ỨNG DỤNG CỦA PROBIOTIC ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM RUỘT

Tác giả:

Tiến sĩ Sinclair T. Wang – Chuyên ngành Kỹ thuật Y sinh

Bệnh viêm ruột (IBD) là các rối loạn viêm mãn tính ở đường tiêu hóa bao gồm hai kiểu hình chính: bệnh Crohn (CD) và viêm loét đại tràng (UC) đã ảnh hưởng đến hàng triệu người và dường như đang ngày càng tăng trên toàn thế giới [1]. Ước tính có ba triệu người ở Châu Âu, ba triệu người Mỹ và hơn 80.000 người Úc bị ảnh hưởng bởi IBD. Ngoài ra, ngày càng có nhiều trường hợp mới được tìm thấy ở Châu Á và Châu Phi, có lẽ do những thay đổi trong lối sống và thói quen dinh dưỡng của người dân ở những khu vực này, tỷ lệ hút thuốc cao và sự phát triển của khoa học trong việc chẩn đoán bệnh [2-4].

Chúng có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi do phản ứng miễn dịch bất thường đối với hệ vi sinh vật cư trú trong lòng ruột ở những bệnh nhân tiếp xúc với các yếu tố môi trường cụ thể hoặc có liên quan tới bộ máy di truyền [5], dẫn tới tình trạng giảm sự đa dạng vi sinh vật có liên quan đến IBD. Do đó, chúng ta cần có những phương pháp hữu ích và điều trị theo dướng "tự nhiên" hơn. Nhằm cải thiện sức khỏe của bệnh nhân một cách hiệu quả.

Sự cân bằng giữa các vi sinh vật đường ruột có lợi và có hại dẫn đến cân bằng nội môi niêm mạc hoặc viêm mãn tính, và như chúng ta biết rằng hệ vi sinh vật đường ruột nội sinh có liên quan đến sự khởi đầu của IBD.

Hệ vi sinh vật đường ruột của con người bao gồm của hơn một nghìn loài vi khuẩn, trong đó 99% thuộc về Firmicutes (chẳng hạn như *Lactobacillus*), *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*. Các vi sinh vật kỵ khí, bao gồm *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* và *Porphyromonas*, là những vi khuẩn phổ biến nhất cư trú trong ruột. Ngoài ra, người ta đã chứng minh rằng hệ vi sinh vật ở bệnh nhân IBD khác với những người khỏe mạnh, vì nó được đặc trưng bởi sự giảm tính đa dạng, giảm sự phong phú của Firmicutes và Bacteroidetes [6].
Các cơ chế có thể có về hiệu quả của lợi khuẩn đã được khám phá trong nhiều điều kiện thí nghiệm cả *in vitro* và *in vivo* [7]. Tác dụng của bất kỳ chế phẩm sinh học nào đều phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm quá trình trao đổi chất, các phân tử thể hiện trên bề mặt, cũng như các chất chuyển hóa mà chúng tạo ra.

Sự tiến triển của bệnh đã thay đổi đáng kể với các liệu pháp steroid, thuốc ức chế miễn dịch và gần đây là thuốc sinh học [5,6]. Mặc dù các phương pháp điều trị này cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, nhưng vẫn chưa rõ liệu chúng có thể thay đổi tiến trình tự nhiên của UC và CD hay không. Một số bằng chứng khoa học xác nhận vai trò của hệ thống miễn dịch bất thường giữa vật chủ và tương tác giữa hệ vi sinh vật trong cơ chế bệnh sinh của IBD [8]. Probiotic được cung cấp cho bệnh nhân đã đem lại nhiều điều tích cực trong việc cải thiện tình trạng bệnh như ức chế sự xâm nhập của các mầm bệnh gây ra sản xuất chất nhầy, kích thích hệ thống miễn dịch của vật chủ.

Cơ chế của probiotic trong điều trị bệnh viêm ruột

Mặc dù đã có những tiến bộ đáng kể trong việc điều trị bệnh IBD, nhưng chúng ta luôn tìm kiếm các lựa chọn thay thế nhằm giảm bớt chi phí và hiệu quả cao hơn. Chúng bao gồm cả việc thay đổi chế độ ăn uống, thực phẩm bổ sung, và gần đây là chế phẩm sinh học.

Việc sử dụng những phương pháp mới và tiềm năng của chúng dựa trên quá trình ngăn cản phản ứng miễn dịch niêm mạc do các tác nhân vi khuẩn mà cuối cùng dẫn đến viêm ruột mãn tính đặc trưng cho IBD. Trên thực tế, chế phẩm sinh học có lợi do nhiều cơ chế: kích thích các cytokine chống viêm, ức chế các cytokine gây viêm, củng cố hàng rào ruột và tác động đối kháng với mầm bệnh.

Các cơ chế như vậy phần lớn đã được nghiên cứu rộng rãi trên các mô hình động vật cả *in vitro* và *in vivo*. Probiotics, là chế độ ăn hoặc uống vi khuẩn sống bổ sung, có tác dụng có lợi đối với sức khỏe của bệnh nhân, có thể bằng cách cải thiện sự cân bằng hệ vi sinh vật đường ruột của bệnh nhân [7].
Lactobacilli, *Bifidobacteria* và *Streptococci* là những loại men vi sinh thường được sử dụng. Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành để làm rõ tác dụng của men vi sinh đối với các tình trạng viêm và không viêm, bao gồm IBD, dị ứng, viêm khớp dạng thấp, nhiễm trùng, hệ vi sinh vật đường tiêu hóa và cho thấy nhiều lợi ích khác nhau của men vi sinh.

Nghiên cứu lâm sàng về probiotic ở bệnh nhân bị viêm ruột

Probiotic có tác động tích cực đến vật chủ khi được sử dụng theo tỷ lệ thích hợp. Probiotic có đặc tính điều hòa miễn dịch của nhiều quá trình [9]. Trong số các bệnh nhân CD, sử dụng *Saccharomyces boulardii* rất hữu ích trong việc duy trì sự thuyên giảm và làm kín ruột [10]. Đối với viêm loét đại tràng, các chủng *Escherichia coli Nissle*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum* và *Lactobacillus acidophilus* dường như có triển vọng trong việc duy trì giai đoạn thuyên giảm.

Groeger và cộng sự cho thấy rằng sử dụng *Bifidobacterium infantis* đường uống làm giảm trong cả rối loạn viêm đường tiêu hóa và ngoài đường tiêu hóa [11]. Các nhóm bệnh nhân bị viêm loét đại tràng và được bổ sung chủng *Bifidobacterium breve Yakult* cho kết quả nội soi tốt hơn so với nhóm không được bổ sung. Các kết quả khác nhau khi bổ sung các chủng men vi sinh giống nhau có thể được kích hoạt bởi hoạt động của vi khuẩn cũng như thông qua ảnh hưởng của các chủng khác có trong sinh vật chủ. Điều này có thể giải thích tại sao việc sử dụng hỗn hợp các chủng tương ứng cho thấy hiệu quả tốt hơn so với chỉ sử dụng một chủng. Việc bổ sung các chủng khác như *Faecalibacterium prausnitzii* dường như hữu ích hơn trong trường hợp bệnh Crohn, điều này đã được xác nhận bởi Sokol và đồng nghiệp [12].

Các chủng vi khuẩn khác nhau có thể có chức năng khác nhau do đối tượng vật chủ khác nhau.

Nghiên cứu trước đây cho thấy chế phẩm sinh học có thể ảnh hưởng đến các khía cạnh khác nhau của IBD. Phải nói rằng IBD là bệnh do nhiều yếu tố, nên việc phân biệt một chủng có lợi cho bệnh nhân mắc cùng một bệnh dường như là điều không thể.

Tác dụng chống viêm phụ thuộc nhiều vào liều lượng và chủng. Cần nghiên cứu thêm để ước tính liệu pháp dựa trên men vi sinh thích hợp, nhưng rõ ràng là không thể xác định một sản phẩm chung có lợi cho tất cả các bệnh do viêm nhiễm. Rõ ràng, các viên uống vi sinh được xây dựng và tạo ra dự trên việc đánh giá từng cá nhân hóa là cần thiết ở đây.

Loại thay đổi viêm, mức độ nghiêm trọng của bệnh, thành phần vi sinh vật cũng như các khía cạnh môi trường và di truyền nên được xem xét. Vì những lý do này, các báo cáo về tính hữu ích của các chủng sống giữa các bệnh nhân có thể khác nhau. Cho đến nay, vi khuẩn sinh học sống được coi là có lợi nhất cho vật chủ. Trong nghiên cứu hiện tại, ở một nhóm lớn bệnh nhân UC đang hoạt động tại Đan Mạch, Petersen và cộng sự đã quan sát bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng ciprofloxacin hoặc giả dược trong tuần đầu tiên và *E. coli* Nissle (1 viên nang, chứa 2,5–25 × 10^9 vi khuẩn, trong 4 ngày đầu tiên và 2 viên nang trong 7 tuần tiếp theo) hoặc giả dược.

Sự đánh giá sau khi sử dụng đều cho kết quả khả quan [13]. Ngoài ra, trong một nghiên cứu đa trung tâm về bệnh nhân trưởng thành bị viêm loét đại tràng từ nhẹ đến trung bình từ Bắc Ấn Độ, những người được chỉ định ngẫu nhiên dùng men vi sinh hai lần mỗi ngày trong 12 tuần, phương pháp điều trị đã chứng minh sự cải thiện đáng kể về hoạt động lâm sàng điểm so với giả dược [14,15].

Tác dụng có lợi của men vi sinh như một liệu pháp bổ trợ đặc biệt rõ ràng ở những bệnh nhân tuân thủ điều trị hơn, tức là dùng men vi sinh ≥ 75%, với mức giảm 93% đối với tất cả các tác dụng phụ.

Tiềm năng đầy triển vọng của probiotic đối với bệnh viêm ruột trong tương lai

Tóm lại, IBD là một căn bệnh rất phức tạp, nguyên nhân trực tiếp và cơ chế bệnh sinh vẫn chưa được biết đầy đủ. Các trạng thái liên quan đến IBD dường như phụ thuộc vào nhiều yếu tố bên trong và bên ngoài bao gồm di truyền, môi trường, miễn dịch và trạng thái thực dưỡng của sinh vật.

Vi khuẩn sinh học có thể ảnh hưởng đến tất cả các khía cạnh của bệnh lý IBD và có thể thực hiện chức năng bảo vệ cho bệnh nhân. Việc bổ sung các chủng men vi sinh sống có ưu và nhược điểm của nó. Việc sử dụng men vi sinh dường như là một chiến lược điều trị rất hứa hẹn, hợp lý và thú vị về mặt hỗ trợ điều trị để kiểm soát các tình trạng một cách tích cực theo hướng "tự nhiên" hơn, đặc biệt là khi xem xét gánh nặng điều trị y tế cao.

Tài liệu tham khảo:

1.Duricova, Dana, Johan Burisch, Tine Jess, Corinne Gower-Rousseau, Peter L. Lakatos, and ECCO-EpiCom. "Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature." *Journal of Crohn's and Colitis* 8, no. 11 (2014): 1351-1361.

2.CDC, Areview WITHIN. "Centers for disease control and prevention." (2020).

3.Ng, Siew C. "Emerging leadership lecture: Inflammatory bowel disease in A sia: Emergence of a "W estern" disease." *Journal of gastroenterology and hepatology* 30, no. 3 (2015): 440-445.

4.Chou, Jen-Wei, Hsiang-Chun Lai, Chia-Hsi Chang, Ken-Sheng Cheng, Chun-Lung Feng, and Tsung-Wei Chen. "Epidemiology and clinical outcomes of inflammatory bowel disease: a hospital-based study in central Taiwan." *Gastroenterology Research and Practice* 2019 (2019).

5.Podolsky, Daniel K. "The current future understanding of inflammatory bowel disease." *Best practice & research Clinical gastroenterology* 16, no. 6 (2002): 933-943.

6.Gosiewski, Tomasz, Magdalena Strus, Krzysztof Fyderek, Kinga Kowalska-Duplaga, Andrzej Wedrychowicz, Urszula Jedynak-Wasowicz, Malgorzata Sladek, Stanislaw Pieczarkowski, Pawel Adamski, and Piotr B. Heczko. "Horizontal distribution of the fecal microbiota in adolescents with inflammatory bowel disease." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 54, no. 1 (2012): 20-27.

7.Abraham, Bincy P., and Eamonn MM Quigley. "Probiotics in inflammatory bowel disease." *Gastroenterology Clinics* 46, no. 4 (2017): 769-782.

8.Fiocchi, Claudio. "Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we?." *Journal of gastroenterology and hepatology* 30 (2015): 12-18.

9.Azad, Md, Abul Kalam, Manobendro Sarker, and Dan Wan. "Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles." *BioMed research international* 2018 (2018).

10.Vilela, E. Garcia, M. De Lourdes De Abreu Ferrari, H. Oswaldo Da Gama Torres, A. Guerra Pinto, A. Carolina Carneiro Aguirre, F. Paiva Martins, E. Marcos Andrade Goulart, and A. Sales Da Cunha. "Influence of Saccharomyces boulardii on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission." *Scand J Gastroenterol* 43, no. 7 (2008): 842-848.

11.Groeger, David, Liam O'Mahony, Eileen F. Murphy, John F. Bourke, Timothy G. Dinan, Barry Kiely, Fergus Shanahan, and Eamonn MM Quigley. "Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut." *Gut microbes* 4, no. 4 (2013): 325-339.

12.Sokol, Harry, Bénédicte Pigneur, Laurie Watterlot, Omar Lakhdari, Luis G. Bermúdez-Humarán, Jean-Jacques Gratadoux, Sébastien Blugeon et al. "Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, no. 43 (2008): 16731-16736.

13.Petersen, Andreas Munk, Hengameh Mirsepasi, Sofie Ingdam Halkjær, Esben Munk Mortensen, Inge Nordgaard-Lassen, and Karen Angeliki Krogfelt. "Ciprofloxacin and probiotic Escherichia coli Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial." *Journal of Crohn's and Colitis* 8, no. 11 (2014): 1498-1505.

14.Sood, Ajit, Vandana Midha, Govind K. Makharia, Vineet Ahuja, Dinesh Singal, Pooja Goswami, and Rakesh K. Tandon. "The probiotic preparation, VSL# 3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis." *Clinical gastroenterology and hepatology* 7, no. 11 (2009): 1202-1209.

15.Tamaki, Hiroyuki, Hiroshi Nakase, Satoko Inoue, Chiharu Kawanami, Toshinao Itani, Masaya Ohana, Toshihiro Kusaka et al. "Efficacy of probiotic treatment with Bifidobacterium longum 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial." *Digestive Endoscopy* 28, no. 1 (2016): 67-74.

Future BioMed Clinic & Lab