặt có tên CD45, phân tử này có chứa một đoạn protein được mã hoá bởi một exon có tên gọi là A. Dạng đồng phân này của CD45 có thể nhận diện được bằng kháng thể đặc hiệu đối với đoạn mã hoá A nên được gọi là CD45RA (R có nghĩa là hạn chế - restricted). Ngược lại, đa số các tế bào T nhớ và T hoạt hoá thì mang một dạng đồng phân 180 kD của CD45 trong đó exon A của RNA đã bị cắt đi, do

vậy dạng đồng phân này có tên là CD45RO. Tuy nhiên, dùng cách này để phân biệt tế bào T nguyên vẹn với tế bào T nhớ không được ổn lắm vì người ta đã thấy có sự chuyển đổi qua lại giữa các quần thể CD45RA+ và CD45RO+. Tế bào nhớ hình như rất đa dạng xét về nhiều khía cạnh. Một số có xu hướng di chuyển ra ngoại biên đến các hạch lymphô tạo nên một kho chứa tế bào lymphô đặc hiệu kháng nguyên có thể được hoạt hoá nhanh để tăng sinh và biệt hoá thành tế bào hiệu quả khi tiếp xúc trở lại với kháng nguyên. Các tế bào nhớ khác có xu hướng tồn tại trong niêm mạc hoặc lưu thông trong máu để có thể tập trung đến bất cứ vị trí nhiễm trùng nào trong cơ thể để nhanh chóng tạo ra tế bào hiệu quả giúp loại bỏ kháng nguyên.

**Bảng 5.3. Tính chất của tế bào lymphô nguyên vẹn, hiệu quả và nhớ**

	Lymphô bào nguyên vẹn	Lymphô bào hoạt hoá hoặc hiệu quả	Lymphô bào nhớ
Lymphô bào T			
Di cư	Đến các hạch ngoại biên	Đến mô viêm	Đến mô viêm, niêm mạc
Số tế bào đáp ứng với một kháng nguyên	Rất ít	Nhiều	Ít
Chức năng hiệu quả	Không	Tiết cytokin, tiêu tế bào	Không
Chu trình tế bào	Không có	Có	+/-
Thể hiện protein bề mặt :			
- Thu thể IL-2 ái lực cao	Ít	Nhiều	Ít
- Thu thể xuất xứ hạch ngoại biên (L-selectin, CD62L)	Nhiều	Ít	Ít hoặc thay đổi
- Phân tử kết dính : integrin, CD44	Ít	Nhiều	Nhiều
- Thu thể chemokin: CCR7	Nhiều	Ít	Thay đổi
- Dạng đồng phân chính của CD45 (chỉ ở người)	CD45RA	CD45RO	CD45RO, thay đổi
Hình thái	Nhỏ, ít bào tương	Lớn, nhiều bào tương	Nhỏ
Lymphô bào B			
Isotyp Ig màng	IgM và IgD	Thường gặp IgG, IgA, IgE	Thường gặp IgG, IgA, IgE
Ái lực của Ig sản xuất ra	Tương đối thấp	Tăng trong quá trình đáp ứng miễn dịch	Tương đối cao
Chức năng hiệu quả	Không có	Tiết kháng thể	Không có
Hình thái	Nhỏ, ít bào tương	Lớn, nhiều bào tương, tương bào	Nhỏ

Thụ thể chemokin: CXCR5	Nhiều	Ít	?
-------------------------	-------	----	---

Cho đến nay, vẫn còn nhiều câu hỏi chủ chốt xung quanh tế bào nhó chưa được giải đáp. Chúng ta không biết rằng những kích thích nào đã làm cho một số tế bào lymphô biệt hoá thành tế bào nhó. Chúng ta cũng chưa biết rằng làm thế nào mà tế bào nhó có thể sống còn *in vivo* mà không cần sự kích thích của kháng nguyên, trong khi đó cả tế bào nguyên vẹn lẫn hoạt hoá đều sẽ “chết lập trình” khi không có sự kích thích thường xuyên của kháng nguyên hoặc các yếu tố phát triển.

### 5.2. Tế bào trình diện kháng nguyên

Tế bào trình diện kháng nguyên là những tế bào được chuyên môn hoá để bắt giữ vi sinh vật và các kháng nguyên khác, trình diện chúng cho tế bào lymphô và cung cấp tín hiệu để kích thích, tăng sinh và biệt hoá tế bào lymphô. Theo kinh điển, thuật ngữ tế bào trình diện kháng nguyên dùng để chỉ một loại tế bào có chức năng trình diện kháng nguyên cho tế bào lymphô T. Thể dạng chính của tế bào trình diện kháng nguyên tham gia khởi động đáp ứng tế bào T là tế bào hình sao (dendritic cell). Đại thực bào trình diện kháng nguyên cho tế bào T trong đáp ứng miễn dịch tế bào, còn tế bào B thì làm chức năng trình diện kháng nguyên cho tế bào T giúp đỡ trong đáp ứng miễn dịch đích thê. Một loại tế bào được chuyên môn hoá có tên là tế bào hình sao vùng nang trình diện kháng nguyên cho tế bào B trong những giai đoạn đặc biệt của đáp ứng miễn dịch đích thê.

#### 5.2.1. Tế bào hình sao

Tế bào hình sao đóng vai trò quan trọng trong việc bắt giữ kháng nguyên và tạo ra đáp ứng tế bào T đối với kháng nguyên. Tế bào hình sao được tìm thấy dưới lớp biểu bì và trong đa số các cơ quan, ở đó chúng được đặt ở tư thế sẵn sàng để bắt giữ kháng nguyên và vận chuyển kháng nguyên đến các cơ quan lymphô ngoại biên. Đa số tế bào hình sao có nguồn gốc từ dòng tế bào mô nô và được gọi là tế bào hình sao tuỷ (myeloid dendritic cell).

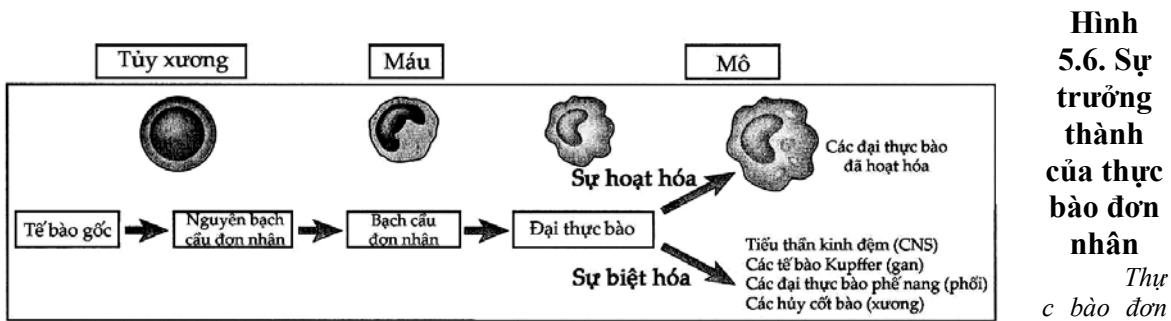
#### 5.2.2. Thực bào đơn nhân

Hệ thống thực bào đơn nhân bao gồm những tế bào có cùng chung nguồn gốc và có chức năng thực bào. Những tế bào thuộc hệ thống thực bào đơn nhân đều xuất phát từ tuỷ xương, lưu thông trong máu, sau đó trưởng thành và được biệt hoá tại nhiều mô khác nhau (Hình 5.6). Loại tế bào đầu tiên đi vào máu ngoại biên sau khi rời tuỷ xương được gọi là tế bào mô nô, đây là những tế bào chưa được biệt hoá hoàn toàn. Tế bào mô nô có đường kính 10-15 $\mu\text{m}$ , có nhân hình hạt đậu, bào tương dạng hạt mịn có chứa tiêu thê, nang thực bào và các sợi làm khung đỡ cho tế bào (Hình 5.7). Khi chúng được định vị tại mô, những tế bào này trưởng thành và trở nên đại thực bào.

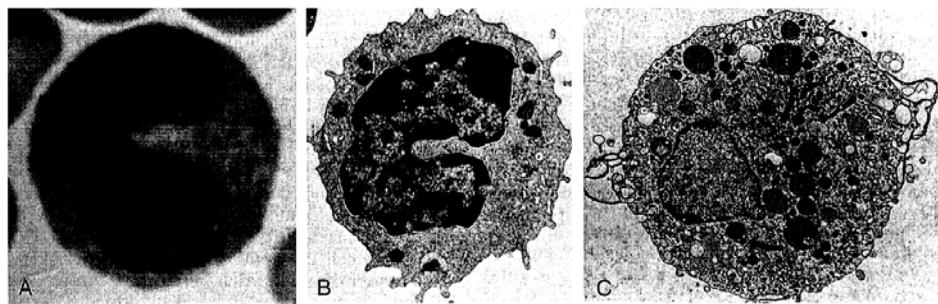
Đại thực bào có thể thay đổi hình dạng sau khi bị kích thích bởi các yếu tố bên ngoài như vi sinh vật chẳng hạn. Một số thì trở nên có nhiều bào tương và được gọi là tế bào dạng biểu mô (epithelioid cell) bởi vì chúng có hình dạng rất giống tế bào biểu mô ở da. Đại thực bào có thể hòa màng với nhau tạo thành tế bào khổng lồ nhiều nhân. Đại thực bào có thể tìm thấy trong tất cả mọi cơ quan và mô liên kết và được đặt tên khác nhau tuỳ theo vị trí của chúng. Ví dụ ở hệ thần kinh trung ương thì chúng được gọi là tế bào thần kinh đệm (microglial cell); khi nằm ở thành xoang mạch máu của gan thì được gọi là tế bào Kupffer, khi nằm ở phổi thì gọi là đại thực bào phế nang; và đại thực bào khổng lồ đa nhân ở xương thì gọi là huỷ cốt bào (osteoclast).

Thực bào đơn nhân hoạt động như tế bào trình diện kháng nguyên trong đáp ứng miễn dịch tế bào. Đại thực bào chứa vi sinh vật đã ăn vào sẽ trình diện kháng nguyên cho nhiều tế bào T hiệu quả khác nhau. Sau đó, tế bào T hiệu quả hoạt hoá đại thực bào để giết vi sinh vật. Quá trình này là cơ chế chủ yếu của miễn dịch tế bào. Đại thực bào đã ăn vi sinh vật cũng có vai trò trong việc hoạt hoá tế bào T nguyên vẹn để tạo ra đáp ứng sơ cấp đối với kháng nguyên vi sinh vật, mặc dù thật ra thì tế bào hình sao mới là tế bào khởi động miễn dịch sơ cấp hiệu quả hơn.

Thực bào đơn nhân cũng là tế bào hiệu quả quan trọng trong cả miễn dịch bẩm sinh lẫn miễn dịch thu được. Chức năng hiệu quả của chúng trong miễn dịch bẩm sinh là thực bào vi sinh vật và sản xuất cytokin để thu hút và hoạt hoá các tế bào viêm khác. Đại thực bào có rất nhiều vai trò trong giai đoạn hiệu quả của đáp ứng miễn dịch thu được. Như đã trình bày ở trên, trong miễn dịch tế bào, tế bào T được kháng nguyên kích thích sẽ hoạt hoá đại thực bào để tiêu diệt vi sinh vật đã bị thực bào. Trong miễn dịch dịch thể, kháng thể bao bọc hoặc opsonin hoá vi sinh vật và thúc đẩy sự thực bào thông qua thụ thể kháng thể trên bề mặt đại thực bào.



trình trong tuy xương, đi vào máu dưới tên gọi tế bào mô nô, và đến định vị tại các mô của cơ thể dưới tên gọi là đại thực bào. Chúng có thể biệt hoá thành nhiều dạng khác nhau trong những mô khác nhau.



### **Hình 5.7. Hình thái thực bào đơn nhân**

- A. Hình ảnh kính hiển vi quang học của tế bào mô nô trong tiêu bản máu ngoại biên.
- B. Hình ảnh kính hiển vi điện tử của tế bào mô nô trong máu ngoại biên.
- C. Hình ảnh kính hiển vi điện tử của một đại thực bào hoạt hoá cho thấy có nhiều nang thực bào và các cơ quan bào tương.

#### **5.2.3. Tế bào hình sao vùng nang**

Tế bào hình sao vùng nang (follicular dendritic cell) là những tế bào có màng có rất nhiều chỗ lồi ra, hiện diện trong các trung tâm mầm của nang lymphô (vì thế có tên gọi tế bào hình sao vùng nang) của hạch, lách và mô lymphô niêm mạc. Đa số tế bào hình sao vùng nang không xuất thân từ tuỷ xương và không liên quan gì đến tế bào hình sao trình diện kháng nguyên cho tế bào T. Tế bào hình sao vùng nang bắt giữ những kháng nguyên đã gắn với kháng thể hoặc sản phẩm bổ thể và trình bày những kháng nguyên này lên bề mặt để tế bào B nhận diện. Điều này giúp chọn lựa tế bào B hoạt hoá tương ứng vì thụ thể kháng nguyên trên tế bào B có ái lực rất cao với kháng nguyên trình bày trên bề mặt tế bào hình sao vùng nang.

## Chương 6

# BỎ THỂ

Chẳng bao lâu sau khi phát hiện ra kháng thể, người ta đã nhận thấy rằng, khả năng của kháng thể trong việc bắt hoạt vật lạ còn phụ thuộc vào một yếu tố phối hợp khác, đó là bỗ th체. Bỗ th체 bao gồm một nhóm protein mà phần lớn là các proteinase. Hệ thống enzym này hỗ trợ một cách không đặc hiệu của kháng thể trong việc opsonin hóa và ly giải các tế bào đích. Tuy nhiên, hiểu biết ban đầu này về sau đã được bổ sung với những kiến thức hiện đại về chức năng sinh học của bỗ th체. Hiện nay người ta thấy bỗ th체 thực hiện ba chức năng sau đây:

1. Hoạt hóa tế bào.
2. Ly giải tế bào.
3. Opsonin hóa: chuẩn bị tế bào đích điều kiện thích hợp cho việc thực bằng cách giúp đỡ tế bào thực hành bám dính tốt vào tế bào đích.

Các protein của hệ thống bỗ th체 tạo thành hai chuỗi enzym mà người ta gọi là con đường cổ điển và con đường không cổ điển để tạo nên hai cách phân cách hai phân tử C3 tức phân tử trung tâm của hệ thống bỗ th체. Giai đoạn cuối của hai con đường này giống nhau, đó là tạo ra phức hợp protein huyết thanh gắn được lên tế bào đích, gây tổn thương màng dẫn đến hủy hoại tế bào đích.

### 6.1. Con đường hoạt hóa cổ điển (classical pathway)

Quá trình enzym và tấn công màng dẫn đến giết chết tế bào. Đơn vị nhận diện bỗ th체 hoạt động của con đường này có thể chia làm ba giai đoạn: nhận dạng, hoạt hóa là phức hợp C1.

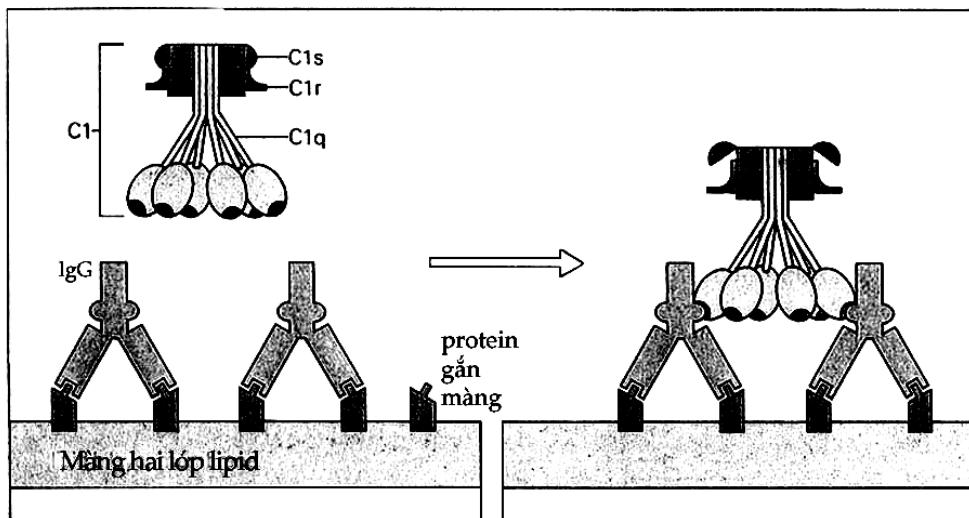
#### 6.1.1. Cô định C1 bởi immunoglobulin

Cô định C1 xảy ra khi tiểu đơn vị C1q gắn trực tiếp lên Ig. Hai tiểu đơn vị còn lại của C1 là Clr và Cls không liên kết với Ig mà tham gia vào quá trình hoạt hóa cổ điển về sau. Phân tử kháng th체 sau khi kết hợp với kháng nguyên tương ứng sẽ bị thay đổi cấu trúc không gian làm lộ các thụ thể đối với C1q. Tính chất kết hợp của bỗ th체 vào phức hợp kháng nguyên - kháng th체 là cơ sở của phản ứng cô định bỗ th체 mà chúng ta thường hay sử dụng trong các xét nghiệm miễn dịch học.

Không phải tất cả các Ig có khả năng kết hợp với bỗ th체. Ở người chỉ có IgG1, IgG3, và IgM là có khả năng này; ở chuột nhắt có IGg2 và IgM, và chuột lang có IgG2, .v.v. Cấu hình không gian của phức hợp kháng nguyên -

kháng thể cũng có ảnh hưởng đến khả năng cố định bổ thể. Nhưng cụ thể thì chưa được biết rõ.

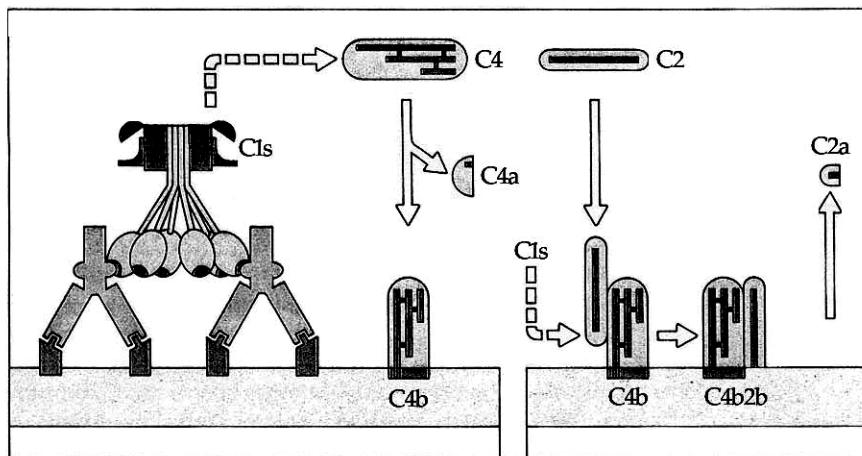
Một phân tử IgM pentamer kết hợp với kháng nguyên là có thể cố định bổ thể nhưng đối với IgG thì phải có phân tử IgG được gắn với kháng nguyên ở vị trí gần nhau mới có thể cố định được bổ thể (Hình 6.1). Để đạt được điều này trong thực nghiệm đối với hồng cầu cùu, người ta tính ra phải cần đến 600-800 phân tử IgG gắn lên hồng cầu. Do đó mà người ta thường dùng IgM hơn. Vị trí gắn của bổ thể vào Ig là lĩnh vực CH<sub>2</sub> của IgG và CH4 của IgM. Sau khi C1q đã kết hợp với kháng thể, sự hoạt hóa sẽ được truyền sang C1r và C1s. Cơ chế C1q hoạt hóa C1r vẫn còn chưa được biết. C1s sau khi được hoạt hóa C4 và C2 là hai thành phần tiếp theo của chuỗi phản ứng.



Hình 6.1. Cố định C1qrs

Một cặp phân tử IgG liên kết với các phân tử protein kháng nguyên (protein gắn màng). Mảnh C1 cố định các lĩnh vực CH<sub>2</sub> của IgG. Sự hoạt hóa C1r và C1s là do phân cắt nội bộ và do sự biến đổi của thành phần C1q tạo nên.

### 6.1.2. Cố định và hoạt hóa C4 và C2 bởi phức hợp C1qrs



**Hình 6.2. Sự hình thành C4b2b**

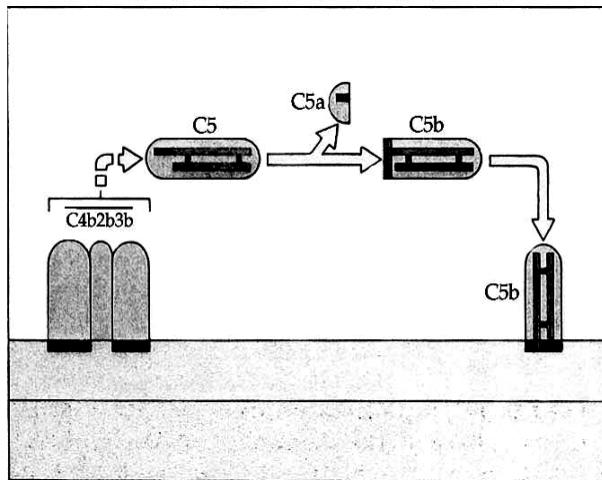
C1s cắt C4 tạo ra C4a và C4b. C4b gắn vào màng tế bào. C2 huyết thanh đến gắn vào C4b và bị C1s cắt để giải phóng C2a. C4b2b chính là enzym cắt C3 của con đường hoạt hóa cổ điển.

Phân tử C1s sau khi được hoạt hóa nó trở thành một enzym và cắt phân tử C4 thành hai mảnh: mảnh nhỏ là C4a và mảnh lớn C4b. Mảnh C4b có một vị trí hoạt động giúp nó gắn lên thụ thể dành cho nó trên bề mặt một số tế bào. Chúng ta cần lưu ý rằng mảnh C4b không nhất thiết chỉ nằm chung quanh nơi nó được hình thành mà nó thè vào máu tuần hoàn và được lưu động, tuy nhiên khi nó vào tuần hoàn thì trở nên bị bất hoạt. Phần C4b còn lại tại chăù (khoảng 10%) sẽ gắn lên tế bào.

C1s có tác dụng rất yếu lên C2 tự do, nhưng khi C2 tạo phức hợp với C4b thì tác dụng này mạnh hơn nhiều. Sự hấp thụ C2 lên C4b chỉ xảy ra trong điều kiện có mặt ion Mg<sup>++</sup>. C2 sẽ bị cắt làm hai mảnh, mảnh nhỏ C2a sẽ bị mất vào môi trường chung quanh còn mảnh lớn C2b thì vẫn còn bám trên C4b tạo thành phức hợp C4b2b có tính enzym không bền vững, có thời gian nửa đời sống ngắn (5 phút) vì mảnh C2b dễ bị hủy hoại hoặc tách rời khỏi C4b (Hình 6.2).

### 6.1.3. Tác động của C4b2b lên C3

Phức hợp C4b2b hoạt hóa phân tử C3 bằng cách cắt phân tử này thành hai mảnh C3a và C3b. Mảnh C3a có trọng lượng phân tử thấp, được giải phóng vào trong dịch cơ thể và có hoạt tính của một hóa chất trung gian của phản viêm. Mảnh lớn của C3b có trọng lượng phân tử khoảng 175.000 kD và có khả năng dính lên bề mặt tế bào. Tuy nhiên, chỉ có tỷ lệ nhỏ C3b dính được vào màng tế bào ở vị trí sát với phức hợp enzym C4b2b để tạo phức hợp C4b2b3b có diện tích dụng nằm trên mảnh C3b. Các phân tử C3b bám vào màng tế bào ở các vị trí xa C4b2b thì chỉ có vai trò giúp cho việc kết dính miễn dịch và làm dễ hiện tượng thực bào nhờ vào đầu kia gắn lên thụ thể dành cho C3 ở các thực bào (Hình 6.3).



**Hình 6.3. Cô định C5**

*C<sub>4</sub>b<sub>2</sub>b<sub>3</sub>b tách mảnh C<sub>5</sub>a từ chuỗi α của C<sub>5</sub> ra. Mảnh còn lại là C<sub>5</sub>b sau đó gắn vào màng tế bào.*

#### 6.1.4. Tác động của C3b lên C5

Phức hợp C4b2b3b mà điện tác dụng là C3b cắt phân tử C5 thành ra hai mảnh. Mảnh C5a là mảnh nhỏ cũng được giải phóng vào dịch cơ thể và có tác dụng như một chất trung gian hóa học của phản ứng viêm. Mảnh C5b sẽ được cô định lên màng tế bào và bắt đầu tạo phức hợp tấn công màng.

#### 6.2. Con đường hoạt hóa không cổ điển (alternative pathway)

Năm 1950, Pillemer nhận thấy hệ thống bổ thể có thể được hoạt hóa để làm ly giải tế bào mà không cần phải khởi đầu bằng phản ứng kháng nguyên - kháng thể, đó là con đường hoạt hóa không cổ điển. Con đường này được cho rất là quan trọng bởi vì:

1. Không nhất thiết phải có phản ứng kháng nguyên – kháng thể nên phản ứng có thể xảy ra tức thì, và cơ thể được bảo vệ theo cơ chế không đặc hiệu.
2. Có con đường khuyếch đại thông qua C3b nên cho phép tăng hiệu quả của hệ bổ thể cả trong đáp ứng đặc hiệu lẫn không đặc hiệu.

Các yếu tố tham gia trong con đường không cổ điển gồm:

- Yếu tố C3 trước đây gọi là yếu tố A, nhưng sau khi đó sự khảo sát cấu trúc và chức năng đã xác nhận đó chính là C3. Như vậy, C3 có vai trò rất quan trọng vì nó là nơi gặp gỡ của hai con đường hoạt hóa bổ thể.

Yếu tố B là một β - globulin. Yếu tố B khi cùng với C3b và sự hiện diện của ion Mg<sup>++</sup> có khả năng hoạt hóa một phần C3. Tuy nhiên, khả năng này tăng lên khi có yếu tố D để phức hợp C3bB thành C3bBb. Phức hợp C3bBb là một enzym tác dụng lên cơ chất là C3, vì vậy nó tạo ra vòng một khuyếch đại (amplifying loop) hay còn gọi là vòng phản

hồi dương. Ngoài ra, so sánh với con đường C3bBb sẽ được gắn thêm C3b để tạo phức hợp C3bBb3b có tác dụng cắt C5 để tạo phân tử C5b có hoạt tính enzym cần có các bước tiếp theo của chuỗi phản ứng bổ thể.

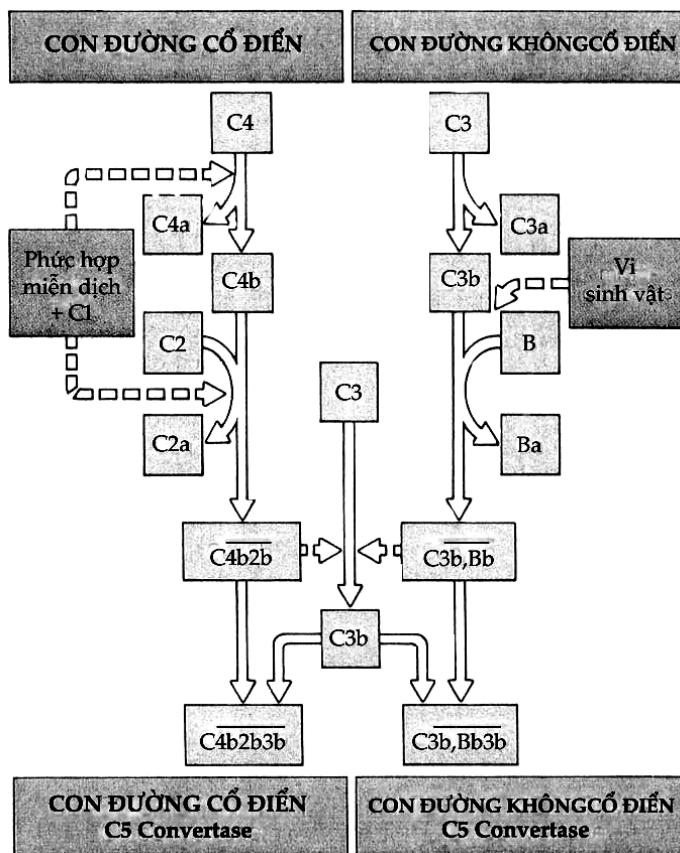
-Yếu tố D khi có sự hiện diện của C3b thì nó tác dụng như một enzym lên yếu tố B để cho ta phức hợp C3bBb và mảnh nhỏ Ba bị tách ra ngoài.

-Yếu tố P hay properdin không có cấu trúc của globulin miễn dịch. P được hấp thụ cho phức hợp C3bBb làm cho phức hợp này ổn định, và người ta còn gọi con đường không cổ điển là đường properdin.

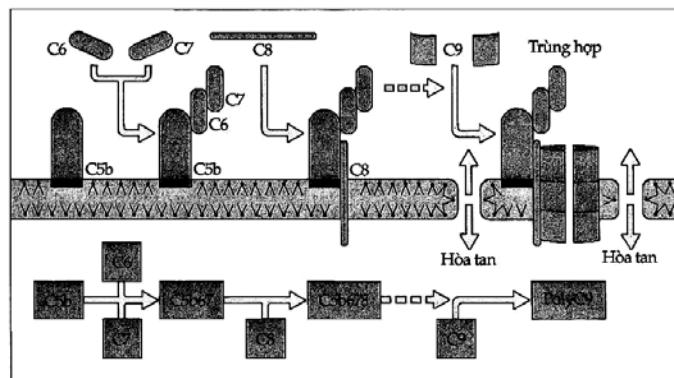
So sánh hai con đường hoạt hóa bổ thể được trình bày ở Hình 6.4.

### 6.3. Sự hình thành phức hợp tấn công màng C5-9

Sau khi C5b hình thành nó lập tức bám vào màng tế bào. Trên cơ sở đó các phân tử khác trong hệ bổ thể là C6, C7 và C8 sẽ đến gắn vào C5b để tạo thành phức hợp C5-9. Sau đó, phức hợp này tạo phản ứng trùng hợp (polymerize) các phân tử C9 để tạo một cấu trúc ống, đó là phức hợp tấn công màng cắm xuyên qua lớp màng tế bào (Hình 6.5). Phức hợp này có thể thấy dưới kính hiển vi điện tử.



Hình 6.4. Hoạt động giống nhau của con đường cổ điển và không cổ điển



**Hình 6.5. Sự hình thành phức hợp tấn công màng C5-9**

Sau khi C5b gắn màng, C6 và C7 đến gắn vào C5b để tạo C5b67. C5b67 tác động với C8 để tạo C5b678. Đơn vị này tạo phản ứng trùng hợp phân tử C9 âæø tạo một ống xuyên thủng qua màng tế bào. Ống này tồn tại cùng với C5b678 và người ta gọi đó là phức hợp tấn công màng

## Chương 7

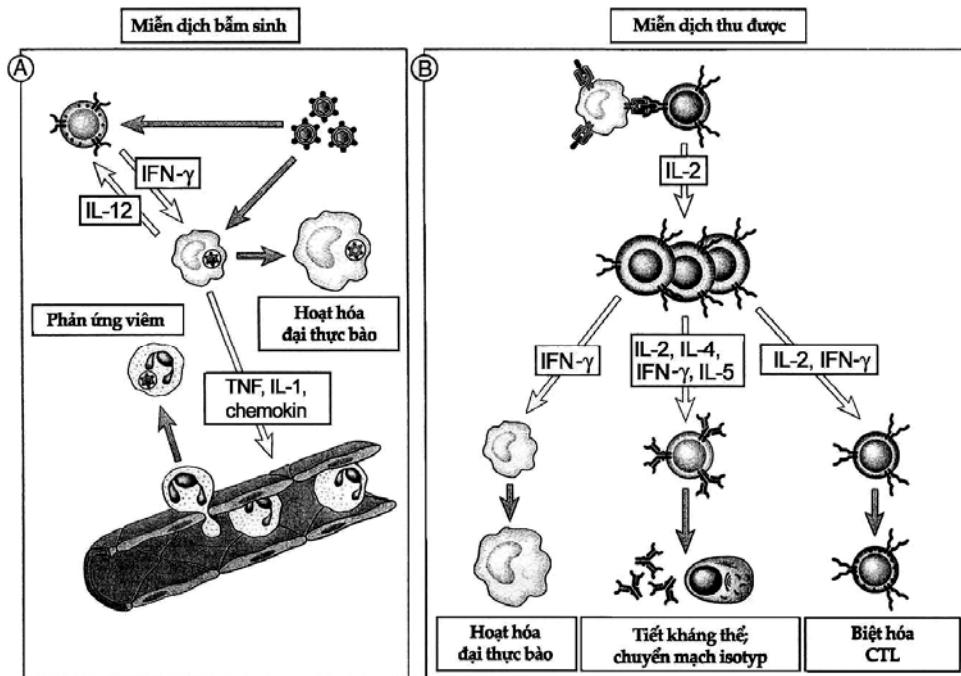
# CYTOKIN

### 7.1. Đại cương

#### 7.1.1. Đặc tính chung của các cytokin

Cytokin là các polypeptid được sản xuất khi có kích thích của vi sinh vật hay các kháng nguyên khác nhằm trung gian và điều hòa các phản ứng miễn dịch và viêm (Hình 7.1). Mặc dù cytokin có cấu trúc khác nhau nhưng chúng có nhiều tính chất chung.

- Cytokin được bài tiết với lượng nhỏ và tự hạn chế.
- Các phản ứng của cytokin thường đa hướng và trùng lặp (Hình 7.2).
- Cytokin này thường ảnh hưởng đến sinh tổng hợp và tác động của cytokin khác.



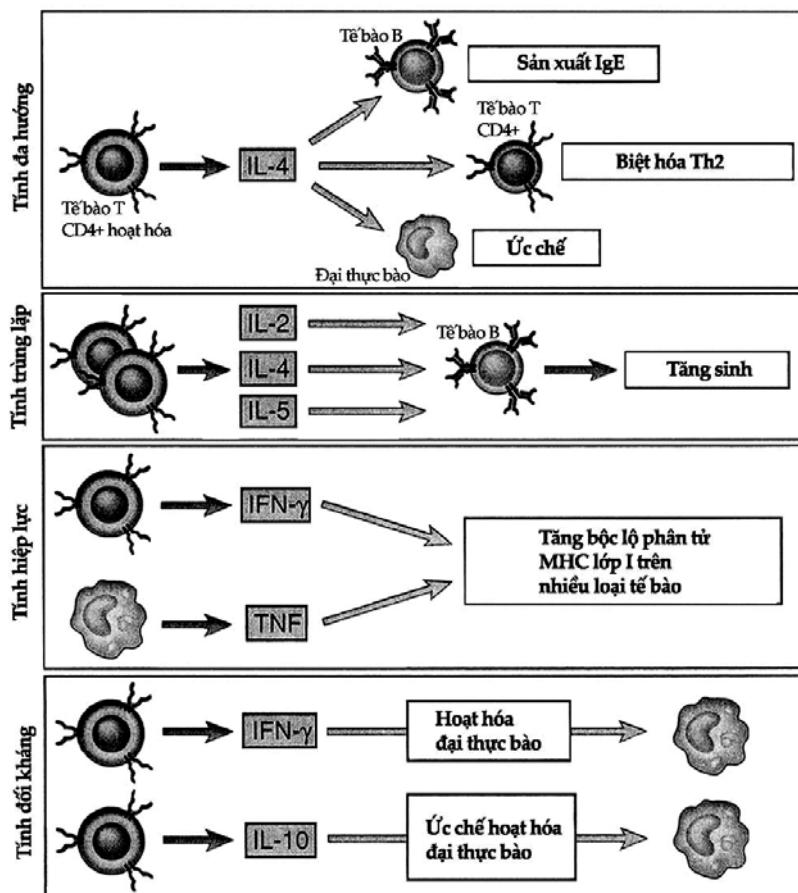
**Hình 7.1. Các chức năng của cytokin trong súc đề kháng của cơ thể chủ**

(A) Trong miễn dịch bẩm sinh, các cytokin được sản xuất bởi đại thực bào và tế bào NK và làm trung gian cho đáp ứng viêm chống lại vi sinh vật. (B) Trong miễn dịch thu được, cytokin kích thích sự tăng sinh và biệt hóa lymphô bào đã tiếp xúc kháng nguyên và hoạt hóa các tế bào hiệu quả đặc biệt, ví dụ như đại thực bào.

- Tác động của cytokin có thể mang tính cục bộ hoặc hệ thống.
- Cytokin bắt đầu tác động của mình nhờ gắn vào thụ thể đặc hiệu của mình trên màng tế bào đích.

- Những tín hiệu bên ngoài có thể điều hòa sự bộc lộ của thụ thể cytokin vì thế điều hòa luôn cả đáp ứng của cytokin.

- Tác động của đa số cytokin trên tế bào là tạo ra biến đổi biểu hiện gen, làm xuất hiện các chức năng mới và đôi khi gây tăng sinh tế bào đích.



### Hình 7.2. Các tính chất của cytokin

Đây là các ví dụ về các tính chất của cytokin: tính tác động đa hướng: một cytokin có thể cho tác dụng lên nhiều tế bào khác nhau, tính tác động trùng lặp: nhiều cytokin có thể có cùng tác dụng trên một loại tế bào, tính hiệp lực: hai hay nhiều cytokin tạo tác dụng mạnh hơn một loại, và tính đối kháng: một cytokin có thể ức chế tác động của một cytokin khác.

#### 7.1.2. Chức năng của cytokin

Cytokin có 3 chức năng chính:

1. Làm chất trung gian và điều hòa miễn dịch bẩm sinh: đây là các cytokin được sản xuất bởi thực bào đơn nhân. Việc sản xuất các cytokin này

được kích thích bởi các sản phẩm của vi khuẩn như lipopolysaccharid (LPS) hoặc của virus như RNA chuỗi kép và chúng hoạt động như là một bộ phận của hệ miễn dịch bẩm sinh. Cũng có khi các cytokin này được sản xuất do kích thích của tế bào T đặc hiệu kháng nguyên, lúc này chúng hoạt động với tư cách là một bộ phận của hệ miễn dịch thu được. Tác động của nhóm cytokin này là trên tế bào nội mô và các loại bạch cầu để tạo ra phản ứng viêm sớm. Tế bào NK cũng sản xuất một số cytokin.

2. Là chất trung gian và điều hòa miễn dịch thu được: đây là các cytokin được sản xuất bởi chủ yếu là tế bào lymphô T nhằm chống lại kháng nguyên lạ. Một số cytokin có tác dụng chủ yếu là điều hòa sự trưởng thành và biệt hóa của các quần thể lymphô bào khác nhau do đó chúng đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn hoạt hóa của đáp ứng phụ thuộc tế bào T. Một số cytokin khác có xuất xứ từ tế bào T lại quan trọng trong giai đoạn hiệu quả vì chúng có chức năng điều hòa các loại tế bào hiệu quả như thực bào, tế bào trung tính, ái toan, ...

3. Là chất kích thích tạo máu: các cytokin này do các tế bào đệm, bạch cầu và một vài tế bào khác của tủy xương sản xuất. Chúng có thể kích thích sự phát triển và biệt hóa của bạch cầu non.

Tóm lại, các cytokin của hệ miễn dịch bẩm sinh và thu được thường do nhiều loại tế bào khác nhau sản xuất và tác động lên nhiều loại tế bào đích khác nhau. Tuy nhiên, sự phân biệt này không có tính tuyệt đối vì một cytokin có thể được sản xuất cả trong đáp ứng bẩm sinh lẫn thu được, và các cytokin khác nhau có thể tạo ra một số tác dụng giống nhau.

### **7.1.3. Thụ thể và tín hiệu cytokin**

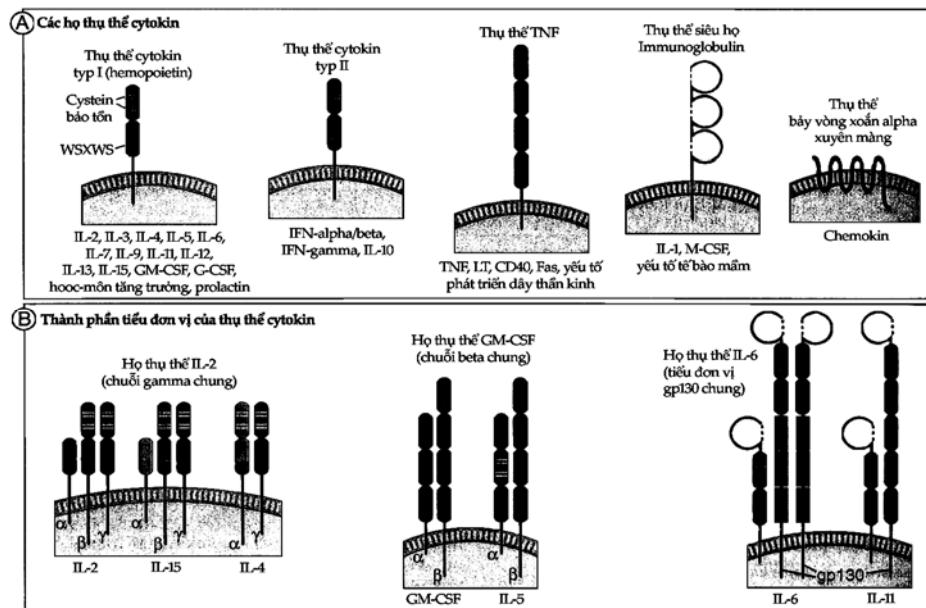
Tất cả các thụ thể cytokin đều có một hoặc nhiều protein xuyên màng và phần nằm bên ngoài tế bào là phần gắn với phân tử cytokin để tạo ra luồng tín hiệu truyền vào bên trong tế bào. Các thụ thể cytokin được phân loại dựa trên tính tương đồng về cấu trúc của các domain gắn kết cytokin bên ngoài tế bào. Có 5 họ thụ thể cytokin (Hình 7.3A).

1. Thụ thể cytokin typ I: còn được gọi là thụ thể tạo máu, chứa một hoặc nhiều bản sao của một domain có 2 cặp phân tử cố định cystein và một trình tự cận màng tryptophan-serin-X-trypophan-serin (WSXWS), trong đó X là một acid amin bất kỳ. Loại thụ thể này tiếp nhận các cytokin có cấu tạo cuộn thành 4 chuỗi xoắn α. Những thụ thể này có các chuỗi liên kết ligand đặc biệt và một hoặc nhiều chuỗi truyền tín hiệu có cấu trúc giống nhau khi tiếp nhận các cytokin khác nhau (Hình 7.3B).

2. Thụ thể cytokin typ II: loại này cũng giống typ I vì có 2 domain ngoại bào mang phân tử cố định cystein, nhưng typ II không có trình tự cận màng WSXWS. Thụ thể loại này có một chuỗi polypeptid liên kết ligand và một chuỗi truyền tín hiệu.

3. Một số thụ thể cytokin có các domain Ig ngoại bào và được xếp vào siêu họ Ig. Nhóm thụ thể này liên kết với những cytokin khác nhau và truyền tín hiệu theo những cơ chế khác nhau.

4. Thụ thể TNF thuộc về một họ thụ thể (trong đó có nhiều thụ thể không phải của cytokin) có mang các domain ngoại bào chứa nhiều phân tử cố định cystein. Khi liên kết với ligand, các thụ thể này hoạt hóa một số protein nội bào để tạo nên hiện tượng chết lập trình (apoptosis) hoặc kích thích biểu hiện gen, hoặc cả hai.



**Hình 7.3A và B. Cấu trúc của các thụ thể cytokin**

A. *Thụ thể của cytokin được xếp thành nhiều họ dựa trên cấu tạo cố định ngoại bào.*

B. *Các thụ thể cytokin được cấu tạo bởi các chuỗi liên kết ligand đặc hiệu cytokin (thường là chuỗi α) liên kết không đồng hóa trị với các tiểu đơn vị truyền tín hiệu là các cấu tạo có thể giống nhau.*

5. Thụ thể bảy vòng xoáy xuyên màng hay còn gọi là thụ thể hình rắn bởi vì các domain xuyên màng của chúng có hình dạng giống con rắn chạy qua chạy về hai bên màng. Trong hệ miễn dịch, thụ thể loại này làm trung gian cho các phản ứng nhanh và thoảng qua của một họ cytokin có tên là chemokin

## 7.2. Các cytokin trung gian và điều hòa miễn dịch bẩm sinh

### 7.2.1. TNF (*tumor necrosis factor*)

TNF là chất trung gian chính của phản ứng viêm cấp chống vi khuẩn gram âm và một số vi sinh vật khác. TNF đồng thời cũng là chất chịu trách nhiệm về nhiều biến chứng toàn thân của nhiễm trùng nặng. TNF lần đầu tiên được tìm thấy trong huyết thanh động vật xử lý với nội độc tố vi khuẩn (LPS) và có tác dụng gây ra sự hoại tử của các khối u trong cơ thể khi hiện diện với lượng lớn.

### **7.2.1.1. Nguồn gốc, thụ thể**

Nguồn sản xuất TNF chủ yếu là thực bào đơn nhân, tuy nhiên một số tế bào khác như lymphô T, NK, dường bào cũng có thể tiết ra chất này. Kích thích mạnh nhất đối với đại thực bào để dẫn đến sản xuất TNF là LPS. Ngoài ra, một lượng lớn cytokin này còn được sản xuất bởi các vi khuẩn gram âm. Các interferon  $\gamma$  do tế bào T và NK sản xuất cũng có tác dụng khuyếch đại sinh tổng hợp TNF của đại thực bào đã được LPS kích thích.

Có 2 loại thụ thể của TNF, loại có trọng lượng phân tử 55 kD có tên là THF-RI và loại có trọng lượng phân tử 75 kD có tên là TNF-RII. Các thụ thể này có mặt trên hầu hết các loại tế bào trong cơ thể.

### **7.2.1.2. Hoạt tính sinh học**

- Chức năng sinh lý chính của TNF là kích thích tập trung tế bào trung tính và tế bào mono đến nơi nhiễm trùng và hoạt hóa những tế bào này để tiêu diệt vi khuẩn (Hình 7.4).

TNF làm bộc lộ các phân tử kết dính trên tế bào nội mô làm dính lại tế bào bạch cầu, trung tính và mô tại đây. Hai phân tử kết dính quan trọng ở đây là selectin và ligand dành cho integrin bạch cầu.

TNF kích thích tế bào nội mô và đại thực bào tiết ra chemokin nhằm tăng cường ái lực của integrin bạch cầu đối với ligand của chúng và tạo nên sự tập trung bạch cầu. TNF còn kích thích thực bào đơn nhân tiết IL-1 là chất có tác dụng rất giống TNF.

Ngoài vai trò trong viêm, TNF còn khởi động cái chết lập trình đối với một số tế bào.

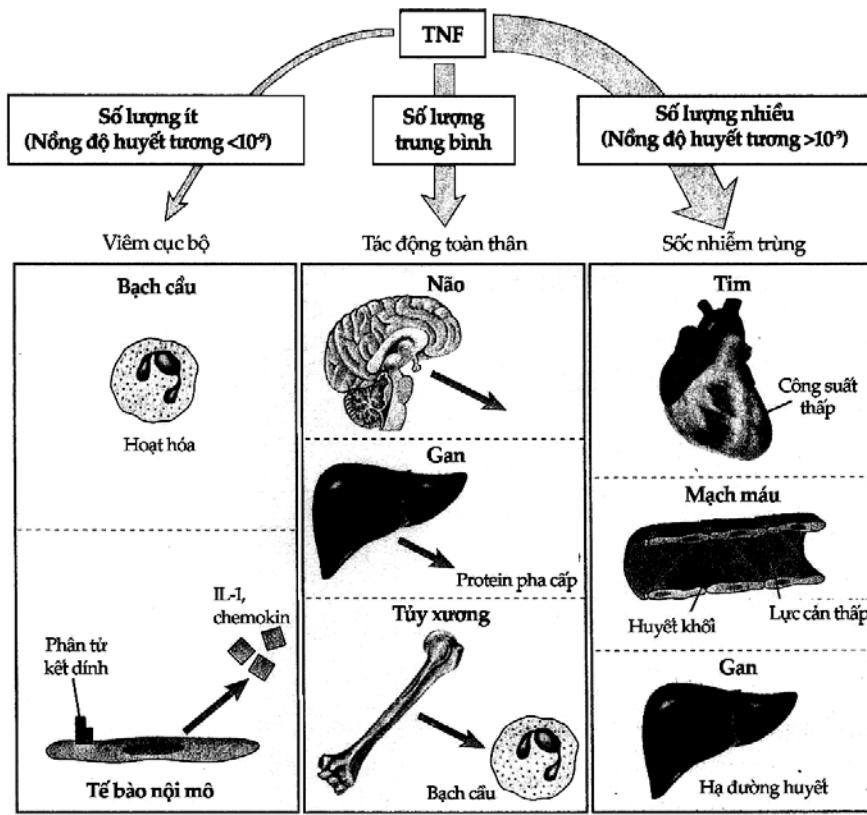
- Trong nhiễm trùng trầm trọng, TNF được sản xuất với lượng lớn và gây nên những triệu chứng lâm sàng toàn thân cùng với các tổn thương giải phẫu bệnh. Nếu sự kích thích sản xuất TNF đủ mạnh thì nó có thể gây ra sản xuất thừa TNF và lượng này sẽ tràn vào máu để đến gây ra các tác động ở xa vị trí nhiễm trùng như một hooc-môn vậy. Các tác động toàn thân của TNF bao gồm:

+ TNF tác động lên vùng dưới đồi để gây ra sốt, do đó người ta gọi nó là chất gây sốt nội sinh (để phân biệt với LPS là chất gây sốt ngoại sinh). Sốt xảy ra do TNF (và cả IL-1) được thực hiện qua trung gian của sinh tổng hợp prostaglandin. Do vậy, các chất kháng prostaglandin có thể giảm sốt do TNF và IL-1.

+ TNF tác động lên tế bào gan làm tăng tổng hợp protein huyết thanh. Những protein huyết tương do gan sản xuất dưới tác động của TNF, IL-1 và IL-6 tạo nên đáp ứng pha cấp của phản ứng viêm.

+ Sự sản xuất TNF kéo dài gây ra tiêu hao tế bào cơ và mỡ và cuối cùng dẫn đến suy kiệt.

+ Khi một lượng lớn TNF được sản xuất thì khả năng co cơ tim và cơ trơn thành mạch bị ức chế gây ra tụt huyết áp và đột khi cản sốc.



**Hình 7-4. Các hoạt tính sinh học của TNF**

Với nồng độ thấp, TNF tác động lên bạch cầu và nội mô để khởi động phản ứng viêm. Ở nồng độ trung bình, TNF làm trung gian các tác động toàn thân của phản ứng viêm. Và với nồng độ cao, TNF gây ra các bất thường bệnh lý của sốc nhiễm trùng.

+ TNF gây ra huyết khối nội mạch do tế bào nội mô mất tính chất chống đông bình thường. TNF kích thích tế bào nội mô bộc lộ yếu tố mờ là một chất hoạt hóa đông máu mạnh. Khả năng của chất này trong việc hoại tử u như tên gọi của nó là kết quả của huyết khối trong các mạch máu của u.

+ Lượng TNF lớn lưu thông trong máu còn có thể gây ra rối loạn chuyển hóa, cụ thể là hạ đường huyết do tăng tiêu thụ đường nhưng gan không bù lại được.

Có một biến chứng nặng của nhiễm trùng gram âm là sốc nhiễm trùng (còn gọi là sốc nội độc tố). Bệnh cảnh sốc bao gồm trụy tim mạch, đông máu nội mạch rải rác và rối loạn chuyển hóa. Hội chứng này chính là do TNF và một số cytokin khác như IL-12, INF-γ và IL-1 được sản xuất ra nhiều dưới tác động của LPS vi khuẩn. Đo nồng độ TNF huyết thanh có thể dự báo được bệnh cảnh sốc này. Các chất đối kháng TNF có thể ngăn ngừa tử vong trong mô hình thực nghiệm nhưng trên lâm sàng thì không, mà lý do có lẽ ngoài TNF các cytokin cũng có tác động như TNF và mạnh không kém.

### 7.2.2. Interleukin-1 (IL-1)

Chức năng chính của IL-1, cũng giống như TNF, là làm trung gian cho đáp ứng viêm của cơ thể chủ chống lại nhiễm trùng cũng như các kích thích viêm khác. IL-1 hoạt động cùng với TNF trong hệ miễn dịch bẩm sinh.

### **7.2.2.1. Nguồn gốc, thụ thể**

Nguồn sản xuất chủ yếu của IL-1, cũng giống như TNF, là thực bào đơn nhân hoạt hóa. Nhưng khác với TNF, IL-1 còn được sản xuất bởi một số tế bào khác như tế bào trung tính, tế bào biểu mô, tế bào nội mô.

Có hai dạng IL-1 gọi là IL-1 $\alpha$  và IL-1 $\beta$ , cả hai đều gắn vào một loại thụ thể tế bào và có hoạt tính sinh học như nhau. Cả hai đều được sản xuất dưới dạng một tiền chất 33 kD và một mảnh cắt 17 kD. Dạng hoạt động của IL-1 $\beta$  là mảnh cắt trong khi dạng hoạt động của IL-1 $\alpha$  là cả tiền chất lẫn mảnh cắt. Đa số IL-1 tìm thấy trong tuần hoàn là IL-1 $\beta$ .

Có hai thụ thể màng cho IL-1 được gọi là thụ thể typ I và thụ thể typ II. Cả hai đều thuộc siêu họ Ig. Thụ thể typ I có trên hầu hết tế bào còn thụ thể typ II được thấy chủ yếu trên tế bào B, tuy nhiên cũng có thể kích thích tạo ra trên một số tế bào khác.

### **7.2.2.2. Hoạt tính sinh học**

Hoạt tính sinh học của IL-1 cũng giống như của TNF và phụ thuộc vào số lượng được sản xuất.

Khi được tiết với nồng độ thấp, IL-1 tác động như một chất trung gian của phản ứng viêm tại chỗ. Nó tác động lên tế bào nội mô để tăng bộc lộ các phân tử bề mặt kết dính bạch cầu như ligand của integrin.

Khi được tiết với lượng lớn, IL-1 đi vào máu và có tác dụng như nội tiết tố. Tác dụng toàn thân của IL-1 giống với TNF là gây sốt, kích thích gan sản xuất các protein huyết tương pha cấp, và tạo ra sự suy kiệt.

Sự giống nhau về tác động của IL-1 và TNF rất đáng ngạc nhiên. Tuy vậy chúng cũng có những khác nhau như: IL-1 không trung gian quá trình chết lập trình (apoptosis) của tế bào ngay cả khi có nồng độ cao và bản thân nó không gây sốc nhiễm trùng.

Thực bào đơn nhân có sản xuất ra một chất ức chế tự nhiên đối với IL-1. Chất này có chung thụ thể với IL-1 hoạt động như một chất ức chế tương tranh với IL-1 do đó nó được gọi là chất đối kháng thụ thể IL-1 (IL-1 receptor antagonist, IL-1ra). IL-1ra có thể là một chất điều hòa nội sinh của IL-1.

### **7.2.3. Chemokin**

Chemokin là một họ gồm nhiều cytokin có khả năng kích thích bạch cầu di chuyển và điều hòa sự di chuyển của chúng từ máu đến các mô. Từ chemokin là viết tắt của chemotactic cytokin có nghĩa là cytokin hóa hướng động. Một số chemokin có thể được sản xuất bởi nhiều loại tế bào khác nhau

để đối phó với kích thích viêm và thu hút bạch cầu đến chỗ viêm. Một số chemokin khác được sản xuất bởi nhiều mô khác nhau ngay cả khi không có viêm và cũng thu hút bạch cầu (chủ yếu là lymphô) đến mô.

#### **7.2.3.1. Cấu tạo, nguồn gốc, thụ thể**

Tất cả các chemokin đều là những polypeptid có trọng lượng phân tử 8-12 kD và chứa 2 cầu di-sulfua bên trong. Người ta đã xác định được khoảng 50 chemokin và tương lai có thể phát hiện thêm. Chemokin được chia thành nhiều họ dựa trên số lượng phân tử cystein có đầu tận cùng N. Hai họ chủ yếu là họ chemokin CC có các phân tử cystein tận cùng nằm cạnh nhau và họ CXC có các phân tử cystein tận cùng nằm cách nhau bởi một acid amin. Khi có phản ứng viêm thì chemokin CXC tác động chủ yếu lên tế bào trung tính, còn CC thì tác động lên tế bào mono, lymphô và ái toan. Chemokin còn có họ C tức chỉ có một phân tử cystein hoặc họ CX3C tức có 2 phân tử Cystein cách nhau bởi 3 acid amin.

Về nguồn gốc, các chemokin liên quan đến phản ứng viêm được sản xuất bởi tế bào bạch cầu khi có các kích thích đến từ bên ngoài. Còn các chemokin điều hòa sự lưu thông tế bào qua các mô thì được sản xuất bởi những tế bào khác nhau trong các mô này.

Người ta đã xác định được 11 loại thụ thể dành cho chemokin CC và được đặt tên từ CCR1 đến CCR11, 6 thụ thể dành cho CXC được đặt tên từ CXC1 đến CXC6 và đây chưa phải là hết. Thụ thể của chemokin được thể hiện trên tế bào bạch cầu, đặc biệt trên tế bào T người ta thấy có rất nhiều thụ thể chemokin. Tất cả thụ thể chemokin có chung một cấu trúc đặc trưng là bao gồm những domain có cấu tạo 7 vòng xoắn α xuyên màng.

Có một số thụ thể chemokin như CCR5 và CXCR4 có tác động như những đồng thụ thể đối với HIV. Một số lymphô bào T hoạt hóa có thể tiết ra những chemokin liên kết với CCR5 và cạnh tranh cùng với virus qua đó phong bế nhiễm trùng HIV.

#### **7.2.3.2. Hoạt tính sinh học**

Chemokin được phát hiện là nhờ vào chức năng hóa hướng động của chúng nhưng thật ra chúng còn có nhiều chức năng quan trọng khác trong hệ miễn dịch cũng như các hệ thống khác.

- Chemokin tập trung các loại tế bào của cơ thể chủ đến vị trí nhiễm trùng. Chemokin hiện diện trên tế bào nội mô tác động lên các bạch cầu đi qua làm cho các integrin bạch cầu tăng ái lực kết gắn với ligand của chúng. Điều này rất quan trọng để giữ bạch cầu lại nội mô của mao mạch vùng tổn thương. Ngoài ra, chemokin còn kích thích sự di chuyển của bạch cầu đến nơi có tổn thương trên cơ sở độ chênh nồng độ của chemokin tại nơi tổn thương và các nơi khác. Các chemokin khác nhau kích thích các tế bào khác nhau nhờ thế mà kiểm soát được thành phần của các tế bào tại ổ viêm. Ví dụ,

chemokin IL-8 huy động chủ yếu tế bào trung tính, còn chemokin eotaxin tập trung tế bào ái toan.

- Chemokin điều hòa sự lưu thông của tế bào lymphô và các bạch cầu khác trong các mô lymphô ngoại biên. Đây là một phát hiện mới trong miễn dịch học. Các chemokin có khả năng thúc đẩy các tế bào hiệu quả đã được hoạt hóa và tế bào T nhớ di chuyển đến các mô không phải thuộc hệ lymphô bao gồm cả da và niêm mạc. Sự chọn lựa những tế bào khác nhau để đưa đến các mô khác nhau phụ thuộc vào số lượng và thụ thể trên tế bào của từng loại chemokin.

#### **7.2.4. Interferon (IFN) typ I**

Interferon typ I là những chất làm trung gian đáp ứng sớm của miễn dịch bẩm sinh chống lại các nhiễm trùng virus.

##### **7.2.4.1. Cấu tạo, nguồn gốc và thụ thể**

IFN typ I gồm có 2 nhóm protein có tên là IFN- $\alpha$  và IFN- $\beta$ . IFN- $\alpha$  là một họ gồm có 20 polypeptid có cấu trúc liên quan với nhau và mỗi polypeptid được mã hóa bởi một gen riêng. IFN- $\alpha$  được sản xuất chủ yếu bởi các thực bào đơn nhân và đôi khi còn được gọi là interferon bạch cầu. IFN- $\beta$  là một protein được sản xuất bởi nhiều loại tế bào như nguyên bào sợi và vì thế mà đôi khi nó còn được gọi là interferon nguyên bào sợi. Kích thích hiệu quả nhất đối với sự tổng hợp interferon là nhiễm trùng virus, nhất là các virus RNA chuỗi kép do virus tạo ra trong quá trình nhân lên của chúng trong tế bào chủ. Trong phòng thí nghiệm, việc sản xuất IFN typ I được kích thích bởi các RNA chuỗi kép nhân tạo có tín hiệu rất giống với nhiễm trùng virus. Tế bào T được kháng nguyên hoạt hóa cũng kích thích thực bào đơn nhân tổng hợp IFN typ I.

Mặc dù IFN- $\alpha$  và IFN- $\beta$  khác nhau về cấu tạo nhưng chúng lại gắn vào cùng một thụ thể và tạo ra đáp ứng sinh học giống nhau.

##### **7.2.4.2. Hoạt tính sinh học**

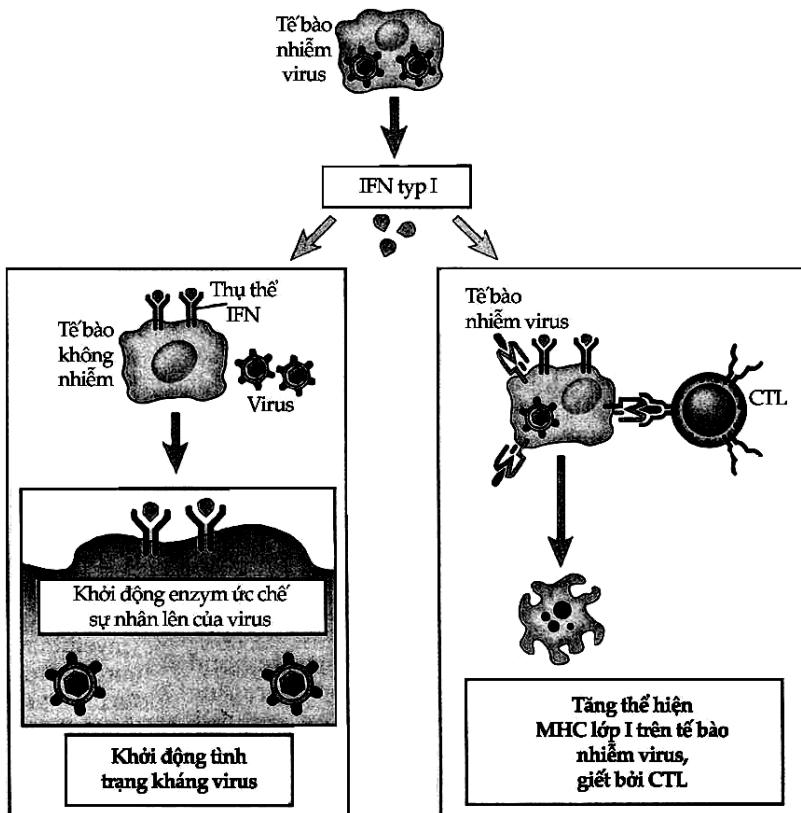
Hoạt tính của IFN typ I là bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng virus và thúc đẩy đáp ứng miễn dịch tế bào chống lại các vi sinh vật nội bào. (Hình 7.5).

- IFN typ I ức chế sự nhân lên của virus. IFN kích thích tế bào sản xuất ra nhiều loại enzym như 2'5'synthetase oligoadenylate có tác dụng ngăn cản sao chép của virus DNA hoặc RNA và ức chế sự nhân lên của chúng. Tác dụng chống virus của IFN typ I vừa mang tính tự thân (autocrine) tức là ức chế được sự nhân lên của virus trong bản thân mình vừa có tác động kế cận (paracrine) nghĩa là có tác dụng bảo vệ các tế bào chưa nhiễm bên cạnh.

- IFN typ I có tác dụng gia tăng sự bộc lộ của phân tử MHC lớp I. Tế bào T CD8+ có khả năng nhận diện kháng nguyên lạ liên kết với MHC lớp I,

và IFN typ I thúc đẩy sự nhận diện đối với phức hợp gồm lớp I và kháng nguyên virus trên tế bào nhiễm, qua đó tế bào gây độc dễ dàng nhận ra tế bào chứa virus và tiêu diệt chúng.

- IFN typ I kích thích sự phát triển của tế bào Th1 ở người. Hiệu ứng này có được là nhờ IFN typ I đã thúc đẩy sự bộc lộ các thụ thể chức năng của tế bào T đối với cytokin khởi động Th1 là IL-12. IFN typ I còn có khả năng gia tăng hoạt tính ly giải tế bào của tế bào NK.



**Hình 7.5. Hoạt tính sinh học của interferon typ I**

IFN typ I (IFN- $\alpha$  và IFN- $\beta$ ) được sản xuất bởi các tế bào nhiễm virus và đại thực bào. IFN typ I ức chế nhiễm trùng virus và thúc đẩy hoạt tính CTL chống lại tế bào đã nhiễm virus.

- Trong phòng thí nghiệm, IFN typ I ức chế sự tăng sinh của nhiều loại tế bào, kể cả lymphô. Cơ chế ức chế tăng sinh này của IFN typ I vẫn chưa được rõ.

Tóm lại, chức năng chủ yếu của IFN typ I là ức chế và loại bỏ nhiễm trùng virus. Trong lâm sàng người ta đã dùng IFN- $\alpha$  như một thuốc chống virus để điều trị một số bệnh viêm gan. Còn IFN- $\beta$  thì được dùng để điều trị đa xơ hóa (multiple sclerosis), nhưng cơ chế tác động thì chưa được rõ lắm.

Ngoài ra, trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh còn có một số cytokin khác tham gia như IL-10, IL-6, IL-5, IL-15, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-

22, IL-23, IL-24 nhưng cơ chế tác động của chúng chưa hoàn toàn được sáng tỏ nên trong phạm vi quyển sách này chúng tôi chưa có điều kiện để trình bày.

### **7.3. Các cytokin trung gian và điều hòa miễn dịch thu được**

Đây là những cytokin làm trung gian cho sự tăng sinh và biệt hóa của lymphô bào sau khi nhận diện kháng nguyên trong giai đoạn hoạt hóa; đồng thời chúng cũng trung gian cho sự hoạt hóa của những tế bào hiệu quả được chuyên môn hóa trong giai đoạn hiệu quả của đáp ứng miễn dịch thu được. Việc sản xuất cytokin là một trong những đáp ứng chính của tế bào lymphô T đối với kháng nguyên. Nhiều loại vi sinh vật và kháng nguyên khi tiếp xúc với cơ thể thì khởi động tế bào T giúp đỡ CD4+ để chuyển chúng thành các tiểu quần thể tế bào hiệu quả khác nhau đó là Th1 và Th2. Các tiểu quần thể này sản xuất các loại cytokin khác nhau và thực hiện những chức năng khác nhau. Trong phần này chúng tôi chỉ đề cập đến 2 cytokin chủ yếu là IL-2 và interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ).

#### **7.3.1. IL-2**

IL-2 là một yếu tố phát triển đối với lymphô T và chịu trách nhiệm phát triển clôn tế bào T sau khi nhận diện kháng nguyên.. Vì lý do này, IL-2 lúc đầu có tên là yếu tố phát triển tế bào T. IL-2 được sản xuất ra chủ yếu tác động lên chính bản thân tế bào đó.

##### **7.3.1.1. Nguồn gốc, cấu trúc, thụ thể**

IL-2 được sản xuất phần lớn bởi tế bào T CD4+ và một ít bởi tế bào T CD8+. Sự hoạt hóa tế bào T bởi kháng nguyên và các đồng kích thích sẽ tạo ra sự sao chép gen IL-2 cũng như tổng hợp và tiết cytokin này. IL-2 được sản xuất trong thời gian ngắn với số lượng ít sau 6-8 giờ được hoạt hóa.

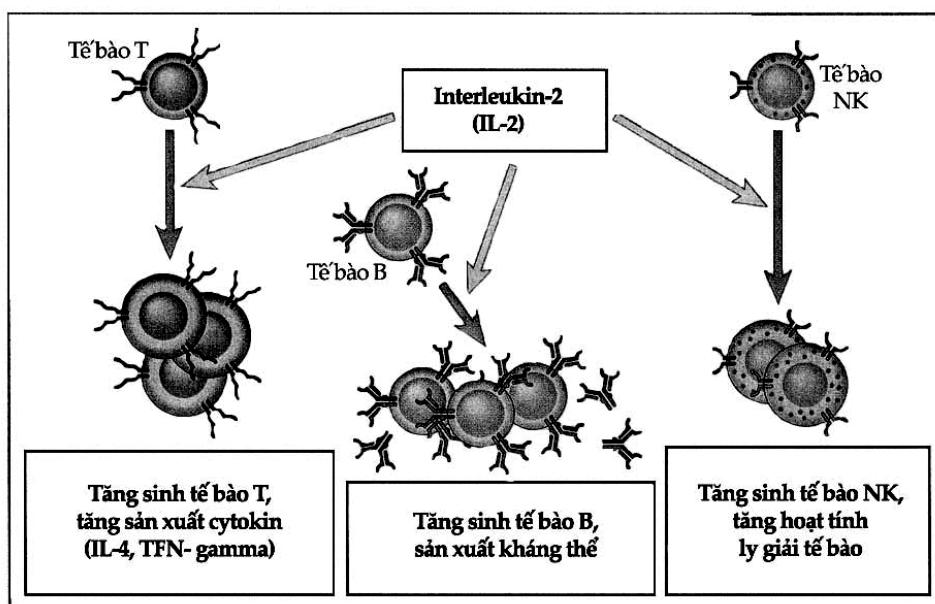
IL-2 được tiết ra là một glycoprotein có trọng lượng 14-17 kD, cuộn thành một cấu trúc có 4 vòng xoắn  $\alpha$ .

Sự bộc lộ thụ thể chức năng của IL-2 được thúc đẩy bởi kích thích kháng nguyên, do đó tế bào T nào nhận diện kháng nguyên thì sẽ tăng sinh ưu tiên khi đáp ứng với IL-2 được sản xuất trong đáp ứng miễn dịch thu được. Thụ thể IL-2 (IL-2R) cấu tạo bởi 3 protein không đồng hóa trị có tên là  $\alpha$ ,  $\beta$ , và  $\gamma$ . Các chuỗi  $\alpha$  và  $\beta$  tham gia vào liên kết với cytokin; các chuỗi  $\beta$  và  $\gamma$  thì tham gia vào dẫn truyền tín hiệu; còn bản thân IL-2 gắn với chuỗi  $\alpha$  đơn thuần có ái lực rất thấp và không dẫn đến hiệu quả sinh học nào rõ ràng.

##### **7.3.1.2. Hoạt tính sinh học**

Mặc dù lúc đầu người ta phát hiện ra IL-2 như là một yếu tố phát triển tế bào T, nhưng thật ra IL-2 có nhiều chức năng trong đáp ứng miễn dịch thu được (Hình 7.6).

- IL-2 do tế bào T tiết ra khi nhận diện kháng nguyên chịu trách nhiệm về việc tăng sinh tế bào đặc hiệu kháng nguyên. Khi tiếp xúc với IL-2, tế bào T cho thấy có tăng vọt nồng độ các cyclin dẫn đến hoạt hóa nhiều loại kinase. Các kinase này phosphoryl hóa và hoạt hóa nhiều protein của tế bào để các protein này kích thích tế bào chuyển từ dạng G1 sang dạng S của chu kỳ phân bào. Ngoài ra, IL-2 còn làm giảm p27 là chất ức chế đối với hoạt động của các phức hợp cyclin-kinase do đó thúc đẩy quá trình tổng hợp cyclin. IL-2 làm tăng thời gian sống của tế bào bằng cách khởi động protein Bcl-2 là chất chống kiếu chết tế bào tự nhiên (apoptosis). Tác dụng của IL-2 chủ yếu là lên chính tế bào tiết ra nó, nhưng cũng có phần nào tác động vào các tế bào bên cạnh.



**Hình 7.6. Hoạt tính sinh học của IL-2**

IL-2 kích thích sự tăng sinh và biệt hóa của lymphô bào T và B và tế bào NK. IL-2 cũng có chức năng ức chế đáp ứng miễn dịch (ví dụ chống lại tự kháng nguyên) bằng cách tạo ra hiện tượng chết lập trình của tế bào T qua trung gian của Fas và kích thích hoạt tính của tế bào T điều hòa.

- IL-2 tăng cường sự tăng sinh và biệt hóa tế bào. Nó kích thích sự phát triển của tế bào NK và tạo ra cái gọi là giết tế bào do lymphô bào hoạt hóa (Lymphokine-activated killer, LAK). IL-2 tác động lên tế bào B trên cả hai khía cạnh: kích thích phát triển và tăng tổng hợp kháng thể.

- IL-2 tạo ra cái chết lập trình của tế bào T được kháng nguyên hoạt hóa. Sự kích thích lặp đi lặp lại của tế bào T CD4+ với sự hiện diện của IL-2 làm cho các tế bào này nhạy cảm với cái chết lập trình qua con đường Fas. Điều thú vị là một cytokin có thể vừa kích thích tế bào T sống và tăng sinh nhưng đồng thời cũng gây ra cái chết cho tế bào. Hình như nếu một đáp ứng

miễn dịch có xu hướng tồn tại lâu dài và tế bào T tiếp xúc với lượng IL-2 ngày càng tăng thì có khả năng chết theo kiểu lập trình và dẫn đến chấm dứt đáp ứng này. IL-2 còn có thể kích thích phát triển tế bào T điều hòa để làm dừng đáp ứng.

### **7.3.2. Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )**

IFN- $\gamma$  là cytokin chính hoạt hóa đại thực bào và đóng vai trò rất quan trọng trong miễn dịch bẩm sinh cũng như miễn dịch thu được. IFN- $\gamma$  còn được gọi là IFN miễn dịch hay IFN typ II. Nó cũng có phần nào chức năng chống virus nhưng chủ yếu là một cytokin hiệu quả của đáp ứng miễn dịch.

#### **7.3.2.1. Cấu trúc, nguồn gốc, thụ thể**

IFN- $\gamma$  là một protein dimer do tế bào NK, tế bào Th1 CD4+ và CD8+ sản xuất. Nó là cytokin đặc trưng của Th1. Tế bào NK sản xuất IFN- $\gamma$  khi có kích thích của một thành phần vi sinh vật nào đó hoặc IL-2, trong trường hợp này IFN- $\gamma$  tác động như một chất trung gian của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Trong đáp ứng miễn dịch thu được, tế bào T sản xuất IFN- $\gamma$  trong khi nhận diện kháng nguyên và điều này được thúc đẩy bởi IL-2 và IL-18.

Thụ thể của IFN- $\gamma$  bao gồm hai chuỗi polypeptid thuộc họ thụ thể cytokin typ II. Trong hai chuỗi này thì một chuỗi có chức năng gắn với cytokin và chuỗi kia thì truyền tín hiệu.

#### **7.3.2.2. Hoạt tính sinh học**

Chức năng của IFN -  $\gamma$  rất quan trọng trong miễn dịch tế bào chống lại vi khuẩn nội bào (Hình 7.7).

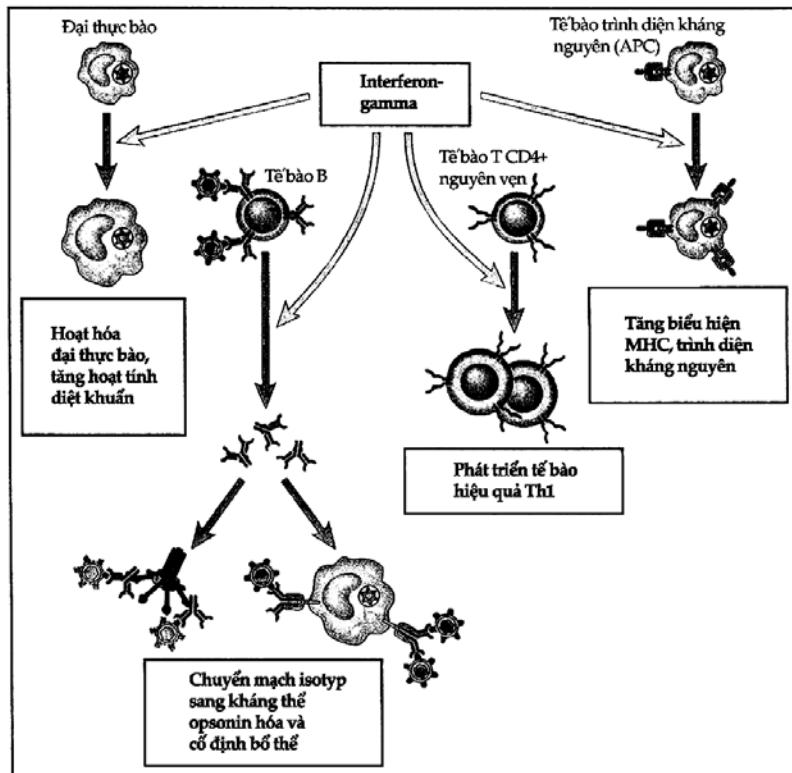
- IFN- $\gamma$  là cytokin hoạt hóa đại thực bào, nó giúp tế bào T và NK hoạt hóa đại thực bào để giết các vi sinh vật đã được thực bào. IFN- $\gamma$  thực hiện điều này nhờ kích thích sự tổng hợp các chất trung gian oxy phản ứng và oxid nitric.

- IFN- $\gamma$  kích thích sự bộc lộ của MHC lớp I và lớp II và các chất đồng kích thích trên tế bào trình diện kháng nguyên. IFN -  $\gamma$  cũng kích thích sự sản xuất của nhiều protein tham gia vào quá trình xử lý kháng nguyên như chất vận chuyển (TAP), và hai thành phần LMP - 2, LMP - 7 của proteasom và HLA - DM. Như vậy IFN -  $\gamma$  thúc đẩy sự trình diện kháng nguyên phối hợp với MHC và khuyếch đại sự nhận diện trong đáp ứng miễn dịch. IFN- $\gamma$  cũng là chất hoạt hóa tế bào nội mạc thành mạch và tăng cường khả năng tác động của TNF trên tế bào nội mạc, tạo ra kết dính tế bào lymphô vào thành mạch và xuyên mạch đi đến vị trí nhiễm trùng.

- IFN- $\gamma$  kích thích sự biệt hóa của tế bào T CD4+ còn nguyên vẹn thành tiểu nhom Th1 và ức chế sự tăng sinh của tế bào Th2. Tác động của IFN- $\gamma$  lên Th1 một phần được trung gian bởi IL-12. Ngoài ra, IFN- $\gamma$  kích thích sự sản xuất yếu tố sao chép để tạo ra biệt hóa Th1.

- IFN- $\gamma$  tác động lên tế bào B để chuyển mạch các tiều llop IgG, nhất là IgG2 ở chuột nhắt và úc ché chuyển mạch sang các isotyp phụ thuộc IL-4 như IgE và IgG1 ở chuột. Như vậy, IFN- $\gamma$  cũng tạo ra đáp ứng kháng thể và tham gia vào quá trình loại bỏ vi sinh vật qua trung gian quá trình thực bào.

- IFN- $\gamma$  hoạt hóa tế bào trung tính và kích thích hoạt tính tế bào NK.

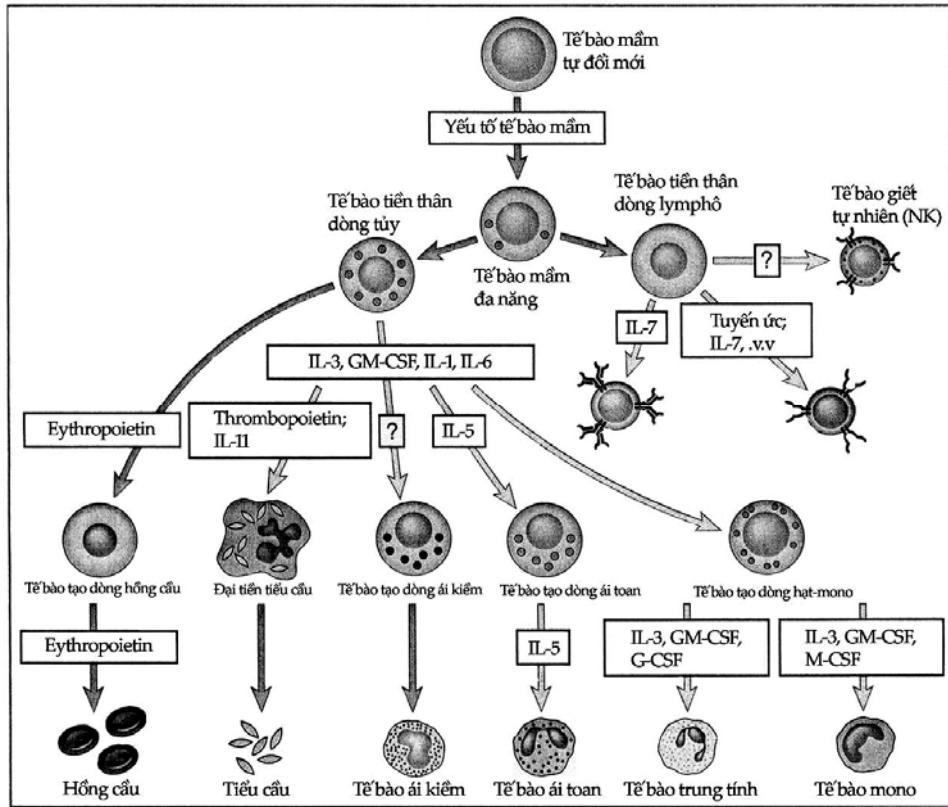


**Hình 7.7: Hoạt tính sinh học của interferon- $\gamma$**

IFN- $\gamma$  hoạt hóa đại thực bào và tế bào trung tính kháng nguyên và khởi động sự chuyển mạch một số isotyp Ig trên tế bào B. Tác động khởi động Th1 của IFN- $\gamma$  có thể gián tiếp qua trung gian của sự tăng sản xuất IL-2 và bộc lộ thụ thể của nó.

#### 7.4. Cytokin kích thích tạo máu

Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thu được tạo ra nhiều cytokin tham gia vào quá trình tạo máu tức là tham gia tạo nguồn tế bào cho đáp ứng miễn dịch. Tuy nhiên, trong phạm vi của quyển sách này chúng tôi không đề cập chi tiết mà chỉ trình bày trên sơ đồ dưới đây để độc giả tham khảo (Hình 7.8).



**Hình 7.8. Vai trò của cytokin trong tạo máu**

Các cytokin khác nhau kích thích sự phát triển và trưởng thành của nhiều dòng tế bào máu khác nhau.

## Chương 8

# MIỄN DỊCH CHỐNG VI SINH VẬT

Nhiễm trùng là nguyên nhân gây chủ yếu gây bệnh tật và tử vong trên khắp thế giới. Chỉ riêng ở châu Phi, Tổ chức Y tế Thế giới đã ước tính có khoảng 100 triệu người mắc sốt rét. Bệnh nhiễm trùng cũng thu hút sự chú ý của nhiều người bởi các lý do: (1) sự xuất hiện nhiễm trùng có thể gọi là “mới” như bệnh Legionaires và AIDS; (2) thực tế lâm sàng đã làm biến đổi mô hình nhiễm trùng bệnh viện; (3) ngày càng gia tăng số bệnh nhân bị suy yếu miễn dịch dẫn đến nguy cơ tăng các loại nhiễm trùng cơ hội; (4) có quan niệm cho rằng một số bệnh xảy ra là do đáp ứng của cơ thể đối với vi sinh vật đã tự gây tổn thương cho mình một cách không đặc hiệu; và (5) ngày càng gia tăng các loại bệnh nhập cảng do tăng giao lưu quốc tế theo đường hàng không.

Đối với nhiễm trùng, một cân bằng được duy trì giữa sức chống đỡ của cơ thể và khả năng của vi sinh vật có gắng để vượt qua sức chống đỡ đó. Sự nghiêng lệch của cân bằng này đã tạo ra độ trầm trọng của bệnh cảnh (Bảng 8.1).

**Bảng 8.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến phạm vi và độ trầm trọng  
của nhiễm trùng**

### 1. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN PHẠM VI VÀ ĐỘ TRẦM TRỌNG của nhiễm trùng

Số lượng (tức mức độ tiếp xúc)

Động lực vi sinh vật

Đường vào

### 2. CÁC YẾU TỐ CỦA CƠ THỂ CHỦ

Tính nguyên vẹn của miễn dịch không đặc hiệu

Khả năng hệ thống miễn dịch

Khả năng di truyền về đáp ứng bình thường đối với từng vi sinh vật

Đã từng tiếp xúc trước hay chưa

Trong phạm vi tài liệu này, chúng ta không bàn luận kỹ về độc lực, cho nên nhiễm trùng xảy ra hay không sẽ phụ thuộc vào đáp ứng miễn dịch có tỏ ra đầy đủ hoặc thích hợp hay không.

#### 8.1. Miễn dịch chống virus

##### 8.1.1. Virus và đáp ứng miễn dịch

Virus có những tính chất độc đáo riêng: (1) chúng có thể xâm nhập vào mô mà không gây ra một đáp ứng viêm; (2) chúng có thể nhân lên trong tế bào trong suốt đời sống cơ thể chủ mà không gây ra tổn thương tế bào; (3) đôi khi chúng cản trở một số chức năng đặc biệt của tế bào mà không gây biểu hiện ra ngoài; và (4) cũng có khi virus gây tổn thương mô hoặc cản trở sự phát triển tế bào và rồi biến mất hoàn toàn khỏi cơ thể.

Gần đây, người ta phát hiện được rằng một số bệnh trước đây không rõ nguyên nhân như viêm não xơ hóa bán cấp, bệnh não chất trắng đa tiêu điểm tiến triển (progressive multifocal leukoencephalopathy) bệnh Creuzfeld - Jacob, bệnh Curu lại là những bệnh có liên quan đến virus hoặc những vật thể giống virus. Biểu hiện lâm sàng của bệnh virus rất đa dạng và một số ví dụ được trình bày ở Bảng 8.2.

Nhóm virus herpes bao gồm ít nhất 60 virus, trong đó có 5 con rất hay gây bệnh cho người: Herpes simplex (HSV) typ 1, HSV typ 2, Varicella zoster (VZV), cytomegalovirus (CMV) và Epstein-Barr (EBV). Có hình ảnh bệnh lý chung cho tất cả các virus nhóm herpes ở người, đó là: Một, để truyền được người này sang người khác phải có sự tiếp xúc gần gũi trực tiếp, trừ việc truyền máu và ghép cơ quan là đường truyền hiệu quả nhất của CMV. Hai, sau lần nhiễm đầu tiên virus herpes sẽ tồn tại trong cơ thể suốt đời.

Để hạn chế sự lan tỏa của virus và phòng ngừa tái nhiễm hệ thống miễn dịch phải có khả năng chặn đứng sự xâm nhập của các hạt virion và tế bào cũng như loại bỏ các tế bào bị nhiễm để giảm nơi cư trú của virus. Như vậy, các phản ứng miễn dịch có hai loại: Một loại để tác động lên các hạt virus và một loại tác động lên tế bào nhiễm. Một cách tổng quát, đáp ứng miễn dịch chống virion có xu hướng trội về thể dịch còn đáp ứng tế bào thì tác dụng lên tế bào nhiễm virus. Cơ chế thể dịch chủ yếu là trung hòa, nhưng phản ứng thực bào phụ thuộc bô thể và phản ứng ly giải phụ thuộc bô thể cũng có thể xảy ra.

Trung hòa virus ngăn cản sự tiếp cận của chúng đến các tế bào đích. Đây là chức năng của kháng thể IgG trong dịch ngoại bào và của IgA trên bề mặt niêm mạc. Chúng ta cần nhớ rằng, chỉ những kháng thể chống lại các thành phần chịu trách nhiệm về khả năng tiếp cận mới có tính trung hòa: Sự tạo ra kháng thể có độ đặc hiệu chính xác là nguyên tắc cơ bản để sản xuất vaccine virus. Những kháng thể chống lại những kháng nguyên không cần thiết không chỉ không có tác dụng bảo vệ mà còn tạo điều kiện để hình thành phức hợp miễn dịch.

Mặc dù chỉ cần kháng thể IgG là đủ để trung hòa hầu hết virus, nhưng sự hoạt hóa bô thể tỏ ra cũng rất có ích trong việc làm tăng cường khả năng loại trừ virus. Sự ly giải virus cũng có thể thực hiện chỉ nhờ vào bô thể mà không cần có kháng thể. Một số virus như EBV có thể gắn với C1 và hoạt hóa bô thể theo đường cổ điển để cuối cùng là hạt virion bị ly giải.

Miễn dịch qua trung gian tế bào liên quan tế bào bị nhiễm virus hơn là virus tự do. Lymphô T nhận diện virus trong sự phối hợp với các

glycoprotein của phức hệ hòa hợp mô chủ yếu (MHC). Tế bào T gây độc sẽ ly giải tế bào đã bị virus đột nhập hoặc làm thay đổi kháng nguyên bề mặt. Như vậy, miễn dịch tế bào (tế bào T) chịu trách nhiệm trong quá trình hồi phục sau nhiễm virus, chứ không phải trong giai đoạn cấp tính của bệnh.

**Bảng 8.2. Hình ảnh lâm sàng của nhiễm virus herpes**

Loại virus	Biểu hiện lâm sàng	Chất lây truyền	Nơi tiềm ẩn
Herpes simplex typ 1	Viêm miệng - lợi cáp Herpes simplex Viêm giác-kết mạc Viêm não Nhiễm trùng lan tỏa Tổn thương da khu trú	Chất tiết miệng – đường hô hấp Tiếp xúc da	Hạch dây V
Herpes simplex typ 2	Herpes sinh dục Viêm màng não Nhiễm trùng lan tỏa Tổn thương da khu trú (Ung thư cổ tử cung )	Đường sinh dục Qua bào thai	Hạch cùng
Varicella zoster	Thùy đậu Thùy đậu tiền triền Thùy đậu bẩm sinh Herpes zoster Herpes zoster lan tỏa	Chất tiết miệng – đường hô hấp Tiếp xúc da Bẩm sinh	Hạch rẽ ngực
Cytomegalovirus (CMV)	Nhiễm CMV bẩm sinh Viêm gan Viêm phổi Viêm võng mạc Đơn nhân nhiễm CMV Đơn nhân nhiễm khuẩn	Bẩm sinh Qua bào thai Miệng – hô hấp Sinh dục Không rõ, có thể do truyền máu, ghép	Bạch cầu Tế bào biểu mô tuyến mang tai, cổ tử cung, ống thận
Epstein-Barr (EBV)	U lympho Burkitt Ung thư vòm	Chất tiết miệng – đường hô hấp	Lympho B Tế bào biểu mô vòm họng

Đa số nhiễm trùng virus đều tự giới hạn. Trên một số người, virus có thể tạo ra triệu chứng lâm sàng trong lúc đó trên một số người khác thì bệnh không bao giờ vượt quá giai đoạn tiền lâm sàng. Sự hồi phục sau nhiễm trùng virus cấp thường để lại tính miễn dịch lâu dài và ít khi cơ thể bị tấn công lần hai bởi cùng loại virus đó.

### **8.1.2. Tác động trực tiếp của virus**

Hướng tính của virus (viral tropism) là một yếu tố cơ bản để xác định tầm quan trọng lâm sàng của nhiễm trùng virus, là một nhiễm trùng phụ thuộc không những vào số lượng tế bào bị phá hủy còn phụ thuộc vào chức năng của những tế bào đó. Sự phá hủy một số lượng nhỏ tế bào coi chức

năng biệt hóa cao như dẫn truyền thần kinh hoặc điều hòa miễn dịch cũng có thể gây nguy hiểm cho tính mạng bệnh nhân. Ngược lại, sự phá hủy một lượng lớn những tế bào ít biệt hóa như tế bào biểu mô chẳng hạn nhưng hậu quả lại ít trầm trọng hơn nhiều.

Càng ngày người ta càng hiểu biết nhiều hơn về các thụ thể virus và tương tác giữa thụ thể này với virus. Virus Epstein-Barr dùng thụ thể của C3b (tức CR2), còn HIV thì lại dùng thụ thể CD4 để làm nơi xâm nhập vào tế bào đích trong hệ thống miễn dịch.

Một khi vào trong tế bào, virus có thể giết tế bào bằng nhiều cách. Một số virus như polyovirus, adenovirus và các sản phẩm của chúng có thể úc chế các enzym cần thiết cho sự nhân lên hoặc chuyển hóa tế bào. Một số virus khác có thể phá hủy cấu trúc nội bào như tiêu thể chẳng hạn làm giải phóng ra các enzym độc hại làm chết tế bào. Trong một số trường hợp, protein của virus gắn với màng tế bào làm thay đổi tính chất của nó: Ví dụ như virus sởi có hoạt tính gây hòa màng làm cho các tế bào kết hợp với nhau thành những hợp bào (syncytia).

Một số virus có thể làm thay đổi chức năng đã chuyển hóa của tế bào mà không giết chết chúng. Những tế bào này thường là tế bào của hệ miễn dịch, thần kinh trung ương hoặc hệ nội tiết. Ví dụ các virus sởi, cúm, CMV thường nhiễm vào tế bào lympho người và biến đổi chức năng của chúng. Trong suốt thời kỳ nhiễm trùng, các virus biến tấu được sinh sản một cách chọn lọc trong lách và có thể úc chế sự hình thành các tế bào T gây độc. Hậu quả là virus không bị loại bỏ khỏi cơ thể mà sống suốt đời với ký chủ.

#### **8.1.3. Lần tránh của virus (cơ chế tồn tại của virus trong cơ thể)**

Virus thường tạo ra nhiều cơ chế khác nhau để lần tránh hoặc ngăn cản tác động của hệ miễn dịch.

Thay đổi tính kháng nguyên là cách thấy rõ nhất đối với virus cúm A, một loại virus RNA được bọc bởi một vỏ lipid có gắn với hai loại protein: hemagglutinin và neuraminidase. Đa số kháng thể trung hòa tác động lên hai quyết định kháng nguyên này. Virus có thể lần tránh tác động của kháng thể bằng cách thay đổi cấu trúc của hemagglutinin: Thay đổi dần tính kháng nguyên (antigenic drift) hoặc đột biến tính kháng nguyên (antigenic shift).

Thay đổi dần tính kháng nguyên là sự thay đổi từng phần nhỏ cấu trúc kháng nguyên khi virus truyền từ các thế này sang cá thể khác bằng cách gây đột biến điểm trên bề mặt kháng nguyên của hemagglutinin. Thay đổi này có lẽ chịu trách nhiệm về các dịch cúm nhỏ vào mùa đông.

Thay đổi tính kháng nguyên là sự thay đổi đột ngột toàn bộ cấu trúc của hemagglutinin. Người ta đã quan sát thấy 3 lần thay đổi kháng nguyên kiểu

này vào vụ đại dịch cúm năm 1918, dịch cúm châu Á năm 1957, và dịch cúm Hồng Kông năm 1968.

Nếu đáp ứng miễn dịch không loại trừ được hoàn toàn virus thì sẽ xuất hiện một tình trạng nhiễm trùng nhẹ với sự tồn tại dai dẳng của một số virus trong cơ thể. Ví dụ, viêm gan B có thể tồn tại nhiều tháng hoặc nhiều năm và gan liên tục mang virus.

Ngoài ra, virus cũng có thể tạo ra tinh trạng tiềm tàng nếu genome virus tồn tại mãi trong tế bào chủ mà không thể hiện tính kháng nguyên virus. Tất cả các virus herpes người đều có thể tồn tại tiềm ẩn, thỉnh thoảng có những đợt hoạt động và nhân lên. Khi sự cân bằng giữa virus và cơ thể chủ bị phá vỡ do nhiễm trùng, rối loạn chuyển hóa, tuổi già, hoặc úc chế miễn dịch thì virus được hoạt hóa và sau đó có thể gây ra bệnh. Thường thường mỗi virus có nơi tiềm ẩn riêng của nó (Bảng 8.2): Ví dụ virus herpes simplex tiềm ẩn ở hạch dây V, Varicella zoster tiềm ẩn ở hạch rễ thần kinh ngực.

Sự chuyển dạng tế bào chủ có thể xảy ra do tác động của một số virus có khả năng gây bệnh ung thư (Bảng 8.3). Hầu hết các virus loại này tồn tại tiềm ẩn, ví dụ, HTLV-I gây bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn, virus viêm gan B gây bệnh ung thư tế bào gan và EBV có thể gây ung thư vòm họng hoặc u lymphô Burkitt.

**Bảng 8.3. Virus và các bệnh ác tính liên quan**

BỆNH ÁC TÍNH	VIRUS
Một số bệnh bạch cầu tế bào T	Virus bệnh bạch cầu tế bào T ở người
Ung thư cổ tử cung	Herpes simplex
U lymphô Burkitt	Papilomavirus ở người
Ung thư vòm	Virus Epstein-Barr
Ung thư da	Virus Epstein-Barr
Ung thư tế bào gan	Papilomavirus
	Virus viêm gan B

Một số virus có thể ngăn cản đáp ứng miễn dịch bằng cách úc chế hoặc nhiễm vào tế bào miễn dịch (Bảng 8.4).

Ví dụ, nhiễm trùng CMV tiên phát gây bệnh điển hình ở người trẻ. Đáp ứng tạo kháng thể xảy ra nhanh, có thể thấy được, nhưng đáp ứng miễn dịch tế bào thì lại bị ức chế: Trong nhiều tháng có thể không thấy có đáp ứng tế bào T đặc hiệu với CMV. Ngoài ra, trên thực nghiệm người ta còn thấy rằng miễn dịch tế bào đối với các lần thử thách kháng nguyên trước không xuất hiện, có khi đến cả năm trời. Trong thời gian này, bệnh nhân có thể bị nhiễm trùng vi khuẩn lây truyền đi lây truyền lại nhiều lần. Hiệu quả gây ức chế miễn dịch này cũng thấy ngay cả những người đã có ức chế miễn dịch từ trước, ví dụ như người nhận mảnh ghép chẳng hạn.

Virus sởi có khả năng nhân lên trong tế bào T dẫn đến kết quả là gây giảm miễn dịch tế bào. Trước đây, khi chưa điều trị được bệnh lao, bệnh nhân mắc bệnh sởi cấp độ nặng dẫn đến mắc lao kẽ.

Ví dụ điển hình nhất cho hiện tượng này là hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) do HIV gây ra. Virus này đã chọn lọc tế bào lymphô T CD4+ để tiêu diệt. Trình trạng ức chế miễn dịch sau đó dẫn đến sự xuất hiện của các nhiễm trùng cơ hội lan tỏa và trầm trọng hoặc các bệnh cảnh ung thư đặc biệt cho bệnh này.

#### **8.1.4. Tổn thương do đáp ứng miễn dịch chống virus**

Mặc dù phản ứng miễn dịch nói chung là có lợi. Thỉnh thoảng chúng cũng gây ra tổn thương mô khó phân biệt với tổn thương do chính virus gây ra.

**Bảng 8.4. Một số hậu quả sau nhiễm virus của tế bào hệ miễn dịch**

TẾ BÀO	VIRUS	HẬU QUẢ
Đại thực bào	Epstein- Barr	Chuyển dạng và hoạt hóa tế bào B đa clôn
	Sởi	Nhân lên trong tế bào T hoạt hóa
	HTLV- I	U lymphô hoặc bệnh hạch cầu tế bào T
	HIV	AIDS
	Dengue	Sốt
	Lassa	
	Marburg-Ebola	
	Rubella (ban đào)	Bội nhiễm suốt thời kỳ tiền triệu

Trong thời kỳ hồi phục sau nhiễm trùng virus (ví dụ đơn nhân nhiễm khuỷn hoặc viêm gan B), trên một số bệnh nhân người ta thấy xuất hiện các tự kháng thể lưu động do tế bào B vẫn còn khả năng đáp ứng với kháng nguyên bản thân khi chúng được trình diện một cách thích hợp cho tế bào T. Dung nạp miễn dịch bình thường đối với kháng nguyên tự thân do tế bào T ức chế đảm trách là chủ yếu, nhiễm trùng virus đã phá vỡ sự dung nạp này

bằng hai cách:(1) những virus như EBV là những tác nhân hoạt hóa tế bào B đa clôn, và (2) virus có thể gắn lên kháng nguyên bản thân để làm cho chúng trở thành kháng nguyên mới. Kháng thể đôi với những kháng nguyên mới này sẽ tác động lên cả các mô tự thân bình thường lẫn các tế bào đã nhiễm virus. Sự tồn tại lâu dài của nhiễm trùng virus có thể dẫn đến bệnh tự miễn trên một cá thể thích hợp. Một số ví dụ hình thành bệnh gan tự miễn mạn tính trên một số bệnh nhân bị viêm gan siêu vi B.

Một số virus lại có khả năng kích thích tạo những kháng thể không thích hợp làm tăng thêm tổn thương mà virus đã gây cho cơ thể chủ. Ví dụ, virus Dengue có thể nhiễm vào đại thực bào qua đường thụ thể Fc, và khả năng của nó xâm nhập vào tế bào đích sẽ được tăng cường nếu nó gắn với kháng thể IgG. Như vậy, nhiễm trùng lần thứ hai bởi một тип huyết thanh khác sẽ được làm dễ bởi kháng thể do тип huyết thanh trước tạo ra.

Sự tấn công của kháng thể vào những tế bào nhiễm virus có thể gây ra hiệu quả bất lợi. Kháng thể kháng virus hoặc phức hợp miễn dịch tạo nên do virus và kháng thể có thể ngăn cản không cho tế bào lympho nhận diện hoặc phản ứng với kháng nguyên virus, do đó úc chế đáp ứng miễn dịch tế bào; đó là trường hợp của viêm não xơ hóa bán cấp. Trong trường hợp này hình ảnh bệnh lý cho thấy có sự mất myelin thay thế bằng xơ hóa liên tục dẫn đến các rối loạn thần kinh trầm trọng. Khoảng một nắia trong số bệnh nhân này đã từng bị mắc sởi vào hai năm tuổi đầu tiên. Trong khi đó trong nhân dân thì tỉ lệ người mắc sởi chiếm tỉ lệ cao nhất vào lứa tuổi từ 5 đến 9. Sự tiếp xúc với virus sởi vào thời điểm sớm của đời sống có lẽ đã giúp cho virus dã́ù dàng tồn tại trong não dưới dạng virus hoàn chỉnh. Bởi vì cơ thể đã sản xuất một lượng kháng thể kháng sởi tương đối cao, phức hợp miễn dịch tạo bởi virus và kháng thể đã úc chế phản ứng miễn dịch tế bào.

Người ta cho rằng nhiều bệnh viêm mạn tính ở người như viêm cầu thận mạn có liên quan đến sự lắng đọng của phức hợp miễn dịch bởi vì chúng rất giống với các mô hình virus thực nghiệm. Tuy vậy, trong đa số các trường hợp, virus bệnh nguyên tương đối khó xác định.

Một ví dụ kinh điển cho các tổn thương gây ra do tế bào là viêm màng não - màng mạch lymphô ở chuột. Chuột được cho nhiễm virus trong thời kỳ sơ sinh, virus nhân lên nhanh chóng trong nhiều mô, kể cả thần kinh trung ương. Tuy nhiên, điều này không gây bệnh nặng. Ngược lại, nếu tiêm virus vào não của chuột trưởng thành thì có thể gây ra viêm não-màng não nặng dẫn đến tử vong; tổn thương não ở đây có thể hạn chế bằng cách làm rối loạn miễn dịch tế bào và đồng thời có thể duy trì trở lại tổn thương sau đó bằng cách tiêm cho con vật tế bào T đã miễn cảm từ con vật khác. Các lympho T gây độc từ con vật miễn cảm nguyên virus trên bề mặt. Như vậy, chúng ta

hoàn toàn có lý do để nghi ngờ rằng cơ chế miễn dịch tế bào đã có vai trò trong việc gây viêm não trong nhiều bệnh cảnh nhiễm trùng virus ở người.

Miễn dịch tế bào có lẽ còn chịu nhiều trách nhiệm trong việc gây ra các loại ban đỏ đặc trưng thường gặp trong nhiễm trùng virus ở trẻ con, như trong sởi chẳng hạn. Các tiêu điểm nhỏ virus ở da có thể kích thích tạo một phản ứng quá mẫn muộn nhằm ngăn chặn sự lan tỏa và nhân lên của virus. Trẻ suy giảm miễn dịch tế bào rất dễ bị nhiễm trùng virus lan tỏa như sởi, herpes simplex, varicella zoster, nhưng không bao giờ bị nổi ban đỏ đặc trưng ở da.

## 8.2. Miễn dịch chống vi khuẩn

### 8.2.1. Đáp ứng miễn dịch bình thường đối với vi khuẩn

Có hai loại kháng nguyên vi khuẩn chủ yếu có thể gây đáp ứng miễn dịch: Các sản phẩm hòa tan của tế bào (ví dụ độc tố) và các kháng nguyên cấu trúc tức là một bộ phận của vách tế bào (như các lipopolysaccharide). Nhiều kháng nguyên vi khuẩn có chứa lipid gắn với glycoprotein vách; sự hiện diện của lipid hình như có tác dụng tăng cường tính sinh miễn dịch của kháng nguyên. Đa số kháng nguyên vi khuẩn là kháng nguyên phụ thuộc tế bào T, tức đòi hỏi lymphô T giúp đỡ để khởi động miễn dịch, dẽch thế cũng như tế bào. Tuy nhiên, có một số kháng nguyên vi khuẩn như polysaccharide của phế cầu không phụ thuộc tế bào T: những kháng nguyên này được đặc trưng bởi trọng lượng phân tử cao và có những quyết định kháng nguyên giống hệt nhau lặp đi lặp lại nhiều lần trên chuỗi phân tử. Trong phần tiếp đây chúng tôi dùng vi khuẩn liên cầu để làm ví dụ nhưng cần nhớ rằng các vi khuẩn khác cũng cho kích thích miễn dịch tương tự.

Tương tác giữa vi khuẩn và hệ miễn dịch có thể tạo ra nhiều hậu quả: (1) kích thích tính miễn dịch bảo vệ; (2) ức chế miễn dịch; và (3) đáp ứng miễn dịch bất lợi có thể gây ra các tổn thương mô. Một số yếu tố cá nhân có ảnh hưởng đến tính miễn dịch đã được đề cập ở Bảng 1 ở phần trên.

Liên cầu beta tan máu (nhất là nhóm A) rất thường hay gây ra những nhiễm trùng khu trú ở da và đường hô hấp trên, nhưng nó có thể gây nhiễm trùng bất cứ cơ quan nào của cơ thể. Người ta ghi nhận rằng những lứa tuổi khác nhau thường bị triệu chứng rất khác nhau khi nhiễm liên cầu. Ở trẻ con, khởi bệnh thường nhẹ và mơ hồ với các triệu chứng như sốt nhẹ, chảy mũi nước. Triệu chứng họng thường tối thiểu nhưng những cơn sốt bất thường vẫn có thể tồn tại trong một vài tháng. Hình ảnh này ngược với bệnh cảm viêm amidan cấp do liên cầu ở trẻ lớn và người lớn. Bệnh cảm cấp tính và

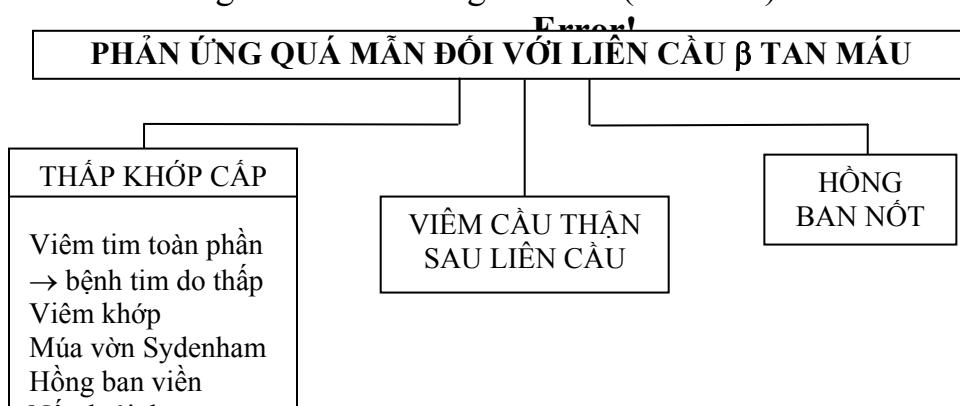
khu trú này có lẽ do sự tiếp xúc trước đây với liên cầu đã làm biến đổi đáp ứng (trong cơ thể đã có kháng thể kháng độc tố và enzym liên cầu).

Tổn thương mô là do các sản phẩm của liên cầu gây ra. Các sản phẩm này gồm độc tố đặc hiệu (streptolysin O và S và độc tố hồng cầu) có khả năng tiêu mủ và các tế bào lưu động (kể cả bạch cầu), các enzyme đặc hiệu (như hyaluronidase và streptokinase) có khả năng giúp cho sự lan tỏa nhiễm trùng, và các thành phần bề mặt của vách bào liên cầu (protein M và acid hyluronic). Tất cả các protein này đều có tính sinh miễn dịch. Phản ứng viêm tại chỗ làm tăng số lượng tế bào bạch cầu nhán đa dạng trong máu, đồng thời các tế bào này cũng thâm nhiễm vùng họng hầu gây ra những bọc mù tại chỗ.

Kháng thể đặc hiệu xuất hiện chậm (4 ngày) và hình như không có vai trò trong việc hạn chế phản ứng nhiễm trùng liên cầu cấp lần đầu tiên. Antistreptolysin O (ASO) và anti-deoxyribonuclease B (anti-DNAse B) là hai thử nghiệm liên cầu có giá trị nhất trên thực tế lâm sàng. Hiệu giá ASO thường tăng lên sau nhiễm trùng họng, không tăng sau nhiễm trùng da; hiệu giá anti-DNAse B là một xét nghiệm đáng tin cậy cho cả nhiễm trùng da và họng, do đó có ích cho chẩn đoán viêm cầu thận sau nhiễm liên cầu.

Một số kháng nguyên vi khuẩn ảnh hưởng trực tiếp lên hiệu quả của đáp ứng miễn dịch đối với nhiễm trùng. Lipopolysaccharid vi khuẩn có thể làm tăng hoặc làm giảm sức đề kháng đối với nhiễm trùng thực nghiệm tùy theo thời gian nhiễm trùng. Nếu có giảm đề kháng thì cơ thể chủ sẽ trở nên dễ nhiễm trùng đối với vi khuẩn khác. Sự xuất hiện cùng lúc của lao và nhiễm nấm aspergillus phổi, hoặc sự hoạt động của lao tiềm ẩn sau khi nhiễm phế cầu là những ví dụ về sự ức chế đề kháng của vi khuẩn.

Một số sản phẩm vi khuẩn như nội độc tố là chất kích thích rất mạnh đối với đáp ứng miễn dịch dẫn đến sự hoạt hóa lympho B đa clôn. Sự tăng của Ig huyết thanh trong một số trường hợp nhiễm trùng kéo dài có lẽ là do sự kích thích đa clôn này, còn sự gia tăng kháng thể đặc hiệu chỉ chiếm một tỉ lệ nhỏ Ig huyết thanh mà thôi. Thường chúng ta khó phân biệt được hiệu quả gây độc trực tiếp do nhiễm khuẩn với tổn thương gây ra do phản ứng miễn dịch chống kháng nguyên vi khuẩn. Điều này được minh họa bởi các biến chứng của nhiễm trùng liên cầu (Hình 8.1).



### **8.2.2. *Tổn thương do đáp ứng miễn dịch chống vi khuẩn***

Thấp khớp cấp là một bệnh hệ thống xảy ra sau khi bị nhiễm liên cầu beta tan máu đường hô hấp trên từ 1 đến 5 tuần. Nhiễm liên cầu ở da cũng có thể gây thấp khớp cấp. Người ta nhận thấy rằng hình như khuynh hướng di truyền đối với thấp khớp cấp, bằng chứng là tỉ lệ mắc bệnh này ở những trẻ có cha mẹ bị bệnh tim do thấp thì cao hơn so với những trẻ khác. Đồng thời ở trẻ sinh đôi đồng hợp tử thì tỉ lệ mắc cũng cao gấp ba lần so với trẻ sinh đôi dị hợp tử.

Bệnh sinh của thấp khớp cấp đã được nghiên cứu khá kỹ. Nguyên nhân gây tổn thương mô có lẽ do các thành phần hoặc sản phẩm của liên cầu hơn do nhiễm trùng trực tiếp. Tuy nhiên, chúng ta cần lưu ý đến vai trò quan trọng của phản ứng miễn dịch chống liên cầu trong cơ chế gây bệnh. Nhǣng trẻ bị bệnh thấp khớp cấp có mang một nồng độ cao kháng thể chống kháng nguyên tim. Điều này nói lên rằng viêm tim do thấp có thể gây ra do kháng thể kháng liên cầu phản ứng chéo với kháng nguyên tim. Người ta đã xác định là thấp khớp cấp không tác dụng lên cơ tim mà lên van tim, lên khớp, mạch máu, da và cả hệ thần kinh trung ương (trong trường hợp có biểu hiện múa vòn). Đa số các tổn thương gây nên đều qua trung gian của kháng thể vì người ta đã chứng minh được phản ứng chéo có thể xảy ra giữa: (1) kháng thể chống cacbonhydrat của liên cầu nhóm A với glycoprotein của van tim; (2) kháng thể chống protein vách liên cầu với màng sợi cơ tim và cơ vân; (3) kháng thể chống một thành phần khác của vách tế bào liên cầu với não người; (4) kháng thể chống một glycoprotein của vách liên cầu với màng đáy cầu thận; và (5) kháng thể chống hyaluronidase liên cầu với màng khớp người. Ngoài ra, đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đối với các kháng nguyên phản ứng chéo có lẽ cũng có vai trò trong việc gây một số biến chứng vì trên bệnh nhân thấp khớp cấp người ta thấy đáp ứng miễn dịch tế bào cũng tăng dữ dội.

Quan hệ giữa nhiễm trùng liên cầu với viêm cầu thận cấp khác với nhiễm liên cầu trong thấp khớp cấp ở hai điểm quan trọng: (1) viêm cầu thận đường như chỉ xảy ra sau nhiễm một trong vài chủng liên cầu đặc biệt gọi là

chủng “gây viêm thận” (nephritogenic), trong khi đó, thấp khớp cấp lại liên quan với rất nhiều chủng liên cầu nhóm A; và (2) nhiều bằng chứng cho thấy rằng viêm cầu thâun được gây nên do sự lồng đọng phức hợp miễn dịch chứ không phải do phản ứng chéo của kháng thể.

Nhiều nhiễm trùng khác do vi khuẩn và mycoplasma cũng có thể tạo ra một đáp ứng miễn dịch tự gây hại cho bản thân mình (Bảng 8.5).

**Bảng 8.5. Một vài bệnh gây ra do đáp ứng miễn dịch chống vi khuẩn**

<i>Kháng nguyên phản ứng chéo (Quá mẫn tup II)</i>	
Tim và liên cầu nhóm A	=> Viêm
tim do thấp	
vòn Sydenham	
Não và liên cầu nhóm A	=> Múa
<i>Phối hợp của kháng nguyên vi khuẩn với tự kháng nguyên (Quá mẫn tup II)</i>	
Kháng nguyên mycoplasma và hòng cầu	=> Thiếu
máu huyết tán tự miễn	
<i>Hình thành phức hợp miễn (Quá mẫn tup II)</i>	
Viêm nội tâm mạc miễn khuẩn bẩn cấp	
Shunt nhĩ- thất nhiễm khuẩn	=> viêm
mạch	
Giang mai thứ phát	=> viêm
khớp	
Nhiễm khuẩn huyết lâu cầu	=> viêm
cầu thận	
Nhiễm khuẩn huyết màng não cầu	
<i>Phản ứng quá mẫn muộn (Quá mẫn tup IV)</i>	
Lao	=> Tạo hang và sờ
hóa phổi	
Phong	=> Bệnh lý thần kinh
ngoại biên	

### **8.2.3. Sự lẩn tránh hệ miễn dịch của vi khuẩn**

Vi khuẩn sẽ tồn tại trong cơ thể chủ yếu nãúu ứng miễn dịch chỉ giết được một lượng vi khuẩn ít hơn lượng chúng sinh sản được. Để chống đỡ với sức đề kháng miễn dịch, vi khuẩn tạo ra nhiều cơ chế:

Tạo yếu tố gây độc, các yếu tố này có khả năng dính vào bề mặt niêm mạc, đi vào các mô, ức chế đề kháng của cơ thể chủ và gây tổn thương mô. Những yếu tố gây ức chế sức đề kháng gọi là aggressin, chúng rất quan

trọng đối với sự tồn tại lâu dài của vi khuẩn. Ví dụ, các polysaccarid của phế cầu và màng não cầu có thể ức chế sự thực bào vi khuẩn. Nhiều aggressin cũng có tính kháng nguyên và đáp ứng miễn dịch chống lại chúng có thể làm cho chúng mất tác dụng.

Gây biến đổi kháng nguyên, điều này được ghi nhận rất rõ đối với trường hợp nhiễm trypanosome và cúm nhưng cũng xảy ra với cả vi khuẩn. Ví dụ, đối với trường hợp nhiễm Borrelia recurrentis: sau khoảng một tuần nhiễm vi khuẩn, kháng thể phá hủy vi khuẩn và bệnh nhân bớt sốt. Tuy nhiên, sau 5 đến 7 ngày nữa, số vi khuẩn còn lại tạo ra sự biến đổi kháng nguyên và trở lại nhân lên cho đến khi đủ số lượng gây sốt lần thứ hai. Sau đó kháng thể mới đối với kháng nguyên biến đổi này lại xuất hiện để tiêu diệt vi khuẩn và bệnh nhân lại bớt sốt. Nhưng biến thể kháng nguyên khác lại xuất hiện. Chu kỳ này sẽ lặp lại khoảng 5-10 lần trước khi mầm bệnh hoàn toàn bị loại bỏ.

Một số vi khuẩn xâm nhập qua đường niêm mạc có thể tạo ra các protease để ly giải kháng thể IgA tiết. Các vi khuẩn này bao gồm : neisseria gonorrhoea, neisseria meningitis, hemophilus influenzae và streptococcus pneumoniae.

Vi khuẩn có thể tồn tại bằng cách chiếm đóng tạm thời các tế bào không thực bào, nhờ vậy chúng không bị tiêu diệt bởi kháng thể, bởi các thực bào chuyên nghiệp và một số kháng sinh. Một ví dụ là sự xâm nhập của Salmonella typhi vào những vùng sẹo không có mao mạch của túi mật và đường tiết niệu.

Các đại thực bào thường có thời gian sống khá dài, nhưng nếu chức năng thực bào của chúng bị tổn thương thì các vi khuẩn bị ăn vào sẽ không bị tiêu diệt và có thể tồn tại lâu dài cùng với đại thực bào một cách an toàn tránh khỏi sự tấn công miễn dịch. Phương án tồn tại nội bào này đã được một số vi khuẩn như lao, phong, brucella, và nocardia sử dụng gây ra tình trạng nhiễm trùng mạn tính.

Sự biến chung sang dạng L không có vách của một số vi khuẩn như liên cầu, brucella, gonococcus và mycobacteria đã giúp cho vi khuẩn tồn tại kéo dài gây ra một số nhiễm trùng mạn tính hoặc người lành mang trùng. Dạng L giúp vi khuẩn chống lại những kháng sinh tấn công vi khuẩn có vách, và khi dùng kháng sinh thì dạng này là nguồn để tạo ra các vi khuẩn có vách bình thường có khả năng gây bệnh.

### **8.3. Miễn dịch chống ký sinh trùng**

#### **8.3.1. Các cơ chế miễn dịch chống ký sinh trùng**

Nếu ký sinh trùng tránh được hệ miễn dịch và có đủ độc lực thì nó có thể giết chết cơ thể chủ mà chúng ký sinh, nhưng ngược lại, nếu chúng bị tiêu diệt dễ dàng bởi đáp ứng miễn dịch thì sự tồn tại của chúng coi như bị đe dọa. Như vậy, sự tồn tại của một loại ký sinh trùng nào đó là thể hiện của sự cân bằng giữa khả năng lẩn tránh giám sát của ký sinh trùng và tài năng của chúng hứa miêu tả cách. Ký sinh trùng còn tạo ra đột biến cho cơ thể chủ và sự đột biến này nhằm giúp cơ thể chủ đề kháng lại chúng. Plasmodium, một loại động vật nguyên sinh gây bệnh sốt rét, là một ví dụ. Gen của hemoglobin hồng cầu liêm đã góp phần vào sự đề kháng chống Plasmodium falciparum và ngăn chặn sự phát triển của ký sinh trùng trong hồng cầu. Trong thực tế, người ta đã ghi nhận rằng những người có kiểu gen (genotype) hemoglobin bình thường (Hb AA) thì dễ mắc sốt rét falciparum; những người có kiểu gen hồng cầu liêm đồng hợp tử (Hb SS) thì bị thiếu máu hồng cầu liêm rất nặng, thường dẫn đến tử vong. Nhưng những người có hồng cầu liêm dị hợp (Hb AS) thì có lợi thế khi sống trong vùng dịch sốt rét.

Bệnh nhân chống chọi với nhiễm ký sinh trùng đơn bào bằng những phản ứng tương tự như trong nhiễm vi khuẩn. Tuy nhiên, có một số đơn bào có cơ chế tồn tại độc đáo tránh được tác động của miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu của cơ thể chủ.

Mặc dù các kháng thể IgM và IgG được sản xuất trong mọi cơ thể có nguyên sinh trong động vật xâm nhập, nhưng các kháng thể này không nhất thiết có khả năng bảo vệ. Vì thế mà chúng ta gặp nhiều khó khăn trong việc tìm kiếm một vaccine bảo vệ chúng lại ký sinh trùng. Hơn nữa, còn có những động vật nguyên sinh có khả năng xâm nhập vào bên trong tế bào và tồn tại ở đó: ví dụ leishmania có thể xâm nhập vào và sống trong đại thực bào. Kháng thể không thể tiếp cận và tác động lên những động vật nguyên sinh sống nội bào như vậy được trừ phi kháng nguyên ký sinh bị để lại trên bề mặt tế bào.

Vai trò của miễn dịch tế bào rất khó đánh giá trong bệnh nhiễm ký sinh trùng này. Tuy nhiên, người ta cũng thấy được tế bào T mẫn cảm có ý nghĩa quan trọng đối với nhiễm leishmania. Sự hình thành quá mẫn muộn đặc hiệu có lẽ chịu trách nhiệm gây ra bệnh cảnh khu trú đối với nhiễm leishmania ở da, nhưng còn trong nhiễm leishmania nội tạng thì không tìm thấy phản ứng miễn dịch tế bào nào quan trọng.

### **8.3.2. Cơ chế tồn tại của động vật nguyên sinh trong cơ thể**

Động vật nguyên sinh có thể lẩn tránh hoặc biến đổi sự tấn công của hệ miễn dịch bằng nhiều cách (Bảng 8.6).

Biến đổi kháng nguyên là ví dụ rõ nét nhất về khả năng thích nghi của ký sinh trùng, điều này gấp đôi với bệnh buồm ngủ gây ra do Trypanosoma brucei được truyền bằng ruồi xê-xê (tsé-tsé) ở châu Phi. Sau khi nhiễm, số

lượng ký sinh trùng trong máu dao động từng đợt; chu kỳ xuất hiện rồi biến mất ký sinh trùng trong máu này là do kháng thể phá hủy Trypanosoma, rồi sau đó ký sinh trùng lại xuất hiện với cấu tạo kháng nguyên khác. Kháng thể hình thành sau mỗi đợt nỗi lên của ký sinh trùng chỉ đặc hiệu cho một biến thể kháng nguyên. Có lẽ ký sinh trùng mang nhiều gen mã hóa cho nhiều loại kháng nguyên bề mặt và chúng có khả năng đóng hoặc mở các gen này khi cần thiết để tồn tại. Kiểu biến đổi kháng nguyên này trong mỗi cá thể được xem chỉ là biến đổi kiểu hình (phenotyp). Kiểu này cần phải phân biệt với biến đổi kiểu gen là biến đổi mà qua đó mỗi chu kỳ mới có một chủng mới xuất hiện và gây nên dịch mới như trường hợp virus cúm chẳng hạn.

**Bảng 8.6. Các cơ chế tồn tại của ký sinh trùng**

CƠ CHẾ	VÍ DỤ VỀ BỆNH	
	ĐỘNG VẬT NGUYÊN SINH	GIUN TRÒN
<i>Biến đổi cơ thể chủ</i> Các yếu tố di truyền Úc chế miễn dịch cơ thể chủ	Sốt rét Sốt leishmaniasis	Schistosomiasis
<i>Biến đổi ký sinh trùng</i> Biến đổi kháng nguyên Vứt bỏ kháng nguyên Ngụy trang kháng nguyên Tiền miễn (premunition) Đè kháng với sự phá hủy của đại thực bào	Trypanosomiasis, sốt rét Leishmaniasis  Leishmaniasis Toxoplasmosis Trypanosomiasis	Schistosomiasis Schistosomiasis

Các động vật nguyên sinh khác có thể thay đổi nhanh chóng lớp áo bề mặt để tránh sự kiểm soát miễn dịch, quá trình này được gọi là vứt bỏ kháng nguyên. Sau khi tiếp xúc vài phút với kháng thể, ký sinh trùng Leishmania có thể loại bỏ kháng nguyên bề mặt để trở nên trơ trọi với tác dụng của kháng thể và bỏ thê.

Úc chế đáp ứng miễn dịch là một trong những cơ chế thích nghi dễ thấy nhất để duy trì sự tồn tại của ký sinh trùng. Người ta tìm thấy cơ chế này có trong tất cả các loại ký sinh trùng. Ví dụ điển hình nhất là trường hợp sốt rét và nhiễm Leishmania nội tạng. Kháng nguyên hòa tan do ký sinh trùng giải phóng ra có thể úc chế đáp ứng miễn dịch một cách không đặc

hiệu bằng cách tác động trực tiếp lên tế bào lympho hoặc bằng cách gây bảo hòa hệ lưới nội mô. Những kháng nguyên này cũng có thể loại bỏ kháng thể đặc hiệu một cách có hiệu quả và như vậy ngăn chặn được sự phá hủy ký sinh trùng của kháng thể. Có nhiều cơ chế tác động trực tiếp lên thể sán máng non (*schistosomulum*) khi nó di chuyển từ da vào dòng máu để trưởng thành. Sán máng lẩn tránh những cơ chế tấn công đó bằng cách: (1) “ngụy trang” kháng nguyên, (2) tiết ra các peptidase có khả năng cắt các phân tử kháng thể bám lên chúng, hoặc (3) tiết ra những yếu tố ức chế sự tăng sinh tế bào T hoặc ức chế các tín hiệu của tế bào mast cần cho sự hoạt hóa tế bào ura acid.

Đại thực bào có thể giết và phân hủy rất nhiều loại vi sinh vật. Tuy nhiên, một số nguyên sinh động vật có khả năng sống và phát triển bên trong đại thực bào như toxoplasma, leishmania, trypanosoma cruzi. Toxoplasma tạo được những cơ chế ngăn chặn sự hòa màng của túi thực bào (chứa ký sinh trùng) với tiêu thể, còn trypanosome thì lại đề kháng với cơ chế giết nội bào của các đại thực bào ở trạng thái nghỉ.

### **8.3.3. Miễn dịch chống giun sán**

Giun sán có thể gây ra một đáp ứng da kiểu quá mẫn tức thì (qua trung gian IgE) nếu kháng nguyên ký sinh trùng được tiêm vào da của cơ thể chủ mẫn cảm. Các dân tộc sống ở vùng nhiệt đới và á nhiệt đới, vùng dịch tễ của bệnh ký sinh trùng, có hàm lượng IgE trong máu cao, và kháng thể IgE đặc hiệu ký sinh trùng có lẽ đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể chủ. Một ví dụ là trường hợp sản xuất kháng thể IgE chống lại bilharzias và *Schistosoma mansoni*. Cơ chế chính xác của sự bảo vệ chưa được biết rõ, nhưng có lẽ kháng thể IgE tác dụng với ký sinh trùng để hình thành phức hợp miễn dịch và gắn lên đại thực bào (qua trung gian thụ thể Fc dành cho IgE). Sau đó, đại thực bào hoạt hóa này có thể giết ký sinh trùng. Tuy nhiên, IgE đặc hiệu ký sinh trùng chỉ chiếm một phần nhỏ trong tổng lượng IgE của cơ thể của một số bệnh nhân. Giun sán đã tạo ra một kích thích rất mạnh để hoạt hóa tế bào B đa clôn, nhưng sau đó vì sao cơ thể lại sản xuất ưu tiên IgE hơn là IgG, IgA hoặc IgM thì vẫn chưa rõ.

Tăng tế bào aii toan trong máu cũng là một đặc điểm của nhiễm giun sán. Sự di chuyển của tế bào aii toan đến nơi có ký sinh trùng được tạo ra bởi nhiều cơ chế. Tế bào T hoạt hóa có khả năng giải phóng nhiều lymphokin thu hút tế bào aii toan. Các tế bào mast khi vỡ hạt do tác động của kháng nguyên ký sinh trùng cũng giải phóng ra các yếu tố hóa hướng động đối với tế bào aii toan. Ngoài ra còn có một số chất liệu của ký sinh trùng cũng trực tiếp tham gia thu hút tế bào aii toan. Gần

đây người ta còn phát hiện rằng tế bào ura acid là tế bào hiệu quả đối với nhiễm giun sán. Ví dụ, sán máng được gắn với C3 hoặc IgG thì có thể giết bởi tế bào aïi toan.

#### **8.3.4. Cơ chế tồn tại của giun sán trong cơ thể**

Cơ chế ngụy trang kháng nguyên đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì sự sống còn của giun sán. Sán máng trưởng thành ngụy trang kháng nguyên bề mặt của chúng bằng cách tự mình tổng hợp ra những kháng nguyên giống kháng nguyên cơ thể chủ như  $\alpha_2$  macroglobulin để che đậy tính lạ của chúng. Một cách khác là chúng hấp thụ những phân tử của cơ thể chủ lên bề mặt của chúng như kháng nguyên hồng cầu, immunoglobulin, kháng nguyên MHC và bô thể.

Thuật ngữ “miễn dịch đồng thời” (concomitant immunity) hay “tiền miễn dịch” (premunition) được dùng để mô tả một dạng miễn dịch thu được trong đó nhiễm trùng đã hình thành vẫn tồn tại nhưng nhiễm trùng mới thì sẽ bị ngăn chặn bởi cơ chế miễn dịch. Nhiễm sán máng cũng là một mô hình cho thể dạng tiền miễn dëch này: sán máng trưởng thành có thể sống nhiều năm trong cơ thể chủ mà không có hay có rất ít bằng chứng của đáp ứng miễn dịch chống lại chúng. Tuy nhiên, sán máng trưởng thành lại kích thích cơ thể chủ tạo ra đáp ứng miễn dịch để ngăn ngừa sự tái nhiễm đối với sán không trưởng thành tức áu trùng vào cơ thể đó.

#### **8.3.5. Tổn thương do đáp ứng miễn dịch chống ký sinh trùng**

Có nhiều bệnh cảnh lâm sàng xuất hiện do phản ứng của cơ thể chủ nhằm chống lại ký sinh trùng. Người ta đã ghi nhận các phản ứng quá mẫn tức thì (tup I) như mày đay, phù mạch trong giai đoạn cấp của nhiễm giun tròn và trong nhiều trường hợp nhiễm giun sán khác. Vỡ nang sán trong quá trình phẫu thuật cắt bỏ nang có thể giải phóng kháng nguyên với lượng lớn và gây ra sốc phản vệ.

Kháng thể đối với kháng nguyên bề mặt tế bào có thể gây ra phản ứng quá mẫn (tup II). Những kháng nguyên ký sinh trùng cho phản ứng chéo với mô cơ thể chủ, hoặc kháng nguyên cơ thể chủ hấp phụ lên bề mặt ký sinh trùng có thể kích thích sản xuất kháng thể đối với tự kháng nguyên cơ thể chủ. Phản ứng tự gây miễn dịch như vậy là một yếu tố quan trọng trong bệnh lý miễn dịch của bệnh Chagas, trong đó người ta cho rằng tổn thương tim là do tự kháng thể lưu động gây ra.

Phức hợp miễn dịch lưu động tạo bởi kháng nguyên ký sinh trùng và kháng thể cơ thể chủ có thể gây ra một số tổn thương mô trong bệnh sốt rét, bệnh nhiễm trypanosoma và bệnh sán máng. Trong một số trường hợp, sự lắng đọng mạn tính của phức hợp miễn dịch có thể gây ra viêm cầu thận.

Miễn dịch qua trung gian tế bào đối với kháng nguyên ký sinh trùng cũng có thể gây tổn thương mô trầm trọng. Ví dụ, trong nhiễm sán máng, sự xơ hóa tĩnh mạch cửa và tăng áp động mạch phổi có lẽ là do đáp ứng tế bào đối với trứng sán đính trong mô.

#### **8.4. Miễn dịch chung nám**

##### **8.4.1. Các cơ chế miễn dịch chống nám**

Nám có thể gây nhiều bệnh. Người ta phân loại các bệnh này thành: bệnh nhiễm nám cạn, nhiễm nám dưới da và nhiễm nám sâu (Bảng 8.7).

Trong nhiễm nám cạn, da hoặc niêm mạc là vị trí tấn công chính, trong khi đó nhiễm nám dưới da tác động vào các mô kế cận như cả hoặc xương. Thuật ngữ nhiễm nám toàn thân dùng để mô tả sự xâm nhập của nám và các mô sâu như gan, phổi hay não. Những nám gây nhiễm toàn thân thường được chia làm hai nhóm: nám bệnh lý và nám cơ hội. Thuật ngữ “bệnh lý” nói lên tính chất có thể gây bệnh cho bất cứ cá thể nào mà nám tiếp xúc, còn thuật ngữ “cơ hội” để tính chất chỉ gây bệnh trên cơ thể bị suy giảm miễn dịch.

**Bảng 8.7. Một số bệnh nhiễm nám ở người**

Loại bệnh	Nấm gây bệnh	Tên bệnh	Lâm sàng
Nám cạn	Trichophyton rubrum	Tinea corporis	Tạo mảng tròn
Nám dưới da	Candida albicans	Tinea pedis	Bàn chân lực sĩ
	Sporotrichium Schenckii	Candidiasis	Viêm âm đạo,...
Nám toàn thân - bệnh lý	Histoplasma capsulatum	Sporotrichosis	Loét, tạo áp-xe
	Coccidioides immitis	Histoplasmosis	Nhiễm trùng phổi
- cơ hội	Candida albicans	Coccidioidomycosis	Viêm phổi cấp
	Cryptococcus Neoformans	Candidiasis	Bệnh phế quản-phổi, viêm thực quản,...
	Aspergillus fumigatus	Toàn thân	Viêm màng não, tổn thương phổi rắn
		Cryptococcus	U do aspergillus, áp-xe não, nhiễm trùng mắt
		Aspergillosis	

Trong tài liệu này chúng tôi dùng bệnh nhiễm Candida để làm ví dụ. Đây là loại nám có thể gặp khắp nơi và thường gây bệnh ngoài da cho các cơ thể chủ bình thường. Candida albicans thường tìm thấy trong âm đạo và đường tiêu hóa từ miệng cho đến hậu môn. Da và niêm mạc nguyên vẹn là

hàng rào bảo vệ tốt đối với nấm. Mặc dù pH, nhiệt độ và mức độ thay da là những yếu tố đóng góp quan trọng, các khuẩn lạc vi khuẩn bình thường cũng đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn cản sự phát triển của nấm và sự xâm nhập sau đó của chúng. Như vậy, sự đề kháng của hệ tiêu hóa đối với nhiễm Candida có liên quan mật thiết với miếng dán dịch tế bào. Rối loạn sinh thái đường ruột do dùng kháng sinh hoặc do biến đổi nội tiết hoặc chấn thương là yếu tố quan trọng gây nhiễm nấm Candida cạn mạn tính.

Biến đổi đáp ứng miễn dịch của cơ thể chủ là yếu tố chính dẫn đến mắc nhiễm nấm toàn thân. Phát triển nấm trong cơ thể cơ thể chủ có thể xảy ra khi nấm tìm được đường vào qua lớp da hay niêm mạc bị tổn thương, qua các dụng cụ tiêm truyền (nhất là khi chuyển các dung dịch đường và acid amin ưu trương) hoặc qua xông tiêu. Trong trường hợp nhiễm Candida nặng, có thể miễn dịch tế bào là cơ chế quan trọng nhất trong chống nhiễm nấm toàn thân, bởi vì người ta thấy nhiễm nấm thường lan tỏa mạnh ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch tế bào chứ ít thấy trong các trường hợp suy giảm kháng thể.

#### **8.4.2. Tổn thương do đáp ứng miễn dịch chống nấm.**

Nhiễm nấm có thể gây nhiều hậu quả. Thường chỉ đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống nấm cùng với thuốc chống nấm tại chỗ có thể tiêu diệt được bệnh nhiễm nấm cạn. Nhưng ngược lại, nhiễm nấm cơ hội toàn thân gây tỉ lệ tử vong cao cho các cơ thể chủ suy giảm miễn dịch; nhưng hậu quả này có thể phòng ngừa nhờ dùng các thuốc chống nấm toàn thân.

Nhiễm nấm còn có thể gây một hậu quả khác. Nếu nấm không bị loại trừ hoặc tái nhiễm nhiều lần thì đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên nấm có thể gây phản ứng quá mẫn. Ví dụ, nhiễm Aspergillus có thể xuất hiện dưới dạng lan tỏa hoặc u aspergillus dai dẳng, trong đó nấm phát triển mạnh ở các xoang trống ở phổi được hình thành trước đó (ví dụ hang lao đã điều trị khỏi). Sau đó dị ứng với kháng nguyên aspergillus có thể xảy ra. Phế quản có thể bị tắc do các mảng nấm và vách phế quản có phản ứng viêm kèm thâm nhiễm tế bào ái toan. Về mặt lâm sàng, bệnh thường xuất hiện dưới dạng từng đợt lặp đi lặp lại của những cơn thở khò khè, ho, sốt, đau ngực giống như trong hen phế quản.

Nếu một người nào đó trước đây đã có tiếp xúc với kháng nguyên nấm và đã có kháng thể kết tủa chống nấm hình thành trong máu, nay lại hít phải nấm thì có thể có sự hình thành phức hợp miễn dịch trong đường hô hấp. Một ví dụ là bệnh phổi nông dân, một bệnh quá mẫn qua trung gian phức

hợp miễn dịch mà kháng nguyên là một loại nấm (*micropolyspora faeni*) có trong cỏ.

## Chương 9

# QUÁ MÃN

Khi một đáp ứng miễn dịch xảy ra quá mức hoặc sai quy cách thì sẽ gây tổn thương mô, trường hợp này ta gọi là quá mẫn. Quá mẫn là một đặc điểm của cá thể và nó xảy ra khi có tiếp xúc với kháng nguyên lần thứ hai. Coombs và Gel đã chia quá mẫn ra làm bốn typ: typ I, typ II, typ III, và typ IV. Trong thực tế một phản ứng quá mẫn thường xảy ra trong sự phối hợp của các typ với nhau. Điểm lưu ý quan trọng nhất là những phản ứng miễn dịch này không còn mang tính chất có lợi cho cơ thể như các phản ứng trước chúng ta đã đề cập mà chúng thường gây ra viêm cũng như các tổn thương khác. Ba typ quá mẫn đầu là các phản ứng qua trung gian kháng thể, con typ thứ tư thì chủ yếu là qua trung gian của tế bào T và đại thực bào.

### 9.1. Quá mẫn typ I

Quá mẫn typ I được đặc trưng bởi phản ứng dị ứng xảy ra tức thì ngay sau khi tiếp xúc với kháng nguyên (trong trường hợp này gọi là dị nguyên) từ lần thứ hai trở đi. Phản ứng quá mẫn này tùy thuộc vào sự tấn công các tế bào mast đã được mẫn cảm với dị nguyên và được gắn với các IgE đặc hiệu dị nguyên, gây ra sự giải phóng các hóa chất trung gian của phản ứng viêm.

#### 9.1.1. Hiện tượng phản vệ - Một biểu hiện đặc biệt của dị ứng

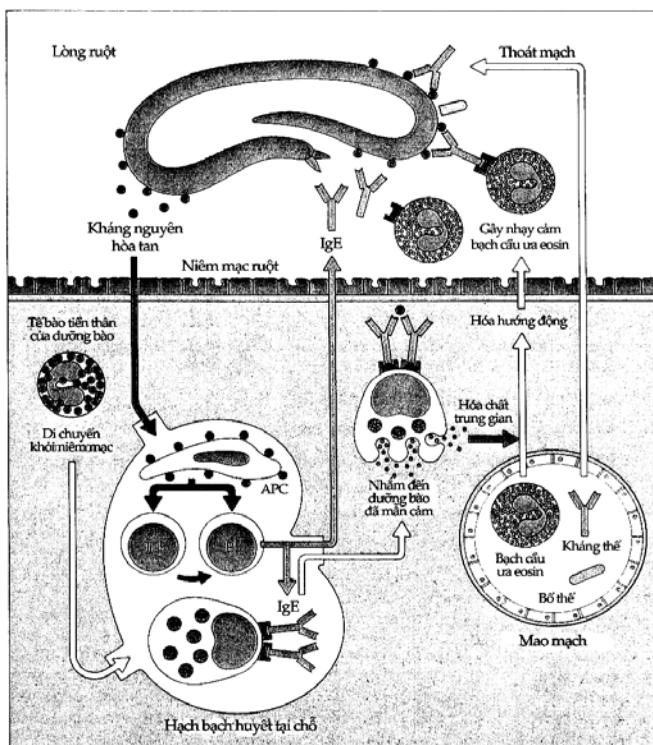
Nếu chúng ta tiêm một liều duy nhất 1 mg albumin lòng trắng trứng cho một con chuột lang, chúng ta sẽ không thấy điều gì xảy ra cả. Thế nhưng, nếu lặp lại liều tiêm 2 hay 3 tuần sau đó thì con vật đã mẫn cảm đó sẽ chịu một phản ứng rất nặng nề mà người ta gọi là phản vệ toàn thân. Con vật chết sau một vài phút. Khi khám nghiệm giải phẫu bệnh, ta thấy các phế quản và tiêu phế quản bị chít hẹp trầm trọng, đồng thời có hiện tượng co thắt hệ thống cơ trơn cũng như giãn phế nang. Những phản ứng tương tự có thể gặp ở người, đặc biệt khi bị rắn cắn, ong đốt, hoặc tiêm penicilin cho một số cá thể nào đó. Trong nhiều trường hợp chỉ cần tiêm adrenalin tức thì theo đường tĩnh mạch để chống co cơ trơn là có thể cứu được mạng sống cho nạn nhân.

Huyết thanh lấy từ các con vật hoặc từ người có cơ địa dị ứng đã được mẫn cảm với dị nguyên có thể truyền thụ động cho con vật khác và gây được phản vệ thực nghiệm trên con vật này khi cho tiêm dị nguyên lần thứ hai. Điều này nói lên rằng ít nhất có một yếu tố thể dịch quan trọng đã tham gia vào việc gây phản ứng phản vệ. Sau này người ta đã chứng minh được yếu tố quan trọng đó là IgE.

### 9.1.2. IgE – Kháng thể quan trọng của dị ứng

Đáp ứng tạo kháng thể IgE là một phản ứng tại chỗ nghĩa là nó xảy ra nơi dị nguyên thâm nhập vào cơ thể là da và niêm mạc cũng như tại các hạch lympho lân cận. IgE được sản xuất bởi các tế bào B được mẫn cảm dị nguyên và dưới sự giúp đỡ của tế bào T. Sự sản xuất IgE tại chỗ sẽ gây mẫn cảm tế bào mast tại vùng đó, đồng thời nó sẽ đến gắn lên tế bào mast, một phần khác IgE đi vào máu và gắn lên cả tế bào nằm ở các mô khác.

Lượng IgE huyết thanh thường tăng cao trong bệnh dị ứng và cả trong các bệnh nhiễm ký sinh trùng. Cần lưu ý rằng lượng IgE tăng cao sẽ giúp chẩn đoán bệnh dị ứng nhưng lượng IgE thấp không có nghĩa là loại traei được bệnh này. Sản xuất IgE khi có dị nguyên là một hoạt động mang tính chất di truyền và được kiểm soát bởi những gen chuyên biệt.



**Hình 9.1. Vai trò có lợi của IgE trong nhiễm ký sinh trùng**

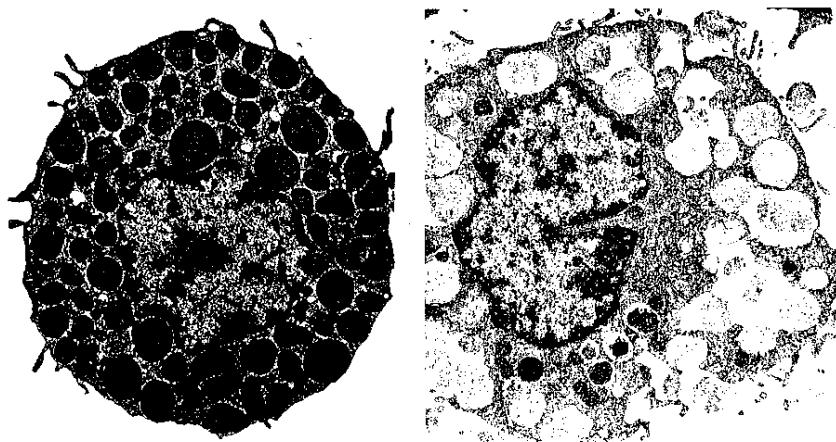
Khi nhiễm giun sán kháng nguyên hóa tan của chúng đi qua niêm mạc vào cơ thể tạo ra sản xuất IgE. Tế bào mast cũng được huy động, hoạt hóa bởi IgE và sản xuất hóa chất trung gian tạo ra phản ứng viêm và tăng tính thấm niêm mạc ruột. Sau

Với nhiều tác dụng bất lợi mà IgE đã tạo ra IgE và tế bào ái có cơ địa dị ứng, người ta đã đặt câu hỏi là liệu IgE có tác dụng nào có lợi đối với cơ thể không? Câu trả lời là: có. Nếu IgE không ngăn chặn sự xâm nhập của vi sinh vật hay giun sán vào niêm mạc đường tiêu hóa thì vi sinh vật đến tiếp xúc với các tế bào mast đã được gắn IgE đưa đến giải phóng các chất trung gian có tác dụng hóa hướng động đối với các tế bào trung tính và tế bào ái toàn cầu thiết cho sự đề kháng tại chỗ. Ngoài ra, đã từ lâu người ta biết rằng vai trò của IgE đóng vai trò quan trọng trong sự đề kháng với giun sán mà cơ chế tác dụng được mô tả ở Hình 9.1

Một điều đáng lưu ý là bởi vì khoảng một phần ba dân số thế giới bị nhiễm ký sinh trùng nên chúng ta có thể nghĩ rằng trong quá trình tiến hóa động vật, IgE đã được hình thành nhằm chống ký sinh trùng, còn dị ứng có lẽ chỉ là hậu quả không may của bước tiến hóa này mà thôi.

#### **9.1.3. Tế bào mast – Trung tâm của phản ứng**

Từ lâu người ta nhận thấy rằng tế bào mast không giống nhau giữa các loại, chúng khác nhau về tính chất bắt màu thuốc nhuộm, về cấu trúc bên ngoài của các hạt và cả về cơ chế vỡ hạt. Tuy nhiên trong một cơ thể tế bào mast ở mô liên kết hoặc ở niêm mạc thường được dùng làm điển hình cho tế bào mast của toàn cơ thể (Hình 9.2).



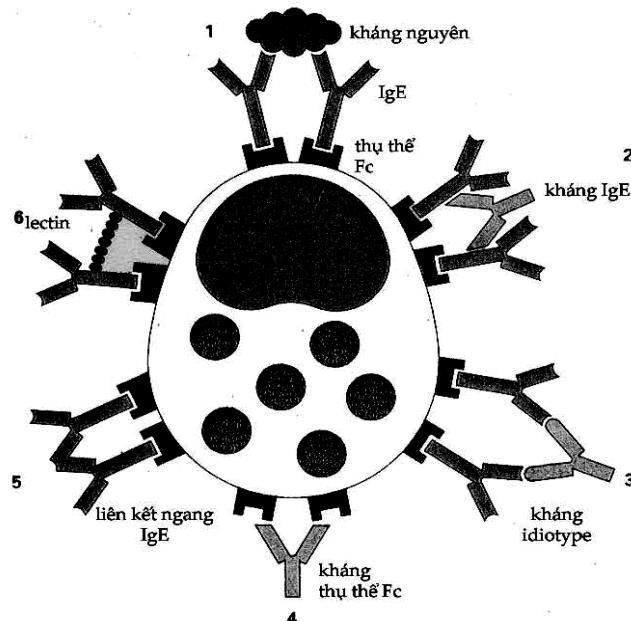
**Hình 9.2. Hình ảnh kính hiển vi điện tử của tế bào mast (của chuột)**

Tế bào mast thường gặp xung quanh các mạch máu của hầu hết các mô. Mặc dù chúng tương đối thuần nhất trong mỗi cơ thể, người ta cũng thấy có sự khác biệt về kích thước và số lượng giữa tế bào mast ở phúc mạc và tế bào mast ở da. Ở người, vị trí có nhiều tế bào mast nhất là niêm mạc của đoạn giữa ruột và niêm mạc phổi. Khi cơ thể bị nhiễm ký sinh trùng người ta cũng thấy tăng số lượng tế bào mast ở ruột.

Một đặc điểm quan trọng của tế bào mast là trên bãõ mặt của chúng có nhiều thụ thể dành cho đoạn Fc của phân tử IgE, viết tắt là Fc $\epsilon$ -R. Thụ thể này có vai trò quan trọng trong phản ứng dị ứng vì chúng sẽ truyền tín hiệu gây vỡ hạt nội bào khi có hiện tượng liên kết chéo xảy ra giữa các thụ thể này. Nhưng, chúng ta cần nhớ rằng, trong cơ thể, ngoài tế bào mast, một số tế bào khác cũng có mang thụ thể Fc $\epsilon$  như tế bào kiềm, một số tế bào T và B, tế bào mono, đại thực bào, tế bào ái toan và tiểu cầu.

#### **9.1.4. Liên kết chéo giữa các Fc $\epsilon$ -R gây ra hoạt hóa tế bào mast**

Một khi IgE gắn thụ thể Fc $\epsilon$  trên tế bào mast và tế bào ái kiềm, sự mât hạt sẽ xảy ra khi có liên kết chéo giữa các phân tử IgE dẫn đến liên kết chéo các thụ thể Fc $\epsilon$ . Các tình huống có thể tạo ra liên kết chéo được mô tả ở Hình 9.3.



**Hình 9.3. Hoạt hóa tế bào mast qua trung gian của thụ thể Fc $\epsilon$**

Tế bào mast được hoạt hóa nếu hai thụ thể Fc $\epsilon$  kế cận được nối với nhau. Điều này có thể xảy ra do vai trò kết nối của: (1) kháng nguyên, (2) kháng thể kháng IgE, (3) kháng thể idiotyp, (4) kháng thể chống thụ thể Fc, (5) liên kết chéo của bản thân IgE, và (6) các phân tử lectin.

Người ta đã tách được thụ thể Fc $\epsilon$  của một dòng tế bào ái kiềm bị ung thư hóa để khảo sát cấu trúc của thụ thể này. Nó có một cấu trúc bốn chuỗi, hai alpha và hai beta. Sau khi tạo được những kháng thể kháng các thành phần này, người ta đã dùng chúng để liên kết chéo các thụ thể và gây được sự mât hạt mà không cần đến IgE. Các lectin trong đó có PHA và Con A cũng có thể liên kết các IgE lại ở các vị trí các nhánh carbonhydrat và do đó có thể gây mât hạt mà không cần dị nguyên. Điều này giải thích các trường hợp một số cá thể bị mề đay do ăn dâu tây là loài chứa rất nhiều lectin.

Cũng như các cách cấu tạo cầu nối giữa các thụ thể Fc $\epsilon$  trình bày ở hình 9.3, có nhiều hợp chất có khả năng mạnh trong việc làm mât hạt tế bào mast. Chất quan trọng nhất thường gặp trong cơ thể là các sản phẩm thoái hóa trong quá trình hoạt hóa bổ thể, mà cụ thể là C3a và C5a. Người ta thường gọi chúng là độc tố phản vệ (anaphylactoxin). Các độc tố phản vệ còn có tác dụng trên nhiều tế bào khác nhau như tế bào trung tính, tiểu cầu và đại thực bào. Ngoài ra, còn nhiều hóa chất có tác dụng trực tiếp lên tế bào mast để gây mât hạt như calcium inophore, ACTH tổng hợp, codein và morphin tắt

cả các hợp chất này hoạt hóa tế bào mast bằng cách tạo dòng ion calci đi vào tế bào.

Dòng ion calci đi vào tế bào có hai tác dụng chính. Thứ nhất, làm cho các hạt di chuyển đến màng tế bào, hòa màng với màng tế bào và vỡ các hạt ra ngoài để giải phóng các chất trung gian đã được tổng hợp trong hạt. Thứ hai, tạo ra sự tổng hợp ngay các hóa chất trung gian mới từ acid arachidonic dẫn đến sự sản xuất các prostaglandin và leukotriene. Các hóa chất trung gian này có tác dụng lên các mô tại chỗ và lên phổi tạo ra triệu chứng co thắt phế quản, phù niêm mạc và tăng tiết đura đến dị ứng.

#### **9.1.5. Dị ứng atop**

Thuật ngữ atop lần đầu tiên được Coca và Cooke (1923) sử dụng để mô tả bệnh cảnh lâm sàng của quá mẫn typ I bao gồm hen, chàm, sốt cổ khô và mề đay ở những cá thể có người trong gia đình cũng hay mắc bệnh cảnh tương tự.

Người ta cho rằng mô hình sốc phản vệ ở động vật có liên quan đến bệnh hen và sốt cổ khô ở người, nhưng trong khi mô hình phản vệ này cho thành công trong 90% lần thí nghiệm thì ở người khi cho tiếp xúc lần thứ hai với dị nguyên chỉ có 5-10% là cho phản ứng quá mẫn. Do đó người ta cho rằng phản ứng quá mẫn typ I tức phản ứng dị ứng có liên quan chặt chẽ đến yếu tố di truyền mà điều này ít quan trọng ở động vật. Vì thế mà Coca và Cooke nghĩ rằng bệnh dị ứng ở người khác về cơ bản với phản ứng phản và ở động vật và họ gọi các bệnh dị ứng ở người là bệnh atop. Hiện nay, thuật ngữ atop được dùng như một thuật ngữ để chỉ một số bệnh có một số biểu hiện giống nhau như hen, chàm và viêm mũi dị ứng.

Những người đầu tiên mô tả cơ chế của phản ứng dị ứng tức quá mẫn typ I là Praunitz và Kustner (1921). Họ đã phát hiện trong huyết thanh bệnh nhân có một chất mà họ gọi là reagin, chất này có thể giúp để truyền thụ động phản ứng dị ứng sang cho cá thể khác qua đường da. Khoảng 45 năm sau, Ishizaka và cộng sự đã chứng minh chất reagin này là IgE.

#### **9.1.6. Các thử nghiệm lâm sàng đối với dị ứng**

Tính mẫn cảm thường được đánh giá dựa vào đáp ứng đối với kháng nguyên đưa vào nội bì. Sự sản xuất histamin và các hóa chất trung gian khác nhanh chóng tạo ra nốt phù nề và đỏ da, đạt tối đa trong vòng 30 phút và sau đó giảm dần. Vai trò của kháng thể IgE có thể chứng minh bằng phản ứng phản vệ thụ động da dùng huyết thanh người bệnh thử trên da người bình thường hoặc da khỉ. Đó là phản ứng Prausnitz-Kustner.

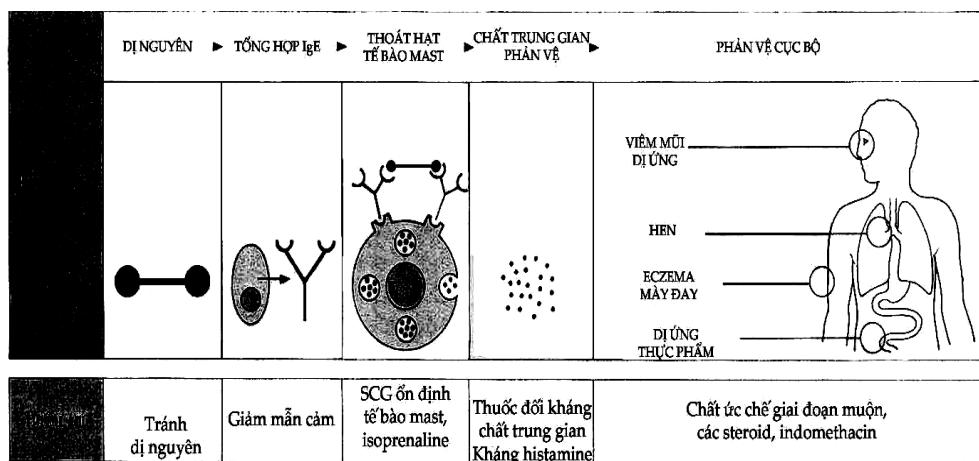
Càng ngày người ta càng thấy rõ ràng sau phản ứng phù và đỏ da tại chỗ là một phản ứng muộn khác có thể tồn tại đến 24 giờ; phản ứng này

được đặc trưng bởi sự thâm nhiễm dày đặc của tế bào và phù nề nhiều hơn so với giai đoạn sớm. Người ta cho rằng hóa chất trung gian quan trọng trong phản ứng muộn là yếu tố hoá hướng động tế bào trung tính có trọng lượng phân tử cao. Chúng ta có thể thấy rõ biểu hiện của giai đoạn muộn này trong niêm mạc mũi, phế quản của những người bị dị ứng và đặc biệt là bệnh nhân hen.

Đối với việc định lượng IgE đặc hiệu, thử nghiệm hấp thụ dị ứng phóng xạ (Radioallergosorbent test, RAST) tỏ ra cũng tốt như phản ứng lẫy da (skin prick test) nhưng lại tiện lợi hơn vì không phải tiến hành trên bệnh nhân. Trong một số trường hợp, cho niêm mạc mũi thử thách với dị nguyên lại cho kết quả dương tính nhạy hơn hai phản ứng trên, điều này có lẽ là do khả năng tổng hợp tại chỗ của IgE.

#### 9.1.7. Điều trị bệnh dị ứng

Nếu chúng ta theo dõi toàn bộ chuỗi phản ứng từ khi tiếp xúc với dị nguyên cho đến khi xuất hiện các biểu hiện atopy thì có thể thấy rằng có nhiều biện pháp nhằm ngăn chặn sự xuất hiện của bệnh này (Hình 9.4)



**Hình 9.4. Điều trị bệnh dị ứng: các vị trí của phản vệ cục bộ và khả năng điều trị tương ứng**

Một biện pháp cũng thường được dùng đó là giải mẫn cảm bằng cách tiêm vào cơ thể lặp lại nhiều lần những liều nhỏ dị nguyên. Người ta giải thích mục đích của phương pháp này là nhằm tạo ra sự sản xuất kháng thể “phong bế” IgE có chức năng chuyển hướng dị nguyên để khỏi tiếp xúc với IgE đã gắn trên các mô cơ thể. Ngoài ra, nếu tương tác tế bào thật sự quan trọng trong việc tổng hợp IgE thì việc tiêm dị nguyên liều nhỏ nhiều lần sẽ có lợi ở chỗ tạo ra các tế bào dung nạp và cả T ức chế đồng thời qua đó để

không tạo đặc hiệu dị ứng (mà bản chất là phản ứng miễn dịch) đối với dị nguyên khi có tiếp xúc về sau.

Đối với các thuốc chống dị ứng, các loại như isoprenaline, sodium cromoglycate có tác dụng khá tốt vì chúng gắn vào những thụ thể tế bào mast giúp tế bào này khỏi bị tác động. Các triệu chứng dị ứng không phải luôn luôn không chế được bằng các loại kháng histamin, nhất là khi bệnh nhân đang chịu tác động bởi phản ứng giai đoạn muộn và lúc đó thì các loại copticoid có thể giúp ích.

#### **9.1.8. Tính di truyền của phản ứng dị ứng**

Những nghiên cứu đầu tiên vào những năm 1920 cho thấy rằng những cặp vợ chồng bị dị ứng thì có tỉ lệ sinh con bị dị ứng cao hơn. Tỉ lệ để con bị mắc bệnh dị ứng ở những cặp vợ chồng này là 50%. Có ba cơ chế di truyền chính điều hòa phản ứng dị ứng:

- *Lượng IgE toàn phần*: Nghiên cứu những gia đình với ít nhất một thành viên có mức IgE cao trong máu đã xác minh giả thuyết cho rằng mức IgE cao có liên quan với một gen trội.

- *Sự phối hợp với HLA*: Người ta thấy tính đáp ứng với một dị nguyên nào đó có liên quan đến một HLA nhất định. Ví dụ, đa số bệnh nhân dị ứng với dị nguyên Ra3 lấy từ cỏ phấn hương (ragweed) có mang HLA-A2, với dị nguyên Ra5 của cỏ này là HLA-A3, B7.

- *Cơ địa tăng đáp ứng miễn dịch*: Có những người có cơ địa tăng đáp ứng với khá nhiều loại kháng nguyên. Đây là cơ sở để phản ứng dị ứng dễ dàng xảy ra. Những người có cơ địa này về mặt di truyền được thấy là đa số mang HLA-B8, HLA-Dw3. Trong đó HLA-B8 rất thường gặp trong những dạng tăng tính phản ứng khác như trong các bệnh tự miễn chẳng hạn. Do đó, người ta cho rằng ở những bệnh nhân có phản ứng dị ứng có lẽ có giảm chức năng tế bào Ts (đơn clôn hoặc đa clôn) di truyền tương tự như trong bệnh tự miễn.

### **9.2. Quá mẫn typ II**

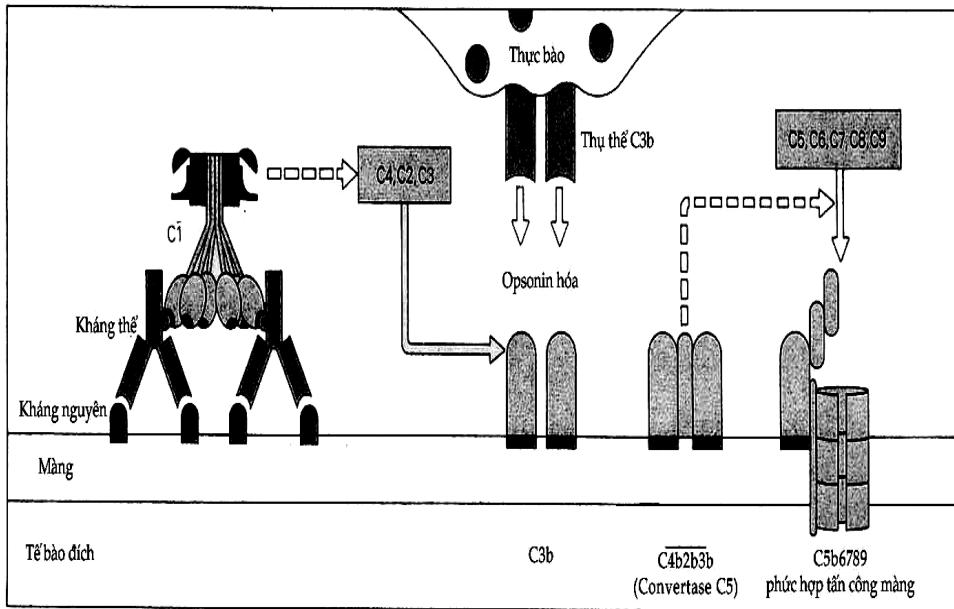
Trong thể dạng quá mẫn này, kháng thể chống kháng nguyên bì mặt tế bào đích hoặc kháng nguyên mô đích tác dụng lên các phân tử thành phần bô thể đồng thời phối hợp với nhiều tế bào hiệu quả khác để gây thương tổn các tế bào đích và các mô xung quanh.

#### **9.2.1. Cơ chế tổn thương**

Hệ thống bô thể có hai chức năng. Khi tác dụng một mình nó có thể gây tiêu màng tế bào đã mẫn cảm với kháng thể. Sự hoạt hoá bô thể xảy ra theo

con đường cő điển để tạo ra phức hợp tấn công màng C<sub>5b56789</sub>. Ngoài ra, sự liên kết của C<sub>3</sub> hoạt hóa với tế bào đích và kháng nguyên đã opsonin hóa tế bào đích làm cho nó dễ gắn vào các tế bào hiệu quả có thụ thể C<sub>3</sub> (Hình 9.5).

Một số tiểu lợp kháng thể có thụ thể trên một số tế bào hiệu quả, nhờ thế nó tạo được sự opsonin hóa như trường hợp bồ thể để tế bào hiệu quả có thể tiêu diệt tế bào đích. Các loại tế bào khác nhau có một cơ cấu thụ thể khác nhau.

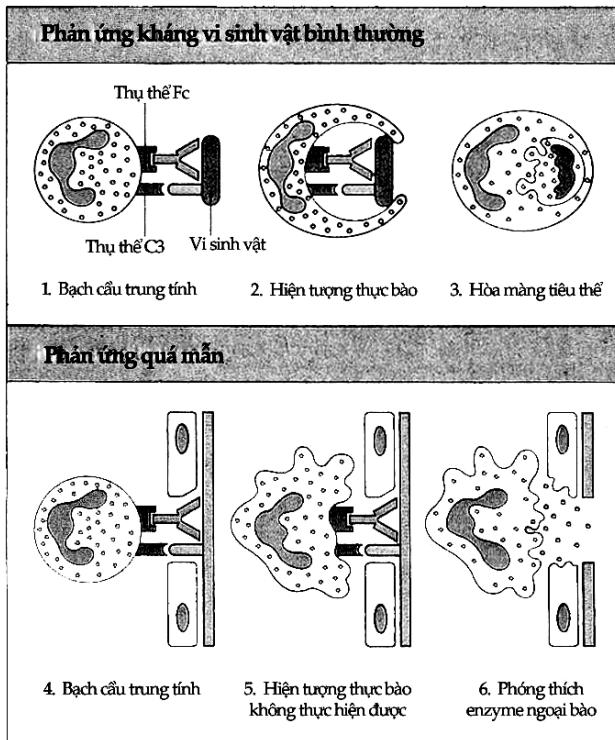


### Hình 9.5. Hoạt hóa bổ thể trong phản ứng quá mẫn typ II

Kháng thể gắn với kháng nguyên trên tế bào đích và hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển dẫn đến hình thành  $C4b2b3b$ . Sau đó enzym chuyển  $C5$  có thể hoạt hóa con đường ly giải và gây tổn thương tế bào bằng phức hợp tấn công màng  $C5-9$ .

Các kích thích hóa hướng động thu hút các tế bào hiệu quả đến nơi nó phản ứng quá mẫn typ II giống như chúng bị thu hút đến ổ viêm bởi các vi khuẩn. Chất trung gian đặc biệt quan trọng là  $C5a$ , chất này có khả năng thu hút cả tế bào trung tính lẫn đại thực bào.

Cơ chế mà các thực bào gây tổn thương cho tế bào đích trong quá mẫn typ II giống hệt cơ chế mà hệ miễn dịch bình thường gây tổn thương cho vi sinh vật. Đa số các tác nhân gây bệnh bị giết trong túi thực bào bởi các enzym, các ion, các chất oxy hóa,... Các tế bào thực bào không thể tiêu hóa các tế bào đích lớn, khi đó chúng buộc phải phỏng thích các hạt tiêu thể ra chỗ đích đã mẫn cảm và các hạt này vỡ ra, giải phóng các enzym ra ngoài gây tổn thương mô (Hình 9.6). Người ta gọi đây là hiện tượng thực bào ngoài (exocytosis). Trong một số phản ứng, như phản ứng ca tế bào trung tính với sán máng, hiệu quả phản ứng là có lợi nhưng nếu mô của cơ thể chủ cũng bị mẫn cảm thì cũng bị kháng thể tác dụng theo cơ chế tương tự và gây tổn thương cho cơ thể chủ.



**Hình 9.6. Cơ chế gây tổn thương**

*Phản ứng chống vi khuẩn bình thường:* (1) Tế bào tiếp cận với vi khuẩn qua Fc và C3; (2) vi khuẩn bị thực bào; (3) và bị tiêu thải phá hủy trong trúu thực bào. Trong quá mẫn typ II: tế bào chủ được gắn với kháng thể và thực bào theo kiểu tương tự, nhưng vì tần số đích tấn công quá lớn, như trường hợp màng đáy (4) nên tế bào trung tính phải nỗ lực hết sức (5) và giải phóng các enzym bên trong tế bào ra ngoài để phá hủy đích (6).

### 9.2.2. Phản ứng typ II giữa các cá thể cùng loài

#### 9.2.2.1. Phản ứng truyền máu

Hiện nay đã có ít nhất là 15 hệ thống nhóm máu được tìm thấy ở người, mỗi hệ thống bao gồm một bộ kháng nguyên có mặt trên hồng cầu được mã bởi một locus gen. Một cá thể có một nhóm máu nào đó có thể nhận dạng hồng cầu mang những kháng nguyên của hệ nhóm máu khác và sản xuất kháng thể chống lại. Kháng thể này có thể được sản xuất tự nhiên, đó là trường hợp của hệ ABO. Người ta cho rằng cơ thể đã sản xuất được kháng thể tự nhiên này mà không cần gây miễn cảm là nhờ nó nhận dạng được các quyết định kháng nguyên nhóm máu có mặt trên rất nhiều vi sinh vật. Tuy nhiên, trong đa số các trường hợp, thì cá thể chỉ sản xuất kháng thể chống các nhóm máu khác sau khi tiếp xúc với kháng nguyên.

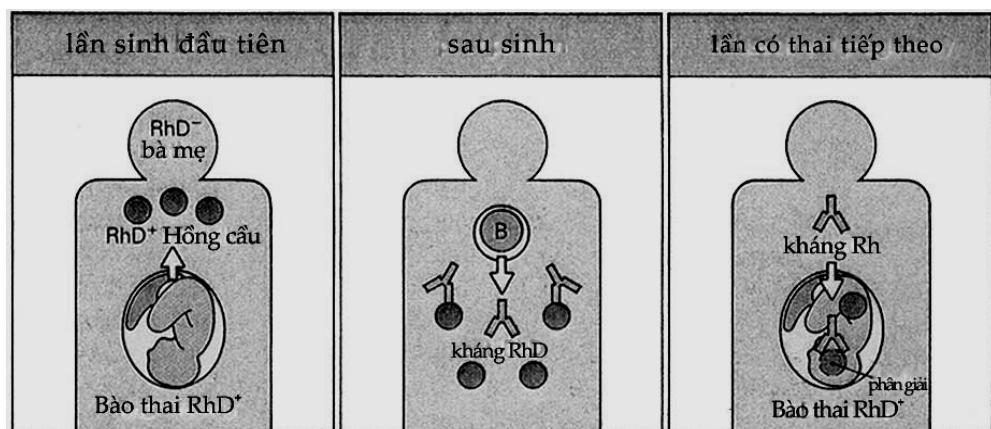
Truyền máu cho một người đã có kháng thể chống kháng nguyên của hồng cầu chuyên vào sẽ dẫn đến phản ứng truyền máu. Độ trầm trọng của phản ứng phụ thuộc vào lớp và số lượng của kháng thể liên quan. Kháng thể chống kháng nguyên hệ ABO thường là IgM, chúng sẽ gây ngưng kết, hoạt hóa bô thể, và tan máu trong lòng mạch. Các nhóm máu khác thường gây

sản xuất kháng thể IgG, và mặc dù kháng thể này ít gây ngưng kết hơn IgM nhưng nó lại hoạt hoá cơ chế quá mẫn typ II làm vỡ hồng cầu. Vỡ hồng cầu có thể gây sốc, đồng thời các sản phẩm vỡ ra từ hồng cầu có thể gây hoại tử ống thận cấp. Phản ứng truyền máu do không cùng nhóm máu cũng có thể xảy ra sau nhiều ngày hoặc nhiều tuần trên người trước đây chưa hề có mẫn cảm và gây ra triệu chứng thiếu máu, vàng da.

Phản ứng truyền máu đối với các thành phần khác của máu như bạch cầu, tiểu cầu cũng có thể xảy ra nhưng hậu quả của nó không nặng nề như phản ứng đối với hồng cầu.

### **9.2.2.2. Bệnh huyết tán trẻ sơ sinh do không phù hợp Rhesus**

Bệnh thường xảy ra trong trường hợp mẹ mang nhóm máu Rh- có bào thai Rh+. Sự mẫn cảm của mẹ đối với hồng cầu Rh+ của con đi ngược vào máu mẹ gây nên sản xuất kháng thể kháng hồng cầu Rh+ trong máu mẹ và rồi chuyển sang con qua nhau thai (Hình 9.7).



**Hình 9.7. Bệnh huyết tán trẻ sơ sinh**

*Hồng cầu phôi có Rh+ vào tuần hoàn mẹ kích thích sản xuất kháng thể anti-Rh. Kháng thể này theo máu vào bào thai thai và gây phá hủy hồng cầu bào thai.*

Đối với đứa con đầu tiên, do kháng thể kháng hồng cầu Rh+ thường ít nên trẻ thường không bị ảnh hưởng gì nhiều. Nhưng những đứa con càng về sau thì càng có nguy cơ tan máu cao hơn.

Ngoài nhóm máu Rh ra, kháng nguyên K của hệ Kell cũng có thể gây bệnh huyết tán ở trẻ sơ sinh.

### **9.2.2.3. Ghép cơ quan**

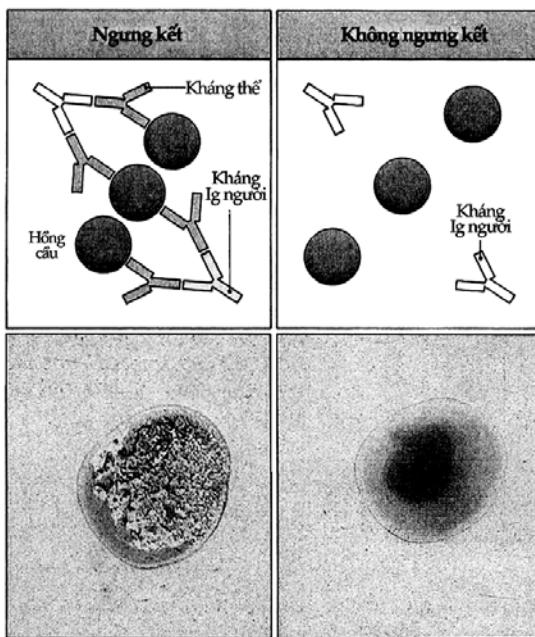
Một mảnh ghép cơ quan cùng loài, một khi tồn tại lâu dài nhờ chống lại được sự tấn công dữ dội ban đầu của miễn dịch qua trung gian tế bào, vẫn có thể kích thích cơ thể nhận tạo kháng thể chống lại các mặt trên bề mặt mảnh ghép. Các kháng thể này có khả năng gây độc trực tiếp hoặc giúp cho các

thực bào cũng như tế bào K gắn vào tế bào đích và tạo những tấn công không đặc hiệu. Chúng có thể gây kết dính tiểu cầu khi gắn lên trên bề mặt của nội mô mạch máu. Và Phản ứng thải tối cấp thường xảy ra nếu trong cơ thể đã có sẵn các kháng thể này (do ghép lần trước).

### 9.2.3. Phản ứng quá mẫn typ II tự miễn

Có một số cá thể tự mình sản xuất kháng thể chống với hồng cầu bản thân mình, do đó gây ra bệnh thiếu máu huyết tán tự miễn. Chẩn đoán bệnh này dựa vào thử nghiệm Coombs dương tính (Hình 9.8). Thử nghiệm này giúp xác định kháng thể hiện diện trên hồng cầu bệnh nhân. Thiếu máu huyết tán tự miễn được chia làm ba loại tùy theo loại tự kháng thể có mặt trong máu bệnh nhân:

- Tự kháng thể nóng, chỉ phản ứng với kháng nguyên ở nhiệt độ  $37^{\circ}\text{C}$
- Tự kháng thể lạnh, chỉ phản ứng ở nhiệt độ dưới  $37^{\circ}\text{C}$
- Kháng thể tạo ra do dị ứng thuốc.

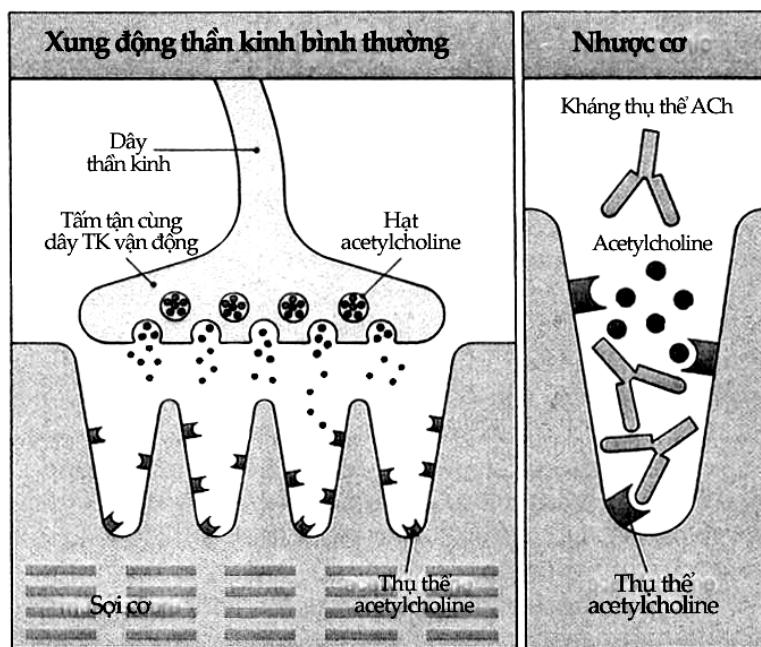


**Hình 9.8. Phản ứng Coomb gián tiếp**

Phản ứng này dùng để phát hiện kháng thể trên hồng cầu bệnh nhân. Nếu có kháng thể thì những hồng cầu này sẽ bị ngưng kết khi ta cho kháng thể anti-Ig người vào hỗn dịch.

Huyết thanh của bệnh nhân mắc bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto cũng có chứa một số tự kháng thể mà trong phòng thí nghiệm, khi có sự hiện diện của bô thể, chúng sẽ gây độc trực tiếp tế bào tuyến giáp được nuôi cấy. Trong hội chứng Goodpasture, tự kháng thể chống màng đáy cầu thận đã được chứng minh là có hiện diện. Kháng thể này cùng với các thành phần bô thể gắn lên màng đáy để rồi phản ứng bô thể sẽ dẫn đến sự tổn thương trầm trọng của màng. Nhiều tác giả cũng cho rằng phản ứng gây ra do kháng thể

chóng thụ thể acetylcholine trên các bản thân kinh vận động của tế bào cơ vân (Hình 9.9) gây bệnh nhược cơ nặng nên xếp vào phản ứng quá mẫn typ II.



**Hình 9.9. Bệnh nhược cơ nặng**

Bình thường xung động thần kinh được truyền vào tế bào cơ vân qua một hóa chất trung gian là acetylcholin. Chất này gắn vào thụ thể của nó trên bản thân kinh vận động để gây tác dụng. Trong bệnh nhược cơ nặng, kháng thể chống thụ thể acetylcholin phong bế thụ thể làm cho acetylcholin bị giảm tác dụng. Đây là một trong những cơ chế gây bệnh.

#### 9.2.4. Phản ứng do thuốc typ II

Điều này rất phức tạp. Thuốc có thể gắn vào các thành phần cơ thể qua đó các hapten trong thành phần thuốc trở thành kháng nguyên thực sự và kích thích một số cá thể nào đó (mà chúng ta chưa biết là cá thể nào) tạo ra phản ứng miễn dịch chống lại. Nếu kháng thể IgE được sản xuất, phản ứng phản vệ có thể xảy ra. Trong một số trường hợp, nhất là đối với các thuốc mỡ bôi ngoài da, quá mẫn muộn qua trung gian tế bào có thể sẽ xuất hiện. Riêng ở đây chúng ta đang đề cập đến quá mẫn typ II, thì chúng ta có thể nhận rằng thuốc có thể gây ra các phản ứng dị ứng và phản ứng tự miễn chống các tế bào máu bao gồm hồng cầu và tiểu cầu. Thường thì phản ứng xảy ra nhằm chống lại thuốc hoặc các chất chuyển hóa của thuốc và phản ứng đòi hỏi sự hiện diện của cả thuốc lẫn kháng thể. Khi ngừng thuốc thì phản ứng giảm đi. Bệnh cảnh đầu tiên được gặp là xuất huyết giảm tiểu cầu do dùng Sedormid. Người ta đã thông kê được các thuốc gây thiểu máu giảm

tiêu cầu bao gồm rất nhiều loại trong đó thường gặp nhất là penicillin, quinin và sulfonamid.

### **9.3. Quá mẫn typ III**

Đây là typ quá mẫn xảy ra do sự tấn công của các phức hợp miễn dịch (PHMD) lên các tế bào và mô cơ thể.

#### ***9.3.1. Các thể bệnh phức hợp miễn dịch***

PHMD được hình thành khi kháng thể liên kết với kháng nguyên, sau đó chúng sẽ bị loại bỏ nhờ các tế bào của hệ lưới nội mô. Tuy nhiên, cũng có sự hình thành phức hợp lại dẫn đến phản ứng quá mẫn. Các bệnh do PHMD có thể xếp làm ba nhóm:

Nhóm 1, đây là nhóm của các trường hợp nhiễm trùng tồn tại dai dẳng bao gồm nhiễm liên cầu tan máu, tụ cầu, plasmodium vivax, virus viêm gan. Kháng thể được sản xuất ở mức độ yếu dần đến hình thành PHMD mạn tính và lảng đọng vào các mô.

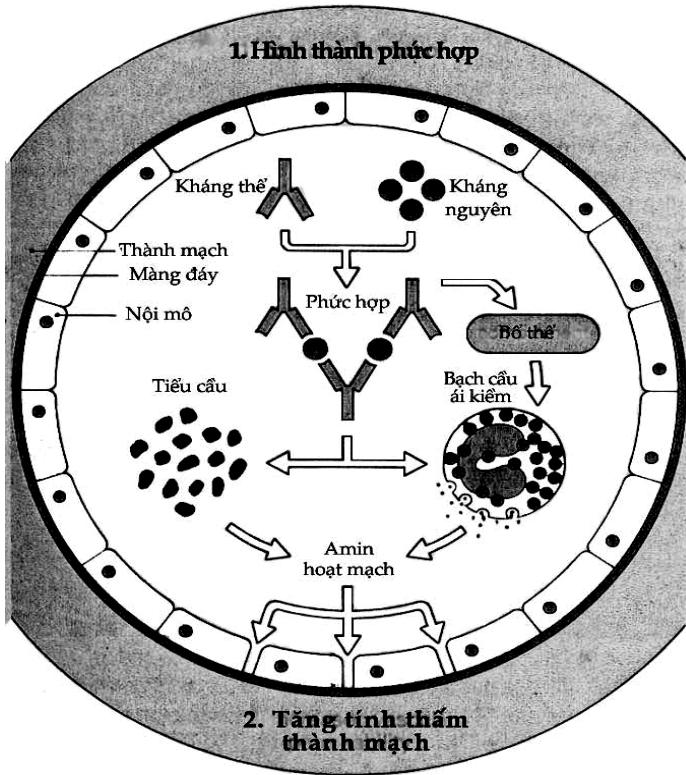
Nhóm 2, bệnh PHMD là biến chứng của bệnh tự miễn, trong đó sự sản xuất liên tục tự kháng thể đối với một tự kháng nguyên nào đó dẫn đến sự hình thành PHMD kéo dài và các tế bào của hệ lưới nội mô bị quá tải không loại trừ được. Cuối cùng là xuất hiện lảng đọng PHMD ở các mô.

Nhóm 3, trong nhóm này PHMD được hình thành ở bề mặt cơ thể như ở phổi chẳng hạn xảy ra sau khi thở hít lâu dài các chất liệu có tính kháng nguyên. Một ví dụ là bệnh phổi của nông dân và bệnh của người nuôi chim.

#### ***9.3.2. Các cơ chế viêm trong quá mẫn typ III***

Phức hợp miễn dịch có khả năng khởi động nhiều quá trình viêm. Chúng có thể tương tác với hệ thống bô thể dẫn đến hình thành C5a. C5a có tính chất hóa hướng động và cũng là các độc tố phản vệ. Chúng gây ra sự giải phóng các amin hoạt mạch từ tế bào mast và tế bào ái kiềm, do đó làm tăng tính thâm thành mạch và thu hút bạch cầu mũi, PHMD cũng có thể tương tác với tiểu cầu qua thụ thể Fc, dẫn đến sự kết tập tiểu cầu và hình thành các vi huyết khối, để rồi làm tăng hơn nữa tính thâm thành mạch do giải phóng các amin hoạt mạch. (Hình 9.10).

Các bạch cầu mũi được thu hút đến cố gắng để thực bào PHMD, nhưng nếu PHMD đã bị giữ trong các mô thì việc thực bào rất khó khăn, vì thế mà các thực bào phải giải phóng các enzym ra ngoài nhằm mục đích làm tiêu phế hợp nhưng cũng đồng thời làm tổn thương mô (Hình 9.10). Thật ra, nếu các enzym này được giải phóng ra trong máu thì lập tức nó bị trung hòa ngay bởi các chất ức chế nhưng tại các mô không có các chất ức chế này nên các enzym này gây tổn thương mô dễ dàng.



**Hình 9.10. Sự lắng đọng của phức hợp miễn dịch trên thành mạch máu**

Kháng thể và kháng nguyên tạo thành phức hợp. Phức hợp này hoạt hóa bổ thể đồng thời tác động gây giải phóng các amin hoạt mạch làm tăng tính thấm thành mạch. Phức hợp cũng tạo ra kết tập tiểu cầu tạo ra các vi huyết khối và thu hút tế bào trung tính đến gây thêm những tổn thương khác cho thành mạch.

### 9.3.3. Mô hình thực nghiệm của bệnh phức hợp miễn dịch

Đối với ba nhóm bệnh nói trên chúng ta có ba mô hình: bệnh huyết thanh đối với nhóm 1, bệnh tự miễn ở chuột NZB/NZW ở nhóm 2 và phản ứng Arthus ở nhóm 3.

#### 9.3.3.1. Bệnh huyết thanh

Trong bệnh huyết thanh PHMD lưu động sẽ lắng đọng vào khi tính thấm thấu thành mạch tăng, sau đó dẫn đến bệnh cảnh viêm như viêm thận, viêm khớp. Vào thời kỳ tiền kháng sinh bệnh huyết thanh là một biến chứng nguy hiểm do liệu pháp huyết thanh. Ngày nay, bệnh chủ yếu được nghiên cứu trên mô hình động vật. Con vật (thỏ) được tiêm một protein hòa tan (ví dụ albumin huyết thanh bò). Khoảng sau một tuần kháng thể hình thành đi vào tuần hoàn và tạo ra phức hợp với kháng thể trong trạng thái thừa kháng nguyên. Các phức hợp miễn dịch nhỏ này chỉ bị loại trừ bởi hệ thực bào đơn nhân một cách chậm chạp. Với sự hiện diện của PHMD, lượng bổ thể toàn phần giảm nhiều và các triệu chứng của bệnh huyết thanh xuất hiện do lắng

đọng các hạt phức hợp ở màng đáy cầu thận và trong các mạch máu nhỏ. Khi phức hợp bị loại bỏ hoàn toàn thì con vật hồi phục, nhưng bệnh có thể duy trì mạn tính nếu hàng ngày ta vẫn liên tục cho thêm kháng nguyên vào cơ thể con vật.

#### **9.3.3.2. Bệnh PHMD**

Dùng thế hệ F1 của dòng chuột lai NZB/NZW ta có được mô hình động vật của bệnh tự miễn giống như bệnh lupus ở người. Trong con vật có rất nhiều tự kháng thể như kháng hồng cầu, kháng nhân, kháng DNA và kháng Sm. Khi mới sinh ra con vật hoàn toàn bình thường nhưng sau 2-3 tháng thì có các triệu chứng thiếu máu huyết tán, thử nghiệm Coombs dương tính, có kháng thể kháng nhân, có tế bào LE, có PHMD nhiều trong tuần hoàn và lắng đọng cả ở thận cũng như ở mạch mạc trong não thất. Bệnh gặp chủ yếu ở con cái, và tử vong xảy ra khoảng vài tháng sau khi triệu chứng xuất hiện.

#### **9.3.3.3. Phản ứng Arthus**

Đây là một phản ứng xảy ra cục bộ trong và xung quanh những mạch máu nhỏ và thường thấy được ngoài da. Con vật được gây miễn dịch nhiều lần cho đến khi có đủ lượng kháng thể (chủ yếu là IgG). Khi tiêm kháng nguyên vào dưới da lập tức phản ứng xảy ra do hình thành phản ứng kháng nguyên – kháng thể và tạo ra PHMD ở xung quanh chỗ tiêm. Phản ứng có cường độ cao nhất sau 4-10 giờ. Tùy theo lượng kháng nguyên tiêm vào mà phù và xuất huyết có thể xảy ra ở chỗ tiêm. Sau đó phản ứng yếu dần và giảm hẳn sau 48 giờ. Các nghiên cứu bằng huỳnh quang cho thấy ban đầu kháng nguyên, kháng thể và bô thể lắng đọng ở thành mạch, sau đó là thâm nhiễm tế bào trung tính và trong lòng mạch thì đầy tiểu cầu. Sự tập trung tiểu cầu này có thể đưa đến tắc mạch và hoại tử trong những trường hợp nặng. Sau 24-48 giờ bạch cầu mũi được thay thế bằng tế bào đơn nhân và có khi cả tương bào. Sự hoạt hóa bô thể luôn cần cho phản ứng Arthus xuất hiện. Tỷ lệ kháng thể/ kháng nguyên rất quan trọng cho phản ứng tối đa. Nhìn chung, PHMD được tạo ra khi thừa kháng nguyên hoặc thừa kháng thể thì ít độc hại hơn phức hợp được tạo ra khi số lượng của chúng tương đương nhau.

#### **9.3.4. Tại sao phức hợp miễn dịch lắng đọng ở mô**

Đối với sự lắng đọng PHMD có hai câu hỏi được đặt ra: tại sao phức hợp lắng đọng ở mô và tại sao trong mỗi bệnh nào đó thì PHMD lại có xu hướng lắng đọng ở một mô nhất định? Chúng ta lần lượt xem câu trả lời qua các yếu tố sau đây:

##### **9.3.4.1. Tăng tính thẩm thành mạch**

Yếu tố quan trọng nhất đối với sự lăng đọng có lẽ là sự tăng tính thấm thành mạch. Bổ thể, tế bào mast, tế bào ái kiêm và tiểu cầu có thể xem là những nhân tố góp phần tích cực để giải phóng các amin hoạt mạch và làm tăng tính thấm thành mạch. Nếu ta dùng các chất kháng histamin để úc chế trước khi hiệu quả tăng tính thấm bị phong bế và sự lăng đọng cũng khó xảy ra.

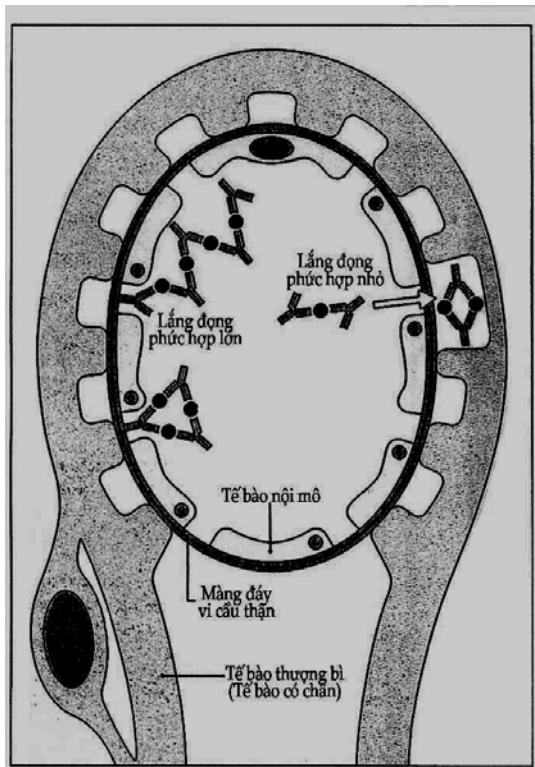
#### 9.3.4.2. Quá trình huyết động

Sự lăng đọng của PHMD cũng dễ xảy ra ở những nơi có áp lực máu cao cũng như có dòng chảy xoáy. Trong các mao mạch cầu thận áp lực máu cao gấp gần 4 lần so với các mao mạch nơi khác. Nếu áp lực được làm cho giảm bằng cách thắt bớt một phần động mạch thận thì sự lăng đọng giảm xuống. Còn ngược lại, nếu ta làm tăng huyết áp thực nghiệm cho con vật thì các triệu chứng của bệnh huyết thanh cấp xảy ra nhanh hơn. Ngoài ra, tại những nơi mà thành mạch có hình dáng tạo ra luồng xoáy cuộn như nơi động mạch chẽ đôi, nơi có hiện tượng lọc máu, .v.v. thì sự lăng đọng cũng được làm cho dễ hơn.

#### 9.3.4.3. Sự liên kết với kháng nguyên ở mô

Những lý do kể trên không giải thích được tại sao trong những bệnh khác nhau thì PHMD có xu hướng lăng đọng vào những mô khác nhau. Lý do có thể là do kháng nguyên có mặt trong phức hợp là kháng nguyên đặc hiệu mô. Người ta đã chứng minh rằng DNA có ái lực rất mạnh với collagen của màng đáy cầu thận nên phức hợp DNA và anti-DNA trong bệnh thận lupus thường hay lăng đọng ở màng đáy cầu thận tạo ra bệnh thận lupus. Cũng có trường hợp cả kháng nguyên và kháng thể cùng được sản xuất tại cùng một nơi trong mô đích. Đó là trường hợp của bệnh viêm khớp dạng thấp.

#### 9.3.4.4. Kích thước của PHMD



Vị trí chính xác của PHMD một phần phụ thuộc vào kích thước của phức hợp. ta thấy rõ điều này ở thận. Phức hợp nào nhỏ thì có thể chui lọt qua màng đáy cầu thận vào nằm giữa màng đáy và tế bào có chân (podocyte), còn phức hợp nào lớn thì mắc lại nằm giữa các tế bào nội mô và màng đáy (Hình 9.11).

**Hình 9.11. Vị trí lắng đọng của phúc hợp ở thận phụ thuộc vào kích thước phúc hợp trong tuần hoàn**

*Phúc hợp lớn dễ lắng đọng ở màng đáy cầu thận, còn phúc hợp nhỏ thì đi xuyên qua màng đáy và tìm thấy ở phía té bào biểu mô của cầu thận.*

#### **9.3.4.5. Lớp Immunoglobulin**

Lớp Immunoglobulin có thể ảnh hưởng sự lăng đọng của PHMD. Ví dụ trong bệnh lupus, các lớp và tiểu lớp kháng thể anti-DNA có liên quan chặt chẽ đến tuổi và giới. Khi chuột NZB/NZW già có sự chuyển đổi lớp Ig từ chỗ lớp trội là IgM sang lớp trội là IgG2. Điều này xảy ra ở chuột cái sớm hơn ở chuột đực và đồng thời với sự xuất hiện của bệnh thận tức là trước khi chuột chết khoảng 2-3 tháng. Điều này chứng tỏ rằng lớp và tiểu lớp của kháng thể cũng quan trọng trong quá trình lăng đọng của PHMD.

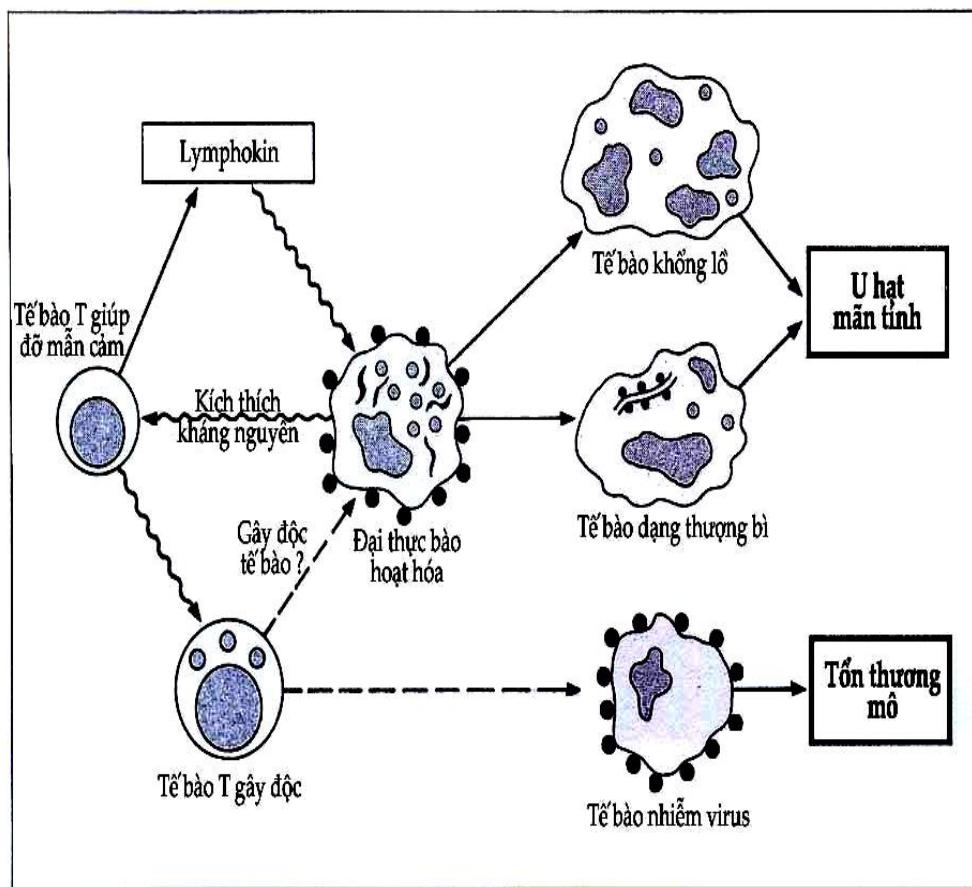
#### **9.4. Quá mẫn typ IV – Quá mẫn muộn**

Theo phân loại của Coombs và Gel, quá mẫn typ IV hay quá mẫn muộn được dùng để chỉ tất cả những phản ứng quá mẫn xảy ra sau 12 giờ tính từ khi kháng nguyên xâm nhập vào lần thứ 2. Lúc đó cơ chế của phản ứng vẫn chưa được biết, và cho đến nay cũng chỉ biết được có một phần . Có một điều đã rõ đó là có nhiều phản ứng miễn dịch có thể gây ra quá mẫn muộn. Không giống ba typ quá mẫn kia, quá mẫn muộn chỉ truyền thụ động được từ con vật này sang con vật khác bằng tế bào T chứ không phải bằng huyết thanh. Tế bào T cần thiết để tạo ra quá mẫn muộn được gọi là T quá mẫn muộn (tức Td).

Quá mẫn muộn thường gặp trong nhiều phản ứng dị ứng đối với vi khuẩn, virus và nấm, trong viêm da tiếp xúc do nhạy cảm với một số hóa chất có công thức cấu tạo đơn giản và trong phản ứng thải bỏ mảnh ghép. Mô hình được hiểu biết rõ nhất là phản ứng Mantoux thực hiện bằng cách tiêm tuberculin cho một cơ thể đã có vi khuẩn mycobacterium đột nhập và cơ thể tạo phản ứng miễn dịch tế bào chống vi khuẩn này. Phản ứng Mantoux được đặc trưng bởi đỏ và cứng da xuất hiện nhiều giờ sau khi tiêm, đạt tối đa sau 24 đến 48 giờ, sau đó giảm dần. Trong giai đoạn sớm nhất của phản ứng, ta thấy có sự tập trung tế bào đơn nhân xung quanh các mạch máu và sau đó là sự thoát mạch của rất nhiều tế bào mono và bạch cầu mũi. Trong giai đoạn tiếp theo ta có thể thấy sự thâm nhiễm kéo dài của tế bào lymphô và tế bào thuộc hệ đơn nhân/đại thực bào. Điều này ngược với phản ứng Arthus trong đó chỉ có thâm nhiễm bạch cầu mũi.

Chúng ta cũng có thể thấy phản ứng da tương tự thế này đối với các protein hòa tan trong trường hợp trước đó đã gây mẫn cảm bằng các protein này trộn với tá chất Freud hoàn toàn. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, nếu con vật được mẫn cảm với chỉ kháng nguyên hoặc tá chất Freud không hoàn toàn (tức không có xác vi khuẩn lao) thì phản ứng quá mẫn muộn xảy ra trong thời gian ngắn hơn và phản ứng da cũng chỉ tồn tại thoáng qua. Người ta gọi phản ứng này là quá mẫn Jones-Mote, gần đây được đổi tên là

“quá mẫn tế bào ái kiềm da” (cultaneous basophil hypersensitivity) vì có một tỉ lệ rất cao tế bào ái kiềm thâm nhiễm ở da.



Hình

9.12. Cơ sở tế bào của quá mẫn typ IV

Tế bào Th tiết ra lymphokin tác dụng lên đại thực bào gây kết tập tế bào tại vị trí kháng nguyên. Hiện tượng thực bào mạn tính sau đó tạo nên hình ảnh u hạt. Đồng thời tế bào Tc cũng được hoạt hóa gây tổn thương tế bào nhiễm kháng nguyên (virus).

#### 9.4.1. Cơ sở tế bào học của quá mẫn typ IV

Khác với typ quá mẫn khác, quá mẫn typ IV không thể truyền cho cá thể khác bằng huyết thanh mà chỉ có thể truyền qua tế bào lymphô, đặc biệt là tế bào lymphô T. Gần đây người ta phát hiện có thể truyền bằng một chất có trọng lượng phân tử thấp chiết xuất từ bạch cầu gọi là yếu tố truyền Lawrence. Tuy nhiên, bản chất của chất này vẫn còn chưa biết rõ. Chất chiết xuất này có chứa nhiều yếu tố hình như có khả năng kích thích các tế bào T đã được chuẩn bị để tham gia vào phản ứng quá mẫn muộn.

Cần luôn nhớ rằng tổn thương quá mẫn là hậu quả của phản ứng quá mức giữa kháng nguyên với cơ chế miễn dịch tế bào vẫn còn bình thường. sau tiếp xúc đầu tiên, các tế bào nhớ nhận diện kháng nguyên cùng với các phân tử MHC lớp II trên đại thực bào để rồi được kích thích và chuyên dạng thành tế bào non để tăng sinh. Tế bào T đã được kích thích giải phóng nhiều yếu tố hòa tan có chức năng làm trung gian cho đáp ứng quá mẫn xảy ra sau đó nhờ thu hút và hoạt hóa đại thực bào; chúng đồng thời cũng giúp để biến các tế bào tiền thân của T gây độc trở thành các tế bào giết và gây tổn thương mô (Hình 9.12).

#### **9.4.2. Tổn thương mô do phản ứng typ IV**

Nhiễm trùng trên bệnh nhân lao hoặc trên tổn thương u hạt ở da của bệnh nhân phong, các tổn thương do phản ứng dị ứng với vi khuẩn như tạo, casein hóa và nhiễm độc toàn thân có lẽ do tình trạng quá mẫn qua trung gian tế bào đối với các sản phẩm vi khuẩn mà ra. Khi đấu tranh giữa sự nhân lên của vi khuẩn và sự đề kháng của cơ thể xảy ra theo chiều hướng bất lợi cho cơ thể thì các kháng nguyên vi khuẩn tồn tại trong cơ thể sẽ kích động một phản ứng quá mẫn muộn tại chỗ và mạn tính. Sự giải phóng liên tục các lymphokin bởi tế bào T dẫn đến sự tập trung của nhiều loại đại thực bào nơi có kháng nguyên xâm nhập. Một số đại thực bào sẽ tạo thành những dãy tế bào dạng biểu mô, và một số thì biến thành các tế bào không lồ sau khi nuốt vi khuẩn vào. Đại thực bào nào còn để lại kháng nguyên vi sinh vật trên bề mặt sẽ trở thành tế bào đích cho các tế bào giết và sẽ bị tiêu diệt. Ngoài ra, tại những nơi này, các cytokin còn gây độc trực tiếp tế bào đồng thời hoạt hóa tế bào NK để tiếp tục gây các tổn thương khác đối với mô. Toàn bộ các hoạt động vừa kể dẫn đến hình thành một hình thái tổn thương gọi là u hạt mạn tính và đây là phản ứng có lợi nhằm mục đích tạo nên một lớp vỏ bọc để khoanh khu vực tổn thương lại.

Ngoài các vi khuẩn Mycobacterium, tổn thương quá mẫn typ IV còn có thể gặp đối với các nhiễm trùng virus như virus đậu màu, sởi, herpes simplex. Một số nấm và ký sinh trùng cũng có thể gây kiểu quá mẫn này.

##### **9.4.2.1. Viêm da tiếp xúc**

Đường da là con đường thuận lợi đối với việc gây quá mẫn tế bào nhờ có nhiều tế bào Langerhans là những tế bào trình diện kháng nguyên hữu hiệu có thể nhanh chóng mang kháng nguyên đến trình diện với tế bào lympho ở hạch ngoại biên gần đó. Quả vậy, phản ứng quá mẫn muộn dễ

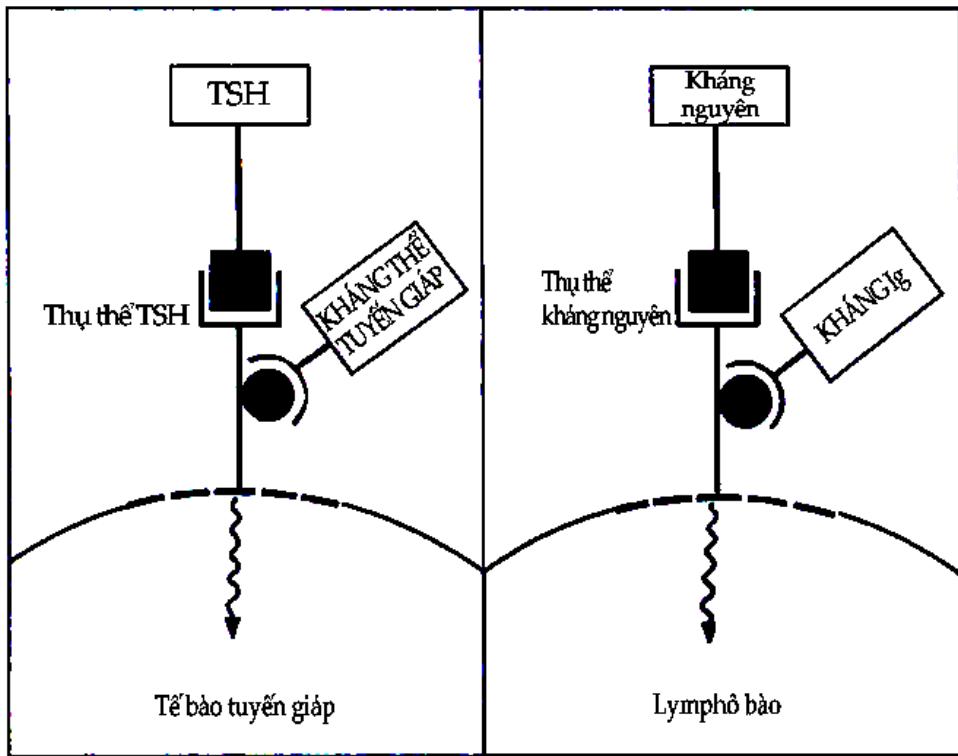
dàng xảy ra với các hóa chất ngoại lai tiếp xúc với cơ thể qua đường da và kết hợp với các thành phần protein cơ thể trong da để trở thành kháng nguyên lạ và dễ dàng bị bắt giữ bởi tế bào trình diện kháng nguyên Langerhans, hậu quả là xảy ra phản ứng quá mẫn muộn do hóa chất này gây ra. Phản ứng viêm da tiếp xúc do quá mẫn được đặc trưng bởi sự thâm nhiễm tế bào đơn nhân đạt cường độ tối đa sau 12-15 giờ và phù nề lớp thượng bì do hình thành các nang nước nhỏ. Quá mẫn tiếp xúc có thể xảy ra ở những người làm việc với các hóa chất và trở nên mẫn cảm với các hóa chất này, ví dụ picryl chloride, pycryl chromat, p-phenylene diamin, neomycin, muối nikel là những hóa chất thường gặp có thể gây quá mẫn tiếp xúc.

#### **9.4.2.2. Các trường hợp khác**

Quá mẫn muộn cũng đã đóng góp quan trọng trong việc gây phản ứng muộn cho một số trường hợp bị côn trùng đốt. Trong trường hợp ghép cùng loài, hoạt động gây thải ghép do tế bào T gây độc là một cơ chế quan trọng, đây cũng là một thể dạng của quá mẫn typ IV. Trong một số bệnh tự miễn, người ta đã ghi nhận có vai trò của quá mẫn muộn trong cơ chế gây tổn thương.

### **9.5. Quá mẫn typ V – Quá mẫn kích thích**

Có một số tế bào khi thực hiện chức năng cần đến sự kích thích của một loại hormone nào đó. Sự kích thích này được thực hiện thông qua một phân tử bề mặt tế bào gọi là thụ thể. Thụ thể luôn có cấu trúc đặc biệt cho chỉ hormon đó. Khi có sự kết hợp của hormon lên thụ thể, lập tức xảy ra hiện tượng biến đổi cấu trúc hóa học của thụ thể hoặc của một phân tử kế cận và sự biến đổi này phát ra một tín hiệu để truyền vào bên trong tế bào làm cho tế bào bắt đầu thực hiện chức năng của nó. Ví dụ khi hormon TSH của tuyến yên gắn vào thụ thể của nó trên tế bào tuyến giáp thì lập tức gây ra sự hoạt hóa adenyl cyclase trong màng tế bào để biến ATP thành AMP và đưa vào bên trong tế bào. AMP sau đó sẽ kích thích sự hoạt động của tế bào tuyến giáp (Hình 9.13).



**Hình 9.13. Sơ đồ cơ chế phản ứng quá mẫn typ V**

Tế bào tuyến giáp được kích thích theo kiểu bình thường và bởi kháng thể. Cả hai kích thích đều tạo ra biến đổi màng và hoạt hóa tế bào.

Trên một số bệnh nhân nhiễm độc giáp, người ta thấy có kháng nguyên kích thích tuyến giáp xuất hiện trong máu. Đây là một tự kháng thể chống lại một kháng nguyên có mặt trên màng tế bào tuyến giáp. Khi tự kháng thể kết hợp với kháng nguyên, phức hợp này cũng tạo ra kích thích giống như trường hợp THS kết hợp với thụ thể của nó, do đó chúng có khả năng làm tăng hoạt tuyến giáp qua con đường AMP vòng để gây ra chứng nhiễm độc giáp. Một điều cũng đáng lưu ý nữa là trong bệnh loét tá tràng để kháng cimetidin, người ta cũng đã phát hiện tự kháng thể kháng thụ thể H<sub>2</sub> của histamin.

Trên thực nghiệm, người ta đã phát hiện được thêm một số kháng thể kích thích hoạt động chức năng của tế bào qua các kháng nguyên có trên bề mặt tế bào. Ví dụ, kích thích sự chuyển dạng lympho bào T bằng kháng thể chống kháng nguyên CD3, kích thích sự phân bào của tế bào tuyến giáp bằng tự kháng thể “phát triển” (growth autoantibody), kích thích sự thực bào bằng kháng huyết thanh kháng đại thực bào, ... Chúng ta cần lưu ý rằng mặc dù kháng thể chống enzyme khi gắn với enzyme ở vị trí gần diện hoạt động của nó có thể làm ức chế enzym, nhưng khi chúng gắn với quyết định ở diện hoạt động thì đôi khi lại có tác dụng tăng hoạt tính của enzym như các trường hợp của penicillinase và β-galactosidase.

## **9.6. Các phản ứng quá mẫn “không đặc hiệu”**

Sự hoạt hóa quá mức hệ thống bô thể theo con đường không cổ điển cũng có thể dẫn đến phản ứng quá mẫn gây ra các tổn thương tổ chức như đông máu nội mạch rải rác. Một ví dụ có thể minh họa rõ ràng cho cơ chế này là phản ứng Schwarzmann được thực hiện trên thỏ bằng cách đưa nội tố vào tĩnh mạch của thỏ. Nội độc tố hoạt hóa bô thể theo con đường không cổ điển để rồi sau đó nó gắn với mảnh C3b và đính vào tiêu cầu nhờ kết dính miễn dịch; phức hợp C5, 6, 7 được tạo ra sẽ gây tổn thương tiêu cầu và giải phóng ra các yếu tố đông máu. Mặc dù ở người C3b có xu hướng kết dính lên hồng cầu và bạch cầu mạnh hơn tiêu cầu, nhưng trong trường hợp nhiễm trùng huyết gram âm và sốt xuất huyết có sôc cơ chế này đã đóng vai trò quan trọng trong việc gây tiêu thụ bô thể mạnh.

Một cơ chế không đặc hiệu khác đã tham gia gây quá mẫn đó là trường hợp thiếu các protein bất hoạt C3b làm cho phản ứng hoạt hóa bô thể không dừng lại. Ví dụ trong bệnh cảnh đái huyết cầu tố đêm kịch phát, trên màng hồng cầu bị thiếu hụt protein không ché C3 nên bệnh cảnh tiêu hồng cầu nặng nề đã xảy ra. Sự tiêu thụ bô thể quá mức hay kéo theo viêm cầu thận và rối loạn chuyển hóa lipid ở những bệnh nhân có một yếu tố gọi là yếu tố viêm thận C3, yếu tố này có lẽ là một tự kháng thể thuộc lớp IgG có khả năng hoạt hoá bô thể theo con đường không cổ điển.

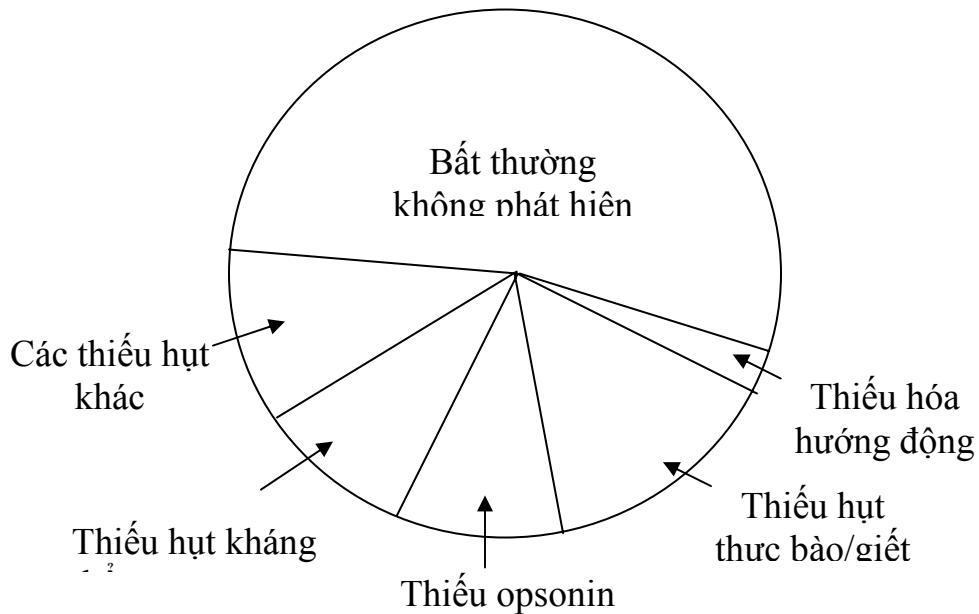


## Chương 10

# THIẾU HỤT MIỄN DỊCH

Tất cả mọi người, ai ai cũng đều bị nhiễm trùng. Khi đứa trẻ thoát ra khỏi môi trường vô trùng trong tử cung người mẹ thì lập tức bị xâm nhập bởi vô số các loài vi sinh vật. Nhưng vì hầu hết các vi sinh vật này đều không gây bệnh nên đã không tạo ra triệu chứng. Ở trẻ con, sự xâm nhập của một mầm bệnh mà chúng chưa từng tiếp xúc sẽ gây ra bệnh cảnh nhiễm trùng trên lâm sàng; nhưng đồng thời nó cũng tạo ra cho đứa trẻ một tình trạng nhó miễn dịch và duy trì tính miễn dịch lâu dài cho đứa trẻ.

Một đứa trẻ, hay một người lớn, sẽ bị nghi ngờ là thiếu hụt miễn dịch (THMD) khi trên cơ thể xuất hiện những nhiễm trùng lặp đi lặp lại, tồn tại kéo dài, trầm trọng hoặc bất thường. Thiếu hụt miễn dịch có thể chia thành tiên phát hoặc thứ phát, và có thể xảy ra theo cơ chế đặc hiệu hoặc không đặc hiệu. Tuy nhiên, có nhiều thiếu hụt có thể mơ hồ, thoáng qua hoặc không phân loại được. Theo một báo cáo thống kê thì hơn một nửa số bệnh nhân bị nhiễm trùng lặp đi lặp lại hoàn toàn bình thường về mặt miễn dịch học. Trong đó khoảng 45% có biểu hiện ít nhất là một kiểu thiếu hụt chức năng miễn dịch, mà chiếm phần lớn là thiếu hụt miễn dịch không đặc hiệu (Hình 10.1).



**Hình 10.1. Phân bố nguyên nhân của nhiễm trùng lặp đi lặp lại ở trẻ em**  
**10.1. Thiếu hụt miễn dịch tiên phát**

### **10.1.1. Thiếu hụt kháng thể (THKT) tiên phát**

#### **10.1.1.1. Chẩn đoán thiếu hụt kháng thể tiên phát ở trẻ em**

Thiếu hụt khả năng sinh tổng hợp kháng thể có thể xảy ra ở khía cạnh số lượng hoặc chất lượng: thiếu hụt về số lượng có thể xảy ra cho tất cả các lớp kháng thể (thiếu hụt toàn phần) hoặc chỉ một lớp hoặc tiểu lớp (thiếu hụt chọn lọc) (Bảng 10.1). Thiếu hụt kháng thể có thể gặp cả ở trẻ em lẫn người lớn; tuy nhiên, các kiểu thiếu hụt ở hai lứa tuổi này thường không giống nhau và do đó không được trình bày chung với nhau.

**Bảng 10.1. Phân loại thiếu hụt kháng thể tiên phát**

Giảm gammaglobulin màu toàn phần ở trẻ em
Giảm gammaglobulin máu có liên quan giới tính
Giảm gammaglobulin máu nhiễm sắc thể thường thể lặn
Thiếu hụt miễn dịch biến đổi thường gấp
Thiếu hụt Ig có tăng IgM
Thiếu hụt miễn dịch với u tuyến ức
Thiếu hụt kháng thể với mức Ig bình thường
Thiếu hụt IgA chọn lọc
Thiếu hụt IgM chọn lọc
Thiếu hụt tiểu lớp Ig chọn lọc
Thiếu hụt chuỗi kappa

Việc khai thác tiền sử kỹ có thể giúp chúng ta phân biệt những thể thiếu hụt miễn dịch tiên phát hiếm gặp với những nguyên nhân thường gặp của nhiễm trùng lặp đi lặp lại. Ví dụ, xơ hóa nang hoặc dị vật đường thở là nguyên nhân thường gặp của nhiễm trùng hô hấp ở trẻ con.

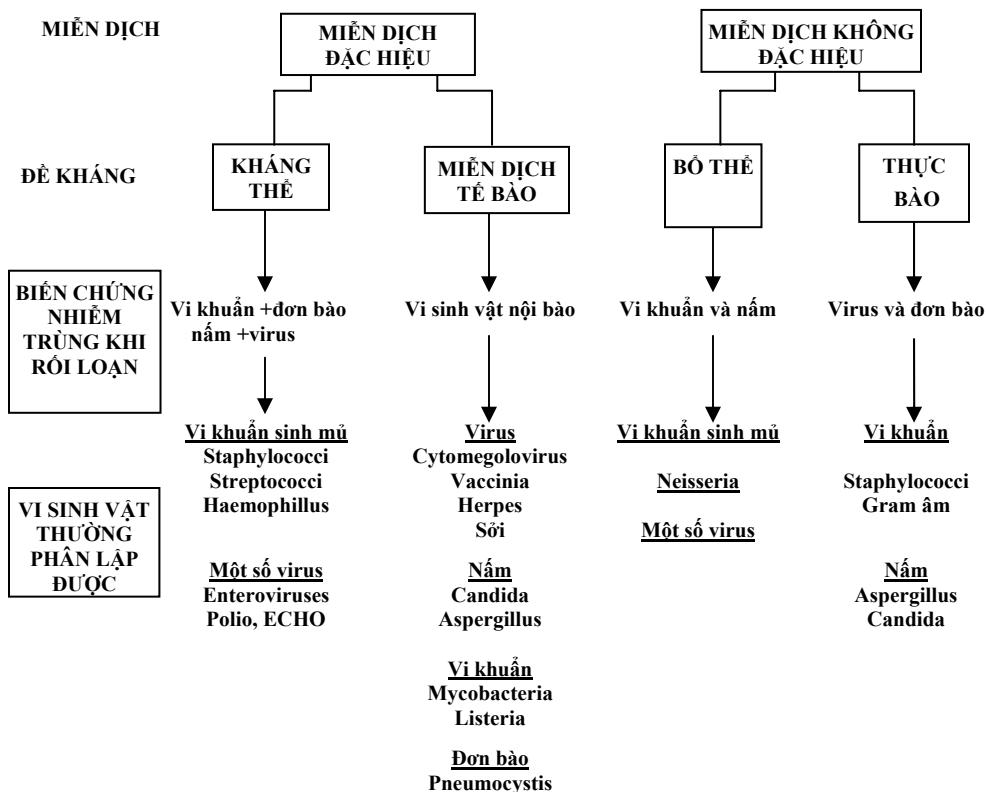
Thông tin do khai thác tiền sử: nhiễm trùng lặp đi lặp lại ở đường hô hấp xảy ra trên hầu hết bệnh nhân thiếu hụt miễn dịch. Nhiều bệnh nhân có nhiễm trùng da (nhot, ép xe, viêm mô tế bào), viêm màng não hoặc viêm khớp. Vi sinh vật thường hay gây nhiễm trùng nhất trong thiếu hụt miễn dịch là các vi khuẩn sinh mủ như tụ cầu, hemophilus influenzae và streptococcus pneumoniae (Hình 10.2). Nhìn chung, những bệnh nhân này thường không dễ bị nhiễm nấm hoặc virus vì miễn dịch tế bào vẫn được bảo tồn, tuy nhiên ngoại lệ vẫn có thể xảy ra.

Đối với những trường hợp thiếu hụt kháng thể bẩm sinh, nhiễm trùng tái đi tái lại bắt đầu xuất hiện trong khoảng thời gian từ tháng thứ 4 đến 2 tuổi còn thời gian trước đó nhờ có kháng thể từ mẹ truyền sang nên trẻ không mắc bệnh. (Hình 10.3).

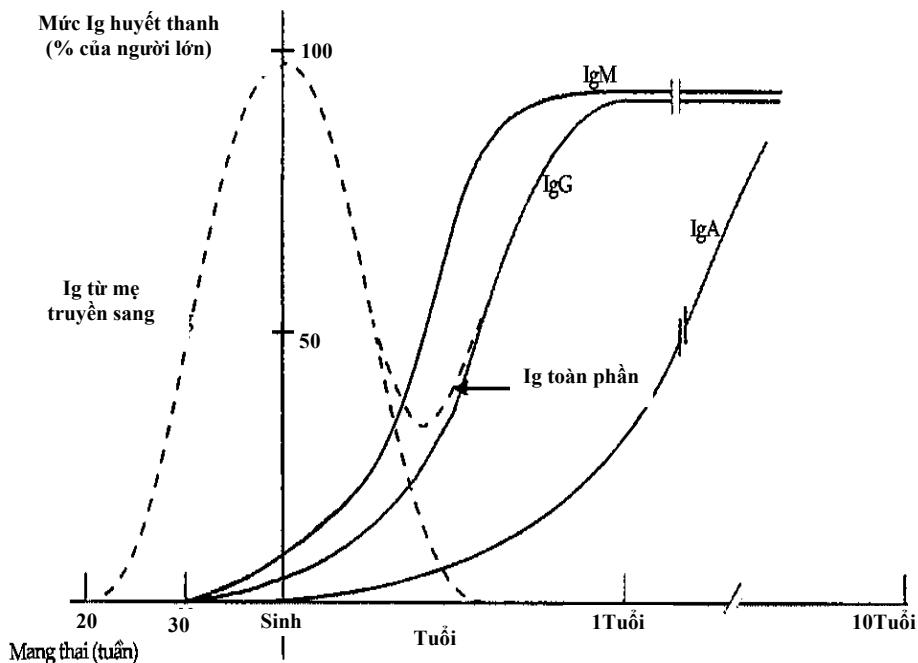
Việc nghiên cứu tiền sử gia đình đôi lúc cũng tỏ ra có giá trị chẩn đoán đối với một số bệnh có tính di truyền. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng hiện nay số con cái

trong mỗi gia đình bị giảm đi trong một số quốc gia vì thế mà một tiền sử gia đình âm tính không loại trừ được khả năng của một bệnh di truyền.

Thông tin thu được qua thăm khám: Rất hiếm khi có triệu chứng thực thể mang tính chẩn đoán đối với bệnh thiếu hụt kháng thể mặc dù thăm khám có thể giúp tìm thấy hậu quả của các nhiễm trùng trầm trọng trước đó, ví dụ như màng nhĩ thủng, dãn phế quản, v.v... Một hình ảnh thường gặp là chậm phát triển.



**Hình 10.2. Tương quan giữa thiếu hụt miễn dịch với các loại vi sinh vật gây bệnh**



**Hình 10.3. Nồng độ immunoglobulin theo tuổi**

*IgG truyền từ mẹ sang hầu như biến mất vào tháng thứ 6. Khi trẻ chủ động tổng hợp IgG, số lượng tăng rất chậm nên ta có thể thấy hình ảnh mảng xói vào giữa tháng thứ 3 và tháng thứ 6 đối với IgG toàn phần.*

Xét nghiệm cận lâm sàng rất cần thiết cho chẩn đoán. Định lượng các Ig huyết thanh sẽ cho hình ảnh bệnh lý khá rõ. Rất ít khi gặp trường hợp thiếu hoàn toàn Ig, ngay cả trong những trường hợp trầm trọng thì vẫn còn phát hiện được một lượng nhỏ IgG và IgM.

So với định lượng Ig toàn phần thì đánh giá khả năng sản xuất kháng thể của bệnh nhân cho chỉ dẫn tốt hơn về khả năng nhiễm trùng của bệnh nhân. Một số cá thể cho thấy mất khả năng tạo kháng thể đặc hiệu sau khi tiêm chủng trong khi lượng Ig huyết thanh vẫn bình thường. Các xét nghiệm về chức năng kháng thể bao gồm: (1) phát hiện hoạt tính tự nhiên của kháng thể; và (2) đáp ứng với tiêu chuẩn thử nghiệm.

Ngoài ra người ta còn đếm số lượng tế bào B lưu động qua phát hiện phân tử Ig trên bề mặt tế bào này (sIg). Trong máu bình thường, số tế bào sIg+ chiếm khoảng 5-15% tổng số lymphô. Sự vắng mặt của tế bào B trên

một bệnh nhân thiếu hụt kháng thể giúp phân biệt bệnh giảm Ig máu liên quan giới tính ở trẻ con với các nguyên nhân khác của thiếu hụt kháng thể tiên phát là các bệnh mà trong đó số lượng tế bào B vẫn bình thường hoặc có giảm nhưng không mất hẳn.

#### **10.1.1.2. Nguyên nhân chính của THKT tiên phát ở trẻ em**

##### **- Giảm Ig máu thoảng qua ở trẻ em**

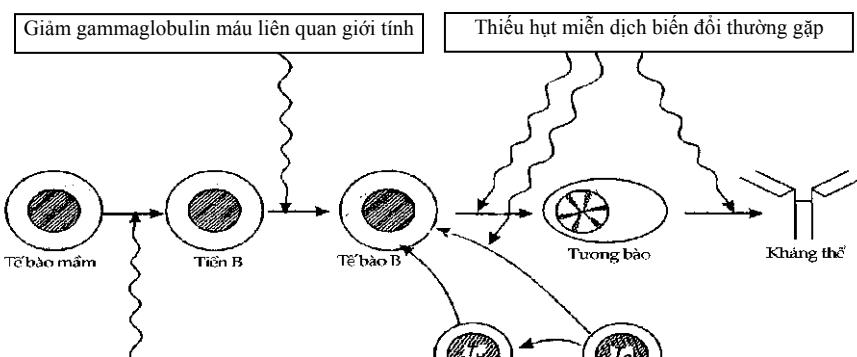
IgG mẹ được truyền chủ động qua nhau thai đến tuần hoàn phôi bắt đầu từ tháng thứ tư của thai kỳ và lượng truyền này đạt tối đa vào 2 tháng cuối. Khi mới sinh trẻ có một lượng IgG ít nhất là bằng lượng của mẹ đã truyền sang. Sau đó lượng IgG mẹ thoái hóa sẽ được thay thế bằng sự sinh tổng hợp IgG của cơ thể con, nhưng vì trẻ không tổng hợp ngay được một lượng lớn nên ở giữa tháng thứ 3 và tháng thứ 6 xuất hiện một thời kỳ “giảm Ig máu sinh lý”. Trẻ bình thường thì không dễ bị nhiễm trùng trong thời kỳ này vì kháng thể có chức năng hoạt động tốt dù số lượng IgG có giảm sút; hơn nữa, chức năng tế bào T vẫn còn nguyên vẹn. Tuy vậy, sự giảm IgG có thể nặng hơn nếu lượng IgG nhận từ mẹ còn ít như trong trường hợp đẻ non chẳng hạn.

Giảm Ig máu thoảng qua cũng xảy ra khi đứa trẻ chậm tổng hợp IgG cho cơ thể, trong khi lượng IgG mẹ tiếp tục giảm, lúc đó trẻ có thể bị nhiễm trùng sinh mủ tái đi tái lại. Điều quan trọng là cần phân biệt bệnh cảnh này với bệnh lý thiếu hụt kháng thể thật sự vì việc điều trị chúng không giống nhau. Trong đa số các trường hợp, trẻ vẫn khỏe và không cần điều trị đặc hiệu. Nếu có nhiễm trùng nặng cần bổ sung Ig để đề phòng tử vong. Điều trị có thể kéo dài 1-2 năm hoặc cho đến khi cơ thể sinh tổng hợp đủ IgG.

##### **- Giảm Ig liên quan giới tính ở trẻ em (bệnh Bruton)**

Trẻ nam mắc bệnh này thường có nhiễm trùng sinh mủ lặp đi lặp lại vào khoảng tuổi 4 tháng đến 2 năm. Vùng và cơ quan bị nhiễm trùng cũng giống như trong những trường hợp thiếu hụt kháng thể khác.

Trên đa số thường hoặc thậm chí còn tăng. Không tìm thấy tương bào trong tủy xương, hạch bạch huyết hay đường tiêu hóa. Tất cả những điều này nói lên tình trạng thiếu hụt một “vi môi trường” cần thiết cho sự hình thành tế bào B (Hình 10.4), mặc dù cơ chế chính xác vẫn chưa được rõ.



#### **Hình 10.4. Sơ đồ minh họa các bước trưởng thành của tế bào B và các vị trí mà thiếu hụt kháng thể có thể xảy ra**

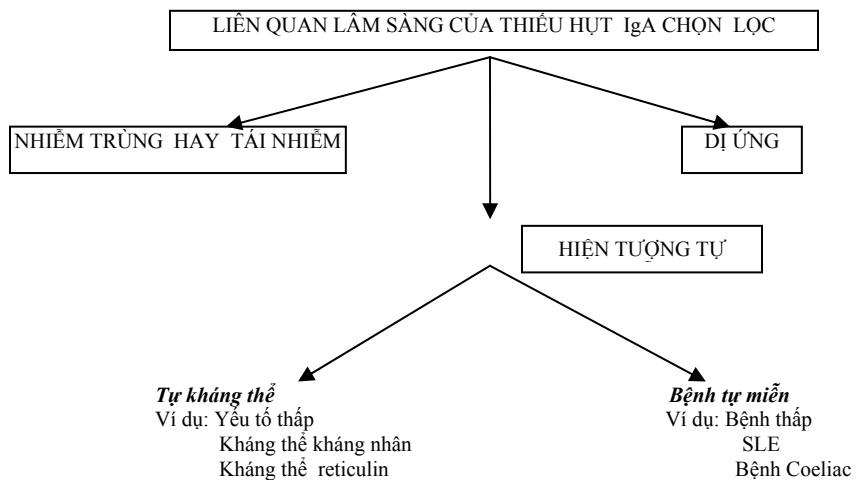
Chẩn đoán dựa vào nồng độ rất thấp của tất cả các lớp Ig trong huyết thanh, vắng mặt tế bào B lưu động và tiền sử mắc bệnh của những trẻ nam khác trong dòng họ. Tuy nhiên, cũng có khi yếu tố di truyền không rõ ràng. Gen bị tổn thương hiện nay đã được xác nhận là nằm trên đoạn gần của cánh dài của nhiễm sắc thể X. Điều trị bao gồm liệu pháp bù đắp Ig cho trẻ bệnh, hoặc xử lý gen cho bào thai vì hiện nay việc chẩn đoán bệnh trước khi sinh là việc hoàn toàn có thể thực hiện được.

##### **- Thiếu hụt miễn dịch biến đổi thường gấp (common variable immunodeficiency, CVI)**

Thuật ngữ này dùng để chỉ một nhóm bệnh thiếu hụt miễn dịch khá đa dạng xuất hiện ở trẻ con hoặc người lớn. Tuy nhiên, đa số bệnh nhân được chẩn đoán trước tuổi trưởng thành.

##### **- Thiếu hụt IgA chọn lọc**

Đây là thiếu hụt tiên phát thường gấp nhất đối với miễn dịch đặc hiệu, chiếm tỉ lệ trong nhân dân là 1/700 ở Anh. Bệnh có thể xuất hiện ở bất cứ lứa tuổi nào và được đặc trưng bởi nồng độ IgA huyết thanh rất thấp trong khi nồng độ IgM và IgG vẫn bình thường. Nhiều người bị thiếu hụt IgA vẫn sống khỏe mạnh bình thường và ta chỉ tình cờ phát hiện trong những đợt kiểm tra máu định kỳ. Tuy nhiên nhìn chung thì người thiếu hụt IgA vẫn có một số biểu hiện lâm sàng bất thường và rất đa dạng (Hình 10.5).



**Hình**

### 10.5. Những rối loạn thường đi kèm với thiếu hụt IgA

Trên khoảng 1/3 số người bị thiếu hụt IgA, người ta phát hiện thấy có kháng thể kháng IgA. Một số trong nhóm này xuất hiện phản ứng không may khi được truyền máu hoặc plasma do đó chúng ta cần xem việc định lượng IgA như một việc thường quy khi theo dõi phản ứng truyền máu.

#### - Thiếu hụt tiểu lopy IgG

Thiếu hụt một hay nhiều tiểu lopy IgG là điều thường hay bị bỏ qua bởi vì nồng độ tương đối cao của IgG1 (khoảng 70%) có thể che lấp sự thiếu hụt các tiểu lopy khác và ta vẫn đo được một nồng độ IgG gần như bình thường.

Tất cả các trường hợp thiếu hụt tiểu lopy của IgG đều dễ gây ra nhiễm trùng hô hấp. Tuy nhiên hoạt tính kháng thể chủ yếu có thể tập trung vào một tiểu lopy nào đó. Ví dụ, IgG2 chiếm ưu thế trong đáp ứng kháng thể chống các kháng nguyên polysaccharid của *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae*, do đó nếu thiếu hụt IgG2 thì dễ gây ra nhiễm trùng đường hô hấp lặp đi lặp lại, nhiễm trùng huyết hoặc viêm màng não do *pneumococcus*. Ngoài ra, chúng ta cần phải lưu ý thêm rằng, một đáp ứng tạo IgG1 sau khi gây miễn dịch không loại trừ sự thiếu hụt IgG2.

Thiếu hụt IgG2 có thể xảy ra kèm với thiếu hụt IgA và IgG4. Những người bị thiếu hụt kết hợp này dễ dàng mắc bệnh phổi hơn là chỉ bị thiếu hụt một mình IgA. Thiếu hụt IgG1 và IgG3 thường hay phối hợp với nhau và gây ra đáp ứng miễn dịch yếu đối với kháng nguyên có bản chất protein như kháng nguyên trong vi khuẩn bạch hầu hoặc uốn ván.

Cũng có khi người ta ghi nhận sự phối hợp bất thường giữa thiếu hụt các tiểu lopy IgG với bệnh cảnh trông có vẻ như không có liên quan như động

kinh trẻ con, tuy nhiên sự liên hệ này có tính nhân quả không thì chưa được rõ.

#### **10.1.1.3. Chẩn đoán phân biệt**

Triệu chứng chủ yếu của thiếu hụt miễn dịch là nhiễm trùng tái phát luôn, nhưng thiếu hụt kháng thể tiên phát là bệnh hiếm gặp do đó mà chẩn đoán phân biệt không dễ dàng. Nếu nhiễm trùng tái phát ở một vị trí duy nhất thì nguyên nhân có lẽ chỉ khu trú tại chỗ. Ví dụ, viêm màng não tái đi tái lại thường là do sự thông thương giữa xoang với dịch não tủy, trong lúc đó viêm phổi tái đi tái lại thì có thể do xơ hóa nang hoặc dị vật đường thở.

Giảm gammaglobulin máu thứ phát có thể xảy ra sau nhiều rối loạn khác nhau và nhiều sách giáo khoa đã liệt kê ra một bảng danh mục về nguyên nhân khá dài. Tuy nhiên, đứng trên quan điểm thực hành, bảng liệt kê này tỏ ra chẳng giúp ích gì nhiều. Ví dụ, mặc dù hội chứng thận hư tương đối thường gặp ở trẻ con (so với thiếu hụt miễn dịch tiên phát) và chắc chắn gây ra hàm lượng Ig thấp cho bệnh nhân, nhưng nhiễm trùng tái đi tái lại không phải là một vấn đề trầm trọng ở đây.

#### **10.1.1.4. Biến chứng của thiếu hụt kháng thể**

Bệnh nhân thiếu hụt miễn dịch dễ mắc khá nhiều kiểu biến chứng:

Nhiễm trùng mạn tính đường hô hấp dẫn đến viêm mạn tính ở tai giữa, viêm xoang, dẫn phế quản, xơ hóa phổi và cuối cùng là tâm phế mạn.

Bệnh tiêu hóa nhẹ xảy ra ở 2/3 số bệnh nhân người lớn bị thiếu hụt kháng thể. Hội chứng giống thiếu máu ác tính tương đối phổ biến và khác với thiếu máu ác tính cổ điển ở chỗ không có kháng thể kháng tế bào thành dạ dày và kháng yếu tố nội; viêm dạ dày teo đét xảy ra trên toàn bộ dạ dày không ngoại trừ vùng hang vị và lượng gastrin huyết thanh thấp hơn. Triệu chứng ỉa chảy có kèm hoặc không kèm hít thu xảy ra là do nhiễm giardia lamblia, vi khuẩn này phát triển mạnh trong ruột non hoặc do nhiễm trùng dai dẳng cryptosporidium, campylobacter, rotavirus hoặc enterovirus. Trên một số người lớn có thiếu hụt miễn dịch biến đổi thường gặp, có thể có tăng sinh tổ chức lympho đường tiêu hóa. Sự tăng sinh này lành tính mặc dù đôi khi chỗ tăng sinh lớn đến mức có thể gây tắc ruột. Viêm đường mật mãn tính có thể xảy ra do nhiễm trùng ngược dòng ở đường mật: một số trường hợp có thể dẫn đến xơ gan.

Bệnh lý khớp có thể gặp trên khoảng 12% các trường hợp thiếu hụt kháng thể. Viêm khớp nhiễm trùng mà đặc biệt là do Mycoplasma hoặc ureaplasma cần phải loại trừ. Một số bệnh nhân bị viêm đa khớp mãn tính ở các khớp lớn, một số khác bị viêm một khớp không đặc hiệu và một số thiếu

số bị thấp khớp đặc hiệu với viêm khớp loét và hạt thấp dưới da nhưng không có yếu tố thấp. Theo kinh nghiệm thì khó mà chẩn đoán nhầm bệnh nhân thiếu hụt kháng thể với bệnh Still hoặc viêm khớp dạng thấp.

Nhiễm trùng virus ở hệ thần kinh trung ương hiếm gặp trong CVI, nhưng những trẻ bị giảm gammaglobulin huyết liên quan giới tính thì dễ nhiễm virus ECHO mạn tính. Điều này có thể gây ra viêm não-màng não nặng và dai dẳng, đôi khi có hội chứng giống viêm da cơ. Bệnh này thường dẫn đến tử vong mặc dù có điều trị bằng liệu pháp truyền Ig.

Bệnh nhân thiếu hụt miễn dịch thể và hoặc tế bào có tăng khả năng mắc bệnh ác tính từ 10 đến 200 lần. Đa số các u có nguồn gốc lympho-lưới, mặc dù cũng có khi gặp u dạ dày sau khi có viêm dạ dày thể teo đét.

#### **10.1.1.5. Điều trị thiếu hụt kháng thể**

Chẩn đoán trước là điều cần thiết để hạ thấp tỉ lệ biến chứng.

Liệu pháp thay thế Ig là điều cần thiết cho bệnh nhân thiếu hụt kháng thể. Hiện nay trên thị trường luôn sẵn có các chế phẩm Ig tiêm bắp.

Người ta thường sản xuất các chế phẩm này từ huyết thanh của máu nhiều người cho trộn lại sản phẩm được khử trùng đối với các virus truyền theo đường máu, nhất là HIV. Chất chiếm đa số trong sản phẩm là IgG và hoạt tính kháng thể là hoạt tính của huyết thanh trộn lẫn. Các chế phẩm kiểu này thường không bao giờ người ta tiêm tĩnh mạch. Liều Ig phụ thuộc vào trọng lượng của bệnh nhân. Bệnh nhân mới được chẩn đoán nên cho 50mg/kg trọng lượng/ngày trong 5 ngày, sau đó 25mg/kg/tuần.

Có điều cần lưu ý là việc tiêm bắp Ig có nhiều nhược điểm. Nhược điểm lớn nhất là khoảng 20% người dùng bị phản ứng toàn thân. Phản ứng xảy ra trong vòng vài phút sau khi tiêm giống như một phản ứng phản vệ cỗ điển tức là gây ra do sự kết tập IgG làm hoạt hóa bổ thể và tấn công tế bào mast gây mất hạt. Tác dụng phụ tại chỗ bao gồm đau, tổn thương dây thần kinh và hình thành các áp xe vô trùng. Ngoài ra, sự hấp thụ Ig theo đường tiêm bắp rất thay đổi và có liên quan đến số lượng tiêm vào. Do đó trong liệu pháp này không nên để lượng IgG huyết thanh vượt quá 2-3g/l.

Các sản phẩm Ig tiêm tĩnh mạch hiện nay trên thị trường có nhiều ưu điểm: (1) có thể cho liều lớn hơn do đó nồng độ IgG huyết thanh có thể đạt mức cao hơn; (2) truyền tĩnh mạch ít gây đau và không cần phải tiêm nhiều lần; (3) ít gặp phản ứng phụ. Như vậy ta có thể thấy rằng việc điều trị có thể tiến hành ở nhà như trong trường hợp điều trị bệnh ưa chảy máu bằng truyền yếu tố VIII.

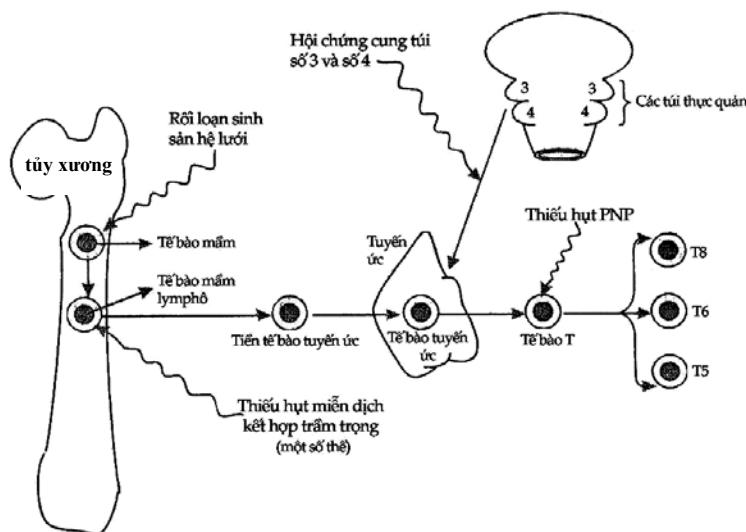
Hiệu quả của Ig tĩnh mạch trong việc làm giảm tần số và độ trầm trọng của nhiễm trùng phụ thuộc vào liều sử dụng. Cho liều 0,4g/kg cân nặng mỗi 3-4 tuần có thể giúp để đạt nồng độ IgG huyết thanh 5g/l sau 3-6 tháng. Nhược điểm chính của Ig tĩnh mạch là có thể truyền bệnh viêm gan không-A không-B, và giá thành tương đối đắt.

Các phương tiện điều trị chung bao gồm phát hiện và chẩn đoán sớm các trường hợp bệnh mới. Cần phải phân biệt một số bệnh cảnh dễ nhầm với biến chứng của giảm gammaglobulin huyết như dị vật đường thở có thể bị bỏ qua trên trẻ thiếu hụt kháng thể có triệu chứng đường hô hấp. Bệnh nhân thiếu hụt kháng thể cho đáp ứng nhanh với kháng sinh thích hợp nhưng chúng ta không nên dùng kháng sinh trước 10-14 ngày.

### **10.1.2. Thiếu hụt miễn dịch tế bào tiên phát**

#### **10.1.2.1. Các kiểu thiếu hụt**

Thiếu hụt chức năng tế bào T đơn thuần (Hình 10.6) hiếm gặp: thông thường, suy giảm tính miễn dịch của tế bào T thường đi kèm với các bất thường của chức năng tế bào B, nói lên sự tương tác tế bào T-B cần thiết cho sự sinh tổng hợp kháng thể đối với hầu hết kháng nguyên. Khác với thiếu hụt kháng thể, suy giảm miễn dịch tế bào xuất hiện trong vòng 6 tháng đầu của trẻ. Ví dụ, vào tháng thứ ba và thứ tư, hội chứng DiGeorge có thể xuất hiện với các triệu chứng nặng nề như co giật, dị tật đường tim mạch chủ khônσ nhái do nhiễm trùng



**Hình 10.6. Sơ đồ các giai đoạn trưởng thành tế bào T và những vị trí mà thiếu hụt miễn dịch tế bào có thể xảy ra**

Trên một số trẻ người ta thấy có hiện tượng mất chức năng của tế bào B lẫn tế bào T, đó là thiếu hụt miễn dịch kết hợp nặng (severe combined immunodeficiency, SCID). SCID có nhiều biến thể khác nhau được phân biệt dựa trên sự thiếu hụt enzym, cách thức di truyền và mức độ sai sót trong biến hóa. Những trẻ mắc hội chứng này hầu như đều có triệu chứng đi chảy mạn tính và không phát triển trong những tuần tuổi đầu tiên. Người ta chỉ lưu ý đến bệnh khi thấy trẻ có nhiều đợt “viêm dạ dày - ruột”. Ghép tủy tỏ ra có hiệu quả trong việc điều chỉnh khiếm khuyết miễn dịch trong trường hợp này. Chúng ta cần lưu ý rằng những bất thường về enzym của con đường chuyển hóa purine (ví dụ như adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase) cũng thể hiện thành thiếu hụt miễn dịch do các chất chuyển hóa độc hại tích tụ trong tế bào T và B. Thiếu hụt adenosine deaminase có thể kết hợp với thiếu gammaglobulin máu thoáng qua ở trẻ con.

#### **10.1.2.2. Xử trí thiếu hụt miễn dịch tế bào (Bảng 10.2)**

Phát hiện sớm là điều cực kỳ thiết yếu. Phòng ngừa thiếu hụt thường là tốt hơn điều trị và người ta thường khuyên là nên cho khảo sát gen của những đứa trẻ trong gia đình nghi ngờ có thể bị thiếu hụt miễn dịch di truyền. Trong trường hợp phát hiện thấy trong nhà có người bị thiếu hụt enzym, chúng ta có thể tiến hành phát hiện người mang gen bệnh cũng như phát hiện bệnh trước sinh. Ví dụ trong thiếu hụt adenosine deaminase, chẩn đoán trước sinh có thể thực hiện bằng cách đo hoạt tính adenosine deaminase (ADA) trong tế bào xơ của nước ối.

**Bảng 10.2. Các biện pháp xử trí đối với thiếu hụt miễn dịch tế bào.**

<b>Biện pháp chung</b>
Khảo sát di truyền
Chẩn đoán trước sinh
Tránh tiêm chủng với vắc-xin sống
Tránh truyền máu (nếu cần truyền thì phải chiết xạ máu truyền trước)
<b>Ghép các mô có khả năng tạo miễn dịch</b>
Ghép tủy, ghép tế bào gốc (mầm)
Ghép tuyến ѕv phổi
Ghép gan phổi
<b>Thay thế thành phần bị thiếu hụt</b>
Các chất chiết xuất tế bào
Hormon tuyến ѕv
Yếu tố truyền (transfer factor)
Thay thế enzym
Liệu pháp gen

Cần tránh tiêm chung với vắc-xin sống hoặc truyền máu cổ điển đối với bệnh nhân có nghi ngờ thiếu hụt miễn dịch tế bào: vắc-xin sống có thể dẫn đến nhiễm trùng lan tỏa và truyền máu có thể gây ra bệnh ghép chống chủ trừ khi máu đã được chiết xạ trước khi truyền.

Ghép tế bào có thẩm quyền miễn dịch cho ta một hy vọng duy nhất là duy trì thường xuyên đáp ứng miễn dịch thay thế trong cơ thể. Ghép tuy là điều trị chọn lựa đối với SCID và một số thiếu hụt khác nhưng nó cũng có thể gây ra một số nguy hiểm như bệnh ghép chống chủ chẳng hạn. Để thay cho việc ghép tuy tức là truyền các tế bào mầm, người ta đã đưa ra một phương pháp khác là các mô lấy từ các phôi sống vì các mô này không gây biến chứng như trên. Người ta đã dùng gan phôi và tuyến ức phôi vào mục đích này, nhưng chẳng may cả hai loại đều có thể gây bệnh ghép chống chủ nặng có thể làm chết người dù rất hiếm khi xảy ra.

Thay thế các yếu tố bị thiếu là biện pháp hợp lý nhưng thành công rất hạn chế. Trong những năm gần đây người ta đã cho ra đời nhiều loại tinh chất tuyển ức, nhưng qua điều trị thử đối với thiếu hụt miễn dịch tế bào tiên phát chưa có chế phẩm nào cho kết quả mong muốn. Biện pháp thay thế enzym cho những bệnh nhân thiếu men adenosine deaminase (ADA) hoặc purine nucleoside phosphorylase (PNP) cũng chỉ cho một kết quả hạn chế. Chế phẩm dùng hồng cầu chứa ADA và PNP cho đông lạnh và chiết xạ là một nguồn tốt cung cấp các enzym này nhưng kết quả điều trị so với ghép tuy cũng chẳng tốt hơn. Truyền hồng cầu là một biện pháp “cầm chân” chứ không phải là biện pháp điều trị.

Thiết lập bản đồ gen đối với các gen ADA, PNP, và MHC đã được tiến hành ở một số cơ sở nghiên cứu, và người ta cũng đã nhận được các gen tương ứng để lưu giữ như một nguồn cung cấp. Đồng thời người ta cũng đã thành công trong việc cấy gen ADA vào cho một retrovirus để các tế bào được cho nhiễm virus này có thể sản xuất được hoạt tính ADA người. Có lẽ thiếu hụt ADA và PNP sẽ là các bệnh lý người đầu tiên được điều trị bằng biện pháp truyền gen mặc dù hậu quả lâu dài (ví dụ như nguy cơ mắc ung thư do đưa DNA của retrovirus vào genom của người) thì vẫn còn chưa rõ.

#### **10.1.3. Thiếu hụt miễn dịch không đặc hiệu tiên phát**

Hoạt động miễn dịch không chỉ phụ thuộc sự sinh tổng hợp kháng thể mà còn phụ thuộc vào các cơ chế loại trừ kháng nguyên đã được gắn với kháng thể trong đó sự loại trừ kháng nguyên bằng bô thể và bằng thực bào là hai cơ chế rất quan trọng. Sự ly giải vi khuẩn phụ thuộc bô thể cần đến sự hoạt hóa và cố định bô thể. Các vi sinh vật được gắn IgG (tức là được opsonin hóa) sẽ sẵn sàng để được tiêu hóa bởi các tế bào thực bào. Như vậy, hoạt động miễn dịch đặc hiệu cần đến các cơ chế hiệu quả không đặc hiệu để hoàn thành nhiệm vụ của mình một cách trọn vẹn: sự phụ thuộc này phần nào giải thích các biến chứng nhiễm trùng mà bệnh nhân mắc phải

khi không bị thiếu hụt sinh tổng hợp kháng thể nhưng thiếu hụt chức năng tế bào trung tính (Hình 10.2 )

#### **10.1.3.1. Thiếu hụt chức năng tế bào trung tính**

Chức năng chính xác của tế bào trung tính là ăn, giết và tiêu hóa các vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể, nhất là vi khuẩn và nấm. Nếu chức năng này không thực hiện được thì nhiễm trùng xảy ra. Thiếu hụt chức năng tế bào trung tính có thể do thiếu hụt số lượng (chứng giảm bạch cầu trung tính) hoặc thiếu hụt chất lượng (chứng rối loạn chức năng neutrophil). Tuy nhiên, về mặt lâm sàng thì cả hai loại thiếu hụt có thể giống nhau và thường mang tính chất toàn thân. Thực vậy, nhiễm trùng ở đây có các biểu hiện sau:

- Lặp đi lặp lại và kéo dài
- Hình ảnh lâm sàng có thể nghèo nàn mặc dù nhiễm trùng rất nặng
- Đáp ứng kép với kháng sinh
- Nguyên nhân thường gặp nhất là tụ cầu
- Nhiễm trùng bao giờ cũng có ở da và niêm mạc
- Bệnh gây nhiễm trùng sinh mủ ở mạch bạch huyết.

Chứng giảm bạch cầu trung tính thường gặp hơn rối loạn chức năng neutrophil và giảm thứ phát thì thường gặp hơn giảm tiên phát. Chứng này cũng đồng thời là hiệu ứng thứ phát thường gặp của liệu pháp hóa học chống ung thư. Lượng neutrophil lưu động bình thường khoảng 1.5 triệu/ml. Khi có giảm nhẹ tế bào trung tính, triệu chứng thường không có, nhưng khi giảm vừa rồi nặng thì nguy cơ cũng như độ trầm trọng của triệu chứng nhiễm trùng tăng lên rõ rệt. Nhiễm trùng có thể đe dọa tính mạng khi lượng neutrophil xuống dưới 500.000/ml. Giảm bạch cầu trung tính tiên phát thường hiếm gặp. Còn các dạng bẩm sinh có thể gây ra từ bệnh cảnh nhẹ nhất là “giảm neutrophil mạn lành tính” đến nặng nhất là gây tử vong nhanh.

Chứng rối loạn chức năng neutrophil có thể chia thành thiếu hụt giai đoạn phát triển và thiếu hụt chất lượng tế bào tùy theo sự thiếu hụt xảy ra ở khâu nào (Bảng 10.3). Hiện tượng giảm độ di động neutrophil có thể xảy ra mà không gây ra sai sót trong khả năng thực bào. Chức năng opsonin hóa kém do thiếu hụt kháng thể hoặc lượng C<sub>3</sub> thấp do một nguyên nhân nào đó cũng có thể làm tăng khả năng nhiễm trùng.

Khi cơ chế diệt khuẩn nội bào bị mất, vi khuẩn có thể tồn tại và tăng sinh bên trong tế bào, tránh được tấn công của kháng thể và các loại kháng sinh. Bệnh cảnh đặc trưng cho trường hợp này là bệnh u hạt mãn tính (chronic granulomatous disease, CGD). CGD là một nhóm bệnh xảy ra do giảm sản xuất các gốc oxy diệt khuẩn xảy ra trong quá trình tăng cường hô hấp của hoạt động thực bào. Trong nhóm này có nhiều dạng di truyền. Dạng cổ điển là rối

loạn di truyền lặn liên quan đến giới tính xảy ra điển hình vào 2 tháng đầu của đời sống với nhiễm trùng da nặng do tụ cầu vàng, vi khuẩn gram (-) hoặc nấm. Biến chứng thường gặp gồm viêm hạch bạch huyết vùng tương ứng, gan lách lớn, áp xe gan và viêm xương tủy. Trong cơ quan tổn thương thấy hình ảnh đa áp xe và u hạt tế bào không lồ không casein hóa.

Xét nghiệm sàng lọc đơn giản nhất đối với CGD là thử nghiệm dùng nitroblue tetrazolium (NBT) để đánh giá khả năng tế bào hạt sản xuất các gốc superoxide trong quá trình thực bào.

**Bảng 10.3. Các kiểu thiếu hụt chức năng neutrophil chủ yếu gây ra nhiễm trùng tái phát nhiều lần**

Bệnh/Hội chứng	Hình ảnh lâm sàng	Kiểu thiếu hụt
Bệnh u mạn tính	1. Nhiễm trùng gram (+) có catalase 2. Hình thành u hạt	↓ Chuyển hóa qua phản ứng oxy hóa ↓ Hoạt tính diệt khuẩn
Hội chứng tăng IgE và nhiễm trùng tái diễn	1. Hình ảnh gương mặt thô 2. Nhiễm candida da - niêm mạc 3. Tăng IgE huyết thanh 4. Áp xe phổi, thoát vị phổi (pneumatocele)	Bất thường hóa hướng động
Hội chứng Chediak -Higashi	1. Hạt tiêu thể không lồ trong tế bào tiết 2. Bạch tạng mắt-da từng phần	Bất thường hóa hướng động Diệt khuẩn chậm
Thiếu hụt thụ thể CR3	1. Cuốn rốn rụng chậm 2. Nhiễm trùng da và viêm lợi 3. Áp xe sâu, viêm phúc mạc, viêm xương - tủy xương	↓ Thực bào ↓ Kết dính

#### **10.1.3.2. Thiếu hụt bô thể**

Biến đổi chức năng bô thể thường xảy ra thứ phát sau những bệnh có tiêu thụ bô thể qua đường cổ điển hoặc không cổ điển. Một ví dụ thường được đề cập là: trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống, khả năng hòa tan phức hợp miễn dịch của bô thể bị biến đổi ở những mức độ nặng nhẹ khác nhau tùy thuộc vào độ trầm trọng của bệnh. Ngoài ra, sự tiêu thụ bô thể theo

đường cổ điển đối với các yếu tố C1, C4 và C2 trong bệnh Luput ban đỏ hệ thống còn có thể làm giảm khả năng trung hòa hoặc ly giải một số virus.

Ở người, thiếu hụt di truyền các thành phần bổ thể thường đi kèm với những hội chứng lâm sàng đặc trưng. Những bệnh nhân thiếu hụt C1, C4 hoặc C2 thường thể hiện hội chứng giống lupus (với các triệu chứng như ban hình cánh bướm, đau khớp, viêm cầu thận, sốt) hoặc viêm mạch mạn tính nhưng hiếm khi thể hiện thành nhiễm trùng sinh mủ, tái phát nhiều lần. Kháng thể kháng nhân và kháng DNA chuỗi kép thường không có. Thiếu hụt những thành phần sớm này của con đường cổ điển có thể làm cho cơ thể khó khăn trong loại trừ kháng nguyên virus và dễ dẫn đến bệnh phucus hợp miễn dịch do sự tồn tại dai dẳng của kháng nguyên trong cơ thể.

Bệnh thiếu hụt C3 có thể là tiên phát hoặc cũng có khi thứ phát sau thiếu hụt các chất ức chế C3b như yếu tố I (C3b inactivator), yếu tố H (beta 1 H globulin). Người mắc chứng này thường biểu hiện khả năng dễ bị nhiễm khuẩn tái phát nhiều lần và gây nguy hiểm cho tính mạng như bị viêm phổi, nhiễm trùng huyết, viêm màng não. Điều này đã nói lên vai trò quan trọng của C3b trong chống nhiễm trùng.

Người ta đã ghi nhận có sự phối hợp giữa thiếu hụt C5, C6, C7 hoặc C8 với nhiễm trùng neisseria lặp đi lặp lại. Đa số bệnh nhân bị nhiễm lâu cầu nhiều lần, nhất là nhiễm trùng huyết và viêm khớp do lậu cầu. Bệnh nhân có thể viêm màng não do màng não cầu.

Thiếu hụt chất ức chế C1 là thiếu hụt bẩm sinh thường gặp nhất của hệ thống bổ thể và gây ra chứng phù mạch (angioedema) bẩm sinh.

## 10.2. Thiếu hụt miễn dịch thứ phát

### 10.2.1. Nguyên nhân của thiếu hụt miễn dịch thứ phát

Nguyên nhân gây thiếu hụt miễn dịch thứ phát phổ biến hơn nhiều so với thiếu hụt tiên phát. Bởi vì chức năng hoạt động của các thành phần của hệ miễn dịch phụ thuộc vào sự cân bằng giữa sự tổng hợp và sự thoái hóa chúng nên sự thiếu hụt thứ phát sẽ xảy ra khi sự tổng hợp kém đi hoặc sự thoái hóa tăng lên.

Sự mất protein của cơ thể có thể dẫn đến giảm gammaglobulin máu. Đó là trường hợp thường gặp của hội chứng thận hư (gây mất protein qua đường thận) và các bệnh lý ruột gây mất protein. Sự mất protein trong bệnh thận thường có tính chọn lọc, do đó ta có thể thấy rằng lượng IgM vẫn bình thường còn IgG thì giảm rõ. Trong bệnh lý ruột, mất protein có thể gặp trong một số bệnh như bệnh Crohn, viêm đại tràng loét và bệnh celiac. Trong bệnh cảnh giãn bạch mạch đường ruột, ta có thể thấy mất cả tế bào lymphô lẫn protein.

Hình ảnh giảm sinh tổng hợp có thể thấy rõ trong suy dinh dưỡng protein – năng lượng. Thiếu hụt protein dẫn đến biến đổi sâu sắc ở các cơ quan trong cơ thể kể cả hệ miễn dịch. Trong trường hợp này chúng ta có thể thấy giảm khả năng sản xuất kháng thể khi cơ thể được gây miễn dịch, đồng thời, miễn dịch tế bào, chức năng thực bào và hoạt tính bồi thể cũng thay đổi. Thiếu hụt miễn dịch do nguyên nhân này có thể hồi phục trong một số trường hợp khi cơ thể được bù đầy đủ protein và calo.

Bệnh nhân bị bệnh tăng sinh lymphô có xu hướng rất dễ nhiễm trùng. Sự xuất hiện thường xuyên của nhiễm trùng cơ hội trên những người bị ung thư lan tỏa đã nói lên tình trạng bị suy giảm miễn dịch khá nặng nề do hậu quả úc chế của bệnh hoặc do điều trị. Bệnh bạch cầu lympho mạn tính thường đi kèm với giảm gammaglobulin máu và nhiễm trùng hô hấp tái phát nhiều lần và điều này đã làm cho bệnh ngày càng nặng dần nhanh chóng. Có trường hợp nếu ta cho bù immunoglobulin thì bệnh sẽ cải thiện. U lympho non-Hodgkin có thể đi kèm với thiếu hụt miễn dịch cả thể dịch lẩn tế bào; lượng Ig vẫn bình thường cho đến giai đoạn muộn của bệnh. Hầu hết các bệnh nhân đa u tuy đều có giảm Ig đa clôn, nhưng lại tăng Ig đơn clôn một cách rất đặc trưng.

Các thuốc úc chế miễn dịch tác động lên rất nhiều khâu của chức năng tế bào. Chức năng của lymphô bào và bạch cầu mũi thường giảm. Rất ít khi có giảm gammaglobulin nặng. Bệnh nhân dùng thuốc úc chế miễn dịch trong quá trình điều trị ung thư hoặc bảo vệ mảnh ghép thường rất dễ bị nhiễm trùng cơ hội.

Chúng ta cũng nên lưu ý rằng một số kháng sinh cũng có tác dụng úc chế miễn dịch. Đó là kháng sinh có cấu trúc hóa học giống các thuốc chống chuyển hóa và gây độc tế bào. Ví dụ như gentamicin, amikacin và tobramycin có thể làm giảm khả năng hóa hướng động đối với tế bào trung tính; cotrimoxazole, rifampicin và tetracycline có thể làm biến đổi miễn dịch tế bào; chloramphenicol, cotrimoxazole và rifampicin làm thay đổi đáp ứng kháng thể sơ cấp và thứ cấp.

Trong nhiều bệnh nhiễm trùng, vi sinh vật có khả năng úc chế miễn dịch hơn là kích thích miễn dịch. Người ta đã lưu ý thấy điều này xảy ra nặng nề, mặc dù chỉ thoáng qua, trong nhiều bệnh nhiễm trùng virus, nhất là cytomegalovirus, sởi, rubella, đơn nhân nhiễm khuẩn và viêm gan virus và trong một số nhiễm trùng vi khuẩn như lao, brucellosis, phong và giang mai: tuy nhiên, ví dụ rõ nét nhất là bệnh cảnh mới được phát hiện trong những năm gần đây, đó là hội chứng thiếu hụt miễn dịch mắc phải (AIDS).

#### **10.2.2. Hội chứng thiếu hụt miễn dịch mắc phải (AIDS)**

Hội chứng thiếu hụt miễn dịch mắc phải (Aquired Immunodeficiency syndrome, AIDS) là một bệnh dịch toàn cầu gây nên do một loại virus mới được phát hiện gần đây có tên là virus thiếu hụt miễn dịch người typ I (Human Immunodeficiency Virus 1, HIV-1). Đây là một virus thuộc họ retrovirus tức những virus RNA có mang một enzym độc đáo là enzym sao chép ngược (reverse transcriptase) có khả năng tổng hợp DNA chuỗi kép đặc trưng cho virus từ genom RNA của mình. DNA mới này sẽ gắn vào genom của tế bào chủ và trở thành khuôn để sản xuất nguyên liệu RNA cho virus con. Virus con hình thành sẽ tạo chồi ở màng tế bào chủ và tế bào chủ cũng sẽ cung cấp vật liệu để thành lập vỏ virus.

Retrovirus được chia làm 3 nhóm: (1) oncovirus, bao gồm tất cả các virus sinh ung thư như virus bệnh bạch cầu tế bào T người (Human T cell Leukemia Virus I, HTLV-I); (2) spumavirus, là những virus mà hiện nay chưa thấy gây bệnh gì, và (3) lentivirus, trong đó có HIV-1.

Lentivirus gây những “nhiễm trùng chậm” tức là virus tồn tại một thời gian khá lâu trong cơ thể mới tạo ra các biểu hiện lâm sàng. HIV-1 là lentivirus gây bệnh ở người được khám phá đầu tiên và cũng là loại đầu tiên tác động lên các lympho bào.

Kỉ và các loại linh trưởng (primates) nuôi trong chuồng là những động vật rất dễ bị mắc bệnh thiếu hụt miễn dịch và người ta đã phân lập được một lentivirus giống HIV từ khỉ macacus có thể gây hội chứng giống AIDS trên khỉ (người ta gọi là AIDS khỉ). Tại châu Phi, các nhà nghiên cứu cũng đã tìm thấy một virus có họ hàng rất gần với virus AIDS khỉ nói trên và gọi là SIV-1agm; SIV-1agm hình như không gây bệnh trên con vật sống trong thiên nhiên nhưng có khả năng gây bệnh khi ta tiêm vào khỉ macacus.

Năm 1985, người ta đã tìm thấy kháng thể chống HIV trong huyết thanh những cô gái điếm sống ở vùng Tây Phi, huyết thanh này cho phản ứng với SIV-1agm mạnh hơn với HIV. Kết quả là một lentivirus mới được phát hiện và được đặt tên là HIV-2, vì virus này cũng gây hội chứng giống AIDS cho người.

#### **10.2.2.1. Dịch tễ học AIDS**

Trước tiên, một điều thực sự khủng khiếp hiện nay là virus gây bệnh AIDS, tức HIV, đang lan tràn khắp thế giới với tốc độ khá nhanh mà sự ngăn chặn không phải là một việc làm đơn giản. Theo một tài liệu dịch tễ học công bố trên tờ Scientific American năm 1988 tại Hoa Kỳ, Jonathan M. Mann, James Chin, Peter Piot và Thomas Quinn cho biết rằng đến năm 1988 có hơn 250.000 trường hợp mắc bệnh được thống kê trên khắp thế giới, bên cạnh đó, có khoảng từ 5 đến 10 triệu người nhiễm HIV. Năm năm sau tình trạng đã trở nên xấu hơn nhiều. Liên minh chính sách AIDS toàn cầu (Global AIDS Policy Coalition) đã ước tính rằng vào cuối năm 1987 số

người nhiễm HIV khoảng 7 triệu, nhưng đến cuối năm 1992 thì đã lên đến khoảng 110.5 triệu, tức tăng khoảng gấp 3 lần. Mặc dù có một số thuốc chống virus cũng như một số phương tiện khác có thể giúp phần nào đời sống, hầu hết người nhiễm đã đi đến tình trạng bi quan là tử vong. Cho đến năm 1993 có khoảng 3 triệu người mắc bệnh ở giai đoạn toàn phát, trong đó đa số đã chết. Các tính toán đã thông báo rằng vào năm 2001 số người nhiễm HIV là hơn 40 triệu.

#### **10.2.2.2. Sự lan truyền của HIV-1**

HIV-1 có thể phân lập từ tinh dịch, chất tiết cổ tử cung, tế bào lympho, huyết tương, dịch não tủy, nước mắt, nước bọt, nước tiểu và sữa mẹ. Nhưng không phải tất cả các dịch này đều có thể truyền bệnh bởi vì nồng độ virus trong chúng rất khác nhau, vì thế chỉ có tinh dịch, máu và có thể cả dịch cổ tử cung đã được chứng minh là có thể truyền bệnh.

Cách truyền phổ biến nhất của virus trên thế giới (Bảng 10.4) là quan hệ tình dục dù đồng giới hay khác giới. Việc lây truyền cũng có thể xảy ra qua đường dùng chung kim tiêm giữa những người tiêm chích do nghiên ngập hoặc những bệnh nhân được điều trị ở bệnh viện không thực hiện đúng qui trình vô trùng. Việc truyền bệnh từ mẹ sang con trong quá trình mang thai hoặc lúc sinh đẻ là đường lây chủ yếu đối với AIDS trẻ em. Ngoài ra chúng ta còn nghe nói đến những trường hợp bị lây bệnh do nhận máu, sản phẩm máu, nhận cơ quan ghép hoặc tinh dịch có HIV.

**Bảng 10.4. Đặc điểm của bệnh nhân AIDS ở người lớn**

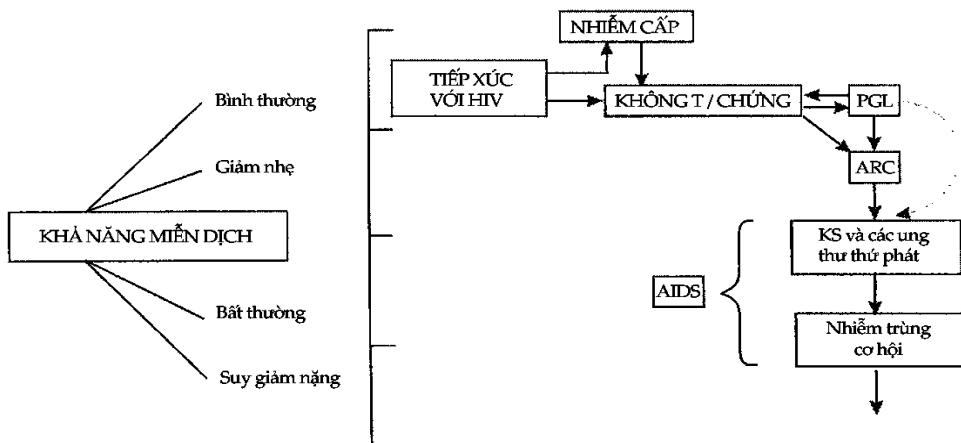
Tỉ lệ % bệnh nhân	Hoa kỳ	Anh
<i>Nam tình dục đồng giới/lưỡng giới</i>	66	87,5
<i>Người nghiên tiêm chích tĩnh mạch</i>	17	1,5
<i>Bệnh nhân mắc bệnh ưa cháy máu</i>	1	4
<i>Người nhận máu có HIV</i>	2	2
<i>Người tình dục khác giới</i>	4	3,5
<i>Các loại khác</i>	3	0,5
<i>Nam</i>	93	96,5
<i>Nữ</i>	7	3,5

Ngoài ra, người ta đã ghi nhận có một số ca nhân viên y tế có phản ứng huyết thanh dương tính do kim đâm hoặc dính máu bệnh nhân. Tuy nhiên, đường truyền theo muỗi, rệp, truyền qua hò bơi, qua dùng chung dụng cụ ăn uống, dụng cụ vệ sinh hoặc thở chung không khí với bệnh nhân thì chưa được chứng minh.

#### **10.2.2.3. Hình ảnh lâm sàng của nhiễm HIV-1**

AIDS không phải là hậu quả độc nhất của nhiễm HIV-1: virus có thể gây ra nhiều bệnh cảnh (Hình 10.7) mà nhìn chung thì tiên lượng đều xấu.

**Hình  
10.7.  
Các giai  
đoạn  
lâm sàng  
của  
nhiễm  
HIV-1**  
*PGL =  
Bệnh lý  
hạch  
toàn thân  
kéo dài;*



*ARC = Phức hợp cận AIDS;  
KS = U Kaposi*

Bệnh cảnh sốt có nỗi hạch cấp tính có thể xảy ra thoáng qua trên 10-20% bệnh nhân trong những tuần lễ đầu tiên sau khi nhiễm HIV-1. Xét nghiệm máu ngoại biên cho thấy có 50% tế bào lymphô không điển hình, đồng thời có gia tăng số lượng tế bào T ức chế vào thời điểm này. Hầu hết những người huyết thanh dương tính rồi sẽ không có triệu chứng gì, ít nhất là trong một thời gian ngắn, và sau đó sự xuất hiện của AIDS có lẽ sẽ phụ thuộc vào các yếu tố kèm theo như cơ địa di truyền, bị kích thích lặp đi, lặp lại của kháng nguyên ngoại lai hoặc mang thai.

Sau một thời gian tiềm tàng kéo dài khoảng từ vài tháng đến 7 năm hay hơn nữa, những người nhiễm HIV-1 sẽ đi vào một quá trình bệnh lý gọi là bệnh lý hạch toàn thân kéo dài (persistent generalized lymphadenopathy, PGL). Các nghiên cứu trên những bệnh nhân đồng tính luyến ái nam bị PGL cho thấy rằng có khoảng 10-25% những người này sẽ tiến triển qua AIDS trong vòng 3 năm.

Một số người huyết thanh dương tính có thể có các biểu hiện khác như sưng hạch, ỉa chảy, ra mồ hôi đêm, nhiễm candida miệng và sụt cân mà không giải thích được nguyên nhân. Người ta gọi phức hợp cận AIDS đối với những trường hợp có ít nhất hai triệu chứng lâm sàng và hai hoặc nhiều hơn các dấu hiệu cận lâm sàng liệt kê ở Bảng 3.5.

HIV cũng là một virus hướng thần kinh; do đó người ta đã thông báo gấp những bệnh cảnh thần kinh như viêm màng não vô trùng cấp, bệnh lý não, bệnh lý tủy sống và bệnh thần kinh ngoại biên trên người bị nhiễm HIV

vào giai đoạn sớm. Ngoài ra, vào giai đoạn muộn còn có thể thấy viêm màng não mạn tính, bệnh lý não mạn tính và trì trệ tinh thần.

Các biểu hiện lâm sàng chính của AIDS là ung thư và nhiễm trùng cơ hội. Hiện nay, chẩn đoán AIDS được thiết lập đối với những người có: (1) bệnh lý thể hiện rõ nét thiếu hụt miễn dịch tế bào ở mức độ vừa và nặng như viêm phổi do pneumocystis carinii hoặc u Kaposi; và (2) không tìm thấy các nguyên nhân khác của sự thiếu hụt miễn dịch tế bào cũng như nguyên nhân của giảm sức đề kháng đối với nhiễm trùng.

**Bảng 10.5. Chẩn đoán phức hợp cận AIDS**

<b>Hai triệu chứng lâm sàng</b>	<b>+ Hai bất thường về xét nghiệm</b>
Sốt và/hoặc ra mồ hôi đêm (>3 tháng)	Giảm lymphô bào
Mệt người	Giảm tiểu cầu
Sút cân (>10% trọng lượng cơ thể)	Giảm tế bào T giúp đỡ
Sưng hạch (>3 tháng)	Tăng gammaglobulin máu
Ía chảy không rõ nguyên nhân	Giảm khả năng chuyển dạng lymphô bào
	Dị ứng da với các kháng nguyên gấp lại

Chẩn đoán bị loại bỏ nếu tất cả các xét nghiệm cận lâm sàng nói lên tình trạng thiếu hụt miễn dịch đều âm tính.

U kaposi là loại u thường được đề cập nhất, nhưng các loại u khác cũng càng ngày càng được mô tả nhiều hơn như: u lymphô non-Hodgkin, u tế bào vảy ở miệng và trực tràng hậu môn.

Nhiễm trùng cơ hội trong AIDS có thể xảy ra ở bất cứ cơ quan nào nhưng cơ quan thường bị nhất là phổi, ống tiêu hóa và hệ thần kinh trung ương. Ngoài nhiễm trùng cơ hội, các cơ quan này còn có thể bị thâm nhiễm bởi u hoặc bị tác động trực tiếp của HIV-1 mà hệ thần kinh trung ương là một ví dụ điển hình.

Trẻ bị AIDS do mẹ truyền sang thường phát bệnh vào tuổi trung bình khoảng 6 tháng, trong khi đó trẻ sơ sinh nhiễm bệnh do truyền máu thì phát bệnh sau khoảng 12-15 tháng. Cả hai nhóm đều có bệnh cảnh lâm sàng giống nhau: trẻ không phát triển và hầu như tất cả đều có nhiễm candida ở miệng cũng như nhiễm trùng sinh mủ lặp đi lặp lại. Viêm phổi kẽ mãn tính là bệnh cảnh rất đặc trưng. Vào giai đoạn muộn, nhiễm trùng cơ hội điển hình có thể xuất hiện những u Kaposi và các ung thư khác thì hiếm khi gặp ở các trẻ này.

Tiên lượng đối với AIDS thật buồn thảm: nói chung là sê chết, và thời gian sống sót tùy thuộc vào biểu hiện lâm sàng. Thời gian sống còn đối với người bị nhiễm phổi do pneumocystis carinii là 9-12 tháng, đối với các nhiễm trùng cơ hội khác là 6-12 tháng và đối với u Kaposi là 20-30 tháng.

#### **10.2.2.4. Miễn dịch học của AIDS**

HIV-1 chui vào các tế bào thích hợp nhờ gắn glycoprotein của mình vào một receptor trên bề mặt tế bào, đó là phân tử CD4. Những tế bào có mang kháng nguyên CD4 đều có khả năng nhiễm HIV-1: điển hình là tế bào lymphô T giúp đỡ, một số tế bào B, đại thực bào, tế bào thần kinh đệm, và ngoài ra một số tế bào biểu mô của đại - trực tràng cũng mang CD4 với mật độ thấp.

Những bệnh phối hợp HIV (HIV-associated diseases) được đặc trưng bởi những tổn thương của chức năng miễn dịch (Bảng 10.6). Những tổn thương này xảy ra do sự suy giảm số lượng tế bào CD4+, nhất là tế bào T giúp đỡ. Khi tế bào T giúp đỡ bình thường được kích thích bởi kháng nguyên chúng đáp ứng bằng cách phân bào và giải phóng các lymphokin, bao gồm interleukin-2, interferon và yếu tố phát triển tế bào B (B cell growth factor, BCGF): những chất này điều hòa sự phát triển, trưởng thành và hoạt hóa các tế bào lympho khác, các tế bào mono cà đại thực bào.

Tế bào T gây độc sau khi được hoạt hóa sẽ tiêu diệt các tế bào bị nhiễm virus, trong khi đó đại thực bào hoạt hóa tiêu hủy các vi khuẩn nội bào như Mycobacterium tuberculosis. Còn interferon, một lymphokin khác thì kích thích sự tiêu hóa của tế bào giết tự nhiên (NK cell) và đồng thời tham gia kiểm soát sự hình thành ung thư.

Như vậy, tác động nổi bật nhất của HIV là nhằm đến đáp ứng qua trung gian tế bào T. Các thử nghiệm in vitro có thể cho thấy đáp ứng tăng sinh đối với kháng nguyên lặp lại bị biến đổi do giảm sản xuất IL-2 ngay cả trên bệnh nhân nhiễm HIV-1 chưa có triệu chứng. Trong quá trình diễn tiến bệnh, bên cạnh sự xuất hiện các triệu chứng mới là sự suy giảm số lượng tuyệt đối của tế bào CD4+, nhất là tế bào T giúp đỡ. Bởi vì trong các nhiễm trùng virus khác có thể có tăng số lượng tế bào CD8+ (chủ yếu là tế bào úc chế và gây độc) trong vòng hai tuần sau khi nhiễm, nhưng ở đây khi bệnh nhân chưa có triệu chứng thì số lượng tế bào lymphô và các tiểu quần thể của chúng vẫn còn bình thường.

**Bảng 10.6. Các bất thường miễn dịch chủ yếu trong AIDS**

<b><u>Các bất thường đặc trưng</u></b>
Giảm số lượng tuyệt đối tế bào lymphô CD4+
Giảm đáp ứng tăng sinh đối với kháng nguyên hòa tan
Thay đổi phản ứng quá mẫn muộn ở da
Giảm sản xuất interferon khi đáp ứng với kháng nguyên
Hoạt hóa tế bào B đa clôn cùng với tăng sản xuất Ig ngẫu nhiên
Giảm đáp ứng dịch thể khi gây miễn dịch
<b><u>Các bất thường khác</u></b>
Giảm lymphô bào
Giảm đáp ứng tăng sinh in vitro đối với mitogen tế bào T và kháng nguyên cùng loài
Giảm đáp ứng tăng sinh đối với mitogen tế bào B đặc hiệu
Giảm sản xuất interleukin-2
Giảm tính gây độc tế bào với tế bào nhiễm virus
Tăng lượng phức hợp miễn dịch
Giảm hoạt tính tế bào NK
Giảm hóa hướng động monocyte

Khi bệnh nhân tiến triển đến giai đoạn phức hợp cận AIDS thì các xét nghiệm về chức năng tế bào T in vitro như đáp ứng với mitogen và sản xuất lymphokin bị giảm sút và bệnh nhân mất phản ứng với các thử nghiệm da quá mẫn muộn. Các chức năng của tế bào mono/đại thực bào ngày càng trở nên bất thường và hoạt tính của tế bào NK cũng bị giảm sút. Sinh thiết hạch bạch huyết cho thấy hình ảnh những nang lớn trong đó có thâm nhiễm tế bào lymphô CD8+, giảm tế bào CD4+ và phá hủy cấu trúc lưới bình thường.

Giải thích đơn giản nhất về nguyên nhân của những thay đổi này là tình trạng thiếu hụt miễn dịch gây ra do tác dụng phá hủy của HIV trên tế bào T giúp đỡ, tế bào mono và đại thực bào. Tình trạng giảm sản xuất lymphokin và giảm hoạt hóa đại thực bào là do nhiễm trùng virus, nấm và vi khuẩn nội bào tồn tại lâu dài. Bệnh nhân đôi khi có biểu hiện giảm tế bào trung tính hoặc giảm tiểu cầu; mà bệnh sinh có thể liên quan đến phucus hợp miễn dịch.

Sau khi nhiễm HIV một thời gian ngắn, đáp ứng tạo kháng thể vẫn chưa thay đổi, do đó mà kháng thể chống protein vỏ và lõi virus là bằng chứng chính để chẩn đoán nhiễm virus. Về sau, sự hoạt hóa đa clôn đối với tế bào B được phản ánh qua sự gia tăng nồng độ Ig ở 80-90% bệnh nhân AIDS. Nguyên nhân của điều này chưa được hiểu rõ nhưng có lẽ là liên quan trực tiếp đến sự hoạt hóa tế bào B của HIV-1, và có thể trong phối hợp với virus Epstein-

Barr. Tuy nhiên, đáp ứng đối với những kháng nguyên mới bị giảm sút, và ngay cả trong những bệnh nhân bị nhiễm trùng cơ hội lan rộng có thể không có tí kháng thể nào xuất hiện làm cho việc chuẩn đoán huyết thanh học kinh điển không thể tin cậy được trên bệnh nhân AIDS.

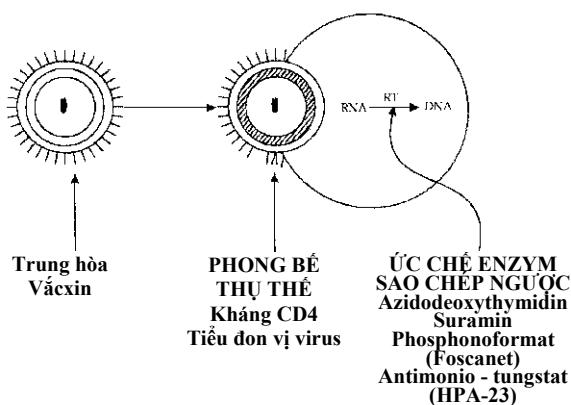
#### **10.2.2.5. Phát hiện nhiễm HIV**

Kháng thể chống HIV thường xuất hiện khoảng 3 tuần đến 3 tháng sau khi bị nhiễm và sau đó thì tồn tại mãi hakk như suốt đời. Đây là kháng thể chống các glycoprotein vỏ điển hình (gp120 và gp41). Mặc dù kháng thể trung hòa có thể định lượng được nhưng nồng độ thấp và không có ý nghĩa gì trong thời điểm hiện nay. Cũng như trong các nhiễm trùng virus khác, kháng thể chống HIV là bằng chứng trực tiếp của nhiễm trùng đã mắc. Tuy nhiên, không có kháng thể không có nghĩa là không có sự hiện diện của virus. Trên một số bệnh nhân người ta thấy vắng mặt các kháng thể đặc hiệu. Trong số này kể cả những người chỉ mới nhiễm virus được có vài tuần nên sự sản xuất kháng thể chưa đủ để có thể phát hiện được; và những người ở giai đoạn cuối của AIDS, lúc đó mức kháng thể giảm sút nhiều hoặc biến mất.

Kháng nguyên virus, nhất là kháng nguyên lõi của HIV-1 (gp41) cũng có mặt trong huyết thanh nhưng chỉ phát hiện được vào giai đoạn có thừa kháng thể đối với p24, điều này xảy ra vào lúc ban đầu của nhiễm trùng và trước khi bệnh tiến triển sang phức hợp cận AIDS hoặc AIDS.

#### **10.2.2.6. Các hướng điều trị AIDS**

Những kiến thức về đường xâm nhập của HIV vào tế bào CD4+ và cách thức nhân lên của chúng đã giúp chúng ta tìm ra các biện pháp điều trị có hứa hẹn (Hình 10.8)



### **Hình 10.9. Các phương pháp điều trị nhằm ngăn ngừa hoặc loại trừ nhiễm HIV-1. ( $RT = enzym sao chép ngược$ )**

Sự gắn của virus vào phân tử CD4 trên bề mặt tế bào có thể úc chế được nhờ kháng thể chống vỏ virus hay chống receptor. Trong việc phòng bệnh, kháng thể chống virus phải là kháng thể trung hòa, và mục tiêu của vắc-xin thích hợp là tạo ra một kháng thể như vậy.

Các vacxin cổ điển dùng virus chết hoặc giảm độc lực hình như không có giá trị trong trường hợp AIDS. Tính chất mong manh của vỏ HIV làm cho nó có tính sinh miễn dịch kém. Đồng thời khả năng biến đổi kháng nguyên của retrovirus rất nguy hiểm trong trường hợp của HIV, nhất là khi cũng đột biến để trở lại dạng hoạt động. Do đó, vacxin HIV không được có những đoạn RNA có khả năng nhân lên. Việc dùng kỹ thuật DNA tái tổ hợp đã tạo ra được nhiều sản phẩm có thể dùng để sản xuất vắc xin, nhưng tất cả đều trong giai đoạn thí nghiệm.

Úc chế nhân lên của virus có thể thực hiện được bằng cách úc chế hoạt tính của enzym sao chép ngược (reverse transcriptase) là enzym retrovirus duy nhất không có ở thú vật. Có nhiều thuốc úc chế được enzym sao chép ngược trong phòng thí nghiệm nhưng trong cơ thể thì tác dụng rất kém hoặc không tác dụng. Azidothymidin (AZT) là thuốc đang thông dụng trên thị trường có tác dụng úc chế sự nhân lên của virus. Nó là chất đồng dạng của thymidin lấy được từ DNA tiền virus. Tuy nhiên, AZT không thể chữa khỏi AIDS vì nó không diệt tận gốc được genom của virus. Ngoài ra, tác dụng độc của nó đối với tủy xương đã làm hạn chế việc dùng thuốc lâu dài nhất là ở những cá thể chưa có triệu chứng.

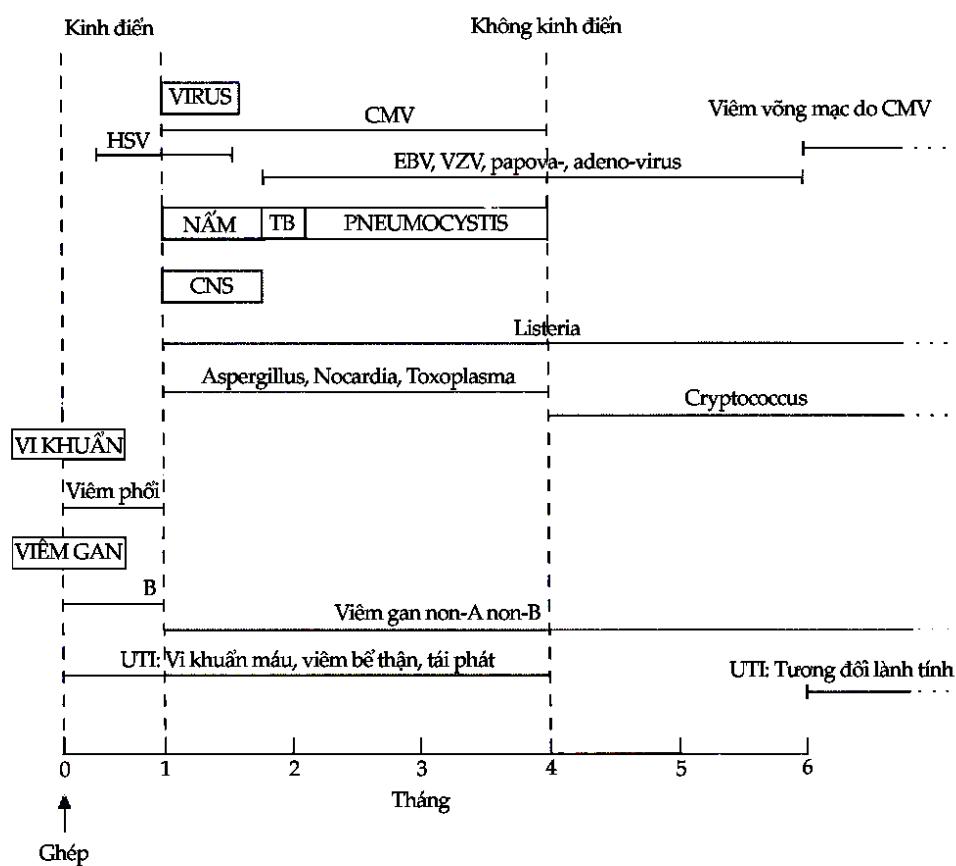
Một biện pháp khác quan trọng không kém sự phòng ngừa nhân lên của virus là xây dựng lại hệ thống miễn dịch của cơ thể chủ. Người ta đã thử dùng IL-2, interferon hoặc ghép tủy nhưng chưa thấy thành công nào rõ rệt. Trong điều trị nên phối hợp việc xây dựng lại hệ thống miễn dịch với liệu pháp chống virus.

#### **10.2.2.7. Nhiễm trùng trên cơ thể suy giảm miễn dịch**

Những người bị suy giảm miễn dịch tự nhiên hoặc do dùng thuốc thường rất dễ nhiễm trùng. Những bệnh nhân này có thể bị nguy cơ từ hai nguồn: các tác nhân nhiễm trùng thường gặp (thường gây bệnh cho cả người lành và bệnh nhân) và các nhiễm trùng “cơ hội” (tức là các vi sinh vật thường không có khả năng gây bệnh nhưng khi cơ thể bị suy yếu về mặt miễn dịch thì chúng nhân cơ hội đó dễ gây bệnh).

Chúng ta phải luôn lưu ý đến những nhiễm trùng cơ hội do thuốc gây ra. Theo một khảo sát trên 75 bệnh nhân bị mắc các bệnh “miễn dịch” (như bệnh chống màng đáy cầu thận, lupus ban đỏ hệ thống...) được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch thì tỉ lệ nhiễm trùng là 3,7 lần/người; hoặc 0,74 lần/người/tuần có suy giảm miễn dịch. Vào khoảng 2/3 số biến chứng nhiễm trùng gây ra bởi các vi khuẩn “thông thường” tức là các mầm bệnh đối với người bình thường. Các tác nhân cơ hội chiếm 1/3, trong đó có một số nhiễm trùng cơ hội rất nặng (chiếm 11% toàn bộ các nhiễm trùng biến chứng). Trong số 10 bệnh nhân chết do nhiễm trùng trong nhóm bệnh nhân này, có đến 8 người chết do nhiễm trùng cơ hội: một điều đáng lưu ý là  $\frac{1}{2}$  số vi sinh vật gây chết người chỉ tìm thấy khi mổ tử thi.

Nhiều nghiên cứu đã tổng kết để đưa ra các mô hình nhiễm trùng có thể dùng trong chẩn đoán đối với các cơ thể chủ lực bị ức chế miễn dịch (Hình 10.9).



**Hình 10.9. “Lịch” xuất hiện của nhiễm trùng trên bệnh nhân ghép thận**

*HSV = Virus Herpes Zoster; CMV = Virus Cytomegalovirus; EBV = Virus Epstein-Barr; VZV = Virus Varicella Zoster; UTI = Nhiễm trùng đường tiêu*

Những bệnh nhân được nghiên cứu kỹ nhất là bệnh nhân ghép thận. Vào tháng đầu sau khi úc chế miễn dịch, các nhiễm trùng cơ hội hầu như không có. Thay vào đó nguyên nhân nhiễm trùng chính là nhiễm trùng do vết thương phẫu thuật, do các ống xông hoặc nhiễm trùng phổi sau phẫu thuật. Giữa tháng thứ nhất và tháng thứ tư sau khi úc chế miễn dịch, nhiễm trùng cytomegalovirus chiếm ưu thế trong bối cảnh có thể có nhiều nhiễm trùng khác như nhiễm nấm, virus và đơn bào: đây là giai đoạn nhiễm trùng nguy hiểm nhất. Nhiễm trùng từ tháng thứ tư trở đi có thể xếp thành 3 nhóm: nhóm 1 là nhiễm virus mạn tính, đặc biệt là CMV; nhóm 2 là nhiễm trùng cơ hội thỉnh thoảng, mà đáng chú ý nhất là nhiễm *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans* và *Listeria monocytogenes*; và nhóm 3 là các nhiễm trùng thường gặp trong cộng đồng.

Trong cơ thể có hai cổng vào chính đối với các vi sinh vật cơ hội: vùng mũi họng hầu và phần dưới ống tiêu hóa. Hít các vi khuẩn đang sống trong vùng mũi họng hầu vào phổi là cơ chế thường gặp dẫn đến viêm phổi, còn sự lan tỏa vi khuẩn từ đường tiêu hóa thì thường gây nhiễm trùng huyết. Phổi là nơi nhiễm trùng phổ biến nhất. Hình ảnh lâm sàng không đặc hiệu: sốt, khó thở và ho khan trên một bệnh nhân có thâm nhiễm phổi lan tỏa trên phim X-quang. Cáy đờm và cáy máu thường không giúp tìm ra vi sinh vật gây bệnh. Cần phải dùng những phương pháp phức tạp hơn như rửa phế quản – phế nang hay sinh thiết phế quản mới mong chẩn đoán được nguyên nhân. Sau khi đã loại trừ các vi khuẩn gây bệnh thường gặp nhất là CMV, aspergillus, candida hoặc pneumocystis carinii. Chúng ta cần nhận rõ tầm quan trọng của chẩn đoán và điều trị sớm (nếu được) khi thấy rằng những nhiễm trùng phổi như vậy thường mang lại hậu quả rất xấu cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch: tỉ lệ tử vong chung là 50-65%.

## Chương 11

# TÍNH TỰ MIỄN VÀ BỆNH TỰ MIỄN

### 11.1. Tính tự miễn

Những năm của thập niên vừa qua đã mang lại cho chúng ta nhiều hiểu biết về sự điều hòa hệ thống miễn dịch ở người bình thường. Thế nhưng những hiểu biết trong lĩnh vực tự miễn thì tỏ ra rất chậm, phần nào là do vấn đề của trung tâm điều hòa miễn dịch chưa được giải đáp đầy đủ: sự dung nạp của hệ thống miễn dịch đối với kháng nguyên bản thân đã được xác lập và duy trì thế nào?

Trong lúc chờ đợi câu trả lời chính xác cho vấn đề này, chúng ta có thể đặt thêm những câu hỏi khác. Một cách tóm tắt, vấn đề tự miễn hiện nay bao gồm ba vấn đề sau:

(1) Có phải tự miễn nhằm vào cơ chế bình thường của điều hòa miễn dịch không?

(2) Đáp ứng tự miễn có phải xảy ra qua trung gian của các tiểu quần thể tế bào T hoặc tế bào B đặc biệt không?

(3) Tính tự miễn có phụ thuộc kháng nguyên không?

Chúng ta hãy lần lượt xem xét các vấn đề này.

#### *11.1.1. Có phải phản ứng tự miễn nhằm vào cơ chế bình thường của điều hòa miễn dịch?*

Sự hình thành một đáp ứng kháng thể bình thường đối với đa số kháng nguyên protein đòi hỏi sự tham gia của 3 loại tế bào: B, T, và tế bào trình diện kháng nguyên (Hình 1). Việc sản xuất tự kháng thể cũng vậy, nó đòi hỏi không chỉ tế bào B mà cả tế bào T. Ta có thể thấy bằng chứng về điều này qua thí nghiệm của David Wofsy (1985) và Seaman (1987). Chuột NZB/NZW là nơi thể hiện của mô hình luput ban đỏ hệ thống ở người. Bằng cách xử lý chúng với kháng thể đơn cloned chống tế bào T CD4+ thì các chuột này sẽ mất tế bào T giúp đỡ. Nếu ta cho xử lý sớm khi chuột còn rất non thì có thể phòng được phản ứng tự miễn. Còn nếu xử lý sau khi đã có phản ứng tự miễn thì cũng có thể giúp ngăn chặn sự phát triển thêm của bệnh. Cateron và cộng sự đã chứng minh rằng chỉ cần tiêm cho chuột NZB/NZW những mảnh F(ab')2 của kháng thể kháng CD4 là có thể ngăn ngừa được bệnh tự miễn cho nó. Người ta thấy ở chuột được tiêm kháng thể này các tế bào T lưu động được bọc bởi F(ab')2 của anti-CD4 nhưng các tế bào này không bị

loại bỏ. Như vậy, tác dụng của anti-CD4 trong miễn dịch không phụ thuộc vào sự loại bỏ tế bào T CD4+. Điều trị kiểu này đã được chứng minh là có thể tạo ra những hiệu quả có lợi cho chuột mắc các bệnh tự miễn khác nhau trong đó có đái đường typ I, viêm khớp do collagen, viêm não tủy tự miễn thực nghiệm và nhược cơ nặng.

Về vai trò của tế bào T, sự hoạt hóa tế bào T có đòi hỏi những điều kiện giống nhau trong đáp ứng tự miễn và đáp ứng miễn dịch bình thường không? Hình 2 cho ta thấy hình ảnh của sự tương tác giữa các phân tử với nhau khi xảy ra sự hoạt hóa tế bào T CD4+. Trên bề mặt của tế bào trình diện kháng nguyên, kháng nguyên lạ được gắn với kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu (MHC). Đối với tế bào T CD4+, loại MHC cần cho sự tương tác là MHC lớp II như HLA-DP, -DQ, -DR. Phức hợp gồm kháng nguyên lạ và MHC được nhận diện bởi thụ thể kháng nguyên của tế bào T (T cell receptor, TCR) để tạo ra một phản ứng tương tác. Phản ứng tương tác này phát ra một tín hiệu để khởi phát sự hoạt hóa tế bào T. Sự hoạt hóa tế bào T còn cần đến một tương tác bổ sung khác, đó là liên kết giữa phân tử CD4 với MHC.

Như đã trình bày ở trên, F(ab')2 của kháng thể anti-CD4 có thể ức chế sự xuất hiện của bệnh tự miễn, điều này chứng tỏ rằng phân tử CD4 đã tham gia vào đáp ứng của tế bào T trong phản ứng tự miễn giống như trong đáp ứng bình thường.

Qua các nghiên cứu về sinh học phân tử, sự liên quan của các bệnh tự miễn với các allele đặc hiệu của MHC lớp II (ví dụ liên quan của viêm khớp dạng thấp với HLA-DR4) nói lên rằng sự hoạt hóa tế bào T tự miễn có thể phải cần đến các tiểu lớp của MHC lớp II. Tuy nhiên vai trò của MHC lớp II trong phản ứng trình diện kháng nguyên vẫn chưa hoàn toàn được sáng tỏ.

#### ***11.1.2. Có phải đáp ứng tự miễn xảy ra qua trung gian của các tiểu quần thể T hoặc B đặc biệt không?***

Nếu đáp ứng tự miễn xảy ra qua trung gian của các tiểu quần thể tế bào T hoặc B, và nếu các tế bào này khác với tế bào tham gia vào đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên lạ thì có lẽ chúng ta có thể ức chế chọn lọc phản ứng tự miễn mà không làm giảm đáp ứng miễn dịch bình thường.

Chúng ta biết rằng tế bào T CD4+ cần cho đáp ứng tạo kháng thể đối với kháng nguyên lạ. Còn miễn dịch tế bào thì có thể tồn tại mà không cần chức năng hỗ trợ của tế bào T CD4+ dù có bị yếu đi phần nào. Phản ứng tự miễn xảy ra có qua trung gian của tiểu quần thể tế bào T CD4+ không? Các tiểu quần thể tế bào T CD4+ được xác định dựa vào chức năng, phenotyp bì

mặt và nhờ vào việc sử dụng có chọn lọc các gen của TCR trên bề mặt tế bào T.

Về mặt chức năng, Mossan và cộng sự đã chứng minh rằng các dòng tế bào T CD4+ thường được chia làm 2 nhóm: một nhóm sản xuất chủ yếu là interferon gamma (IFN gamma) và interleukin 2 (IL-2), còn nhóm kia sản xuất chủ yếu là IL-4, IL-5 và IL-6. Người ta vẫn chưa xác định được rằng những khác biệt về chức năng in vitro này có đặc trưng cho tế bào T in vivo không. Người ta còn ghi nhận rằng nếu ta ức chế một chức năng nào đó (tất nhiên là in vitro) thì chức năng kia không bị bất hoạt. Điều này đặc biệt quan trọng khi ứng dụng để điều trị bệnh tự miễn. Thật tiện lợi biết bao nếu ta có thể bảo tồn được một chức năng nào đó của tế bào T trong khi có thể tiến hành ức chế chức năng kia. Tuy nhiên chúng tôi cũng muốn lưu ý rằng những suy nghĩ cố gắng ức chế phản ứng tự miễn thông qua con đường chức năng tế bào T cũng có thể không phù hợp hoặc đi sai hướng.

Về phenotyp, người ta đã dựa vào các dấu ấn bề mặt để phân biệt các tiểu quần thể tế bào T. Các dấu ấn này hình như có liên quan đến cả tình trạng hoạt hóa của tế bào. Ví dụ, ta biết rằng tất cả các tiểu quần thể của tế bào T đều có mang những dạng đồng phân của kháng nguyên CD45 (tức T200). Trong số đó, những tế bào chưa chín mang những đồng phân có trọng lượng phân tử 205 – 220 kilodalton (kD) gọi là CD45R. Những tế bào CD4+ khi tiếp xúc với kháng nguyên và thực hiện chức năng giúp đỡ tế bào B thì trên tế bào T này có sự chuyển mạch (switch) để tạo ra đồng phân 180 kD gọi là CD45RO, dấu ấn này được nhận diện bởi kháng thể đơn cloned UCHL1. Các tế bào T tập trung trong màng khớp của bệnh nhân thấp mang chủ yếu kháng nguyên CD45RO. Người ta đã từng xem đây là đích tấn công của một số liệu pháp miễn dịch. Tuy nhiên các liệu pháp miễn dịch này gây thương tổn cả phản ứng miễn dịch bình thường lẫn phản ứng tự miễn, đồng thời nó tác động lên không những tế bào CD4+ mà cả tế bào CD8+ có mang đồng phân của CD45 nên việc ứng dụng vẫn đang còn rất hạn chế.

Bên cạnh kháng nguyên CD45, sự hoạt hóa tế bào T còn dẫn đến bộc lộ thành phần T55 của thụ thể IL-2 (còn gọi là IL-2R hoặc kháng nguyên Tac). Thành phần này cũng đã được xem là một đích thứ hai của liệu pháp ức chế miễn dịch. Nhưng, người ta cũng đã lưu ý rằng, tế bào trong màng khớp bệnh nhân thấp chỉ có một số rất ít mang kháng nguyên này.

Quay sang tế bào B, tế bào này cùng với hoạt động của gen vùng biến đổi tạo ra việc sản xuất kháng thể chống lại nhiều tự kháng nguyên giống nhau hoặc chống lại các quyết định kháng nguyên khác nhau khi kháng

nguyên có cấu trúc phức tạp. Ví dụ, ở người bệnh luput ban đỏ hệ thống và ở chuột NZB/NZW kháng thể DNA bao gồm nhiều loại khác nhau.

Người ta thấy rằng ở chuột NZB là chuột bố mẹ của NZB/NZW sự xuất hiện của kháng thể được khởi động trước tiên chỉ ở một nhóm tế bào B mang dấu án CD5, là một dấu án thường gặp ở tế bào T. Đây là một điều đang còn nhiều bàn cãi. Kháng thể thuộc lớp IgG tức lớp kháng thể thường gặp nhất trong tất cả các bệnh tự miễn nặng không thể do tế bào B CD5+ sản xuất được vì tế bào này chỉ sản xuất IgM. Cũng có thể tế bào B CD5+ là tiền thân (precursor) của những tế bào sản xuất IgG, nhưng điều này chưa được xác minh.

Một tỉ lệ đáng kể tế bào B CD5+ hình như còn có vai trò trong việc sản xuất yếu tố thấp IgM bởi vì trong thực tế người ta thấy rằng trên bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu dòng lymphô mạn tính hầu như tất cả các tế bào B đều có mang CD5 và phần lớn chúng sản xuất yếu tố thấp IgM. Chúng ta cần nhớ rằng yếu tố thấp IgM dù là do tế bào thường hay tế bào ung thư sản xuất đều được mã hóa bởi gen Ig dòng mầm, có nghĩa là chúng không bị đột biến thân. Điều này không phải do không có kích thích mà vì ở tế bào B bình thường người ta thấy chúng vẫn có thể sản xuất yếu tố thấp, và sự sản xuất này tăng lên trong quá trình nhiễm trùng. Tóm lại, những quan sát trên đây nói lên tính chất điều hòa tự nhiên của cơ thể đối với phản ứng tự miễn là luôn luôn ngăn ngừa đột biến để khởi tạo ra yếu tố thấp với lượng lớn và bất thường. Tuy nhiên, trong trường hợp viêm khớp dạng thấp thì hiện tượng điều hòa bị mất, yếu tố thấp được sản xuất nhiều với tính chất đa clôn đồng thời yếu tố thấp IgG xuất hiện.

### **11.1.3. Đáp ứng tự miễn có phụ thuộc kháng nguyên không?**

Rõ ràng là đáp ứng tự miễn cũng đòi hỏi nhiều yếu tố như trong đáp ứng miễn dịch bình thường và nó cũng bị khống chế bởi nhiều quy luật như trong miễn dịch bình thường. Do đó, ta có thể quan niệm rằng phản ứng tự miễn có thể được tạo ra nhằm đáp ứng kích thích của một kháng nguyên đặc hiệu. Ngoài ra, bệnh tự miễn còn có thể được khởi phát bởi những nhiễm trùng đặc hiệu như viêm họng do liên cầu, nhiễm trùng đường ruột do Shigella, Salmonella, Yersinia hoặc Campylobacter.

Các kích thích không đặc hiệu cũng có thể dẫn đến phản ứng tự miễn, như trong trường hợp tế bào B được hoạt hóa do tế bào T cùng loài trong phản ứng ghép chống chủ. Đối với chuột NZB/NZW, Steinberg và cộng sự cho rằng đáp ứng tự miễn của tế bào T ban đầu có thể là không đặc hiệu. Tuy nhiên, trong cả phản ứng ghép chống chủ trên người lẫn trên chuột NZB/NZW phản ứng tự miễn cần những điều kiện rất chặt chẽ. Trên chuột

NZB/NZW, vào thời điểm mà bệnh đang tiến triển, Steinberg và cộng sự nhận thấy rằng bệnh đã trở nên cần sự hướng dẫn của kháng nguyên vì đáp ứng tự miễn đã xảy ra sau khi truyền tế bào lymphô.

## 11.2. Bằng chứng về tính chất gây bệnh của phản ứng tự miễn: Phản ứng tự miễn thực nghiệm

Người ta cho rằng nếu phản ứng tự miễn có thể gây ra những tổn thương bệnh lý nào đó cho người thì trên động vật thí nghiệm chúng ta cũng có thể tạo ra mô hình tổn thương tự miễn tương đương. Thực vậy, người ta đã có thể kích thích để tạo ra bệnh tự miễn đặc hiệu cho một cơ quan nào đó trên động vật bằng cách tiêm kháng nguyên cùng với tá chất Freud hoàn toàn. Ví dụ, dùng thyroglobulin có thể gây bệnh viêm tuyến giáp, dùng protein cơ bản của myelin có thể gây viêm não tủy thực nghiệm. Tính chất đặc hiệu cơ quan này hoàn toàn không phải bàn cãi vì người ta đã tìm thấy kháng nguyên ngay tại các vị trí tổn thương. Trong trường hợp động vật được tiêm thyroglobulin, người ta không những chỉ thấy kháng thể kháng giáp xuất hiện mà còn thấy tuyến bị thâm nhiễm bởi tế bào đơn nhân, thấy cấu trúc nang tuyến bị phá hủy dưới ảnh hưởng của tự kháng nguyên. Mặc dù không giống với bệnh Hashimoto, viêm tuyến giáp ở đây cũng có những tương đồng quan trọng so với bệnh ở người.

### Tính cảm thụ dòng (strain susceptibility) đối với bệnh tự miễn

Chúng ta có thể gây được bệnh tự miễn hay không là tùy thuộc vào dòng động vật được dùng. Ví dụ, người ta thấy rằng tính cảm thụ của chuột đối với bệnh viêm não tủy do protein cơ bản của myelin phụ thuộc vào một số locus gen nhất định, trong đó quan trọng nhất là các gen của phức hệ hòa hợp mô chủ yếu (MHC) lớp II. Khi có được dòng động vật cảm thụ thích hợp rồi, ta còn có thể gây bệnh thụ động bằng cách truyền tế bào T mẫn cảm (ví dụ mẫn cảm với protein cơ bản của myelin) cho con vật khác. Những tế bào này, về mặt phenotyp là những tế bào CD4+, dựa vào tính chất này người ta đã dùng kháng thể kháng CD4+ để khống chế bệnh và đã thu được kết quả tốt trên động vật thực nghiệm. Người ta cũng đã thu được những kết quả tương tự với bệnh viêm tuyến giáp tự dị ứng thực nghiệm (experimental autoallergic thyroiditis) do thyroglobulin gây ra. Những kết quả nói trên chứng tỏ rằng các tế bào T tự phản ứng (autoreactive T cell) hoạt động với điều kiện rất chặt chẽ của MHC, và điều kiện này rất quan trọng trong việc tạo ra các bệnh cảnh thực nghiệm.

### Bệnh qua trung gian kháng thể (antibody mediated diseases)

Trong một số mô hình thực nghiệm, kháng thể là yếu tố chính gây bệnh chứ không phải là tế bào T. Ví dụ, kháng thể kháng thụ thể acetylcholin gây ra tính chất yếu cơ của bệnh nhược cơ thực nghiệm; kháng thể màng đáy cầu thận được tìm thấy trong bệnh Goodpasture thực nghiệm có thể tạo ra bằng cách tiêm kháng nguyên (chất chiết xuất từ màng đáy cầu thận) kèm với tá chất Freud cho con vật.

### ***Bệnh tự miễn tự nhiên (spontaneous autoimmune diseases)***

Chúng ta có thể học được nhiều điều qua nghiên cứu những trường hợp bệnh tự miễn tự nhiên của động vật.

***Bệnh tuyến giáp ở gà Obese:*** Trên gà thuộc dòng Obese, người ta đã tìm thấy kháng thể kháng giáp xuất hiện một cách tự nhiên, và tuyến giáp bị thoái hóa dần cùng với tổn thương viêm mạn tính. Huyết thanh của các con vật này chứa kháng thể kháng thyroglobulin. Ngoài ra, khoảng 15% số mẫu huyết thanh cho phản ứng với proventriculus (dạ dày) của gà bình thường. Kháng thể này tương tự như kháng thể kháng tế bào thành dạ dày người của bệnh nhân thiếu máu ác tính. Như vậy, mô hình động vật ở đây coi như tương đương với bệnh tuyến giáp tự miễn ngẫu phát ở người xét về mặt tổn thương tuyến, sản xuất tự kháng thể chống những thành phần khác nhau của tuyến giáp đi kèm với phản ứng tự miễn đối với dạ dày. Nếu ta làm thay đổi tình trạng miễn dịch của con vật thì biểu hiện bệnh cũng thay đổi theo: khi ta cắt bỏ tuyến Fabricius, thì phản ứng viêm tuyến giáp giảm rõ, điều này chứng tỏ kháng thể có vai trò quan trọng trong bệnh nguyên của bệnh. Ngược lại, nếu cắt bỏ tuyến úc từ lúc mới sinh thì hình như bệnh có biểu hiện nặng hơn.

***Bệnh luput ban đỏ hệ thống của chuột:*** Người ta đã chú ý đến một mô hình thực nghiệm khác trên thế hệ lai F1 của hai loài chuột NZB và NZW. Các chuột lai này cho ta bệnh cảnh tự phát của luput ban đỏ hệ thống với viêm cầu thận do phứ hợp miễn dịch và trong máu xuất hiện nhiều loại tự kháng thể mà quan trọng nhất là kháng thể kháng nhân với nhiều tính đặc hiệu. Trên các động vật này, những chất úc chế miễn dịch như cyclophosphamid, cyclosporin A, v.v. Có tác dụng úc chế sự xuất hiện bệnh và kéo dài thời gian sống còn của con vật.

### **11.3. Sự sắp xếp các bệnh tự miễn thường gặp ở người**

Các bệnh có liên quan đến hiện tượng tự miễn thường được bố trí thành một danh mục gồm có hai cực mà người ta thường gọi là phổ bệnh tự miễn (Hình 11.1). Cuối một cực là bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto và một số bệnh mà trong đó tự kháng thể và tổn thương chỉ xảy ra đối với một cơ quan của cơ thể và được gọi là bệnh tự miễn đặc hiệu cơ

quan (organ-specific autoimmune diseases). Cuối cùng kia người ta xếp lupus ban đỏ hệ thống là một bệnh tự miễn hệ thống điển hình. Trong lupus và các bệnh ở cực này, tự kháng thể cho phản ứng với nhiều loại kháng nguyên nằm rải rác khắp nơi trong cơ thể và tổn thương đặc trưng cũng xảy ra ở nhiều cơ quan nên được gọi là bệnh tự miễn không đặc hiệu cơ quan (non-organ-specific autoimmune diseases)

Những cơ quan đích thường gặp trong bệnh đặc hiệu cơ quan là tuyến giáp, tuyến thượng thận, dạ dày và tuyến tụy; trong khi đó ở bệnh không đặc hiệu cơ quan trong đó gồm cả các bệnh thấp khớp thì tổn thương có thể gặp ở da, thận, khớp và cơ.

Có một điều cần lưu ý là tại mỗi đầu của bảng danh mục các bệnh được xếp nằm kề nhau thường có hiện tượng trùng lặp (overlap) về cả triệu chứng cận lâm sàng lẫn lâm sàng. Ví dụ, kháng thể tuyến giáp xuất hiện với tần suất cao trên bệnh nhân thiếu máu ác tính là người có hiện tượng tự miễn ở dạ dày. Đồng thời, những bệnh nhân này có tần suất mắc bệnh tự miễn giáp cao hơn người bình thường. Tương tự, trong số bệnh nhân tự miễn tuyến giáp có một tỷ lệ cao bất thường những người mang tự kháng thể tế bào thành dạ dày, có người có cả triệu chứng của thiếu máu ác tính. Đặc biệt, nếu ta xét riêng quần thể các bệnh thấp nằm ở phía bệnh không đặc hiệu cơ quan thì giữa các bệnh trong nhóm đó hiện tượng trùng lặp rất phổ biến. Ví dụ, các triệu chứng của bệnh viêm khớp dạng thấp thường xảy ra kèm với các triệu chứng của SLE. Phức hợp miễn dịch giữa tự kháng nguyên và tự kháng thể có xu hướng lắng đọng khắp nơi trong cơ thể mà nhất là ở thận, khớp và da gây nên các triệu chứng ở các cơ quan này trong những bệnh có phức hợp miễn dịch này. Tuy nhiên, cần nhớ rằng bệnh càng nằm xa nhau về hai đầu thì xu hướng trùng lặp càng hiếm gặp, ví dụ sự xảy ra đồng thời của viêm tuyến giáp và SLE là điều cực kỳ bất thường.

Cơ chế miễn dịch bệnh lý trong bệnh tự miễn thay đổi tùy theo vị trí sắp xếp của bệnh trên bảng danh mục. Nếu bệnh nằm ở cực đặc hiệu cơ quan thì cơ chế quan trọng nhất là quá mẫn typ II và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Còn cơ chế đặc hiệu trong các bệnh không đặc hiệu cơ quan thì luôn luôn liên quan đến vị trí lắng đọng của phức hợp miễn dịch. Chúng ta có thể thấy các biểu hiện của bệnh đặc hiệu cơ quan và không đặc hiệu cơ quan được tóm tắt ở Bảng 11.1.

<p>Đặc hiệu cơ quan</p>  <p>Không đặc hiệu cơ quan</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hashimoto</li> <li>• Phù viêm tiêm phát</li> <li>• Nhiễm độc giáp</li> <li>• Thiếu máu ác tính</li> <li>• Viêm dạ dày teo đét tự miễn</li> <li>• Bệnh Addison</li> <li>• Mãn kinh sớm (một số ca)</li> <li>• Vô sinh đàn ông (một số ca)</li> <li>• Nhược cơ nặng</li> <li>• Đái đường thể trẻ</li> <li>• Hội chứng Goodpasture</li> <li>• Pemphigus vulgaris</li> <li>• Pemphigoid</li> <li>• Nhăn viêm đồng cảm</li> <li>• Viêm màng bồ đào do thể tinh thể đã xơ hóa</li> <li>• Thiếu máu huyết tán tự miễn</li> <li>• Ban giảm tiểu cầu tiên phát vô căn</li> <li>• Giảm bạch cầu vô căn</li> <li>• Xơ gan mật tiên phát</li> <li>• Viêm gan mãn hoạt động có HBs âm tính</li> <li>• Xơ gan tạo hóa</li> <li>• Viêm đại tràng loét</li> <li>• Hội chứng Sjogen</li> <li>• Viêm khớp dạng thấp</li> <li>• Xơ cứng bì</li> <li>• Viêm da cơ</li> <li>• Lupus dạng đĩa</li> <li>• Lupus ban đỏ hệ thống</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Hình 11.1. Phổ bệnh tự miễn

**Bảng 11.1. Các rối loạn đặc hiệu cơ quan và không đặc hiệu cơ quan**

	<b>Đặc hiệu cơ quan</b>	<b>Không đặc hiệu cơ quan</b>
Kháng nguyên	Khu trú ở một cơ quan nào đó	Ở khắp nơi trong cơ thể
Tồn thương	Kháng nguyên ở cơ quan là đích của các phản ứng miễn dịch	Phúc hợp miễn dịch lắng đọng trên toàn thân, nhất là ở thận, khớp và da
Trùng lặp	Với các kháng thể và các bệnh đặc hiệu cơ quan khác	Với các kháng thể và các bệnh đặc hiệu cơ quan khác

#### **11.4. Tính di truyền của bệnh tự miễn**

Tính chất gia đình của bệnh tự miễn là điều hoàn toàn được khẳng định. Tính chất gia đình này chủ yếu là do di truyền hơn là do môi trường và điều này đã được chứng minh bằng các nghiên cứu di truyền học các cặp sinh đôi, nghiên cứu sự phối hợp giữa tự kháng thể và sự bất thường nhiễm sắc thể.

Khi có hiện tượng xuất hiện cùng một lúc triệu chứng của một số bệnh đặc hiệu cơ quan trên một cá thể nào đó thì xu hướng xuất hiện tính tự miễn trong gia đình anh ta cũng nghiêng về phía tự miễn đặc hiệu cơ quan. Đồng thời, lúc đó các yếu tố kiểm soát di truyền sẽ nghiêng về cơ quan bị tác động mạnh nhất. Thật thú vị khi thấy rằng họ hàng của những người mắc bệnh Hashimoto có tần suất mang tự kháng thể tuyến giáp cao hơn và hiệu giá của tự kháng thể này cũng cao hơn so với những người khác. Trong bệnh thiếu máu ác tính cũng có hiện tượng như vậy.

Các bằng chứng khác về hoạt động của yếu tố di truyền là xu hướng phối hợp của bệnh tự miễn đối với các tính đặc hiệu HLA. Haplotype B8, DR3 xuất hiện với tần suất cao ở những bệnh đặc hiệu cơ quan. Đối với bệnh viêm khớp dạng thấp, trước đây khi chỉ khảo sát các locus A và B thì thấy không có liên quan gì, nhưng đến nay thì đã biết là có phối hợp với HLA-Dw4 và DR4. Những cá thể mang HLA này thì có xu hướng dễ mắc bệnh viêm khớp này hơn. Trong bệnh đái đường phụ thuộc insulin, dị hợp tử đối với DR3 và DR4 rất thường gặp. Điều này hỗ trợ cho quan niệm cho rằng các yếu tố di truyền tham gia vào sự xuất hiện của bệnh tự miễn gồm có hai loại, một loại là các yếu tố làm tiền đề cho sự xuất hiện tính tự miễn và loại kia là các yếu tố xác định tự kháng nguyên nào tham gia vào phản ứng tự miễn.

#### **11.5. Bệnh nguyễn**

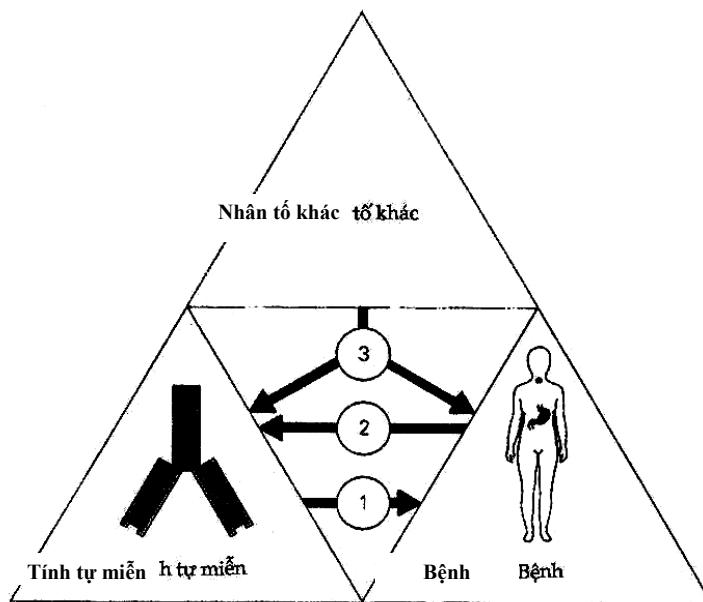
Nếu chúng ta tìm thấy tự kháng thể trong một bệnh nào đó thì có thể có ba cách giải thích về nguồn gốc của bệnh.

1. Phản ứng tự miễn xảy ra trước và chịu trách nhiệm về việc tạo ra những tổn thương đặc trưng của bệnh.

2. Bệnh xảy ra trước, sau đó các tổn thương tổ chức do bệnh gây ra dẫn đến sự sản xuất tự kháng thể.

3. Có thể có một yếu tố riêng biệt nào đó đồng thời gây ra cả tổn thương của bệnh lẫn phản ứng tự miễn. (Hình 11.2)

Tự kháng thể xuất hiện sau tổn thương có thể gặp trong những trường hợp như tự kháng thể cơ tim xuất hiện sau nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, trong đa số trường hợp sự sản xuất tự kháng thể không xuất phát từ sự giải phóng tự kháng nguyên sau một chấn thương đơn giản. Nhìn chung người ta có cho rằng trong số những bệnh có mang tự kháng thể thì đa số là các bệnh gây ra do cơ chế tự miễn.



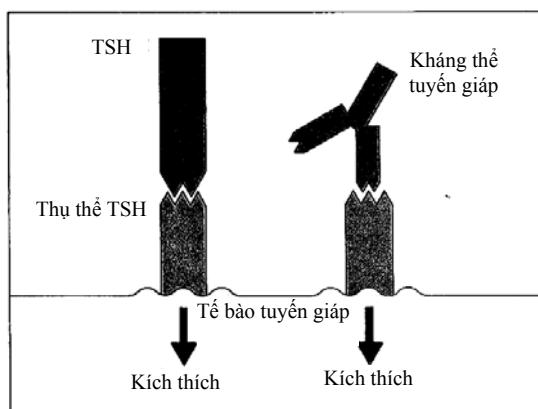
**Hình 11.2. Giả thuyết về sự phối hợp giữa bệnh tự miễn với phản ứng tự miễn**

Ba kiểu phối hợp có thể xảy ra: (1) Phản ứng tự miễn có thể tạo ra bệnh; (2) Bệnh chịu trách nhiệm tạo ra phản ứng tự miễn; hoặc (3) Một yếu tố thứ ba tạo ra cả phản ứng tự miễn lẫn bệnh tự miễn.

Bằng chứng trực tiếp nhất về giả thuyết cho rằng phản ứng tự miễn đã gây ra bệnh tự miễn là chúng ta có thể tạo mô hình của bệnh đó trên con vật bằng cách gây phản ứng tự miễn thực nghiệm cho chúng. Thực vậy, người ta đã thực hiện được nhiều bệnh tự miễn trên động vật thực nghiệm bằng cách tiêm kháng nguyên có trộn với tá chất Freund. Ví dụ, tiêm thyroglobulin có thể gây bệnh viêm tuyến giáp, và tiêm protein cơ bản của myelin có thể gây viêm não thực nghiệm. Trong trường hợp tiêm thyroglobulin không những

kháng thể kháng giáp được sản xuất mà tuyến giáp còn bị thâm nhiễm bởi tế bào đơn nhân và cấu trúc tuyến bị biến đổi. Viêm tuyến giáp thực nghiệm này nhìn chung rất giống với bệnh cảnh viêm tuyến giáp ở những người mặc dù không giống hệt Hashimoto.

Có những mô hình bệnh tự miễn nhiên trên động vật rất có ích cho chúng ta nghiên cứu. Đầu tiên là bệnh tuyến giáp tự miễn trên gà trống Obese (OS). Bệnh xuất hiện tự nhiên với tổn thương viêm tuyến giáp mạn tính và xuất hiện kháng thể kháng giáp. Nếu chúng ta khảo sát huyết thanh của những con vật này thì ngoài kháng thể thyroglobulin ra, còn có kháng thể dạ dày trên 15% trường hợp. Như vậy, trên con vật đã tồn tại đồng thời hai quá trình tự miễn đối với tuyến giáp và tuyến tiêu hóa ở dạ dày, giống như vẫn thường gặp trên người. Nếu ta làm biến đổi tình trạng miễn dịch của con vật thì bệnh cảnh cũng thay đổi theo. Ví dụ, nếu cắt bỏ tuyến Fabricius thì độ trầm trọng của viêm tuyến giáp giảm hẳn chứng tỏ vai trò của tự kháng thể trong bệnh này rất quan trọng. Ngược lại nếu ta cắt bỏ tuyến úc có vai trò trong việc không chế bớt sự phát sinh bệnh.

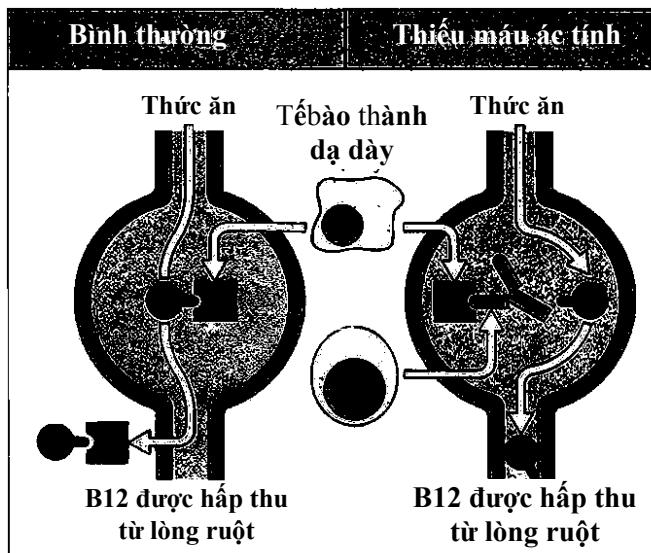


**Hình 11.3. Phản ứng tự miễn đối với thụ thể màng tế bào**  
Tế bào tuyến giáp được kích thích khi thụ thể TSH liên kết với TSH. Kháng thể chống TSH trong huyết thanh bệnh nhân Basedow có thể tạo ra kích thích tự động và làm cho tế bào

Trên người, rõ ràng là không thể làm thí nghiệm trực tiếp, nhưng đã có khá nhiều bằng chứng cho thấy tự kháng thể là một yếu tố gây bệnh quan trọng. Trong một số bệnh người ta đã phát hiện rằng các tự kháng thể chống thụ thể hormon đã gây phản ứng kích thích thụ thể như tác dụng của hormon (Hình 11.3) vì thế mà gây ra bệnh cảnh như tăng hoạt hormon thật sự. Nhiễm độc giáp có lẽ là rối loạn đầu tiên của kiểu này được biết đến, trong đó kháng thể kháng thụ thể TSH đã được công nhận là nguyên nhân. Đồng thời, bệnh nhiễm cảm nhiễm độc giáp cũng có khi xảy ra ở trẻ sơ sinh nói lên tính chất di truyền thụ động của kháng thể từ máu mẹ sang và kháng thể thụ động này cũng có thể gây bệnh.

Một ví dụ khác của bệnh tự miễn là bệnh vô sinh đàn ông, trong đó tự kháng thể kháng tinh trùng làm cho tinh trùng dính lại với nhau. Và, khi đó, rõ ràng là chúng khó có thể bơi đến tiếp cận với trứng được như bình thường.

Trong bệnh thiếu máu ác tính có xuất hiện một tự kháng thể ngăn cản sự hấp thụ vitamine B12 theo đường ăn uống. Chúng ta biết rằng B12 không thể hấp thu dưới dạng tự do được, mà cần phải được gắn vào một protein do dạ dày tiết ra gọi là yếu tố nội, và chỉ có phức hợp B12 - yếu tố nội mới có thể hấp thụ qua niêm mạc ruột. Trong bệnh nhân thiếu máu ác tính người ta đã tìm thấy một kháng thể có khả năng phong bế tác dụng của yếu tố nội. Kháng thể này được tiết ra bởi các tương bào có mặt trong niêm mạc dạ dày và phong bế yếu tố nội dẫn đến ngăn cản hấp thu B12 và bệnh thiếu máu ác tính hình thành (Hình 11.4).



**Hình 11.4. Mất hấp thu vitamin B12 trong bệnh thiếu máu ác tính**

Bình thường vitamin B12 được hấp thu qua niêm mạc ruột dưới dạng một phức hợp với yếu tố nội (IF). Trong bệnh thiếu máu ác tính tự kháng thể chống yếu tố nội trong dịch dạ dày đã kết hợp với yếu tố nội làm cho

Các ví dụ khác về nguyên nhân gây bệnh của tự kháng thể là trường hợp hội chứng Goodpasture, kháng thể kháng màng đáy cầu thận. Trong SLE, sự lắng đọng của phức hợp kháng nguyên - kháng thể tại cầu thận là nguyên nhân của tổn thương thận; mà trong thành phần của phức hợp có rất nhiều loại tự kháng thể tham gia; kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng DNA, kháng thể kháng cardiolipin, v.v.

Tóm lại, chúng ta có thể xem phản ứng tự miễn đóng vai trò chủ yếu trong nguyên nhân của hầu hết các bệnh tự miễn.

### 11.6. Cơ chế bệnh sinh

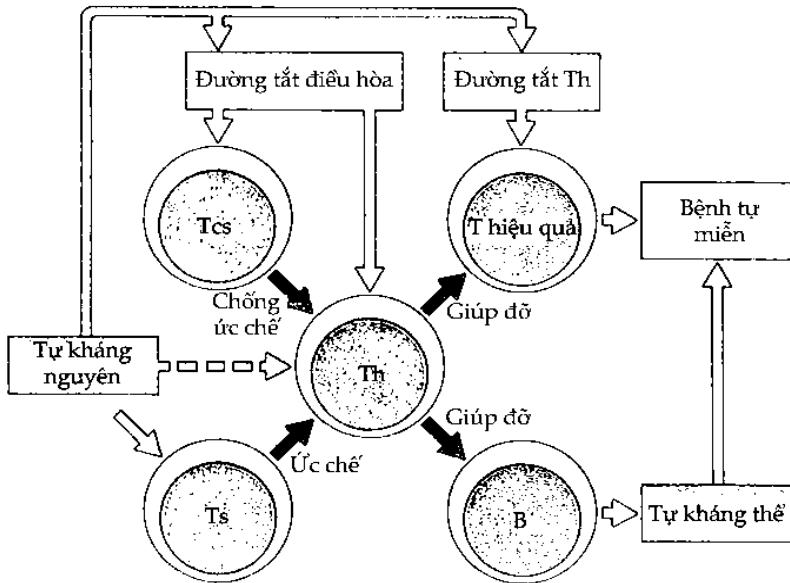
Cho đến nay, người ta đã hoàn toàn công nhận rằng có tồn tại trong cơ thể các tế bào lymphô tự phản ứng. Còn các tự kháng nguyên phản ứng với các tế bào này như thyroglobulin chẳng hạn, trước đây được coi như ẩn nấp trong tuyến giáp không tiếp xúc với hệ miễn dịch thì đến nay được biết là cũng có mặt trong hệ tuần hoàn cùng với các lymphô. Do đó tự kháng nguyên lẫn tế bào lymphô tự phản ứng đều có điều kiện tiếp xúc với nhau ở

người bình thường. Điều này có nghĩa rằng, ở người bình thường đã có một cơ chế ngăn cản phản ứng tự miễn. Và tế bào T úc chế được xem như có vai trò quan trọng trong việc úc chế tính tự phản này. Hình 11.5 mô tả một cơ chế mà trong đó sự kiểm soát bình thường đối với tính tự miễn bỏ qua, người ta gọi đó là cơ chế đường tắt (bypass). Hoạt động kiểm soát bình thường trong cơ thể được đảm trách bởi nhiều loại tế bào úc chế tạo nên một phức hợp úc chế do tế bào T phụ trách. Tuy nhiên, khi có sai sót xảy ra cho tế bào T úc chế thì phản ứng tự miễn có thể xuất hiện.

Điều thú vị là trên lâm sàng người ta đã tìm thấy những người có quan hệ họ hàng với bệnh nhân SLE có sai sót ở các tế bào T úc chế. Điều này nói lên rằng: một là, sự sai sót ở tế bào T úc chế không phải là hậu quả của bệnh, và hai là, tình trạng sai sót này không thể tự nó gây ra bệnh SLE. Điều này cùng với những điều đã đề cập trên đây chứng tỏ rằng có nhiều yếu tố đã tham gia gây bệnh tự miễn. Đồng thời, cũng từ đó, có thể suy thêm ra rằng, những bất thường của tế bào T điều hòa đặc hiệu kháng nguyên hoặc đặc hiệu idiootyp cũng đã tham gia vào cơ chế gây nên.

Trên một số thí nghiệm người ta phát hiện rằng một số phân tử thụ thể trên bề mặt tế bào bình thường có tính chất “im lặng” miễn dịch vì màng những tế bào này không có kháng nguyên MHC lớp II; nhưng khi được kích thích một cách thích hợp thì có thể xuất hiện sản phẩm MHC lớp II. Ví dụ tế bào tuyến giáp có thể tạo phân tử HLA-D khi được kích thích bằng các lectin thực vật và các phân tử này cùng với các thụ thể bề mặt đã kích thích các tế bào T tự phản ứng tạo ra phản ứng tự miễn đối với thụ thể tế bào tuyến giáp.

Người ta cũng đã đưa ra nhiều cơ chế khác về sự hình thành bệnh tự miễn. Các cơ chế đó được minh họa ở các hình 11.6, 11.7, và 11.8.



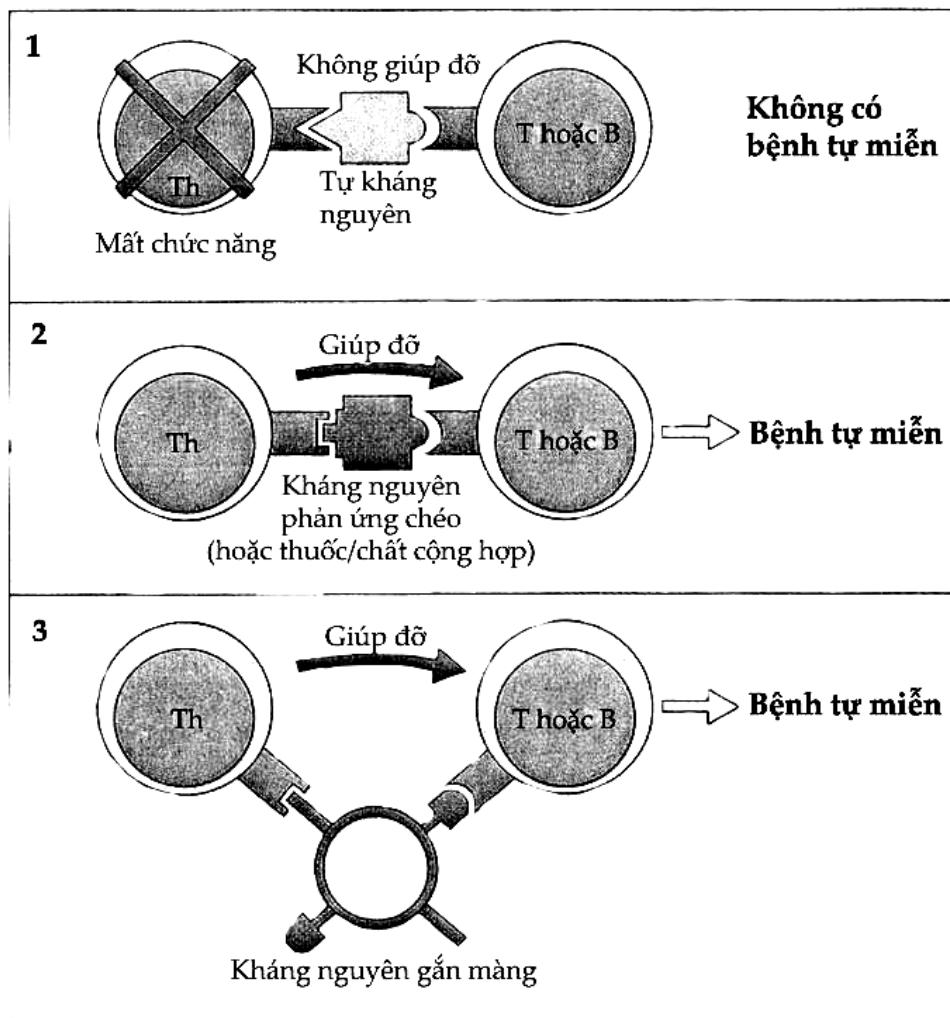
**Hình 11.5. Bệnh tự miễn do mất kiểm soát phản ứng tự miễn**

Tế bào B tự phản ứng, tế bào T hiệu quả và tự kháng nguyên bình thường vẫn có mặt trong cơ thể nhưng không được khởi động nhờ sự ức chế của tế bào Ts đối với tế bào Th tương ứng. Khi có một nguyên nhân gì đó hoạt hóa tế bào Th này hoặc có tế bào chống Ts (Tcs) xuất hiện thì phản ứng tự miễn không còn bị kiểm soát nữa và bệnh tự miễn xảy ra.

Đặc biệt, Hình 11.7 minh họa một ví dụ thú vị là mạng idioctype có thể tham gia gây bệnh tự miễn bằng cách tác động vào tế bào T hoặc tế bào B tự phản ứng có mang idioctype chung phản ứng chéo với idioctype trên một kháng thể được tạo thành do kích thích của vi sinh vật hoặc phản ứng chéo với cấu trúc kháng nguyên trên vi sinh vật. Nhưng, ngay cả trong trường hợp này, phản ứng tự miễn cũng vẫn không xảy ra nếu không có sai sót ở mức tế bào T ức chế và điều này lại một lần nữa nhấn mạnh vai trò đa yếu tố trong việc thiết lập một phản ứng tự miễn kéo dài.

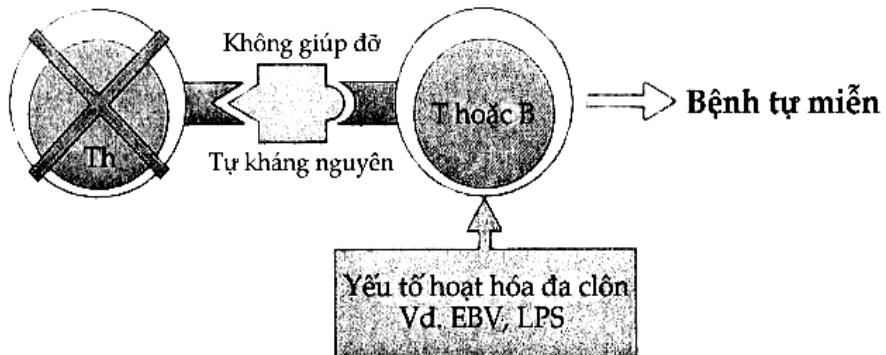
### 11.7. Chẩn đoán và tiên lượng

Dù cho quan hệ giữa kháng thể và quá trình bệnh có thể nào đi nữa, thì sự hiện diện của kháng thể rõ ràng là đã cung cấp những dấu hiệu có giá trị để chẩn đoán bệnh. Một ví dụ điển hình là người ta đã tìm kháng thể kháng ty lạp thể để chẩn đoán xác định xơ gan mêt tiên phát. Điều này giúp cho các nhà lâm sàng khỏi phải mở bụng thăm dò như thời kỳ trước đây có thể gây nhiều nguy hiểm cho bệnh nhân.



Hình 11.6. Khởi động phản ứng tự miễn qua đường tắt 1 đối với tế bào T

(1) Bình thường phản ứng tự miễn không xảy ra vì tế bào T tự phản ứng và tự kháng nguyên bị ức chế hoặc loại bỏ. (2) Khi có kháng nguyên phản ứng chéo xuất hiện, một quần thể Th mới sẽ tạo ra phản ứng giúp đỡ. (3) Cũng có khi một phân tử màng lại có tác dụng như tự kháng nguyên để tạo hiệu ứng giúp đỡ tạo ra bệnh tự miễn.



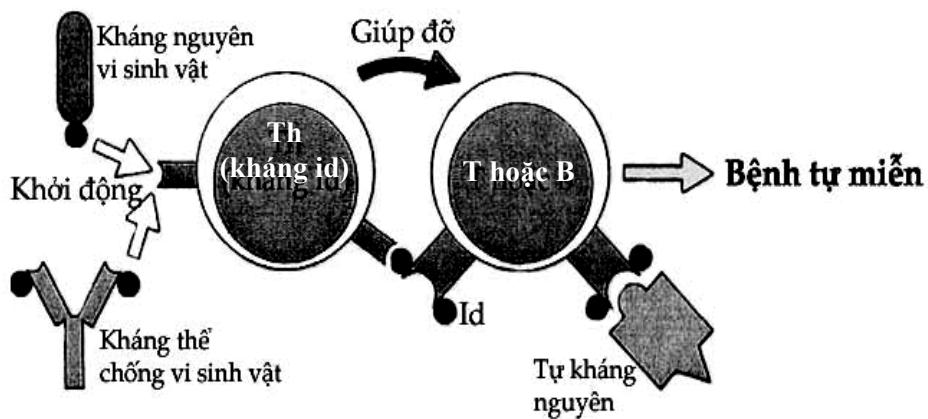
**Hình 11.7. Khởi động phản ứng tự miễn bằng đường tắt 2 đối với tế bào T**

Các tế bào tự phản ứng có thể được kích thích bởi các chất hoạt hóa đa clôn như virus Epstein-Barr hoặc lipopolysaccharid vi khuẩn.

Tự kháng thể còn có giá trị tiên lượng. Ví dụ trường hợp một đứa trẻ có anh chị em mắc bệnh đái đường phụ thuộc insulin, nó có chung HLA với anh chị, đồng thời trong huyết thanh có cả kháng thể kháng tế bào đảo tụy. Sau 3 năm nghiên cứu, thì thấy ở đứa trẻ cũng xuất hiện bệnh đái tháo đường nặng, điều này chứng tỏ giá trị tiên lượng của các tự kháng thể này, và kháng thể đã xuất hiện khá lâu trước khi bệnh xuất hiện.

### 11.8. Điều trị

Một cách kinh điển, trong các bệnh tự miễn đặc hiệu cơ quan, tồn thương thường điều chỉnh được nhờ kiểm soát chuyển hóa. Ví dụ, trong suy giáp, thiếu hormon tuyến giáp có thể không chế được bằng cách cho thyronxin còn nhiễm độc giáp thì thuốc kháng giáp thường có thể cho tác dụng tốt. Trong thiếu máu ác tính, điều chỉnh chuyển hóa có thể thực hiện được bằng cách cho tiêm vitamin B12 bổ sung, và trong nhược cơ năng thì dùng các chất ức chế cholinesterase. Nếu chức năng tuyến hoàn toàn mất và không thể bù được bằng hormon như trong trường hợp viêm thận lupus hoặc viêm khớp dạng thấp mạn tính thì cần phải tiến hành ghép mô hoặc thay cơ quan giả.

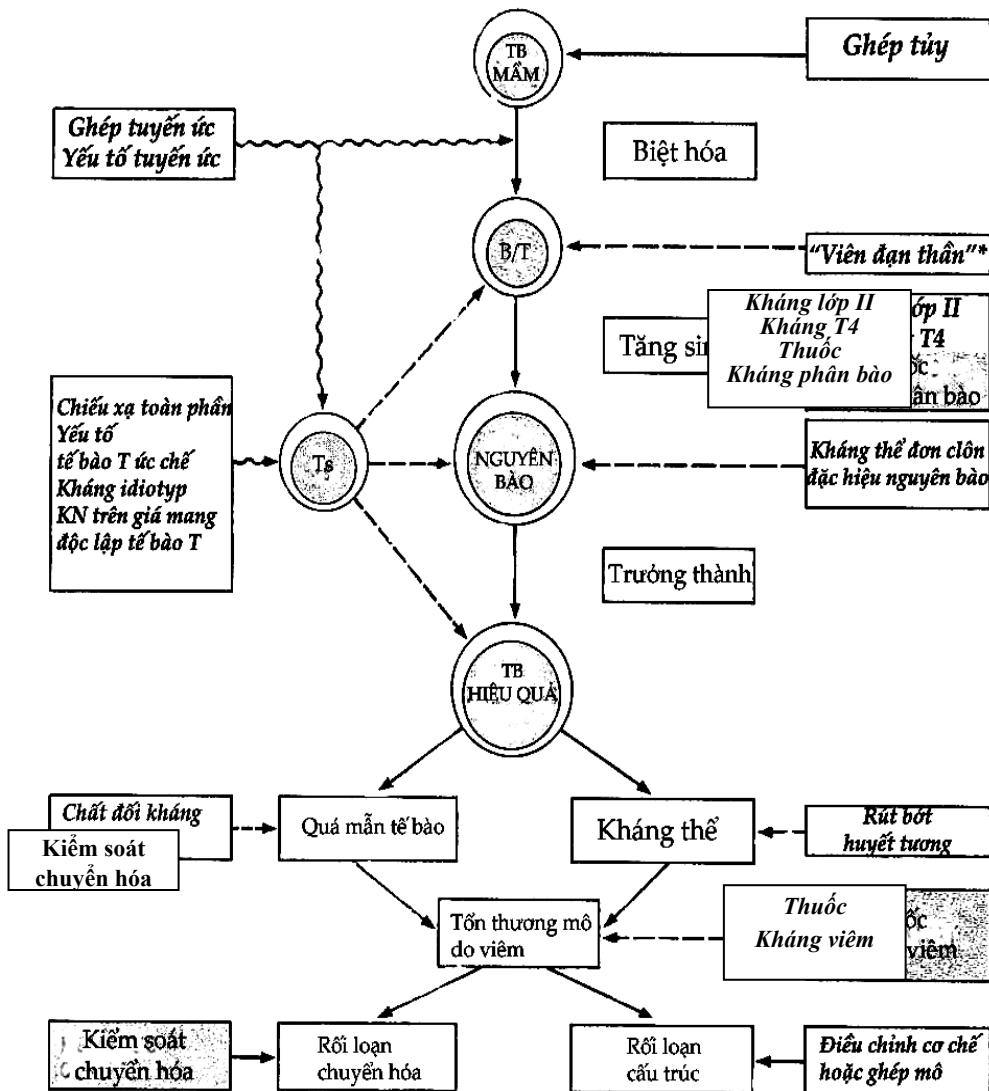


**Hình 11.8. Khởi động phản ứng tự miễn bằng con đường idiotyp**

*Phản ứng tự miễn cũng có thể xảy ra nếu tế bào T hoặc B tự phản ứng mang một idiotyp phổ biến có phản ứng chéo với idiotyp trên kháng thể hoặc với cấu trúc trên vi khuẩn.*

Các liệu pháp ức chế miễn dịch kinh điển dùng thuốc chống phân bào có thể dùng để giảm phản ứng miễn dịch nhưng do những phản ứng phụ của thuốc mà các thuốc này chỉ dùng trong trường hợp bệnh quá nặng như SLE, viêm da cơ. Tất nhiên, các thuốc chống viêm có thể dùng cho các bệnh thấp.

Bởi vì chúng ta đã biết quá nhiều về cơ chế bệnh sinh nên tùy theo từng khâu của cơ chế bệnh mà ta có thể dùng những phương tiện khác để khống chế bệnh tự miễn (Hình 11.9). Đặc biệt việc khai thác mạng idioptyp để ức chế các idioptyp trên tế bào T khởi động và T hiệu quả đang là một hứa hẹn khả quan.



Hình 11.9. Điều trị bệnh tự miễn

Trên sơ đồ, các phương tiện điều trị kinh điển hiện nay được in bằng chữ thường trên nền xám. Còn các biện pháp mới được in nghiêng đậm.

### 11.9. Một số hiệu quả thuận lợi của phản ứng tự miễn

Cũng có khi việc gây phản ứng tự miễn cho một cơ thể lại tỏ ra có lợi cho cơ thể đó (Bảng 11.2). Mặc dù đây là những việc làm có thể thực hiện được, vẫn đề chính (nhưng không phải là duy nhất) đối với bệnh nhân là làm thế nào để nhận diện chính xác các epitope cần gây phản ứng tự miễn mà không gây phản ứng chéo với các tự kháng nguyên khác; và ngoài ra là chúng ta phải làm thế nào

để tìm được những chất载体 (carrier) hiệu quả nhất cũng như các tá chất thích hợp để có thể gây phản ứng ở mức độ mong muốn.

**Bảng 11.2. Các hiệu quả có lợi của phản ứng tự miễn**

<b>Đích tác động</b>	<b>Nhằm mục đích</b>
1. Human chorionic gonadotropin	Chống thụ tinh
2. LHRH	Giả thiến (đối với bò thịt)
3. Ung thư	Điều trị bằng miễn dịch
4. Idiotype	Điều chỉnh đáp ứng miễn dịch

## Chương 12

# CÁC KỸ THUẬT MIỄN DỊCH THƯỜNG DÙNG

Ngày nay, kỹ thuật miễn dịch dùng trong lâm sàng rất phong phú và đa dạng, vì thế mà các nhà lâm sàng rõ ràng là cũng nên có một số kiến thức nhất định về những kỹ thuật này, tối thiểu là cũng phải nắm được độ chính xác và độ tin cậy của kỹ thuật mà mình yêu cầu. Mục đích của chúng tôi trong chương trình này là nhằm giới thiệu những nguyên lý của các kỹ thuật miễn dịch lâm sàng đang được dùng phổ biến ở các cơ sở chẩn đoán và điều trị trên thế giới; đồng thời nêu lên một số nhận định của chúng tôi về những khó khăn trong khi phân tích kết quả đạt được.

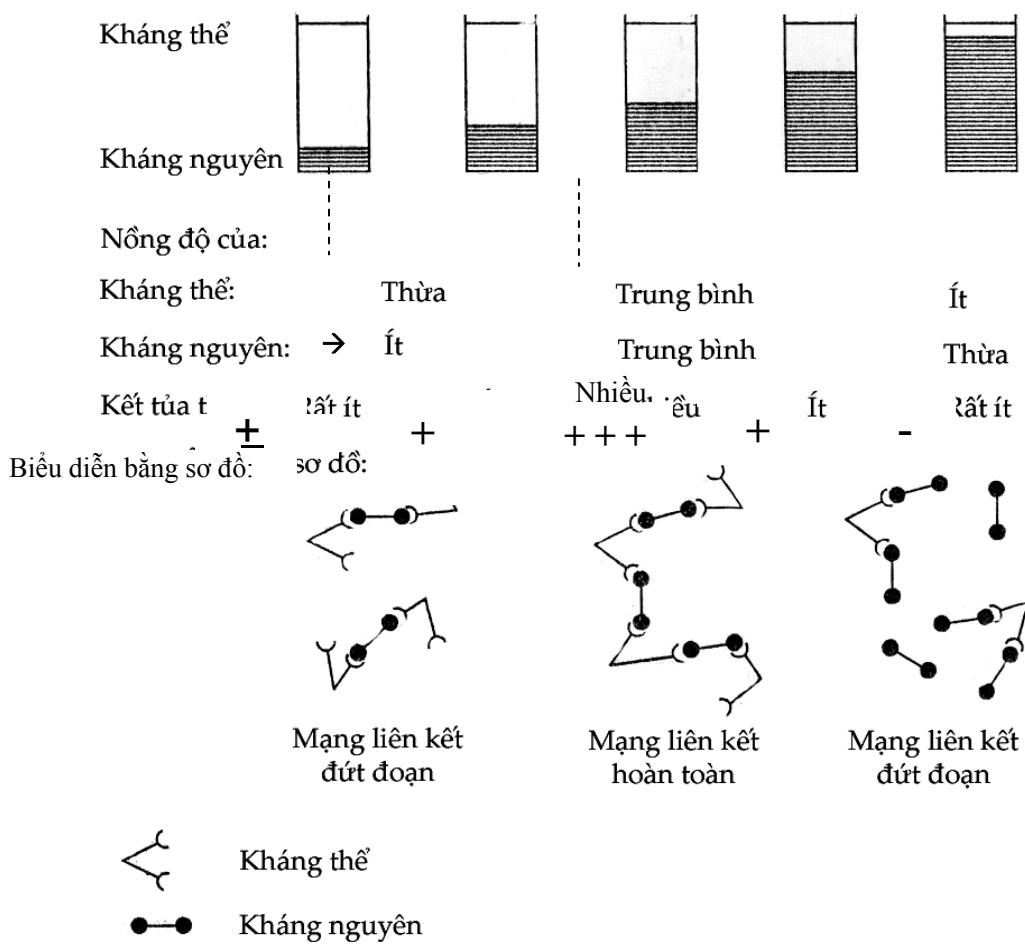
Các thử nghiệm la-bô cũng được phân cấp độ tùy theo giá trị của chúng đối với từng trường hợp bệnh nhân cụ thể. Một số thử nghiệm được xếp vào loại cần thiết (essential) cho chẩn đoán hoặc theo dõi, một số thuộc loại tùy chọn (optional) nhưng có ích và số còn lại là loại chỉ để nghiên cứu. Một số xét nghiệm sẽ trở nên vô ích nếu chúng ta yêu cầu không đúng lúc, đúng chỗ. Các phân chia như trên của chúng tôi sẽ giúp các nhà lâm sàng có được chỉ định thích hợp cho mỗi thử nghiệm. Trong chương này, chúng tôi cũng không mô tả chi tiết phương pháp tiến hành kỹ thuật vì đó là nội dung của các sách chuyên đề về kỹ thuật miễn dịch mà chúng tôi dự kiến cho xuất bản trong nay mai.

Có ba nhóm kỹ thuật đã được xây dựng để đánh giá năng lực miễn dịch của các bộ phận riêng lẻ trong đáp ứng miễn dịch. Các yếu tố dịch thể như immunoglobulin, kháng thể, các thành phần bổ thể và các protein đặc hiệu khác đều có thể định lượng được chính xác. Giới hạn bình thường cho các yếu tố này sẽ được trình bày và kết quả sẽ được phân tích theo lâm sàng một cách dễ hiểu. Ngược lại, các thử nghiệm về các thành phần tế bào thì khó thực hiện hơn cũng như khó phân tích hơn. Chưa có kỹ thuật nào được gọi là chuẩn đối với phương pháp đánh giá tế bào, vì thế mà ở mỗi la-bô người ta thường làm một cách khác nhau. Để cho việc phân tích kết quả được tốt, cần phải có liên hệ chặt chẽ giữa các nhà miễn dịch và nhà lâm sàng. Các thử nghiệm *in vivo* nhằm đánh giá cả yếu tố dịch thể lẫn tế bào có giá trị khi khảo sát thiếu hụt miễn dịch và quá mẫn nhưng rất khó chuẩn hóa.

### 12.1. Định lượng immunoglobulin và các protein đặc hiệu khác

Định lượng immunoglobulin (Ig) tỏ ra rất cần thiết đối với những bệnh nhân nhiễm trùng nặng hoặc lặp đi lặp lại nhiều lần cũng như đối với những bệnh nhân rối loạn tăng sinh lympho. Việc định lượng nhiều lần có thể giúp chúng ta phân biệt thiếu hụt miễn dịch thoáng qua và thường xuyên cũng như giúp chúng ta theo dõi điều trị trong bệnh

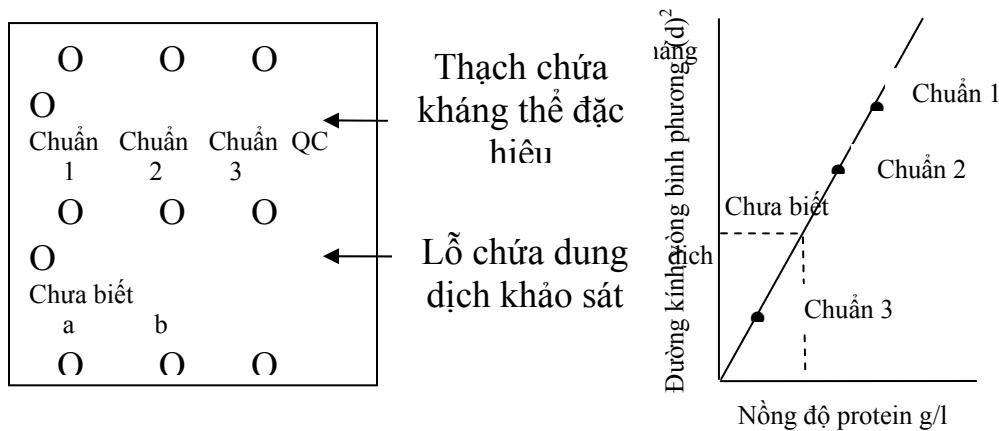
tăng sinh lymphô. Việc định lượng này tỏ ra có ích đối với các bệnh cảnh có giảm gammaglobulin máu như nhiễm trùng HIV, bệnh gan và SLE.



**Hình 12.1. Sơ đồ minh họa các điểm cân đối của tỉ lệ kháng nguyên – kháng thể để có thể tạo tủa. Khi thừa kháng nguyên hoặc kháng thể thì ít liên kết chéo xảy ra nên tủa rất ít hoặc không có.**

Kỹ thuật thường được dùng phổ biến nhất là miễn dịch kết tủa (immunoprecipitation). Tủa miễn dịch được hình thành khi kháng nguyên và kháng thể kết tủa tương ứng cùng hiện diện với nồng độ tương ứng tối ưu (cân bằng) (Hình 12.1). Miễn dịch khuyếch tán đơn (single radial immunodiffusion, RID) là kỹ thuật được Mancini sử dụng và mô tả đầu tiên. Kỹ thuật này sử dụng một kháng huyết thanh này được hòa tan vào thạch đun lỏng, và hỗn hợp thạch-kháng huyết thanh được đổ rải đều lên một phiến kính đặt trên mặt phẳng ngang. Sau khi thạch đông, người ta đục các lỗ tròn trên thạch và cho huyết thanh cần đo hoặc huyết thanh chứng vào. Kháng nguyên, mà trong trường hợp này là immunoglobulin, sẽ khuyếch tán theo hướng ly tâm từ các lỗ ra vùng thạch có chứa kháng huyết thanh chung quanh. Bởi vì nồng độ kháng thể (kháng huyết thanh trong

thạch) cố định nên khi kháng nguyên trong lỗ khuyếch tán thì nồng độ giảm dần cho đến khi có tỷ lệ thích hợp với nồng độ kháng thể trong thạch thì một vòng tua sẽ hình thành. Đối với mỗi mẻ người ta làm ba lỗ chứa kháng nguyên với nồng độ biết trước để vẽ thành đường chuẩn (Hình 12.2).



**Hình 12.2. Đường chuẩn dùng trong định lượng protein đặc hiệu bằng khuyếch tán đơn, kỹ thuật Mancini.**

*Lỗ 1-3 chứa nồng độ, chuẩn đã biết của loại protein muốn đo. Trên trực tọa độ là đường chuẩn đã được vẽ. QC = quality control, kiểm tra chất lượng.*

Điều không thuận lợi của phương pháp này là vòng tua phải mất 48 giờ mới ổn định. Phương pháp này tương đối nhạy (giới hạn dưới là 5 mg/lít) và đáng tin cậy (hệ số biến động giữa các kỹ thuật viên thành thạo là 3-10% với điều kiện kháng huyết thanh tốt). Người ta đã xây dựng một phương pháp cải tiến khác để có thể đọc kết quả nhanh trong vòng 6 giờ, nhưng phương pháp này kém chính xác hơn.

Ở nồng độ thấp, phức hợp miễn dịch tồn tại dưới dạng những hạt rất nhỏ trong nhũ dịch và có thể làm tán sắc ánh sáng. Sự tán sắc này có thể đo được với một cái máy gọi là máy đo độ đục (nephelometer), trong đó phức hợp miễn dịch được để tự nhiên như vậy khi đo; hoặc dùng một máy đo khác gọi là máy phân tích ly tâm (centrifugal analyzer), trong đó lực ly tâm làm cho phức hợp miễn dịch được hình thành nhanh hơn. Cả hai phương pháp đòi hỏi không được có các chất bẩn gây tán sắc như nhũ bột khí hoặc hạt nhũ tương lỏng. Khi nồng độ kháng thể cố định, độ cản tia sẽ tỉ lệ thuận với nồng độ kháng nguyên. Đây là một phương pháp thực hiện nhanh và dễ tự động hóa; ta có thể có được kết quả chính xác sau khi lấy máu 1-2 giờ.

**Bảng 12.1. Một số protein có thể định lượng bằng khuyếch tán đơn.**

1. Protein huyết thanh		
(a) Protein tham gia đáp ứng miễn dịch:		
Immunoglobulin: IgG, IgA, IgM, tiêu lớp IgG, (IgD)		
Thành phần bô thể: C1q, C3, C4, yếu tố B, (C2, C5, C6,C7, C8, C9)		
Chất ức chế bô thể: C1INH (H,I)		
$\beta_2$ microglobulin $\alpha$		
(b) Một số protein pha cấp:		
$\alpha_1$ antitrypsin		Protein phản ứng C
$\alpha_2$ macroglobulin		Orosomucoid
(c) Protein vận chuyển:		
Transferin		Ceruloplasmin
Haptoglobin		
(d) Protein đông máu:		
Fibrinogen		Sản phẩm thoái hóa
fibrinogen (FDP) #		
(e) “Đấu hiệu chỉ điểm của u”		
Kháng nguyên ung thư CEA		Phosphatase kiềm nhau thai
HCG		Lysozyme
$\alpha$ -FP		
2. Nước tiểu		
Chuỗi nhẹ tự do – týp kappa và lambda		
3. Dịch não tuỷ (CSF)		
IgG		
Albumin		

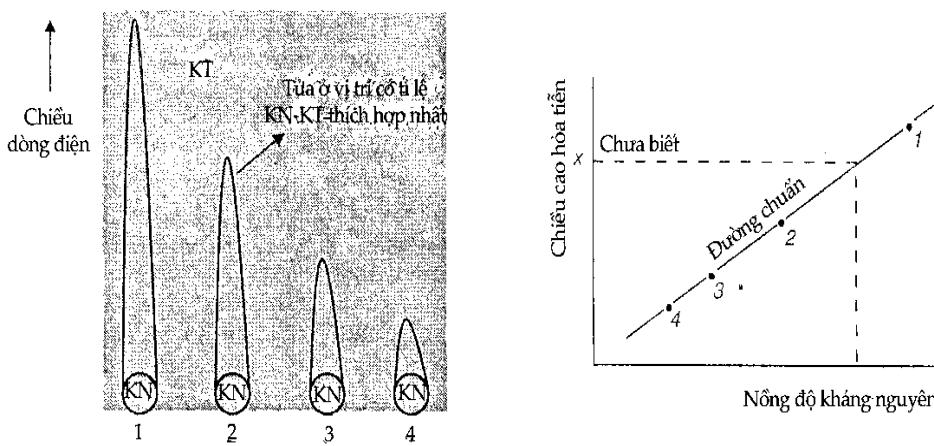
Cả miễn dịch khuyếch tán đơn và đo độ đặc đều có thể dùng để định lượng nhiều loại protein trong huyết thanh, nước ối, dịch não tuỷ, nước bọt và dịch tiêu hóa (Bảng 12.1). Các huyết thanh chuẩn dùng để vẽ đường chuẩn hoặc thang chuẩn phải theo đúng quy định của Tổ chức Y tế Thế giới. Hiện nay trên thế giới đã có đủ huyết thanh chuẩn cho các phép đo protein huyết thanh thường quy, với điều kiện lượng protein đó phải lớn hơn 5mg/lít trong dịch đo. Mỗi phòng thí nghiệm của mỗi bệnh viện phải tự mình xác định giới hạn bình thường cho mỗi protein và giới hạn này thay đổi tùy theo phương pháp, kháng huyết thanh, huyết thanh chuẩn được dùng cũng như tùy theo nhóm dân tộc mà ta khảo sát. Giới hạn bình thường của đa số protein cũng thay đổi tùy theo tuổi, nhất là ở trẻ em.

Chúng ta cũng có thể đo nồng độ của IgG và albumin trong dịch não tuỷ; là bởi vì albumin không được tổng hợp trong não nên tỉ lệ IgG/albumin là một chỉ số gián tiếp nói lên mức độ IgG dịch não tuỷ được tế bào lympho tổng hợp ở não. Ngày nay đây là một thử nghiệm cần thiết để khảo sát nhiễm trùng hoặc tình trạng mất myelin của hệ thần kinh trung ương.

Kỹ thuật khuyếch tán miễn dịch điện di (electroimmunodiffusion), mà người ta thường gọi là điện di “hỏa tiễn”, có độ chính xác và độ nhạy cao hơn khuyếch tán đơn, giới hạn dưới của kỹ thuật là 1mg/lít. Protein khảo sát được cho chạy trong một điện

trường vào trong gel chứa kháng thể tương ứng (Hình 12.3). Giả sử chúng ta đã đạt đến điểm ổn định cuối cùng, chúng ta thấy có sự tương quan tuyến tính giữa chiều cao của cột tủa với nồng độ của kháng nguyên. Trong khi thời gian cho chạy điện di không ngắn hơn bao nhiêu so với khuyếch tán tự nhiên, phương pháp này không thích hợp cho việc định lượng Ig vì đây là các protein kém tích điện nên di chuyển chậm khi điện di.

Có nhiều kháng thể đơn cloned không cho tủa với kháng nguyên tương ứng, điều này được giải thích là do có quá ít epitope có thể cho phản ứng với kháng huyết thanh. Tuy nhiên, cũng có các hỗn hợp kháng thể đơn cloned có thể tạo tủa miễn dịch; và các tiểu lớp của Ig đã được đo theo cách này, ví dụ như trong trường hợp định lượng IgG2 để chẩn đoán thiếu hụt IgG2.



**Hình 12.3.**  
Sơ đồ  
minh họa  
hình ảnh  
diện di  
miễn dịch  
hòa tan.  
Độ cao  
của cung  
tủa tỉ lệ  
thuận với  
nồng độ  
kháng

nguyên. Tủa có thể nhìn thấy rõ sau khi nhuộm. Các nồng độ chuẩn được dùng để vẽ đường chuẩn, từ đó tính được các nồng độ chưa biết dựa vào chiều cao x do được

## 12.2. Khảo sát định tính immunoglobulin

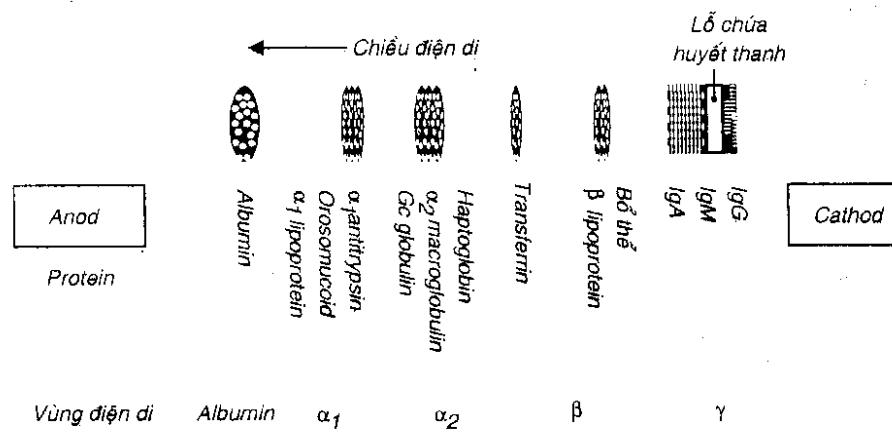
### 12.2.1. Huyết thanh

Tất cả các mẫu huyết thanh người lớn được đề nghị định lượng Ig nên được sàng lọc trước bằng điện di protein huyết thanh để tìm sự hiện diện của paraprotein (các dải đơn cloned).

Nền đỡ thường dùng nhất là một màng cellulose acetate. Tấm màng ướt được cho vào hộp điện di và những dung giấy thấm giúp cho việc cung cấp liên tục dung dịch đệm. Các mẫu huyết thanh được cho lên màng ở phía cực âm và một dòng điện được cho qua màng trong 45 phút. Sau đó lấy màng ra, và các dải protein có thể thấy được nếu chúng ta cho nhuộm với thuốc nhuộm thích hợp (Hình 12.4). Chúng ta luôn nhớ phải cho chạy một mẫu huyết thanh bình thường song song với huyết thanh thử để dễ so sánh.

Những dải đơn cloned (dải M) lại có thể xuất hiện ở một vị trí nào đó trên màng điện di và chúng ta cần tách chúng ra để khảo sát sâu hơn. Trên màng điện di có thể xuất hiện

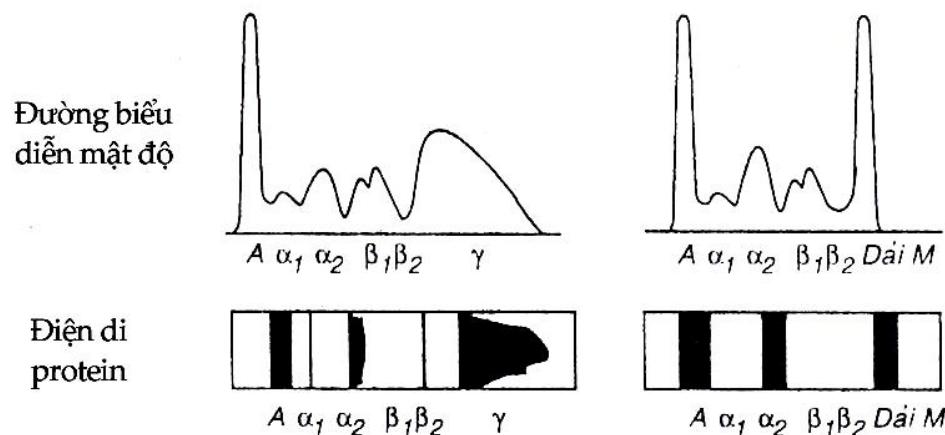
những “dải giả” (false band), đó có thể là sản phẩm của hemoglobin (thấy rõ khi mẫu nghiệm có màu hồng) hoặc của fibrinogen (khi mẫu là huyết tương hoặc là huyết thanh nhưng máu để đông không được hoàn toàn). Do có nhược điểm là các IgG đã bị tủa trong những mẫu đông lạnh có thể đọng lại tại gần vị trí lỗ chửa mẫu. Do đó, điều quan trọng khi làm xét nghiệm này cần phải gửi mẫu nghiệm đi sớm và máu phải đông hoàn toàn.



Hình

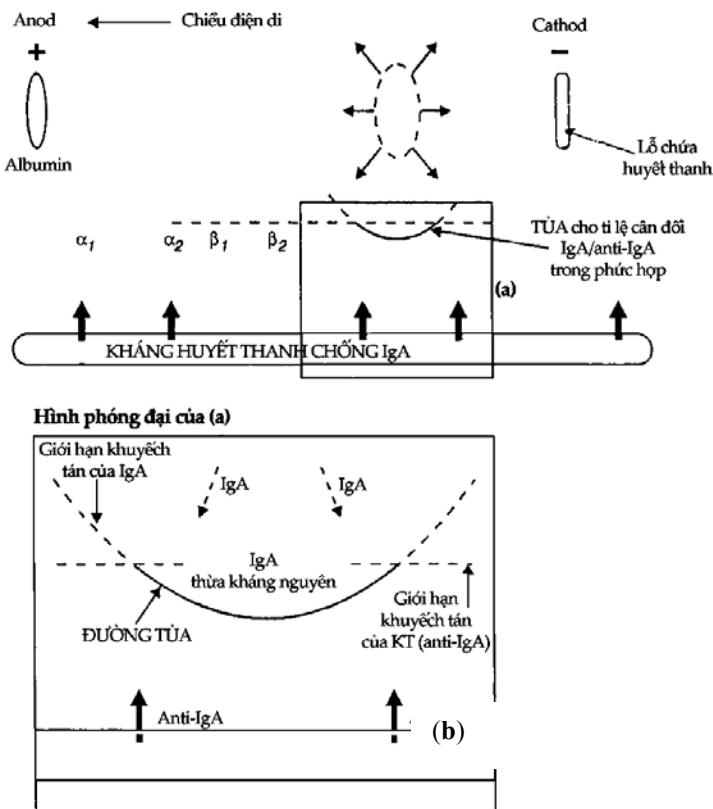
#### 12.4. Nguyên lý của điện di protein huyết thanh

Các dải M có thể định lượng bằng một dụng cụ gọi là mật độ kế (densitometer); dụng cụ này đọc được độ đậm đặc của thuốc nhuộm bắt màu vào các dải và cho ta một biểu đồ tương ứng với các dải điện di (Hình 12.5). Tỉ lệ của mỗi loại protein riêng được tính thành phần trăm so với tổng lượng protein có được trong mẫu nghiệm; tỉ lệ bách phân này có thể chuyển ra số lượng tuyệt đối (g/lít) bằng cách tính đơn giản khi ta biết được nồng độ của protein toàn thể trong huyết thanh. Đo mật độ là một phương pháp quan trọng để định lượng protein trong các dải đơn clôn, nhất là khi chúng ta khảo sát các mẫu kép có lần nhiều immunoglobulin đa clôn.



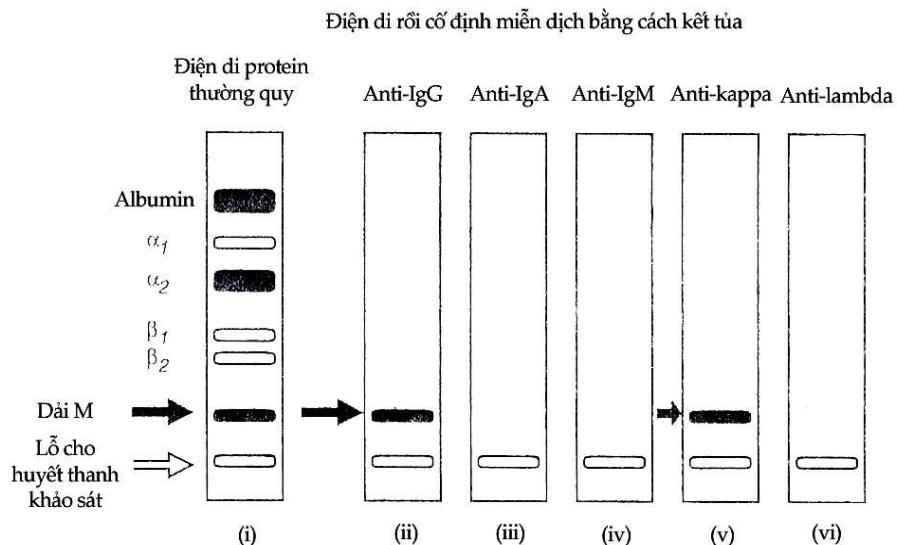
Hình 12.5. Phân tích điện di protein bằng mật độ kế để định lượng dải M ( $A = \text{albumin}$ )

Khi một giải M được phát hiện trên điện di protein, mẫu huyết thanh đó cần phải chạy điện di miến dịch hoặc làm phản ứng cố định bô thể để xác định bản chất của dải. Nguyên tắc của điện di miến dịch cũng giống như điện di protein huyết thanh nhưng người ta dùng gel thạch để làm chất nền. Sau khi tách các thành phần protein huyết thanh bằng điện di, một đường rãnh sẽ được cắt giữa các lỗ chứa huyết thanh và kháng huyết thanh đặc hiệu được cho vào rãnh này (Hình 12.6); những protein nào có phản ứng với kháng huyết thanh đặc hiệu sẽ cho ta một cung kết túa. Sau 12-24 giờ, các protein không túa sẽ được rửa sạch khỏi gel và các cung túa được đem nhuộm để dễ thấy và đọc kết quả. Trong các la-bô miến dịch của các bệnh viện hiện nay, người ta thường dùng các huyết thanh đặc hiệu cho IgG, IgM, IgA hoặc các tiểu lớp của chúng, cho các chuỗi nhẹ kappa và lambda tự do cũng như cố định trong công tác chẩn đoán. Các immunoglobulin đa clôn bình thường cho ra những túa dài, tròn láng khi phản ứng với kháng huyết thanh đặc hiệu trong phương pháp xét nghiệm này. Một protein đơn clôn thì cho một cung túa dứt khoát và gãy gọn hơn.



**Hình 12.6. Nguyên lý của điện di miến dịch. (b là hình phóng đại của a)**

Để định tính một giải M người ta có thể dùng phương pháp cố định miến dịch (immunofixation). Nhiều mẫu của huyết thanh thử trước hết được cho điện di trên cellulose acetate hoặc gel thạch (Hình 12.7). Sau đó, kháng huyết thanh đặc hiệu đối với IgG, IgA, IgM hoặc các tiểu lớp của chúng cũng như đối với các chuỗi kappa và lambda cố định được cho tác dụng với các mẫu nghiêm đã điện di bằng cách nhúng màng cellulose acetate vào từng loại kháng huyết thanh (đối với trường hợp điện di trên màng



**Hình 12.7. Định tính một dải M bằng phương pháp cố định miễn dịch.**  
Trong ví dụ này, dải M được tìm thấy trên giấy cellulose acetate là một Ig thuộc typ κ

Trong trường hợp không có bất thường chuỗi nặng, kháng huyết thanh chuỗi nhẹ tự do (tức không phản ứng với chuỗi nhẹ “cố định” vào chuỗi nặng) sẽ cho chúng ta biết giải M có phải là của chuỗi nhẹ đơn clôn tự do hay không. Rất hiếm khi có một giải M phản ứng với kháng huyết thanh đặc hiệu chuỗi nhẹ “cố định” mà không phản ứng với chuỗi nhẹ “tự do” cùng typ; và nếu điều đó xảy ra thì dải M là một paraprotein IgD hoặc IgE, bởi vì IgG, IgA và IgM đã được loại trừ trên gel đầu tiên. Một bất thường xảy ra với chỉ kháng huyết thanh chuỗi nặng nói lên một bệnh chuỗi nặng hiếm gặp.

Sự tăng cao hàm lượng immunoglobulin huyết thanh buộc chúng ta phải đo độ quánh huyết thanh tương đối; kỹ thuật này đòi hỏi nhiều thời gian đủ cho một thể tích huyết thanh đã cho đi qua một ống mao quản, và so sánh với thời gian cho nước đi qua. Độ quánh huyết thanh tương đối bình thường có trị số từ 1,4 - 1,8. Triệu chứng lâm sàng của tăng độ quánh xuất hiện khi trị số này vượt quá 4,0.

Nếu như huyết thanh còn mới, sự lắng đọng nhiều protein ở phần gốc điện di nói lên khả năng hiện diện của cryoglobulin. Cryoglobulin là những immunoglobulin có thể

### **12.2.2. Nước tiểu**

Xét nghiệm nước tiểu là điều cần thiết trong trường hợp bệnh đa u tủy, trong một số bệnh khác có thấy dải M trong huyết thanh khi điện di, trong thiểu máu giảm gammaglobulin không rõ nguyên nhân và trong nhiễm tinh bột.

Sự tổng hợp immunoglobulin bình thường đi kèm với sự sản xuất một lượng thừa chuỗi nhẹ đa clôn tự do. Các chuỗi nhẹ này được bài tiết ra nước tiểu và chúng ta có thể phát hiện chúng dưới dạng vết ở tất cả mọi người. Bệnh nhân bị tổn thương thận thì sẽ tiết một lượng lớn chuỗi nhẹ tự do đa clôn trong nước tiểu.

Chuỗi nhẹ đơn clôn tự do (tức protein Bence Jones) đã được đặt tên của người đầu tiên mô tả tính chất nhiệt học đặc biệt của nó là kết tủa khi cho hâm nóng dung dịch lên đến 56°C, nhưng nếu cho nóng hơn thì tủa lại tan ra. Tuy nhiên, phương pháp phát hiện cổ điển này chỉ phát hiện được khoảng 40% chuỗi nhẹ tự do trong nước tiểu. Cả phương pháp thường qui định lượng protein nước tiểu toàn phần lẫn thử nghiệm Clinistix đều không thể phát hiện chuỗi nhẹ tự do. Hiện nay, xét nghiệm thường qui đổi với trường hợp người có protein Bence Jones nước tiểu gồm 3 giai đoạn: (1) cô đặc nước tiểu; (2) điện di cellulose acetate để tìm sự hiện diện của dải M; và (3) cô định miễn dịch hoặc điện di miễn dịch để xác nhận dải M được cấu tạo bởi chuỗi nhẹ kappa đơn clôn hoặc chuỗi nhẹ lambda đơn clôn. Sự bài tiết toàn bộ paraprotein của thận tổn thương có thể cho một kết quả dương tính giả, do đó chúng ta phải tìm bản chất của chuỗi nhẹ tự do của dải M để xác nhận kết quả.

### **12.2.3. Dịch não tủy**

Điện di dịch não tủy là một xét nghiệm có ích đối với chẩn đoán bệnh xơ hóa nhiều chỗ và các bệnh mất myelin khác. Cũng như trong huyết thanh, immunoglobulin của dịch não tủy cũng nằm ở vùng gamma. Nhưng ngược với huyết thanh, IgG thường tạo nên những dải thiểu clôn; có nghĩa là một vài dải rời rạc chứ không phải là một đám lan toả. Các dải thiểu clôn không thể phát hiện được bằng điện di thường qui dịch não tủy chưa cô đặc, do đó cần cô đặc dịch não tủy (80 lần) để có thể cho những dải thấy được. Độ nhạy của phương pháp có thể được tăng cường bằng cách nhuộm đặc biệt như nhuộm bằng kháng huyết thanh đánh dấu enzyme hoặc bằng dung dịch có tăng cường bạc. Tuy nhiên, phương pháp nhạy và đáng tin cậy nhất là điện di dịch não tủy không pha loãng trên gel acrylamide. Mỗi trường gel này sẽ tách các protein theo trọng lượng phân tử

### **12.3. Kháng thể đối với kháng nguyên ngoại sinh**

Trong nhiễm trùng, đáp ứng miễn dịch đối với sinh vật có tính chất bảo vệ, làm cho cơ thể hồi phục sau khi bị nhiễm trùng, đồng thời tính miễn dịch còn giúp cơ thể chống lại sự tái nhiễm vi sinh vật đó. Tuy nhiên, bên cạnh tác dụng có lợi đó, một số kháng nguyên vi sinh vật lại có phản ứng chéo với kháng nguyên của cơ thể người, do đó kháng thể chống các kháng nguyên này có thể phản ứng với tự kháng nguyên và gây ra bệnh tự miễn. Đáp ứng quá mẫn đối với kháng nguyên ngoại sinh cũng có thể gây ra tổn thương mô.

#### **12.3.1. Kháng thể chống vi khuẩn**

Từ nhiều năm nay, người ta đã dùng phương pháp phát hiện kháng thể chống vi sinh vật để chẩn đoán nhiễm trùng do vi sinh vật đó gây ra. Sự hiện diện của kháng thể trong tuần hoàn chỉ chứng tỏ rằng cơ thể đã gặp kháng nguyên trước đó. Để chẩn đoán một nhiễm trùng cấp, chúng ta phải thấy được có sự tăng hiệu giá của kháng thể ở hai lần lấy máu xét nghiệm cách nhau hai tuần. Nếu cần có kết quả trả lời ngay, sự hiện diện với hiệu giá cao của kháng thể IgM đặc hiệu chứng tỏ đang có đáp ứng sơ cấp với vi sinh vật.

Phát hiện kháng thể chống vi khuẩn cũng là một điều cần thiết để khảo sát thiếu hụt miễn dịch. Khả năng tạo kháng thể của người bệnh là một hướng dẫn tốt cho tính cảm nhiễm của người đó đối với nhiễm trùng là mức immunoglobulin toàn phần trong huyết thanh. Kháng thể chống các vi khuẩn chí đường tiêu hóa như E.coli có thể đo được với hiệu giá cao (<1/32) trên hầu hết người bình thường, còn những người bị thiếu hụt miễn dịch tiên phát thì không. Nếu bệnh nhân đã được chủng ngừa, việc tìm kháng thể chống độc tố uốn ván, độc tố bạch hầu và virus bại liệt cũng tỏ ra có ích. Việc phát hiện kháng thể đối với kháng nguyên liên cầu tỏ ra quan trọng khi khảo sát các bệnh nhân mắc bệnh do phản ứng miễn dịch sau nhiễm liên cầu.

#### **12.3.2 Kháng thể chống kháng nguyên không sinh sản**

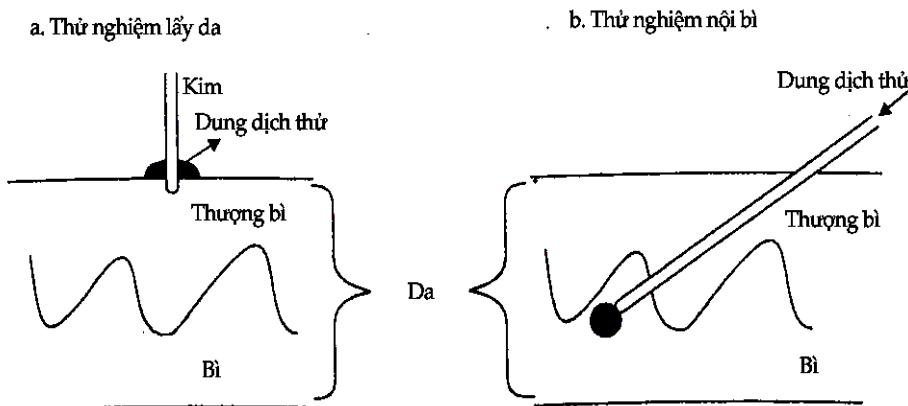
Một số kháng thể đối với kháng nguyên không sinh sản có thể gây ra tổn thương miễn dịch (quá mẫn). Loại xét nghiệm dùng trong trường hợp này phụ thuộc vào cơ chế tổn thương là tup I qua trung gian IgE, tup III qua trung gian IgM hay tup III qua trung gian IgG.

Trong hen ngoại sinh hay viêm mũi dị ứng, thử nghiệm bì rất có ích vì: (1) nó nói lên rằng đây là một phản ứng tup I qua trung gian của IgE; và (2) nó giúp phát hiện kháng nguyên liên quan. Các xét nghiệm la-bô thường có ích đối với những bệnh nhân có chấn thương định đối với thử nghiệm bì, vì có rất nhiều bệnh nhân dương tính với cả thử nghiệm bì và xét nghiệm la-bô. Thử nghiệm lây da (prick test) là kiểu thử nghiệm trong đó chất đem thử được đưa vào da nhờ một đầu kim đưa xuyên qua một giọt chất đó trên mặt da và lây da lên (Hình 12.8); thử nghiệm này dễ làm. Thử nghiệm nội bì (intradermal test) gây đau

nhiều hơn. Một điều cần lưu ý hơn khi làm các thử nghiệm này cũng như các thử nghiệm khác là chất đem thử phải là chất tinh khiết và đang có hoạt tính tốt, khi đó thử nghiệm mới cho kết quả tốt. Điều này đã gây rắc rối không ít cho thử nghiệm lấy da trước đây mặc dù hiện nay đã có sẵn nhiều chế phẩm tương đối tinh khiết của nọc ong, phấn hoa, bọ bụi, lông thú và một số kháng nguyên thực phẩm như trứng, cá, các loại hạt vỏ cứng có nhân. Tuy nhiên, sự phân tích kết quả trong lâm sàng cần phải xem xét đối chiếu với các triệu chứng. Một bệnh nhân atopy thường cho thử nghiệm lấy da dương tính với nhiều kháng nguyên, mặc dù chỉ có một loại kháng nguyên có thể gây ra triệu chứng lâm sàng.

Thử nghiệm kích thích (provocation test), tức thử nghiệm kích thích niêm mạc mũi hoặc niêm mạc phế quản bằng kháng nguyên, là một thử nghiệm khá phổ biến. Tuy nhiên, thử nghiệm này khá nguy hiểm nên cần phải được tiến hành trong bệnh viện bởi những thày thuốc có kinh nghiệm. Thử nghiệm lấy da mặc dù an toàn hơn nhưng cũng không phải là hoàn toàn không gây phản vệ; vì thế mà cũng nên được tiến hành dưới sự giám sát của thày thuốc.

Ở các nước phát triển việc định lượng IgE toàn phần trên bệnh nhân nghi nhiễm ký sinh trùng tỏ ra có lợi. Định lượng IgE toàn phần còn giúp phân biệt cơ chế bệnh là có hay không vai trò trung gian của IgE. Định lượng IgE thường được thực hiện bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ vì lượng IgE bình thường trong huyết thanh cực kỳ thấp (120-480 ng/ml). Lượng IgE thường được tính bằng IU (Đơn vị quốc tế, 1 IU = 2,4 ng IgE). Kỹ thuật đo thường dùng nhất đối với IgE là “kỹ thuật hấp thụ miễn dịch phóng xạ trên giấy” (paper radioimmunosorbent technique, PRIST). Thử nghiệm này, mặc dù giá thành hơi đắt, nhưng là một xét nghiệm nhạy, chính xác và rõ ràng.

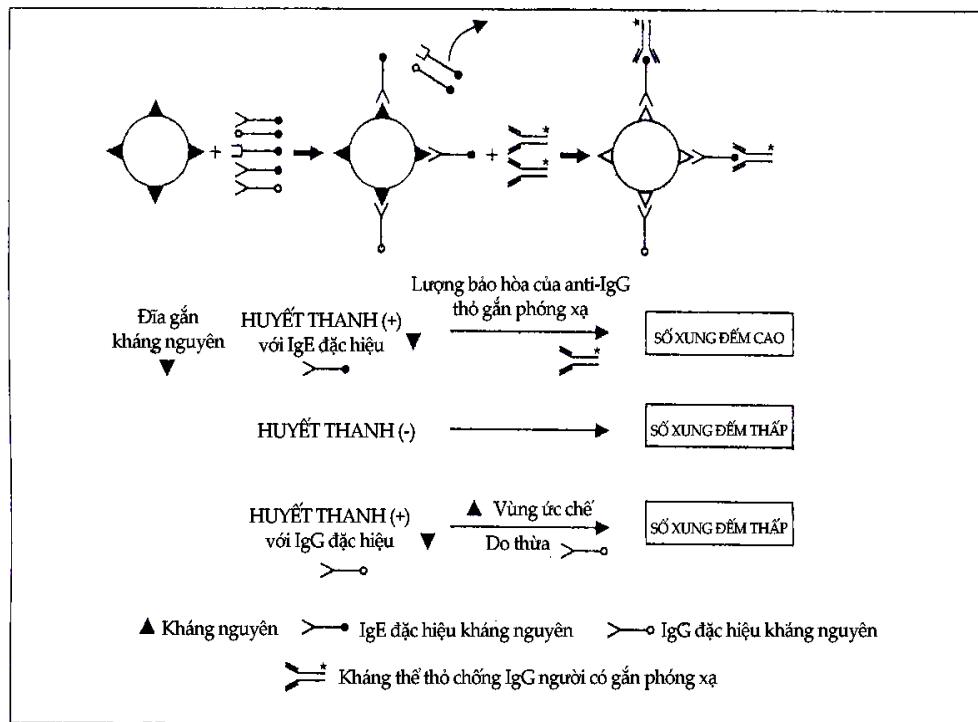


**Hình 12.8. Các thử nghiệm bì. (a) Thử nghiệm lấy; (b) Thử nghiệm nội bì.**

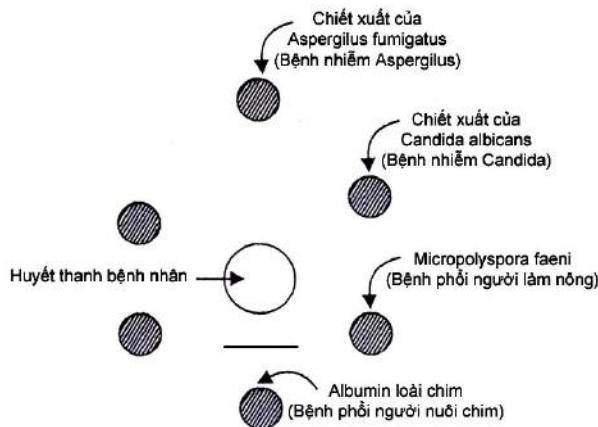
Kỹ thuật hấp thụ dị ứng phóng xạ (radioallergosorbent technique, RAST) (Hình 12.9) cho phép chúng ta định lượng được kháng thể IgE đặc

hiệu kháng nguyên. Trong những kỹ thuật này, kháng nguyên được gắn lên những tẩm đĩa nhỏ bằng giấy hoặc lên các hạt không hòa tan; sau đó cho huyết thanh thử vào và chỉ những kháng thể IgE nào phản ứng với kháng nguyên này mới còn giữ lại sau khi rửa. Kháng thể IgE đặc hiệu này sẽ được phát hiện bằng kháng thể thứ cấp có đánh dấu phóng xạ. Kết quả của thử nghiệm RAST hoàn toàn phù hợp với kết quả của thử nghiệm bì nhưng đắt nên ít được dùng trong trường hợp thử nghiệm bì bị chông chỉ định hoặc không có lợi. Những bệnh nhân thích hợp cho thử nghiệm này gồm có trẻ nhỏ bị viêm da nặng, trẻ nhỏ đang dùng các thuốc gây biến đổi phản ứng da như kháng histamine, người có khả năng bị phản ứng nặng nếu làm phản ứng bì và một số bệnh nhân dị ứng thức ăn.

Kháng thể kết tua đối với kháng nguyên đặc hiệu thường là IgM hoặc IgG. Để chẩn đoán các bệnh viêm phế nang dị ứng ngoại sinh người ta thường dùng xét nghiệm tìm những kháng thể này. Kỹ thuật kết tua được làm theo phương pháp Ouchterlony; đây là một phương pháp kém nhạy nhưng rẻ hơn nhiều so với kỹ thuật miễn dịch phóng xạ. Chiết xuất của các kháng nguyên nghi ngờ được đặt trong các lỗ ngoài (Hình 12.10) còn huyết thanh bệnh nhân được cho vào lỗ giữa. Sau nhiều ngày, tìm xem có tua xuất hiện không. Hiện nay, trên thị trường người ta có bán một số kháng nguyên thường dùng, nhưng vẫn chưa có các sản phẩm tiêu chuẩn. Khi có một chất nghi ngờ là thủ phạm gây ra triệu chứng phổi cho bệnh nhân, chúng ta có thể dùng chất đó như một kháng nguyên để thử bằng thử nghiệm kết tua với huyết thanh bệnh nhân.



**Hình 12.9. Nguyên lý của phép đo kháng thể IgE đặc hiệu dị nguyên**



**Hình 12.10. Phát hiện kháng thể kết tủa trong viêm phế nang dị ứng ngoại sinh.**

Bệnh nhân có kháng thể kết tủa chống albumin chim chung tỏ đang bị bệnh phổi của người nuôi chim.

## 12.4. Phát hiện tự kháng thể

### 12.4.1. Trong huyết thanh

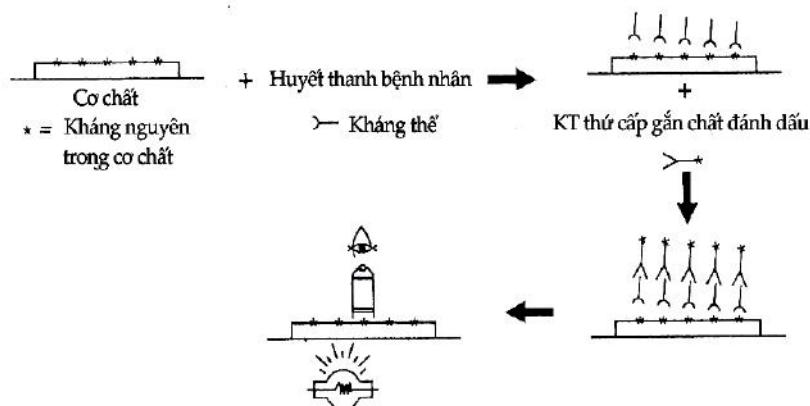
Ở các la-bô xét nghiệm thường quy, người ta thường dùng 4 phương pháp sau đây để phát hiện tự kháng thể lưu động: miễn dịch huỳnh quang (immunofluorescence), ngưng kết hồng cầu (hemagglutination), miễn dịch phóng xạ (hay miễn dịch enzym), và điện di ngược dòng (countercurrent electrophoresis). Mỗi phương pháp đều có ưu nhược điểm riêng. Miễn dịch huỳnh quang là kỹ thuật kém nhạy nhất trong số này, và kết quả phụ thuộc vào khả năng chủ quan của người đọc. Kỹ thuật ngưng kết hồng cầu có độ nhạy cao hơn nhưng lại mất nhiều thời gian. Kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay, RIA) thì đòi hỏi sinh vật phẩm đắt tiền; cần có máy đo tia gamma hoặc beta và trang bị xử lý chất thải cũng là những thứ rất tốn kém. Kỹ thuật miễn dịch enzym (enzym-linked immunosorbent assay, ELISA) tránh được vấn đề tiếp xúc với tia phóng xạ nhưng lại đòi hỏi những dụng cụ rất chuyên biệt. Điện di miễn dịch ngược dòng thì rẻ và dễ làm nhưng tương đối kém nhạy.

#### **12.4.1.1. Miễn dịch huỳnh quang gián tiếp**

Đây là kỹ thuật thường được dùng để phát hiện nhiều loại tự kháng thể trong huyết thanh. Người ta thường dùng mô động vật để làm cơ chất nếu kháng nguyên hiện diện chung trên cả mô người lẫn mô động vật. Còn những tự kháng thể chỉ giới hạn ở mô người hoặc thậm chí chỉ ở một dòng tế bào người thì chúng ta sẽ không dùng mô động vật được. Vật phẩm mô dùng cho xét nghiệm này được cho đông lạnh ngay sau khi lấy khỏi cơ thể con vật và khi dùng thì đưa máy cắt lạnh và cắt ở  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Huyết thanh bệnh nhân được ủ với cơ chất (mô) trong 30 phút. Sau đó, những kháng thể không gắn vào mô sẽ được rửa sạch trước khi cho kháng thể cấp 2, có gắn chất đánh dấu (thường là huỳnh quang). Kháng thể đánh dấu sẽ liên kết với immunoglobulin của huyết thanh bệnh nhân đã gắn vào kháng nguyên trên cơ chất. Những vị trí có cố định kháng thể sẽ nhìn thấy được dưới kính hiển vi huỳnh quang (Hình 12.11).

Mỗi tự kháng thể sẽ được xác định bằng một kiểu bắt màu huỳnh quang đặc biệt trên một cơ chất đặc biệt. Sau khi huyết thanh được xác định là dương tính thì nó sẽ được định hiệu giá để xem kháng thể mạnh đến mức nào. Kết quả định lượng được tính bằng tỉ lệ hiệu giá (ví dụ 1/4, 1/8, 1/32,...) hoặc bằng IU (đơn vị quốc tế). Đa số các phòng thí nghiệm đều dùng kháng thể cấp 2 đặc hiệu IgG, do đó mà chỉ phát hiện được các tự kháng thể lớp IgG (tức kháng thể có ý nghĩa lâm sàng); tự kháng thể lớp IgM không quan trọng lâm. Tuy nhiên, kháng thể kháng nhân là một trường hợp ngoại lệ. Kiểu phát quang của kháng thể kháng nhân cũng có ích cho nghiên cứu lâm sàng, nhưng không có tính chẩn đoán. Hiện nay người ta vẫn không khuyến khích việc làm xét nghiệm “sàng lọc” đối với tự kháng thể. Chỉ những xét nghiệm mang lại lợi ích lâm sàng mới được yêu cầu.



**Hình 12.11. Miễn dịch huỳnh quang gián tiếp**

Việc phân tích kết quả của xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang gián tiếp phụ thuộc vào lớp kháng thể, hiệu giá của chúng, tuổi cũng như giới của bệnh nhân. Người già, nhất là phụ nữ thường có sản xuất tự kháng thể mà không có triệu chứng lâm sàng nào của bệnh tự miễn. Ngược lại, hiệu giá tự kháng thể cao ở người trẻ cho biết rằng một bệnh tiềm ẩn sẽ xuất hiện sau này.

#### 12.4.1.2. Ngưng kết hồng cầu

Hồng cầu được dùng như một tế bào chỉ thị (indicator) vì chúng có thể “cụm” lại hoặc ngưng kết khi có kháng thể phản ứng chéo với kháng nguyên trên bề mặt của chúng. Kháng nguyên ở đây có thể là kháng nguyên của chính hồng cầu (như kháng nguyên ABO hoặc nhóm máu khác) hoặc kháng nguyên tinh khiết khác được gắn lên bề mặt hồng cầu. Người ta có dùng thử nghiệm ngưng kết hồng cầu hay không là phụ thuộc vào việc có sẵn kháng nguyên tinh khiết hay không. Phương pháp gắn nhìn chung không quá đơn giản trừ trường hợp của xét nghiệm tìm yếu tố thấp.

Yếu tố thấp (một kháng thể IgM phản ứng với IgG đóng vai trò kháng nguyên) sẽ cho phản ứng với IgG ngưng kết mạnh hơn là với IgG người còn nguyên bản. Do đó mà người ta đã làm cho IgG ngưng kết bằng cách cho chúng phản ứng với một kháng nguyên đã biết của chúng (tức hồng cầu cừu) hoặc bằng nhiệt. Đa số các phòng thí nghiệm dung hạt latex trong xét nghiệm tìm yếu tố thấp thường quy: IgG người được cho ngưng kết bằng nhiệt và gắn lên hạt latex và những hạt này sẽ ngưng kết khi gặp yếu tố thấp. Đây là một xét nghiệm nhanh và rẻ tiền, có thể dùng làm xét nghiệm sàng lọc đối với yếu tố thấp, nhưng nhược điểm của nó là hay cho phản ứng dương tính giả. Huyết thanh dương tính sau đó sẽ cho làm lại với xét nghiệm Waaler-Rose. Trong xét nghiệm này, kháng thể IgG thỏ (có những quyết định kháng nguyên chung với IgG người) được dùng để gắn lên hồng cầu

cùu. Một liều dưới ngưng kết của kháng thể này được đem ủ với hồng cầu cùu và những hồng cầu chỉ thị “đã mẫn cảm” này sẽ được dùng để phát hiện yếu tố thấp là chất có khả năng làm ngưng kết những hồng cầu cùu đã mẫn cảm, chứ không làm ngưng kết hồng cầu nguyên bản. Hồng cầu không mẫn cảm được dùng để phát hiện kháng thể tự nhiên đối với hồng cầu cùu. Kết quả của phản ứng Waaler-Rose được tính bằng IU/ml hoặc tính thành tỉ số hiệu giá. Mặc dù có tên là yếu tố thấp nhưng yếu tố này không có tính chẩn đoán đối với bệnh viêm khớp dạng thấp mà chỉ có ích để theo dõi tiên lượng của bệnh.

#### **12.4.1.3. Phương pháp miễn dịch phóng xạ (RIA) và miễn dịch enzym (ELISA)**

Đây là những phương pháp rất nhạy dùng để phát hiện tự kháng thể với nồng độ thấp. Nhiều kỹ thuật đã được dùng và mỗi kỹ thuật điều có nhược điểm riêng của nó. Các enzym cũng có thể được dùng như các chất đánh dấu thay cho đồng vị phóng xạ trong RIA, và khi đó kỹ thuật được gọi là miễn dịch enzym (ELISA). Kỹ thuật này có vẻ nhạy hơn RIA.

Một khi chúng ta nghi ngờ bệnh nhân bị mắc SLE thì cần phải tìm kháng thể chống DNA chuỗi kép. Có thể phát hiện kháng thể này bằng nhiều cách; những cách phổ biến nhất là dùng  $^{14}\text{C}$ -DNA,  $^{125}\text{I}$ -DNA hoặc DNA đánh dấu phóng xạ trước đó bằng cách cho  $^{14}\text{C}$ -thymidine vào môi trường cây để vi khuẩn tiêu thụ. Phương pháp này nhạy cho đến nỗi nhờ nó mà ta có thể phát hiện được mức liên kết DNA rất thấp trong những bệnh nhân khác ngoài SLE. Dùng  $^{125}\text{I}$ -DNA có thể thực hiện một thử nghiệm khác ít nhạy hơn, nhưng kết quả dương tính thì thường nói lên khả năng chỉ SLE hoặc viêm gan mạn hoạt động. DNA chuỗi kép dần dần tách ra thành DNA chuỗi đơn, do đó điều quan trọng là phải quan sát trị số liên kết chứng cho mỗi mẻ để biết mức độ tách ra của kháng nguyên là bao nhiêu. Người ta còn dùng một xét nghiệm khác là miễn dịch huỳnh quang trên ký sinh trùng *Crithidia luciliae* để tìm kháng thể kháng DNA chuỗi kép; kỹ thuật này cho độ đặc hiệu rất cao, nhưng lại tương đối kém nhạy vì không phải tất cả huyết thanh SLE để phản ứng được trong xét nghiệm này. Gần đây, Tổ chức Y tế Thế giới đã cho công bố tiêu chuẩn thế giới về kháng thể kháng DNA chuỗi kép.

Một chất lấy từ nọc rắn có tên là  $\alpha$ -bungarotoxin có khả năng cho liên kết rất mạnh với thụ thể của Acetylcholine trong dịch chiết xuất lấy từ cơ vân người. Chất này đã được sử dụng để làm xét nghiệm tìm kháng thể chống thụ thể acetylcholine (AChR). Alpha-bungarotoxin tinh khiết được đánh dấu bằng iod phóng xạ và cho kết hợp với chất chiết xuất từ cơ người. Kháng thể AChR sẽ phản ứng với chất này và có thể làm tua bằng kháng

huyết thanh kháng Ig người. Đây là một xét nghiệm rất nhạy; khoảng 90% bệnh nhân bị suy giảm cơ năng cho kết quả dương tính khi làm xét nghiệm, đồng thời có rất ít trường hợp dương tính giả.

#### **12.4.1.4. Điện di miễn dịch ngược dòng (countercurrent electro-phoresis)**

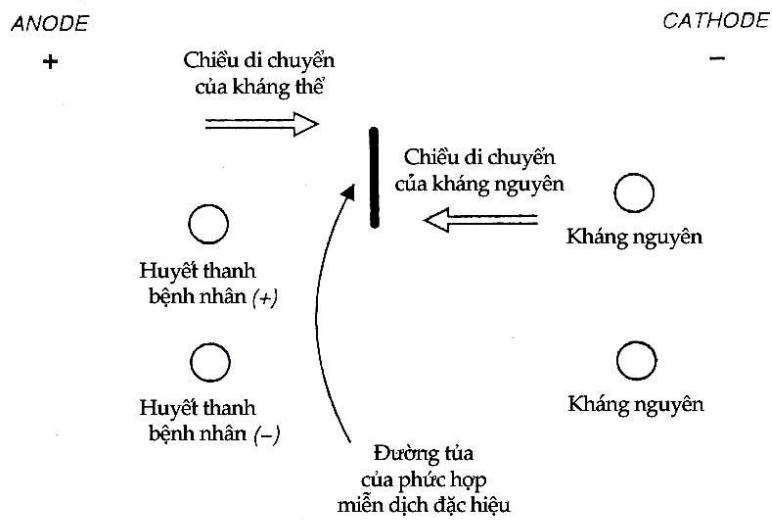
Phương pháp này có thể được dùng để phát hiện kháng thể đối với nhiều loại kháng nguyên nhân chiết xuất được bằng nước muối và kháng nguyên bào tương mà ta gọi chung là “kháng nguyên nhân chiết xuất (ENA). Tuyến ức của bê hoặc thỏ được dùng làm nguồn cung cấp phần lớn kháng nguyên nhân, còn kháng nguyên Ro/SSA là kháng nguyên bào tương và được tách chiết từ lách người. Huyết thanh của mỗi cá thể thường chứa kháng thể chống lại nhiều kháng nguyên; nhưng mỗi tính đặc hiệu kháng thể thường chỉ thấy trên một nhóm nhỏ bệnh nhân mắc bệnh mô liên kết và vì thế mà kháng thể này có tính chẩn đoán đối với bệnh đó (Bảng 12.2). Tuy nhiên, vì kháng nguyên tinh khiết không phải đủ rẻ để có thể xét nghiệm thường xuyên nên người ta đang cố gắng sử dụng công nghệ DNA tái tổ hợp để sản xuất. Riêng huyết thanh chứng có chứa kháng thể đã biết thì hiện đã có bán sẵn.

**Bảng 12.2. Đọc kết quả về kháng thể chống các thành phần ENA**

KHÁNG THỂ		LIÊN QUAN LÂM SÀNG
Kháng nguyên	Nguồn kháng nguyên	
K/nguyên Smith (Sm)	RTE	Một mình hoặc kèm với K/thể U1-RNP: tiêu nhóm của SLE (20%)
Ribonucleoprotein (U1- RNP)	RTE	Hiệu giá cao: bệnh mô liên kết hỗn hợp (100%)
Ro/SSA	HSE	SLE không có kháng thể kháng nhân Lupus sơ sinh và block tim bẩm sinh
La/SSB	RTE	Lupus da bán cấp
Scl 70	RTE	Hội chứng Sjogren tiên phát
Jo -1	CTE	Xơ hóa hệ thống (20%) Viêm cơ – thường kèm xơ hóa phổi

**RTE = Tinh chất tuyển ác thô; HSE = Tinh chất lách người; CTE =Tinh chất tuyển ác bê.**

Điện di miễn dịch ngược dòng tức là cho điện di kháng nguyên và kháng thể chạy ngược chiều về phía nhau. Với pH thích hợp, những kháng nguyên hơi có tính axít sẽ di chuyển nhanh chóng về phía anode còn kháng thể thì chạy về phía cathode; trong khi đó, nồng độ của chúng không thay đổi. Nếu huyết thanh bệnh nhân có chứa kháng thể thích hợp một đường tủa sẽ hình thành giữa các lỗ chứa kháng nguyên và kháng thể (Hình 12.12).



**Hình 12.12. Điện di miễn dịch ngược dòng.**

Điện di miễn dịch ngược dòng thường được dùng tốt nhất là để sàng lọc huyết thanh. Sau đó, tính đặc hiệu kháng nguyên của huyết thanh dương tính được xác định bằng kỹ thuật Ouchterlony (xem Hình 12.10). Chất chiết xuất kháng nguyên được đặt ở lỗ giữa, xung quanh là huyết thanh đã thử thấy dương tính và huyết thanh chứng đã biết tính đặc hiệu. Huyết thanh chứng và huyết thanh thử được đặt cạnh nhau: một đường tủa tương tự sẽ chứng tỏ rằng huyết thanh có tính đặc hiệu kháng nguyên tương tự.

#### 12.4.2. Trong bệnh phẩm sinh thiết

Khảo sát bằng phương pháp hóa mô miễn dịch (immunohistochemical) trên các mẫu sinh thiết lấy từ mô bình thường và bệnh lý có thể cho thấy có lắng đọng immunoglobulin, bô thể, và đôi khi có cả kháng nguyên. Immunoglobulin thấy ở đây có thể là kháng thể đến phản ứng với kháng nguyên đặc hiệu mô hay đặc hiệu cơ quan, hoặc có thể là trong phức hợp miễn dịch hình thành từ trước đến lắng đọng ở mô, một số phức hợp có chứa kháng nguyên ngoại sinh.

Các mẫu sinh thiết để dùng cho xét nghiệm bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang không được cố định, và phải được chuyển ngay cho phòng thí nghiệm trong nhiệt độ lạnh. Sau đó, chúng sẽ được làm đông lạnh đột ngột và cắt mỏng; các lát cắt được rửa bằng nước muối để giảm độ nhuộm bẩn của nền trước khi cho ủ với kháng huyết thanh có cộng hợp (conjugate) thích hợp. Một mẫu song song được nhuộm với hematoxylin và eosin để xem hình

ánh hình thái học. Kỹ thuật này thường được dùng cho các mẫu sinh thiết thận, da và tuy xương và nó tỏ ra rất có ích cho chẩn đoán. Chỉ định sử dụng kỹ thuật này đã được đề cập ở các chương lâm sàng.

### **12.5. Khảo sát bô thể**

Các phương pháp dùng để khảo sát bô thể huyết thanh được chia làm hai; kỹ thuật đo hoạt tính chức năng như gây tan máu, và kỹ thuật nhận diện bản chất kháng nguyên của mỗi thành phần bô thể.

#### **12.5.1. Đánh giá chức năng**

Kỹ thuật gây tan máu là kỹ thuật được dùng phổ biến nhất trong các phòng thí nghiệm thường quy. Chỉ số thường được đánh giá là CH<sub>50</sub> (bô thể gây tan máu toàn phần). Kỹ thuật này tính lượng huyết thanh cần thiết (tức lượng bô thể cần thiết) để gây ly giải 50% số lượng hồng cầu mẫn cảm. Huyết thanh bệnh nhân luôn được định hiệu giá dựa theo một huyết thanh chuẩn. Giả sử rằng các mẫu huyết thanh được đưa đến phòng thí nghiệm ngay lập tức, thì kỹ thuật này cho kết quả rất nhạy và đáng tin cậy. Đây là một xét nghiệm cần thiết nếu chúng ta nghi ngờ bệnh nhân bị thiếu hụt di truyền một thành phần bô thể nào đó, tức là bệnh nhân thường bị nhiễm trùng lặp đi lặp lại hoặc bệnh nhân là thành viên của một gia đình bị SLE hay hội chứng giống SLE (SLE – like).

#### **12.5.2. Xét nghiệm từng thành phần bô thể**

Định lượng C<sub>3</sub> và C<sub>4</sub> bằng phương pháp hóa miễn dịch là các xét nghiệm có ích nhất. Trên thế giới hiện nay đã sẵn có các huyết thanh chứng quốc tế. Định lượng các thành phần bô thể khác có thể thực hiện được nhưng hiếm khi cần đến, trừ phi có trường hợp nghi ngờ bị thiếu các thành phần đó do di truyền thể hiện qua trị số CH<sub>50</sub> giảm sút. Chúng ta cần phải định lượng chất ức chế C<sub>1q</sub> (C<sub>1q</sub>INH) nếu nghi ngờ bệnh nhân bị phù mạch (angioedema). Tuy nhiên, có điều chúng ta cần nhớ là tất cả các trị số đo được nói trên chỉ là những con số mang tính thời điểm, trong khi đó các thành phần này lại tác động như những protein pha cấp cho nên sự tổng hợp chúng gia tăng đáng kể trong viêm; hậu quả của sự tăng tổng hợp làm cho chúng ta không thấy khả năng tiêu thụ bô thể và có thể chúng ta lại cho rằng lượng bô thể vẫn bình thường. Điều này gợi ý với chúng ta rằng lúc đó cần phải định lượng thêm các protein pha cấp khác để xác định phản ứng pha cấp đang diễn ra vào thời điểm định lượng bô thể.

Để có thể hiểu được vai trò của sự biến đổi lượng bô thể trong các quá trình bệnh lý, chúng ta có thể xem xét các thành phần bô thể theo 3 nhóm: (1) các thành phần sóm của con đường cổ điển (C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub> và C<sub>2</sub>); (2) các thành

phần sóm của con đường không cổ điển (Yếu tố B, D và P); và (3) các thành phần muộn chung cho cả hai con đường ( $C_3$  đến  $C_9$ ). Trong thực hành (Bảng 18.9), khi lượng  $C_3$  và  $C_4$  thấp nhưng yếu tố B bình thường thì sự hoạt hóa chỉ xảy ra theo con đường cổ điển; còn nếu cả  $C_3$ ,  $C_4$  và yếu tố B đều thấp thì có lẽ con đường không cổ điển đang được hoạt hóa theo lối vòng cung phản hồi (feedback loop) (xem lại chương 1) hoặc do hoạt hóa đồng thời. Nếu lượng  $C_4$  bình thường còn  $C_3$  và yếu tố B thấp thì có nghĩa là đang có sự hoạt hóa của chỉ con đường không cổ điển.

Như vậy, chúng ta có thể thấy rằng việc đo  $C_3$  và  $C_4$  nhiều lần có thể giúp ích cho việc theo dõi các bệnh nhân bị mắc một số dạng bệnh viêm cầu thận, SLE và viêm mạch. Nếu chúng thấp khi mắc bệnh, thì có thể trở lại bình thường khi hồi phục, do đó,  $C_3$  và  $C_4$  cũng giúp ích cho việc theo dõi điều trị. Xét nghiệm bổ thể thường quy rất ít giá trị đối với đa số các bệnh viêm cấp và mạn tính (Bảng 12.3).

**Bảng 12.3. Phân tích các biến đổi bổ thể trong bệnh lý**

LUẬNG BỔ THỂ				CON ĐƯỜNG HOẠT HÓA	VÍ DỤ
CH <sub>50</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>3</sub>	Y/tố B		
↓	↓	↓	Bt	Cổ điển	SLE; viêm mạch
↓	↓	↓	↓	Cả hai đường Giảm tổng hợp các thành phần	Một số ca SLE Nhiễm khuẩn máu gram âm Hoại tử gan cấp
↓	Bt	↓	↓	Không cổ điển Cổ điển đối với chỉ $C_4$ và $C_2$	Tự kháng thể $C_3NeF$ Phù mạch di truyền (thiếu hụt C <sub>1</sub> IHN) Cryoglobulin máu
↑	↑	↑	↑	Tăng tổng hợp các thành phần	Viêm cấp và mạn

(Bt= Bình thường)

#### 12.5.3. Phát hiện các sản phẩm phân cắt của $C_3$

Xét nghiệm này rất có ích trong trường hợp bệnh nhân bị sốc nội độc tố, tức là khi trong cơ thể có khả năng hoạt hóa  $C_3$  theo đường không cổ điển. Độ di chuyển trên điện di của  $C_3$  và các sản phẩm phân cắt của nó (ví dụ  $C_3dg$ ) khác nhau. Đối với các mẫu huyết tương lấy từ bệnh nhân đã có phân cắt  $C_3$  *in vivo* thì các sản phẩm phân cắt có thể phát hiện được trong huyết tương chống đông bằng EDTA, trong khi đó trong các mẫu huyết tương bình thường chỉ có thể phát hiện  $C_3$  còn nguyên vẹn. Sự hiện diện của EDTA ngăn chặn được sự phân cắt xảy ra *in vitro* sau khi lấy máu tĩnh mạch.

#### 12.5.4. Yếu tố viêm thận $C_3$ ( $C_3NeF$ )

Yếu tố viêm thận C<sub>3</sub> là một tự kháng thể chống C<sub>3</sub> hoạt hóa. Tự kháng thể này làm bền vững enzym C<sub>3</sub> convertase của con đường không cổ điển và cho phép sự phân cắt C<sub>3</sub> tiếp tục xảy ra. Người ta nghi ngờ có C<sub>3</sub>N<sub>e</sub>F trên những bệnh nhân có mức C<sub>3</sub> thấp không giải thích được; đây thường là những người mắc bệnh thận hoặc nhiễm trùng tái đi tái lại. Yếu tố này được phát hiện bằng cách cho huyết thanh bệnh nhân ủ với huyết thanh bình thường; cách này làm cho yếu tố viêm thận C<sub>3</sub> của bệnh nhân phân cắt C<sub>3</sub> trong huyết thanh bình thường. Và chúng ta đem hỗn hợp này cho định lượng C<sub>3c</sub>.

### 12.6. Khảo sát phức hợp miễn dịch

Rất nhiều bằng chứng đã cho thấy rằng phức hợp miễn dịch đã tham gia vào cơ chế bệnh sinh của tổn thương mô trong nhiều bệnh của người. Việc tham gia gây triệu chứng lâm sàng của phức hợp miễn dịch thường được đánh giá bằng hai cách: cách thứ nhất là phân tích các hình ảnh tổn thương mô để tìm bằng chứng của sự lắng đọng phức hợp miễn dịch, và cách kia là tìm phức hợp miễn dịch trong huyết thanh và các dịch cơ thể.

Trong một số bối cảnh lâm sàng việc phát hiện phức hợp miễn dịch tỏ ra không cần thiết và sự hiện diện của phức hợp miễn dịch lưu động không đặc hiệu cho bất cứ bệnh phức hợp miễn dịch nào. Các tổn thương do phức hợp miễn dịch gây ra có thể xuất hiện mà không thấy có phức hợp miễn dịch lưu động; và ngược lại chúng ta lại thường có thể tìm thấy phức hợp trong huyết thanh người bình thường. Phát hiện phức hợp lưu động có thể có ích cho việc đánh giá hiệu quả của thay huyết tương. Đối với tất cả những trường hợp nghi ngờ có vai trò bệnh sinh của phức hợp miễn dịch, chúng ta nên tiến hành khảo sát trực tiếp sinh thiết mô nếu được, và nhớ rằng khảo sát này không thể thay thế bằng thử nghiệm tìm phức hợp lưu động được.

Việc xét nghiệm phức hợp miễn dịch huyết thanh không phải bệnh viện nào cũng thực hiện. Hơn nữa, giữa các bệnh viện luôn có sự khác nhau rất lớn về kết quả đạt được vì thế mà việc chuẩn hóa là một điều kiện quan trọng trước khi đưa xét nghiệm vào thường quy xét nghiệm. Hiện nay, trên thế giới ta đã có bán những sản phẩm chuẩn cho những phòng thí nghiệm miễn dịch đặc biệt chuyên khoa. Nhưng dù sao, khi làm xét nghiệm này, các kết quả phải được đánh giá trong phối hợp giữa la-bô và bác sĩ lâm sàng.

Có nhiều phương pháp phát hiện phức hợp miễn dịch lưu động, mỗi phương pháp đều có ưu điểm riêng. Nguyên lý của những phương pháp này là phát hiện immunoglobulin có trong phức hợp mà không cần chú ý bản chất của kháng nguyên là gì. Cơ sở của kỹ thuật kết tủa lạnh (cryo-precipitation) chưa được hiểu hoàn toàn và phương pháp này chỉ phát hiện được một số phức hợp nào đó. Những xét nghiệm phụ thuộc vào thụ thể bổ thể không phát hiện được phức hợp có mang kháng thể thuộc loại không cố định và hoạt hóa bổ thể. Những thử nghiệm đối với thụ thể Fc không phát hiện được những phức hợp chứa những immunoglobulin không phải là IgG. Ngoài ra,

tất cả các phương pháp đều dễ bị gây trở ngại bởi những chất không phải là phức hợp miễn dịch. Và, hiện nay, chưa có cách nào để phân biệt những immunoglobulin kết tủa không đặc hiệu với phucus hợp miễn dịch thật sự. Việc bảo quản huyết thanh không đúng cách, việc làm tan rồi làm đông huyết thanh nhiều lần có thể làm cho immunoglobulin kết tủa. Tuy vậy, qua nhiều báo cáo của các công trình hợp tác của Tổ chức Y tế thế giới, người ta thấy rõ ràng có một số xét nghiệm (đặc biệt là xét nghiệm liên kết C1q, thử nghiệm conglutinin, thử nghiệm ức chế yếu tố thấp đơn cloned, xét nghiệm dùng tế bào Raji) giúp phân biệt được huyết thanh bình thường. Kết quả dương tính của những xét nghiệm này chứng tỏ có sự hiện diện của phucus hợp miễn dịch lưu động trong máu bệnh nhân.

### **12.7. Khảo sát lymphô bào**

Có ba kiểu xét nghiệm dùng để đánh giá tế bào: (1) đếm số lượng các loại tế bào; (2) thử nghiệm *in vivo*; và (3) đánh giá chức năng của từng loại tế bào.

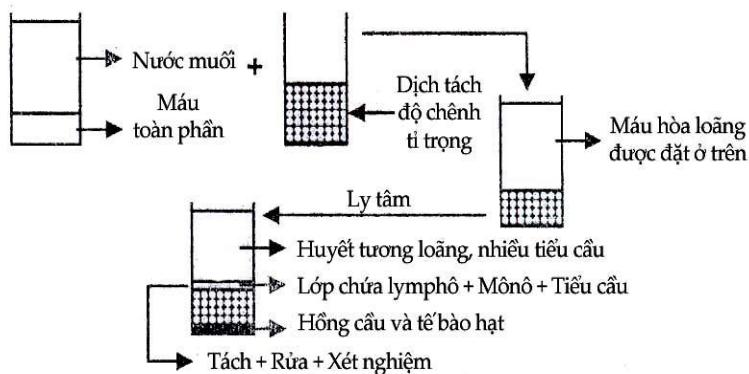
#### **12.7.1. Đếm số lượng tế bào lymphô**

Chúng ta bắt đầu khảo sát được các tiểu quần thể tế bào lympho từ khi biết rằng chúng có mang các dấu ấn bề mặt khác nhau. Đếm số lượng tế bào lympho trong các tiểu quần thể T và B rất có ý nghĩa đối với các bệnh thiếu hụt miễn dịch và tăng sinh lympho. Xét nghiệm này ngày càng được áp dụng cho bệnh nhân nhiễm HIV để đánh giá mức độ suy giảm miễn dịch và tiên lượng cũng như để theo dõi các liệu pháp chống virus thực nghiệm. Người ta đã đưa ra một sơ đồ đảm bảo chất lượng để chuẩn hóa dần xét nghiệm này.

Tất cả mọi đánh giá đối với tế bào lympho đều phải tiến hành với máu chống đông mới lấy và chỉ sau khi có ý kiến tham vấn của la-bô miễn dịch. Trong xét nghiệm này, chúng ta có thể dùng máu toàn phần hoặc tế bào lympho đã tách. Việc tách tế bào lympho từ máu toàn phần được thực hiện bằng cách đặt máu đã chống đông bằng heparin lên chất Ficoll có tỉ trọng thích hợp. Sau khi ly tâm, hồng cầu và bạch cầu mũi và chìm vào lớp Ficoll để lại toàn bộ tế bào lympho và một vài monocyte trên bề mặt của lớp Ficoll. Lớp tế bào này có thể hút ra dễ dàng bằng ống hút và đem rửa sạch để dùng (Hình 12.13).

Tất cả đã sản xuất kháng thể đơn cloned để nhận diện các tiểu quần thể tế bào lympho T trong máu ngoại biên. Máu toàn phần hay tế bào lympho thuần khiết được ủ với kháng huyết thanh chuột đặc hiệu tương ứng và sau đó đem nhuộm với kháng thể cấp 2 chống Ig chuột đã được đánh dấu. Các tế bào dương tính có thể đếm được dưới kính hiển vi. Một cách khác là người ta cho lympho bào đã nhuộm đi qua một chùm tia laser và các tia sáng phát ra từ các chất đánh dấu trên tế bào sẽ được một cảm biến tiếp nhận. Các tín hiệu điện tử thu được sẽ giúp để phân tích các tiểu quần thể tế bào. Đó là nguyên lý của phương pháp gọi là phép đếm tế bào bằng máy (cytometry). Hiện nay trên thế giới đã có sẵn nhiều kháng huyết thanh đơn cloned dùng để nhận diện và đếm các loại kháng nguyên CD xuất hiện đặc trưng trên các loại tế bào khác nhau như T giúp đỡ/khởi động (CD4), T ức chế/gây độc

(CD8). Có điều chúng ta cần lưu ý là khi kết quả được thể hiện bằng tỉ lệ CD4:CD8 thì kết quả này không có ý nghĩa lắm; vì tỉ lệ CD4:CD8 thấp có thể gặp trong hai trường hợp bệnh lý khác nhau xa, đó là suy giảm tế bào giúp đỡ và gia tăng tế bào ức chế. Do đó, kết quả nên được trình bày dưới dạng các con số tuyệt đối dựa vào số lượng lymphô toàn phần.



**Hình 12.13. Quy trình tách tế bào lymphô ra khỏi máu toàn phần**

Lymphô bào B hầu như chủ yếu được nhận diện qua sự hiện diện của immunoglobulin bề mặt là các phân tử được tổng hợp trong các tế bào này. Phương pháp phát hiện là kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trực tiếp dùng kháng huyết thanh chống immunoglobulin người cộng hợp (conjugate) với chất huỳnh quang (fluorescein). Tế bào lympho được ủ với chất cộng hợp này, sau đó đem rửa và đọc vào kính hiển vi huỳnh quang hoặc máy đếm tế bào. Immunoglobulin bề mặt được nhìn thấy như một vòng nhẫn phát quang xung quanh tế bào. Với phương pháp này, số tế bào lympho B đếm được chiếm 4 – 12% tổng số tế bào lympho trong máu ngoại biên. Ngoài ra, người ta cũng đã bán sẵn các kháng thể đơn cloned đặc hiệu tế bào B để chúng ta dùng khi cần.

### 12.7.2. Phản ứng da quá mẫn muộn (*in vivo*)

Có hai loại phản ứng da *in vivo* được dùng để phát hiện lympho bào T mẫn cảm đặc hiệu, đó là: thử nghiệm nội bì, dùng kháng nguyên tiêm vào lớp nội bì (xem Hình 12.8), và thử nghiệm áp: áp kháng nguyên lên da để cho hấp thụ qua da.

Thử nghiệm nội bì đã được nhiều người biết là phản ứng tuberculin (Mantoux). Dẫn xuất protein tinh khiết (PPD) của tuberculin là một chất chiết xuất từ *Mycobacterium hominis*. Phản ứng dương tính của thử nghiệm da quá mẫn muộn xuất hiện sau 48 giờ: chỗ tiêm đỏ và cứng nhưng không ngứa hay đau. Phản ứng có cường độ tối đa sau 72 giờ và nhạt dần sau nhiều ngày. Hình ảnh này có thể phân biệt dễ dàng với phản ứng Arthus, là phản ứng xuất hiện sau khi tiêm 12 – 24 giờ, có phù và đổi khi ngứa. Trên 75% quân thể người lớn cho kết quả dương tính đối với phản ứng tuberculin. Nếu phản ứng xảy ra mạnh thì có nghĩa là đang có nhiễm trùng *mycobacterium*.

hoạt động trong cơ thể và kết quả này rất có ích cho chẩn đoán những trường hợp đang nghi ngờ mắc lao; còn phản ứng âm tính thì nói lên rằng cơ thể trước đây chưa tiếp xúc với vi khuẩn lao hoặc hệ miễn dịch tế bào bị suy giảm, ví dụ như trong trường hợp sarcoidosis hoặc thiếu hụt miễn dịch.

Phản ứng bì cho biết rằng, trước đây bệnh nhân đã được mẫn cảm với kháng nguyên được thử hay chưa (do đó, kháng nguyên thử còn được gọi là kháng nguyên gợi lại). Để tránh khả năng phản ứng âm tính do chưa tiếp xúc, khi xét nghiệm tình trạng suy giảm miễn dịch người ta dùng một panel kháng nguyên thường gặp để thử. Panel này thường bao gồm PPD, Candida albicans, streptokinase-streptodornase, quai bị và trichophyton; hơn 95% người lớn bình thường đáp ứng với ít nhất là một trong những kháng nguyên này. Riêng đối với trẻ em thì có thể chúng chưa tiếp xúc với các kháng nguyên nói trên trong môi trường. Bởi vì chứng thiếu hụt tế bào T tiên phát thường thể hiện vào tuổi trẻ em nên chúng ta có thể dùng thêm thử nghiệm DNCB (dinitro-choloro-benzene) để đánh giá. Bệnh nhân được cho mẫn cảm với DNCB bằng cách bôi lên da và 10 ngày sau thì cho thử thách lại với DNCB được hòa loãng nhiều lần. Với người bình thường thì phản ứng dương tính sẽ xuất hiện trong vòng 48 giờ với đỏ và cứng da.

Thử nghiệm áp là thử nghiệm nhất thiết phải dùng đến khi cần xác định kháng nguyên nào là nguyên nhân gây viêm da tiếp xúc. Một số kháng nguyên dễ dàng hấp thụ khi bôi lên da. Một số khác hấp thụ rất kém nên được cho lên giấy cellulose và dán vào da. Sự lựa chọn kháng nguyên phụ thuộc vào tiền sử tiếp xúc, và nhiều bệnh nhân có thể nhạy cảm cùng lúc với nhiều kháng nguyên. Nồng độ kháng nguyên dùng chủ yếu dựa vào kinh nghiệm và không có sản phẩm chuẩn. Thời gian để phản ứng dương tính xuất hiện phụ thuộc vào mức độ hấp thụ và có thể thay đổi từ 2 – 7 ngày. Để cho tiện, người ta thường đọc thử nghiệm áp sau 2 – 4 ngày. Kết quả được gọi là dương tính khi thấy có đỏ da, phù, ngứa, và cứng ở chỗ tiếp xúc kháng nguyên.

#### **12.7.3. Các thử nghiệm chức năng**

Các thử nghiệm chức năng in vitro đối với miễn dịch tế bào chỉ nên tiến hành khi các triệu chứng lâm sàng có gợi ý những bất thường của miễn dịch tế bào. Như vậy, có nghĩa rằng, những thử nghiệm này chỉ cần thiết đối với những trường hợp bị thiếu hụt miễn dịch; tuy nhiên chúng cũng có ích trong việc theo dõi điều trị bằng liệu pháp miễn dịch.

Khi tế bào lymphô được cho tiếp xúc với một chất kích thích nào đó, một số ít tế bào lymphô nhỏ sẽ đáp ứng bằng cách chuyển dạng thành các nguyên bào trong thời gian vài ngày. Quá trình này được gọi là chuyển dạng lymphô bào (lymphocyte transformation). Các chất kích thích gồm có ba loại (Bảng 12.4). Đáp ứng tăng sinh sau kích thích có thể đo được bằng kỹ thuật cho thâm nhập thymidine có đánh dấu phóng xạ vào DNA của tế bào lympho. Úc chế di tản bạch cầu (leukocyte migration inhibition, LMI) là một thử nghiệm dễ thực hiện hơn nhưng không được dùng làm xét nghiệm thường quy. Lymphô T sản xuất lymphokin khi được tiếp xúc với kháng

nguyên mà chúng đã được mẫn cảm trước đây. Một trong những lymphokin này gây ức chế sự di chuyển của một số tế bào trung tính, chất này được gọi là yếu tố ức chế di tản bạch cầu và có thể định lượng in vitro. Các thử nghiệm chức năng này luôn đòi hỏi phương tiện tồn kém cũng như mất nhiều thời gian (Bảng 12.4). Ngoài ra, khi cần xét nghiệm trên tế bào sống thì mẫu máu đi xét nghiệm phải được chong đông và đưa ngay đến la-bô. Vì có sự khác nhau giữa các lô thí nghiệm cũng như vì chưa có sản phẩm chuẩn mà việc phân tích kết quả trở nên hết sức khó khăn. Tốt nhất nên cùng phân tích với chuyên gia ở phòng thí nghiệm miễn dịch.

**Bảng 12.4. Các tác nhân gây chuyển dạng lymphô bào T**

Tác nhân kích thích	Ví dụ	Tính đặc hiệu của đáp ứng	Yêu cầu có tiếp xúc trước
Kháng nguyên	PPD của Mycobacterium hominis	Có	Có
Mitogen	Phytohaemagglutinin (PHA)	Không	Không
Lymphô bào đồng loại	Phản ứng lymphô hỗn hợp	Có	Không

## 12.8. Đánh giá tế bào trung tính và tế bào mono

### 12.8.1. Đếm số lượng tế bào trung tính và tế bào mono

Số lượng tuyệt đối của các tế bào này trong máu có thể tính dễ dàng từ công thức máu.

### 12.8.2. Tạo “cửa sổ da”

Khả năng tập trung tế bào trung tính và tế bào mono tại ổ viêm phụ thuộc vào sự sản xuất các chất thu hút có tính hóa hướng động đối với các tế bào này cũng như khả năng các tế bào này có thể di chuyển về nơi có các yếu tố thu hút đó. Cả hai thành phần này đều có thể đánh giá được in vivo bằng cách tạo ra một chỗ trầy da tối thiểu (thường là ở cẳng tay). Tốc độ các tế bào đến xuất hiện tại nơi trầy da này có thể đánh giá được bằng cách thu thập tế bào bằng một tấm lam kính nhỏ đặt lên trên chỗ trầy da. Để cho việc thu thập tế bào viêm được chắc chắn hơn người ta thường bôi lên chỗ trầy một chất hóa hướng động (với số lượng định sẵn).

### 12.8.3. Thử nghiệm các chức năng in vitro

Tế bào trung tính có thể tách được từ máu toàn phần dùng phương pháp li tâm gradient tỉ trọng như đã mô tả trong tách lymphô, sau đó được làm cho thuần khiết bằng cách cho ly giải toàn bộ hồng cầu bị lăn vào. Tế bào mono có thể thu hoạch được trong lớp giao diện (interface) cùng với lymphô bào (xem Hình 12.13) và tách riêng bằng cách cho bám dính lên bề mặt thủy tinh hoặc chất dẻo và rồi rửa tế bào lymphô đi. (Tế bào mono là những tế bào bám dính, khác với tế bào lymphô.)

Hóa hướng động là sự di chuyển có mục đích của tế bào về phía các chất thu hút mà thường là casein hoặc một peptid tổng hợp f-Met-Leu-Phe. Khả năng tạo ra tính hóa hướng động của huyết thanh bệnh nhân có thể khảo sát được bằng cách ủ huyết thanh tươi với nội độc tố. Các tế bào cần thử nghiệm sẽ được tách từ kích thích hóa hướng động bằng một màng siêu lọc (có lỗ rất nhỏ). Sau khi ủ, màng lọc được lấy ra, cố định và nhuộm. Khoảng cách tế bào di chuyển được qua màng lọc hướng đến kích thích có thể đo được dưới kính hiển vi quang học thường dùng.

Thực bào là chức năng ăn vật lạ của một tế bào nào đó. Khả năng ăn này có thể xác định được bằng cách ủ tế bào thực bào với các hạt trơ như hạt latex, hoặc vi khuẩn. Các hạt hay vi khuẩn bên trong tế bào thực bào có thể thấy được dưới kính hiển vi. Chúng ta có thể khuếch đại khả năng thực bào để dễ quan sát bằng cách cho opsonin hóa các hạt trước với huyết thanh bình thường rồi mới cho vào môi trường có tế bào thực bào. Đồng thời qua phương pháp thực bào này chúng ta cũng có thể đánh giá được khả năng opsonin hóa của huyết thanh bệnh nhân bằng cách làm ngược lại tức là sau khi cho hạt latex tiếp xúc với huyết thanh bệnh nhân, ta đưa chúng vào cho tế bào trung tính bình thường ăn.

Hoạt tính enzym nội bào (intracellular enzyme activity) có thể đánh giá được bằng thử nghiệm giết vi khuẩn (bacterial killing) hoặc bằng khả năng khử thuốc nhuộm (dye reduction). Một thử nghiệm khả năng diệt khuẩn nội bào chuẩn bao gồm ủ bạch cầu với vi khuẩn sống như tụ cầu vàng chủng hạn. Sau khi ủ, tế bào được ly tâm và loại bỏ vi sinh vật ngoại bào. Vi khuẩn được ăn vào, nhưng chưa bị giết chết, được đánh giá bằng cách cho ly giải tế bào bằng nước cất và giải phóng vi khuẩn bên trong ra; những vi khuẩn này sẽ được nuôi cấy trên thạch dinh dưỡng để xem tỉ lệ vi khuẩn còn sống là bao nhiêu. Nếu khả năng thực bào vẫn bình thường thì số lượng vi khuẩn sống phản ánh mức độ giết nội bào.

Thử nghiệm nitroblue tetrazolium (NBT) giúp chúng ta đánh giá khả năng “ăn” của thực bào và khử thuốc nhuộm NBT từ màu vàng sang để chuyển sang màu xanh. Các tế bào phân lập được cho vào dung dịch chứa NBT. Sau khi ủ, tế bào được đem rửa rồi chiết xuất NBT đã được ăn vào bên trong tế bào và đo mức độ khử bằng quang phổ kế. Một cách khác là tế bào được quan sát dưới kính hiển vi và đếm số lượng bạch cầu mũi có chứa các tinh thể xanh. Các tế bào thực bào chỉ có thể khử NBT nếu chúng được hoạt hóa. Số lượng tế bào hoạt hóa đó trong máu ngoại biên bình thường rất thay đổi; có người cho rằng số lượng tế bào hoạt hóa này sẽ tăng cao khi có nhiễm trùng vi khuẩn, nhưng điều này vẫn còn đang tranh cãi. Trong xét nghiệm cải tiến từ thử nghiệm trên có tên là “thử nghiệm NBT hoạt hóa”, người ta cho “mồi” tế bào trước bằng cách cho chúng tiếp xúc với một lượng nhất định nội độc tố trước khi cho tiếp xúc NBT. Thử nghiệm này có ưu

điểm là không phụ thuộc vào sự hoạt hóa tế bào trung tính in vivo và có thể xem như một xét nghiệm sàng lọc dễ làm có thể dùng rộng rãi.

Khi làm thử nghiệm phát lân quang (chemiluminescence): tế bào trung tính (của người bình thường) sẽ phát ra một chùm tia sáng có độ dài sóng lớn khi được kích thích bởi những hạt được opsonin hóa. Thử nghiệm này giúp phát hiện khả năng opsonin hóa của huyết thanh một cách đáng tin cậy, nhưng kết quả thu được khi dùng tế bào trung tính của người bệnh thì khá thay đổi và đòi hỏi phải làm thêm xét nghiệm khác. Một ưu điểm của kỹ thuật này là có thể đánh giá huyết thanh bệnh nhân với ngay những vi sinh vật mà bệnh nhân đang nhiễm.

Kỹ thuật iodé hóa protein cho phép đánh giá tính nguyên vẹn của cơ chế giết bằng myeloperoxidase - hydrogen peroxide. Enzym này có thể phát hiện được nhờ tính chất của nó chuyển iodua kali  $^{125}\text{I}$  thành iodua ion có thể gắn vào protein nội bào. Tỉ lệ “ $^{125}\text{I}$  tự do/ $^{125}\text{I}$  gắn protein” cho phép đánh giá khả năng sản xuất enzym của tế bào trung tính.

### 12.9. Định typ HLA

Kháng nguyên bạch cầu người (HLA) là tên dành cho các kháng nguyên hòa hợp mô (ghép) chủ yếu ở người. Có nhiều kháng nguyên hòa hợp mô trên bạch cầu, trong đó kháng nguyên của hệ HLA là quan trọng nhất. Những kháng nguyên này hiện diện trên tất cả các mô của cơ thể, nhưng chúng ta chỉ dễ dàng định typ HLA trên các tế bào lympho máu ngoại biên vì chúng chỉ có mật độ đủ lớn trên những tế bào này. Khác với hệ thống ABO của hồng cầu, không có kháng thể anti-HLA tự nhiên trong cơ thể người. Các sinh phẩm dùng để định typ là kháng thể được sản xuất do quá trình miễn dịch xảy ra trong truyền máu hoặc thai kỳ. Thử nghiệm thường dùng nhất là thử nghiệm gây độc lympho bào (lymphocytotoxic test). Tế bào lympho sống được tách từ máu ngoại vi bằng ly tâm gradient tỉ trọng như đã đề cập ở trên. Dung dịch tế bào sau đó được trộn với các huyết thanh định typ khác nhau, sau đó bổ thể (người ta thường dùng huyết thanh thỏ bình thường để làm nguồn cung cấp bổ thể) được thêm vào. Sau khi ủ một thời gian ở  $37^\circ\text{C}$ , những tế bào được kháng thể nhận diện sẽ bị giết bằng phản ứng ly giải qua trung gian bổ thể. Tế bào chết được phát hiện qua khả năng chúng không thể ngăn cản thuốc nhuộm xâm nhập. Nếu đa số ( $>90\%$ ) các tế bào bị giết bởi một kháng huyết thanh nào đó, thì điều đó có nghĩa rằng chúng ta đã mang HLA tương ứng nên đã bị kháng thể nhận diện.

Thử nghiệm này chỉ được tiến hành thường quy ở những trung tâm chuyên khoa chuyên định typ HLA cho các trường hợp ghép cơ quan. Kỹ thuật đòi hỏi khá nhiều thời gian, đắt tiền và trình độ kỹ năng phải cao cũng

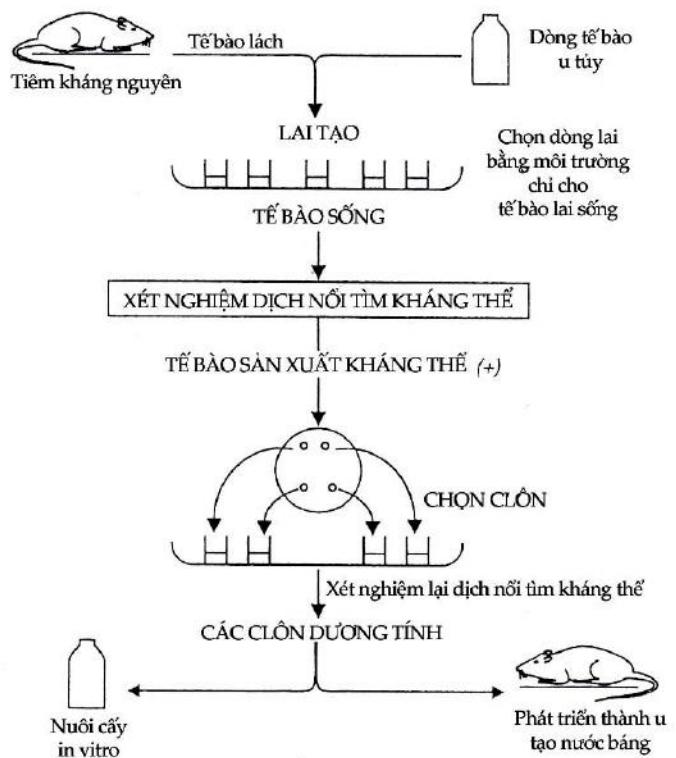
như phải có nhiều kinh nghiệm trong việc đọc kết quả. Do đó trước khi đề nghị làm kết quả xét nghiệm này, cần phải xin ý kiến tham vấn trước, và khi đã được nhất trí thì phải lấy máu chống đông và gởi ngay đến cho la-bô.

Hiện nay, việc định тип HLA được thực hiện bằng kỹ thuật PCR (polymerase chain reaction) để phát hiện gen HLA. Kỹ thuật này tốn kém hơn nhưng có độ chính xác và độ nhạy cao hơn nhiều so với các kỹ thuật khác.

Khá nhiều bệnh cho thấy có sự phối hợp với những kháng nguyên HLA nhất định. Ví dụ, trong bệnh viêm đốt sống dính khớp, có hơn 90% bệnh nhân dương tính với HLA-B27, ngược với tỉ lệ thấp (8%) của HLA này trong nhân dân. Đây là bệnh duy nhất mà việc định тип HLA được xem là có ích cho chẩn đoán. Trong những bệnh khác, sự phối hợp với HLA tỏ ra yếu hơn nhiều. Hơn nữa, tần xuất gen (tính được qua “mức độ phổ biến” của kháng nguyên trong quần thể) người bình thường quá cao cho đến nỗi sự hiện diện của chúng không nói lên được gen đó có phối hợp với một bệnh nào đó sẽ xảy ra hay không.

#### **12.10. Sản xuất kháng huyết thanh dùng cho các phòng thí nghiệm miễn dịch lâm sàng**

Kháng huyết thanh được sử dụng trong những thử nghiệm nói trên thường được sản xuất trên động vật bằng cách cho tiêm kháng nguyên cần thiết. Trước đây kháng huyết thanh sản xuất trên động cơ thể chủ yếu là sản phẩm của đáp ứng miễn dịch đa клон, có nghĩa là trong kháng huyết thanh có nhiều kháng thể được sản xuất từ nhiều клon tế bào B khác nhau. Mặc dù các kháng thể này khác nhau về cấu trúc chi tiết của vùng biến đổi nhưng tất cả đều cho phản ứng với kháng nguyên tương ứng (người ta gọi đó là tính phản ứng đơn đặc hiệu).



**Hình 12.14. Nguyên lý sản xuất kháng thể đơn клон**

Trong những năm vừa qua người ta đã tạo ra được một bước tiến quan trọng trong sản xuất kháng thể huyết thanh đó là sản xuất kháng thể đơn clon, tức là kháng thể được sản xuất bởi chỉ một dòng tế bào, và do đó các phân tử kháng thể được sản xuất ra hoàn toàn giống nhau ở cả vùng thay đổi và vùng hằng định của chúng. Những kháng thể đơn clon này chỉ phản ứng với một quyết định kháng nguyên nào đó trên kháng nguyên được dùng. Chúng ta biết rằng hồn dịch tế bào lách của con vật được gây mẫn cảm, có chứa nhiều tế bào B chịu trách nhiệm sản xuất nhiều kháng thể chống nhiều epitope khác nhau trên kháng nguyên đưa vào. Những tế bào B này được cho liên hợp với một dòng tế bào u tuy không sản xuất kháng thể để tạo nên một tế bào lai mang khả năng bắt tử của tương bào ác tính. Các tế bào lai sau đó được tách ra và chọn dòng (Hình 12.14). Việc nuôi cấy trên quy mô lớn có thể giúp cung cấp số lượng đáng kể các kháng thể tinh khiết và cho phản ứng với độ chính xác cao. Nhờ vào tiêm năng sử dụng cho chẩn đoán và điều trị mạnh, càng ngày người ta càng có nhu cầu sản xuất kháng thể đơn clon người vì chỉ có những kháng thể này mới không tạo nguy cơ xảy ra phản ứng quá mẫn. Tuy vậy, việc sản xuất kháng thể đơn clon người hiện nay vẫn còn gặp nhiều khó khăn về kỹ thuật.

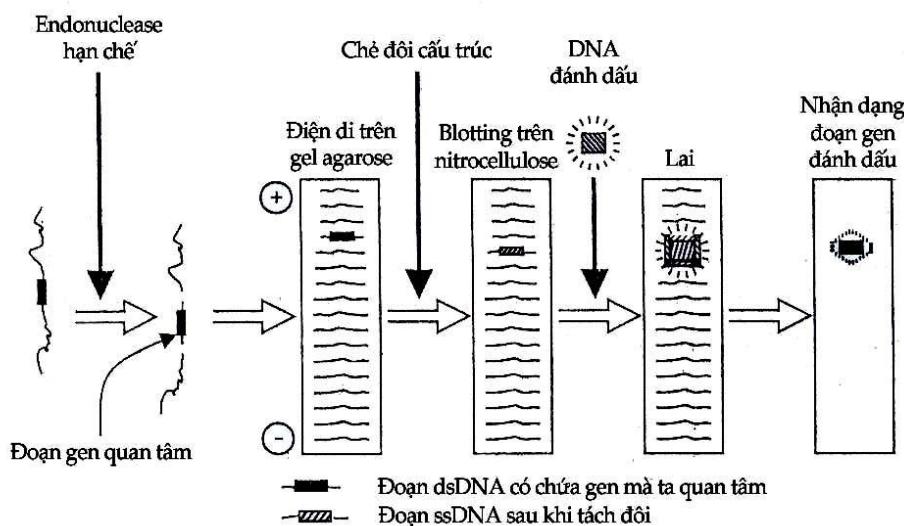
### 12.11. Kỹ thuật DNA tái tổ hợp và miễn dịch lâm sàng

Những tiến bộ về sinh học phân tử trong những năm qua đã mở ra nhiều ứng dụng quan trọng trong chẩn đoán và điều trị các bệnh miễn dịch. Do vậy, những nhà miễn dịch

học lâm sàng cần phải hiểu những thuật ngữ và phương pháp mà những nhà sinh học phân tử đang sử dụng.

### 12.11.1. Kỹ thuật và thuật ngữ

Các enzym endonuclease hạn chế (restriction endonuclease) là những enzym lấy từ vi khuẩn có khả năng cắt chuỗi DNA tại một vị trí đặc biệt liên quan đến một trình tự nucleotid nhất định. Dùng những enzym này với những tính đặc hiệu khác nhau cho phép cắt chuỗi DNA thành từng đoạn, mà mỗi đoạn có chứa một gen đặc biệt cần tách ra khỏi phần còn lại của phân tử DNA (Hình 12.15).



Hình 12.15. Lập bản đồ gen bằng kỹ thuật Southern Blot

Trong kỹ thuật Southern blot, các đoạn DNA, sau khi được cắt bởi bằng endonuclease hạn chế, được cho điện di trên gel agarose, những đoạn nhỏ thì di chuyển xa hơn những đoạn lớn. Trong số những đoạn này sẽ có đoạn có chứa gen mà ta quan tâm. Bằng cách dùng chất kiểm ta có thể làm tách đôi các đoạn dsDNA ra thành các ssDNA. Sau khi blot các ssDNA sang giấy nitrocellulose, ta cho đoạn DNA chuỗi đơn mới được tách lai với một đoạn ssDNA bổ sung tương ứng đã đánh dấu. Sau khi rửa và quan sát dưới đèn đọc phát xạ (autoradiography) thấy có phát xạ ở vị trí nào thì đó là vị trí có chứa đoạn gen mà ta quan tâm.

Có nhiều bệnh di truyền, sự khuyết tật của gen không thể biết và việc tìm gen khuyết tật này cũng không thực hiện được. Trong trường hợp này, gen gây bệnh có thể liên kết chặt chẽ với vị trí nhận diện của một endonuclease hạn chế nào đó. Dùng các endonuclease đã biết để dò toàn bộ genome người có thể giúp tìm ra các vị trí endonuclease mới hoặc loại bỏ những vị trí đang tồn tại. Như vậy, những đoạn DNA tạo được do một

enzym hạn chế nhất định sẽ có những chiêu dài khác nhau trên những người khác nhau. Người ta gọi điều này là tính đa dạng về chiều dài đoạn hạn chế (restriction fragment length polymorphism, RFLP), và tính chất này được di truyền đơn giản theo kiểu Mendel. RFLP cung cấp cho ta một lượng lớn các dấu ấn liên kết (linkage marker) để tìm ra các gen gây bệnh trong gia đình, mà không cần phải biết gì về bản thân gen đó cả.

Kỹ thuật DNA tái tổ hợp (recombinant DNA technology) dựa vào việc sử dụng plasmid như các phương tiện để truyền các đoạn DNA lạ, ví dụ gen người. Plasmid là những mảnh DNA hình tròn, nhỏ, xuất hiện tự nhiên trong bào tương của vi khuẩn. Dùng một endonuclease đặc hiệu có thể mở vòng plasmid này và gắn vào đó một đoạn gen người, và như vậy là ta đã tạo ra một phân tử DNA lai (hybrid DNA) có chức năng sinh học riêng. Nếu sau đó plasmid đưa được vào một loại vi khuẩn nào đó (ví dụ E. coli) thì ta có thể cho nuôi cấy vi khuẩn để sản xuất ra một loại các bản sao đoạn DNA đã gắn vào plasmid đó. Kỹ thuật DNA tái tổ hợp thường được dùng để sản xuất các chế phẩm sinh học tính khiết sử dụng trong chẩn đoán hoặc điều trị hoặc một số mục đích sinh học khác.

### **12.11.2. *Ứng dụng chẩn đoán***

Kỹ thuật khuyếch đại DNA đã cung cấp cho chúng ta một phương tiện chẩn đoán trước sinh (prenatal diagnosis) chính xác đối với các bệnh di truyền. Vật phẩm dùng cho chẩn đoán là mẫu mô lấy được từ gai nhau, từ kỹ thuật soi thai (fetoscopy) hoặc chọc túi ối (amniocentesis). Kỹ thuật này cũng giúp chẩn đoán ở giai đoạn tiền lâm sàng những bệnh nhiễm sắc thể có thời kỳ khởi bệnh muộn, bệnh phụ nữ liên quan giới tính, kể cả những thiếu hụt miễn dịch di truyền.

Người ta nhận rằng các thử nghiệm gen đang được sử dụng ngày càng nhiều cho việc chẩn đoán bệnh. Việc phát hiện ra hiện tượng tái sắp xếp (rearrangement) của các gen immunoglobulin và của gen thụ thể tế bào T (TCR gene) đã cung cấp cho chúng ta một công cụ mới để phân tích nguồn gốc của những tế bào lympho ác tính không mang các dấu ấn kinh điển của tế bào B và tế bào T, tìm nguồn gốc của tế bào ung thư trong bệnh bạch cầu tế bào dạng tóc (hairy cell leukemia) và những cơn tăng dữ dội các nguyên bào trong bệnh bạch cầu tủy mạn. Ngoài ra, thử nghiệm gen cũng giúp ta phân biệt các bệnh tăng sinh lympho đa clôn và đơn clôn.

### **12.11.3. *Ứng dụng điều trị***

Kỹ thuật DNA tái tổ hợp đã mang lại nhiều tiến bộ trong điều trị thông qua việc tổng hợp các hợp chất sinh học hoặc liệu pháp gen.

Sinh tổng hợp có được tiến hành bằng cách gắn một gen người vào một plasmid làm vật truyền và sau đó cho nhân lên thành clôn. Có nhiều loại hormone (ví dụ insulin) và thuốc điều hòa miễn dịch (ví dụ interferon) đã được tổng hợp theo cách này. Một ứng dụng quan trọng của phương pháp này sẽ là ứng dụng trong sản xuất vắc xin. Một khi chúng ta đã xác định được những kháng nguyên vi khuẩn có khả năng gây miễn dịch bảo vệ thì chúng ta có thể tạo clôn được với những gen tương ứng. Một vắc-xin tái tổ hợp đã được sản xuất và dùng phổ biến là vắc xin viêm gan B. Hiện nay các nhà nghiên cứu đang cố gắng để tìm ra những vắc xin có hiệu quả khác nhằm chống lại các bệnh nhiễm trùng phổ biến trên thế giới như vắc-xin sốt rét và HIV.

Một mục đích của công nghệ gen là thay thế được những gen bị khiếm khuyết trong cơ thể con người. Liệu pháp gen hiện đang còn nhiều tranh cãi nhưng những rối loạn miễn dịch như thiếu hụt adenosine deaminase hoặc purine nucleoside phosphorylase đang là những ứng cử viên quan trọng đầu tiên cho việc sử dụng liệu pháp này để điều trị.