

## VAI TRÒ VÀ TIỀM NĂNG ĐIỀU TRỊ CỦA HỆ VI SINH VẬT ĐƯỜNG RUỘT TRONG BỎNG NẶNG

Nguồn: Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 974259

Lược dịch: **Nguyễn Thanh Việt, Nguyễn Quang Đông**

*Bệnh viện Bỏng quốc gia Lê Hữu Trác*

### TÓM TẮT

Bỏng nặng là một tổn thương cấp tính nghiêm trọng có thể gây ra các biến chứng nguy hiểm như nhiễm khuẩn huyết, suy đa tạng, và có tỷ lệ tử vong cao trên thế giới. Đường ruột là nơi chứa vi sinh vật lớn nhất trong cơ thể và có vai trò quan trọng trong quá trình bệnh sinh. Rối loạn vi khuẩn đường ruột và hàng rào niêm mạc ruột bị tổn thương thường xảy ra sau khi bị bỏng nặng làm các vi sinh vật trong ruột xâm nhập vào máu và các cơ quan khác của cơ thể để gây bệnh. Tiến triển của một số bệnh đường ruột có thể được cải thiện bằng cách điều chỉnh thành phần và nồng độ các chất chuyển hoá của hệ vi sinh vật đường ruột. Đây là một trong những hướng điều trị tốt sau bỏng. Trong bài viết này, chúng tôi tóm tắt các nghiên cứu mô tả những thay đổi trong hệ vi sinh vật đường ruột và chức năng của hàng rào niêm mạc ruột sau khi bị bỏng nặng. Ngoài ra, chúng tôi cũng trình bày tiềm năng và thách thức của liệu pháp vi sinh vật, điều này có thể cung cấp các chiến lược trị liệu bằng vi sinh trong bỏng nặng.

**Từ khóa:** Bỏng nặng, hệ vi sinh vật đường ruột, hàng rào niêm mạc ruột, liệu pháp vi khuẩn, loạn khuẩn

### ĐIỂM NỔI BẬT

- Đánh giá thành phần của hệ vi sinh vật đường ruột bình thường và những thay đổi sau khi bị bỏng.
- Ảnh hưởng của hệ vi sinh vật đường ruột lên hàng rào niêm mạc ruột sau khi bị bỏng.
- Các chiến lược và khả năng điều trị bằng vi sinh vật đối với các vết bỏng nặng.

### GIỚI THIỆU

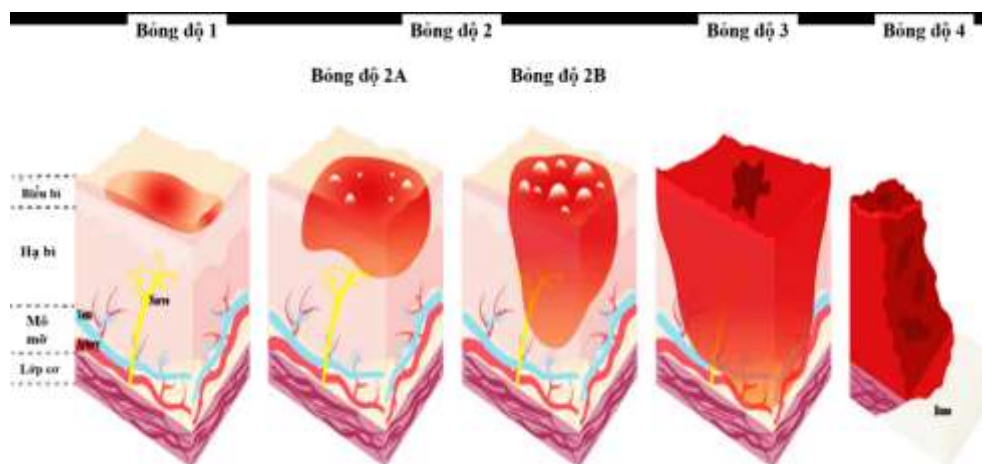
Bỏng là một loại tổn thương da hoặc niêm mạc do nhiệt, gây ra bởi nhiều nguyên nhân. Tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với nhiệt độ cao, dòng điện, đồ vật lạnh và chất ăn mòn hoặc chất phóng xạ

cao có thể gây bỏng. Nói chung, hầu hết các tổn thương bỏng là do nhiệt, bao gồm lửa, khí nhiệt độ cao, tia laser, chất lỏng hoặc chất rắn nóng.

Mức độ nghiêm trọng của vết bỏng phụ thuộc vào độ sâu và diện tích của vết bỏng, việc đánh giá đúng tổn thương giúp đưa ra quyết định điều trị nhanh chóng. Độ sâu của vết bỏng có thể được chia thành độ một, độ hai, độ ba và độ bốn (Hình 1) và tính theo “quy tắc con số chín” thường được sử dụng để đánh giá tỷ lệ diện tích bỏng. Bỏng có thể được phân loại là bỏng nhẹ hoặc bỏng nặng. Bỏng nhẹ có tỷ lệ diện tích bỏng dưới 10% và chủ yếu là bỏng nông. Ngược lại, tiêu chuẩn bỏng nặng hiện chưa thống nhất về diện tích

bồng. Cùng một diện tích bồng thì người lớn tuổi có nhiều nguy cơ bị biến chứng nặng hơn so với người trẻ tuổi. Mặt khác, trẻ em, có diện tích bề mặt cơ thể nhỏ hơn nhiều so với người lớn, nên thường có tỷ lệ diện tích bồng/điện tích cơ thể cao hơn nhiều. Vì vậy, tỷ lệ diện tích bồng

nặng/điện tích cơ thể là không giống nhau ở bệnh nhân thuộc các độ tuổi khác nhau. Hướng dẫn hiện tại trong phân loại bồng nặng như sau, tỷ lệ bồng lớn hơn 20% ở người lớn, lớn hơn 10% ở người già và lớn hơn 30% ở trẻ em.



**Hình 1. Phân loại và độ sâu của vết bồng**

Độ sâu của vết bồng quan trọng trong phân loại, điều trị và tiên lượng. Vết bồng càng sâu thì khả năng phẫu thuật càng cao và việc xử lý sẹo sau mổ càng khó khăn. Bồng độ 1 chỉ ảnh hưởng đến lớp biểu bì, đau rõ rệt, sau khi lành thường không để lại sẹo, không cần phẫu thuật. Bồng độ 2 lan rộng đến lớp hạ bì, trên bề mặt da sẽ hình thành cảm giác đau rõ rệt, có thể chia thành bồng độ 2A và bồng độ 2B. Bồng độ 2A không cần phẫu thuật và có thể để lại sẹo. Bồng độ 2B cần phẫu thuật và để lại sẹo nhiều hơn. Bồng độ 3 ảnh hưởng đến toàn bộ da và mô mỡ dưới da. Bồng độ 4 liên quan đến tổn thương các mô sâu như cơ hoặc xương, các khuyết tật và thâm đen thường thấy ở vị trí bồng. Bồng độ 3 và độ 4 không gây đau nhiều do tổn thương các đầu dây thần kinh và có nguy cơ nhiễm trùng cao. Cả hai đều cần phẫu thuật.

Thông thường, phản ứng viêm sẽ được kích hoạt ngay sau khi bị bồng nhẹ để thúc đẩy quá trình làm liền vết bồng. Tuy nhiên, phản ứng viêm do bồng nặng gây ra là khác biệt và duy nhất, viêm lan toả và không kiểm soát được khiến cơ thể rơi vào trạng thái dị hóa toàn thân, còn được gọi là phản ứng tăng chuyển hoá. Tăng chuyển hóa gần như chỉ có ở bệnh nhân bồng nặng, là nguyên nhân làm chậm quá trình lành vết thương, làm tăng tỷ lệ nhiễm trùng, suy tạng và tử vong. Trạng thái tăng chuyển hóa có thể kéo dài đến một năm sau khi bị bồng. Do đó, điều trị sớm trạng thái tăng chuyển hóa là điều cần thiết. Phương pháp được sử dụng phổ biến nhất trong thực hành lâm sàng là liệu pháp hỗ trợ dinh dưỡng.

Hiệp hội Dinh dưỡng và Chuyển hóa Lâm sàng Châu Âu (ESPEN) khuyến nghị lượng protein hấp thu là 1,5 - 2,0g/kg mỗi

ngày cho người lớn và 1,5 - 3,0g/kg mỗi ngày cho trẻ em. Tỷ lệ carbohydrate so với tổng năng lượng ăn vào ít hơn 60%, tốc độ nhỏ hơn 5,0mg/kg mỗi phút và tổng lượng chất béo ít hơn 35% tổng năng lượng ăn vào. Đây là hướng dẫn quan trọng trong hỗ trợ dinh dưỡng trên lâm sàng.

Các vết bỏng nặng thường phá hủy hàng rào bảo vệ da dẫn đến nhiễm khuẩn tại chỗ hoặc toàn thân. Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng nhiễm khuẩn huyết và các biến chứng nhiễm khuẩn là nguyên nhân gây tử vong ở hầu hết bệnh nhân bỏng nặng. Bỏng nặng có thể gây tổn thương trực tiếp tại vị trí bỏng trong giai đoạn đầu, sau đó gây ra một loạt các phản ứng toàn thân, dẫn đến hậu quả nghiêm trọng như nhiễm khuẩn huyết, sốc, và suy đa tạng. Trong khi đó, các đáp ứng hệ thống của cơ thể ảnh hưởng lớn đến tiên lượng của người bệnh. Những phản ứng toàn thân này được thúc đẩy bởi sự kết hợp của nhiều yếu tố và các tế bào gây viêm. Sau khi bị bỏng nặng, tính thấm của mao mạch tăng lên làm thoát một lượng lớn dịch ra ngoài mạch máu, dẫn đến phù nề và giảm cung lượng tim dẫn đến sốc.

Trong khi đó, cơ thể giải phóng một lượng lớn cortisone, catecholamine và các cytokine gây viêm, chẳng hạn như interleukin-6 (IL-6), IL-10 và yếu tố hoại tử khối u (TNF) vào hệ tuần hoàn, gây ra phản ứng viêm nghiêm trọng, làm giảm khả năng miễn dịch toàn thân, đưa cơ thể vào trạng thái dễ bị nhiễm bệnh. Sự phá hủy hàng rào bảo vệ da và niêm mạc làm tăng cơ hội cho mầm bệnh xâm nhập. Diện tích bị tổn thương lớn giúp vi sinh vật xâm nhập vào hệ tuần hoàn dễ dàng hơn và vết bỏng có thể hấp thụ "độc tố" trở lại cơ thể trong

giai đoạn tái hấp thu nước. Do đó, cơ thể đạt đến đỉnh điểm của nhiễm trùng toàn thân. Hàng rào niêm mạc ruột có thể bị tổn thương do stress sau khi bị bỏng, dẫn đến các vi sinh vật đường ruột và nội độc tố xâm nhập vào máu. Đây là nguồn lây nhiễm nội sinh. Ngoài ra, bỏng thường đi kèm với các tổn thương khác như hô hấp hoặc gãy xương. Những tổn thương đi kèm là những yếu tố thúc đẩy làm suy yếu thêm sức đề kháng của cơ thể và làm tăng nguy cơ tử vong.

Là kho chứa vi sinh vật lớn nhất của cơ thể, đường tiêu hóa chứa khoảng 1.800 loài vi khuẩn, chủ yếu là từ ngành *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* và *Proteobacteria*, với số lượng lên tới 100 nghìn tỷ, tạo thành một hệ sinh thái vi sinh vật phức tạp và cân bằng động. Thông thường, hệ vi sinh vật đường tiêu hóa giúp duy trì sức khỏe con người. Với sự phá vỡ cân bằng động của hệ vi sinh vật, các vi sinh vật ban đầu giúp bảo vệ sức khỏe có thể chuyển thành mầm bệnh gây nguy hiểm cho vật chủ. Sau bỏng nặng, mạc treo co thắt tạo môi trường thiếu oxy cục bộ, dẫn đến thay đổi áp suất riêng phần oxy trong ruột, làm chậm nhu động ruột, giảm bài tiết chất nhầy. Do đó, cân bằng nội môi của vi môi trường đường ruột bị phá vỡ, dẫn đến những thay đổi bất thường về loại, số lượng, tỷ lệ và vị trí của hệ vi sinh vật đường ruột. Do thiếu máu cục bộ nên cơ thể tăng tái tưới máu để bù đắp, việc này làm niêm mạc ruột bị tổn thương nặng hơn, dẫn đến kích hoạt phản ứng stress tế bào và hoại tử tế bào, cuối cùng làm hỏng hàng rào ruột, tăng tính thấm của ruột và dẫn đến sự di chuyển của vi khuẩn đến các hạch bạch huyết mạc

treo. Hơn nữa, các can thiệp y tế cho bệnh nhân bỏng, chẳng hạn như kháng sinh, thay đổi dinh dưỡng và phẫu thuật, làm suy yếu hệ vi sinh đường ruột và làm bệnh nặng thêm. Trong vài năm qua, nhờ ứng dụng rộng rãi của vi sinh vật học, chuyển hóa và genomics trong nghiên cứu mối quan hệ giữa vi sinh vật đường ruột và bệnh tật, mối quan hệ giữa vi sinh vật đường ruột và sự phát triển, điều trị và chữa lành vết thương bỏng nặng đã được hiểu rõ thêm. Do đó, trong bài đánh giá này, chúng tôi thu thập và tóm tắt các nghiên cứu về hệ vi sinh vật đường ruột sau khi bị bỏng nặng để giải thích những thay đổi và vai trò của những thay đổi này trong việc phá hủy hàng rào niêm mạc ruột. Ngoài ra, chúng tôi cũng thảo luận về tiềm năng của một số chiến lược điều trị dựa trên hệ vi sinh vật đường ruột.

## HỆ VI SINH VẬT ĐƯỜNG RUỘT

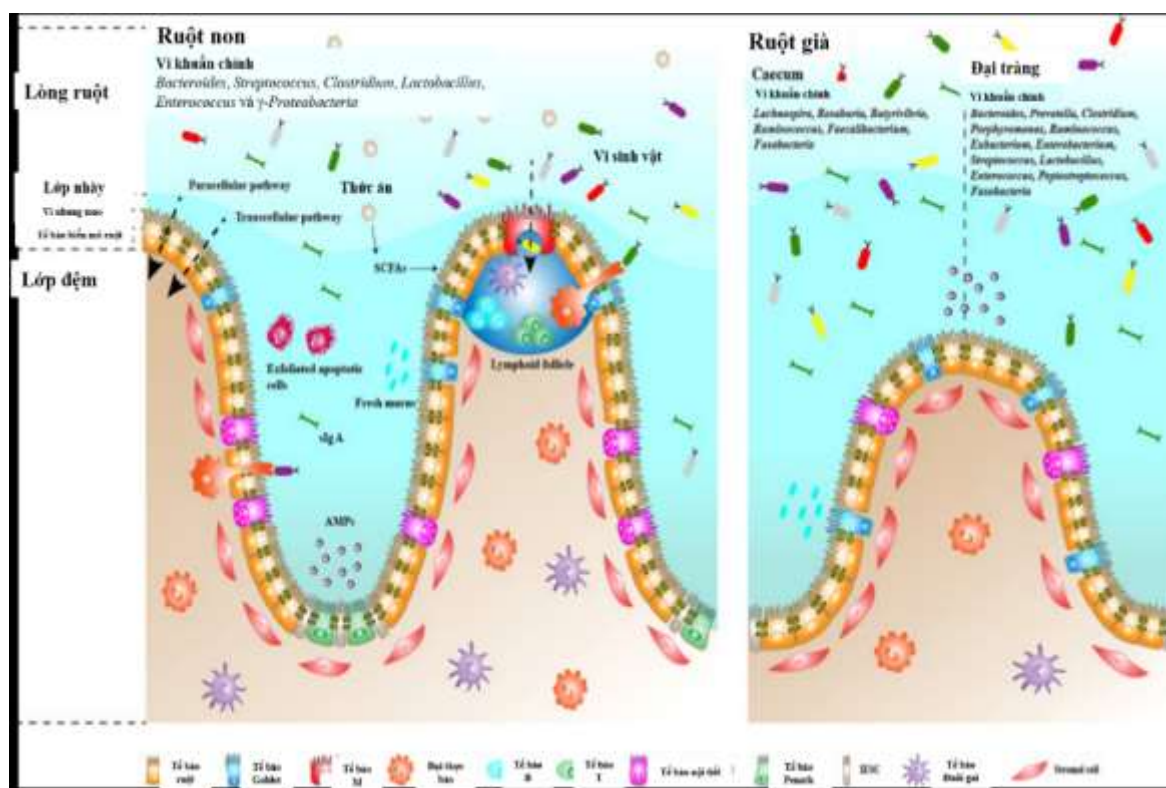
Hệ vi sinh vật ở người là một nhóm đa dạng và phức tạp gồm các loài vi khuẩn, vi rút, nấm cư trú trong các bộ phận cụ thể của cơ thể và liên quan chặt chẽ đến sức khỏe con người. Các vi sinh vật bắt đầu cư trú ở cơ thể trong thời kỳ bào thai và cần khoảng ba năm sau sinh để phát triển thành một hệ vi sinh vật trưởng thành tương tự như ở người lớn. Vi khuẩn phân bố chủ yếu ở da, niêm mạc miệng và niêm mạc đường tiêu hóa, trong đó đường tiêu hóa là ổ chứa vi khuẩn lớn nhất. Đường ruột chứa hàng trăm nghìn tỷ vi khuẩn để thực hiện các chức năng sinh lý quan trọng, chẳng hạn như hấp thụ chất dinh dưỡng, chuyển hóa, phát triển và hoàn thiện hệ thống miễn dịch, và gây bệnh. Hầu hết các vi sinh vật trong đường ruột là

không thể nuôi cấy trong phòng thí nghiệm. Vì vậy số lượng các loài thực tế là lớn hơn rất nhiều so với số liệu công bố (1.800 loài) dựa trên phương pháp nuôi cấy. Trong những năm gần đây, với sự phát triển của công nghệ giải trình tự gen 16S rRNA, các nhà nghiên cứu có thể phân biệt chính xác đến mức chi của các vi sinh vật. Hơn nữa, công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới có thể phát hiện các vi sinh vật đã biết và chưa biết trong các mẫu nghiên cứu mà không bị sai lệch và có thể xác định được gen gây bệnh. Nhìn chung, công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới có thể giúp chúng ta hiểu sâu hơn về hệ vi sinh vật của con người đối với sức khỏe và bệnh tật.

Hệ vi sinh vật đường ruột có mức độ đa dạng khác nhau giữa các cá thể. Những người sống trong cùng một khu vực địa lý và môi trường cũng có các quần thể vi sinh vật khác nhau. Các yếu tố môi trường (chẳng hạn như khu vực và chế độ ăn uống), hệ gen và điều kiện sinh lý của cơ thể (giới tính, tuổi tác, bệnh tật và béo phì) đều ảnh hưởng đến cấu trúc của hệ vi sinh vật đường ruột. Ngoài ra, thành phần và sự phong phú của hệ vi sinh vật ở các vị trí khác nhau trong đường tiêu hóa cũng rất khác nhau. Tuy nhiên, một số nghiên cứu về hệ vi sinh vật đường ruột đã xác định được một số ngành vi khuẩn và các chi liên quan. *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* và *Proteobacteria* là những ngành vi sinh vật đường ruột chính trong đó *Firmicutes* và *Bacteroidetes* chiếm ưu thế. Hầu hết chúng là vi khuẩn kỵ khí bắt buộc, ảnh hưởng đáng kể đến chức năng của toàn bộ hệ vi sinh vật và quyết định tính chất sinh lý và bệnh lý của hệ vi sinh vật đối với vật chủ. Hệ vi sinh vật thứ hai

bao gồm các vi khuẩn hiếu khí hoặc kỵ khí tùy tiện, chẳng hạn như *Escherichia coli* và *Streptococcus*, là những vi khuẩn gây bệnh cơ hội, có tính di động cao, có khả năng gây bệnh. Sự phong phú của các loài vi khuẩn gây bệnh, chẳng hạn như *E. coli* và *Salmonella* là tương đối thấp, chiếm dưới 0,1% tổng số vi khuẩn, thường xâm nhập vào đường ruột do vô tình nuốt phải, có thể gây tiêu chảy và ngộ độc. Mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về thành phần tổng thể của hệ vi sinh vật đường ruột ở người, nhưng các khu vực giải phẫu khác nhau thì có sự khác biệt đáng kể (Hình 2). Hệ vi sinh vật chính của ruột non bao gồm *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* và  $\gamma$ -*Proteobacteria*, với *Streptococcus* là chi chiếm ưu thế. Các vi khuẩn chính trong

manh tràng là *Lachnospira*, *Rosaburia*, *Butyrivibrio*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* và *Fusobacteria*. Các vi khuẩn chính trong ruột kết là *Bacteroides*, *Prevotella*, *Clostridium*, *Porphyromonas*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Enterobacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus* và *Fusobacteria*. Hệ vi sinh vật đường ruột khỏe mạnh thì có sự đa dạng cao. Khi sự đa dạng của vi sinh vật giảm đi, cơ thể trở nên dễ mắc các bệnh khác nhau, chẳng hạn như bệnh viêm ruột, béo phì và ung thư ruột kết. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng *Firmicutes* nhiều hơn *Bacteroidetes* trong ruột làm cho việc hấp thụ calo trong thức ăn hiệu quả hơn, dẫn đến béo phì, làm cơ thể dễ mắc bệnh. Vì vậy tỷ lệ *Firmicutes/Bacteroidetes* có liên quan đến khả năng mắc bệnh.



Hình 2. Thành phần và chức năng của hàng rào niêm mạc ruột

Hàng rào niêm mạc ruột có nhiều cơ chế giúp điều hoà cân bằng nội môi đường ruột và ngăn chặn sự xâm nhập của các vi sinh vật gây bệnh và các chất chuyển hóa của chúng trong lòng ruột. Các lớp tế bào biểu mô đơn lẻ được liên kết với nhau bằng các cầu nối ở đỉnh, tạo thành “hàng rào” cơ bản và thiết yếu nhất. Hàng rào điều hoà vận chuyển vi khuẩn và kháng nguyên thông qua các con đường tế bào. Các loại tế bào biểu mô, chẳng hạn như tế bào Goblet và tế bào Paneth, có thể tiết ra chất nhầy và peptide kháng khuẩn để tạo thành lớp chất nhầy và ngăn chặn sự phát triển và xâm nhập của vi sinh vật. Các tế bào M liên tục tiếp nhận các kháng nguyên đường ruột và tạo ra các phản ứng miễn dịch ở niêm mạc ruột. Các tế bào plasma trong lớp đệm tiết IgA vào ruột để tạo thành một hàng rào miễn dịch ngăn chặn sự bám dính của vi khuẩn.

Hệ vi sinh vật đường ruột duy trì mối quan hệ cộng sinh với niêm mạc ruột và hỗ trợ tạo ra các chức năng chuyển hóa, miễn dịch và bảo vệ đường ruột ở người khỏe mạnh. So sánh chức năng đường ruột của chuột không có vi sinh vật với chuột bình thường cho thấy những con chuột không có vi sinh vật bị những khiếm khuyết nghiêm trọng về chức năng miễn dịch ở niêm mạc ruột, thiếu hụt sản xuất cytokine, giảm nhu động ruột và mạch máu, và giảm tốc độ tái tạo của tế bào biểu mô ruột. Hệ vi sinh vật đường ruột lấy chất dinh dưỡng từ thức ăn và các tế bào biểu mô bị bong tróc. Chúng có khả năng trao đổi chất rộng rãi và rất nhiều chức năng linh hoạt, tương đương với một cơ quan của cơ thể con người. Bằng cách lên men các carbohydrate không tiêu hóa được và một

số chất xenobiotic (kháng sinh, thuốc trừ sâu,...), vi khuẩn đường ruột tổng hợp các chất chuyển hóa là nguồn năng lượng quan trọng cho các tế bào của cơ thể. Hơn nữa, các chất chuyển hóa đi vào máu, ảnh hưởng đến quá trình trao đổi chất và cân nặng, thậm chí ảnh hưởng đến cả độ nhạy của insulin. Trong số các chất chuyển hóa, axit béo chuỗi ngắn (SCFA) là được nghiên cứu rộng rãi nhất, bao gồm acetate, propionate và butyrate. Acetate và propionate thường được vận chuyển đến gan và các mô ngoại vi để chuyển hóa thành glucose hoặc lipid. Butyrate chủ yếu được vận chuyển đến các tế bào biểu mô ruột để làm nguồn năng lượng chính. Ngoài ra, butyrate là một phân tử chống viêm có thể duy trì cân bằng nội môi miễn dịch đường ruột bằng cách thúc đẩy tế bào Th1 sản xuất IL-10. Hầu hết các vi khuẩn trong ruột đều có thể tạo ra SCFA, trong đó *Bifidobacterium* được nghiên cứu rộng rãi về khả năng tổng hợp butyrate. Các vi khuẩn sản xuất butyrate khác bao gồm *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospira*, *Anaerostipes* và *Eubacterium*. Mặt khác, SCFA có thể điều chỉnh cân bằng năng lượng bằng cách tương tác với các phối tử của thụ thể Gpr41 và thúc đẩy chức năng bảo vệ đường ruột thông qua các cơ chế khác nhau. Liệu pháp SCFA có thể làm tăng sinh các tế bào biểu mô, tăng độ chặt các mối nối và giảm tính thấm của tế bào biểu mô; SCFA thúc đẩy sản xuất IgA trong ruột, điều chỉnh phản ứng miễn dịch của niêm mạc ruột và tạo khả năng kháng khuẩn cho cơ thể. Do đó, việc duy trì hệ vi sinh vật đường ruột khỏe mạnh là rất quan trọng để duy trì hoạt động bình thường của đường ruột.

### Những thay đổi và ảnh hưởng của hệ vi sinh vật đường ruột sau bỏng nặng

Là “cơ quan ẩn” của cơ thể, hệ vi sinh vật đường ruột có thể tự điều chỉnh và đối phó với những thay đổi do các yếu tố môi trường và tuổi tác mang lại, chẳng hạn như kháng sinh và lão hóa. Khi các yếu tố này vượt quá khả năng điều chỉnh của hệ vi sinh vật đường ruột, sự cân bằng động giữa các vi sinh vật đường ruột bị phá vỡ, gây ra các bệnh khác nhau. Mất cân bằng động của hệ vi sinh vật đường ruột thường được gọi là loạn khuẩn, đặc trưng bởi sự đa dạng của vi khuẩn đường ruột giảm và gia tăng các vi khuẩn gây bệnh. Loạn khuẩn có liên quan chặt chẽ đến các rối loạn viêm đường tiêu hóa, chẳng hạn như bệnh viêm ruột. So với những người khỏe mạnh, bệnh nhân bị viêm ruột có sự đa dạng vi khuẩn đường ruột thấp hơn, ít vi khuẩn có lợi hơn và nhiều *Enterobacterium* hơn như *Proteobacteria*. Những thay đổi này có thể ảnh hưởng đến cả sự tiến triển và tiên lượng của bệnh.

Bỏng nặng là một tổn thương cấp tính khác hẳn với viêm ruột. Tuy nhiên, viêm ruột và phá hủy hàng rào niêm mạc ruột là những biểu hiện phổ biến có thể liên quan chặt chẽ đến loạn khuẩn. Do đó, vai trò của vi khuẩn đường ruột trong bỏng cũng quan trọng.

Có nhiều nghiên cứu về những thay đổi trong thành phần hệ vi sinh vật đường ruột sau khi bị bỏng nặng. Họ *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* và *Ruminococcaceae* là hệ vi sinh vật chiếm ưu thế trong nhóm khỏe mạnh. Ngược lại, họ *Bacteroidaceae* và *Ruminococcaceae* giảm đáng kể ở

những bệnh nhân bị bỏng. Ngoài ra, sự phong phú của  $\gamma$ -*Proteobacteria* tăng lên rõ rệt, đặc biệt là những vi khuẩn thuộc họ *Enterobacteriaceae*. Họ *Enterobacteriaceae* chứa nhiều vi khuẩn gây bệnh cơ hội phổ biến ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn từ đường tiêu hóa và nhiễm khuẩn huyết, chẳng hạn như các chi *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella* và *Citrobacter*. Do đó, sự gia tăng họ *Enterobacteriaceae*, đặc biệt là các chủng *Escherichia*, có thể là mục tiêu đầy hứa hẹn để điều trị bỏng nặng. Hệ vi khuẩn đường ruột bắt đầu mất cân bằng ở giai đoạn đầu của bỏng nặng (từ 2-4 tuần). Sự đa dạng vi sinh vật giảm đáng kể và sự cân bằng dần được phục hồi. Đa dạng vi sinh vật dần trở lại mức trung bình ở giai đoạn sau. Trong giai đoạn đầu, chi có lợi như *Bacteroides* giảm đáng kể và các chi gây bệnh cơ hội *Enterococcus* và *Escherichia* chiếm đa số. Khi bệnh nhân hồi phục thì chi *Bacteroides* chiếm ưu thế. Sự thay đổi hệ vi sinh vật ở những bệnh nhân bị bỏng nặng cũng giống như ở những bệnh nhân bị viêm đường tiêu hóa. Sự phong phú của hệ vi khuẩn đường ruột ở bệnh nhân trong giai đoạn sốc (3 ngày sau bỏng) là cao nhất ở ngành *Firmicutes*, *Proteobacteria* và *Bacteroidetes*. Trong giai đoạn lây nhiễm cấp tính, sự phong phú tương đối của ngành *Firmicutes* giảm và các ngành *Proteobacteria* và *Bacteroidetes* tăng. Trong giai đoạn sốc, năm họ vi khuẩn chiếm ưu thế hàng đầu là *Enterococcaceae*, *Ruminococcus*, *Lactobacillaceae*, *Spirillaceae* và *Enterobacteriaceae*. Trong giai đoạn cấp, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae* và *Streptococcaceae* chiếm ưu thế. Tuy nhiên, sự phong phú của *Ruminococcus*,

*Lactobacillaceae* và *Spirillaceae* giảm mạnh, trong đó phần lớn là vi khuẩn sinh SCFA.

Nói cách khác, những thay đổi về nồng độ các chất chuyển hóa thường đi kèm với sự thay đổi về hệ vi sinh vật đường ruột. Sự phong phú của vi khuẩn có lợi giảm đáng kể trong giai đoạn đầu sau bỏng, đặc biệt là *Bifidobacterium*, là vi khuẩn chính sản xuất butyrate. Nồng độ axetat, butyrat và propionat giảm ở những bệnh nhân bị bỏng nặng. Những thay đổi này hồi phục ở mức trung bình ở giai đoạn cuối của bỏng. Tuy nhiên, không phát hiện được axit butyric, axit propionic, axit valeric và axit isobutyric ở bệnh nhân tử vong do bỏng. Sự phong phú của các gen chức năng, là những gen liên quan đến chuyển hóa cysteine và methionine, quá trình đường phân và tạo đường, chuyển hóa pyruvate và tổng hợp ribosome đã giảm trong giai đoạn đầu của nhiễm trùng cấp tính (4 -14 ngày sau bỏng). Tuy nhiên, sự phong phú của các gen chức năng, chẳng hạn như các gen liên quan đến chuyển hóa axit amin và đường, vận chuyển và peptidase, đạt đỉnh điểm ở giai đoạn giữa (15 - 28 ngày sau bỏng) và giai đoạn cuối (từ 29 ngày sau chấn thương đến 1 tuần trước khi ra viện). Do đó, trong giai đoạn đầu và giữa của nhiễm trùng cấp tính, một số chức năng liên quan đến chuyển hóa axit amin, thủy phân đường, tổng hợp đường và chuyển hóa pyruvate của hệ vi khuẩn đường ruột bị suy yếu, dẫn đến giảm tổng hợp SCFA. Nồng độ SCFA trong khoang ruột và độ pH giảm là dấu hiệu của loạn khuẩn ruột. Những thay đổi trên chỉ ra vai trò đáng kể của sự thay

đổi hệ vi sinh vật đường ruột đối với sự tiến triển của bệnh ở bệnh nhân bỏng nặng. Bệnh nhân bỏng thường tăng chuyển hoá trong thời gian dài hàng tuần đến hàng tháng. Vì vậy cần hỗ trợ dinh dưỡng hợp lý, kịp thời và đầy đủ trong giai đoạn đầu. Cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn về sự thay đổi của hệ vi sinh vật đường ruột và các chất chuyển hoá sau khi bị bỏng nặng.

Có nhiều yếu tố gây nhiễu khác nhau, chẳng hạn như thuốc kháng sinh và bệnh nguyên phát gây ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu trên các mẫu lâm sàng. Vì vậy, cần tiến hành thí nghiệm trên động vật để kiểm soát các yếu tố gây nhiễu này nhằm đảm bảo độ tin cậy của kết quả nghiên cứu. Các loài động vật thường được sử dụng để nghiên cứu bỏng là chuột nhắt, chuột cống và lợn. Trong đó chuột có nhiều lợi thế vì có cấu trúc phá hệ lớn hơn và đã được phân loại chính thức. Các thuốc thử dành riêng cho chuột rất đa dạng và chúng rất nhạy cảm với công nghệ chuyển gen, giúp hiểu biết về các con đường tín hiệu liên quan đến quá trình phát triển và lành bệnh. Chuột có hệ thống miễn dịch vượt trội và khả năng lành vết thương rất nhanh, giúp cho các nghiên cứu về cơ chế lành vết thương nhanh hơn. Tuy nhiên, mối quan hệ giữa chuột và người là rất xa, và có sự khác biệt lớn về cấu trúc da và hệ miễn dịch. Ngoài ra, đặc điểm trao đổi chất của chuột rất khác so với đặc điểm trao đổi chất của người. Do đó, những yếu tố này gây khó khăn cho việc ứng dụng kết quả nghiên cứu trên chuột vào lâm sàng. Chức năng sinh lý và cấu tạo giải phẫu của lợn tương tự như người, đặc biệt là đặc điểm



sinh hóa và quá trình sinh lý liên vết thương. Ngoài ra, có thể gây bỏng diện tích lớn ở lợn; phản ứng tăng chuyển hóa sau khi bị bỏng ở lợn giống ở người hơn. Những ưu điểm này khiến lợn dần trở thành lựa chọn hàng đầu cho mô hình nghiên cứu bỏng ở động vật. Tuy nhiên, mô hình bỏng lợn vẫn thấp hơn nhiều so với chuột. Mô hình bỏng lợn có nguy cơ bỏng cho người làm thí nghiệm cao hơn và chi phí đắt hơn so với mô hình bỏng chuột. Hiện tại, có rất ít nghiên cứu trên động vật về hệ vi sinh vật đường ruột sau khi bị bỏng nặng, đặc biệt là ở động vật lớn. Hầu hết các thí nghiệm về hệ vi sinh vật đường ruột sau khi bị bỏng nặng đều được tiến hành với mô hình chuột. Mặc dù có sự tương đồng về hệ vi sinh vật đường ruột của chuột với hệ vi sinh vật đường ruột của con người ở cấp độ ngành, nhưng vẫn có sự khác biệt lớn ở cấp độ loài. Hơn nữa, hệ vi sinh vật đường ruột của con người thường được thu thập từ phân, trong khi chuột được thu thập từ manh tràng. Sự khác biệt về vị trí lấy mẫu cũng ảnh hưởng đến kết quả. Tuy nhiên, hệ vi sinh vật chiếm ưu thế trong ruột người và chuột là tương tự nhau và tác động của hệ vi sinh vật này đối với chức năng đường ruột là cố định. Do đó, mô hình chuột vẫn có giá trị để nghiên cứu hệ vi sinh vật đường ruột sau khi bị bỏng nặng.

Họ *Enterobacteriaceae* chứa nhiều vi khuẩn gây bệnh cơ hội phổ biến ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, chẳng hạn như *Escherichia*, *Klebsiella* và *Proteus*. Những vi khuẩn này có thể gây ra tình trạng viêm nhiễm toàn thân sau bỏng. Sự phát triển của nhiều loài vi khuẩn gây bệnh cũng đi

kèm với sự suy giảm số lượng lợi khuẩn, làm suy yếu chức năng bảo vệ của đường ruột. Sự phong phú của vi khuẩn tạo ra SCFA trong ruột của những con chuột bị bỏng giảm, dẫn đến giảm nồng độ SCFA và giảm pH của ruột. Chuột bị bỏng có số lượng vi khuẩn sản xuất butyrate giảm đáng kể, chẳng hạn như *Clostridium IV*, *XIV*, và *Lactobacillus*. *Lactobacillus* đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì nồng độ SCFA trong ruột. *Lactobacillus* tạo ra lactate được các vi khuẩn khác sử dụng làm chất nền để sản xuất butyrate. Hầu hết các vi khuẩn sản xuất butyrate trong đường ruột đều giảm sau khi bị bỏng, chẳng hạn như họ *Lactobacillaceae* và *Clostridiaceae*. Butyrate là một loại SCFA cung cấp năng lượng cho các tế bào ruột để trao đổi chất, điều hòa chức năng của tế bào T và đáp ứng miễn dịch. Cấy ghép hệ vi sinh vật trong phân có chứa vi khuẩn sản xuất butyrate có thể cải thiện tính thấm của ruột kết do bỏng. Vì vậy, cấy ghép phân có thể là một liệu pháp mới giúp phục hồi đại tràng sau bỏng. Những kết quả này cho thấy butyrate và vi khuẩn sinh ra nó có thể là mục tiêu tiềm năng để điều trị bỏng.

Sử dụng rượu và tuổi cao có thể làm bệnh nhân bỏng nặng bị nặng thêm. Lạm dụng rượu đã trở thành một vấn đề toàn cầu, uống rượu quá mức là một yếu tố nguy cơ làm gia tăng chấn thương. Khoảng 50% số bệnh nhân bỏng nội trú có nồng độ cồn quá mức trong huyết thanh khi nhập viện. Bệnh nhân bỏng lạm dụng rượu có thời gian nằm viện lâu hơn, tăng khả năng nhiễm khuẩn huyết, suy đa tạng và tử vong, tỷ lệ phẫu thuật cao hơn. Uống rượu lâu dài làm mất cân bằng hệ vi sinh vật

đường ruột và tăng nồng độ nội độc tố. Ngoài ra, tổn thương kết hợp giữa rượu và bông làm tăng tính thấm của ruột, tăng số lượng *Enterobacteriaceae*. Tỷ lệ người cao tuổi (> 65 tuổi) trong dân số ngày càng tăng. Hầu hết họ đều mắc các bệnh mãn tính nên yếu hơn so với các nhóm tuổi khác. Do đó, người cao tuổi bị bông thì có hậu quả nặng nề hơn. Bệnh nhân cao tuổi bị bông nặng trong 96 giờ đầu sau khi bị bông bị suy giảm chức năng tim và huyết áp, dẫn đến giảm tưới máu mô và oxy hóa. Những yếu tố này làm tăng thêm rối loạn chức năng các cơ quan và tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân cao tuổi bị bông nặng. Ở giai đoạn đầu, bệnh nhân bông cao tuổi sẽ sinh miễn dịch chậm, ức chế phản ứng viêm, không đáp ứng nhanh với tổn thương cấp tính, đến giai đoạn bông muộn thì xảy ra tình trạng đáp ứng viêm quá mức, đây là biểu hiện của sự lão hóa hệ miễn dịch của cơ thể. Bông có thể làm cạn kiệt miễn dịch của người cao tuổi và dẫn đến suy kiệt miễn dịch, làm tỷ lệ tử vong cao hơn. Ngoài ra, thành phần của hệ vi sinh vật đường ruột thay đổi theo tuổi, chẳng hạn như giảm sự đa dạng của hệ vi sinh vật, sự biến đổi của các loài chiếm ưu thế và sự thay đổi của một số vi khuẩn có lợi và các con đường trao đổi chất. Sự phong phú của *Bacteroides* trong hệ vi sinh vật đường ruột của người cao tuổi tăng lên, trong khi *Clostridium* XIVa, *Faecalibacterium prausnitzii* và *Bifidobacterium* giảm đi. Do quá trình lão hóa nên rối loạn hệ vi sinh vật thường gặp ở người cao tuổi, có thể liên quan đến những thay đổi trong hệ vi sinh đường ruột. Bông làm loạn khuẩn nặng thêm ở người

già, hậu quả là làm tăng thêm các biến chứng của bông. Phân của bệnh nhân bông cao tuổi có đa dạng alpha giảm, có nhiều *Bacteroides* hơn, và tỷ lệ *Lactobacillus* giảm mạnh. Đa dạng alpha của hệ vi khuẩn đường ruột giảm ở bệnh nhân cao tuổi làm các mầm bệnh phát triển mạnh, làm tăng nguy cơ nhiễm trùng. *Bacteroides* duy trì môi trường vi khuẩn có ích trong đường ruột nhưng khi tỷ lệ của chúng bị mất cân bằng thì chúng gây ra những hậu quả nghiêm trọng. Bệnh nhân cao tuổi mắc các bệnh hệ thống khác nhau và suy giảm miễn dịch làm hạn chế khả năng kháng khuẩn. *Lactobacillus* tạo ra các kháng thể niêm mạc để bảo vệ và duy trì hàng rào niêm mạc ruột. Giảm tỷ lệ *Lactobacillus* làm giảm khả năng miễn dịch của bệnh nhân cao tuổi và tăng khả năng nhiễm trùng. Mức độ phong phú của *Enterobacteriaceae* ở những con chuột già bị bông thấp hơn so với chuột non bị bông cho thấy lão hóa và bông ảnh hưởng đến sự phong phú của một số hệ vi khuẩn đường ruột nhất định. Chuột già bị bông có nhiều thay đổi về sự phong phú của hệ vi khuẩn đường ruột (giảm 18 chi và tăng 4 chi) hơn chuột non bị bông cho thấy lão hóa ảnh hưởng mạnh đến mất cân bằng hệ sinh thái vi sinh vật đường ruột do bông. Nồng độ peptide kháng khuẩn (AMP) ở những con chuột già bị bông thấp hơn nhiều so với chuột non bị bông cho thấy động vật già khó tạo ra AMP chính xác và kịp thời ở ruột để duy trì cân bằng nội môi của hệ vi sinh vật. Kết quả này cho thấy hệ vi sinh vật đường ruột thay đổi mạnh ở bệnh nhân bông cao tuổi và cần được tiếp tục nghiên cứu.

## HÀNG RÀO NIÊM MẠC RUỘT

Niêm mạc đường tiêu hóa gồm nhiều lớp linh hoạt, ngăn cách môi trường bên ngoài luôn thay đổi với môi trường bên trong được điều hòa chặt chẽ. Niêm mạc ruột có nhiều chức năng khác nhau để duy trì cơ thể khỏe mạnh, chẳng hạn như điều hòa hấp thụ các chất dinh dưỡng và loại trừ các chất chuyển hóa có hại trong lòng ruột. Niêm mạc ruột tạo khoang để khu trú hệ vi sinh vật gây bệnh và các chất chuyển hóa của chúng. Niêm mạc ruột có thể ngăn chặn một số tác nhân gây bệnh và độc tố vào các mô, cơ quan và tuần hoàn (Hình 2). Hàng rào niêm mạc ruột bao gồm tế bào biểu mô niêm mạc ruột, chất nhầy, hệ vi sinh vật đường ruột, globulin miễn dịch, bạch huyết, axit dạ dày, muối mật và hormone, có thể được chia thành các loại là cơ học, hóa học, miễn dịch và sinh học.

Hàng rào cơ học là lớp tế bào biểu mô niêm mạc ruột liên kết chặt chẽ với nhau. Đây là một trong những hàng rào quan trọng nhất, thành phần chính là các tế bào biểu mô ruột như tế bào hấp thụ, tế bào Goblet, tế bào Paneth, và cầu nối bên trong tế bào. Hàng rào cơ học ngăn chặn các tác nhân có hại như vi khuẩn và nội độc tố xâm nhập vào máu. Các cầu nối liên kết các tế bào biểu mô ruột với nhau. Các cầu nối tạo thành mạng lưới khép kín và phân nhánh để hạn chế sự di chuyển của protein và lipid, do đó điều hòa tính thấm của niêm mạc ruột và duy trì tính phân cực của tế bào. Bốn họ protein xuyên màng là occludin, claudin, phân tử kết dính mỗi nối và tricellulin tạo thành các cầu nối. Miền ngoại bào của các protein xuyên màng này tạo thành một hàng rào chọn lọc với các tế

bào xung quanh thông qua các tương tác đồng thể và dị thể. Miền nội bào của các protein xuyên màng tương tác với các protein để bám vào sợi actin. Các cầu nối là thành phần chính quyết định tính thấm của niêm mạc ruột. Trong quá trình lây nhiễm, một số mầm bệnh có thể phá hủy cấu trúc cầu nối từ đó phá hủy tính toàn vẹn của hàng rào cơ học và tăng tính thấm của niêm mạc ruột.

Hàng rào hóa học bao gồm các chất kháng khuẩn được tạo ra bởi hệ vi sinh vật đường ruột và các chất hóa học do niêm mạc ruột tiết ra, chẳng hạn như chất nhầy, mật, axit dạ dày, men tiêu hóa, mucopolysacarit và muramidase, có thể ức chế sự bám dính và xâm chiếm của hệ vi sinh vật.

Hàng rào miễn dịch chủ yếu bao gồm mô bạch huyết niêm mạc ruột và IgA tiết ra bởi tế bào plasma. Mô bạch huyết chiếm khoảng 25% niêm mạc đường tiêu hóa, bao gồm một số lượng lớn các tế bào có khả năng miễn dịch như tế bào đuôi gai, đại thực bào, tế bào lympho và tế bào plasma, đóng vai trò quan trọng trong việc trình diện kháng nguyên, phản ứng dị ứng và bài tiết các chất trung gian gây viêm, ngăn ngừa mầm bệnh gây tổn thương cho cơ thể thông qua miễn dịch qua trung gian tế bào và miễn dịch dịch thể. Mô bạch huyết tiết ra sIgA để bao phủ chọn lọc vi khuẩn Gram âm, tạo thành phức hợp kháng nguyên-kháng thể, cản trở sự liên kết của vi khuẩn với các thụ thể ở tế bào biểu mô, kích thích tiết chất nhầy ruột và đẩy nhanh dòng chảy của lớp chất nhầy, có hiệu quả trong ngăn chặn vi khuẩn bám vào niêm mạc ruột. Khi bị bỏng, nhiễm

trùng, sốc và stress, mô bạch huyết bị ức chế chọn lọc và giảm tiết sIgA làm tăng khả năng nhiễm khuẩn.

Hàng rào sinh học là hệ vi sinh vật thường trú trong ruột, có thể chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn gây bệnh bằng cách hình thành lớp màng sinh học trên bề mặt niêm mạc ruột, như *Lactobacillus* và *Bifidobacterium*. Ngoài ra, các vi khuẩn thường trú có thể tạo ra axit béo chuỗi ngắn và axit lactic để cung cấp năng lượng cho các tế bào biểu mô ruột. Vi khuẩn thường trú và cấu trúc vi không gian của đường tiêu hoá thành một hệ vi sinh thái tương tác và phụ thuộc lẫn nhau, điều này rất quan trọng để duy trì sự cân bằng động giữa đáp ứng miễn dịch của vật chủ và hệ vi sinh vật.

### **Thay đổi hàng rào niêm mạc ruột sau bỏng**

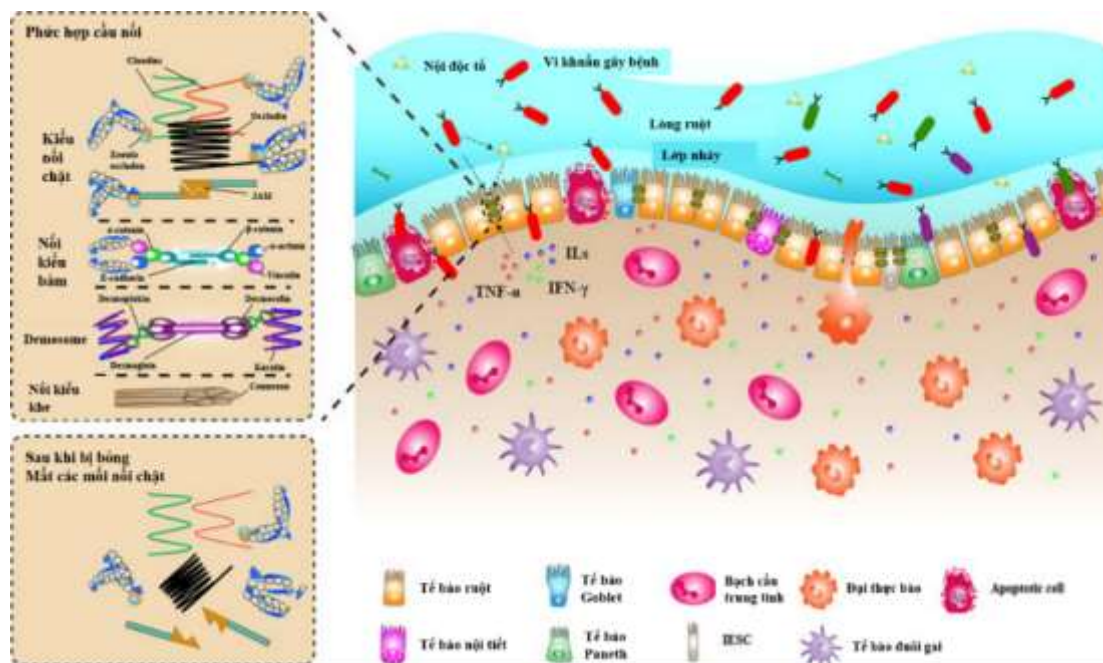
Là phần quan trọng nhất của hàng rào niêm mạc ruột, hàng rào cơ học đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì cân bằng nội môi của môi trường ruột và giúp cơ thể chống lại vi khuẩn gây bệnh. Hàng rào cơ học bị phá vỡ gây ra nhiều bệnh ở đường tiêu hoá và biến chứng sau bỏng. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến tổn thương và rối loạn chức năng hàng rào cơ học niêm mạc ruột do bỏng nặng. Do căng thẳng, thiếu máu cục bộ, thiếu oxy, tiền viêm, vi khuẩn và nội độc tố liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự xuất hiện và tiến triển của tổn thương hàng rào cơ học do bỏng nặng. Ngoài ra, sự phá hủy hàng rào cơ học đường ruột có liên quan chặt chẽ với sốc sau bỏng, phản ứng chuyển hóa quá mức, rối loạn miễn dịch, nhiễm trùng huyết và

suy đa tạng. Những yếu tố này có thể phá hủy hàng rào cơ học đường ruột bằng cách ảnh hưởng đến sự biểu hiện của protein TJs (protein tạo cầu nối) hoặc gây ra chuyển vị trí các protein TJs. Chuột bị bỏng thì nồng độ các protein quan trọng, trong đó có TJ, của tế bào biểu mô đường ruột bị giảm và tế bào biểu mô bị phá huỷ sau bỏng 1 ngày. Tính thấm thành ruột tăng lên trong thời gian ngắn sau bỏng nặng. Chuột bị bỏng 30% có tính thấm thành ruột tăng lên đáng kể sau 2 giờ bị bỏng và đạt cực đại vào khoảng 4-6 giờ nhưng cấu trúc mô học của niêm mạc ruột không thay đổi đáng kể sau 2 giờ bị bỏng. Do đó, tăng tính thấm thành ruột không tương đồng với tổn thương cấu trúc mô niêm mạc ruột. Tăng tính thấm thành ruột do bỏng nặng có thể xảy ra sớm hơn so với biến đổi mô học của niêm mạc ruột. Hiện tượng này có thể chủ yếu là do rối loạn chức năng của các cầu nối ở biểu mô ruột. Tuy nhiên, tổn thương cấu trúc niêm mạc ruột chắc chắn sẽ làm nặng thêm tình trạng tăng tính thấm. Khi tính thấm của ruột tăng lên, vi khuẩn đường ruột và nội độc tố sẽ vượt qua hàng rào niêm mạc ruột bị vỡ và lây nhiễm đến các cơ quan như gan, phổi, lách, và máu qua đường tĩnh mạch cửa hoặc hệ bạch huyết. Nồng độ nội độc tố ở chuột bị bỏng nặng ở tĩnh mạch cửa tăng lên sau 15 phút và đạt cực đại sau 6 giờ bị bỏng. Vi khuẩn đường ruột có mặt ở các hạch bạch huyết mạc treo ở chuột bị bỏng 30% vào ngày đầu tiên sau khi bị bỏng. Vi khuẩn có thể tiếp tục di chuyển đến các cơ quan trong ổ bụng và máu sau khi nhiễm trùng.

Tương tác giữa hệ vi sinh vật đường ruột và tế bào biểu mô ruột ảnh hưởng

đến chức năng hàng rào bảo vệ đang dần thu hút sự chú ý của các nhà nghiên cứu trong những năm gần đây. Trong một số bệnh viêm mãn tính đường tiêu hóa, mầm bệnh và vi khuẩn cộng sinh đã được nghiên cứu rộng rãi. Các vi khuẩn cộng sinh có lợi có thể tăng cường chức năng hàng rào niêm mạc ruột bằng cách giảm tính thấm của ruột và tăng biểu hiện của protein TJ. Các chất chuyển hóa của vi khuẩn như butyrate, acetate và indole cũng đóng vai trò quan trọng trong việc tăng cường chức năng hàng rào bảo vệ đường ruột. Tác nhân gây bệnh có thể phá hủy protein TJ, do đó phá hủy hàng rào niêm mạc ruột. *Escherichia coli* gây bệnh đường ruột (EPEC) được nghiên cứu nhiều nhất trong việc điều hoà chức năng hàng rào niêm mạc ruột. EPEC có hệ thống bài tiết loại III (T3SS), có thể tiết ra nhiều loại protein cảm ứng như EspF, MAP và EspG để chuyển vào các tế bào biểu mô ruột làm suy yếu khung tế bào và thay đổi vị trí các protein TJ bằng cách cải biến hoặc ngăn chặn các con đường dẫn tín hiệu để tổng hợp protein TJ. ML-9 là chất ức chế hóa thuộc MLCK, có thể ngăn chặn rối loạn chức năng hàng rào niêm mạc ruột do nhiễm EPEC. Do đó phosphoryl hóa MLCK-MLC có thể là con đường tín hiệu của rối loạn chức năng hàng rào ruột do EPEC gây ra. Các con đường NF- $\kappa$ B và PKC cũng có liên quan đến việc phá vỡ hàng rào bảo vệ ruột do nhiễm EPEC. Ngoài ra, *Escherichia coli* xâm nhập vào ruột (EIEC) cũng có thể làm giảm biểu hiện protein TJ bao gồm, ZO-1, claudin-1 và JAM-1 và thay đổi vị trí, từ đó dẫn đến rối loạn chức năng hàng rào ruột.

Nội độc tố phá hủy hàng rào ruột, chủ yếu thông qua hai cách sau: (1) làm tổn thương trực tiếp các tế bào biểu mô ruột; (2) làm các tế bào tạo ra các chất trung gian tiền viêm để phá hủy hàng rào ruột, chẳng hạn như TNF- $\alpha$  và IL-1 $\beta$ . Nội độc tố phá hủy hàng rào biểu mô ruột của chuột thông qua MLCK. Chất ML-7 là chất ức chế đặc hiệu của MLCK, có thể làm giảm rối loạn chức năng biểu mô ruột do nội độc tố gây ra. Ngoài ra, nội độc tố có thể gây thay đổi vị trí của protein ZO-1 và claudin-1 và làm giảm biểu hiện của ZO-1 thông qua cơ chế phụ thuộc c-Src liên quan đến thụ thể toll-like receptor-4 (TLR4) và protein liên kết LPS, do đó phá hủy các cầu nối giữa các tế bào biểu mô đường ruột. Các nghiên cứu trên đã chỉ ra rằng vi khuẩn gây bệnh và nội độc tố có thể phá hủy hàng rào bảo vệ ruột và làm tăng tính thấm của ruột. Tuy nhiên, có rất ít nghiên cứu về ảnh hưởng của sự thay đổi hệ vi sinh vật đường ruột đối với tính toàn vẹn của hàng rào niêm mạc ruột sau khi bị bỏng nặng. Các nghiên cứu hiện tại chỉ có thể chứng minh rằng rối loạn hệ vi sinh vật đường ruột xảy ra sau khi bị bỏng nặng. Sự gia tăng số lượng một số vi khuẩn gây bệnh, chẳng hạn như *Enterobacteriaceae*, có thể làm nặng thêm sự phá hủy hàng rào bảo vệ ruột và thúc đẩy quá trình vận chuyển vi khuẩn và các sản phẩm của chúng từ đường ruột vào máu và các cơ quan khác (Hình 3). Nghiên cứu sâu hơn trong lĩnh vực này có thể cung cấp các mục tiêu mới để điều trị nhiễm trùng huyết, suy đa cơ quan và các biến chứng khác do bỏng nặng.



Hình 3. Hàng rào niêm mạc ruột trong tình trạng tổn thương do bỏng

Hàng rào niêm mạc ruột bị tổn thương nghiêm trọng ở bệnh nhân bỏng. Cấu trúc cầu nối giữa các tế bào biểu mô ruột bị phá hủy, một số tế bào biểu mô ruột bị chết theo chương trình và hàng rào cơ học mất đi tính toàn vẹn. Lớp chất nhầy trở nên mỏng hơn hoặc biến mất. Nhiều tế bào viêm (bạch cầu trung tính, đại thực bào, tế bào đuôi gai) xâm nhập vào lớp đệm, giải phóng các cytokine tiền viêm (TNF- $\alpha$ , ILs, IFN- $\gamma$ ), tiếp tục phá hủy hàng rào ruột. Sự đa dạng của vi khuẩn trong lòng ruột giảm rõ rệt, và vi khuẩn gây bệnh lại phát triển quá mức. Một số vi khuẩn có thể xuyên qua hàng rào ruột bị vỡ, xâm nhập lớp đệm và mang nội độc tố chuyển vào máu.

### CHIẾN LƯỢC VÀ TIỀM NĂNG CỦA LIỆU PHÁP VI SINH VẬT

Thành phần và chức năng của hệ vi sinh vật đường ruột thường thay đổi rõ rệt

sau bỏng nặng, ảnh hưởng đến diễn biến và tiên lượng của bệnh. Ở giai đoạn đầu bị bỏng nặng, sự đa dạng của hệ vi sinh vật đường ruột giảm đáng kể. Vi khuẩn kỵ khí bắt buộc và *Bifidobacterium* giảm dần, trong khi đó sự phong phú của các vi khuẩn gây bệnh cơ hội như *Escherichia coli* và *Enterococci* tăng lên đáng kể. Những thay đổi này làm phá hủy hàng rào niêm mạc ruột và lây nhiễm vi khuẩn đường ruột và nhiễm khuẩn hệ thống. Sau điều trị, hệ vi sinh vật đường ruột bắt đầu hồi phục ở giai đoạn cuối của bỏng nặng, lợi khuẩn tăng lên rõ rệt và các vi khuẩn gây bệnh cơ hội giảm và dần trở lại bình thường. Điều này cho thấy hệ vi khuẩn đường ruột có thể đóng một vai trò quan trọng trong toàn bộ quá trình tiến triển của bỏng nặng. Việc điều chỉnh hệ vi khuẩn đường ruột có thể là một hướng tốt trong điều trị bỏng nặng. Giữa vi sinh vật đường

ruột và cơ thể có mối quan hệ chặt chẽ, ảnh hưởng đến trạng thái sinh lý và bệnh lý của đường ruột. Vì vậy, điều trị bệnh bằng cách điều hòa hệ vi sinh vật đường ruột đã được chứng minh là một phương pháp tiềm năng. Các nghiên cứu hiện tại tập trung vào việc thực hiện các chiến lược khác nhau đối với hệ vi sinh vật đường ruột để kiểm soát hoặc ngăn ngừa các biến chứng ở một số bệnh nhân mắc bệnh hiểm nghèo, chẳng hạn như nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng đường tiết niệu và viêm phổi. Các phương pháp lâm sàng chính được sử dụng để thay đổi hệ vi sinh vật đường ruột bao gồm: (1) Sử dụng kháng sinh hoặc thuốc chống nấm có thể tiêu diệt quá nhiều loài của hệ vi sinh vật đường ruột hoặc làm giảm số lượng vi khuẩn; (2) Điều chỉnh thành phần và chức năng của hệ vi sinh đường ruột thông qua kiểm soát hoặc bổ sung vi sinh vật sống (đơn loài hoặc hỗn hợp) trong chế độ ăn. Gần đây, phương pháp điều trị dựa trên hệ vi sinh vật đã dần dần xuất hiện và được sử dụng trong các bệnh truyền nhiễm và tiêu hóa, chẳng hạn như cấy ghép hệ vi sinh vật trong phân (FMT) đã mang lại kết quả đầy hứa hẹn.

Khử nhiễm đường tiêu hóa có chọn lọc (SDD) là một trong số ít các biện pháp can thiệp y học được sử dụng ở khoa hồi sức có thể cải thiện tỷ lệ sống sót của bệnh nhân. Sử dụng kháng sinh không hấp thu ở đường tiêu hóa có thể tiêu diệt vi khuẩn gây bệnh trong đường ruột mà không ảnh hưởng đến vi khuẩn kỵ khí trong niêm mạc ruột, do đó làm giảm sự thay đổi của hệ vi khuẩn đường ruột. Nhiễm khuẩn huyết có thể được ngăn ngừa bằng cách khử trùng

có chọn lọc khoang miệng hoặc đường tiêu hóa bằng kháng sinh. Bệnh nhân ở khoa hồi sức được khử nhiễm đường tiêu hóa có chọn lọc thì ít bị nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* và *Enterobacteriaceae* hơn nhiều so với bệnh nhân được điều trị thông thường. Khử nhiễm đường tiêu hóa có chọn lọc và dùng kháng sinh không hấp phụ trong đường ruột ở bệnh nhân bỏng nặng làm tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết do *Enterobacteriaceae* hơn so với nhóm dùng giả dược và nhóm không điều trị. Khử nhiễm đường tiêu hóa có chọn lọc cũng làm giảm tỷ lệ viêm phổi. Khử nhiễm đường tiêu hóa có chọn lọc hiện chưa gây ra tình trạng kháng kháng sinh nhưng có thể làm tăng *Staphylococcus aureus* kháng methicillin. Khử nhiễm đường tiêu hóa có chọn lọc an toàn ở những bệnh nhân mắc bệnh hiểm nghèo, nhưng có thể dẫn đến tình trạng kháng thuốc kháng sinh và sự phá hủy mãn tính hệ vi sinh đường ruột do sử dụng kháng sinh rộng rãi và lâu dài. Vì vậy, đối với việc sử dụng khử nhiễm đường tiêu hóa có chọn lọc, cần có những nghiên cứu sâu hơn về các biến chứng sau khi dùng kháng sinh để xác định liệu nó có mang lại nhiều lợi ích hơn là bất lợi cho bệnh nhân hay không.

Các liệu pháp can thiệp dựa trên vi sinh vật đã dần trở thành nghiên cứu trọng tâm. Bổ sung lợi khuẩn để ngăn ngừa và làm chậm quá trình tổn thương hàng rào niêm mạc ruột do các bệnh nghiêm trọng gây ra được kỳ vọng sẽ trở thành một chiến lược điều trị mới. Probiotic là những vi khuẩn có lợi cư trú và làm thay đổi thành phần hệ vi sinh vật

của một bộ phận cụ thể trên cơ thể vật chủ. Probiotic là các vi sinh vật đơn lẻ hoặc hỗn hợp có thể thúc đẩy hấp thụ dinh dưỡng và duy trì sức khỏe đường ruột bằng cách điều hoà miễn dịch của niêm mạc ruột và miễn dịch cơ thể hoặc điều hoà cân bằng của hệ vi khuẩn đường ruột. Các lợi khuẩn như *Bifidobacterium* có tác dụng tăng cường sức khỏe đường tiêu hóa và làm giảm các triệu chứng đường ruột như tiêu chảy do kháng sinh.

*Bifidobacterium* là một trong những vi khuẩn sản xuất SCFA và bị giảm đáng kể trong đường ruột của bệnh nhân bị bỏng nặng. Mặc dù *Bifidobacterium* đã được sử dụng rộng rãi trong các bệnh viêm đường ruột, nhưng việc sử dụng cho bệnh nhân bỏng nặng vẫn đang ở trong giai đoạn nghiên cứu. Sử dụng *Bifidobacterium* ở chuột bị bỏng cho thấy có thể làm giảm tổn thương niêm mạc ruột và giảm nhiễm khuẩn gây bệnh. Ngoài *Bifidobacterium*, các vi khuẩn sản xuất butyrate khác cũng có tiềm năng điều trị. Chuột bị bỏng uống *Clostridium butyricum* (một loại vi khuẩn sản xuất butyrate) có thể làm tăng nồng độ butyrate trong ruột, giảm biểu hiện TNF- $\alpha$  và IL-6, ức chế tổn thương và tăng tính thấm của ruột. Những kết quả này cho thấy việc bổ sung men vi sinh để tăng sản xuất butyrate trong điều trị tổn thương đường ruột do bỏng nặng là một lĩnh vực nghiên cứu đầy hứa hẹn. Liệu pháp men vi sinh mang lại hiệu quả điều trị tích cực, nhưng nó có một số hạn chế. Sau khi dùng *Lactobacillus acidophilus* và *Lactobacillus rhamnosus*, bệnh nhân bỏng nặng bị tiêu chảy nhiều hơn và bị kém hấp thu trong vòng 1-2 tuần điều trị. Tuy nhiên,

tỷ lệ nhiễm khuẩn và tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết do *Clostridium difficile* là không có khác biệt đáng kể cho thấy việc bổ sung men vi sinh dự phòng ở bệnh nhân bỏng không liên quan đến cải thiện tiên lượng bệnh. Nó có thể liên quan đến việc gia tăng tỷ lệ mắc bệnh tiêu chảy và kém hấp thu. Vì vậy, hiệu quả của việc bổ sung lợi khuẩn trên bệnh nhân bỏng nặng cần được nghiên cứu thêm để hiểu rõ cơ chế điều trị thông qua hệ vi sinh vật tiêu hoá.

FMT là liệu pháp có lịch sử lâu dài, có thể tái tạo lại hệ vi khuẩn đường ruột ngày càng gây được chú ý. FMT là cấy hệ vi sinh vật từ phân của người khỏe mạnh vào ruột của bệnh nhân để điều chỉnh sự mất cân bằng hệ vi khuẩn đường ruột, tái tạo lại hệ vi sinh vật đường ruột với chức năng bình thường để giúp điều trị các bệnh đường ruột và ngoài ruột. Không giống như sử dụng một hoặc một vài loại men vi sinh, FMT đưa toàn bộ hệ vi sinh vật đường ruột của người hiến tặng vào trong đường ruột của người nhận để tái tổ hợp hệ vi sinh vật và điều chỉnh chức năng đường ruột của người nhận thông qua các cơ chế khác nhau, chẳng hạn như sản xuất SCFA và điều hòa miễn dịch. Do đó, nó có khả năng điều trị nhiều bệnh đường ruột. FMT có hiệu quả tốt trong điều trị chứng khó thở do CDI gây ra. FMT có thể khôi phục thành phần hệ vi sinh vật đường ruột bình thường của vật chủ thông qua các con đường trực tiếp và gián tiếp. Một mặt, hệ vi sinh vật của người nhận có thể cạnh tranh trực tiếp với các vi sinh vật gây bệnh của vật chủ để lấy chất dinh dưỡng và nguồn cư trú, can thiệp vào các yếu tố độc lực của chúng và



thậm chí trực tiếp tiêu diệt chúng, do đó tăng cường khả năng kháng khuẩn của ruột. Ngoài ra, FMT cũng có thể cấy trực tiếp các chất chuyển hóa của vi sinh vật vào ruột của vật chủ, chẳng hạn như SCFA, axit mật và bacteriocin (peptide kháng khuẩn phổ hẹp do vi khuẩn tạo ra) và các chất chuyển hóa này có tác dụng ức chế nhất định đối với vi sinh vật gây bệnh. Axit mật được chia thành axit mật chính và axit mật thứ cấp. Axit mật sơ cấp có thể thúc đẩy và axit mật thứ cấp có thể ức chế phát triển. Loạn khuẩn do CDI có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa axit mật, làm giảm quá trình chuyển đổi axit mật sơ cấp thành axit mật thứ cấp. Axit mật thứ cấp có thể được bổ sung trực tiếp trong FMT để ngăn ngừa *Clostridium difficile*. Mặt khác, FMT có thể gián tiếp nâng cao khả năng sinh lý và miễn dịch của cơ thể. FMT kích hoạt các cơ chế miễn dịch khác nhau trong cơ thể, khôi phục chuyển hóa axit mật và chuyển hóa SCFA để ức chế sự phát triển và sinh bào tử của vi khuẩn gây bệnh. Ngoài ra, FMT có thể thúc đẩy tái tạo niêm mạc ruột thông qua các tín hiệu, sản xuất chất nhầy và peptide kháng khuẩn, do đó sửa chữa hàng rào ruột bị tổn thương. FMT có hiệu quả trong điều trị CDI kháng thuốc tái phát, nhưng tỷ lệ thành công ít hơn ở một số bệnh viêm đường ruột mãn tính. Trong số năm trường hợp nhiễm khuẩn huyết được điều trị bằng FMT thì tất cả đều có biến chứng suy hô hấp, nhiễm khuẩn đa kháng thuốc, và rối loạn chức năng nhiều cơ quan. Sau khi được điều trị FMT thì chức năng cơ quan và tỷ lệ sống sót tốt lên ở bốn bệnh nhân. Trước khi điều trị

FMT, hệ vi sinh vật đường ruột được đặc trưng bởi sự thống trị của vi khuẩn. Ngược lại, hệ vi sinh đường ruột tương tự như phân của người cho sau khi điều trị bằng FMT và sự phong phú của vi khuẩn cộng sinh tăng. Giai đoạn cấp tính của bệnh nhân bỏng nặng thường kèm theo suy đa tạng, bội nhiễm vi khuẩn và các biến chứng khác. Những báo cáo các ca lâm sàng này có ý nghĩa lớn trong hướng dẫn điều trị bỏng nặng. Tiêm FMT từ manh tràng của chuột khỏe mạnh vào dạ dày chuột bị bỏng nặng, đến ngày thứ sáu sau bỏng thì tổn thương niêm mạc ruột được phục hồi và sự mất cân bằng vi khuẩn đã giảm bớt. Vì vậy FMT có thể là một phương pháp khả thi để điều trị bỏng nặng nhưng cần nhiều nghiên cứu hơn để tối ưu hóa phương pháp điều trị này.

Các nghiên cứu đã chứng minh rằng việc bổ sung men vi sinh và FMT có thể là những lựa chọn có lợi nhất để điều trị cho bệnh nhân bị bỏng nặng. Tuy nhiên, với những tiến bộ trong nghiên cứu hệ vi sinh vật, chúng ta có lý do để mong đợi các liệu pháp chính xác và toàn diện hơn về liệu pháp vi sinh vật hoặc can thiệp chế độ ăn uống cho từng cá nhân hoặc vi sinh vật cụ thể.

## KẾT LUẬN

Trong bài tổng quan này, chúng tôi đã thảo luận về những thay đổi trong hệ vi sinh vật đường ruột sau khi bị bỏng nặng và tác động của chúng đối với hàng rào niêm mạc ruột và mô tả liệu pháp vi sinh vật. Nói chung, vai trò của những thay đổi trong hệ vi sinh đường ruột sau bỏng đối với sự tiến

triển của bệnh vẫn cần được nghiên cứu thêm. Gần đây, với việc ứng dụng rộng rãi công nghệ giải trình tự dung lượng cao trong vi sinh học, một số nghiên cứu đã làm rõ sự thay đổi của các loài vi khuẩn đường ruột và chức năng chung trong từng giai đoạn bệnh nặng. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào tìm hiểu cơ chế phân tử của sự thay đổi hệ vi sinh vật đối với chức năng hàng rào miễn dịch đường ruột sau khi bị bệnh nặng. Sau các vết thương bệnh nặng, hệ vi sinh vật đường ruột mất cân bằng, vi khuẩn cơ hội phát triển nhiều, lượng vi khuẩn có lợi giảm, nồng độ một số chất chuyển hóa của vi khuẩn (như butyrate) có tác dụng bảo vệ hàng rào niêm mạc ruột giảm. Hơn nữa, việc phá vỡ hàng rào niêm mạc ruột dẫn đến sự di chuyển của vi khuẩn và nhiễm khuẩn huyết, dẫn đến đáp ứng miễn dịch hệ thống bất thường và suy đa

tạng. Đây là những chức năng của hệ vi sinh vật đường ruột trong những thay đổi sinh lý bệnh ở bệnh nhân bệnh nặng. Tuy nhiên, các cơ chế phân tử cụ thể và mối liên quan giữa những thay đổi này cần được nghiên cứu thêm. Với thành công ban đầu của việc bổ sung men vi sinh và FMT trong một số bệnh viêm đường ruột, liệu pháp này được kỳ vọng sẽ trở thành chiến lược tiềm năng để điều trị các biến chứng tiếp theo do thay đổi đường ruột ở bệnh nhân bệnh nặng. Các nghiên cứu về hệ vi sinh vật trong các bệnh đường ruột chủ yếu tập trung vào các bệnh viêm và ung thư. Do đó, cần có các nghiên cứu sâu hơn về các mô hình bệnh và các trường hợp lâm sàng để cung cấp dữ liệu khảo sát phong phú để tìm ra các mục tiêu điều trị mới hoặc các chế phẩm thuốc.