

TRỊ LIỆU MIỄN DỊCH TRONG ĐIỀU TRỊ DỊ ỨNG

TS.BS Trịnh Hoàng Kim Tú¹, TS Lê Đức Dũng²

¹Bệnh viện Đại học Ajou, Hàn Quốc

²Bệnh viện Đại học Wuerzburg, CHLB Đức

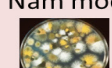
Gần 1/3 dân số trên thế giới mắc một hoặc nhiều bệnh dị ứng và tỷ lệ mắc các bệnh này ngày càng gia tăng. Các phương pháp trị liệu miễn dịch, đặc biệt là trị liệu miễn dịch dị nguyên đặc hiệu (allergen specific immunotherapy - AIT) đang được đẩy mạnh nghiên cứu, ứng dụng trong điều trị dị ứng, cho thấy nhiều hứa hẹn khả quan.

Các bệnh dị ứng rất phổ biến ở các nước phát triển và đang có xu thế tăng lên hàng năm. Ở các nền kinh tế đang phát triển, mặc dù tỷ lệ người mắc bệnh dị ứng thấp hơn nhưng cũng có xu hướng gia tăng. Ở Việt Nam, tuy chưa có thống kê cụ thể nhưng số người mắc bệnh này được phát hiện ngày càng nhiều. Lâu nay, hầu hết các thuốc chữa trị các bệnh dị ứng mới chỉ tập trung vào điều trị triệu chứng, chỉ có tác dụng chữa trị trong một thời gian nhất định. Các biện pháp chữa trị can thiệp dựa vào cơ chế hình thành và phát triển của bệnh hiện đang được tập trung nghiên cứu và ứng dụng. Trong đó, trị liệu miễn dịch là một phương pháp được nghiên cứu sâu rộng và hứa hẹn nhiều tiềm năng trong tương lai gần.

Dị ứng và các phương pháp điều trị thông thường

Dị ứng là sự phản ứng quá mức của cơ thể chúng ta trước những dị nguyên vô hại như: phấn hoa, lông chó mèo, mạt bụi nhà... Các loại bệnh dị ứng thường gặp là hen suyễn, viêm mũi, viêm da, dị ứng thực phẩm, sốc phản vệ... Các nguyên nhân chính gây ra dị ứng được đề cập ở hình 1.

Theo cơ chế phản ứng miễn dịch và sự tham gia khác nhau giữa các

Các nguyên nhân chính gây dị ứng			
Tiếp xúc qua da	Qua hệ tiêu hóa	Qua tiêm chích	Qua hô hấp
Cây có độc 	Sữa 	Thuốc 	Phấn hoa 
Cao su 	Thủy hải sản 	Ong, muỗi chích 	Mạt bụi nhà 
Lông động vật 	Hoa quả 		Lông động vật 
Đồ kim hoàn 	Thuốc uống 		Nấm mốc 

Hình 1. Bốn nhóm nguyên nhân chính gây dị ứng.

thành phần của hệ miễn dịch, người ta phân ra 4 loại phản ứng dị ứng khác nhau. Tuy nhiên, các bệnh dị ứng phổ biến thường gặp và trị liệu miễn dịch nhắm vào là loại 1 (phản ứng quá mẫn tức thì) và loại 4 (phản ứng quá mẫn muộn). Cơ chế miễn dịch của dị ứng về cơ bản được chia thành 2 giai đoạn: 1- *Mẫn cảm*; 2- *Phản ứng dị ứng*. Khi chúng ta tiếp xúc lần thứ 2 với dị nguyên sẽ gây ra phản ứng cấp tính dẫn đến các triệu chứng dị ứng như giãn mạch, co thắt phế quản, tiêu chảy, buồn nôn. Phản ứng dị ứng muộn thường xảy ra trong 4-6 tiếng sau khi tiếp xúc dị nguyên và thường gây ra các

triệu chứng như khó thở, ho, đờm, phù nề. Nếu bệnh nhân tiếp xúc với các dị nguyên trong thời gian dài có thể gây ra phản ứng mạn tính với các triệu chứng như: xơ hóa đường hô hấp, tăng sản tế bào đờm. Trên thực tế, bệnh nhân có thể biểu hiện các bệnh cảnh khác nhau khi tiếp xúc với dị nguyên, như: mắt (viêm kết mạc dị ứng), đường hô hấp trên (viêm mũi dị ứng), đường hô hấp dưới (hen suyễn), da (viêm da cơ địa)... Đối với mỗi bệnh cảnh dị ứng, bệnh nhân có thể được chỉ định dùng thuốc kháng histamine hoặc corticosteroids dạng hít hoặc dạng bôi [1].

AIT và tiềm năng

Trong phần lớn các trường hợp, triệu chứng dị ứng sẽ được kiểm soát, tuy nhiên, có một nhóm bệnh nhân vẫn sẽ tiềm ẩn nguy cơ tái phát khi tiếp xúc lại với dị nguyên, do vẫn tồn tại những tế bào T ghi nhớ trong cơ thể. AIT có thể được áp dụng để thay đổi cách hệ miễn dịch đáp ứng với dị nguyên.

Các nhà khoa học cũng phát hiện ra rằng, hệ miễn dịch của con người có thể được huấn luyện để nhận biết các dị nguyên có hại và vô hại, từ đó ghi nhớ và những lần tiếp xúc sau không gây ra phản ứng miễn dịch. Đó cũng chính là cơ chế cơ bản của trị liệu miễn dịch và dẫn tới áp dụng phương pháp AIT.

Gần đây, AIT đã được nghiên cứu và ứng dụng rộng rãi trên toàn thế giới với những kết quả đáng ghi nhận. Nguyên tắc của AIT là đưa vào cơ thể người bệnh một lượng dị nguyên với liều lượng tăng dần từ thấp đến cao, đến khi đạt một nồng độ nhất định hiệu quả trong việc tạo ra hiện tượng dung nạp miễn dịch của cơ thể đối với loại dị nguyên đó. Nhờ vào đặc tính huấn luyện hệ miễn dịch của cơ thể quen dần với sự tồn tại của dị nguyên, AIT vừa giúp làm giảm triệu chứng, vừa giúp ngăn ngừa tái phát về sau, kể cả khi tiếp xúc với dị nguyên. Cơ chế tạo ra tình trạng dung nạp miễn dịch của AIT khá phức tạp và vẫn còn đang được nghiên cứu [1]. Các nghiên cứu cho thấy, ở những bệnh nhân đạt được dung nạp miễn dịch, hệ miễn dịch có xu hướng chuyển đổi từ đáp ứng tế bào T hỗ trợ loại 2 (Th2 - T helper cell type-2) sang đáp ứng miễn dịch tế bào T hỗ trợ loại 1 (Th1). Đáp ứng miễn dịch theo hướng Th2 sẽ gây ra tình trạng dị ứng, do đó, giảm đáp ứng Th2 sẽ giúp triệu chứng được cải thiện. Bên cạnh đó, tế bào T điều hòa được sinh ra và sản xuất các hóa chất trung gian kháng viêm, ví dụ

Bảng 1. Một số cập nhật về AIT trong điều trị bệnh dị ứng.

Tác giả, năm thực hiện, quốc gia	Loại dị nguyên	Hiệu quả ngắn hạn	Hiệu quả dài hạn	Các yếu tố khác
Hen suyễn				
SCIT				
Leynadier, 2000, Đức	Dị ứng latex	Giảm triệu chứng		
Maestrelli, 2004, Italia	Mạt bụi nhà	Giảm triệu chứng và liều thuốc cần dùng		Cải thiện chất lượng cuộc sống
Blumberga, 2006, Đan Mạch	Nấm mốc			An toàn, giảm liều corticosteroid
Robert, 2006, Anh	Phấn cỏ	Giảm triệu chứng và liều thuốc cần dùng		An toàn, cải thiện chức năng phổi, giảm liều corticosteroid
SLIT				
Wood, 2001, Hoa Kỳ và Anh	Gián	Cải thiện triệu chứng		
Drachenberg, 2001, Đức	Phấn cỏ	Giảm liều thuốc cần dùng		
Virchow, 2016, Đức	Nấm mốc	Cải thiện triệu chứng		
So sánh SCIT với SLIT				
Yukselen, 2012, Thổ Nhĩ Kỳ	Mạt bụi nhà	Cải thiện triệu chứng, giảm liều thuốc cần dùng	NA	An toàn, cải thiện chức năng phổi
Viêm mũi dị ứng/Viêm kết mạc dị ứng				
SCIT				
Grammer, 1984, Hoa Kỳ	Phấn hoa	Giảm liều thuốc cần dùng	Giảm triệu chứng và liều thuốc cần dùng	An toàn
James, 2011, Anh	Phấn cỏ		Giảm triệu chứng	
Patel, 2012, Canada	Mạt bụi nhà	Cải thiện triệu chứng	Giảm triệu chứng	An toàn
SLIT				
Ott, 2009, Đức	Phấn cỏ	Giảm triệu chứng và liều thuốc cần dùng	Giảm triệu chứng và liều thuốc cần dùng	An toàn
Bergmann, 2013, Đức, Pháp, Hà Lan và Tây Ban Nha	Nấm mốc	Cải thiện triệu chứng	Cải thiện triệu chứng	An toàn

NA: chưa có số liệu.

interleukin-10 (IL-10), yếu tố tăng trưởng chuyển đổi b (transforming growth factor-b). IL-10 có tác dụng làm giảm kháng thể IgE (tăng dị ứng) và tăng kháng thể IgG4 (giảm dị ứng), nhờ đó làm giảm sản xuất các

hóa chất trung gian từ dưỡng bào, bạch cầu ái toan và tế bào T. Cùng với đó, AIT còn giúp hạn chế kết tập tế bào bạch cầu ái toan, dưỡng bào, bạch cầu ái kiềm ra ngoài da hoặc niêm mạc và làm giảm tiết hóa chất

trung gian gây viêm từ các tế bào này [2].

Hiện nay, AIT được dùng bằng đường tiêm, viên ngậm dưới lưỡi, tiêm hạch bạch huyết, miếng dán ngoài da. Điều trị miễn dịch dưới da (subcutaneous immunotherapy treatment - SCIT) và điều trị miễn dịch dưới lưỡi (sublingual immunotherapy treatment - SLIT) là hai phương pháp phổ biến nhất thường được sử dụng. Khi được chỉ định áp dụng SCIT, bệnh nhân sau khi được tiêm dị nguyên cần được theo dõi tại cơ sở y tế có khả năng xử lý khi có sốc phản vệ.

Cập nhật về AIT trong điều trị dị ứng

Một số nghiên cứu về AIT trong điều trị bệnh dị ứng được các tác giả tổng hợp ở bảng 1 (rút gọn từ tài liệu tham khảo [3]).

Có thể nói, áp dụng AIT trong điều trị hen suyễn và viêm mũi dị ứng/viêm kết mạc dị ứng đã được các nhà khoa học ở nhiều quốc gia nghiên cứu. Trong mọi trường hợp, chỉ định của AIT đều phải cân nhắc dựa trên triệu chứng dị ứng, kèm theo kết quả cận lâm sàng chứng minh có sự tồn tại của các IgE đặc hiệu (specific IgE - sIgE) đối với loại dị nguyên tương ứng gây ra bệnh cảnh lâm sàng cho bệnh nhân. AIT được chỉ định dùng cho bệnh nhân hen suyễn, viêm mũi dị ứng/viêm kết mạc dị ứng có kèm hoặc không kèm hen suyễn, trong các trường hợp như: bệnh nhân có triệu chứng không được kiểm soát tốt bằng các phương pháp thông thường (thuốc, hạn chế tiếp xúc dị nguyên); bệnh nhân cần duy trì liều thuốc cao và/hoặc phải kết hợp nhiều loại thuốc khác nhau để duy trì tình trạng ổn định; đa mẫn cảm với nhiều loại dị nguyên; viêm da cơ địa kèm dị ứng với dị nguyên không khí, bệnh nhân có phản ứng toàn thân với vết cắn của côn trùng kèm sIgE kháng lại

dị nguyên của côn trùng, ví dụ với các loại ong... Còn các trường hợp chống chỉ định như: bệnh nhân có hen suyễn nặng hoặc không kiểm soát; bệnh nhân có bệnh lý tim mạch nặng kèm theo (bệnh mạch vành không kiểm soát, nhồi máu cơ tim mới, loạn nhịp, tăng huyết áp không kiểm soát...); bệnh nhân sử dụng thuốc b-blockers (chống chỉ định tuyệt đối khi thực hiện AIT cho dị ứng với dị nguyên không khí và chống chỉ định tương đối với dị ứng côn trùng) do nguy cơ làm tăng sốc phản vệ kháng trị. Ngoài ra, thuốc ức chế men chuyển đổi angiotensin cũng cần được cân nhắc để tạm ngưng đối với các bệnh nhân thực hiện AIT cho dị ứng côn trùng, hoặc dị ứng với đa dị nguyên. Trong một số trường hợp đặc biệt, AIT cần được cân nhắc cẩn trọng đối với trẻ nhỏ dưới 6 tuổi; người lớn tuổi, phụ nữ có thai, và bệnh nhân có bệnh ác tính, suy giảm miễn dịch hoặc tự miễn.

Ưu điểm và hạn chế của AIT [3, 4]

Những dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy hiệu quả của AIT trong việc cải thiện chất lượng sống, chức năng phổi, giảm liều dùng corticosteroid, tần suất cơn kịch phát, số lần đo chức năng phổi. Tuy nhiên, hiệu quả cải thiện triệu chứng lâu dài (sau khi kết thúc phác đồ điều trị một năm) chỉ được chứng minh trong một số ít nghiên cứu như đã đề cập. Mặc dù tương đối an toàn, AIT vẫn có nguy cơ gây phản ứng phản vệ cho bệnh nhân, do đó nên cân nhắc đối với từng bệnh nhân, tùy theo độ nặng của triệu chứng, liều đang sử dụng để kiểm soát triệu chứng, tác dụng phụ do thuốc và theo mong muốn của bệnh nhân. AIT nên được thực hiện bởi các chuyên gia y tế (bác sĩ, điều dưỡng) đã được huấn luyện về dị ứng, tại các cơ sở y tế có trang thiết bị đầy đủ (đối với SCIT) và

bệnh nhân đã được cung cấp đầy đủ thông tin về các tác dụng phụ (đối với SLIT).

*

* *

Hiện nay, với tỷ lệ tăng dần của các bệnh lý hen suyễn, dị ứng tại Việt Nam, AIT sẽ là một phương pháp điều trị cần thiết và khả thi đối với bệnh nhân, nhằm duy trì chất lượng cuộc sống khỏe mạnh. Bên cạnh đó, chúng ta cần thực hiện khảo sát về tần suất dị nguyên, các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả, tác dụng phụ của AIT trên bệnh nhân ở Việt Nam. Bên cạnh đó, vì mỗi nước hay mỗi vùng có thời tiết, hệ sinh thái và thảm thực vật khác nhau nên nhiều dị nguyên và kháng nguyên mang tính chất vùng, miễn khác nhau. Do đó, nên theo hướng nghiên cứu và xác định đặc điểm tính chất, đặc thù các kháng nguyên thường gây dị ứng, từ đó có các nghiên cứu sâu để sản xuất các kháng nguyên tinh sạch đủ chất lượng để sử dụng trong xét nghiệm cũng như trong trị liệu miễn dịch cho các bệnh nhân dị ứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] W. Moote, H. Kim, Ellis.K. Anne (2018), "Allergen-specific immunotherapy", *Allergy Asthma Clin Immunol.*, (14), pp.53.
- [2] Linda Cox, et al. (2011), "Allergen immunotherapy: a practice parameter third update", *J. Allergy Clin Immunol.*, (127), pp.S1-55.
- [3] European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2017), *Allergen Immunotherapy Guidelines, Part 1: Systematic reviews.*
- [4] O. Pfaar, M. Alvaro, V. Cardona, E. Hamelmann, R. Mösges, J. Kleine-Tebbe (2018), "Clinical trials in allergen immunotherapy: current concepts and future needs", *Allergy*, (73), pp.1775-83.