

KHÁNG KHÁNG SINH CỦA *HELICOBACTER PYLORI* VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở TRẺ EM LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

Đỗ Thị Minh Phương^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Việt Hà^{1,2}, Trần Thị Huyền Trang^{3,4}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

³Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

⁴Trung tâm nghiên cứu Y học Việt - Đức

Nghiên cứu đánh giá tình trạng kháng kháng sinh và một số yếu tố liên quan đến kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) để định hướng điều trị loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* ở trẻ em. Nghiên cứu cắt ngang trên 176 trẻ loét dạ dày tá tràng được nuôi cấy *H. pylori* và làm kháng sinh đồ bằng kỹ thuật E-test từ 10/2022 – 5/2024. Tỷ lệ kháng với amoxicillin, clarithromycin, metronidazol, levofloxacin và tetracyclin lần lượt là 79,0%, 94,3%, 4%, 18,2% và 1,1%. Kháng đồng thời với amoxicillin và clarithromycin chiếm tỷ lệ 61,9%. 90,3% chủng kháng clarithromycin có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) cao trong khi 72,7% chủng kháng amoxicillin ở MIC thấp ($0,125 < MIC \leq 2 \mu\text{g/ml}$). Tuổi có liên quan đến kháng amoxicillin. Không có mối liên quan giữa giới, địa dư, tiền sử dùng kháng sinh trước đó với tình trạng kháng kháng sinh. Kết quả cho thấy amoxicillin liều cao kết hợp metronidazole là phác đồ ưu tiên cho trẻ dưới 8 tuổi, trong khi phác đồ bốn thuốc có bismuth phù hợp để diệt trừ *H. pylori* ở trẻ trên 8 tuổi.

Từ khóa: Kháng kháng sinh, *Helicobacter pylori*, trẻ em, loét dạ dày tá tràng.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) là một trong những nguyên nhân chính gây loét dạ dày tá tràng ở trẻ em. *H. pylori* được tìm thấy ở 90% bệnh nhi có loét dạ dày tá tràng.^{1,2} Tiệt trừ *H. pylori* được khuyến cáo ở tất cả các bệnh nhân loét dạ dày tá tràng và điều trị thành công góp phần lành ổ loét, giảm nguy cơ loét tái phát và ngăn ngừa các biến chứng.^{3,4} Các kháng sinh thường được sử dụng để diệt trừ *H. pylori* ở trẻ em bao gồm amoxicillin (AMO), clarithromycin (CLA), metronidazol (MET), tetracyclin (TET) và levofloxacin (LEV) trong đó TET và LEV được khuyến cáo sử dụng cho trẻ trên 8 tuổi.

Trong vài thập kỷ qua, tình trạng kháng kháng sinh ngày càng gia tăng ảnh hưởng lớn đến hiệu quả diệt trừ *H. pylori*. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *H. pylori* thay đổi tùy theo khu vực địa lý, thời gian, độ tuổi của bệnh nhân, phác đồ diệt trừ trước đó và việc sử dụng kháng sinh trong cộng đồng nói chung.⁵ Trong nghiên cứu của Nguyễn Hữu Hiếu (2022), 98,8% số trẻ kháng ít nhất một loại kháng sinh. Hai kháng sinh thường được sử dụng ở trẻ em là AMO và CLA có tỷ lệ kháng rất cao (88,7% và 96,7%).⁶ Lê Thị Thúy Loan (2023) nghiên cứu trên 237 trẻ viêm loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* tại Cần Thơ cho thấy tỷ lệ kháng với AMO, CLA, MET, LEV và TET lần lượt là 71,7%, 80,6%, 49,4%, 45,1% và 11,4%.⁷ Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng kháng kháng sinh của *H. pylori* bao gồm tuổi, giới tính cũng như tình trạng bệnh và các yếu tố độc lực của *H. pylori*.⁵ Vì tình trạng

Tác giả liên hệ: Đỗ Thị Minh Phương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dominhphuong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 13/01/2025

Ngày được chấp nhận: 03/02/2025

kháng kháng sinh liên tục thay đổi theo thời gian và khu vực địa lý nên việc tiến hành các nghiên cứu cập nhật tỷ lệ kháng kháng sinh là rất cần thiết cho thực hành lâm sàng để lựa chọn phác đồ diệt trừ thích hợp, hạn chế hậu quả của việc gia tăng các chủng kháng thuốc. Xuất phát từ vấn đề này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: Mô tả tình trạng kháng kháng sinh và một số yếu tố liên quan đến kháng kháng sinh của *H. pylori* ở trẻ em bị loét dạ dày tá tràng tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2022 - 2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân từ 3 – 17 tuổi đã được chẩn đoán loét dạ dày tá tràng có kết quả nuôi cấy *H. pylori* dương tính và được làm kháng sinh đồ.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân dùng kháng sinh hoặc Bismuth trong vòng 4 tuần; dùng thuốc antacid, kháng thụ thể H_2 hoặc thuốc ức chế bơm proton trong vòng 2 tuần trước khi đến khám. Bệnh nhân đang điều trị bệnh mạn tính khác, có tiền sử phẫu thuật thực quản, dạ dày, tá tràng.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện.

Quy trình nghiên cứu: Bệnh nhân từ 3 – 17 tuổi có triệu chứng nghi ngờ bệnh lý dạ dày tá tràng được chỉ định nội soi tiêu hóa trên. Nếu có loét dạ dày tá tràng, bệnh nhân sẽ được sinh thiết 6 mảnh tại 2 vị trí thân vị và hang vị để làm test nhanh Urease, mô bệnh học, nuôi cấy và làm kháng sinh đồ theo phương pháp E-test.

Lấy mẫu bệnh phẩm: các mảnh sinh thiết được cho vào môi trường vận chuyển Portagerm pylori (BioMérieux - Pháp) và được chuyển đến khoa Vi sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Nuôi cấy và làm kháng sinh đồ: mảnh sinh thiết được cho vào tube chứa 200 μ l canh thang Braint Heart Infusion (Oxoid – Anh) và được nghiền thành huyền dịch. Ria huyền dịch đều lên 2 đĩa Pylori agar (BioMérieux - Pháp). Đặt đĩa thạch vào túi GENbag (BioMérieux Pháp), tạo môi trường vi hiếu khí (5% O_2 , 10% CO_2 , 85% N_2) ủ ấm ở $37^\circ C$ từ 3 – 7 ngày. *H. pylori* được xác định là trực khuẩn Gram âm hơi cong, đa hình thái, thử nghiệm oxidase (+), catalase (+), urease (+). Chủng *H. pylori* phân lập được thử nghiệm tính nhạy cảm với AMO, CLA, MET, TET, LEV bằng kỹ thuật E-test (BioMérieux – Pháp). Khuẩn lạc vi khuẩn *H. pylori* pha huyền dịch 2.0 McFarland trên thạch Muller Hinton và 5% máu cừu. Các đĩa thạch có thanh E-test được đặt vào túi GENbag (vi hiếu khí), ủ ở nhiệt độ $37^\circ C$ trong 3 ngày. Riêng xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của MET cần để đĩa thạch vào môi trường kỵ khí 24 giờ trước khi chuyển sang túi vi hiếu khí 48 giờ. Đánh giá kết quả kháng sinh đồ theo tiêu chuẩn EUCAST Clinical Breakpoint 2024. Xác định chủng đề kháng kháng sinh khi MIC của AMO > 0,125 μ g/mL, CLA > 0,25 μ g/mL, TET > 1 μ g/mL, LEV > 1 μ g/mL, MET > 8 μ g/mL.⁸

Các biến số và chỉ số nghiên cứu

- Đặc điểm nhóm nghiên cứu: tuổi, giới, tiền sử bệnh lý dạ dày tá tràng, tiền sử dùng thuốc, cân nặng, chiều cao, vị trí và kích thước ổ loét.

- Kháng sinh đồ: mức độ nhạy cảm, MIC của từng kháng sinh.

Xử lý số liệu: nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0. Sử dụng các phép thống kê mô tả biến định lượng và biến định tính, thuật toán kiểm định khi bình phương (χ^2), Fisher exact test. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

Thời gian: từ tháng 10/2022 đến tháng 5/2024.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Nhi Trung

ương.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội (mã số phê duyệt: 778/GCN-HĐDDNCYSH-DHYHN, ngày phê duyệt: 06 tháng 10 năm 2022) và Bệnh viện Nhi trung ương (mã số phê duyệt: 1983/

BVNTW-HĐĐĐ, ngày phê duyệt: 29 tháng 8 năm 2022).

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 176 bệnh nhân chẩn đoán loét dạ dày tá tràng có kết quả nuôi cấy *H. pylori* dương tính và được làm kháng sinh đồ.

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

	Đặc điểm chung	n	%
Giới	Nam	130	73,9
	Nữ	46	26,1
Tuổi	< 8 tuổi	15	8,5
	8 - 12 tuổi	129	73,3
	13 - 16 tuổi	32	18,2
Địa phương	Hà Nội	96	54,5
	Tỉnh khác	80	45,5
Tình trạng dinh dưỡng	Suy dinh dưỡng	14	8,0
	Bình thường	117	66,5
	Thừa cân, béo phì	45	25,6
Vị trí loét	Dạ dày	1	0,6
	Tá tràng	159	90,3
	Dạ dày và tá tràng	16	9,1

Tỷ lệ trẻ trai/trẻ gái là 2,8/1. Tuổi trung bình của trẻ trong nghiên cứu là $10,1 \pm 2,3$ (4 - 16 tuổi). Nhóm tuổi 8 - 12 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất

(73,3%). 90,9% trẻ có ổ loét ở tá tràng, 9,1% số trẻ có loét cả dạ dày và tá tràng.

Bảng 2. Tình trạng kháng kháng sinh của *H. pylori* ở trẻ em bị loét dạ dày tá tràng

	Nhóm kháng sinh bị kháng	n	%
Không kháng kháng sinh		9	5,1
	CLA	166	94,3
Kháng từng loại kháng sinh	AMO	139	79,0
	LEV	32	18,2
	MET	7	4,0
	TET	2	1,1

Nhóm kháng sinh bị kháng		n	%
Kháng chỉ 1 kháng sinh	CLA	21	11,9
	MET	1	0,6
Kháng 2 kháng sinh	AMO-CLA	109	61,9
	CLA-LEV	5	2,8
	CLA-MET	1	0,6
Kháng 3 kháng sinh	AMO-CLA-LEV	23	13,1
	AMO-CLA-MET	2	1,14
	AMO- CLA-TET	1	0,6
Kháng 4 kháng sinh	AMO-CLA-LEV-MET	3	1,7
	AMO-CLA-LEV-TET	1	0,6

94,9% trẻ kháng ít nhất một loại kháng sinh. lần lượt là 94,3%, 79,0%, 18,2%, 4,0%, và 1,1%.
 5,1% trẻ nhạy cảm với cả năm loại kháng sinh. Kháng đồng thời với AMO – CLA và AMO – CLA-
 Tỷ lệ kháng với CLA, AMO, LEV, MET và TET LEV chiếm tỷ lệ cao nhất (61,9% và 13,1%).

Bảng 3. Nồng độ ức chế tối thiểu của từng loại kháng sinh với *H. pylori*

Nồng độ ức chế tối thiểu của từng kháng sinh		n	%
MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
AMO	MIC $\leq 0,125^*$	37	21,0
	$0,125 < \text{MIC} \leq 2$	128	72,7
	$2 < \text{MIC} \leq 256$	11	6,3
CLA	MIC $\leq 0,25^*$	10	5,7
	$0,25 < \text{MIC} \leq 8$	7	4,0
	MIC > 8	159	90,3
MET	MIC $\leq 8^*$	169	96,0
	$8 < \text{MIC} \leq 32$	2	1,1
	MIC > 32	5	2,8
LEV	MIC $\leq 1^*$	144	81,8
	$1 < \text{MIC} \leq 8$	2	1,1
	$8 < \text{MIC} \leq 32$	30	17,0
TET	MIC $\leq 1^*$	174	98,9
	MIC > 1	2	1,1

*: Ngưỡng đánh giá mức độ nhạy cảm/ đề kháng với kháng sinh

72,7% trẻ kháng AMO với MIC thấp (0,125 > 8 µg/ml). 18,2% trẻ kháng LEV, chủ yếu kháng < 2 µg/ml). CLA có tỷ lệ kháng cao nhất 94,3% ở MIC cao (8 < MIC ≤ 32). trong đó 90,3% trẻ kháng với MIC rất cao (MIC

Bảng 4. Một số yếu tố liên quan với tình trạng kháng kháng sinh của trẻ em bị loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*

Yếu tố	Tổng	Kháng AMO n (%)	p	Kháng CLA n (%)	p	Kháng LEV n (%)	p	Kháng MET n (%)	p
<i>Giới</i>									
Nam	130	100 (76,9)	0,181	122 (93,8)	0,267	23 (17,7)	0,467	4 (3,1)	0,265
Nữ	46	39 (84,8)		45 (97,8)		9 (19,6)		3 (6,5)	
<i>Địa phương</i>									
Hà Nội	96	80 (83,3)	0,120	92 (95,8)	0,387	19 (19,8)	0,544	5 (5,2)	0,304
Tỉnh khác	80	59 (73,8)		75 (93,8)		13 (16,3)		2 (2,5)	
<i>Tuổi</i>									
< 8 tuổi	15	15 (100)	0,007	15 (100)	0,480	3 (20,0)	0,754	0 (0)	0,802
8 - 12 tuổi	129	104 (80,6)		123 (95,3)		22 (17,1)		5 (3,9)	
> 12 tuổi	32	20 (62,5)		29 (90,6)		7 (21,9)		2 (6,3)	
<i>Tiền sử viêm loét dạ dày tá tràng</i>									
Không	145	114 (78,6)	0,509	137 (94,5)	0,507	30 (20,7)	0,045	6 (4,1)	0,643
Có	31	25 (80,6)		30 (96,8)		2 (6,5)		1 (3,2)	
<i>Tiền sử dùng kháng sinh diệt trừ <i>H. pylori</i></i>									
Không	163	128 (78,5)	0,459	154 (94,5)	0,493	31 (19,0)	0,275	7 (4,3)	0,579
Có	13	11 (84,6)		13 (100)		1 (7,7)		0 (0)	

Yếu tố	Tổng	Kháng	p	Kháng	p	Kháng	p	Kháng	p
		AMO n (%)		CLA n (%)		LEV n (%)		MET n (%)	
<i>Tiền sử sử dụng kháng sinh trong 6 tháng gần đây</i>									
Không	110	87 (79,1)	0,962	107 (97,3)	0,069	20 (18,2)	1	4 (3,6)	0,526
Có	66	52 (78,8)		60 (90,9)		12 (18,2)		3 (4,5)	

Tỷ lệ kháng AMO giảm dần theo tuổi. Nhóm trẻ ≤ 12 tuổi có tỷ lệ kháng AMO cao gấp 2,86 lần (95% CI: 0,15 - 0,82, p = 0,007) so với nhóm trẻ > 12 tuổi. Tỷ lệ kháng LEV ở trẻ có tiền sử bệnh dạ dày tá tràng là 6,5%, trong đó tỷ lệ kháng ở trẻ không có bệnh lý dạ dày tá tràng

là 20,7%. Bệnh lý dạ dày tá tràng có liên quan đến tình trạng kháng LEV (p = 0,045). Không có mối liên quan giữa tình trạng kháng MET và LEV với giới, tuổi, địa dư, tiền sử bệnh lý dạ dày tá tràng, điều trị tiệt trừ *H. pylori*, sử dụng kháng sinh trong 6 tháng gần đây (p > 0,05).

Bảng 5. Một số yếu tố liên quan với tình trạng đa kháng kháng sinh của trẻ em bị loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*

Đặc điểm	Kháng 1 hoặc 2 loại kháng sinh		Đa kháng kháng sinh		p	
	n	%	n	%		
<i>Giới tính</i>	Nam	101	82,8	21	17,2	0,440
	Nữ	37	80,4	9	19,6	
<i>Nhóm tuổi</i>	< 8 tuổi	12	80,0	3	20	0,743
	8 - 12 tuổi	103	83,1	21	16,9	
	> 12 tuổi	23	79,3	6	20,7	
<i>Tiền sử viêm loét dạ dày tá tràng</i>	Không	110	79,7	28	20,3	0,058
	Có	28	93,3	2	6,7	
<i>Sử dụng kháng sinh diệt <i>H.</i> <i>pylori</i></i>	Không	126	81,3	29	18,7	0,285
	Có	12	92,3	1	7,7	
<i>Sử dụng kháng sinh trong 6 tháng gần đây</i>	Không	90	84,1	17	15,9	0,248
	Có	48	78,7	13	21,3	
<i>Địa phương</i>	Hà Nội	73	79,3	19	20,7	0,201
	Tỉnh khác	65	85,5	11	14,5	

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các đặc điểm về tuổi, giới, địa dư, tiền sử

bệnh lý hay dùng thuốc với tình trạng đa kháng kháng sinh của *H. pylori* (p > 0,05).

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu, 176 bệnh nhân chẩn đoán loét dạ dày tá tràng được làm nuôi cấy *H. pylori* và có kết quả kháng sinh đồ. Tuổi trung bình của trẻ trong nghiên cứu là 10,1 ± 2,3 tuổi (4 - 16 tuổi). Trẻ nam có xu hướng bị loét dạ dày tá tràng cao hơn trẻ gái, tỷ lệ trẻ trai/trẻ gái là 2,8/1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự một số tác giả trong và ngoài nước.^{6,7,9,10} Nguyễn Hữu Hiếu nghiên cứu trên 151 trẻ loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* tuổi mắc bệnh trung bình là 9,6 ± 2,5 tuổi (3 - 14 tuổi), tỷ lệ trẻ trai/gái là 4,6:1.⁶ 73,3% trẻ trong độ tuổi 8 - 12 tuổi, chiếm tỷ lệ cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thúy Loan.⁷ Vị trí loét chủ yếu ở tá tràng (90,9%), 16 trẻ loét cả dạ dày tá tràng (9,1%). Loét dạ dày đơn thuần chỉ chiếm 0,6%. Tá tràng là vị trí loét thường gặp do tổn thương của *H. pylori* trong các nghiên cứu ở trẻ em.^{6,7,9,10}

Tỷ lệ kháng kháng sinh của *H. pylori* tại Việt Nam ngày càng tăng, ảnh hưởng lớn đến việc lựa chọn và thành công của phác đồ diệt trừ *H. pylori* từ đó gia tăng tỷ lệ loét dạ dày tá tràng và ung thư do sự tồn tại dai dẳng của *H. pylori*. Trong nghiên cứu của chúng tôi, AMO và CLA có tỷ lệ kháng cao nhất (79,0% và 94,3%), tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Hữu Hiếu và Nguyễn Thị Út.^{6,9} Ngược lại, nghiên cứu tại các nước khu vực Đông Á ghi nhận tỷ lệ kháng thấp hơn (< 3% với AMO và 43,4% với CLA).¹¹ Một trong những nguyên nhân dẫn đến tình trạng này là việc sử dụng rộng rãi kháng sinh điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn, có khi không cần kê đơn ở Việt Nam. 4,0% số trẻ trong nghiên cứu kháng MET, tỷ lệ kháng thấp hơn khá nhiều so với các nghiên cứu trước đây (kháng MET dao động từ 14,5% đến 49,4%).^{6,7,12} Điều này có thể do MET khó uống, ít được sử dụng ở trẻ em. Kỹ thuật làm kháng sinh đồ với MET cũng được cải tiến, thanh E-test với MET được đặt trong

môi trường kỵ khí 24 giờ sau đó mới cho vào túi vi hiếu khí để hoạt hóa MET tốt hơn. Với những dữ liệu này, các nhà lâm sàng có thể xem xét sử dụng MET trong các phác đồ đầu tay do tỷ lệ kháng thấp. Điều này có vai trò quan trọng khi thực hành lâm sàng nhi khoa vì việc sử dụng kháng sinh được điều chỉnh theo tuổi, trong khi tỷ lệ kháng thuốc đối với AMO và CLA ở mức rất cao. TET vẫn là lựa chọn tốt cho điều trị diệt trừ *H. pylori* ở trẻ em với tỷ lệ kháng chỉ 1,1% trong nghiên cứu. Nguyễn Hữu Hiếu và Nguyễn Thị Út không ghi nhận tình trạng kháng TET.^{6,9} Tỷ lệ kháng TET thấp do thuốc được chỉ định hạn chế trong các nhiễm khuẩn thường gặp và chỉ dùng cho trẻ từ 8 tuổi trở lên do tác dụng phụ lên sự phát triển xương và răng của trẻ. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ kháng LEV là 18,2%, cao hơn tỷ lệ kháng trong các nghiên cứu trước đây tại miền Bắc (~10%), nhưng tương đương các nước Đông Á và Trung Quốc.¹¹ Các nghiên cứu tại khu vực miền Nam Việt Nam có tỷ lệ kháng LEV ở trẻ em cao hơn (31,6% - 55,1%).^{7,12,13}

Phân tích phân bố MIC với từng loại kháng sinh nhận thấy 90,3% các chủng *H. pylori* kháng CLA ở ngưỡng MIC cao (> 8 µg/ml) tương tự như nhận định của các nghiên cứu trên trẻ em và người lớn.^{6,14} Các phác đồ có chứa CLA (kể cả khi tăng liều CLA hoặc bổ sung bismuth) không còn phù hợp là liệu pháp điều trị đầu tay theo kinh nghiệm cho bệnh nhi nếu không làm được xét nghiệm đánh giá sự nhạy cảm với CLA. LEV bị kháng ở ngưỡng cao chiếm 17,0%. 72,7% trẻ kháng AMO ở ngưỡng thấp (0,125 < MIC ≤ 2 µg/ml) nên khi sử dụng AMO với liều cao vẫn có thể có tác dụng trong điều trị diệt trừ *H. pylori*. AMO được khuyến cáo sử dụng với liều cao (tối đa 3 g/ngày) trong các phác đồ theo hướng dẫn của Hội Tiêu hóa, Gan mật, Dinh dưỡng Châu Âu và Bắc Mỹ.⁴

Đa kháng kháng sinh gần đây đã xuất hiện

như một thách thức nghiêm trọng trong cuộc chiến chống lại các bệnh nhiễm trùng trên toàn thế giới. 82,4% trẻ trong nghiên cứu kháng từ 2 loại kháng sinh trở lên, trong đó kháng đồng thời AMO và CLA chiếm tỷ lệ cao nhất (61,9%). Kháng đồng thời cả AMO và CLA thường gặp trong các nghiên cứu tại Việt Nam trên cả trẻ em và người lớn.^{6,7,12,15} Sự gia tăng tỷ lệ kháng AMO và CLA có thể là nguyên nhân chính làm giảm hiệu quả tiết trừ *H. pylori* vì đây là hai thành phần quan trọng trong phác đồ ba thuốc đầu tay ở trẻ em. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đa kháng kháng sinh (kháng ≥ 3 loại kháng sinh) là 14,8%, tương đương với kết quả của Nguyễn Thị Út (13,4%), thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Hữu Hiếu (31,1%).^{6,9} AMO-CLA-LEV là ba kháng sinh kháng đồng thời nhiều nhất (13,1%). Điều trị tiết trừ *H. pylori* đòi hỏi phối hợp nhiều kháng sinh cùng lúc nên nghiên cứu mô hình kháng thuốc giúp lựa chọn kháng sinh phù hợp. Cần thận trọng khi kết hợp các kháng sinh có tỷ lệ đồng kháng cao. Phác đồ phối hợp AMO và CLA chỉ nên sử dụng ở trẻ em Việt Nam khi có sự nhạy cảm trên kháng sinh đồ.

Tình trạng kháng kháng sinh của *H. pylori* có thể ảnh hưởng bởi các yếu tố liên quan đến vật chủ (tuổi, giới tính, tình trạng bệnh) cũng như vi khuẩn (các yếu tố độc lực, đột biến gen kháng kháng sinh). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giới tính không phải yếu tố liên quan đến sự phát triển chủng kháng thuốc tương tự nghiên cứu của Geng và Li.^{16,17} Tỷ lệ kháng AMO giảm dần theo tuổi và có mối liên quan giữa kháng AMO và nhóm tuổi (OR = 2,86, 95% CI: 0,15 - 0,82, p = 0,007). Không thấy mối liên quan về tần suất xuất hiện chủng kháng CLA, LEV và MET giữa các nhóm tuổi. Đánh giá sự liên quan độ tuổi tới tính kháng của *H. pylori* ở trẻ viêm loét dạ dày tá tràng, Nguyễn Thị Việt Hà nhận thấy tỷ lệ kháng CLA ở nhóm tuổi 4 - 8 tuổi

cao hơn nhóm 14 - 18 tuổi (45,4% và 9,5%).¹⁸ Trong nghiên cứu tại Cần Thơ, kháng AMO tăng theo tuổi, tỷ lệ kháng ở nhóm 5 - 10 tuổi và nhóm 11 - 16 tuổi là 55,5% và 88,1% (p < 0,05). Kháng AMO liên quan đến tuổi có thể do tình trạng kháng tích lũy khi AMO thường được sử dụng trong nhiễm khuẩn hô hấp ở trẻ nhỏ.⁷ Tình trạng bệnh lý dạ dày tá tràng và tiền sử dùng thuốc có liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh của *H. pylori* đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu.^{7,19} Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ kháng LEV ở nhóm không có tiền sử bệnh lý dạ dày tá tràng cao hơn so với nhóm có tiền sử bệnh (20,7% và 6,5%, p = 0,045). Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tuổi, giới tính, địa dự, tiền sử bệnh lý hay dùng thuốc với tình trạng đơn kháng và đa kháng kháng sinh của *H. pylori*. Cần mở rộng các nghiên cứu trên nhiều khu vực khác nhau và phân tích sinh học phân tử để tìm hiểu thêm các yếu tố tác động đến tình trạng kháng kháng sinh của *H. pylori*.

V. KẾT LUẬN

Phần lớn các chủng *H. pylori* phân lập từ trẻ loét dạ dày tá tràng trong nghiên cứu kháng kháng sinh (94,9%). Tỷ lệ kháng với AMO và CLA rất cao, đặc biệt kháng CLA chiếm tới 94,3% trong khi MET và TET kháng với tỷ lệ thấp < 5%. Với tỷ lệ kháng kép cao, phác đồ phối hợp AMO và CLA không nên được chỉ định như liệu pháp đầu tay theo kinh nghiệm ở trẻ em Việt Nam. Mặc dù AMO có tỷ lệ kháng cao nhưng phần lớn các chủng kháng ở mức MIC thấp do đó phác đồ kết hợp AMO liều cao và MET được ưu tiên sử dụng cho trẻ dưới 8 tuổi. Đối với trẻ trên 8 tuổi, liệu pháp bốn thuốc có bismuth phù hợp làm phác đồ điều trị đầu tay theo kinh nghiệm trong trường hợp không có điều kiện thực hiện các xét nghiệm đánh giá sự nhạy cảm kháng sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shashidhar H, Flomenhoft D, Tolia V. *Helicobacter pylori* & beyond: pediatric peptic ulcer disease. *Therapy*. 2009;6(1):65-73. doi:10.2217/14750708.6.1.65
2. Kato S, Nishino Y, Ozawa K, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. *J Gastroenterol*. 2004;39(8):734-738. doi:10.1007/s00535-004-1381-2
3. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. Published online August 8, 2022;gutjnl-2022-327745. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745
4. Homan M, Jones NL, Bontems P, et al. Updated joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents (2023). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Sep;79(3):758-785. doi:10.1002/jpn3.12314
5. Boyanova L, Mitov I. Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(1):59-70. doi:10.1586/eri.09.113
6. Nguyễn Hữu Hiếu, Nguyễn Thị Việt Hà. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng kháng kháng sinh của trẻ em bị loét dạ dày tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2021;143(7):134-141. doi:10.52852/tcncyh.v143i7.248
7. Le LTT, Nguyen TA, Nguyen NA, et al. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Children with Gastritis and Peptic Ulcers in Mekong Delta, Vietnam. *Healthc Basel Switz*. 2022;10(6):1121. doi:10.3390/healthcare10061121
8. Eucast: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. Accessed July 4, 2024. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
9. Nguyễn Thị Út, Hoàng Thị Bích Ngọc, Nguyễn Hồng Phúc. Kháng kháng sinh tiên phát của *Helicobacter pylori* ở trẻ em loét dạ dày tá tràng tại Bệnh Viện Nhi Trung ương năm 2023. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023;533(1B). doi:10.51298/vmj.v533i1B.7842
10. Do TMP, Tran THT, Nguyen VT, et al. Efficacy of Bismuth Quadruple Therapy in the Treatment of *Helicobacter pylori*-Infected Peptic Ulcer Children in Vietnam. *Helicobacter*. 2024;29(6):e13149. doi:10.1111/hel.13149
11. Zhou Y, Zhang Y, Du S. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* among children and adolescents in East Asia: A systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. Published online January 16, 2024. doi:10.1097/CM9.0000000000002884
12. Van Thieu H, Duc NM, Nghi BT, et al. Antimicrobial Resistance and the Successful Eradication of *Helicobacter pylori*-Induced Gastroduodenal Ulcers in Vietnamese Children. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg*. 2021;75(2):112-115. doi:10.5455/medarh.2021.75.112-115
13. 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
14. Bùi Thanh Thuyết, Lê Hữu Phương Anh, Lê Thị Lâm Quý, và cs. Đặc điểm kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 giai đoạn từ 2019 đến 2022. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*. 2024;19:106-113. doi:10.52389/ydls.v19incs.2369
15. Đào Ngọc Linh, Lê Văn Cơ, Trần Ngọc Ánh. Tình trạng kháng kháng sinh và hiệu quả điều trị *Helicobacter pylori* theo kháng sinh đồ tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. *Tạp chí Y*

học Việt Nam. 2023;530(2). doi:10.51298/vmj.v530i2.6848

16. Geng T, Yu ZS, Zhou XX, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from children in Chongqing, China. *Eur J Pediatr*. 2022;181(7):2715-2722. doi:10.1007/s00431-022-04456-1

17. Li J, Deng J, Wang Z, et al. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Strains Isolated From Pediatric Patients in Southwest China. *Front Microbiol*. 2020;11:621791.

doi:10.3389/fmicb.2020.621791

18. Nguyễn Thị Việt Hà, Nguyễn Gia Khánh. Nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh ở trẻ em bị viêm dạ dày tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* tại Bệnh viện Nhi trung ương. *Tạp chí Nhi khoa*. 2010;3(4):211-217.

19. Nguyễn Thị Út, Lê Thanh Hải, Hoàng Thị Thu Hà. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến kháng kháng sinh tiên phát của *H. pylori* ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung ương, Hà Nội. *Tạp chí Y học Dự phòng*. 27(2):18-25.

Summary

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *HELICOBACTER PYLORI* AND RELATED FACTORS IN CHILDREN WITH PEPTIC ULCERS

This study aimed to evaluate the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and its related factors in children with peptic ulcers, providing a foundation for treatment guidelines. A cross-sectional study was conducted on 176 patients with peptic ulcers who underwent *H. pylori* culturing and antibiotic susceptibility testing using the E-test method from October 2022 to May 2024. The resistance rates to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, levofloxacin, and tetracycline were 79.0%, 94.3%, 4.0%, 18.2%, and 1.1%, respectively. Dual resistance to amoxicillin and clarithromycin was identified in 61.9% of cases. Notably, 90.3% of *H. pylori* strains exhibited high-level resistance to clarithromycin (MIC > 8 µg/ml), while 72.7% demonstrated low-level resistance to amoxicillin (0.125 < MIC ≤ 2 µg/ml). Age was associated with amoxicillin resistance, while no correlation was found between gender, geographic location, medical history, or prior antibiotic use and antibiotic resistance. The findings suggest that high-dose amoxicillin combined with metronidazole is the preferred regimen for children under 8 years old, whereas a bismuth quadruple therapy is appropriate for eradicating *H. pylori* in children over 8 years old.

Keywords: Antibiotic resistance, *Helicobacter pylori*, children, peptic ulcers.