

MỨC ĐỘ NHẠY CẢM KHÁNG SINH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ ĐỘC LỰC CỦA CÁC CHỦNG *HELICOBACTER PYLORI* PHÂN LẬP TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI TỪ 2019 - 2023

Trần Thị Tuyết, Vũ Ngọc Hiếu và Trần Minh Châu✉

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Sự gia tăng tỉ lệ kháng kháng sinh của *H. pylori* trên thế giới dẫn đến nhiều khó khăn trong việc tiết trừ *H. pylori*, một trong những nguyên nhân dẫn tới ung thư dạ dày. Vì vậy, việc cập nhật xu hướng đề kháng kháng sinh của vi khuẩn *H. pylori* trong những năm gần đây là rất cần thiết. Nghiên cứu xác định tỉ lệ đề kháng kháng sinh của *H. pylori* tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong giai đoạn từ năm 2019 đến năm 2023. Trong 729 mẫu sinh thiết dạ dày, số chủng *H. pylori* dương tính là 392 chủng (53,7%). Các chủng phân lập được làm kháng sinh đồ với Amoxicillin (AMX), Clarithromycin (CLR), Metronidazole (MTZ), Levofloxacin (LVX), Tetracyclin (TE) sau đó lưu chủng trong tủ âm sâu -70°C. Có 224 chủng phục hồi sau cấy chuyển từ tủ âm sâu -70°C, được tách DNA và thực hiện phản ứng PCR xác định các yếu tố độc lực (*cagE*, *vacAs*, *vacAm*, *iceA1*, *homB*). Tỉ lệ đề kháng của *H. pylori* với AMX là 67%, CLR là 96,2%, LVX là 46% và TE là 0,5%. Toàn bộ các chủng nhạy cảm với MTZ. Tỉ lệ các gen độc lực *cagE*, *vacAs*, *vacAm*, *iceA1*, *homB* lần lượt là 71%; 93,3%; 69,2%; 21% và 34,3%. Nghiên cứu đã quan sát thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nhóm chủng kháng amoxicillin và nhóm chủng mang gen *homB* (+) hoặc *cagE-homB* (+) với $p < 0,05$.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, kháng kháng sinh, gen độc lực.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Helicobacter pylori là một trong những căn nguyên nhiễm khuẩn phổ biến nhất trên thế giới. Năm 2015, đã có 4,4 tỉ người nhiễm *H. pylori* trên toàn châu lục.¹ Theo nghiên cứu của tác giả Hooi JKY và cộng sự đăng trên tạp chí Gastroenterology, dữ liệu từ 62 quốc gia cho thấy Châu Phi có tỉ lệ nhiễm *H. pylori* cao nhất (70,1%), Châu Đại Dương có tỉ lệ mắc thấp nhất (24,4%).¹ Tại Việt Nam, nghiên cứu năm 2021 của tác giả Đào Việt Hằng và cộng sự trên 482 hộ gia đình cho thấy tỉ lệ nhiễm *H. pylori* 83,5% và cao nhất ở nhóm trẻ < 12 tuổi (92,2%).²

Helicobacter pylori là vi khuẩn Gram âm,

vi hiếu khí sống trong lớp niêm mạc dạ dày.¹ Nhiễm trùng thường mắc phải trong thời thơ ấu và hình thành bệnh viêm dạ dày tiến triển mãn tính gặp ở 1 - 10% người bị nhiễm vi khuẩn, bao gồm loét dạ dày, loét hành tá tràng, teo dạ dày, loạn sản dạ dày-ruột, ung thư dạ dày, u lympho liên quan đến màng nhày (MALT).³ Tiết trừ *Helicobacter pylori* với liệu pháp kháng sinh và thuốc giảm tiết dịch dạ dày (PPIs) có hoặc không kết hợp Bismuth được chứng minh là chữa lành vết loét dạ dày, tá tràng, ngăn chặn sự tái phát của chúng và giảm tỉ lệ mắc ung thư dạ dày.⁴ Hiện nay, với sự phát triển của kỹ thuật sinh học phân tử đã phát hiện hệ thống gen độc lực *cagA*, *vacA*, *cagE*, *iceA*, *homB*... và vai trò của chúng trong sinh bệnh học của vi khuẩn liên quan đến kiểu hình kháng thuốc kháng sinh và khả năng gây các bệnh lý dạ dày-tá tràng

Tác giả liên hệ: Trần Minh Châu

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: tranminhchau@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 08/09/2023

Ngày được chấp nhận: 01/10/2023

của các chủng *H. pylori*. Xác định genotype quy định các yếu tố độc lực của *Helicobacter pylori* không những có ý nghĩa dự báo các bệnh lý như loét dạ dày, loét tá tràng, ung thư dạ dày mà còn có thể dự báo các mức độ kháng kháng sinh.⁵ Trong các kháng sinh điều trị *Helicobacter pylori*, amoxicillin là một kháng sinh quan trọng trong phác đồ 3 thuốc để diệt trừ vi khuẩn này, vì vậy mức độ nhạy cảm của *Helicobacter pylori* với amoxicillin và mối liên quan với các yếu tố độc lực của vi khuẩn là vấn đề cần quan tâm. Ở Việt Nam, số lượng nghiên cứu về yếu tố độc lực và tính kháng kháng sinh còn hạn chế tại khu vực phía Bắc. Xuất phát từ các lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Mức độ nhạy cảm kháng sinh và mối liên quan với một số yếu tố độc lực của các chủng *Helicobacter pylori* phân lập tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 2019 - 2023”:

1) *Xác định mức độ kháng kháng sinh của Helicobacter pylori tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2019-2023.*

2) *Xác định kiểu gen độc lực và mô tả sự liên quan giữa genotype của một số yếu tố độc lực với kiểu hình kháng kháng sinh amoxicillin của Helicobacter pylori.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các chủng *Helicobacter pylori* phân lập từ người bệnh đến khám ở Bệnh viện Đại học Y Hà Nội được chỉ định nội soi lấy mảnh sinh thiết theo quy trình của khoa Vi sinh - Ký sinh trùng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các chủng phân lập có đầy đủ thông tin về kết quả kháng sinh đồ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các phân lập lặp lại trên cùng một người bệnh, chủng chết không phục hồi được từ tủ âm sâu.

Thời gian nghiên cứu

Từ 01/01/2019 - 30/6/2023.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên toàn bộ các chủng phân lập được tại Khoa Vi sinh - Ký sinh trùng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 01/01/2019 -30/06/2023.

Cỡ mẫu nghiên cứu

Phương pháp lấy mẫu là mẫu thuận tiện, toàn bộ mẫu trong thời gian nghiên cứu.

Quy trình tiến hành

Tại khoa Vi sinh - Ký sinh trùng, mẫu bệnh phẩm sinh thiết dạ dày được nuôi cấy trên môi trường thạch *Helicobacter pylori* agar (BioMerieux, Pháp) theo quy trình đã được phê duyệt tại khoa Vi sinh - Ký sinh trùng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Kết quả nuôi cấy dương tính sẽ được cấy chuyển để lưu chủng, và làm kháng sinh đồ. Các chủng vi khuẩn *H. pylori* được làm kháng sinh đồ với 5 kháng sinh Amoxicillin (AMX), Levofloxacin (LVX), Clarythromycin (CLR), Metronidazole (MTX) và Tetracycline (TE) với phương pháp dải giấy khuếch tán theo bậc nồng độ theo hướng dẫn của nhà sản xuất BioMerieux và phiên giải kết quả theo hướng dẫn của EUCAST theo từng năm.

Với 4 kháng sinh AMX, LVX, CLR và TE, sau khi pha huyền dịch vi khuẩn với độ đục 3 McFarland (khoảng 10^9 CFU/ml) và đặt thanh kháng sinh vào đĩa MHF (Muller Hinton agar 5% + máu ngựa + 20 mg/l beta-NAD, hãng BioMerieux SA Pháp), đĩa thạch được cho vào túi vi hiếu khí (Genbag microaer, BioMerieux), dùng túi tạo vi khí trường ($10\% \text{CO}_2$, $5\% \text{O}_2$ và $85\% \text{N}_2$), ủ ấm $35 \pm 2^\circ\text{C}$ trong 72 giờ. Riêng để xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của kháng sinh metronidazole, đĩa cấy sau khi đặt kháng sinh sẽ ủ trong môi trường kỵ khí (Genbag

anaer, BioMerieux) 24 giờ sau đó mới cho vào túi vi hiếu khí.

Trong giai đoạn 2019-2023 thu được 392 mẫu nuôi cấy dương tính được làm kháng sinh đồ và giữ chủng trong tủ âm sâu -70°C . Các kết quả kháng sinh đồ được thu tập hồi cứu từ dữ liệu kháng sinh đồ của khoa Vi sinh - Kí sinh

trùng. Trong 392 chủng được giữ, có 224 chủng phục hồi sau cấy chuyển từ tủ âm sâu, được tách chiết DNA từ khuẩn lạc bằng phương pháp tăng nhiệt, chạy phản ứng PCR với 3 giai đoạn (biến tính DNA, gắn mồi, kéo dài phản ứng) với thời gian và nhiệt độ thay đổi tùy thuộc vào các gen khác nhau.

Bảng 1. Gen độc lực và các yếu tố liên quan

Tên gen	Tính chất của protein được quy định bởi gen	Nhiệt độ bắt mồi (Tm)	Kích thước sản phẩm gen (bp)
<i>cagE</i> ⁶	Thuộc đảo gây bệnh <i>cagPAI</i> , tăng bài tiết IL-8 trong tế bào biểu mô dạ dày	55°C	329
<i>vacAs1/s2</i> ⁷	Gen sinh độc tố gây độc tế bào liên quan đến <i>genA</i> , vùng s(s1,s2)	55°C	259/257
<i>vacAm1/m2</i> ⁷	Gen sinh độc tố gây độc tế bào liên quan đến <i>genA</i> , vùng m(m1,m2)	55°C	550/600
<i>iceA1</i> ⁵	Gen cảm ứng do tiếp xúc với biểu mô dạ dày, tăng sản xuất IL-8 trong biểu mô dạ dày	50°C	246
<i>homB</i> ⁸	Quy định protein Hom-protein màng ngoài, thúc đẩy sự bám dính của <i>H. pylori</i> vào tế bào vật chủ	60°C	161

Xử lý số liệu

Số liệu được thống kê, phân tích bằng phần mềm Excel 2016, SPSS 2020. Mức độ vi khuẩn kháng kháng sinh được mô tả bằng tỉ lệ phần trăm nhạy cảm, trung gian, và kháng đối với từng loại kháng sinh theo hướng dẫn từ tài liệu EUCAST cập nhật hàng năm. Xác định mối tương quan giữa 2 nhóm bằng kiểm định Chi-square test và Fisher test. Mối tương quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên chủng vi khuẩn nên không ảnh hưởng đến việc điều trị và kết quả xét nghiệm của người bệnh. Thông tin của

bệnh nhân được bảo mật.

III. KẾT QUẢ

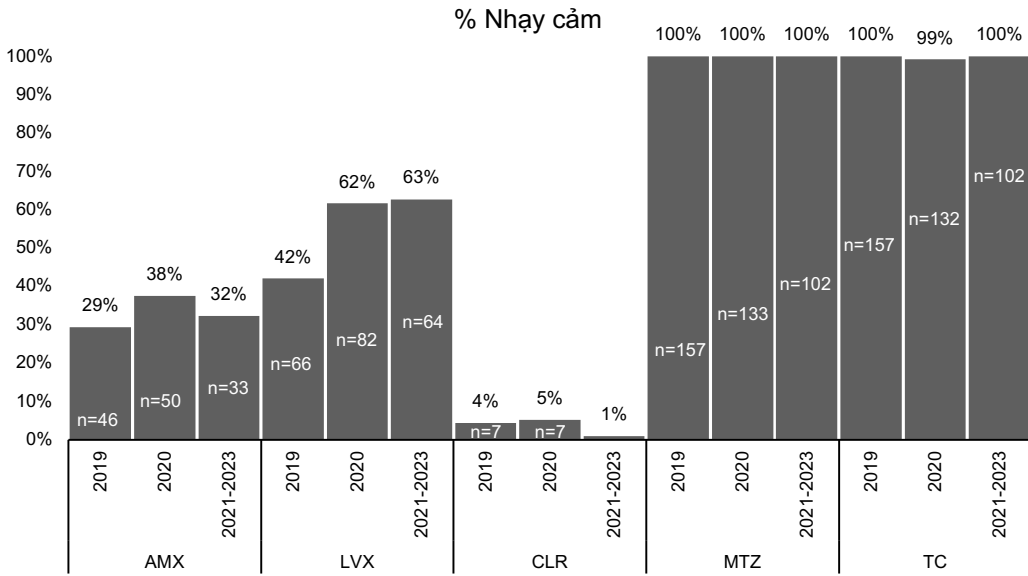
Chúng tôi thu thập được 392 chủng *Helicobacter pylori* dương tính (tỉ lệ 53,8%) trong 729 mẫu nuôi cấy từ năm 2019 - 2023 được làm kháng sinh đồ và lưu chủng; trong đó 224 chủng phục hồi sau cấy chuyển lại từ tủ âm sâu, được tách DNA và chạy phản ứng PCR.

1. Tình hình kháng kháng sinh của *H. pylori*

Trong 5 năm, tỉ lệ kháng kháng sinh CLR, MTZ, TE gần như không thay đổi, LE và AMX có dao động. Vi khuẩn *H. pylori* còn rất nhạy với TE và MTZ, với tỉ lệ nhạy cảm lần lượt là 99,2%

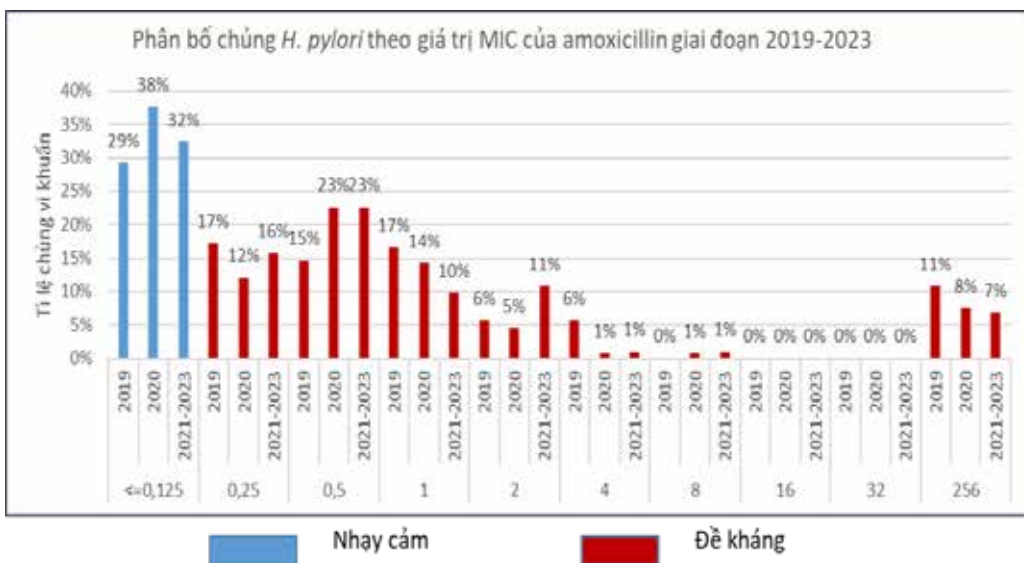
và 100%. Phần lớn MIC đo được với MTZ và TE của *H. pylori* ở mức thấp (97,4% chủng có MIC với MTZ < 0,5 µg/mL; 96,7% chủng có MIC với TE ≤ 0,25 µg/mL) và tương đối ổn định trong các năm. Hầu hết các chủng *H. pylori*

trong nghiên cứu của chúng tôi đã kháng CLR (tỉ lệ đề kháng 96,2%) với tỉ lệ chủng có MIC > 8 µg/mL lên tới 96,1%. Tỉ lệ nhạy cảm của các chủng *H. pylori* với LVX, AMX dao động qua các năm lần lượt là 40 - 60%, 30 - 40%.



n: số lượng chủng nhạy cảm kháng sinh tương ứng theo từng năm

Biểu đồ 1. Mức độ nhạy cảm với các kháng sinh của các chủng *H. pylori* giai đoạn 2019 - 2023



Biểu đồ 2. Phân bố chủng *H. pylori* theo giá trị MIC của amoxicillin giai đoạn 2019 - 2023

Nhìn chung qua các năm, xu hướng sự phân bố giá trị MIC không thay đổi, các chủng trong nhóm kháng (MIC > 0,125 µg/mL) có giá trị MIC = 0,25 - 1 µg/mL chiếm phần lớn. Trong các năm, ghi nhận tỉ lệ nhỏ các chủng kháng có nồng độ MIC trong khoảng 8 µg/mL - 32 µg/mL. Giá trị MIC₅₀ = 0,5 µg/mL qua các năm không thay đổi.

2. Tỉ lệ các gen độc lực và mối liên quan với tính kháng kháng sinh

Tỉ lệ các gen độc lực

Nghiên cứu 224 chủng (trong tổng số 392 chủng) mọc lại khi cấy chủng từ tử âm sâu giai đoạn năm 2019 - 2023.

Bảng 2. Tỉ lệ các gen độc lực trong nhóm chủng nghiên cứu

Gen độc lực	Số chủng dương tính n (%)
<i>cagE</i>	159 (71%)
<i>vacAs</i>	209 (93,3%)
<i>vacAs1</i>	192 (91,9%)
<i>vacAs2</i>	17 (8,1%)
<i>vacAm</i>	155 (69,2%)
<i>vacAm1</i>	76 (49,1%)
<i>vacAm2</i>	79 (50,9%)
<i>iceA1</i>	47 (21%)
<i>homb</i>	77 (34,3%)

Mối liên quan giữa gen độc lực và tính kháng AMX

Bảng 3. Mối liên quan giữa gen độc lực và tính kháng AMX

Yếu tố độc lực	Amoxicillin		p
	Nhạy cảm (%)	Đề kháng (%)	
<i>CagE</i>			
Dương tính	55 (71,4%)	104 (70,7%)	0,915
Âm tính	22 (28,6%)	43 (29,3%)	
<i>VacAs1</i>			
Dương tính	63 (81,8%)	129 (87,8%)	0,228
Âm tính	14 (18,2%)	18 (12,2%)	
<i>VacAm1</i>			
Dương tính	27 (35,1%)	49 (33,3%)	0,795
Âm tính	50 (64,9%)	98 (66,7%)	
<i>VacAm2</i>			
Dương tính	30 (39%)	49 (33,3%)	0,402
Âm tính	47 (61%)	98 (66,7%)	
<i>IceA1</i>			
Dương tính	20 (26%)	27 (18,4%)	0,184
Âm tính	57 (74%)	120 (81,6%)	

Yếu tố độc lực	Amoxicillin		p
	Nhạy cảm (%)	Đề kháng (%)	
<i>HomB</i>			
Dương tính	16 (20,8%)	61 (41,5%)	0,002
Âm tính	61 (79,2%)	86 (58,5%)	
<i>cagE+HomB</i>			
Dương tính	14 (18,2%)	57 (38,8%)	0,003
Âm tính	63 (81,8%)	90 (61,2%)	

Sự khác biệt giữa 2 nhóm các chủng có gen độc lực *cagE*, *vacA*, *iceA* và các chủng kháng AMX không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong nhóm chủng còn nhạy với AMX; có 20,8% chủng có gen *homB*. Trong nhóm chủng kháng AMX; có 41,5% chủng có gen *homB*. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$.

Trong nhóm chủng còn nhạy với AMX, có 18,2% chủng có gen *cagE+homB*. Trong nhóm chủng kháng AMX; có 38,8% chủng có gen *cagE+homB*. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ cấy phát hiện ra vi khuẩn *H.pylori* là 56,34%. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Mohammad và cộng sự tại Iran (46%), tương đồng với nghiên cứu tại khu vực phía Nam của tác giả Nguyễn Cẩm Tú và cộng sự tại Bệnh viện Nhi Đồng - Hồ Chí Minh (tỉ lệ này là 49%), thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Đặng Ngọc Quý Huệ (tỉ lệ này là 88%) ở Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất - Đồng Nai.⁹⁻¹¹ Sự khác biệt có thể do nghiên cứu của tác giả Đặng Ngọc Quý Huệ thực hiện nuôi cấy vi khuẩn *H. pylori* ở 176 bệnh nhân chọn lọc đã có chẩn đoán xác định viêm dạ dày mạn trên mô bệnh học, còn trong nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên

toàn bộ 729 bệnh nhân gồm 2 đối tượng có chỉ định nuôi cấy và khám theo yêu cầu tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội là bệnh viện tuyến cuối của miền Bắc.

Tỉ lệ đề kháng kháng sinh lần lượt là CLR (n = 377; 96,2%), LVX (n = 180; 46%), MTZ (n = 0; 0%), TE (n = 1; 0,3%). Ở Việt Nam, tỉ lệ *H. pylori* kháng CLR được báo cáo trong vòng 10 năm trước là < 20%, tuy nhiên trong những năm gần đây tỉ lệ *H. pylori* kháng CLR gia tăng nhanh chóng, với tỉ lệ kháng ở những bệnh nhân chưa từng điều trị là 33 - 66%; tỉ lệ kháng ở những bệnh nhân đã điều trị thất bại là 43,6 - 94,3%.¹⁰ Tỉ lệ *H. pylori* kháng CLR trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Đặng Ngọc Quý Huệ (tỉ lệ này là 94,3%).¹¹ Tỉ lệ *H. pylori* kháng LVX chiếm 46%; trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ kháng LVX cao hơn nghiên cứu của tác giả Trần Thị Như Lê thực hiện tại cùng bệnh viện trong vòng 10 năm từ 2012 - 2022 (38,4%), tương đồng so với nghiên cứu của tác giả Đặng Ngọc Quý Huệ (48,6 %).^{11,12} Tỉ lệ *H. pylori* kháng TE là 0,3%; không thay đổi so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Chi thực hiện tại cùng bệnh viện giai đoạn 2017 - 2019.¹³ Trong nghiên cứu của chúng tôi, *H. pylori* còn rất nhạy với MTZ tỉ lệ nhạy cảm 100%. Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Phan Nam Trung tại bệnh viện đại học Huế (2012 - 2014; tỉ lệ *H.pylori* kháng MTZ là

76,1%), của tác giả Mohammad tại Iran (2019 - 2020: tỉ lệ *H. pylori* kháng MTZ là 70,1%); số dĩ nghiên cứu của chúng tôi khác biệt so với các nghiên cứu khác vì khi làm kháng sinh đồ, riêng thanh kháng sinh MTZ được để trong môi trường kỵ khí trước một ngày sau đó mới cho và túi vi hiếu khí.¹⁴ Tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, vi khuẩn *H. pylori* rất nhạy cảm với MTZ trong phòng thí nghiệm, điều này phù hợp với điều trị trên lâm sàng. Khi tỉ lệ kháng CLR > 15%, phác đồ đầu tay hay dùng với những bệnh nhân đã thất bại ít nhất 1 phác đồ điều trị là PTMB (PPIs+TE+MTZ+Bismuth).¹ Bên cạnh đó, theo nghiên cứu của tác giả Đào Việt Hằng tại cùng bệnh viện, tỉ lệ bệnh nhân điều trị thành công với phác đồ PTMB là 85%.¹⁶

Amoxicillin là một kháng sinh quan trọng trong phác đồ 3 thuốc để diệt trừ *H. pylori*. Các dữ liệu gần đây tại Việt Nam cho thấy tỉ lệ kháng amoxicillin của *H. pylori* có xu hướng tăng dần theo thời gian.¹⁷ Trong nghiên cứu của chúng tôi, các chủng *H. pylori* có tỉ lệ kháng AMX cao trên xấp xỉ 60 - 70%, giá trị MIC50 = 0,38 µg/mL không thay đổi qua các năm. Một nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Chi thực hiện tại cùng bệnh viện giai đoạn 2017 - 2019 tỉ lệ *H. pylori* kháng AMX cũng ở mức rất cao 70,5%.¹³ Tỉ lệ *H. pylori* kháng AMX trong nghiên cứu cao hơn nhiều so với nghiên cứu của tác giả Trần Trung Thiên và cộng sự tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh năm 2022 khoảng 15%.¹⁷ Theo một nghiên cứu đa trung tâm của Tổ chức Y tế Thế giới, tỉ lệ kháng AMX của các chủng *H. pylori* xấp xỉ 10%.¹⁸ the World Health Organization (WHO MIC của *H. pylori* cũng có xu hướng tăng trong những năm gần đây càng cho thấy nguy cơ kháng thuốc tiếp tục gia tăng. Amoxicillin là một aminopenicillin đường uống trong nhóm kháng sinh beta-lactam. Amoxicillin kết hợp với các chất ức chế beta-lactamase (ví dụ: axit clavulanate) thường được sử dụng để điều trị nhiễm trùng đường hô hấp dẫn đến tỉ

lệ kháng AMX cao ở một số vùng địa lý.¹⁹ Trên thực tế, theo nhóm nghiên cứu quốc gia GARP (Global Antibiotic Resistance Partnership) - Việt Nam, 78% bệnh nhân ở nước ta có thể dễ dàng mua thuốc kháng sinh mà không cần đơn, việc sử dụng kháng sinh không đúng cách có thể đẩy nhanh quá trình chọn lọc các chủng kháng thuốc dẫn đến tăng tỉ lệ chủng kháng thuốc tại các bệnh viện tuyến cuối của cả nước.²⁰

Trong 224 chủng có 209 (93,3%) chủng mang gen *vacAs1*, tỉ lệ chủng mang gen *vacAm1* và *vacAm2* trong nhóm *vacAm* (+) chiếm lần lượt 49,1%; 50,9%. Nghiên cứu của Yamaoka và cộng sự trên 4 quốc gia cho thấy *vacAs1* chiếm ưu thế ở dân số Châu Á. Theo Qiao và cộng sự, nghiên cứu tại Tây An - Trung Quốc cho thấy *vacAs1* phổ biến hơn *vacAs2*, tỉ lệ chủng mang gen *vacAm1* và *vacAm2* xấp xỉ bằng nhau.^{21,22} Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả các nghiên cứu trên. Gen *cagE* nằm trong đảo gây bệnh *cagPAI*, được chứng minh liên quan đến tình trạng tăng bài tiết IL-8 trong tế bào biểu mô dạ dày, trong nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy ở 71% các chủng *H. pylori*. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Chariya Chomvarin và cộng sự tại Thái Lan.²² Gen *iceA* có 2 biến thể alen riêng biệt là *iceA1* và *iceA2*, *iceA1*(+) liên quan loét dạ dày-tá tràng và tình trạng tăng sản xuất IL-8 trong niêm mạc dạ dày.²³ Trong phân tích gộp 50 nghiên cứu, tỉ lệ gen *iceA1* ở các nước Châu Á (64,4%) cao hơn đáng kể so với các nước phương Tây (42,1%). Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra tỉ lệ gen *iceA1* là 21%. Sự khác biệt về tần suất xuất hiện của các gen độc lực có thể giải thích do tùy vùng địa lý khác nhau.

Protein Hom của *H. pylori* là một họ nhỏ gồm bốn protein màng ngoài. Các nghiên cứu gần đây cho rằng có sự liên quan chặt chẽ giữa sự có mặt của chủng mang gen *homb* và sự tăng bài tiết IL-8 từ tế bào biểu mô dạ dày, gen *homb* (+) được chứng minh có liên

quan đến sự hình thành màng sinh học biofilm - yếu tố giúp cho vi khuẩn tránh được tác động của thuốc kháng sinh.^{24,25} Ngoài ra, theo Wong và cộng sự, các chủng vi khuẩn có protein màng ngoài *homB* và gen *cagPAI* (+) có mối tương quan đáng kể với sự hình thành màng sinh học của vi khuẩn và tăng tỉ lệ mắc bệnh lý PUD (Peptic ulcer disease), hai gen này quy định các protein có vai trò hiệp đồng trong quá bám dính của vi khuẩn lên tế bào biểu mô dạ dày và hình thành nhiễm trùng *H. pylori* mãn tính.^{20,26} Bên cạnh các nghiên cứu về cơ chế gây bệnh của gen độc lực *homB*(+), nghiên cứu về mối liên quan giữa gen độc lực *homB*(+) và tính kháng amoxicillin trên thế giới còn hạn chế, trong đó nghiên cứu tại Iran của Mohammad và cộng sự là nghiên cứu đầu tiên cho thấy, ở các chủng kháng thuốc tỉ lệ xuất hiện *homB*(+) có tương quan với tình trạng kháng kháng sinh metronidazole và amoxicillin ($p < 0,05$), không thấy mối liên quan giữa các chủng mang gen *cagPAI*(+) và tình trạng kháng kháng sinh ($p > 0,05$), tuy nhiên tìm thấy mối liên quan giữa các chủng mang gen *cagPAI* /*homB*(+) và sự kháng amoxicillin ($p < 0,05$).²⁷ Nghiên cứu của chúng tôi trên các chủng mang gen *cagE* và *homB*(+) cho kết quả tương đồng với nghiên cứu tại Iran.

Ưu điểm nghiên cứu của chúng tôi là thể hiện một cách nhìn tổng quan về tình trạng kháng kháng sinh và xu hướng biến đổi giá trị MIC của 5 kháng sinh điều trị *H. pylori* tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong những năm qua, cho thấy mức độ đáng lo ngại về tỉ lệ kháng kháng sinh của *H. pylori*. Bài báo của chúng tôi có hạn chế nhất định, số lượng chủng cấy dương tính của chúng tôi trong năm 2021 và 2022 ít hơn so với 2 năm trước đó do bị ảnh hưởng bởi dịch COVID19. Vì vậy, để khắc phục tính không đồng đều về cỡ mẫu trong vòng 5 năm từ 2019 - 2023, chúng tôi đã ghép số lượng chủng nuôi cấy chia làm 3 giai đoạn: năm 2019, năm 2020 và giai đoạn từ 2021 đến

6 tháng đầu năm 2023. Bên cạnh đó, những cơ chế đề kháng kháng sinh thông qua các cơ chế về gen được chỉ ra liên quan đến áp lực sử dụng kháng sinh. Hiện nay, chưa có nghiên cứu trong nước đánh giá về mối liên quan giữa yếu tố độc lực và tính kháng kháng sinh, chúng tôi đã bước đầu thực hiện nghiên cứu tìm gen độc lực của các chủng *H. pylori* tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và xác định mối liên quan giữa gen độc lực và tính kháng kháng sinh, từ đó làm rõ cơ chế đề kháng giúp đưa ra các giải pháp theo dõi và phòng ngừa hiệu quả. Kháng kháng sinh là gánh nặng đặc biệt ở miền Bắc nước ta, vì vậy cần thực hiện mạng lưới hệ thống giám sát kháng sinh để hạn chế hậu quả của nhiễm *H. pylori* mạn tính.

V. KẾT LUẬN

Nhiễm khuẩn *H. pylori* là một trong 20 mầm bệnh nguy hiểm nhất đối với sức khỏe con người theo WHO năm 2017, tỷ lệ kháng kháng sinh ngày càng gia tăng tùy theo khu vực địa lý trên thế giới. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 392 chủng vi khuẩn *H. pylori* trong đó tỉ lệ kháng kháng sinh CLR, AMX, LVX, MTZ, TE lần lượt là 96,2%; 67%; 46%; 0% và 0,5%. Cần làm rõ cơ chế đề kháng liên quan đến gen kháng kháng sinh và yếu tố độc lực của vi khuẩn, phối hợp giám sát chặt chẽ việc sử dụng thuốc trên lâm sàng của bệnh nhân để tránh làm tăng tỉ lệ kháng thuốc dẫn đến thất bại trong điều trị với các phác đồ đích theo kháng sinh đồ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153(2): 420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022.
2. Dao LV, Dao HV, Nguyen HT, et al.

- Helicobacter pylori infection and eradication outcomes among Vietnamese patients in the same households: Findings from a non-randomized study. *PLoS One*. 2021; 16(11): e0260454. doi:10.1371/journal.pone.0260454.
3. Yamaoka Y. How to eliminate gastric cancer-related death worldwide? *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(7): 407-408. doi:10.1038/s41571-018-0029-8.
 4. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016; 150(5): 1113-1124.e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.028.
 5. Karbalaeei M, Talebi Bezmin Abadi A, Keikha M. Clinical relevance of the cagA and vacA s1m1 status and antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022; 22:573. doi:10.1186/s12879-022-07546-5.
 6. R M, Sb M, Mds M, Af DS, K I, Fj C. Helicobacter pylori cag pathogenicity island genes: clinical relevance for peptic ulcer disease development in Brazil. *Journal of medical microbiology*. 2007; 56(Pt 1). doi:10.1099/jmm.0.46824-0.
 7. Shetty V, Lingadakai R, Pai GC, Ballal M. Profile of Helicobacter pylori cagA & vacA genotypes and its association with the spectrum of gastroduodenal disease. *Indian J Med Microbiol*. 2021; 39(4): 495-499. doi:10.1016/j.ijmmb.2021.06.001.
 8. Jung SW, Sugimoto M, Graham DY, Yamaoka Y. homB status of Helicobacter pylori as a novel marker to distinguish gastric cancer from duodenal ulcer. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(10): 3241-3245. doi:10.1128/JCM.00293-09.
 9. Haddadi MH, Negahdari B, Asadolahi R, Bazargani A. Helicobacter pylori antibiotic resistance and correlation with cagA motifs and homB gene. *Postgrad Med*. 2020; 132(6): 512-520. doi:10.1080/00325481.2020.1753406.
 10. Nguyen TC, Le GKN, Pham DTH, et al. Antibiotic resistance and heteroresistance in Helicobacter pylori isolates from symptomatic Vietnamese children: A prospective multicenter study. *Helicobacter*. 2023; 28(5): e13009. doi:10.1111/hel.13009.
 11. Đặng Ngọc Quý Huệ (2018). Nghiên cứu tỉ lệ kháng Clarithromycin, Levofloxacin của Helicobacter Pylori bằng Epsilometer và hiệu quả của phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn,.
 12. Trần Thị Như Lê (2023). Tổng quan nghiên cứu: Đặc điểm kháng levofloxacin về kiểu hình và kiểu gen của Helicobacter pylori giai đoạn 2012 - 2022. *Tạp chí nghiên cứu Y học Đại học Y Hà Nội*, 160,1-11.
 13. Nguyễn Thị Chi (2020). Nghiên cứu kháng kháng sinh và đánh giá hiệu quả tiết trừ Helicobacter pylori dựa trên kháng sinh đồ.
 14. Etest application guide.
 15. Roberts LT, Issa PP, Sinnathamby ES, et al. Helicobacter Pylori: A Review of Current Treatment Options in Clinical Practice. *Life*. 2022; 12(12): 2038. doi:10.3390/life12122038.
 16. Đào Việt Hằng và cộng sự (2020). Kết quả điều trị diệt trừ Helicobacter pylori của phác đồ nối tiếp 4 thuốc có Bismuth trong các hộ gia đình. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 128,113-121
 17. Tran TT, Nguyen AT, Quach DT, et al. Emergence of amoxicillin resistance and identification of novel mutations of the pbp1A gene in Helicobacter pylori in Vietnam. *BMC Microbiol*. 2022; 22(1): 41. doi:10.1186/s12866-022-02463-8.
 18. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and

Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018; 155(5): 1372-1382.e17. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.007.

19. Salvo F, De Sarro A, Caputi AP, Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(1): 111-118. doi:10.1517/14740330802527984.

20. Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh ở Việt Nam.

21. Qiao W, Hu JL, Xiao B, et al. *cagA* and *vacA* genotype of *Helicobacter pylori* associated with gastric diseases in Xi'an area. *World J Gastroenterol*. 2003; 9(8): 1762-1766. doi:10.3748/wjg.v9.i8.1762.

22. Chomvarin C, Namwat W, Chaicumpar K, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA* and *babA2* genotypes in Thai dyspeptic patients. *Int J Infect Dis*. 2008; 12(1): 30-36. doi:10.1016/j.ijid.2007.03.012.

23. Peek RM, Thompson SA, Donahue JP, et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, *iceA*, that is associated with clinical outcome. *Proc*

Assoc Am Physicians. 1998; 110(6): 531-544.

24. Oleastro M, Cordeiro R, Ferrand J, et al. Evaluation of the clinical significance of *homB*, a novel candidate marker of *Helicobacter pylori* strains associated with peptic ulcer disease. *J Infect Dis*. 2008; 198(9): 1379-1387. doi:10.1086/592166.

25. ArsRS-Dependent Regulation of *homB* Contributes to *Helicobacter pylori* Biofilm Formation - PubMed. Accessed August 27, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30116222/>.

26. Wong EHJ, Ng CG, Chua EG, et al. Comparative Genomics Revealed Multiple *Helicobacter pylori* Genes Associated with Biofilm Formation In Vitro. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0166835. doi:10.1371/journal.pone.0166835.

27. Haddadi MH, Negahdari B, Asadolahi R, Bazargani A. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and correlation with *cagA* motifs and *homB* gene. *Postgraduate Medicine*. 2020; 132(6): 512-520. doi:10.1080/00325481.2020.1753406.

Summary

ANTIBIOTIC RESISTANCE AND CORRELATION WITH VIRULENCE FACTOR OF HELICOBACTER PYLORI AT HA NOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL 2019-2022

Antibiotics-resistance prevalence of *H. pylori* is increasing which results in difficulties in eradication of *H. pylori* – the leading cause to the development of gastric cancer. The purpose of this study was to evaluate the current antibiotic susceptibility of *H. pylori* at Hanoi Medical University Hospital from 2019 to 2023. Susceptibility testing was conducted by the Epsilometer test (E-test) method for ampicillin, clarithromycin, levofloxacin, metronidazole and tetracycline. Of the 729 biopsy samples, *H. pylori* was successfully cultured from 392 samples (53.7%). The isolates were tested for antibiotic susceptibility and stored at -70°C Ultra-low temperature freezer. There were 224 strains recovered by subculturing from strains that were stored at -70°C Ultra-low temperature freezer. PCR was performed on the DNA extracted from these strains for the determination of virulence factor (*cagE*, *vacAs*, *vacAm*, *iceA1*, *homB*). The percentage of *H. pylori* resistance to AMX was 67%, to CLR was 96.2%, to LVX and TE were 46% and 0.5%, respectively. Meanwhile, 100% of strains are sensitive to MTZ. The positive rates for the *cagE*, *vacAs*, *vacAm*, *iceA1*, *homB* genes in *H. pylori* were 71%; 93,3%; 69.2%; 21%; and 34.3%. A significant relationship was observed between amoxicillin resistant rate with *homB*(+) or *cagE-homB*(+) ($p < 0.05$).

Keywords: *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, virulence factor.