

Khái niệm về khuẩn hệ âm đạo

Khuẩn hệ âm đạo bình thường

Chức năng sinh lý của khuẩn hệ âm đạo

Phạm Thanh Hoàng, Ngô Thị Bình Lua, Tô Mai Xuân Hồng, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được thành phần và tính chất của khuẩn hệ âm đạo
2. Trình bày vai trò bảo vệ của khuẩn hệ âm đạo chống lại các tác nhân gây bệnh
3. Trình bày được khái niệm về các trạng thái khuẩn hệ âm đạo
4. Trình bày được khái niệm về một khuẩn hệ âm đạo bình thường
5. Nhận biết được tính chất của tiết dịch bình thường ở phụ nữ

KHÁI NIỆM VỀ MICROBIOME ÂM ĐẠO VÀ CÁC TRẠNG THÁI KHUẨN HỆ ÂM ĐẠO

Khuẩn hệ âm đạo ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản bao gồm các loại vi khuẩn kỵ khí và hiếu khí thường trú.

Khuẩn hệ âm đạo (vaginal microbiome hay vaginal microbiota) ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản bao gồm các loại vi khuẩn kỵ khí và hiếu khí thường trú. Các vi khuẩn này tồn tại trong một mối quan hệ cộng sinh giữa vật chủ là môi trường âm đạo và bản thân chúng là các ký sinh vật.

Mối quan hệ cộng sinh mật thiết giữa âm đạo và cộng đoàn vi khuẩn tạo nên một thể tương quan cân bằng. Âm đạo cung cấp dưỡng chất cho vi sinh vật, đảm bảo sự phát triển của cộng đoàn vi sinh vật. Một số dưỡng chất được cung cấp từ các tế bào lát tầng. Một số dưỡng chất khác từ các tuyến. Ngược lại, cộng đoàn vi sinh vật đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bảo vệ vật chủ bằng cách ngăn ngừa sự trú đóng (colonization) của các vi khuẩn gây bệnh. Rối loạn của khuẩn hệ âm đạo ảnh hưởng mạnh đến tình trạng sức khỏe và bệnh tật của vật chủ.

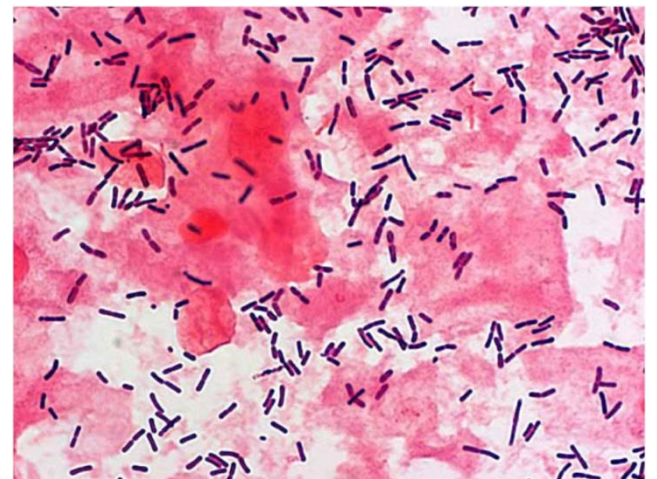
Lactobacillus sp là vi khuẩn ưu thế tuyệt đối trong các trạng thái khuẩn hệ phổ biến.

Mật độ vi khuẩn của âm đạo rất cao, khoảng $10^8 - 10^9$ vi khuẩn trong mỗi mL dịch âm đạo. Ở người phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, bình thường và khỏe mạnh, *Lactobacillus* sp là vi khuẩn chiếm ưu thế trong khuẩn hệ. *Lactobacillus* sp hay còn gọi là khuẩn Döderlein, là vi khuẩn hình que, Gram dương, kỵ khí không bắt buộc. *Lactobacillus* thuộc nhóm vi khuẩn lactic acid, chúng có khả năng chuyển đổi lactose và các loại đường khác thành acid lactic để thu nhận năng lượng.

Hiểu biết hiện nay về thành phần và chức năng của khuẩn hệ âm đạo được phát triển dựa trên tiếp cận vi sinh có cơ sở là giải trình tự gene. Các phương pháp tiếp cận vi sinh không dựa trên nuôi cấy đã cho phép nhận diện được sự đa dạng trong khuẩn hệ âm đạo, đặc biệt là các thành phần không thể nhận diện từ cách tiếp cận dựa vào nuôi cấy¹.

¹ Các kiến thức trước đây về khuẩn hệ căn cứ vào tiếp cận bằng nuôi cấy. Hầu hết các tiếp cận dựa trên nuôi cấy đều bị ảnh hưởng bởi thực tế là hầu hết các khuẩn đều không phát triển trên môi trường nuôi cấy, do nhiều lý do như thành phần môi trường nuôi cấy, nhiệt độ, oxygen, hay một số vi khuẩn cần phải được cấy chung với các khuẩn đồng hành...

Các tiếp cận không căn cứ vào nuôi cấy này dựa vào việc phân tích giải trình tự gene 16S ribosome vi khuẩn.



Hình 1: *Lactobacillus* sp
Lactobacillus sp hay còn gọi là khuẩn Döderlein, là vi khuẩn hình que, Gram dương, kỵ khí không bắt buộc.
Nguồn: embryology.med.unsw.edu.au

Ở các cá thể bình thường này tồn tại nhiều dạng khác nhau của khuẩn hệ âm đạo.

Trong gần $\frac{3}{4}$ trường hợp, đặc điểm của khuẩn hệ ở các cá thể này là ưu thế của 4 chủng *Lactobacillus* phổ biến là *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* và *L. jensenii*. Trong các chủng này, *L. crispatus*, *L. iners* là 2 chủng phổ biến nhất.

Trong hơn $\frac{1}{4}$ phụ nữ bình thường, và khỏe mạnh còn lại, tức không có triệu chứng, có một khuẩn hệ mà trong đó lượng *Lactobacillus* bị giảm một cách có ý nghĩa, hay rất phân tán, hay với ưu thế nghiêm ngặt hay ngẫu nhiên của các khuẩn kỵ khí.

Dựa vào phân bố vi khuẩn và pH, có thể chia khuẩn hệ ra thành các kiểu trạng thái khuẩn hệ âm đạo (community state type) (CST) khác nhau.

VAI TRÒ CỦA LACTOBACILLUS TRONG KHUẨN HỆ ÂM ĐẠO

Trực khuẩn *Lactobacillus* sp. có vai trò chính yếu trong sự duy trì pH âm đạo.

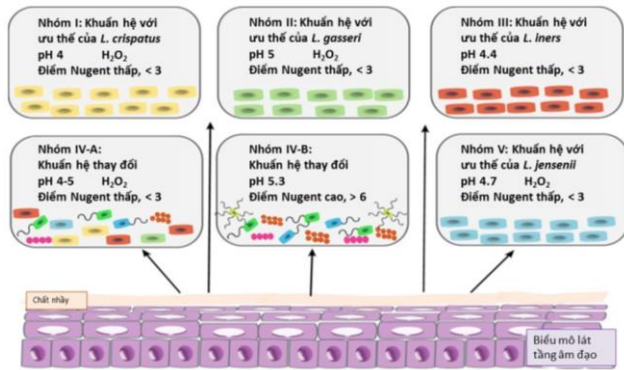
Lactobacillus bảo vệ vật chủ thông qua việc cung cấp lactic acid và qua đó duy trì một pH thấp của âm đạo, trong khoảng từ 3.5 đến 4.5. Lactic acid là một sản phẩm của quá trình lên men, lấy nguyên liệu là glycogen hiện diện trong biểu mô âm đạo bình thường.

Hoạt động chức năng và vai trò của các thành phần còn lại của khuẩn hệ vẫn còn chưa được xác định.

pH âm đạo thấp là kết quả của sự hiện diện của lactic acid, Tuy nhiên, có sự khác biệt về pH giữa các kiểu trạng thái khuẩn hệ. Khuẩn hệ với ưu thế *L. crispatus* có khả năng giữ pH ở mức thấp (4.0), trong khi đó các trạng thái khuẩn hệ khác có pH cao hơn, từ 4.4 đến 5.0. Trong các kiểu trạng thái khuẩn hệ với ưu thế *Lactobacilli*, các thành phần khác của khuẩn hệ cũng tham gia vào việc sản xuất hay tiêu thụ lactic acid.

Kiểu trạng thái khuẩn hệ không *Lactobacillus* vẫn có thể có khả năng duy trì một môi trường âm đạo chức năng.

Các khuẩn hệ không *Lactobacillus* tham gia bảo vệ bằng cách bảo tồn sản xuất lactic acid hay các chất tương tự (lên men homolactic hay lên men heterolactic acid).



Hình 2: Các kiểu trạng thái khuẩn hệ âm đạo (Community State Type) Phân kiểu trạng thái khuẩn hệ được dựa trên chủng vi khuẩn ưu thế và điểm Nugent². Sự khác biệt về hoạt động của các chủng ưu thế dẫn đến sự khác biệt về pH và H₂O₂.
Nguồn: femsre.oxfordjournals.org

Chức năng của khuẩn hệ âm đạo là bảo vệ vật chủ khỏi sự xâm nhập của các khuẩn ngoại lai hay gây bệnh.

Khuẩn hệ âm đạo tham gia vào cơ chế bảo vệ sơ cấp chống lại nhiễm khuẩn thông qua loại bỏ các tác nhân xâm nhập.

Ở các cá thể khác nhau, các trạng thái khuẩn hệ khác nhau về thành phần lẫn chức năng, có những cơ chế tham gia tiến trình bảo vệ vật chủ không như nhau.

Lactic acid là thành phần bảo vệ chính của khuẩn hệ.

Vai trò bảo vệ của *Lactobacillus* sp. có được là thông qua các thành phần kháng khuẩn.

² Điểm Nugent (Nugent, 1991) là hệ thống chấm điểm dựa trên nhuộm Gram dịch âm đạo. Điểm Nugent được tính căn cứ trên:

1. Sự hiện diện của các vi khuẩn hình que lớn (*Lactobacillus*): hiện diện càng nhiều thì điểm càng nhỏ, từ 0-4
 2. Sự hiện diện của các vi khuẩn hình que nhỏ (*Gardnerella vaginalis*), từ 0-4
 3. Sự hiện diện của vi khuẩn hình que cong (*Mobiluncus* spp), từ 0-2
- Tổng (1)+(2)+(3) gọi là điểm Nugent, có thể là từ 0 đến 10.

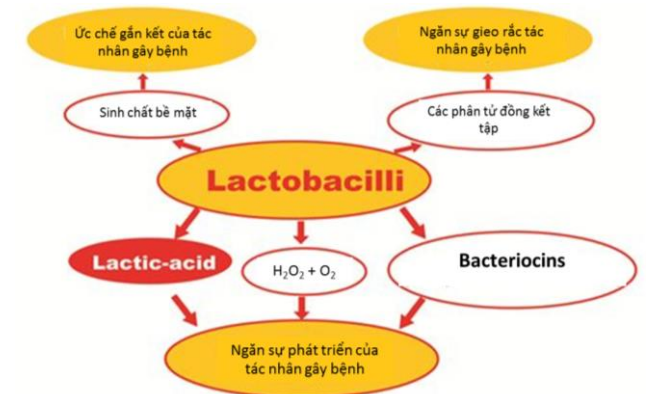
Chính lactic acid chứ không phải pH đảm trách nhiệm vụ bảo vệ vật chủ. Trên khảo sát in-vitro, HIV hay *Neisseria gonorrhea* bị ức chế bởi Lactic acid chứ không phải bởi pH acid (tạo ra bằng một cách khác).

Lactic acid còn kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) chống lại các vi khuẩn Gram âm.

Ngoài lactic acid, *Lactobacillus* còn sản xuất ra các bacteriocins chuyên biệt trên mục tiêu (target-specific bacteriocins) và H₂O₂ với phổ hoạt động rộng.

Bacteriocins là một dạng protein (proteinaceous) có hoạt tính diệt khuẩn. Bacteriocins được tổng hợp bởi vi khuẩn và có phổ hoạt động hẹp. Hoạt tính chủ yếu của nó là đánh vào tính thấm của màng tế bào. Vai trò chủ yếu của bacteriocins là đánh vào các vi khuẩn lạ (ngoại lai) hay gây bệnh xuất hiện trong âm đạo.

Nhiều chủng *Lactobacillus* sản xuất H₂O₂ trong điều kiện yếm khí. H₂O₂ là một chất có khả năng ức chế sự trú đóng (colonization) của vi khuẩn có xu hướng gây bệnh. Tuy nhiên, chứng cứ về khả năng bảo vệ trực tiếp H₂O₂ là không rõ ràng³. Đường như là H₂O₂ có vai trò trung gian trong một chuỗi bảo vệ khác.



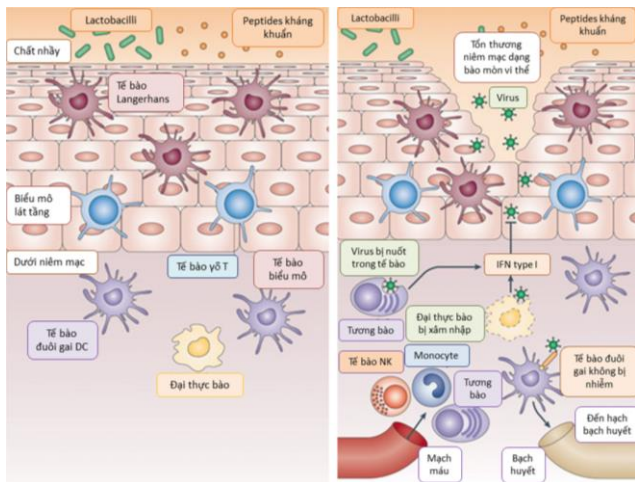
Hình 3: *Lactobacillus* sp sản xuất Lactic acid và H₂O₂, ức chế các vi sinh vật có hại.
Nguồn: mcwhealthcare.com

Âm đạo còn có cơ chế miễn dịch tại chỗ.

Các con đường miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) thông qua các tế bào hình răng cưa (dendritic cells) (DC), tế bào giết tự nhiên (natural killer cells) (NK) và đại thực bào dẫn đến hiện tượng thực bào và phóng thích IFN- γ . Các con đường miễn dịch thích ứng cũng tham gia vào cơ chế bảo vệ này, khi các tác nhân gây bệnh xâm nhập thành công qua khỏi hệ thống bảo vệ biểu mô.

Ngoài ra, quá trình đáp ứng miễn dịch còn chế tiết các chất ức chế phân hủy protein từ bạch cầu giúp bảo vệ vùng mô tại chỗ khỏi các sản phẩm độc chất của quá trình viêm và nhiễm trùng.

³ In-vitro, H₂O₂ có thể có tác động diệt khuẩn ở nồng độ độc. Tuy nhiên, dường như là sự tích lũy H₂O₂ trong môi trường âm đạo khó có thể đạt đến nồng độ độc để thực thi tác dụng diệt khuẩn của H₂O₂. Thêm vào đó, H₂O₂ có độc tính đối với cả chính *Lactobacilli* hơn là đối với các vi khuẩn gây viêm âm đạo do vi khuẩn. *L. iners* lại không có khả năng sản xuất H₂O₂.



Hình 4: Miễn dịch tại âm đạo
 Được thực hiện thông qua cơ chế miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) với các đại thực bào, tế bào hình răng (DC), tế bào giết tự nhiên (NK) và các cơ chế của miễn dịch thích nghi (adaptive immunity)
 Nguồn: researchgate.net

KHÁI NIỆM VỀ MỘT KHUẨN HỆ ÂM ĐẠO “ BÌNH THƯỜNG” HAY “ LÀNH MẠNH”

Môi trường âm đạo được thiết kế cho sự phát triển cộng sinh của một chủng loại vi khuẩn cộng sinh chuyên biệt.

Có sự khác biệt về cấu trúc khuẩn hệ âm đạo giữa các nhóm chủng tộc⁴ khác nhau, cũng như trong các cộng đồng dân cư khác nhau.

Sự khác biệt trong cấu trúc khuẩn hệ này không đồng nghĩa với bệnh lý.

Điều này dẫn đến giả thuyết rằng sự khác biệt về thành phần khuẩn hệ có thể có liên quan đến cách mà cộng đoàn vi khuẩn trong âm đạo phản ứng với các biến đổi bất lợi của môi trường để vẫn đảm bảo thực thi được chức năng của khuẩn hệ.

Sự thay đổi bất cứ thành phần nào trong khuẩn hệ cũng sẽ làm thay đổi phân bố các chủng vi khuẩn của khuẩn hệ.

Thành phần của khuẩn hệ thay đổi theo giai đoạn hoạt động nội tiết trong cuộc đời người nữ.

Ở bé gái chưa dậy thì và phụ nữ đã mãn kinh, do âm đạo không nhận được estrogen từ buồng trứng, nên môi trường âm đạo là môi trường nghèo glycogen.

Hệ quả là khuẩn hệ âm đạo ở các cá thể này có ít khuẩn *Lactobacillus* thường trú hơn so với phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.

⁴ Ở người da trắng và gốc Á thường có khuẩn hệ với ưu thế *Lactobacilli*. Ở người gốc Tây Ban Nha và da đen, tỉ lệ khuẩn hệ không *Lactobacilli* có thể lên đến gần 40% dân số và gồm *Atopobium*, *Corynebacterium*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Mobiluncus* and *Finegoldia*.

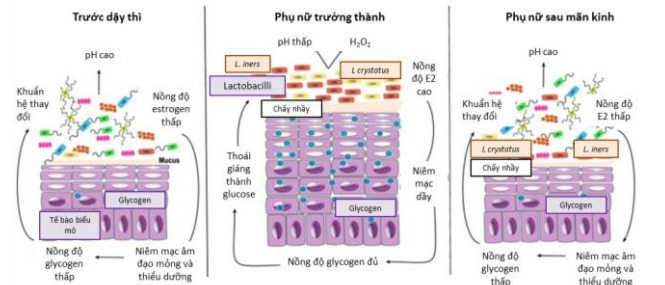
Trong phân nhóm người gốc Tây Ban Nha và gốc Phi mà khuẩn hệ có ưu thế *Lactobacilli*, thì chủng *Lactobacilli* chiếm ưu thế là *L. iners* chứ không phải là *L. crispatus*.

Khi khảo sát pH thì pH âm đạo ở người gốc Phi (pH = 5) và gốc Tây Ban Nha (pH = 4.7) cao hơn so với gốc Á (pH = 4.4) và người da trắng (pH = 4.2). Điều này cho phép giả định rằng vật chủ có vai trò quan trọng trong việc xác định thành phần cấu tạo của khuẩn hệ.

Ở phụ nữ độ tuổi sinh sản, hiện diện của lactic acid làm pH âm đạo được duy trì ở mức 3.5 - 4.7.

Trong khi đó, pH của âm đạo ở trẻ chưa dậy thì và người đã mãn kinh là 6 - 8.

Khuẩn hệ sẽ có các điều chỉnh về phân bố để thích ứng với biến đổi do môi trường.



Hình 2: Thay đổi cấu tạo khuẩn hệ theo hoạt động nội tiết buồng trứng.

Hình 2a (trái) và **2c** (phải): Ở bé gái chưa dậy thì và người đã mãn kinh, các vi khuẩn không phải *Lactobacillus* sp. chi phối khuẩn hệ.

Hình 2b: (giữa) Sự hiện diện của estrogen đảm bảo nguồn cung cấp glycogen cho tế bào âm đạo dẫn đến ưu thế của *Lactobacillus* sp.
 Nguồn: femsre.oxfordjournals.org

Khi khuẩn hệ âm đạo bị đổi mặt với các tác nhân trường diễn hay cấp diễn gây bởi hành vi của con người như dùng kháng sinh, dùng thuốc tránh thai nội tiết và các biện pháp kiểm soát sinh sản khác, thói quen hoạt động tình dục, dùng chất bôi trơn, thói quen thụt rửa âm đạo... nó sẽ có những điều chỉnh để đối phó lại các biến động khuẩn hệ.

Khi khuẩn hệ thất bại trong điều chỉnh, thì chức năng bảo vệ dựa trên đáp ứng miễn dịch vật chủ, gồm cả miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi sẽ bị ảnh hưởng.

Chính sự sụp đổ của tính bình ổn của môi trường âm đạo là yếu tố gây ra sự phát triển của các tác nhân gây bệnh.

Khoảng 1/4 số cá thể “bình thường”, “lành mạnh”, “không có triệu chứng lâm sàng” có một khuẩn hệ thiếu vắng *Lactobacillus*, kể cả có một khuẩn hệ với ưu thế yếm khí ngẫu nhiên hay tuyệt đối. Trong kiểu trạng thái khuẩn hệ này, tính đa dạng trong cấu tạo của khuẩn hệ cho phép duy trì một môi trường chức năng.

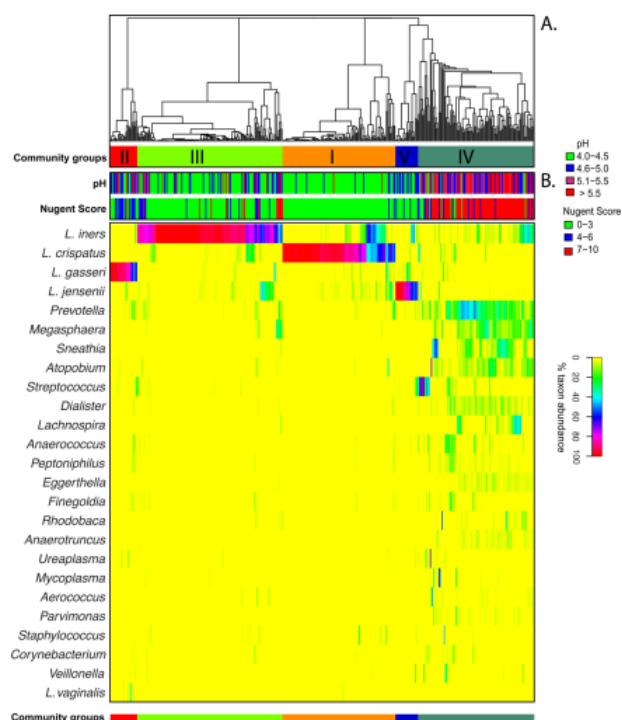
Người phụ nữ với trạng thái khuẩn hệ này phải được xem là bình thường và khỏe mạnh, cho dù thành phần và đặc tính của khuẩn hệ giống như viêm âm đạo do vi khuẩn. Những cá thể này có một pH âm đạo cao, có thể đến 5.

Đây là một thách thức thật sự với hiểu biết cổ điển về khuẩn hệ rằng một khuẩn hệ bình thường có pH dưới 4.5 và *Lactobacillus* ưu thế.

Như vậy, khái niệm về một khuẩn hệ “bình thường” và “lành mạnh” được xây dựng trên chức năng bảo vệ của khuẩn hệ hơn là chính bản thân cấu trúc và thành phần của khuẩn hệ.

Hiểu biết thấu đáo về một khuẩn hệ lành mạnh cần phải dựa trên chức năng thật sự của khuẩn hệ, chứ không chỉ đơn thuần dựa trên thành phần vi sinh của khuẩn hệ.

Quan điểm này sẽ giúp đỡ tốt hơn cho việc thực hiện chẩn đoán và phát triển các biện pháp điều trị thích hợp.



Hình 4: Bản đồ (heatmap) cho thấy sự phân bố vi khuẩn âm đạo liên quan quan trọng đến tình trạng lành mạnh của âm đạo. Cột B thể hiện pH và điểm Nugent. pH cao và Nugent cao liên quan mạnh đến sự sụt giảm mạnh của các khuẩn *Lactobacillus* và gia tăng các khuẩn yếm khí.
 Nguồn: pnas.org

Các thành phần sinh lý của dịch tiết vùng âm đạo

Vùng âm hộ chứa các nang lông, tuyến bã, tuyến mồ hôi, được bao phủ bởi biểu mô lát tầng sừng hóa.

Âm đạo được phủ bởi biểu mô lát tầng không sừng hóa.

Bình thường âm đạo có tiết dịch. Dịch tiết âm đạo có nguồn gốc từ nhiều nơi. Một lượng lớn dịch là chất nhầy từ cổ tử cung; lượng ít hơn từ dịch nội mạc tử cung; một phần nhỏ từ các tuyến phụ như tuyến Skène và các tuyến Bartholin. Đó là các dịch tiết bình thường của âm đạo.

Các tế bào vậy bị tróc ra từ thành âm đạo tạo nên từ màu trắng đến không màu cho dịch tiết.

Các thành phần từ dịch tiết âm đạo cung cấp một môi trường bồi trơn sinh lý, ngăn ngừa triệu chứng khô và sự kích thích tại chỗ.

Số lượng và tính chất bình thường của dịch tiết có thể thay đổi dưới ảnh hưởng của các yếu tố như nội tiết tố, tình trạng dịch, thai kỳ, suy giảm miễn dịch, thực dục hay hoạt động tình dục.

Một phụ nữ bình thường sản xuất 1.5 gram huyết trắng sinh lý mỗi ngày.

Chỉ một số tình trạng tiết dịch âm đạo là bệnh lý. Điều này rất quan trọng trong quá trình chẩn đoán.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007 Jun;21(3):347-54.
2. Martin DH. The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women's Health and Disease. Am J Med Sci. 2012 Jan; 343(1): 2-9.