

MICROBIOME TRÊN DA BỆNH NHÂN VIÊM DA CƠ ĐỊA

Vũ Thị Mai*, Lê Thiện Thành, Nguyễn Quỳnh Anh,
Phạm Thị Hải Yến, Nguyễn Duy Bộ, Thục Thanh Huyền, Hoàng Thị Oánh,
Nguyễn Thị Minh Nguyệt, Lê Thị Minh Hương, Nguyễn Văn Đĩnh
Bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec Times City

TÓM TẮT

Viêm da cơ địa là bệnh da mạn tính, tái diễn với biểu hiện nổi trội như ngứa kèm theo các tổn thương viêm trên da. Bệnh có cơ chế bệnh sinh phức tạp liên quan đến nhiều yếu tố bất thường hàng rào bảo vệ da, yếu tố gen và yếu tố môi trường. Microbiosome trên da là tổng hợp hệ gen của hệ vi sinh vật cư trú trên da. Microbiome ở bệnh nhân viêm da cơ địa có vai trò ngăn chặn sự cư trú các mầm bệnh trên da, đồng thời có tác động đến hệ miễn dịch của cơ thể, đóng góp trong cơ chế bệnh sinh của bệnh. Sự mất cân bằng hệ vi sinh vật trên da bệnh nhân viêm da cơ địa liên quan đến mức độ nặng của bệnh. Khái niệm mới về việc điều chỉnh hệ vi sinh vật trên da bằng việc sử dụng các loại kem dưỡng ẩm có chứa vi sinh vật không gây bệnh hoặc bổ sung men vi sinh trong những năm đầu đời có thể là một lựa chọn trong phòng ngừa và điều trị ở các nhóm đối tượng nguy cơ cao, nhưng hiện chưa có bằng chứng rõ ràng. Bài viết này đưa ra các thông tin bàn luận về đặc điểm, vai trò trong cơ chế bệnh sinh và ứng dụng trong tương lai của hệ vi sinh vật trên da trên bệnh nhân viêm da cơ địa.

Từ khóa: Microbiome, viêm da cơ địa

THE SKIN MICROBIOME IN ATOPIC DERMATITIS

Vu Thi Mai*, Le Thien Thanh, Nguyen Quynh Anh,
Pham Thi Hai Yen, Nguyen Duy Bo, Thuc Thanh Huyen, Hoang Thi Oanh,
Nguyen Thi Minh Nguyet, Le Thi Minh Huong, Nguyen Van Dinh
Vinmec General International Hospital

Atopic dermatitis is a chronic, recurring inflammatory skin disease with the predominant symptom of itching and inflammatory lesions on the skin. This disease has a complex pathogenesis related to many factors ranging from skin barrier abnormalities, genetic and environmental factors. Microbiosome on the skin refers collective genomes or genetic material of all microbes on the skin. Microbiome in atopic dermatitis plays a role in preventing colonization and growth of pathogens on the skin, and also has an impact human immune system. Skin dysbiosis is related to the severity of atopic dermatitis. The advanced concept of modulating the skin microbiome using moisturizers containing non-pathogenic bacteria or probiotic supplements during the first years of life may be a preventative and therapeutic option in treatment high-risk groups, but currently lack of evidence. This article provides information discussing the characteristics, role in pathogenesis and future applications of the skin microbiome in patients with atopic dermatitis.

Keywords: Microbiome, atopic dermatitis

Nhận bài: 10-3-2024; Phản biện: 15-4-2024; Chấp nhận: 05-6-2024

Người chịu trách nhiệm: Vũ Thị Mai

Email: mai2.tam@gmail.com

Địa chỉ: Bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec Times City

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm da cơ địa là bệnh lý viêm mạn tính, nhiều đợt tái phát với các tổn thương da đặc trưng và rất ngứa [1]. Tỷ lệ mắc viêm da cơ địa khá dao động khoảng 5-20% trẻ em và 7% người lớn trên toàn cầu. Triệu chứng viêm da cơ địa thường đa dạng thay đổi theo độ tuổi, giai đoạn bệnh, chủng tộc và bao gồm: khô da, ngứa da, ban đỏ kèm mụn nước có thể có chảy dịch hoặc mảng viêm dày sừng hóa, bong vảy với vị trí phân bố thường khác nhau theo độ tuổi.

Viêm da cơ địa có cơ chế bệnh sinh phức tạp, liên quan nhiều yếu tố như bất thường hàng rào bảo vệ da, yếu tố cơ địa- gen và các yếu tố môi trường dẫn tới các rối loạn về miễn dịch. Tế bào lympho Th2 được hoạt hóa tiết ra các cytokin IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, các cytokin này đóng vai trò quan trọng trong phản ứng viêm của viêm da cơ địa. Các cytokin typ 2 cùng Lymphoprotein mô đệm ức (Thymic stromal lymphopoietin-TSLP) là các cytokin gây ngứa trong viêm da cơ địa [3],[4],[5].

Ngứa là triệu chứng nổi trội của viêm da cơ địa và là nguyên nhân chính gây nên các gánh nặng của bệnh. Viêm da cơ địa gây ảnh hưởng dai dẳng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, đặc biệt rối loạn giấc ngủ dẫn tới mệt mỏi, giới hạn hoạt động sinh hoạt, lao động học tập đồng thời ảnh hưởng đến thẩm mỹ, tâm lý dẫn đến hạn chế khả năng tiếp xúc xã hội của người bệnh[1].

Điều trị cơ bản trong viêm da cơ địa bao gồm dưỡng ẩm và sử dụng các thuốc chống viêm tại chỗ, tuy nhiên những trường hợp viêm da cơ địa mức độ vừa đến nặng có thể cần điều trị bằng liệu pháp ánh sáng hoặc điều trị toàn thân thuốc ức chế miễn dịch và thuốc sinh học mới có thể kiểm soát được [1].

Microbiome là thông tin về bộ gen của các vi sinh vật đang cư trú trên cơ thể con người và được coi là bộ gen thứ hai của con người. Hệ vi sinh vật cộng sinh trên da người bình thường có tham gia một số quá trình chuyển hóa của cơ thể, bảo vệ cơ thể khỏi mầm bệnh xâm nhập và tác động đến sự cân bằng hoạt động của hệ miễn dịch. Xét nghiệm Microbiome bằng phương

pháp Whole-metagenome shotgun sequencing hoặc Sequencing thế hệ mới (NGS) giúp đánh giá hệ sinh vật cư trú trên cơ thể con người một cách đơn giản và chính xác hơn phương pháp nuôi cấy vi sinh vật truyền thống [6]. Những năm gần đây các nghiên cứu về hệ vi sinh vật trong viêm da cơ địa đã chỉ ra phần lớn bệnh nhân viêm da cơ địa có sự mất cân bằng hệ vi sinh vật trên da đồng thời sự thay đổi này ảnh hưởng đến hệ miễn dịch, kích thích phản ứng viêm trong viêm da và có mối liên quan đến mức độ nặng của bệnh. Tìm hiểu sự tác động giữa microbiome và hệ miễn dịch giúp chúng ta hiểu hơn về cơ chế bệnh sinh viêm da cơ địa đồng thời có thể góp phần đưa ra các phương pháp điều trị và dự phòng hiệu quả bệnh.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

2.1. Đặc điểm microbiome trên da ở bệnh nhân viêm da cơ địa

Hệ vi sinh vật trên da người bình thường thay đổi khác nhau phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: tuổi, giới, vùng da (thay đổi nhiệt độ, lượng mồ hôi và lượng dầu tiết trên các vùng da) [7]. Hệ vi sinh vật cộng sinh trên da giúp bảo vệ con người khỏi các mầm bệnh đồng thời cân bằng vai trò bảo vệ và gây viêm hủy hoại của hệ miễn dịch. Hệ vi sinh cộng sinh thường gặp trên da bao gồm: tụ cầu vàng *S.aureus*, *Cutibacterium acne*, *Corynebacterium* và một số loại nấm men.

Theo Shi và cộng sự khi nghiên cứu microbiome trên da ở 128 bệnh nhân viêm da cơ địa và 68 người khỏe mạnh cho thấy hệ vi sinh vật trên da nhóm trẻ em (cả nhóm bệnh và nhóm khỏe mạnh) đa dạng hơn khi so với nhóm người trưởng thành. Trong đó *Streptococcus*, *Rothia*, *Gemella*, *Granulicatella* và *Haemophilus* chiếm ưu thế ở trẻ em còn nhóm người trưởng thành gặp các chủng ưu thế như *Cutibacterium*, *Lactobacillus*, *Anaerococcus*, *Fingoldia* và *Corynebacterium*. *Cutibacterium* và *Corynebacterium* có thể ức chế sự phát triển của tụ cầu vàng, vì vậy sự thay đổi về các quần thể vi sinh vật trên da theo lứa tuổi có thể góp phần làm giảm tỷ lệ mắc bệnh ở người lớn khi ức chế sự phát triển của tụ cầu vàng trên da [8].

Các nghiên cứu chỉ ra mối tương quan giữa mật độ tụ cầu vàng trên da bệnh nhân viêm da cơ địa với mức độ nặng của bệnh. Trong khi tụ cầu vàng chỉ được tìm thấy ở 20% người khỏe mạnh bình thường, thì 30-100% bệnh nhân viêm da cơ địa phát hiện có tụ cầu trên da. Trên cùng bệnh nhân viêm da cơ địa, tỷ lệ phát hiện tụ cầu vàng có sự khác biệt giữa vùng tổn thương da (70%) với vùng không tổn thương da (39%). Thông thường tụ cầu vàng cộng sinh trên da có khả năng sản sinh ra các chất kháng khuẩn tiêu diệt mầm bệnh khác, tuy nhiên tụ cầu vàng cũng là nguyên nhân gây nên bội nhiễm da và làm nặng, tái diễn các tổn thương da trong viêm da cơ địa. Ngoài ra một số nghiên cứu còn phát hiện chủng tụ cầu vàng trên da bệnh nhân viêm da cơ địa khác so với nhóm người khỏe mạnh. Chủng tụ cầu có khả năng bám dính trên da, hình thành lớp màng sinh học (với mật độ tụ cầu dày đặc ở ngoại bào), ức chế bạch cầu trung tính và đại thực bào, đồng thời gây chết theo chương trình các tế bào sừng dẫn tới giải phóng TSLP, IL-6, kích thích các tế bào lympho Th2 phản ứng gây viêm trên da đồng thời giảm biểu hiện keratin 1, 10, filaggrin dẫn tới phá hủy hàng rào bảo vệ da [6].

Khi điều trị viêm da cơ địa bằng liệu pháp ánh sáng kết hợp corticosteroid tại chỗ cho thấy sự thay đổi về độ đa dạng của hệ vi sinh vật trên da vùng tổn thương ở bệnh nhân đồng thời giảm tỷ lệ của *S. aureus* trên vùng da tổn thương.

Mặt khác tại vùng da viêm, sự đa dạng hệ vi sinh vật giảm so với vùng da lành và giảm mật độ các chủng *Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* và *Prevotella* [9],[10],[11]. Sự đa dạng của hệ vi khuẩn chí trên da có mối liên quan với chất lượng hàng rào bảo vệ da, ngăn ngừa mất nước qua da và đảm bảo duy trì độ pH lý tưởng cho da. Sau khi điều trị, hệ vi sinh vật trên da bệnh nhân viêm da cơ địa được nghiên cứu trở nên đa dạng hơn [11].

Nấm men *Malassezia* là một trong các loại nấm cộng sinh thường gặp nhất trên da người khỏe mạnh, ở bệnh nhân viêm da cơ địa, tỷ lệ 2 loại nấm *Malassezia* trên da thay đổi theo mức độ nặng của bệnh, tỷ lệ *Malassezia restricta* so với *Malassezia globosa* lớn hơn 1 ở bệnh nhân

viêm da cơ địa mức độ nhẹ đến vừa và đạt gần 1 ở bệnh nhân nặng. Ngoài ra các loại nấm men khác như *Cryptococcus liquefaciens*, *Candida albicans*, *Cryptococcus diffluens* được phát hiện đa dạng hơn ở trên da bệnh nhân mắc viêm da cơ địa so với trên da người khỏe mạnh [12],[13].

2.2. Mất cân bằng hệ vi sinh vật trên da và viêm da cơ địa

Hệ vi sinh đóng vai trò quan trọng trong sức khỏe con người, đặc biệt sự ảnh hưởng từ những năm đầu đời. Coa nhiều giả thiết cho rằng mất cân bằng hệ vi sinh (Dysbiosis) có liên quan đến sự phát triển rất nhiều bệnh lý dị ứng trong đó có viêm da cơ địa. Ngày nay bằng những phương pháp giải trình tự gen phát triển đã giúp chúng ta bước đầu tìm hiểu về mối liên quan giữa hệ vi sinh và các bệnh lý cụ thể.

Khi microbiome mất cân bằng, hệ thống miễn dịch bắt đầu giải phóng các peptide 5 kháng khuẩn khác nhau. Điển hình như cathelicidin hỗ trợ tiêu diệt vi khuẩn có hại và tạo ra các phản ứng viêm. Cùng thời điểm, vi khuẩn có lợi trong hệ thống microbiome liên tục hoạt động giảm thiểu phản ứng viêm từ hệ miễn dịch, cũng như tiêu diệt vi khuẩn có hại.

Mối quan hệ giữa sự mất cân bằng hệ vi sinh vật trên da và viêm da cơ địa chưa thực sự được hiểu rõ. Một nghiên cứu trên 58 trẻ tại thời điểm 2 tháng cho thấy những trẻ xuất hiện viêm da cơ địa vào 12 tháng tuổi có ít loài *staphylococcus* cộng sinh trên da tại khuỷu tay hơn so với trẻ không có viêm da cơ địa ở 12 tháng tuổi và đưa ra kết luận trẻ viêm da cơ địa chưa có tụ cầu vàng cư trú trước khi mắc bệnh. Tuy nhiên nghiên cứu này không phân lập được các chủng cụ thể của *Staphylococcus* trên da của trẻ 2 tháng phát triển thành nhóm viêm da cơ địa sau đó [14]. Trong khi đó nghiên cứu của Meylan và cộng sự trên trẻ dưới 2 tuổi phát hiện *Staphylococcus hominis* ít gặp hơn ở nhóm trẻ phát triển thành viêm da cơ địa sau đó [15].

Dysbiosis liên quan đến giảm tính đa dạng của các vi khuẩn khác và tăng chủng *Staphylococcus aureus*, chủng này thường có mặt trong hầu hết các trường hợp viêm da cơ địa. Mất cân bằng hệ vi sinh vật dẫn đến giảm tính acid của da, làm

cho các vi khuẩn tăng tính bám dính trên da và da giảm sản xuất chất peptide kháng khuẩn.

Một số nghiên cứu chỉ ra rằng trong viêm da cơ địa mức độ nặng liên quan đến dysbiosis như tăng các chủng nấm và các chủng vi khuẩn gây bệnh như *Staphylococcus* và *Candida*.

2.3. Ứng dụng microbiome da trong viêm da cơ địa

Microbiome có mối liên hệ mật thiết với làn da, là một thực thể không thể tách rời. Khi hệ sinh vật trên da cân bằng và khỏe mạnh, làn da trông mịn màng, rạng rỡ và đàn hồi trẻ trung. Gần đây, khái niệm chăm sóc da “thân thiện với hệ sinh vật” dần định hình chỗ đứng, tiếp cận các loại sản phẩm dưỡng da mới.

Một số nghiên cứu cho thấy hiệu quả giảm ngứa trên bệnh nhân viêm da cơ địa khi bổ sung probiotic chứa *Bifidobacterium spp.*, kết quả có thể được giải thích liên quan đến việc cư trú và tăng trưởng loài vi khuẩn này trên da, gây ức chế sự tăng trưởng của tụ cầu vàng và mầm bệnh khác. Tuy nhiên hiệu quả của probiotic, prebiotic trong điều trị viêm da cơ địa hiện vẫn đang còn nhiều tranh cãi.

Liệu pháp vi khuẩn (Bacteriatherapy) đang được nghiên cứu bằng cách sử dụng tụ cầu coagulase âm tính (như *S. epidermidis* và *S. hominis*) trên viêm da cơ địa. Nghiên cứu trên chuột cho thấy sử dụng *S. hominis* mang lại hiệu quả bảo vệ khỏi tụ cầu vàng gây bệnh trên da [16].

Công nghệ Microbiome vẫn còn là khái niệm mới mẻ nhưng đang dần “chấp bút” cho thế hệ chăm sóc da tương lai. Dần dần khẳng định vị thế bằng cách góp mặt trong mọi sản phẩm, phát huy lợi ích chăm da đột phá. Một số công dụng của công nghệ vi sinh microbiome như: Thành phần lên men sản sinh acid lactic loại bỏ da chết, làm mềm mịn và không làm da mỏng.

III. KẾT LUẬN

Các tiến bộ trong kỹ thuật nghiên cứu gen gần đây về microbiome đã và đang giúp chúng ta tìm và phân lập được một cách chính xác hệ vi sinh vật trên da của bệnh nhân viêm da cơ địa. Microbiome được coi là hệ gen thứ 2 của loài

người, các nghiên cứu hiện tại chỉ ra sự thay đổi về tỷ lệ, số lượng của hệ vi sinh vật cộng sinh trên da có liên quan đến tổn thương da và mức độ nặng của bệnh. Việc hiểu hơn về thành phần và ảnh hưởng của sự mất cân bằng các loài vi sinh vật cộng sinh trên da đến quá trình hình thành bệnh, đến biểu hiện lâm sàng bệnh có thể giúp chúng ta hiểu hơn về cơ chế bệnh sinh và điều trị, dự phòng viêm da cơ địa.

Ngày nay công nghệ Microbiome trên thế giới đã và đang nhanh chóng được ứng dụng trong chăm sóc da một cách đột phá.

Tuy nhiên tính đến hiện nay các nghiên cứu về vai trò và tầm quan trọng của hệ vi sinh vật trên da và trên đường tiêu hóa ở bệnh nhân viêm da cơ địa chưa có nhiều tại Việt Nam cũng như trên thế giới, đồng thời cũng cần có thêm dữ liệu nghiên cứu về liệu pháp điều trị và dự phòng ứng dụng từ microbiome trong viêm da cơ địa để góp phần tiếp cận điều trị người bệnh toàn diện hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel et al.** Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024;132(3):274-312. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009>
2. **Agarwal A, Chen L, Capozza K et al.** Trustworthy Patient-Centered Guidelines: Insights From Atopic Dermatitis and a Proposal for the Future. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(11):2875–2877. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.06.017>
3. **Boguniewicz M, Leung DYM.** Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol. Rev* 2011;242(1):233–246. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2011.01027.x>

4. **Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A et al.** The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):266–278. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1563>
5. **Czarnowicki T, He H, Krueger JG et al.** Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.032>
6. **Kim JE, Kim HS.** Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med* 2019;8(4):444. <https://doi.org/10.3390/jcm8040444>
7. **Belkaid Y, Serge JA.** Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science* 2014;346(6212):954–959. <https://doi.org/10.1126/science.1260144>
8. **Shi B, Bangayan N, Curd E et al.** The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Immunol* 2016;138(4):1233–1236. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.053>
9. **Paller AS, Kong HH, Seed P et al.** The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>
10. **Totté JEE, der Feltz WT, Hennekam M et al.** Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016;175(4):687–695. <https://doi.org/10.1111/bjd.14566>
11. **Kong HH, Oh J, Deming C et al.** Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22(5):850–859. <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>
12. **Findley K, Oh J, Yang J et al.** Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature* 2013;498(7454):367–370. <https://doi.org/10.1038/nature12171>
13. **Bjerre RD, Bandier J, Skov L et al.** The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1272–1278. <https://doi.org/10.1111/bjd.15390>
14. **E. A. Kennedy et al.,** “Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 139, no. 1, pp. 166–172, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.029.
15. **Kenndy EA, Connolly J, Hourihane JOB et al.** Skin Colonization by *Staphylococcus aureus* Precedes the Clinical Diagnosis of Atopic Dermatitis in Infancy - ScienceDirect. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(1):166–172. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.029>
16. **T. Nakatsuji, Chen TH, Narala S et al.** Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017;9(378):eaah4680. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>