

Đặc điểm kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 giai đoạn từ 2019 đến 2022

Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at the 108 Military Central Hospital in the period of 2019-2022

Bùi Thanh Thuyết^{1,*}, Lê Hữu Phương Anh¹,
Lê Thị Lâm Quý², Trịnh Thu Thủy¹,
Bùi Thị Thor¹, Nguyễn Thị Phương Liên¹, Đỗ Thu Trang¹,
Phan Quốc Hoàn¹, Trần Thị Huyền Trang¹

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
²Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm cập nhật tình trạng kháng kháng sinh của *H. pylori* tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2019 đến năm 2022. **Đối tượng và phương pháp:** Có 350 chủng *H. pylori* được phân lập từ bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày, ung thư dạ dày và được khảo sát mức độ nhạy cảm với các kháng sinh amoxicillin (AC), clarithromycin (CH), metronidazol (MZ), levofloxacin (LE) và tetracyclin (TC). Độ nhạy cảm của kháng sinh được xác định bằng kỹ thuật Epsilonometer (E-test). **Kết quả:** Tỷ lệ kháng AC, CH, MZ, LE và TC lần lượt là 30,6%, 44,6%, 44%, 33,4% và 9,14%. Tỷ lệ kháng cùng lúc 2, 3, 4 và 5 kháng sinh ở các chủng phân lập lần lượt là 33,1%, 15,1%, 4,3% và 0,9%. Tỷ lệ kháng kép cao nhất là CH+MZ (19,7%), thấp nhất là MZ+TC (4,9%). Các chủng có mức độ kháng cao (MIC $\geq$ 256 μ g/mL) đối với CLR, 69,87% (109/156), MNZ, 73,37% (113/154), và (MIC $\geq$ 32 μ g/mL) đối với LE, 85,47% (100/117). MIC của AC và TC ở hầu hết các chủng phân lập đều thấp. **Kết luận:** Kết quả nghiên cứu cho thấy chiến lược tăng liều đối với các chủng kháng MZ, LE và CH có thể ít mang lại giá trị diệt trừ *H. pylori*. TC và AC đều có mức độ kháng thấp do đó phác đồ bốn thuốc có tetracycline hoặc amoxicillin nên được xem xét như chiến lược thay thế.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, kháng kháng sinh, mức độ kháng cao, kháng đa kháng sinh.

Summary

Objective: This study aimed to update the *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) antibiotic resistance status over recent years. **Subject and method:** A total of 350 *H. pylori* strains were isolated from gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer patients at 108 Military Central Hospital from 2019 to 2022. Antibiotic susceptibility tests were performed using the Epsilonometer (E-test) technique. **Result:** The resistance rates to AC, CH, MZ, LE, and TC were 30.6%, 44.6%, 44%, 33.4%, and 9.14%, respectively. The rates of double-, triple-, quadruple-, and quintuple-antibiotic resistance among isolates were 33.1%, 15.1%, 4.3%, and 0.9%, respectively. The highest dual resistance rate was CH+MZ (19.7%), while the lowest was MZ+TC (4.9%). The strains showed a high level of resistance (MIC $\geq$ 256 μ g/mL) to CLR, 69.87% (109/156), MNZ, 73.37% (113/154), and (MIC $\geq$ 32 μ g/mL) for LE, 85.47% (100/117). MIC of AC and TC were low in almost all isolates. **Conclusion:** The study results show that the strategy of increasing the dose for strains resistant to MZ, LE, and CH may have little value in eradicating *H. pylori*. TC and AC have low resistance rates, so a four-drug regimen with tetracycline or amoxicillin should be considered as an alternative strategy.

Ngày nhận bài: 11/7/2024, ngày chấp nhận đăng: 24/7/2024

* Tác giả liên hệ: drthuyetmh108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

73.37% (113/154), and (MIC $\geq$ 32 μ g/mL) to LE, 85.47% (100/117). MIC for AC and TC were low in most isolated strains. *Conclusion:* Most strains showed extremely high-level resistance of MZ, LE, and CH, while low-level resistance of TC and AC suggested that quadruple therapy including tetracycline/amoxicillin should be considered as an alternative strategy.

Keywords: *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, high-level resistance, multi-antibiotic resistance.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

H. pylori là vi khuẩn Gram âm có tần suất nhiễm cao khi hơn một nửa dân số thế giới nhiễm vi khuẩn này¹. Một trong những đặc điểm đáng chú ý nhất của *H. pylori* là khả năng tồn tại trong môi trường khắc nghiệt của dạ dày bằng cách chuyển hóa ure thành amoniac thông qua urease, tạo ra một môi trường trung tính bảo vệ vi khuẩn. Nhiễm *H. pylori* gây viêm dạ dày mạn tính và có khả năng làm tăng nguy cơ loét dạ dày, đồng thời là yếu tố nguy cơ cao nhất đối với ung thư dạ dày. Các phác đồ hiện nay thường được sử dụng để điều trị *H. pylori* bao gồm thuốc ức chế bơm proton và sự kết hợp của hai loại kháng sinh khác nhau trong số các loại kháng sinh amoxicillin (AC), clarithromycin (CH), metronidazole (MZ), levofloxacin (LE) và tetracycline (TC)². Các nghiên cứu trước đây ở cả bệnh viện và cộng đồng đều cho thấy tỷ lệ nhiễm *H. pylori* cao ở Việt Nam và xu hướng kháng kháng sinh có tỷ lệ khác nhau đáng kể ở các quốc gia và trong các khu vực địa lý trong cùng quốc gia³. Vì vậy, việc cập nhật tính nhạy cảm của *H. pylori* với kháng sinh mang đặc trưng khu vực cơ sở y tế là cần thiết cho thực hành lâm sàng lựa chọn phác đồ diệt trừ thích hợp và hạn chế hậu quả của việc gia tăng các chủng kháng thuốc. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: *Mô tả tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn H. pylori tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 giai đoạn từ 2019 đến 2022.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Đối tượng là các chủng vi khuẩn *H. pylori* được nuôi cấy từ các mảnh sinh thiết của bệnh nhân được nội soi, sinh thiết tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Hà Nội từ 08/2019 đến 05/2022.

Tiêu chuẩn chọn lựa

Bệnh nhân $\geq$ 16 tuổi, không có chống chỉ định nội soi thực quản - dạ dày- tá tràng (nhồi máu cơ tim, suy hô hấp cấp...) được chẩn đoán viêm loét dạ dày- tá tràng và nghi ngờ ung thư dạ dày trên nội soi và không có chống chỉ định sinh thiết dạ dày, tá tràng (đang dùng thuốc chống đông, thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu, bệnh nhân rối loạn đông máu).

Chẩn đoán nhiễm *H. pylori* khi có hai xét nghiệm: Ure test dương tính (test nhanh *H. pylori*) và nuôi cấy mảnh sinh thiết mọc vi khuẩn, định danh vi khuẩn trên máy Vitek- MS phát hiện sự hiện diện của *H. pylori*.

Bệnh nhân không dùng KS, bismuth ít nhất 4 tuần và thuốc ức chế bơm proton (PPI- Proton pump inhibitor), kháng histamin H2 ít nhất 2 tuần trước nghiên cứu.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thu mẫu bệnh phẩm

Mẫu bệnh phẩm mảnh sinh thiết dạ dày được thu thập qua nội soi ở vùng hang vị/ thân vị dạ dày, tại các rìa ổ loét hoặc các vị trí có tổn thương nghi ngờ do *H. pylori* (trợt, niêm mạc sần...). Mỗi bệnh nhân được lấy 4 mảnh sinh thiết (1 mảnh thực hiện urease test, 2 mảnh nuôi cấy, 1 mảnh xét nghiệm PCR). 02 mảnh sinh thiết cho vào môi trường vận chuyển và đưa đến Khoa Vi sinh vật, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 để thực hiện nuôi cấy và kháng sinh đồ.

Phân lập, định danh và xác định nồng độ ức chế tối thiểu của H. pylori

Kỹ thuật nuôi cấy và định danh và kháng sinh đồ được thực hiện theo qui trình chuẩn tại Khoa Vi

sinh vật, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Cụ thể như sau:

Nghiên sát các mảnh sinh thiết bằng dụng cụ chuyên dụng và cấy một phần dung dịch nghiền nát trên đĩa thạch pylori, phần còn lại dàn tiêu bản để nhuộm Gram. Đặt đĩa thạch vào túi Genbag (Biomeurieux, Pháp) tạo môi trường vi hiếu khí (5%O₂, 10%CO₂, 85%N₂) theo qui trình ủ ấm ở 37°C trong 3- 7 ngày. Xác định *H. pylori* khi nhuộm Gram âm hình cung, hoặc cánh chim hải âu, chữ S trên môi trường phân lập vi khuẩn, khuẩn lạc nghi ngờ *H. pylori* là những khuẩn lạc nhỏ, không màu hoặc trong; nhuộm Gram có hình cong, xoắn nhẹ, Gram âm; oxydase (+), catalase (+) và urease (+). Định danh trên hệ thống máy Vitek- MS.

Vi khuẩn được làm kháng sinh đồ bằng kỹ thuật Etest với 5 loại kháng sinh amoxillin (AC), clarythromycin (CH), metronidazol (MZ), tetracyclin (TE), levofloxacin (LE): Lấy các khuẩn lạc trên đĩa nuôi cấy đã được định danh là *H. pylori* pha huyền dịch 3 McFarland, sau đó dùng pipet hút 200µl huyền dịch lên đĩa thạch Muller hinton agar có 5% máu ngựa (MHF), dùng tăm bông pha huyền dịch rìa đều toàn bộ thạch, để khô mặt thạch khoảng 3-5 phút; đặt 2 thanh E- test/đĩa; cho đĩa vào túi vi hiếu khí Genbag (Biomeurieux, Pháp) tạo khí trường 5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂, ủ ấm 37°C trong 72 giờ. Riêng để xác định MIC của MZ để vào môi trường kỵ khí 24 giờ, sau đó mới cho vào túi vi hiếu khí thêm 48 giờ trước khi đọc kết quả xác định MIC⁴;

Đánh giá kết quả kháng sinh đồ với vi khuẩn *H. pylori* bằng E- test theo tiêu chuẩn Eucast Clinical Breakpoint 2022. Xác định chủng đề kháng kháng sinh khi nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của amoxillin

> 0,125µg/mL, clarythromycin > 0,5µg/mL, levofloxacin, tetracyclin > 1µg/mL, metronidazole > 8µg/mL⁵.

Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu thu thập được nhập liệu trên Excel, xử lý và vẽ biểu đồ bằng phần mềm GraphPad Prism version 10.2.3. Kiểm định Pearson Chi - Square test được sử dụng để đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ kháng kháng sinh giữa các nhóm khác nhau. Các giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) được đánh giá bằng kiểm định phân tích phương sai hai yếu tố (ANOVA) và kiểm định hậu ANOVA-Sidak (posthoc test). Mức có ý nghĩa thống kê được lựa chọn là 0,05.

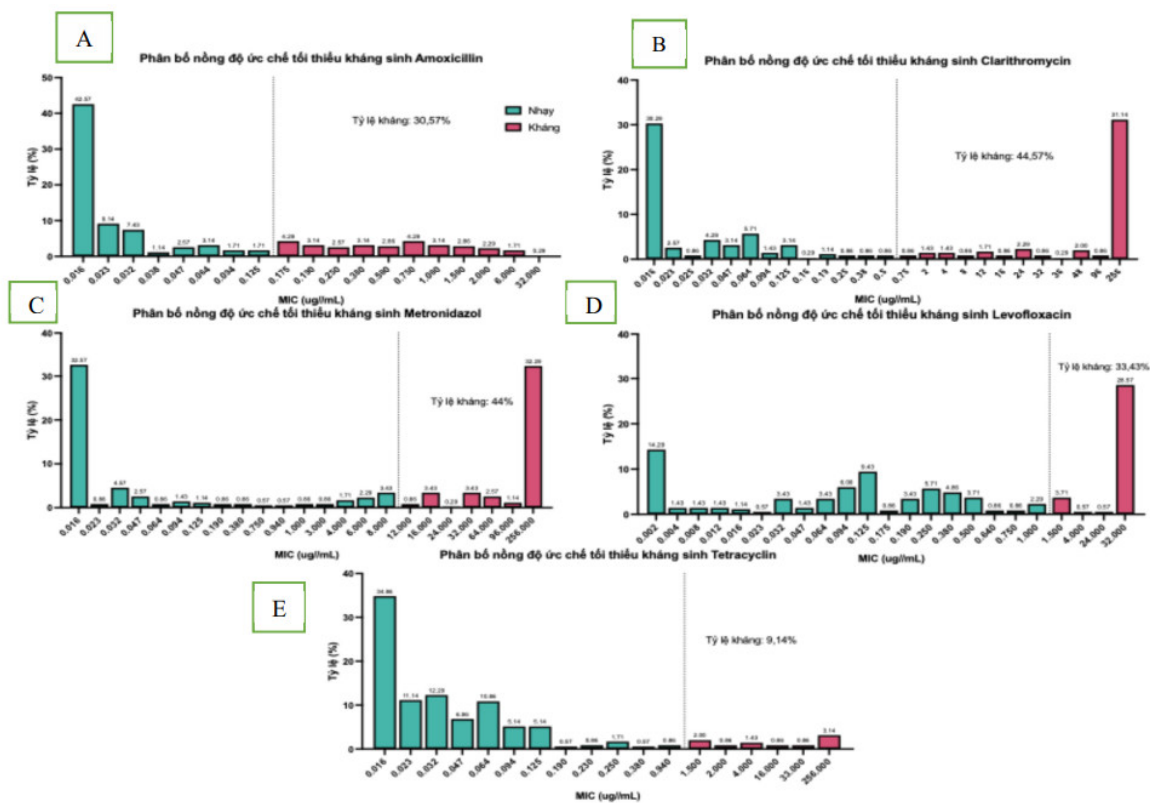
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh y học - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thông qua và cho phép tiến hành theo quyết định số 5054/GCN-BV v/v Chấp thuận đề cương đề tài khoa học công nghệ ngày 19/10/2021. Các sinh phẩm sử dụng trong nghiên cứu đều thuộc danh mục ban hành của Bộ Y tế.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 08/2019 đến 05/2022, chúng tôi thu thập được 500 mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân viêm loét dạ dày- tá tràng và ung thư dạ dày test nhanh *H. pylori* dương tính, kết quả nuôi cấy và định danh thu được 350 chủng vi khuẩn *H. pylori* (70%). Tất cả các chủng phân lập được nuôi cấy tăng sinh và làm kháng sinh đồ với các kháng sinh amoxillin (AC), clarithromycin (CH), metronidazol (MZ), tetracyclin (TC) và levofloxacin (LE).

Đặc điểm kháng kháng sinh các chủng *H. pylori*



Biểu đồ 1. Phân bố MIC của các chủng *H. pylori* đối với 5 loại kháng sinh

A: Phân bố nồng độ ức chế tối thiểu kháng sinh của amoxillin, B: Phân bố nồng độ ức chế tối thiểu kháng sinh clarithromycin; C: Phân bố nồng độ ức chế tối thiểu kháng sinh metronidazol; D: Phân bố nồng độ ức chế tối thiểu kháng sinh levofloxacin; E: Phân bố nồng độ ức chế tối thiểu kháng sinh tetracyclin

Nhận xét: Các chủng phân lập được có tỷ lệ kháng cao nhất với kháng sinh clarithromycin (CH) với tỷ lệ 44,57% (156/350), và kháng thấp nhất với tetracyclin (TC) với tỷ lệ 9,14% (32/350). Hầu hết các chủng kháng với mức độ MIC cao nhất đối với các loại kháng sinh CH ≥ 256µg/mL, MZ ≥ 256µg/mL và LE ≥ 32µg/mL. Trong khi đó, 99% (106/107) các chủng kháng AC phân bố đều ở các mức độ MIC trung bình thấp từ 0,175-6µg/mL.

Tính kháng kháng sinh của các chủng liên quan đến đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu liên quan đến tính kháng kháng sinh

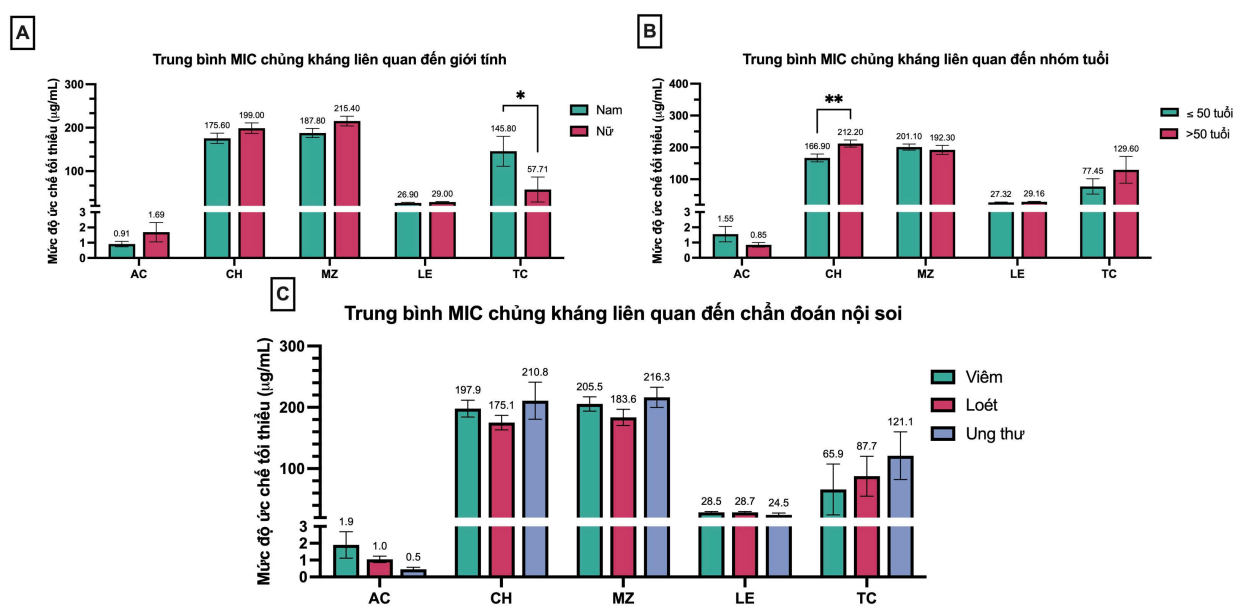
	AC		CH		MZ		LEV		TC		Tổng (n = 350)
	Kháng (n=107)	Nhạy (n=243)	Kháng (n=156)	Nhạy (n=194)	Kháng (n=154)	Nhạy (n=196)	Kháng (n=117)	Nhạy (n=233)	Kháng (n=32)	Nhạy (n=318)	
Giới, n (%)											
Nam	56 (26,4)	156 (73,6)	86 (40,6)	126 (59,4)	96 (45,3)	116 (54,7)	56 (26,4)	156 (73,6)	13 (6,1)	199 (93,9)	212 (60,57)
Nữ	51 (37)*	87 (63)	70 (50,7)	68 (49,3)	58 (42)	80 (58)	61 (44,2)*	77 (55,8)	19 (13,8)*	119 (86,2)	138 (39,43)

	AC		CH		MZ		LEV		TC		Tổng (n = 350)
	Kháng (n=107)	Nhạy (n=243)	Kháng (n=156)	Nhạy (n=194)	Kháng (n=154)	Nhạy (n=196)	Kháng (n=117)	Nhạy (n=233)	Kháng (n=32)	Nhạy (n=318)	
Tuổi, n (%)#											
>50 tuổi	64 (28,8)	158 (71,2)	91 (41)	131 (59)	103 (46,4)	119 (53,6)	74 (33,3)	148 (66,7)	22 (9,9)	200 (90,1)	222 (63,43)
≤50 tuổi	43 (32)	85 (68)	65 (50,8)	63 (49,2)	51 (39,8)	77 (60,2)	43 (33,6)	85 (66,4)	10 (7,8)	118 (92,2)	128 (36,57)
Nhóm bệnh lý, n (%)											
Viêm dạ dày	41 (33,3)	82 (66,7)	56 (45,5)	67 (54,5)	64 (52)	59 (48)	44 (35,8)	79 (64,2)	8 (6,5)	115 (93,5)	123 (35,14)
Loét dạ dày	50 (29,9)	117 (70,1)	89 (53,3)**	78 (46,7)	64 (38,3)	103 (61,7)	55 (32,9)	112 (67,1)	13 (7,8)	154 (92,2)	167 (47,71)
Ung thư dạ dày	16 (26,7)	44 (73,3)	11 (18,3)	49 (81,7)	26 (43,3)	34 (56,7)	18 (30)	42 (70)	11 (18,3)**	49 (81,7)	60 (17,14)

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $54,7 \pm 14,4$ (16-91)*, **: Kiểm định Pearson Chi-Square
*Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ với $p < 0,05$. ** Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm loét và ung thư dạ dày với $p < 0,05$.

Nhận xét: Các chủng *H. pylori* phân lập được có tần suất kháng đối với AC, LE và TC ở giới nữ cao hơn giới nam từ 1,4 đến 2,2 lần với $p < 0,05$. Mặt khác, các chủng phân lập từ mẫu bệnh phẩm của các đối tượng có chẩn đoán nội soi loét dạ dày cho thấy tần suất kháng CH cao hơn nhóm ung thư với $p < 0,0001$. Trong khi đó, tỷ lệ các chủng kháng TC trong nhóm loét dạ dày-tá tràng cao hơn hẳn tỷ lệ chủng kháng TC trong 2 nhóm bệnh lý còn lại, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Mức độ ức chế tối thiểu của các chủng kháng liên quan đến đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

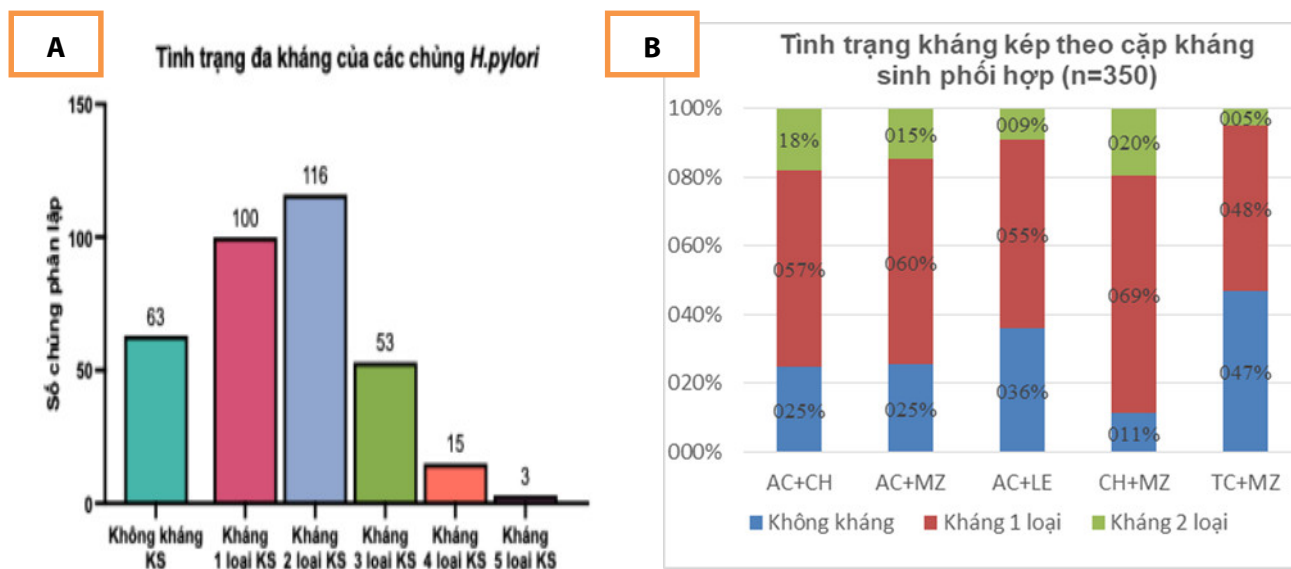


Biểu đồ 2. MIC trung bình của các chủng kháng theo nhóm đối tượng nghiên cứu

A: Trung bình MIC chủng kháng liên quan đến giới tính, B: Trung bình MIC chủng kháng liên quan đến nhóm tuổi
C: Trung bình MIC chủng kháng liên quan đến chẩn đoán nội soi

Nhận xét: Trung bình mức độ ức chế tối thiểu đối với kháng sinh tetracyclin của các chủng *H. pylori* phân lập từ đối tượng nam giới ($145,8 \pm 34,5 \mu\text{g/mL}$) cao hơn hẳn so với nữ ($57,71 \pm 28,74 \mu\text{g/mL}$). Trung bình MIC đối với kháng sinh clarithromycin của các chủng phân lập từ đối tượng trên 50 tuổi ($212,2 \pm 11,10 \mu\text{g/mL}$) cao hơn so với đối tượng dưới 50 tuổi ($166,9 \pm 12,19 \mu\text{g/mL}$). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tình trạng đa kháng



Biểu đồ 3. Tỷ lệ kháng kép, 3 loại, 4 loại và 5 loại kháng sinh các chủng *H. pylori*

A: Tình trạng đa kháng của các chủng *H. pylori*

B: Tình trạng kháng kép theo cặp kháng sinh phối hợp

Nhận xét: Hơn 80% (287/350) tổng số các chủng *H. pylori* phân lập biểu hiện tính kháng với ít nhất 1 trong 5 loại kháng sinh. Trong đó, các chủng kháng kép 2 loại kháng sinh phát hiện được nhiều nhất chiếm 40% (116/287). Đã có 3/350 (0,86%) chủng phân lập kháng với cả 5 loại kháng sinh. Xét trong các cặp kháng sinh thường sử dụng phối hợp, tỷ lệ kháng kép cao nhất là 19,71% của CH+MZ tiếp theo là AC+CH và AC+MZ, lần lượt là 18% và 14,86%, thấp nhất là 4,86% của TC+MZ.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng mảnh sinh thiết dạ dày có test nhanh urease dương tính để phân lập *H. pylori* bằng phương pháp nuôi cấy chọn lọc cho tỷ lệ nuôi cấy thành công là 70%, kết quả tương tự đã được báo cáo trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Chi tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội (71,7%)⁶.

Theo cập nhật năm 2023 trên tạp chí The Lancet, tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn *H. pylori* cho thấy sự gia tăng và diễn biến phức tạp qua hàng năm⁷. Báo cáo gần nhất ở khu vực Châu Á Thái Bình Dương cho thấy tỷ lệ kháng tiên phát đối với các kháng sinh clarithromycin (CH), metronidazole (MZ), levofloxacin (LE), tetracycline (TC) và amoxicillin (AC) lần lượt là 30%, 61%, 35%, 4% và 6%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả trên 350 chủng phân lập từ mẫu bệnh phẩm lâm sàng thu thập từ 2019 đến 2022 cho thấy, tỷ lệ kháng đối với MZ (44%) và LEV (33,43%) thấp hơn trong khi tỷ lệ kháng đối với AC (30,57%) cao gấp 5 lần và TC (9,14%) cao gấp 2 lần so với khu vực. Tỷ lệ kháng CH (44,57%) cao hơn trung bình châu lục (30%) nhưng thấp hơn nghiên cứu cùng khu vực miền Bắc Việt Nam năm 2021-2022 của tác giả Vũ Thanh Bình (50%)². Sự chênh lệch này có thể đến từ sự không

đồng nhất giữa đối tượng khảo sát hai nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu của Vũ Thanh Bình chủ yếu là bệnh nhân loét dạ dày. Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng chỉ ra tỷ lệ chủng kháng CH được phân lập từ nhóm loét 53,3% tương tự như ghi nhận của Vũ Thanh Bình⁸.

Đánh giá về sự liên quan của các yếu tố giới tính, độ tuổi và bệnh lý tới tính kháng của *H. pylori*, kết quả phân tích trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, giới tính không phải yếu tố nguy cơ của việc nhiễm khuẩn *H. pylori* kháng CH và MZ. Mặc dù nghiên cứu chỉ ra tần suất giới nữ nhiễm *H. pylori* kháng AC (37%), LE (44,2%) và TC (13,8%) cao hơn lần lượt 1,4, 1,6, và 2,2 lần so với giới nam, ghi nhận này tương tự như kết quả được mô tả trong một số nghiên cứu trước⁹⁻¹¹. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu bổ sung để đánh giá mối liên hệ giữa giới tính của bệnh nhân với sự phát sinh chủng kháng của *H. pylori*. Sự gia tăng tuổi của bệnh nhân được đánh giá là một trong số các yếu tố liên quan đến sự gia tăng tính kháng kháng sinh của vi khuẩn *H. pylori*. Sự gia tăng lứa tuổi có thể là nguyên nhân dẫn đến sự tích tụ các chủng kháng kháng sinh do đó làm cho việc điều trị diệt trừ vi khuẩn trở nên khó khăn hơn. Một nghiên cứu ở Ả-rập¹² cho thấy việc diệt trừ *H. pylori* ở những người trong nhóm trước 50 tuổi có tỷ lệ điều trị diệt trừ vi khuẩn thành công cao hơn nhóm sau tuổi 50. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không chỉ ra sự khác biệt về tần suất xuất hiện chủng kháng giữa các nhóm tuổi, tuy nhiên MIC trung bình của nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi có xu hướng cao hơn nhóm còn lại đặc biệt đối với CH. Trong các nghiên cứu trước đây, tỷ lệ *H. pylori* kháng CH ở nhóm loét thường được ghi nhận thấp hơn các nhóm viêm và tỷ lệ cao các gene độc lực như *cagA* được xem là yếu tố nguy cơ đối với nhóm loét¹¹. Hầu hết các chủng phân lập ở Việt Nam đều mang *cagA*, do đó sự xuất hiện của chúng kháng CH có thể là nguyên nhân làm tăng nguy cơ loét dạ dày. So với các nhóm khác, tỷ lệ kháng TC ở nhóm ung thư là cao nhất. Tuy nhiên, đây mới chỉ là ghi nhận trên một số lượng mẫu nhỏ, để đánh giá nguy cơ ung thư khi nhiễm chủng kháng TC cần nghiên cứu thêm sự khác biệt về đặc điểm kiểm gene liên quan tính kháng của TC.

Trong nghiên cứu này đã phân tích phân bố mức độ ức chế tối thiểu của các chủng *H. pylori* đối với từng loại kháng sinh. Trong đó, hầu hết các chủng *H. pylori* kháng với LE có MIC $\geq 32\mu\text{g/mL}$ chiếm tỷ lệ 85,47% (100/117); kháng với CH có MIC $\geq 256\mu\text{g/mL}$ chiếm tỷ lệ 69,87% (109/156); kháng với MZ có MIC $\geq 256\mu\text{g/mL}$ chiếm tỷ lệ 73,37% (113/154). Các chủng kháng với AC và TC thường có MIC ở mức tương đối thấp. Kết quả phản ánh thực trạng đáng lo ngại về nguy cơ mất hiệu quả điều trị đối với kháng sinh có hoạt tính diệt trừ vi khuẩn phức thuộc nồng độ như LE, MZ cũng như nguy cơ phải kéo dài thời gian điều trị để đạt hiệu quả loại trừ vi khuẩn đối với kháng sinh có hoạt tính diệt khuẩn theo thời gian như CH. Trong khi đó AC và TC vẫn là những kháng sinh duy trì tính nhạy với *H. pylori* do đó vẫn là những kháng sinh cần thiết trong phác đồ phối hợp.

Một thực trạng đã được báo cáo trước đang cho thấy sự sụt giảm đáng kể của hiệu quả điều trị *H. pylori* dựa trên phác đồ 3 thuốc tiêu chuẩn (khoảng 30%)¹³ trong thập kỷ gần đây cùng mối lo ngại toàn cầu về sự gia tăng của các chủng vi khuẩn kháng đa thuốc. Trung bình tỷ lệ *H. pylori* kháng đa thuốc tiên phát trên thế giới ghi nhận xu hướng tăng qua các năm¹⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi, xét trên nhóm đối tượng chưa có tiền sử diệt *H. pylori* trong khoảng thời gian 2019-2022, các chủng *H. pylori* được phân lập đa phần kháng 1 (28,57%) đến 2 (33,14%) loại kháng sinh, tỷ lệ kháng trên 3 loại kháng sinh trở lên chiếm 20,29% (71/350), trong đó có 4% (3/71) kháng cả 5 loại kháng sinh thường dùng. Điều này có thể đến từ thực tế của việc thiếu kiểm soát trong quản lý sử dụng kháng sinh và thói quen thiếu tuân thủ phác đồ điều trị của bệnh nhân.

Đối với thực hành lâm sàng, ở đây chúng tôi cung cấp thêm thông tin về tỉ lệ kháng kép các cặp kháng sinh phối hợp phổ biến sử dụng trong các phác đồ tiêu chuẩn ba thuốc và 4 thuốc. Tại đó, xu hướng các chủng kháng kép 2 loại kháng sinh nhiều nhất gặp ở cặp CH+MZ (19,71%), theo sau đó là AC+CH (18%) và AC+MZ (14,86%). Xu hướng này thể hiện tính tương đồng với nghiên cứu tại BV ĐH Y Thái Bình năm 2023, tuy nhiên, tỷ lệ kháng kép cặp

AC+LE trong nghiên cứu của chúng tôi (9,14%) cao gần gấp đôi. Kết quả này không chỉ đến từ việc gia tăng tỷ lệ kháng do xu hướng sử dụng LE như một kháng sinh thay thế khi phác đồ đầu tay thất bại, mà cho thấy xu hướng gia tăng mạnh tỷ lệ kháng AC (33,34%) từ 25,7% năm 2020 và 15% năm 2019 được báo cáo trong nghiên cứu trước¹⁵.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này không ghi nhận sự tăng đột phá tỷ lệ kháng MZ, CH và LE, tuy nhiên hầu hết các chủng kháng với ba kháng sinh trên đều có mức MIC rất cao. Tần xuất hiện các chủng có mức độ kháng cao đối với các kháng sinh trên phổ biến ở nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi. Mặc dù số chủng kháng AC, TC có tăng tuy nhiên hầu hết các chủng kháng đều có mức độ kháng thấp. Kết quả của nghiên cứu cho thấy cần xem xét liệu pháp bốn thuốc có AC hoặc TC trong chiến lược điều trị *H. pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F et al (2023) *Helicobacter pylori* world gastroenterology organization global guideline. J Clin Gastroenterol. 57(2): 111-126. doi:10.1097/mcg.0000000000001719.
2. Vu TB, Tran TNQ, Tran TQA, Vu DL, Hoang VT (2022) Antibiotic resistance of helicobacter pylori in patients with peptic ulcer. Medicina (Kaunas) 59(1)doi: 10.3390/medicina59010006.
3. Bujanda L, Nyssen OP, Vaira D et al (2021) Antibiotic resistance prevalence and trends in patients infected with *Helicobacter pylori* in the period 2013-2020: Results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). Antibiotics 10(9): 1058.
4. UK Standards for Microbiology Investigations. Identification of *Helicobacter* species. 2022;
5. European Society of Clinical Microbiology and infectious Diseases. Clinical breakpoints - breakpoints and guidance. 2022;
6. Nguyễn Thị Chi, Hoàng Thúy Nga, Trần Thị Minh Châu, Trần Ngọc Ánh (2021) Kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 2018- 2020. Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam. Tập X- Số 65: tr. 4048-4056.
7. Hong TC, El-Omar EM, Kuo YT et al (2024) Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region between 1990 and 2022: An updated systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 9(1): 56-67. doi:10.1016/s2468-1253(23)00281-9.
8. Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, Yamaoka Y (2013) The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam. J Clin Gastroenterol 47(3): 233-228. doi:10.1097/MCG.0b013e3182676e2b.
9. Dang NQH, Ha TMT, Nguyen S-T et al (2020) High rates of clarithromycin and levofloxacin resistance of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis in the south east area of Vietnam. Journal of Global Antimicrobial Resistance 22: 620-624. doi:10.1016/j.jgar.2020.06.007.
10. Shao Y, Lin Y, Fang Z, Yan J, Zheng T, Ye G (2024) Analysis of *Helicobacter pylori* resistance in patients with different gastric diseases. Sci Rep 14(1):4912. doi:10.1038/s41598-024-55589-2.
11. White B, Winte M, DeSipio J, Phadtare S (2022) Clinical factors implicated in antibiotic resistance in *helicobacter pylori* patients. Microorganisms 10(2): 322.
12. Darraj MA (2024) Eradication Rate and Factors Influencing *Helicobacter pylori* Infection Clearance Using Standard Triple Therapy at a Single Centre in Jazan Region, Saudi Arabia: A Retrospective Study. Int J Gen Med 17: 2627-2634. doi: 10.2147/ijgm.S456865.
13. Dascălu RI, Bolocan A, Păduaru DN et al (2023) Multidrug resistance in *Helicobacter pylori* infection. Front Microbiol 14: 1128497. doi:10.3389/fmicb.2023.1128497.
14. Borka Balas R, Meliț LE, Mărginean CO (2023) Current worldwide trends in pediatric *helicobacter pylori* antimicrobial resistance. Children 10(2): 403.
15. Boyanova L, Hadzhiyski P, Gergova R, Markovska R (2023) Evolution of *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics: A topic of increasing concern. Antibiotics 12(2):332.