Chương 16. Sự miễn dịch

Mục lục

Chương 16. Sự miễn dịch 1
16.1. Giới thiệu 2
16.2. Tương tác giữa cơ thể chủ và vi sinh vật 3
16.3. Cơ chế phòng vệ của cơ thể chủ 3
16.4. Miễn dịch bẩm sinh 6
16.4.1. Khái niệm về miễn dịch bẩm sinh 6
16.4.2. Các loại miễn dịch bẩm sinh 7
16.4.3. Phòng vệ của vi khuẩn chống lại sự thực bào 27
16.5. Miễn dịch đáp ứng hay miễn dịch mắc phải 27
16.5.1. Khái niệm 27
16.5.2. Đặc điểm của miễn dịch đáp ứng 28
16.5.3. Các kiểu miễn dịch mắc phải 28
16.5.4. Miễn dịch cục bộ 33
16.5.5. Miễn dịch cộng đồng 33

16.1. Giới thiệu

Thuật ngữ miễn dịch có nguồn gốc từ tiếng Latin, xuất phát từ từ *immunis* có nghĩa là miễn trừ, từ này có nguồn gốc từ sự bảo vệ việc theo đuổi pháp lý được các nghị sỹ người La Mã đưa ra trong thời gian họ nắm giữ quyền lực. Sau đó thuật ngữ này được chấp nhận để chỉ sự bảo vệ mắc phải trong tự nhiên chống lại các bệnh như sởi hay đậu mùa. Theo đó miễn dịch là biểu thị cho một cá thể có thể phát triển khả năng kháng suốt đời đối với một số bệnh sau khi mắc phải dù chỉ một lần. Tế bào và phân tử chịu trách nhiệm cho sự miễn dịch cấu thành nên hệ miễn dịch, phản ứng tập hợp và kết hợp của chúng đối với chất lạ được gọi là phản ứng miễn dịch.

Khái niệm về miễn dịch đã tồn tại từ thời xa xưa. Một ví dụ rõ ràng nhất thấy được đó là thói quen của người Trung Quốc làm cho trẻ kháng được bệnh đậu mùa bằng cách cho chúng hít bột được chế biến từ da bệnh của những bệnh nhân đã phục hồi khỏi bệnh đậu mùa. Người Châu Âu đầu tiên đề cập đến miễn dịch đó chính là sử gia Thucydides ở Athens trong thế kỷ thứ 5 (460 - 395) trước công nguyên. Khi mô tả về bệnh dịch hạch ở Athens vào năm 430 trước công nguyên, ông viết rằng chỉ có những người đã hết bệnh dịch hạch mới chăm sóc được người bị bệnh này bởi vì họ không bị nhiễm bệnh lần thứ hai.

Edward Jenner (1749 - 1823) người đã thành công trong thực nghiệm lấy vật liệu từ dịch mủ tiết ra từ người phụ nữ vắt sữa bị bệnh đậu bò để tiêm vào cánh tay của bé trai 8 tuổi và ông đã chứng minh bệnh không phát triển ở trẻ này sau khi được phơi nhiễm với bệnh đậu mùa. Nhận định này có được là dựa trên sự quan sát của ông thấy rằng những người vắt sữa đã trãi qua bệnh đậu bò thì không bao giờ mắc phải bệnh đậu mùa nghiêm trọng nữa. Kỹ thuật cấy đậu bò của Edward Jenner để bảo vệ chống lại đậu mùa đã nhanh chóng lan ra khắp Châu Âu. Tuy nhiên vì nhiều lý do mãi cho đến gần 100 năm sau kỹ thuật này mới được áp dụng để ngăn chặn bệnh đậu mùa.

Năm 1890, Emil von Behring (1854 - 1917) và Baron Shibasaburo Kitasato (1853 - 1931) đã tiến hành thực nghiệm giúp hiểu sâu hơn cơ chế miễn dịch, nhờ đó mà Emil von Behring thắng giải Nobel y học vào năm 1901. Von Behring và Kitasato đã chứng minh huyết thanh (dạng lỏng, thành phần không phải tế bào của máu đã đông) từ động vật

đã bị nhiễm bệnh bạch hầu trước đó có thể chuyển trạng thái miễn dịch cho động vật không có miễn dịch. Kể từ sau đó miễn dịch học được xem như là một lĩnh vực nghiên cứu xuất hiện theo cách đã thực hiện từ lâu. Miễn dịch học đã và vẫn còn là một lĩnh vực nghiên cứu nóng bỏng nhất và dữ liệu thống kê cho thấy có khoảng 17 giải Nobel đã được trao cho các nhà khoa học có liên quan đến nghiên cứu về lĩnh vực này.

16.2. Tương tác giữa cơ thể chủ và vi sinh vật

Con người chúng ta luôn có liên quan đến vi sinh vật, chúng thường tập kết lên các bề mặt của cơ thể. Nhóm vi sinh vật này tương đối hiếm khi gây hại cho người. Điều này là nhờ cơ chế phòng vệ hiệu quả của cơ thể người, giúp giới hạn sự xâm lấn của một số đối tượng gây bệnh tiềm ẩn thuộc hệ vi khuẩn bình thường và kháng lại những vi sinh vật không đặc hữu, thường là các đối tượng gây bệnh bên ngoài xâm lấn vào.

Kết quả của sự tương tác giữa người và vi sinh vật sẽ làm cho vi sinh vật đó hoặc trở thành là một thành phần của hệ vi khuẩn bình thường hoặc sẽ là đối tượng gây bệnh ngoại sinh, phụ thuộc vào đặc tính cố hữu đặc trưng có trong cả sinh vật chủ là người và vi sinh vật. Đôi khi cơ thể người dung nạp được sự kết cụm của vi sinh vật ký sinh nhưng giới hạn chúng ở những vùng của cơ thể, nơi chúng không bị tổn hại, ví dụ *Staphylococcus aureus* trên niêm mạc mũi hay *Streptococcus pneumoniae* trong tuyến hô hấp trên. Sự xâm nhiễm được cho là xảy ra nếu như vi sinh vật xâm lấn, chọc thủng được tuyến phòng thủ để kết cụm (tập kết). Nếu như kết quả của sự xâm nhiễm gây tổn hại về bệnh lý đối với vật chủ rõ ràng thì khi đó gọi là bệnh do xâm nhiễm.

16.3. Cơ chế phòng vệ của cơ thể chủ

Thông thường động vật khoẻ mạnh có tuyến phòng thủ để tự nó chống lại đối tượng gây bệnh. Sự phòng thủ của vật chủ có thể ngăn chặn hoàn toàn sự xâm nhiễm. Hoặc nếu sự xâm nhiễm có xảy ra thì sự phòng vệ có thể làm dừng quá trình này trước khi bệnh biểu hiện rõ ràng. Một khi sự phòng vệ có thể không hiệu quả để đập tan đối tượng gây bệnh thì khi đó bệnh do đối tượng xâm nhiễm sẽ tiến triển tốt.

Cơ chế phòng vệ của vật chủ buột phải qua trung gian hệ miễn dịch. Khi nói đến miễn dịch là nói đến tình trạng đề kháng của vật chủ đối với bệnh xâm nhiễm.

Hệ thống miễn dịch được cấu thành từ hai phần chính, đó là (1). Miễn dịch tự

nhiên (miễn dịch bẩm sinh) hay miễn dịch không đặc hiệu và (2). Miễn dịch đáp ứng hay miễn dịch đặc hiệu còn gọi là miễn dịch mắc phải. Miễn dịch tự nhiên là cơ chế phòng vệ sơ cấp để chống lại sự xâm lấn của vi sinh vật, ngược lại miễn dịch đáp ứng là cơ chế phòng vệ thứ cấp của động vật chủ. Cả hai hệ miễn dịch có các thành phần tế bào và thể dịch để tiến hành các chức năng bảo vệ. Hơn nữa giữa hai hệ thống này có sự tác động qua lại lẫn nhau, ví dụ các tế bào hoặc thành phần của hệ miễn dịch bẩm sinh ảnh hưởng đến hệ miễn dịch đáp ứng và ngược lại. Giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đáp ứng có những đặc điểm khác nhau. Sự khác nhau này được diễn giải ở Bảng 16.1.

Bảng 16.1. Sự khác nhau giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đáp ứng.

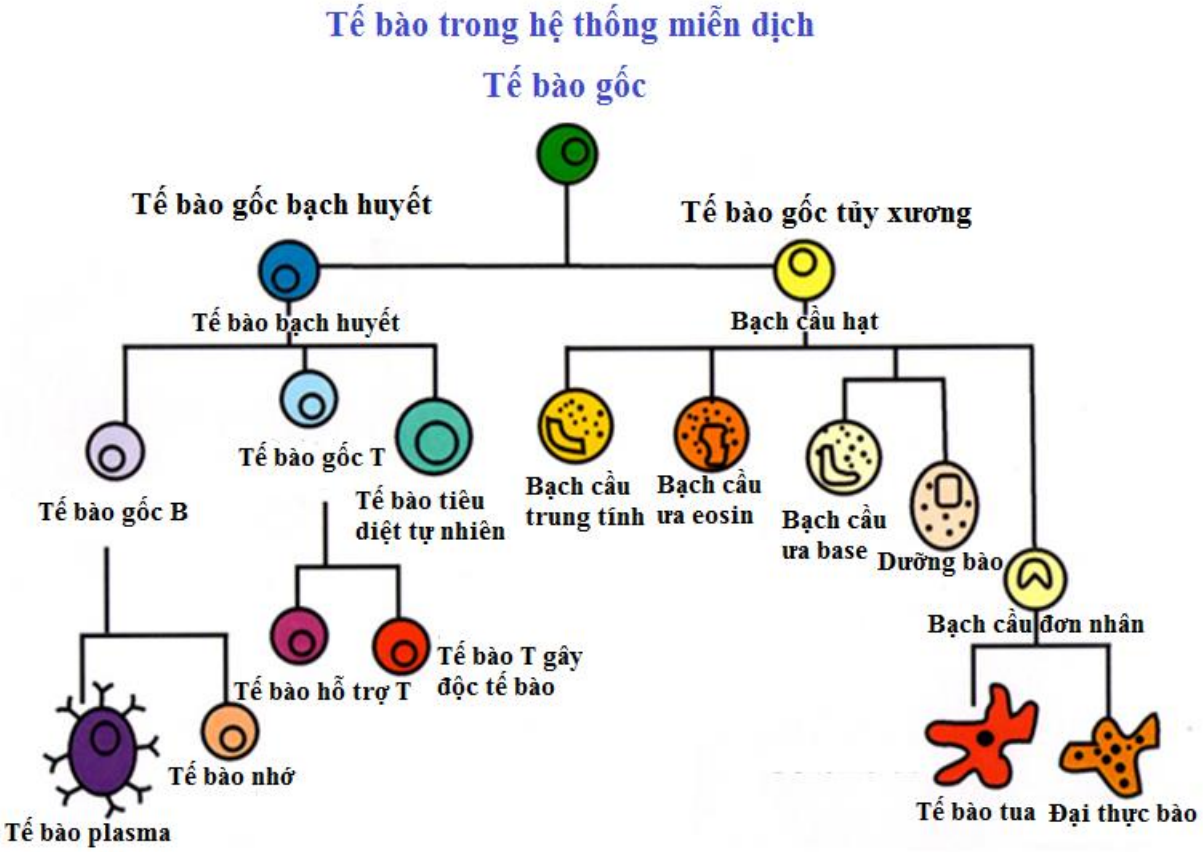
Miễn dịch bẩm sinh/tự nhiên	**Miễn dịch đáp ứng/đặc hiệu**
Phần lớn gồm các phản ứng phòng thủ chủ yếu hiện diện và làm bất động đối tượng xâm nhiễm	Đòi hỏi thời gian để phản ứng với vi sinh vật (kháng nguyên) xâm lấn
Không có kháng nguyên đặc hiệu và phản ứng giống nhau với nhiều vi sinh vật	Là kháng nguyên đặc hiệu và chỉ phản ứng với vi sinh vật nhạy cảm với phản ứng
Không biểu hiện phản ứng nhớ miễn dịch	Biểu hiện nhớ miễn dịch, ghi nhớ việc đọ sức với vi sinh vật (kháng nguyên) xâm nhiễm và phản ứng nhanh hơn trong lần phơi nhiễm kế tiếp đối với cùng vi sinh vật (kháng nguyên) xâm nhiễm

Bảng 16.1. Sự khác nhau giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đáp ứng.

Miễn dịch bẩm sinh/tự nhiên	**Miễn dịch đáp ứng/đặc hiệu**
Phần lớn gồm các phản ứng phòng thủ chủ yếu hiện diện và làm bất động đối tượng xâm nhiễm	Đòi hỏi thời gian để phản ứng với vi sinh vật (kháng nguyên) xâm lấn
Không có kháng nguyên đặc hiệu và phản ứng giống nhau với nhiều vi sinh vật	Là kháng nguyên đặc hiệu và chỉ phản ứng với vi sinh vật nhạy cảm với phản ứng
Không biểu hiện phản ứng nhớ miễn dịch	Biểu hiện nhớ miễn dịch, ghi nhớ việc đọ sức với vi sinh vật (kháng nguyên) xâm

	nhiễm và phản ứng nhanh hơn trong lần phơi nhiễm kế tiếp đối với cùng vi sinh vật (kháng nguyên) xâm nhiễm

Phòng vệ tế bào: thuật ngữ này được dùng để phân biệt phản ứng miễn dịch qua trung gian của một kiểu tế bào cụ thể, ngược lại phòng vệ ngoài tế bào thì không liên quan đến tế bào được lập trình một cách chuyên biệt. Như chúng ta đã biết, có sự đa dạng của các tế bào mô liên quan đến miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đáp ứng nên có thuật ngữ phòng vệ tế bào. Các tế bào này gồm bạch cầu trung tính (neutrophil) và các đại thực bào (macrophage), chúng liên quan đến sự thực bào (phagocytosis), bạch cầu ưa kiềm (basophil) và dưỡng bào (mast cell) liên quan đến chứng viêm (inflammation) và các tế bào B và T tương ứng với miễn dịch qua trung gian kháng thể và miễn dịch qua trung gian tế bào.



Hình 16.1. Sơ đồ minh họa sự phát triển của tế bào tham gia miễn dịch (K.Todar).

Tất cả các tế bào có nguồn gốc từ tuỷ xương (Hình 16.1). Tế bào tiền thân tuỷ

xương (Myeloid progenitor cell) có trong tuỷ xương sinh ra bạch cầu trung tính (neutrophil), bạch cầu ưa eosin (eosinophil), bạch cầu ưa kiềm (basophil), bạch cầu đơn nhân (monocyte) và tế bào tua (dendritic cell), ngược lại tế bào gốc bạch huyết (lymphoid progenitor cell) sinh ra tế bào T và B. Các đại thực bào và tế bào tua có vai trò quan trọng trong miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đáp ứng, có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân; dưỡng bào được cố định trong mô, phát triển từ tế bào tiền thân tương tự như tế bào ưa kiềm tuần hoàn. Tế bào B được tạo ra trong tuỷ xương và được phóng thích vào máu và hệ thống bạch huyết. Tế bào B có thể phát triển trong tế bào plasma để tiết ra kháng thể. Tế bào tiền thân T trãi qua sự biệt hóa ở tuyến ức (thymus) và chia thành hai kiểu riêng biệt của tế bào T, đó là CD4+ tế bào T hỗ trợ (CD4 + T helper cell) và CD8+ tế bào T gây độc cho tế bào (CD8+ cytotoxic T cell). Chức năng của đại thực bào và tế bào tua đóng vai trò như là các cầu nối giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đáp ứng, do chúng hiện diện kháng nguyên chống lại các tế bào T có khả năng miễn dịch của cơ thể (immunocompetent T-cell), khởi đầu cho phản ứng miễn dịch.

16.4. Miễn dịch bẩm sinh

16.4.1. Khái niệm về miễn dịch bẩm sinh

Miễn dịch bẩm sinh là hình thức đề kháng không đặc hiệu của sinh vật chủ chống lại vi khuẩn xâm nhiễm. Đó là đặc tính tự nhiên hay bẩm sinh của sinh vật chủ, phụ thuộc một phần vào di truyền. Cơ chế miễn dịch bẩm sinh là thiết yếu cho vật chủ, nghĩa là chúng sẵn sàng tiếp tục phản ứng với sự xâm lấn và không đòi hỏi thời gian để cảm ứng. Hầu hết các thành phần quan trọng của miễn dịch bẩm sinh là sự bảo vệ xuất phát từ cấu trúc cơ thể, hệ vi khuẩn bình thường còn nguyên vẹn, chất diệt khuẩn của mô bao gồm bổ thể và khả năng trải qua sự viêm và các phản ứng thực bào.

Miễn dịch bẩm sinh cung cấp tuyến phòng thủ đầu tiên để chống lại vi khuẩn xâm lấn. Da và màng nhầy cung cấp sự bảo vệ vật lý và hoá học đối với sự xâm nhiễm. Hệ vi khuẩn bình thường tác dụng trong việc ngăn chặn sự tập kết của các vi khuẩn không đặc hữu. Các mô bên trong luôn chứa các chất diệt khuẩn. Chất chống khuẩn đáng giá nhất là enzyme lysozyme, chất này hiện diện trong niêm mạc và tất cả các mô trong cơ thể và dịch tiết. Nếu các lớp bảo vệ này bị xâm nhập, cơ thể sẽ phản ứng nhanh khi có sự hiện

diện của kẻ xâm lấn. Những tế bào này gồm đại thực bào và thực bào trung tính dùng để nhấn chìm và tiêu diệt các sinh vật lạ. Sự xâm lấn của vi khuẩn cũng bị thách thức bởi hoạt động của bổ thể có trong máu và mô, kích thích quá trình viêm hướng trọng tâm tới sự phòng vệ của miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng tại vị trí bị xâm lấn.

16.4.2. Các loại miễn dịch bẩm sinh

Các loại miễn dịch bẩm sinh gồm: (1). Sự khác biệt trong nhạy cảm đối với một số đối tượng gây bệnh; (2). Chất diệt khuẩn trong mô bao gồm cả bổ thể; (3). Phòng vệ của cơ thể; (4). Sự đối kháng vi sinh vật; (5). Phản ứng gây viêm (khả năng trãi qua phản ứng viêm nhiễm) và (6). Sự thực bào. Bốn nhóm đầu tiên được xem là phòng vệ không thuộc tế bào. Hai nhóm còn lại là phản ứng viêm và thực bào là những hình thức của phòng vệ tế bào.

(1). Sự nhạy cảm khác nhau của động vật chủ đối với vi sinh vật gây bệnh: miễn dịch tự nhiên hay sự đề kháng được dựa trên di truyền của sinh vật chủ. Có hai khía cạnh đó là: (a). Sự đề kháng trong số tất cả các thành viên của một loài, được gọi sự đề kháng của loài và (b). Khả năng đề kháng trong phạm vi các thành viên của cùng loài động vật tương tự gọi là khả năng đề kháng của cá thể.

(a). Khả năng đề kháng của loài: một số động vật có tính kháng tự nhiên hay không nhạy cảm với một số đối tượng gây bệnh. Một số đối tượng gây bệnh chỉ nhiễm vào người nhưng không nhiễm vào động vật thấp hơn, ví dụ bệnh giang mai, bệnh lậu, bệnh sởi, bệnh bại liệt. Mặt khác một số đối tượng gây bệnh không nhiễm vào người, ví dụ bệnh sài gây sốt trên chó do virus (canine distemper virus). *Shigella* nhiễm vào người và khỉ đầu chó (baboon) nhưng không nhiễm vào tinh tinh. Hiện nay có rất ít thông tin để diễn giải sự khác biệt hoàn toàn này về tính nhạy cảm đối với đối tượng gây bệnh. Tuy nhiêm điều này có thể là do những lý do sau:

(i). Do không có mô đặc trưng hoặc thụ thể tế bào để đối tượng gây bệnh đính lên: ví dụ các chủng khác nhau của *E.coli* sinh độc tố đường ruột là do sự khác nhau về kháng nguyên thể tua. Chúng tập kết vào trẻ sơ sinh, bê và heo con bằng cách nhận biết các thụ thể carbohydrate đặc trưng cho loài, các thụ thể này nằm trên tế bào hấp thụ ruột có trong tuyến dạ dày ruột.

(ii). Do nhiệt độ của sinh vật chủ và khả năng tăng trưởng của đối tượng gây bệnh: ví dụ chim thường không bị nhiễm vi khuẩn thường có ở động vật có vú là *Mycobacterium tuberculosis* bởi vì các chủng này không thể tăng trưởng ở thân nhiệt cao của chim. *Bacillus anthracis* gây bệnh than không thể tăng trưởng ở ếch máu lạnh trừ khi ếch này được nuôi ở 37^{o}C.

(iii). Do thiếu nhu cầu dinh dưỡng chính xác để hỗ trợ cho sự tăng trưởng của đối tượng gây bệnh: các chủng *Salmonella typhi* đòi hỏi purine nên chỉ tăng trưởng ở những động vật chủ cung cấp purine. Trong máu chuột thiếu yếu tố thiết yếu cho sự tăng trưởng này nên các chủng khuyết purine (pur^{-}) không có khả năng gây bệnh. Bằng cách tiêm purine vào những động vật này, thì nhu cầu về yếu tố thiết yếu cho sự tăng trưởng của vi khuẩn sẽ được thoả mãn nên vi khuẩn trở nên gây bệnh.

(iv). Do thiếu vị trí mục tiêu cho độc tố vi sinh vật: hầu hết các độc tố được vi khuẩn sản sinh sẽ phát huy hoạt tính độc của nó chỉ sau khi kết nối với các tế bào nhạy cảm hoặc mô ở động vật. Một số động vật có thể thiếu tế bào mục tiêu chính xác hoặc thụ thể tế bào đặc trưng để độc tố liên kết và vì vậy các tế bào này có thể không nhạy cảm với hoạt tính của độc tố. Ví dụ, tiêm độc tố gây bệnh bạch hầu vào chuột nhưng lại không giết được chuột, độc tố này không bị biến đổi khi được chuột thải ra đường tiểu. Nếu lấy mẫu nước tiểu của chuột hoặc độc tố bạch hầu tinh khiết tiêm vào chuột lang, thì chuột lang sẽ chết do đặc tính của độc tố bạch hầu gây ra.

(b). Đề kháng của cá thể: có nhiều lý do tại sao các cá thể của cùng loài động vật có thể biểu hiện tính nhạy cảm khác nhau đối với cùng một đối tượng xâm nhiễm.

(i). Tuổi: sự phát triển và trạng thái của hệ miễn dịch biến động theo độ tuổi. Nó cũng có thể liên quan với những thay đổi ở hệ vi khuẩn bình thường đối với những thay đổi phát triển ở động vật.

(ii). Giới tính: thường có liên quan đến sự hiện diện và/hoặc phát triển của cơ quan giới tính. Ví dụ, chứng viêm vú và bệnh xâm nhiễm dẫn đến sảy thai hiển nhiên chỉ xảy ra ở nữ giới; chứng viêm tinh hoàn sẽ xuất hiện chỉ xảy ra ở nam giới. Điều này cũng có thể là do cấu trúc của cơ thể liên quan đến giới tính, bệnh nhiễm trùng ở bàng quang ở nữ giới phổ biến gấp 14 lần so với nam giới và có lẻ do hormone giới tính tác động đến

đối tượng xâm nhiễm.

(iii). Stress: tress là một phức hợp của các yếu tố khác nhau có ảnh hưởng rỏ ràng đối với sức khoẻ. Hoạt động quá mức, sốc, những thay đổi về môi trường, thay đổi khí hậu, mỏi cơ hay thần kinh, ... là những yếu tố được biết góp phần làm tăng tính nhạy cảm đối với bệnh xâm nhiễm. Sự diễn giải tốt nhất đó là thời điểm của stress là sự gia tăng lượng hormone cortisone được tiết ra từ vỏ tuyến thượng thận. Điều này làm ngăn chặn quá trình viêm của động vật chủ và hiệu ứng chung có thể bị hại. Cũng có một số mối quan hệ giữa stress liên quan đến hormone và chức năng của miễn dịch bẩm sinh.

(iv). Chế độ ăn, suy dinh dưỡng: bệnh có thể liên quan đến sự khiếm khuyết vitamin và protein; điều này lý giải một phần tại sao nhiều bệnh xâm nhiễm phổ biến hơn và tỷ lệ gây chết cho trẻ sơ sinh là cao nhất ở những quốc gia và lãnh thổ trên thế giới nơi có vấn đề về dinh dưỡng. Động vật ăn quá mức và bị béo phì dễ nhạy cảm với bệnh. Các cá thể ăn nhiều đường dễ bị bệnh sâu răng.

(iv). Bệnh tái phát hay chấn thương: phòng vệ bình thường của động vật bị suy yếu do các bệnh ở cơ quan như bệnh máu trắng (leukemia), bệnh Hodgkin còn gọi là ung thư bạch huyết Hodgkin, tiểu đường, AIDS, ... Phản ứng gây viêm hay phản ứng miễn dịch thường bị làm chậm hoặc bị ngăn chặn. Cảm lạnh hay cảm cúm có thể làm cho cá thể bị viêm phổi. Hút thuốc lá dễ bị viêm tuyến hô hấp. Mô bị bỏng dễ bị nhiễm *Pseudomonas aeruginosa.*

(v). Liệu pháp chống lại bệnh: các liệu pháp hiện đại được sử dụng trong một số trường hợp bệnh có thể làm cho cá thể nhạy cảm hơn với bệnh. Các điều kiện điều trị này không những làm cho đối tượng gây bệnh mà còn cả hệ vi sinh vật bình thường và các đối tượng không gây bệnh trong động vật chủ có thể bắt đầu bị xâm nhiễm. Ví dụ liệu pháp điều trị bằng corticosteroid, thuốc gây độc tế bào, kháng sinh hay xạ trị (irradiation) sẽ làm giảm hiệu quả đề kháng của động vật chủ.

(2). Miễn dịch của cơ thể: sự toàn vẹn về cấu trúc của bề mặt cơ thể là các hình thức bảo vệ hiệu quả ban đầu để ngăn chặn sự xâm nhập của vi sinh vật, ví dụ da và màng nhầy. Da là lớp bảo vệ rất hiệu quả đối với vi khuẩn, vì vậy cho đến nay chưa có bằng chứng nào cho thấy vi khuẩn tự nó có thể làm thủng da để xâm nhập. Dĩ nhiên khi da bị các tác động vật lý làm xuất hiện lổ thủng, vết cắt hay trầy xướt có thể đưa vi khuẩn xâm nhiễm vào cơ thể. Màng nhầy dễ bị

vi khuẩn xâm nhập nhưng lại có sự bảo vệ mạnh mẽ của dịch nhầy và các chất kháng khuẩn.

Phòng vệ của cơ thể có liên quan đến tất cả các khía cạnh khác của miễn dịch không thuộc tế bào, gồm sự đề kháng của cá thể, sự đề kháng bằng cơ chế, sự đề kháng bằng hóa học và sự đề kháng được thiết lập qua hệ vi khuẩn bình thường (Hình 16.2).

(a). Da: bề mặt nguyên vẹn của lớp biểu bì khỏe mạnh hiếm khi bị vi khuẩn xâm nhập. Nếu sự toàn vẹn của biểu bì bị phá vỡ do côn trùng cắn, kim tiêm, trầy xước, bị cắt, ... thì vi sinh vật có thể xâm nhập. Các chất biến dưỡng từ hệ vi khuẩn bình thường của da được tiết ra trên mặt da, tạo ra các sản phẩm như acid béo, ngăn chặn sự tập kết của đối tượng gây bệnh trên da. Sự đổ mồ hôi có chứa lysozyme và các chất kháng khuẩn khác.

(b). Màng nhầy: nhiều cơ thể khỏe mạnh bị vi khuẩn kết cụm ở những vị trí tiết ẩm ướt để chúng tồn tại. Hệ vi khuẩn bình thường này bị giới hạn ở cổng vào của cơ thể và thường chiếm giữ bất kỳ vị trí để chúng dính (đính) lên nào lẻ ra sẽ được đối tượng gây bệnh sử dụng. Hệ vi khuẩn bình thường được thiết lập trên niêm mạc có thể làm mất tác dụng (antagonize) các loài vi sinh vật không đặc hữu cũng như các phương tiện khác. Thông thường dịch nhầy chứa nhiều loại hợp chất kháng khuẩn bao gồm lysozyme và kháng thể tiết IgA (secretory antibody). Đôi khi các thực bào tuần tra ở các bề mặt nhạy cảm ví dụ ở tuyến hố hấp dưới. Tuy nhiên hầu hết các đối tượng xâm nhiễm đi tới da hay niêm mạc của khoang miệng, tuyến hô hấp, tuyến GI hay tuyến niệu dục và những vị trí này thường bị xâm nhiễm nhất. Các sản phẩm độc của vi khuẩn có thể có đóng vai trò để gây tổn thương các tế bào biểu mô.

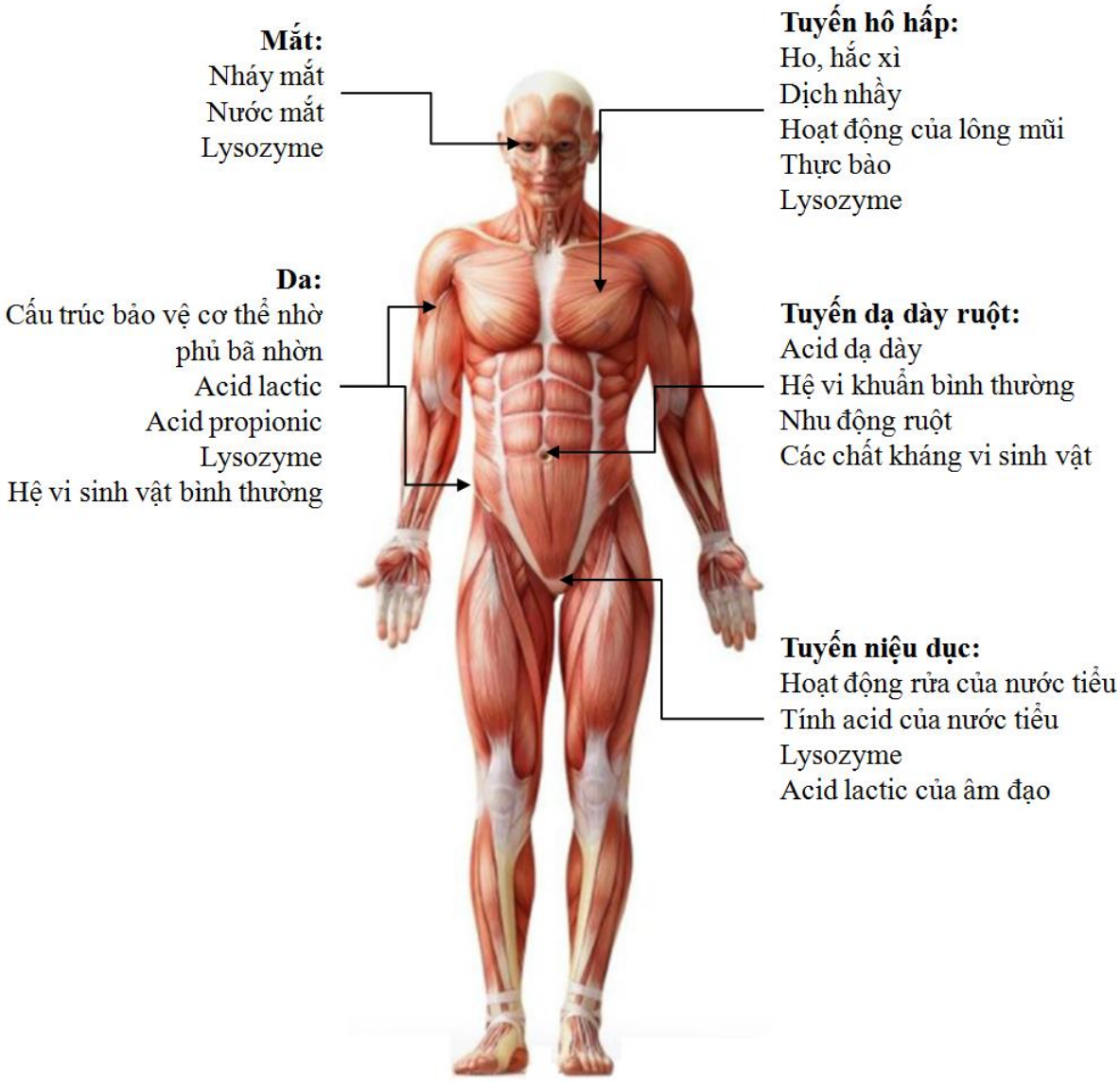
(c). Tuyến hô hấp: lông mịn và những cản trở của hai lỗ mũi ngoài (màng mũi - nasal membrane) sẽ bẫy vi khuẩn khi chúng bị hít vào. Những vi khuẩn này có thể sa lầy vào bề mặt nhầy của khí quản hoặc bị biểu mô có lông rung của tuyến hô hấp dưới quét lên. Ho và hắc xì cũng loại bỏ vi khuẩn. Tuyến hô hấp dưới (phổi) được bảo vệ nhờ dịch nhầy, lysozyme, kháng thể tiết và sự thực bào.

(d). Miệng, dạ dày và tuyến tiêu hóa: vi sinh vật thường xâm nhập qua đường miệng hơn là các con đường khác, để được chấp chấp nhận là hệ vi khuẩn bình thường của miệng và đường tiêu hóa. Hầu hết vi sinh vật bị nuốt vào sẽ bị tiêu hóa nhờ acid và nhiều chất tiết khác của dạ dày. pH kiềm của tuyến tiêu hóa dưới có thể ngăn chặn các vi

sinh vật khác. Hoạt động của nhu động ruột sẽ thải vi sinh vật ra ngoài nên sự tập kết của chúng thường không thành công. Muối mật và lysozyme có mặt sẽ tiêu diệt hoặc ức chế nhiều loại vi khuẩn.

(e). Tuyến niệu dục: cơ chế rửa của nước tiểu vô trùng và tính acid của nước tiểu sẽ duy trì bàng quang (bladder) và nhất là niệu đạo (urethra) ở trạng thái không có vi sinh vật. Biểu mô âm đạo (vaginal epithelium) của nữ giới luôn duy trì một lượng lớn trực khuẩn Doderlein (*Lactobacillus acidophilus*), sản phẩm cuối của vi khuẩn này là acid lactic sẽ ngăn chặn sự tập kết của hầu hết các vi khuẩn khác bao gồm cả nấm men gây bệnh như *Candida albicans* chẳng hạn.

(f). Mắt (kết mạc): kết mạc của mắt gần như không có vi sinh vật. Cơ chế chớp mắt sẽ loại bỏ vi sinh vật, hoạt động tiết nước mắt sẽ giúp rửa mắt và nước mắt tiết ra có một lượng tương đối lớn lysozyme.

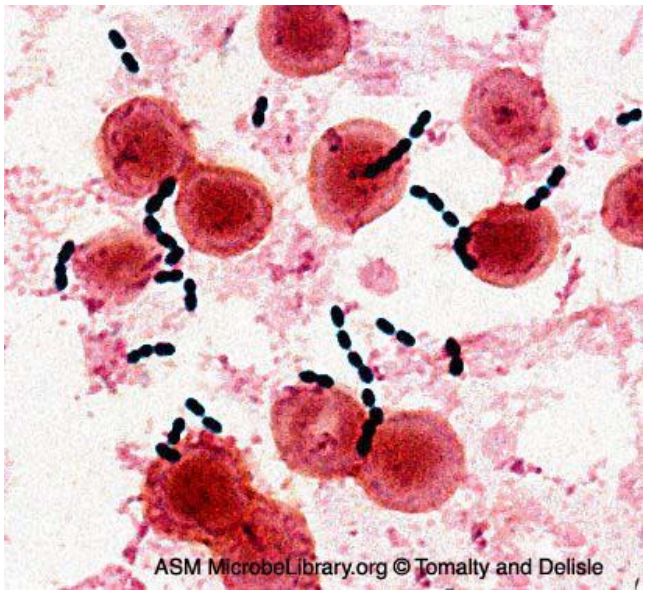


Hình 16.2. Minh họa phòng vệ của cơ thể liên quan đến bề mặt của mô.

(3). Sự đối kháng của vi sinh vật (microbial antagonism): điều này liên quan đến sự bảo vệ các bề mặt do hệ vi khuẩn bình thường ở động vật khỏe mạnh. Trong Chương Hệ vi khuẩn bình thường ở người có đề cập đến vấn đề này. Có ba cách chính để hệ vi khuẩn bình thường bảo vệ các bề mặt nơi mà chúng tập kết đó là:

(a). Cạnh tranh với các loài không đặc hữu về vị trí liên kết (kết cụm): hệ vi khuẩn bình thường thích nghi cao ở các mô của động vật chủ. Vi sinh vật có khả năng làm được như vậy.

(b). Đối kháng đặc trưng (specific antagonism) chống lại các loài không đặc hữu: nhiều thành viên của hệ vi khuẩn bình thường tạo ra các sản phẩm rất đặc trưng gọi là **bacteriocin**, chất này sẽ tiêu diệt hay ức chế các loài vi khuẩn khác (thường có quan hệ gần).



(c). Sự đối kháng không đặc trưng chống lại các loài không đặc hữu: hệ vi khuẩn bình thường sẽ tạo ra nhiều chất biến đổi và sản phẩm cuối ức chế các vi sinh vật khác. Các chất này gồm acid béo như lactate, propionate, ... ; peroxide và kháng sinh.

Hình 16.3. Ảnh *Enterococcus faecalis* nuôi cấy từ máu nhiễm. (Gloria J. Delisle & Lewis Tomalty, ASM).

(4). Chất diệt khuẩn trong mô của động vật chủ: chất dịch của cơ thể và mô của động vật thường chứa nhiều chất kháng khuẩn tiêu diệt hoặc ức chế sự tăng trưởng của vi sinh vật. Nguồn gốc và hoạt tính của nhiều chất kháng khuẩn được tóm tắt ở Bảng 16.2.

Bảng 16.2. Chất kháng khuẩn của sinh vật chủ hiện diện trong dịch cơ thể và mô.

Tên hoạt chất	Nguồn phổ biến	Thành phần hoá học	Hoạt tính
Bổ thể	Huyết thanh	Phức hợp protein-carbohydrate lipoprotein	Làm chết tế bào hay ly giải vi khuẩn; tham gia vào quá trình gây viêm
Lysozyme	Huyết thanh, nước bọt, mồ hôi, nước mắt	Protein	Ly giải tế bào vi khuẩn
Basic protein và polypeptide (histone, ß-lysin và các cationic	Huyết thanh và các mô ở cơ quan	Protein hay basic peptide	Phá huỷ màng plasma của vi khuẩn

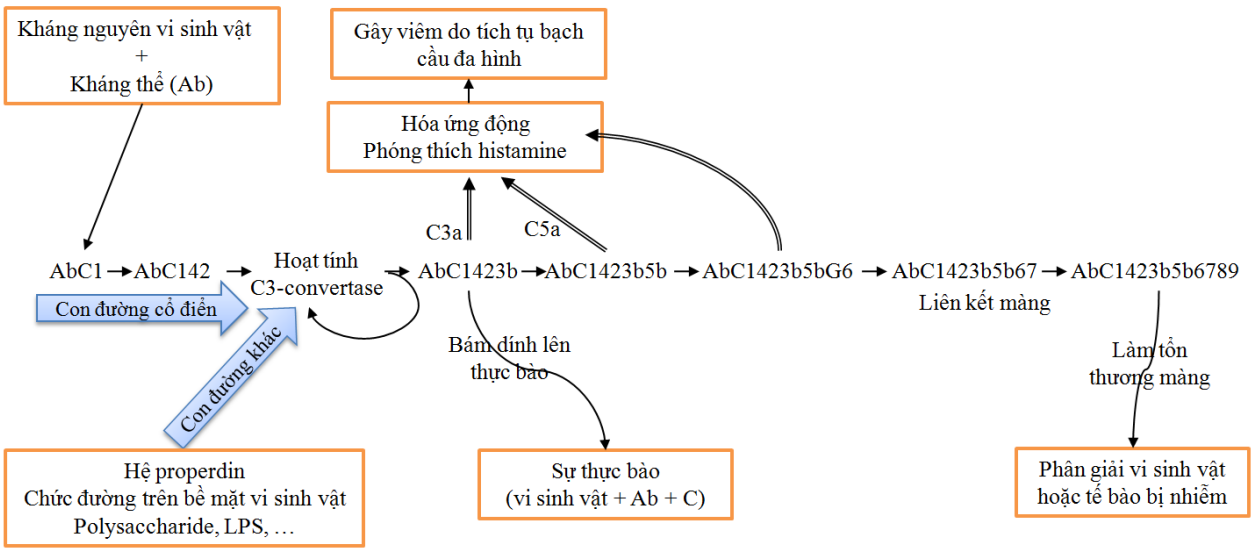
protein khác, polypeptide ở mô)			
Lactoferrin và transferrin	Dịch tiết cơ thể, huyết thanh, mô cơ quan	Glycoprotein	Ức chế sự tăng trưởng của vi sinh vật bằng cách tạo cầu nối với sắt
Peroxidase	Nước bọt, mô, tế bào (bạch cầu trung tính)	Protein	Tấn công cùng với peroxide để tạo phản chứng oxi hoá gây chết tế bào
Fibronectin	Huyết thanh và bề mặt niêm mạc	Glycoprotein	Làm sạch vi khuẩn (opsonin hoá)
Interferon	Tế bào nhiễm virus, tế bào bạch huyết	Protein	Kháng lại sự xâm nhiễm của virus
Interleukin	Đại thực bào, tế bào bạch huyết	Protein	Gây sốt; thúc đẩy hoạt hoá hệ miễn dịch

(a). Bổ thể: bổ thể được xem như là một phần của miễn dịch bẩm sinh là vì vai trò của nó trong phản ứng gây viêm, sự thực bào và tiêu diệt vi khuẩn. Bổ thể có thể được vi khuẩn xâm lấn hoạt hoá nhưng nó cũng có thể được hoạt hoá do phản ứng giữa kháng nguyên và kháng thể vì vậy nó có thể có vai trò trong miễn dịch đáp ứng.

Bổ thể là một hệ thống protein có hoạt tính enzyme, trong huyết thanh chúng hình thành nên 9 bổ thể chính (C1 - C9), lần lượt tham gia hoạt hoá trong hai con đường cổ điển (classical pathway) và con đường khác (alternative pathway), dẫn đến hàng loạt phòng vệ chống lại vi khuẩn. Các thành phần của bổ thể đóng một vai trò trong hóa ứng động thực bào, sự opsonin hóa (opsonization) và phản ứng viêm. Chúng có thể liên quan đến sự ly giải một số vi khuẩn, virus và các vi sinh vật khác.

Bổ thể được hoạt hóa ở con đường cổ điển nhờ phản ứng giữa kháng thể và kháng nguyên trên bề mặt vi sinh vật. Một số Immunoglobulin như IgG và IgM có thể cố định

được bổ thể vì chúng có vị trí liên kết với bổ thể nằm trên phần Fc của phân tử Immunoglobulin.



Hình 16.4. Dòng thác bổ thể (complement cascade), được thúc giục do một số phản ứng kháng nguyên - kháng thể (theo con đường cổ điển) hoặc do polysaccharide của vi khuẩn (theo con đường khác), dẫn đến bốn hiệu ứng kháng khuẩn chính: 1. Thực bào bị lôi cuốn đến địa điểm có sự tích tụ bạch cầu đa hình; 2. Yếu tố viêm nhiễm tái sản xuất và/hoặc phóng thích ra khỏi tế bào (gây viêm); 3. Vi sinh vật được opsonin hóa để tăng cường nhập bào thực bào (sự thực bào); 4. Vi khuẩn Gram âm được ly giải khi có sự hiện diện của lysozyme (ly giải vi sinh vật).

Phản ứng giữa IgG và kháng nguyên (Ag) sẽ hoạt hóa bổ thể và khởi đầu một phản ứng như thác đổ (cascade reaction) trên bề mặt vi sinh vật dẫn đến các hiệu ứng chính của bổ thể là:

(i). Sản sinh yếu tố viêm nhiễm: C3a và C5a là các yếu tố kháng khuẩn chính trong huyết thanh và trong các bạch cầu (leukocyte) tại vị trí xâm nhiễm.

(ii). Hấp dẫn thực bào: các yếu tố hóa ứng động như C3a và C5a dẫn dụ thực bào đến vị trí.

(iii). Tăng cường sự nhúng chìm của thực bào: thành phần C3b trên phức hợp kháng nguyên - kháng thể (Ag - Ab) đính vào thụ thể của C3b trên các thực bào và thúc đẩy sự opsonin hóa các tế bào có phủ kháng thể. Sự opsonin hóa C3b (C3b-opsonization)

quan trọng khi kháng thể (Ab) là IgM bởi vì các thực bào có thụ thể cho phần Fc thuộc IgM chỉ khi nào nó có liên quan với C3b.

(iv). Ly giải tế bào vi khuẩn (qua trung gian lysozyme) hay tế bào bị nhiễm virus: khi C8 và C9 được bao trong phức hợp, phospholipase được hình thành để phá hủy màng tế bào chủ mang kháng nguyên (ví dụ tế bào bị nhiễm virus), hay màng ngoài vi khuẩn Gram âm. Lysozyme tiếp cận peptidoglycan và phá hủy hoàn toàn tế bào vi khuẩn.

Hơn nữa tồn tại sự hoạt hóa bổ thể con đường cổ điển, sự hoạt hóa con đường khác (còn gọi là con đường properdin) thì không phụ thuộc vào immunoglobulin. Polysaccharide không hòa tan gồm LPS, peptidoglycan và teichoic acid của vi khuẩn có thể hoạt hóa bổ thể. Điều này cho phép sự hoạt hóa không phụ thuộc vào kháng thể (antibody-independent activation) của dòng thác bổ thể (complement cascade) được cho là quan trọng trong phòng vệ ban đầu chống lại nhiều bệnh do vi khuẩn gây ra.

(5). Phản ứng viêm nhiễm: trong tất cả các cơ chế đề kháng ở động vật chủ, phản ứng viêm (inflammatory response) có thể là quan trọng nhất để giải quyết sự xâm nhiễm của vi sinh vật. Chứng viêm là thiết yếu đối với tất cả các phản ứng phòng vệ của động vật chủ, gồm phòng vệ miễn dịch, bởi vì nó tập trung vào tất cả các yếu tố kháng khuẩn tuần hoàn tại vị trí xâm nhiễm. Gồm thực bào, tế bào bạch huyết, kháng thể, bổ thể và các thành phần kháng khuẩn khác của plasma. Tuy nhiên chứng viêm cũng là khía cạnh quan trọng của sự phát sinh bệnh do vi khuẩn là do phản ứng viêm bị cảm ứng bởi vi khuẩn có thể gây hại đáng kể cho động vật chủ và vì vậy nó góp phần vào bệnh lý bệnh do vi khuẩn gây ra.

Viêm là phản ứng của mô đối với sự viêm nhiễm hay tổn thương, triệu chứng điển hình của nó là đỏ (redness), sưng lên (swelling), tỏa nhiệt (heat) và đau. Đôi khi các triệu chứng này được gọi là dấu hiệu chính của viêm. Tấy đỏ là do gia tăng lượng máu ở khu vực bị tổn thương. Sưng lên hay còn gọi là phù (edema) là do dịch ngoài mạch máu (extravascular fluid) gia tăng và sự thâm nhiễm do thực bào (phagocyte infiltration) ở khu vực bị tổn thương. Tỏa nhiệt là do máu gia tăng và hoạt động của các chất gây sốt (pyrogen). Đau là do sự phá hủy cục bộ mô và sự sưng tấy (irritation) của các thụ thể thần kinh cảm nhận (sensory nerve receptor). Nếu cả cơ quan hoặc mô bị liên quan, thì nó có

thể bị mất chức năng.

Viêm có thể là do cảm ứng bởi một số phản ứng miễn dịch, sự tổn thương mô hay do xâm nhập của yếu tố gây tổn thương là vi sinh vật hay không phải là vi sinh vật nói chung là kháng nguyên. Một số tế bào vi khuẩn và/ hoặc sản phẩm của chúng (ví dụ thành phần cấu trúc hay độc tố) có thể cảm ứng phản ứng viêm. Viêm làm gia tăng máu cung cấp và làm gia tang nhiệt độ ở các mô bị viêm. Các yếu tố này thích hợp cho hoạt tính trao đổi chất của bạch cầu và pH thấp tương đối có khuynh hướng ức chế sự nhân lên của nhiều vi sinh vật.

Viêm gián tiếp qua trung gian dưỡng bào (mast cell) trong các mô cố định như tuyến dạ dày ruột (GI), tuyến hô hấp, giác mạc, làm cho phản ứng cục bộ; hoặc do các tế bào ưa kiềm (basophil) có trong máu gây ra phản ứng toàn thân (systemic response). Phản ứng này có thể được khởi đầu bằng nhiều cách. Một số trường hợp chính liên quan đến sự cảm ứng và duy trì phản ứng viêm do vi sinh vật được tóm tắt như sau.

(i) Phản ứng viêm được kích hoạt do sự xâm lấn của đối tượng gây bệnh hay làm tổn thương mô. Các tế bào bị tổn thương hay bị chết phóng thích các thành phần của nguyên sinh chất làm pH xung quanh môi trường ngoại bào giảm xuống.

(ii) Sự gia tăng tính acid làm hoạt hoá enzyme ngoại bào kallikrein kế đến hoạt hoá bradykinin.

(iia) Bradykinin liên kết với thụ thể trên thành mao quản thuộc tiếp hợp mở giữa các tế bào cho phép rò rỉ các thành phần plasma được gọi là dịch rỉ viêm.

Tính thấm mao quản gia tăng cho phép các bạch cầu (leukocyte) chuyển mạch sang mô, quá trình này được gọi là sự xuyên mạch (diapedisis). Các tế bào đầu tiên xuất hiện và nổi trội nhất là bạch cầu trung tính (neutrophil) có hoạt tính thực bào. Các thành phần khác trong dịch rỉ viêm và chức năng của chúng được mô tả ở Bảng 16.2.

(iiib) Bradykinin cũng liên kết với dưỡng bào của mô liên kết với các mạch nhỏ của hầu hết các mô. Điều này khởi đầu cho các trường hợp khác liên quan đến quá trình viêm.

Đầu tiên trong dưỡng bào, dòng Ca^{++} vào nhanh, làm giảm mức cAMP nội bào và các hạt lysosome giàu yếu tố trung gian (mediator-rich lysosomal granule) sẽ di chuyển

tới bề mặt tế bào, dung hợp (fuse) với màng tế bào và phóng thích các thành phần của chúng như các yếu tố trung gian được hình thành trước để gây viêm như histamine, heparin, ... ra bên ngoài nhờ qúa trình xuất bào (exocytosis).

Sự thay đổi tính thấm của dưỡng bào làm hoạt hoá enzyme phospholipase A2 để tổng hợp một chất gọi là arachidonic acid. Chất này có thể hoạt động theo sau nhờ con đường cyclooxygenase hoặc lipooxygenase của dưỡng bào dẫn đến sự tổng hợp mới prostaglandin, leukotriene và các chất trung gia khác của chứng viêm. Các chất này góp phần vào dịch rỉ viêm.

Bảng 16.3. Chức năng của các thành phần và tế bào trong dịch rỉ viêm.

Thành phần	**Chức năng**
Bradykinin, histamine, leukotriene, serotonin, prostaglandin	Yếu tố gây viêm (IA) hoạt động trên hệ thống mạch làm máu gia tăng và gia tăng tính thấm
Fibrin: được hình thành từ fibrinogen trong huyết tương (plasma)	Làm đông tụ và khu biệt đối tượng xâm nhiễm
Lysozyme	Gây ly giải thành tế bào vi khuẩn
Bổ thể (complement)	Nhiều hoạt động làm gia tăng phản ứng viêm và dẫn đến làm tăng sự thực bào và sự ly giải tế bào qua trung gian bổ thể
Kháng thể ở cá thể miễn dịch	Ngăn chặn sự tập kết của đối tượng gây bệnh, trung hoà độc tố vi sinh vật hoặc virus; opsonin hoá đối tượng gây bệnh làm chúng nhạy cảm hơn đối với các thực bào; hoạt hóa bổ thể
Chất gây sốt gồm chất gây sốt nội sinh (Interleukin 1)	Gây sốt tác động trên trung tâm điều hoà nhiệt nằm ở vùng dưới đồi (hypothalamus). Interleukin-1 được đại thực bào sản sinh ra, cũng thúc đẩy sự hoạt hoá và phân bào (mitosis) của các tế bào B và T.
Bạch cầu trung tính	Chủ yếu di chuyển đến vị trí xâm nhiễm và phá huỷ các yếu

(Neutrophil)	tố ngoại bào xâm nhập nhờ quá trình thực bào
Đại thực bào	Nhúng chìm và phá huỷ yếu tố xâm nhiễm, chế biến các thành phần kháng nguyên và chuyển chúng đến lympho bào.
Lympho bào có khả năng miễn dịch như các tế bào T và B	Tham gia trực tiếp vào các phản ứng miễn dịch qua trong gian kháng thể miễn dịch qua trung gian tế bào (AMI và CMI)

Tác động chung của phản ứng viêm là nhằm tuyển chọn nhiều tế bào và các thành phần để đi đến vị trí thực tế bị vi sinh vật xâm lấn. Nhiều tế bào tuyển chọn và các thành phần plasma có vai trò trực tiếp trong phòng vệ chống lại vi sinh vật xâm nhiễm. Các tế bào này bao gồm bạch cầu trung tính; đại thực bào và lympho bào là những tế bào cần thiết để bắt đầu phản ứng miễn dịch chống lại đối tượng gây bệnh; kháng thể tồn tại trước đó có thể trung hoà vi sinh vật gây bệnh hoặc độc tố của nó và các thành phần plasma như lysozyme, bổ thể và fibrin, có nhiều hoạt tính kháng khuẩn.

(6). Sự thực bào: khi ký sinh xâm nhập vào mô, ngay lập tức phản ứng viêm sẽ thể hiện vai trò của nó. Phản ứng này sẽ giúp tuyển chọn các thực bào đến vị trí viêm. Các đại thực bào là nhóm các tế bào có khả năng tiêu hoá và phá huỷ vi sinh vật, có vai trò cho việc kích hoạt phản ứng viêm. Trước tiên chúng tích tụ xung quanh những kẻ xâm lấn và khởi đầu quá trình thực bào là các bạch cầu trung tính. Sau đó, các đại thực bào tại chỗ và từ đường máu cũng di chuyển tới vị trí mô và bắt đầu sự thực bào. Bạch cầu trung tính (cũng được biết là bạch cầu đa nhân, đa hình hay Pan) và các đại thực bào đôi khi được gọi là thực bào có vai trò chuyên nghiệp trong quá trình này.

(i). Đặc điểm của bạch cầu trung tính: bạch cầu trung tính có nguồn gốc từ tế bào gốc trong tuỷ xương. Chúng được biệt hoá trong tuỷ xương và được phóng thích ở dạng tế bào thành thục (mature form), có đầy đủ thành phần chất diệt khuẩn. Chúng là những tế bào có đời sống ngắn, với 30 - 70% cấu tạo là của tế bào máu trắng (bạch cầu) tuần hoàn.

Trong quá trình biệt hoá ở tuỷ xương (2 - 3 ngày) nhân của tế bào này trở nên đa thuỳ (multilobed), vì vậy chúng mới có tên là bạch cầu đa nhân (polymorphonuclear

leukocyte), khi đó tế bào dừng phân đôi, ty thể và mạng lưới nội chất (endoplasm reticule) không xuất hiện trong nguyên sinh chất. Đồng thời tế bào trở nên di động và có hoạt tính thực bào. Các hạt nguyên sinh chất được hình thành từ bộ máy Golgi. Các hạt này được gọi là lysosome và chứa nhiều enzyme diệt khuẩn và enzyme tiêu hoá có thể phá huỷ tế bào vi khuẩn sau khi bị nhúng chìm. Thành phần của các hạt lysosome gồm lysozyme, cationic protein, acid thuỷ giải, protease, peroxidase và lactoferrin. Bạch cầu trung tính cũng chứa một lượng lớn glycogen dự trữ. Do hầu hết năng lượng để chúng dùng cho biến dưỡng lấy từ quá trình glyco giải nên chức năng của chúng có thể biểu hiện một cách hiệu quả trong môi trường kỵ khí.

Một số đặc điểm khác của bạch cầu trung tính là: (*a*) chỉ có một nữa lượng bạch cầu trung tính tuần hoàn ở người được phát hiện có trong máu, phần còn lại dính lên thành mạch; (*b*) đối với từng bạch cầu trung tính tuần hoàn, khoảng gần 100 tế bào trưởng thành được giữ lại để bảo tồn trong tuỷ xương; (*c*) một khi một bạch cầu trung tính đi vào mô, tuyến tiêu hoá hay tuyến hô hấp, nó sẽ không bao giờ trở lại hệ tuần hoàn.

(ii). Đặc điểm của đại thực bào: đại thực bào còn gọi là thực bào đơn nhân cũng có nguồn gốc từ tế bào gốc tuỷ xương. Tế bào gốc tuỷ xương tạo ra bạch cầu đơn, đại thực bào phát triển trong tế bào đơn và được phóng thích vào máu. Bạch cầu đơn được làm từ 3 - 7% tế bào máu trắng tuần hoàn. Bạch cầu đơn có hoạt tính thực bào và hoạt tính diệt khuẩn. Trong vòng khoảng 2 ngày, thực bào đơn trong máu đi đến các mô nơi chúng sẽ ở ổn định, lớn ra và trở thành đại thực bào có hoạt tính thực bào. Các đại thực bào có hoạt tính thực bào mạnh hơn so với thực bào đơn và phát triển nhiều thể hạt chứa các enzyme thủy giải. Khi có sự kích thích của chứng viêm, các đại thực bào mới có thể phát triển bằng cách phân đôi. Tuy nhiên hầu hết chúng được trưởng thành từ các thực bào đơn nhân có trong máu.

Tổng nhóm đại thực bào được xem như hệ bạch cầu đơn nhân. Hệ này phân tán khắp nơi trong mô liên kết, màng nền (basement membrane) của các mạch máu nhỏ, xoang thận (liver sinusoid), lách, phổi, tủy xương và hạch bạch huyết (lymph node). Bạch cầu đơn từ máu gần như di chuyển vào từng cơ quan trong cơ thể, nơi chúng thành thục và trở thành đại thực bào. Trong các hạch bạch huyết, chức năng của đại thực bào đóng

vai trò như quét dọn để loại bỏ kháng nguyên lạ ra khỏi sự tuần hoàn.

So với bạch cầu trung tính thì đại thực bào có đời sống dài hơn. Đối với các thực bào thì bạch cầu trung tính đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn cấp tính của sự xâm nhiễm, ngược lại đại thực bào chủ yếu liên quan đến các bệnh viêm nhiễm mạn tính. Bạch cầu trung tính có trong máu và trong giai đoạn phản ứng viêm, chúng di chuyển qua các tiếp hợp (junction) của tế bào nội mô như là một phần của dịch rỉ viêm. Chúng chủ yếu di chuyển đến vị trí nhiễm và nuốt vào hoặc thực bào các đối tượng ngoại lai, bạch cầu trung tính trở nên no căng do vi khuẩn, thường chết đi và một lượng lớn xác của chúng trở thành mủ thối (pus). Các đại thực bào cũng bị hấp dẫn đến khu vực xảy ra phản ứng viêm, nhưng chúng đến chậm hơn và tăng dần ở những trường hợp xâm nhiễm mạn tính. Chúng cũng có hoạt tính thực bào và sẽ nhúng chìm và phá huỷ các hạt ngoại lai như vi khuẩn chẳng hạn. Tuy nhiên đại thực bào có chức năng rất cần thiết khác trong sự phòng vệ của động vật chủ như: chúng chế biến các thành phần kháng nguyên của đối tượng xâm nhiễm và đem các thành phần kháng đã được chế biến này đến lympho bào, đây là một quá trình thường đòi hỏi cho sự khởi đầu của các phản ứng miễn dịch ở động vật chủ. Đại thực bào liên quan đến tế bào tua trong số các tập đoàn tinh nhuệ của tế bào trình diễn kháng nguyên còn gọi là tế bào APC.

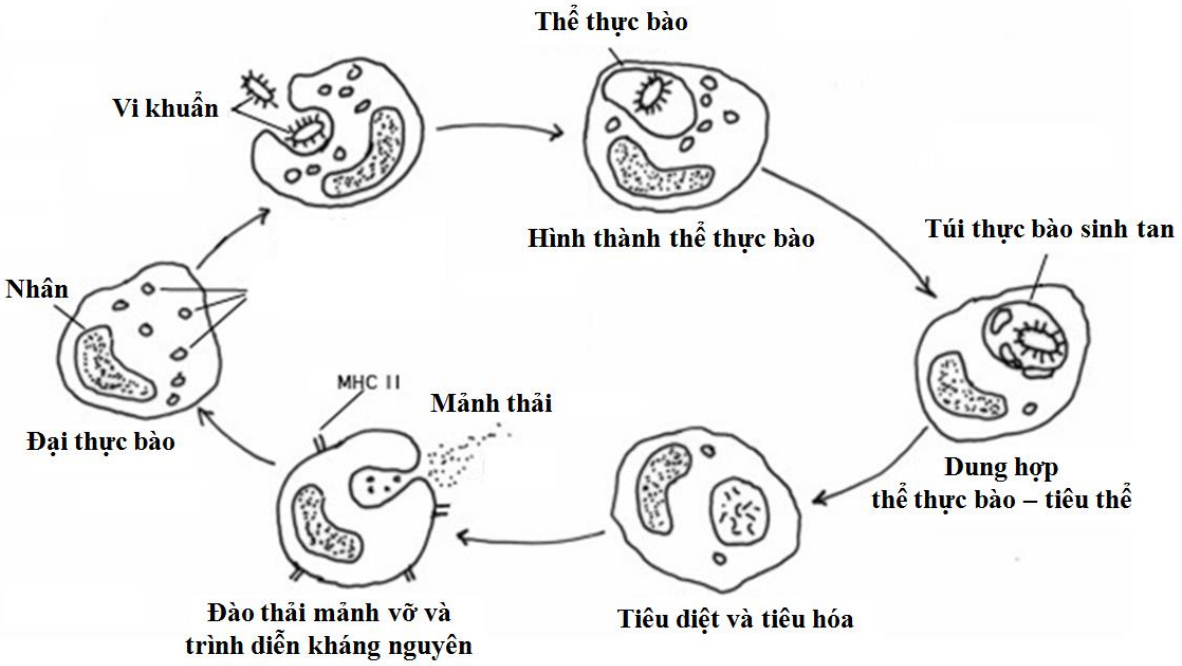
(iii). Quy trình thực bào: sự thực bào và phá huỷ vi khuẩn được nhúng chìm thì liên quan đến trình tự các bước sau: (*a*) đưa tế bào thực bào đến vị trí nhiễm, (*b*) bám dính của thực bào lên mục tiêu, (*c*) nuốt vào hoặc nhúng chìm mục tiêu, (*d*) hình thành thể thực bào sinh tan (phagolysosome), (*e*) tiêu diệt nội bào và (*f*) tiêu hoá nội bào. Các bước liên quan đến quá trình thực bào diễn ra ở đại thực bào được minh họa ở Hình 16.5.

(*a*). Phân phối các tế bào miễn dịch đến vị trí nhiễm: việc phân phối tế bào thực bào, bạch cầu đơn nhân hay bạch cầu trung tính đến vị trí nhiễm vi sinh vật liên quan đến hai quá trình đó là: (*i*) xuyên mạch và (*ii*) hóa ứng động.

(*i*). **Quá trình xuyên mạch (diapedisis):** là sự di chuyển của tế bào dọc các thành mạch, được bắt đầu nhờ các chất trung gian như kinin, histamine, prostaglandin, ... Các chất này hình thành do sự hoạt hóa của chứng viêm.

(*ii*). **Hóa ứng động (chemotaxis):** thực bào di động nhờ hoạt động kiểu amip. Hóa

ứng động là sự di chuyển của tế bào để phản ứng với sự kích thích của hóa chất. Nồng độ cuối của thực bào tại vị trí tổn thương là do phản ứng hoá ứng động từ các thực bào tương tự như hoá ứng động của vi khuẩn. Nhiều yếu tố hoá ứng động (còn gọi là yếu tố hấp dẫn) đã được xác định ở cả bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân. Các yếu tố này bao gồm sản phẩm của vi khuẩn, mảnh vụn tế bào và mô, thành phần của dịch rỉ viêm như peptide có nguồn gốc từ bổ thể.



Hình 16.5. Minh họa quá trình thực bào do đại thực bào tiến hành (K.Todar). Vi khuẩn có thể hoặc không bị opsonin hóa, được nhúng chìm nhờ quá trình nhập bào (endocytosis). Vi khuẩn này bị nuốt vào trong một túi màng gọi là thể thực bào (phagosome). Các hạt tiêu hóa lysosome hợp nhất với thể thực bào, phóng thích thành phần của chúng và hình thành một cấu trúc gọi là thể thực bào sinh tan (phagolysosome). Việc tiêu diệt và tiêu hóa tế bào vi khuẩn diễn ra trong thể thực bào sinh tan. Sau đó đại thực bào này tiết ra những mảnh vụn đang chế biến các thành phần kháng nguyên của vi khuẩn, nó sẽ trở lại bề mặt của chính nó trong sự kết hợp với MHC II cho các tế bào TH trình diễn kháng nguyên.

(*b*). Bám dính của thực bào: quá trình thực bào bắt đầu khi có sự bám dính của vật chất dạng hạt lên bề mặt màng plasma của tế bào thực bào. Bước bám dính này

thường liên quan đến một số kiểu thụ thể bề mặt hiện diện trên màng thực bào. Ba thụ thể chính được công nhận trên phần Fc của IgG đó là: (*i*) IgG đơn phân (monomeric IgG), (*ii*) IgG đa phân liên kết chéo với kháng nguyên (antigen-crosslinked IgG) và (*iii*) thụ thể liên kết chéo với yếu tố bổ thể C3b. Các thụ thể khác của thực bào liên kết với fibronectin và oligosaccharide có đầu cuối là mannose. Ở một số tình huống xâm nhiễm, vi khuẩn hoặc virus có thể được phủ hoặc có sự biểu hiện khác về bề mặt của chúng đối với một hoặc những chất ví dụ như IgG, C3b, fibronectin hay mannose. Vi sinh vật như vậy được cho là bị opsonin và các chất như IgG hoặc bổ thể C3b bao xung quanh bề mặt vi sinh vật được gọi là chất opsonin. (Opsonin xuất phát từ tiếng Ai Cập có nghĩa là "nước sốt - sauce" hay "gia vị phối chế - seasoning"). Quá trình opsonin hóa sẽ làm cho vi sinh vật trở nên hấp dẫn hơn nghĩa là ngon hơn và dễ nuốt hơn trước mắt thực bào. Chất opsonin cung cấp các phối tử bên ngoài cho các thụ thể đặc trưng trên bề màng thực bào, để tăng dần tốc độ bám dính và nuốt đối tượng gây bệnh vào. Thực bào có thể làm sạch các vi khuẩn bị opsonin có trong máu; nhiều vi vi khuẩn chưa bị opsonin trong máu có thể không được làm sạch.

Sự bám dính của thực bào đối với vi khuẩn chưa được opsonin hoá sẽ ít chắn chắn hơn. Sự bám dính này có thể được xem là không đặc hiệu, điều này có thể là do điện thế trên bề mặt thực bào hoặc bề mặt vi khuẩn hoặc và tính kỵ nước của bề mặt vi khuẩn.

Cuối cùng, khi không có bất kỳ tương tác đặc hiệu nào giữa thực bào và bề mặt vi sinh vật sẽ xuất hiện một hiện tượng gọi là sự thực bào bề mặt (surface phagocytosis): thực bào có thể dễ dàng bẩy một vi sinh vật kháng lại bề mặt và bắt đầu nuốt vào. Sự thực bào bề mặt có thể là cơ chế phòng vệ tiền kháng thể quan trọng nhằm xác định khả năng xâm nhiễm sẽ trở thành bệnh và bệnh sẽ trở nên nghiêm trọng như thế nào.

(*c*). Nuốt vào: sau khi thực bào đính vào mục tiêu của nó, có lẻ sẽ tạo ra một số kiểu tín hiệu, dẫn đến những thay đổi về vật lý hay hoá học trong tế bào khởi động cho quá trình nuốt vào. Nuốt vào là một quá trình nhúng chìm liên quan đến việc tạo nếp gấp hay lỏm vào của màng tế bào để bao lại nhằm nhốt đối tượng cần thực bào rồi sau đó phóng thích đối tượng này vào trong nguyên sinh chất của tế bào có túi màng. Kết quả cuối cùng của sự nuốt vào là quá trình đi vào của vi khuẩn được nhốt trong túi có màng,

túi này có nguồn gốc từ màng plasma của tế bào. Cấu trúc này được gọi là thể thực bào hay túi thực bào (phagosome).

Thụ thể tương tự Toll: đại thực bào, tế bào tua và tế bào biểu mô có một bộ thụ thể chuyển màng có các yếu tố khác biệt ở mức phân tử liên quan đến việc nhận biết cả vi khuẩn gây bệnh và không gây bệnh. Đầu tiên kể đến trong số này chính là thụ thể tương tự Toll (Toll like receptors -TLRs).

Ở đại thực bào và tế bào thể tua, khi một đối tượng gây bệnh tiếp cận trước một thụ thể TLR thì nó sẽ bị nhúng chìm vào trong màng của thể thực bào (phagosome membrane). Phụ thuộc vào TLR mà đối tượng gây bệnh liên kết nó sẽ quyết định phản ứng gì sẽ xảy ra. Trong trường hợp này, TLR sẽ xác định đặc điểm tự nhiên của đối tượng gây bệnh và đưa ra phản ứng chính xác để giải quyết với đối tượng gây bệnh đó, thường là sự biểu hiện của nhiều kiểu cytokine. Ở người có 12 thụ thể TLR khác nhau, mỗi thụ thể chuyên trách cho một loại phản ứng tương đối khác biệt với đối tượng gây bệnh là vi khuẩn, virus hay sinh vật đơn bào (protozoa).

Ví dụ: TLR-2 liên kết với peptidoglycan của vi khuẩn Gram dương như streptococcus và staphylococcus; TLR-3 liên kết với mạch đôi RNA; TLR-4 được hoạt hoá nhờ lipopolysaccharide nằm ở màng ngoài của vi khuẩn Gram âm như *Salmonella* và *E. coli*; TLR-5 liên kết với flagellin của vi khuẩn di động như *Listeria*; TLR-6 hình thành heterodimer với TLR-2 và phản ứng với peptidoglycan và một số lipoprotein của vi khuẩn. TLR-7 với bộ gen mạch đơn RNA của virus như virus gây bệnh cúm, quai bị và bệnh sởi.

Trong tất cả các trường hợp này, sự liên kết của đối tượng gây bệnh lên TLR sẽ khởi đầu cho con đường truyền tín hiệu dẫn đến hoạt hoá yếu tố phiên mã làm các gen cytokine mở ra như: gen mã hoá cho yếu tố gây hoại tử khối u alpha (tumor necrosis factor-alpha - TNF-α), Interleukin-1 (IL-1) và gen mã hoá cho các yếu tố hấp dẫn hoá ứng động nhằm lôi cuốn tế bào máu trắng đến địa điểm bị xâm nhiễm. Các phân tử hiệu ứng (effector molecule) này làm xuất hiện chứng viêm tại vị trí đó. Thậm chí trước và sau các trường hợp này xuất hiện, sự liên kết của vi khuẩn Gram dương với TLR-2 và vi khuẩn Gram âm với TLR-4 sẽ làm gia tăng sự thực bào và sự dung hợp giữa thể thực bào với

tiêu thể.

(*d*). Hình thành thể thực bào sinh tan: túi thực bào (phagosome) di chuyển vào trong nguyên sinh chất và va chạm với các hạt tiêu thể, phóng thích mạnh mẽ thành phần của chúng vào trong túi có màng bao gọi là thể thực bào. Thực tế màng của thể thực bào và lysosome bị dung hợp hình thành không bào tiêu hóa gọi là thể thực bào sinh tan. Các lysosome khác sẽ dung hợp với thể thực bào sinh tan. Quá trình tiêu diệt và tiêu hóa vi sinh vật đã được nhúng chìm sẽ diễn ra trong phạm vi thể thực bào sinh tan. Một số thành phần diệt khuẩn của lysosome thuộc bạch cầu trung tính và các đại thực bào gồm lysozyme, cationic protein, nhiều enzyme protease, hydrolyase và peroxidase. Quá trình tiêu diệt được giam hãm trong thể thực bào sinh tan, như vậy không có các chất độc và hoạt động gây chết của thực bào quay ra chống lại chính chúng.

(*e*). Tiêu diệt bên trong tế bào: sau khi hình thành thể thực bào sinh tan hiệu ứng đầu tiên phát hiện được đối với sinh lý vi khuẩn xuất hiện trong vài phút sau khi nhúng chìm đó là vi khuẩn sẽ mất khả năng sống. Cơ chế chính xác thì chưa hiểu được. Sự ức chế của sự tổng hợp của đại phân tử xuất hiện sau đó. Khoảng từ 10 đến 30 phút sau khi nuốt vào, vi khuẩn gây bệnh và không gây bệnh sẽ bị tiêu diệt theo sau là sự ly giải và tiêu hoá vi khuẩn do các enzyme của tiêu thể. Hoạt tính diệt khuẩn của thực bào là phức tạp và phong phú. Các sản phẩm biến dưỡng cũng như các thành phần tiêu thể chịu trách nhiệm. Các hoạt động này thì khác với một số quy mô trong bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn và đại thực bào nội. Hoạt động vi sinh vật của bạch cầu thường được chia thành trường hợp phụ thuộc oxygen và không phụ thuộc oxygen.

(*i*). Hoạt động không phụ thuộc oxygen: các hạt tiêu thể chứa nhiều protein có tính base cực cao, ức chế mạnh mẻ vi khuẩn, nấm men và thậm chí một số virus. Một số ít phân tử của cationic protein xuất hiện cũng có thể làm bất hoạt tế bào vi khuẩn bằng cách làm tổn thương sự bảo vệ có tính thấm của chúng và kiểu tác động chính xác của vấn đề này vẫn chưa được hiệu rõ. Các hạt tiêu thể của bạch cầu trung tính chứa lactoferrin, một protein chelate sắt (iron-chelating protein) có hoạt tính cực kỳ mạnh, chúng kìm sắt cần thiết cho sự tăng trưởng của vi khuẩn. pH của thực bào sinh tan có thể hạ thấp xuống còn 4.0 do lactic acid tích luỹ, môi trường acid này ngăn chặn sự tăng trưởng của hầu hết vi

khuẩn gây bệnh. Rõ ràng môi trường acid làm tối thích hoạt động của nhiều enzyme phân giải thuộc lysozyme gồm lysozyme, glycosylase, phospholipase và nuclease.

(*ii*). Hoạt tính phụ thuộc oxygen: quá trình phối tử hoá của thụ thể Fc (trên bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn hay đại thực bào) và các thụ thể mannose trên đại thực bào làm tăng nhập lượng O_2 của chúng, được gọi là ứng kích oxi hóa (respiratory burst). Các thụ thể này hoạt hoá NADPH oxidase liên kết màng làm khử O_2 thành O_2^- (superoxide). Superoxide có thể khử $OH^\cdot$ (gốc hydroxyl) hay phân tách thành H_2O_2 (hydrogen peroxide) nhờ enzyme superoxide dismutase. O_2^-, OH và H_2O_2 được hoạt hoá thành dạng oxygen (O_2 spiecies) là những yếu tố có khả năng oxi hoá trong hệ thống sinh học, tác động bất lợi một số cấu trúc tế bào gồm màng và nucleic acid. Hơn nữa ít nhất trong trường hợp bạch cầu trung tính, các trung gian oxygen phản ứng này có thể hoạt động có sự phối hợp với enzyme gọi là myeloperoxidase có chức năng như là hệ myeloperoxidase hay MPO.

Myeloperoxidase làm một enzyme tiêu thể của bạch cầu trung tính được phóng thích vào bên trong không bào thực bào trong quá trình dung hợp để hình thành thể thực bào sinh tan. Myeloperoxidase sử dụng H_2O_2 được tạo ra trong quá trình ứng kích oxi hóa để xúc tác quá trình halogen hoá (halogenation) chủ yếu là chlorine hoá (chlorination) của vi sinh vật bị thực bào. Phản ứng halogen hoá như vậy chính là cơ chế có khả năng tiêu diệt tế bào.

Khi NADPH oxidase và hệ myeloperoxidase đang hoạt động phối hợp với nhau, thì nhiều phản ứng làm xuất hiện phản ứng oxygen hoá gây chết (lethal oxygenation) và halogen hoá của vi sinh vật bị nhúng chìm xảy ra.

(*f*). Tiêu hoá bên trong nội bào: vi sinh vật chết nhanh chóng bị phân giải trong thể thực bào sinh tan (phagolysosome) để chuyển thành các chất có trọng lượng phân tử thấp. Nhiều enzyme thuỷ giải có liên quan đến quá trình tiêu hoá gồm lysozyme, protease, lipase, nuclease và glycosylase. Bạch cầu trung tính chết và được ly giải sau khi tiến hành thực bào, tiêu diệt và nuốt các tề bào vi khuẩn. Điều này làm xuất hiện mủ thối.

Đại thực bào tiết các mảnh vụn đã được tiêu hoá và cho phép chèn các thành phần kháng nguyên của vi sinh vật vào màng plasma để phô ra trước tế bào bạch huyết (lympho bào) trong phản ứng miễn dịch.

16.4.3. Phòng vệ của vi khuẩn chống lại sự thực bào

Vi khuẩn gây bệnh có nhiều cách phòng vệ để chống lại thực bào. Trong thực tế, hầu hết các đối tượng gây bệnh thành công vì có một số cơ chế đấu tranh với các phản ứng thực bào của động vật chủ. Nhìn chung các đối tượng gây bệnh kháng được thực bào là do: (a). Xâm chiếm bằng cách tăng trưởng ở những vùng cơ thể mà thực bào không tiếp cận được. (b). Tránh được sự nhúng chìm của thực bào sau khi tiếp xúc với chúng. (c). Có thể tiêu diệt thực bào trước hoặc sau khi bị nhúng chìm. (d). Có thể sống sót bên trong thực bào và tồn tại như là những ký sinh nội bào.

16.5. Miễn dịch đáp ứng hay miễn dịch mắc phải

16.5.1. Khái niệm

Miễn dịch đáp ứng hay còn gọi là miễn dịch mắc phải là do khả năng của phản ứng miễn dịch được mắc phải chỉ qua con đường kinh nghiệm (đã trãi qua).

Sự khác nhau giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch mắc phải được tóm tắt tại Bảng 16.4.

Bảng 16.4. Sự khác nhau giữa miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch mắc phải.

Đặc điểm	Miễn dịch bẩm sinh	Miễn dịch mắc phải
Định nghĩa	Khả năng kháng lại sự xâm nhiễm mà một cá thể có được nhờ đặc điểm di truyền và cấu trúc của thể trạng	Khả năng kháng của một cá thể mắc phải trong đời
Kiểu miễn dịch	Không đặc trưng và đặc trưng	Chủ động và thụ động
Thời gian để triển khai	Nhiều giờ	Nhiều ngày
Tính đặc hiệu	Đối với các cấu trúc được các nhóm vi sinh vật có liên quan cùng chia sẽ	Đối với các kháng nguyên của vi sinh vật và đối với kháng nguyên không phải của vi sinh vật
Khả năng nhớ	Không có, phản ứng cho lần phơi nhiễm lặp lại giống như phản ứng	Có khả năng nhớ, phản ứng lần thứ hai nhanh hơn so với phản

	ban đầu	ứng ban đầu
Thành phần		
Yếu tố bảo vệ vật lý và hóa học	Da, biểu mô nhầy và hóa chất kháng vi sinh vật	Tế bào lympho ở biểu mô và kháng thể tiết tại bề mặt biểu mô
Các chất kháng khuẩn trong máu và mô	Bổ thể; leukin từ leukocyte, plakin từ tiểu cầu (platelet), lactic acid được phát hiện trong mô cơ, lactoperoxidase trong sữa và interferon (chất kháng virus)	Kháng thể
Tế bào	Thực bào (đại thực bào và bạch cầu trung tính) và tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK)	Lympho bào

16.5.2. Đặc điểm của miễn dịch đáp ứng

Miễn dịch đáp ứng có những đặc điểm sau: (a). Là khả năng kháng có được (mắc phải) của cá thể trong suốt cuộc đời. (b). Miễn dịch này xảy ra sau khi phơi nhiễm với kháng nguyên và được thực hiện qua trung gian kháng thể cũng như lympho bào T (tế T hỗ trợ và tế bào T có hoạt tính tiêu diệt tế bào). (c). Có miễn dịch nhớ và có khả năng phân biệt rõ giữa kháng nguyên tự thân và kháng nguyên không phải tự thân. (d). Một khi kháng nguyên đã được tế bào của hệ thống miễn dịch mắc phải nhận biết thì phản ứng đối với kháng nguyên đó có tính chuyên biệt và có thể được nhắc lại. Trong hầu hết các trường hợp, phản ứng miễn dịch mắc phải cải thiện khi phơi nhiễm lặp lại. (e). Khi cơ thể có thử thách lần thứ hai, thì phản ứng miễn dịch xảy ra nhanh hơn, mạnh hơn và thường hiệu quả hơn so với lần thứ nhất trong việc trung hòa và làm sạch đối tượng gây bệnh.

16.5.3. Các kiểu miễn dịch mắc phải

Miễn dịch mắc phải chống lại vi sinh vật có thể được cảm ứng nhờ phản ứng của cơ thể chủ đối với vi sinh vật hay do chuyển kháng thể hoặc lympho bào (lymphocyte) chuyên biệt cho vi sinh vật. Có hai kiểu miễn dịch: (1). Miễn dịch chủ động và (2). Miễn dịch thụ động.

(1). Miễn dịch chủ động: miễn dịch này được cảm ứng bằng cách phơi nhiễm với kháng nguyên lạ được gọi là miễn dịch chủ động. Miễn dịch chủ động là khả năng đề kháng của một cá thể được triển khai sau khi cá thể này tiếp xúc với kháng nguyên lạ ví dụ như vi sinh vật chẳng hạn. Sự tiếp xúc này có thể có hình thức sau:

(a). Do nhiễm trùng lâm sàng hoặc cận lâm sàng

(b). Tiêm chủng các yếu tố xâm nhiễm dạng còn sống đã được làm yếu hay đã bị tiêu diệt hoặc kháng nguyên của chúng, hoặc

(c). Phơi nhiễm với các sản phẩm vi sinh vật như các độc tố và biến độc tố. Trong tất cả các trường hợp này, thì hệ miễn dịch của cơ thể chủ được kích thích để sinh ra phản ứng miễn dịch gồm kháng thể và tế bào hỗ trợ T (TH) được hoạt hóa cũng như lympho bào/ tế bào T tiêu diệt tế bào (CTL).

Sau giai đoạn âm ỉ, miễn dịch chủ động phát triển, tăng tốc để chống lại vi sinh vật xâm nhiễm. Vì vậy miễn dịch chủ động diễn ra chậm trong giai đoạn đầu. Tuy nhiên một khi phát triển, thì nó sẽ bền lâu và đây là điểm thuận lợi nổi bậc của miễn dịch chủ động. Miễn dịch chủ động có hai kiểu chính là: (*a*) miễn dịch chủ động tự nhiên và (*b*) miễn dịch chủ động nhân tạo.

(*a*). Miễn dịch chủ động tự nhiên: được mắc phải do xâm nhiễm lâm sàng hay xâm nhiễm cận lâm sàng tự nhiên. Miễn dịch tự nhiên này thì bền vững lâu dài. Ví dụ các cá thể trãi qua bệnh đậu mùa trở nên miễn dịch khi có sự tấn công lần thứ hai của bệnh này.

(*b*). Miễn dịch chủ động nhân tạo: miễn dịch này được cảm ứng ở những cá thể nhờ sử dụng vaccine. Có nhiều loại vaccine sẵn có để chống lại nhiều vi sinh vật gây bệnh. Các vaccine này có thể chứa vi sinh vật còn sống, đã bị làm làm chết hoặc vaccine có các sản phẩm vi khuẩn. Chi tiết các dạng vaccine này được tóm tắt tại Bảng 16.5.

(c). Yếu tố trung gian của miễn dịch chủ động: miễn dịch chủ động được thực hiện qua trung gian của miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào. Hai kiểu miễn dịch này được thực hiện qua trung gian nhờ các cấu tử khác nhau của hệ miễn dịch và có chức năng trong nhiều cách khác nhau để tiêu diệt các đối tượng gây bệnh khác nhau.

(d). Miễn dịch dịch thể: được thực hiện qua trung gian nhờ các phân tử có trong máu và các chất tiết niêm mạc được gọi là kháng thể. Các kháng thể này được tế bào B tiết ra, tế bào B là tập hợp con của lympho bào. Các kháng thể này nhận biết kháng nguyên vi sinh vật, kết hợp một cách chuyên biệt với kháng nguyên, trung hòa tính xâm nhiễm của vi sinh vật và vi sinh vật mục tiêu để xóa bỏ bằng nhiều cơ chế tác động. Miễn dịch dịch thể là một cơ chế phòng vệ quan trọng chống lại các vi sinh vật ngoại bào.

Bảng 16.5. Sự khác nhau giữa miễn dịch CMI và miễn dịch dịch thể.

Miễn dịch qua trung gian tế bào	**Miễn dịch dịch thể**
Phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào	Phản ứng miễn dịch qua trung gian kháng thể
Bảo vệ chống lại nấm, virus và vi khuẩn gây bệnh nội bào kỵ khí tùy nghi	Bảo vệ chống lại đối tượng gây bệnh ngoại bào và virus nhiễm vào đường hô hấp hay đường ruột và ngăn chặn sự tái phát của bệnh do virus
Trung gian qua phản ứng siêu mẫn cảm bị làm trễ (type IV)	Trung gian qua phản ứng siêu mẫn cảm tức thì (type I, II và III)
Chỉ xảy ra ở những kháng nguyên phụ thuộc tế bào T dẫn đến miễn dịch qua trung gian tế bào	Các tế bào B nối trực tiếp với kháng nguyên hòa tan dẫn đến sản sinh ra kháng thể
Cả tế bào T $CD4^+$và $CD8^+$ có liên quan	Chỉ các tế bào TH liên quan
Cung cấp sự giám sát miễn dịch và miễn dịch chống lại ung thư	Không có vai trò đáng kể trong giám sát miễn dịch
Tham gia trong việc từ chối phản ứng ghép cùng loại (homograft) và phản ứng của cơ thể chủ đối mảnh ghép	Có thể có liên quan đến sự từ chối sớm mảnh ghép do các kháng thể đã được hình thành trước

(e). Miễn dịch qua trung gian tế bào: được thực hiện qua trung gian bằng cách hoạt hóa cả tế bào TH và CTLs. Các cytokine được tế bào TH tiết ra sẽ hoạt hóa nhiều tế bào thực bào, làm cho chúng có năng lực thực bào và tiêu diệt các vi sinh vật. Kiểu phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào này thì đặc biệt quan trọng để cơ thể chủ chống lại

các đối tượng gây bệnh là vi khuẩn và động vật nguyên sinh. CTLs đóng vai trò quan trọng trong tiêu diệt tế bào bị nhiễm và tế bào khối u. Chúng tấn công bằng cách tiêu diệt các tế bào tự biến đổi (altered self-cell). Sự khác biệt giữa miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào được tóm tắt ở Bảng 16.5.

(f). Nhận biết kháng nguyên: kháng nguyên, nhìn chung là những chất thường rất lớn và phức tạp thì không được các lympho bào nhận biết trạng thái toàn vẹn của chúng. Thay vào đó cả lympho bào B và T chỉ nhận biết các vị trí riêng biệt trên kháng nguyên được gọi là quyết định kháng nguyên hay epitope. Epitope là vùng hoạt động miễn dịch trên phức hợp kháng nguyên, trong thực tế vùng này liên kết với thụ thể tế bào B hoặc thụ thể tế bào T.

Tế bào B và tế bào T khác nhau về cơ chế nhận biết kháng nguyên. Trong khi tế bào B nhận biết kháng nguyên bằng cách tương tác với epitope trên kháng nguyên, còn tế bào T thì nhận biết kháng nguyên chỉ khi nào epitope được trình diện nhờ một trong những tế bào trình diễn kháng nguyên (APC) chuyên biệt. Một khi kháng nguyên được nhận biết, thì sau đó các tế bào này tiếp tục làm đa dạng hóa bằng một số cơ chế phức tạp. Sự đa dạng hóa này giúp làm cho đặc hiệu, đây là một trong những đặc điểm cốt lỏi của hệ miễn dịch.

(g). Phức hợp chính tương thích với mô chính (MHC): là một phức hợp lớn có tính di truyền với nhiều loci. MHC loci mã hoá cho hai nhóm chính của glycoprotein liên kết với màng đó là: (*a*) nhóm I và (*b*) nhóm II các phân tử MHC. Các phân tử nhóm II trình diễn kháng nguyên cho các tế bào TH, ngược lại các phân tử nhóm I trình diễn kháng nguyên cho CTLs. Để tế bào T nhận biết được kháng nguyên protein ngoại lai, thì nó phải được bẻ gãy thành những peptide kháng nguyên nhỏ để hình thành các phức là các phân tử nhóm MHC I hoặc MHC nhóm II. Sự biến đổi các protein thành các đoạn peptide liên quan đến MHC được gọi là chế biến và trình diễn kháng nguyên.

(2). Miễn dịch thụ động: miễn dịch thụ động là miễn dịch nhờ sự vận chuyển của huyết thanh hay lympho bào từ một cá thể có miễn dịch đặc hiệu. Đây là một phương cách để đưa ra nhanh sự đề kháng mà không phải đợi phát triển phản ứng miễn dịch chủ động. Miễn dịch thụ động có thể là tự nhiên hoặc là nhân tạo.

Bảng 16.6. Sự khác nhau giữa miễn dịch thụ động và miễn dịch chủ động.

Miễn dịch thụ động	Miễn dịch chủ động
Không tham gia chủ động ở cơ thể chủ; chỉ tiếp nhận một cách thụ động.	Tạo hệ miễn dịch chủ động
Kháng thể được chuyển trực tiếp	Kháng thể cảm ứng nhờ sự xâm nhiễm hoặc bằng yếu tố sinh miễn dịch (immunogen)
Miễn dịch thụ động là do kháng thể được làm sẵn	Thường liên quan đến cả miễn dịch qua trung gian tế bào và miễn dịch dịch thể
Kiểu: tự nhiên - kháng thể mẹ được chuyển qua nhau thai; nhân tạo - tiêm immunoglobulin	Kiểu: tự nhiên - do xâm nhiễm biểu hiện lâm sàng hoặc xâm nhiễm không biểu hiện triệu chứng; nhân tạo - cảm ứng bằng vaccine
Miễn dịch tức thì; không có giai đoạn lag	Miễn dịch chỉ hiệu quả sau giai đoạn lag
Nhất thời; ít hiệu quả	Bền vững; bảo vệ lâu dài
Không có nhớ miễn dịch	Có nhớ miễn dịch
Liều kế tiếp ít hiệu quả do đã xóa bỏ miễn dịch	Liều nhắc lại hiệu quả
Không có phase âm	Phase âm có thể xuất hiện
Áp dụng ngay cả khi bị khiếm khuyết miễn dịch	Không áp dụng trong trường hợp bị khiếm khuyết miễn dịch

(a). Miễn dịch thụ động tự nhiên: miễn dịch này được quan sát khi IgG được truyền từ mẹ sang thai nhi trong quá trình mang bầu. Đây là hình thức cơ bản để phòng ngừa uốn ván ở trẻ sơ sinh nhờ miễn dịch chủ động từ mẹ mang thai. Điều này đạt được là nhờ mẹ mang thai sử dụng biến độc tố uốn ván ở thai kỳ cuối (ba tháng cuối). Biến độc tố này cảm ứng sản sinh ra mức kháng thể cao ở mẹ nhằm chống lại độc tố uốn ván, tiếp đến kháng thể này được truyền cho thai nhi qua nhau thai. Tiếp đến kháng thể này bảo vệ trẻ sơ sinh nhằm chống lại nguy cơ bệnh uốn ván. Miễn dịch thụ động tự nhiên cũng được quan sát ở trường hợp IgA được truyền từ mẹ sang trẻ sơ sinh qua đường sữa mẹ.

(b). Miễn dịch thụ động nhân tạo: được cảm ứng trong cá thể bằng cách cho sử dụng kháng thể đã hình thành từ trước. Nhìn chung miễn dịch thụ động ở dạng huyết

thanh kháng, được gia tăng nhằm chống lại yếu tố đang xâm nhiễm. Sử dụng các kháng huyết thanh này để sản sinh một lượng lớn kháng thể có sẵn trong cơ thể chủ nhằm mục đích trung hòa độc tố.

Kháng thể được hình thành trước sẽ chống lại virus gây bệnh dại và siêu vi gan A và B, ... được đưa ra trong giai đoạn ủ bệnh nhằm ngăn chặn sự sao chép của virus và vì vậy làm thay đổi thời gian xâm nhiễm.

Sự sẵn có tức thì một lượng lớn kháng thể là điểm thuận lợi chính của miễn dịch thụ động. Tuy nhiên miễn dịch thụ động có hai điểm chính không thuận lợi đó là (*i*) thời gian tồn tại của các kháng thể ngắn và (*ii*) khả năng của phản ứng siêu mẫn cảm nếu như kháng thể được điều chế từ các loài động vật khác, được đưa vào cơ thể người sẽ quá mẫn cảm với các globulin từ động vật, ví dụ như bệnh do huyết thanh.

Sự khác nhau giữa miễn dịch chủ động và miễn dịch thụ động được tóm tắt tại Bảng 16.6. Miễn dịch kết hợp giữa thụ động - chủ động được tiến hành bằng cách sử dụng cả kháng thể được hình thành từ trước (huyết thanh kháng) và vaccine nhằm cung cấp sự bảo vệ tức thì và sự bảo vệ lâu dài để chống lại một bệnh cụ thể. Cách tiếp cận này được thực hiện để ngăn ngừa một số trường hợp xâm nhiễm chủ yếu như uốn ván, bệnh dại và siêu vi gan B.

16.5.4. Miễn dịch cục bộ

Miễn dịch tại một vị trí cụ thể, thường là tại vị trí xâm lấn và nhân lên của một đối tượng gây bệnh được gọi là miễn dịch cục bộ. Miễn dịch cục bộ được thực hiện nhờ kháng thể IgA tiết có trong nhiều chất tiết của cơ thể. Các kháng thể này được tạo ra một cách cục bộ bởi các tế bào plasma hiện diện trên bề mặt niêm mạc hoặc trong các tuyến tiết. Sự xâm nhiễm tự nhiên hoặc vaccine có sử dụng virus còn sống đã được làm yếu qua đường uống hoặc đường mũi sẽ cảm ứng miễn dịch cục bộ tại niêm mạc ruột và niêm mạc mũi tương ứng.

16.5.5. Miễn dịch cộng đồng

Miễn dịch cộng đồng là đề cập đến mức miễn dịch tổng thể trong cộng đồng. Việc xóa bỏ một bệnh xâm nhiễm nào đó phụ thuộc vào sự phát triển về mức độ cao của miễn dịch cộng đồng chống lại một đối tượng gây bệnh cụ thể.

Dịch bộc phát của một bệnh có thể xảy ra khi miễn dịch cộng đồng chống lại bệnh đó rất thấp cho thấy một lượng lớn cá thể nhạy cảm có trong cộng đồng này.