

DOI: 10.58490/ctump.2024i74.2898

## NGHIÊN CỨU ĐỘT BIẾN KHÁNG CLARITHROMYCIN CỦA VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI* Ở TRẺ EM VIÊM, LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG CẦN THƠ NĂM 2021-2023

Nguyễn Trung Kiên<sup>1\*</sup>, Trần Đỗ Hùng<sup>1</sup>, Nguyễn Hồng Phong<sup>1</sup>, Ông Huy Thanh<sup>2</sup>,  
Võ Nhật Ngân Tuyền<sup>1</sup>, Nguyễn Phan Hải Sâm<sup>1</sup>, Lê Thị Thúy Loan<sup>1</sup>, Trần Đức Long<sup>1</sup>

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ

\*Email: ntkien@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/4/2024

Ngày phản biện: 21/5/2024

Ngày duyệt đăng: 27/5/2024

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Clarithromycin (CLA) là một trong những kháng sinh đầu tay trong điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* ở trẻ em. Tuy nhiên, đề kháng CLA của vi khuẩn *H. pylori* hiện nay đang gia tăng và thay đổi giữa các khu vực trên thế giới. Tình trạng này liên quan đến các đột biến ở vùng xác định kháng macrolide của gen 23S-rARN. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định tỷ lệ các đột biến kháng CLA trên gen 23s-rARN của vi khuẩn *H. pylori* ở trẻ 6-16 tuổi viêm, loét dạ dày tá tràng và một số yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 59 bệnh nhi tuổi từ 6-16 viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ, giải trình tự gen để xác định các đột biến kháng CLA. **Kết quả:** Ở bệnh nhi nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ đột biến kháng CLA trên gen 23S-rARN là 100%. Có 08 loại đột biến điểm được phát hiện trên đoạn gen 23S- rARN, tại hai vị trí 2142 và 2143 đều có đột biến thay thế nucleotide A thành G, không có chủng nào mang đột biến A2142C. Kiểu đột biến A2143G và T2182C là phổ biến nhất chiếm 91,5% và 96,6%. Không có mối liên quan ý nghĩa thống kê giữa đột biến gen kháng clarythromycin với tuổi, giới tính, hình ảnh nội soi và tiền sử điều trị *H. pylori*. **Kết luận:** Tỷ lệ đề kháng CLA của *H. pylori* ở các bệnh nhân viêm, loét DD-TT ở khu vực Đồng bằng Sông Cửu Long là khá cao, cảnh báo nguy cơ thất bại với liệu trình điều trị diệt căn *H. pylori* bằng phác đồ có phối hợp CLA. Vì vậy, cần có chỉ định xét nghiệm xác định đề kháng loại kháng sinh này trước khi điều trị, nhất là những trường hợp có tiền sử điều trị thất bại.

**Từ khóa:** *H.pylori*, clarithromycin, đề kháng kháng sinh, giải trình tự gene.

### ABSTRACT

#### CLARITHROMYCIN RESISTANCE MUTATIONS OF *HELICOBACTER PYLORI* IN CHILDREN WITH GASTRITIS AND PEPTIC ULCER

Nguyen Trung Kien<sup>1\*</sup>, Tran Do Hung<sup>1</sup>, Nguyen Hong Phong<sup>1</sup>, Ong Huy Thanh<sup>2</sup>,  
Vo Nhat Ngan Tuyen<sup>1</sup>, Nguyen Phan Hai Sam<sup>1</sup>, Le Thi Thuy Loan<sup>1</sup>, Tran Duc Long<sup>1</sup>

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

2. Can Tho Children's Hospital

**Background:** Clarithromycin (CLA) is one of the first-line antibiotics used in the eradication of *Helicobacter pylori* in children. However, CLA resistance in *H. pylori* is currently increasing and varies across different regions of the world. This condition is associated with mutations in the macrolide resistance-determining region of the 23S rRNA gene. **Objectives:** To determine the rate of CLA resistance mutations in the 23S rRNA gene of *H. pylori* in children aged 6-16 with gastritis, peptic ulcer disease, and some related factors. **Materials and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 59 pediatric patients aged 6-16 with gastritis, peptic ulcer disease, and *H. pylori* infection at Can Tho Children's Hospital, using gene sequencing to identify CLA resistance mutations.

**Results:** Among *H. pylori*-infected pediatric patients, the rate of CLA resistance mutations in the 23S rRNA gene was 100%. Eight point mutations were detected in the 23S rRNA gene segment, with nucleotide A being replaced by G at positions 2142 and 2143, and no strain carrying the A2142C mutation. The A2143G and T2182C mutations were the most common, accounting for 91.5% and 96.6%, respectively. There was no statistically significant association between CLA resistance gene mutations and age, gender, endoscopic findings, or history of *H. pylori* treatment. **Conclusion:** The rate of CLA resistance in *H. pylori* among patients with gastritis and peptic ulcer disease in the Mekong Delta region is quite high, warning of the risk of treatment failure with *H. pylori* eradication regimens containing CLA. Therefore, testing for this antibiotic resistance should be indicated before treatment, especially in cases with a history of treatment failure.

**Keywords:** *H. pylori*, clarithromycin, antibiotic resistance, 23s-rARN

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm *H. pylori* ở trẻ em có liên quan với các bệnh đường tiêu hóa trên như viêm dạ dày mạn tính, loét dạ dày, loét tá tràng, u tế bào lympho niêm mạc dạ dày và ung thư dạ dày [1]. Nhiễm *H. pylori* ở trẻ em biểu hiện triệu chứng không đặc hiệu và điều trị tiệt trừ *H. pylori* khó khăn do tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao và sự tái nhiễm xuất hiện nhiều [2]. Theo nghiên cứu của Trần Đức Long và cộng sự ghi nhận, tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H. pylori* với phác đồ 3 thuốc chỉ thành công 51,8% [2]. Vì vậy, điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở trẻ em vẫn luôn là thách thức đối với bác sĩ lâm sàng. Theo khuyến cáo gần đây nhất của Hiệp hội Tiêu hóa, Gan và Dinh dưỡng Nhi Châu Âu-Bắc Mỹ và Nhật Bản, phác đồ đầu tay điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở trẻ em khi không có kết quả nuôi cấy là sử dụng phối hợp thuốc ức chế bơm proton và hai loại thuốc kháng sinh (amoxicilin liều cao và clarithromycin hoặc metronidazole), có thể kết hợp thêm Bismuth [3]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh CLA của vi khuẩn *H. pylori* ngày càng phổ biến, theo nghiên cứu của tác giả Hà Văn Thiệu và cộng sự ở bệnh nhi loét dạ dày tá tràng tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng đối với CLA là 92,1% [4], tác giả Nguyễn Hữu Hiếu cũng cho thấy kháng CLA là 96,7% [5]. *H. pylori* đề kháng CLA là hậu quả của đột biến điểm ở hai vị trí 2142 (A2142G và A2142C) và 2143 (A2143G) trên gen 23S-rARN trong tiểu phần 50S ribosome, làm thay đổi cấu trúc ribosome, dẫn đến giảm kết dính kháng sinh vào ribosome [1]. Nhằm góp phần phát hiện vi khuẩn *H. pylori* đề kháng kháng sinh CLA và điều trị bệnh viêm, loét dạ dày hiệu quả nghiên cứu này “Nghiên cứu đột biến kháng clarithromycin của vi khuẩn *H. pylori* ở trẻ em 6-16 tuổi viêm, loét dạ dày tá tràng tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ năm 2021-2023” được thực hiện với mục tiêu: 1) Xác định tỷ lệ các đột biến điểm trên gen 23S-rARN của vi khuẩn *H. pylori* ở bệnh nhi viêm, loét dạ dày tá tràng bằng kỹ thuật giải trình tự gen, 2) Tìm hiểu một số yếu tố liên quan với tình trạng đột biến trên gen 23S-rARN.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 59 bệnh nhi tuổi từ 6-16, đến khám và điều trị tại bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ từ tháng 10/2021 đến tháng 02/2023 với chẩn đoán viêm, loét DD-TT.

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Biểu hiện lâm sàng viêm, loét DD-TT, được chỉ định nội soi tiêu hóa trên và chẩn đoán nhiễm *H. pylori* dựa trên xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn dương tính.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhi sử dụng thuốc kháng sinh trong vòng 4 tuần và thuốc ức chế bơm proton trong vòng 2 tuần trước nội soi, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

- **Nội dung nghiên cứu:**

+ Khám lâm sàng thu thập các triệu chứng bệnh nhi viêm, loét DD-TT có nhiễm *H. Pylori*.

+ Nội soi tiêu hóa trên: chẩn đoán tổn thương trên nội soi dựa trên hệ thống phân loại Sydney 1990 và thu thập các mảnh sinh thiết niêm mạc dạ dày (01 mảnh ở hang vị xét nghiệm urease nhanh, 01 mảnh ở hang vị để xét nghiệm mô bệnh học và 02 mảnh (01 ở thân vị và 01 ở hang vị) cho nuôi cấy *H. pylori*.

+ Nuôi cấy *H. pylori* từ các mảnh sinh thiết niêm mạc dạ dày (hang vị và thân vị) thu được khi nội soi tiêu hóa trên.

Xác định vi khuẩn *H. pylori* dựa vào hình thái khuẩn lạc, các đặc tính của *H. pylori*: Nhuộm gram (Gram âm), xét nghiệm urease dương tính, thử nghiệm oxidase dương tính và catalase dương tính.

Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (Minimal Inhibitory Concentration: MIC) được thực hiện bằng phương pháp Etest (BioMerieux) đo nồng độ ức chế tối thiểu của 2 loại kháng sinh: Clarithromycin (CLA), Levofloxacin (LEV). Xác định sự nhạy cảm theo tiêu chuẩn của EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility) năm 2019. Chủng *H. pylori* được xác định đề kháng với clarithromycin khi MIC > 0,5 µg/mL.

Xét nghiệm sinh học phân tử:

Tách chiết DNA vi khuẩn *H. pylori* từ các mảnh sinh thiết niêm mạc dạ dày theo protocol chuẩn của kit Wizard Genomic DNA purification (Promega).

Thực hiện phản ứng PCR nhân bản vùng gen kháng thuốc của vi khuẩn *H. pylori*.

Phương pháp giải trình tự gen Sanger được thực hiện để giải trình tự đoạn gen quy định tính kháng clarithromycin của gen *23s-rARN*, xác định tính kháng với clarithromycin.

- **Phương pháp xử lý số liệu:** Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0, các biến liên tục mô tả giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, các biến phân loại được mô tả dưới dạng các tần số, tỷ lệ phần trăm. So sánh sự khác biệt về tỷ lệ giữa các nhóm nghiên cứu bằng các thuật toán thống kê: tỷ suất chênh OR và kiểm định bằng phép kiểm chi bình phương (Pearson Chi-Square Test) đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ của một thông số giữa 2 nhóm, nếu cỡ mẫu so sánh < 5, dùng kiểm định Fisher's Exact Test. Kết quả kiểm định được đánh giá là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 59 mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày của bệnh nhi viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* chúng tôi thu được kết quả sau:

### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố tuổi và giới tính đối tượng nghiên cứu (n=59)

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	6-10	33	55,9
	11-16	26	44,1
	Trung bình	10,2±2,5	
Giới tính	Nam	30	50,8
	Nữ	29	49,2

**TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC CẦN THƠ – SỐ 74/2024**

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Bệnh dạ dày-tá tràng	Viêm	37	62,7
	Loét	22	37,3
Tiền sử điều trị <i>H. pylori</i>	Có	10	16,9
	Không	49	83,1
Tổng		59	100

Nhận xét: Nhóm tuổi nghiên cứu 6-10 tuổi chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm tuổi 11-16 tuổi với tỷ lệ lần lượt là 55,9% và 44,1%. Nam giới chiếm 50,8%, và nữ giới là 49,2%. Bệnh nhi bị viêm DD-TT chiếm 62,7% và loét DD-TT là 37,3%. Có 16,9% bệnh nhi có tiền sử điều trị trước đây.

**Bảng 2. Phân bố các dạng đột biến kháng clarithromycin trên gen *23s-rARN* (n=59)**

Tên đột biến		Tần số	Tỷ lệ %
Tỷ lệ đột biến			
Không đột biến		0	0
Có đột biến		59	100
Tổng		0	100
Phân bố các dạng đột biến			
Đột biến vị trí 2142 và 2143	A2142G	1	1,7
	A2143G	54	91,5
	A2142C	0	0,0
Đột biến ở vị trí khác trên domain V	T2182C	57	96,6
	A2223G	47	79,7
	C1953T	16	27,1
	T1965C	2	3,4
	T2295C	1	1,7
G2212A	1	1,7	

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến trên gen 23S-rARN là 100%. Kiểu đột biến A2143G và T2182C là phổ biến nhất chiếm 91,5% và 96,6%. Có 08 loại đột biến điểm được phát hiện trên đoạn gen 23S- rARN, tại hai vị trí 2142 và 2143 đều có đột biến thay thế nucleotide A thành G, không có chủng nào mang đột biến A2142C.

**Bảng 3. Phân bố số lượng đột biến trên 1 mẫu**

Số đột biến trên 1 mẫu	Các kiểu đột biến gene	Tần số
0		0
1	T2182C	03
2	A2143G, T2182C	07
	T2182C, A2223G	01
	A2143G, A2223G	02
	Tổng	10
3	A2143G, T2182C, A2223G	27
	A2143G, T2182C, T2295C	1
	A2143G, T2182C, G2212A	1
	Tổng	28
4	A2143G, T2182C, A2223G, C1953T	17
	A2143G, T2182C, A2223G, T1965C	1
	Tổng	18
Tổng		59

Nhận xét: Phần lớn các chủng *H. pylori* mang nhiều đột biến phối hợp trên gen *23S-rARN*. Chỉ có 03 trường hợp mang 01 đột biến trong nhóm nghiên cứu.

**3.2. Mối liên quan giữa đột biến đề kháng clarithromycin với các đặc điểm bệnh nhân**

Bảng 4. Phân bố đột biến điểm A2143G trên gen *23S-rARN* theo đặc điểm bệnh nhi (n=59)

Đặc điểm		Đột biến A2143G		p	OR (95%)
		Có	Không		
Giới	Nam	27 (90,0)	3 (10,0)	1,0	0,7 (0,1-4,3)
	Nữ	27 (93,1)	2 (6,9)		
Nhóm tuổi	6-10	29 (87,9)	4 (12,1)	0,4	0,3 (0,03-2,7)
	11-16	25 (96,2)	1 (3,8)		
Tiền sử điều trị <i>H. pylori</i>	Có	8 (80,0)	2 (20,0)	0,2	3,8 (0,5-26,7)
	Không	46 (93,9)	3 (6,1)		
Bệnh DD-TT	Viêm	35 (94,6)	2 (5,4)	0,4	2,7 (0,4-18,0)
	Loét	19 (86,4)	3 (13,6)		
Mật độ vi khuẩn	Vừa-Nhiều	16 (94,1)	1 (5,9)	1,0	1,7 (0,18-16,3)
	Ít	38 (90,5)	4 (9,5)		
Viêm mạn hoạt động	Có	10 (83,3)	2 (16,7)	0,2	0,3 (0,03-2,1)
	Không	38 (95,0)	2 (5,0)		

Nhận xét: Đột biến A2143G không có liên quan đến các đặc tính: giới, nhóm tuổi, tiền sử điều trị, bệnh DD-TT, mật độ vi khuẩn và tổng thương viêm mạn hoạt động.

**3.3. Mối liên quan của các đột biến gen *23S rRNA* của *H. pylori* với kiểu hình kháng clarithromycin được xác định bằng E-test**

Trong số 76 mẫu xác định được MIC, có 58 mẫu đề kháng clarithromycin (MIC: > 0,5 µg/ml) và 18 mẫu nhạy cảm (MIC: 0,016 – 0,5 µg/ml).

Bảng 5. Mối liên quan giữa các đột biến gen với đề kháng clarithromycin trên Etest

Đột biến		Đề kháng	Nhạy cảm	p	OR (95%)
A2143G	Có	45 (83,3)	9 (16,7)	0,007	20 (2,0-200,5)
	Không	1 (20,0)	4 (80,0)		
A2142G	Có	0 (0,0)	1 (100,0)	0,22	
	Không	46 (79,3)	12 (20,7)		
T2182C	Có	44 (77,2)	13 (22,8)	1,0	
	Không	2 (100,0)	0 (0,0)		
C1953T	Có	14 (87,5)	2 (12,5)	0,48	2,4 (0,5-12,3)
	Không	32 (74,4)	11 (25,6)		
A2223G	Có	39 (83,0)	8 (17,0)	0,1	3,5 (0,9-13,8)
	Không	7 (58,3)	5 (41,7)		
T1965C	Có	2 (100,0)	0 (0,0)	1,0	
	Không	44 (77,2)	13 (22,8)		
T2295C	Có	1 (100,0)	0 (0,0)	1,0	
	Không	45 (77,6)	13 (22,4)		
G2212A	Có	1 (100,0)	0 (0,0)	1,0	
	Không	45 (77,6)	13 (22,4)		

Nhận xét: Trong 08 loại đột biến phát hiện trên gen *23S-rARN*, chỉ có đột biến A2143G có liên quan kiểu hình đề kháng clarithromycin.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi trên 59 bệnh nhi viêm, loét DD-TT có nhiễm *H. pylori* với tuổi trung bình là  $10,2 \pm 2,5$ . Kết quả tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Tăng Lê Châu Ngọc là  $7,3 \pm 2,2$  [6] và thấp hơn của tác giả Miyata E. (2021) là  $12,0 \pm 2,8$  tuổi [7]. Sự khác biệt về tuổi trung bình của chúng tôi với các tác giả có thể giải thích do sự khác nhau về địa điểm, thời gian và độ tuổi nghiên cứu. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận nam giới chiếm 50,8%, và nữ giới là 49,2% tương đương với nghiên cứu trước đây của Trần Đức Long [2] và Nguyễn Thành Nam (nữ chiếm 57,1%) [8]. Về tổn thương của dạ dày trên nội soi tiêu hóa trên trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận viêm DD-TT chiếm 62,7% và loét DD-TT là 37,3% và có 16,9% bệnh nhi có tiền sử điều trị trước đây. Trong nghiên cứu Trần Đức Long ghi nhận có 85% trẻ viêm dạ dày-tá tràng và 15% trẻ loét dạ dày-tá tràng [2] và còn tỷ lệ viêm dạ dày trong nghiên cứu của Yanyi Zhang (2020) và là 72,2% [9]. Do đó có sự tương đồng về kết quả nội soi, cho thấy tổn thương viêm dạ dày tá tràng thường gặp ở trẻ em hơn là loét dạ dày tá tràng.

Bằng phương pháp giải trình tự gen trực tiếp, chúng tôi phát hiện được 100% mẫu mang đột biến với 08 loại đột biến điểm (bảng 2). Trong đó, đột biến ở vị trí A2143G chiếm 91,5% , A2142G chiếm 1,7% và không phát hiện trường hợp nào mang đột biến A2142C. Nghiên cứu của Nguyễn Thúy Vinh (Hà Nội, 2015) trên 188 bệnh nhân loét DD-TT, có 36,7% mẫu mang đột biến và 100% là A2143G, không có đột biến vị trí 2142 [10]. Tác giả Trần Văn Huy và cộng sự (Huế, 2015-2016) trên 169 bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính báo cáo đột biến A2143G ở 36,1% số mẫu, đột biến A2142G gặp ở 3,6%, không phát hiện đột biến A2142C trong mọi trường hợp [11]. Với nguồn dữ liệu hiện tại, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu về đột biến gen 23S-rARN của vi khuẩn *H. pylori* ở đối tượng trẻ em Việt Nam. Trên thế giới, Nghiên cứu của Yamade tại Nhật Bản trên 153 bệnh nhi nhiễm *H. pylori* nhận thấy 53,9% mang đột biến A2143G và 1,2% mang đột biến A2142G [12]. Kết quả của chúng tôi có tỷ lệ mang đột biến A2143G cao hơn so với Yamade. Tác giả Zhang Y. nghiên cứu trên 79 bệnh nhi tại Trung Quốc nhận thấy có 29/79 (36,7%) chủng *H. pylori* đề kháng CLA. Phân tích gen 23S-rRNA cho thấy hầu hết các đột biến xảy ra ở vị trí A2143G và T2182C, với tần suất lần lượt là 82,8% (24/29) và 89,7% (26/29). Trong 11 chủng *H. pylori* nhạy cảm với CLA, tần suất đột biến A2143G chỉ là 45,5%, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các chủng kháng thuốc ( $p < 0,05$ ) [13]. Khi phân tích mối liên quan thì chỉ có đột biến điểm tại A2143G có liên quan có ý nghĩa thống kê với đề kháng CLA. Tỷ lệ đề kháng CLA trong nhóm có mang đột biến A2143G là 83,3% cao hơn tỷ lệ đề kháng CLA trong nhóm không mang đột biến A2143G là 20,0%, ( $p = 0,007$ ). Điều này hoàn toàn phù hợp với nhận định đột biến A2143G là nguyên nhân hàng đầu gây đề kháng CLA. Bên cạnh đột biến A2143G, các đột biến vị trí 2142 bao gồm A2142G và A2142C cũng đã được chứng minh có vai trò gây đề kháng kháng sinh này. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 01 trường hợp mang đột biến A2142G và không tìm thấy đột biến A2142C nên việc phân tích bị giới hạn.

Nhìn chung, các nghiên cứu trong nước cũng như trên thế giới đều cho thấy A2143G là đột biến chiếm tỷ lệ cao nhất trong các loại đột biến ở vị trí 2142 và 2143. Đứng hàng thứ hai là đột biến A2142G; còn đột biến A2142C thì chỉ chiếm tỷ lệ rất thấp, vài phần trăm hoặc thậm chí không được tìm thấy. Chúng tôi nhận thấy các đột biến T2182C và A2223G chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 96,6% và 79,7%. Điều này cũng phù hợp với quan điểm của nhiều tác giả cho rằng các đột biến này thực chất chỉ là các đa hình đơn nucleotide, xuất

hiện trên cả chủng *H. pylori* nhạy cảm và đề kháng. Theo Raymond, ở nhóm bệnh nhân đã từng thất bại với liệu pháp diệt trừ *H. pylori* thì tỷ lệ mang đột biến gen không những cao hơn mà tỷ lệ có cùng hai hay ba đột biến cũng cao hơn [14]. Vì vậy, sự phối hợp nhiều đột biến điểm được ghi nhận trong các mẫu nghiên cứu có thể phản ánh phần nào thực trạng sử dụng thuốc CLA không kiểm soát ở nước ta. Qua kết quả trên cho chúng ta thấy rằng, sự đa dạng của các đột biến điểm trên gen 23S rRNA đã được quan sát thấy ở các chủng *H. pylori* phân lập trên lâm sàng. Cần nghiên cứu sâu hơn để làm rõ vai trò của sự kết hợp các đột biến gen 23S rRNA trong cơ chế phân tử của tính kháng CLA.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đề kháng CLA của *H. pylori* ở các bệnh nhân viêm, loét DD-TT ở khu vực Đồng bằng Sông Cửu Long là khá cao, cảnh báo nguy cơ thất bại với liệu trình điều trị diệt căn *H. pylori* bằng phác đồ có phối hợp CLA. Vì vậy, cần có chỉ định xét nghiệm xác định đề kháng loại kháng sinh này trước khi điều trị, nhất là những trường hợp có tiền sử điều trị thất bại.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nayoung Kim. *Helicobacter pylori*, Springer, Singapore. 2016. 3-23. doi 10.1007/978-981-287-706-2.
2. Tran DL, Nguyen TK, Nguyen TTC, Le TTL, Tran CL, Le TG, Pham DT, Nguyen MP. Prevalence and eradication efficacy of *Helicobacter pylori* infection in children in the Mekong delta, Vietnam: a cross-sectional study. *Pharmacia*. 2022. 69(2): 535–541. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e85554>.
3. Jones L.N., Koletzko S., Goodman K., et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. 64 (6), 991-1003, doi: 10.1097/MPG.0000000000001594.
4. Van Thieu H, Duc NM, Nghi BTD, et al. Antimicrobial Resistance and the Successful Eradication of *Helicobacter pylori*-Induced Gastroduodenal Ulcers in Vietnamese Children. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2021. 75(2), 112-115, doi: 10.5455/medarh.2021.75.112-115.
5. Nguyễn Hữu Hiếu, Nguyễn Thị Việt Hà. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng kháng kháng sinh của trẻ bị loét dạ dày tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2021. 143(7).
6. Tăng Lê Châu Ngọc, Nguyễn Anh Tuấn, Nguyễn Minh Ngọc, Nguyễn Trọng Trí, Võ Hoàng Khoa và cộng sự. Đặc điểm đề kháng kháng sinh và đáp ứng điều trị trên trẻ viêm dạ dày do *Helicobacter Pylori*. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2018. 1-5.
7. Miyata E., Kudo T., Ikuse T. et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection based on the antimicrobial susceptibility test in children: A single-center study over 12 years. *Helicobacter*. 2021. 26(1), p.e12764.
8. Nguyễn Thành Nam. Nghiên cứu tình hình phát hiện vi khuẩn *Helicobacter pylori* trong nước bọt bằng kỹ thuật REAL-TIME PCR trên bệnh nhân viêm, loét dạ dày-tá tràng tại Bệnh viện trường đại học Y Dược Cần Thơ năm 2020-2021. Luận văn thạc sĩ xét nghiệm Y học. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. 2021. 88.
9. Zhang Y, Wen Y, Xiao Q, Zheng W, Long G, Chen B, Shu X, Jiang M. Mutations in the Antibiotic Target Genes Related to Clarithromycin, Metronidazole and Levofloxacin Resistance in *Helicobacter pylori* Strains from Children in China. *Infect Drug Resist*. 2020. 30(13):311-322.
10. Nguyễn Thúy Vinh, Đỗ Nguyệt Ánh, Nguyễn Thị Hồng Hạnh. Xác định tính kháng clarithromycin của vi khuẩn *Helicobacter pylori* bằng phương pháp PCR giải trình tự gen 23S rRNA từ bệnh phẩm sinh thiết. 2015.

11. Tran V. H., Ha T. M. T., Le P. T. Q. *et al.* Helicobacter pylori 23S rRNA gene mutations associated with clarithromycin resistance in chronic gastritis in Vietnam, *J Infect Dev Ctries.* 12(7), 526-532.
  12. Yamade M., Sugimoto M., Uotani T. *et al.* Resistance of Helicobacter pylori to quinolones and clarithromycin assessed by genetic testing in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 26(9), 1457-61.
  13. Zhang Y., Wen Y., Xiao Q. *et al.* Mutations in the Antibiotic Target Genes Related to Clarithromycin, Metronidazole and Levofloxacin Resistance in Helicobacter pylori Strains from Children in China. *Infect Drug Resist.* 2020. 13, 311-322.
  14. Garcia M., Raymond J., Garnier M. *et al.* Distribution of spontaneous gyrA mutations in 97 fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori isolates collected in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012. 56(1), 550-1.
-