

Cập nhật tình trạng kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* ở các bệnh nhân bệnh lý dạ dày tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 giai đoạn 2019 đến 2022

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

BÙI THANH THUYẾT¹, LÊ HỮU PHƯƠNG ANH^{2,3}, LÊ THỊ LÂM QUÝ⁷, TRỊNH THU THUY¹, BÙI THỊ THƠ⁵, NGUYỄN THỊ PHƯƠNG LIÊN⁶, ĐỖ THU TRANG¹, PHAN QUỐC HOÀN⁴, TRẦN THỊ HUYỀN TRANG^{2,3}

1. Khoa Vi sinh, Bệnh viện TWQĐ 108, 2. Trung tâm VGCARE, Bệnh viện TWQĐ 108, 3. Trung tâm Nghiên cứu Ứng dụng Tế bào gốc, Bệnh viện TWQĐ 108, 4. Khoa Sinh học phân tử, Bệnh viện TWQĐ 108, 5. Trung tâm khám bệnh đa khoa và điều trị theo yêu cầu, Bệnh viện TWQĐ 108, 6. Khoa Nội soi tiêu hóa, Bệnh viện TWQĐ 108, 7. Đại học Y Hà Nội

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) resistance is the most critical risk factor for eradication failure. This study aimed to update the *H. pylori* antibiotic resistance status over recent years. A total of 350 *H. pylori* strains were isolated from gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer patients at Military Central Hospital 108 from 2019 to 2022. Antibiotic susceptibility tests were performed using the Epsilometer (E-test) technique. 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) to LE, 85.47% (100/117). MIC for AC and TC were low in most isolated strains. 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.

Tóm tắt

Sự xuất hiện các chủng *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) kháng kháng sinh là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất dẫn đến thất bại điều trị. Nghiên cứu này nhằm cập nhật tình trạng kháng kháng sinh của *H. pylori* trong những năm gần đây. Tổng cộng có 350 chủng *H. pylori* được phân lập từ bệnh nhân viêm dạ dày, loét dạ dày, ung thư dạ dày tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2019 đến năm 2022. Độ nhạy cảm của kháng sinh được xác định bằng kỹ thuật Epsilometer (E-test). 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 ($\text{MIC} \geq 256 \mu\text{g/mL}$) đối với CLR, 69,87% (109/156), MNZ, 73,37% (113/154), và ($\text{MIC} \geq 32 \mu\text{g/mL}$) đối với LE, 85,47% (100/117). MIC của AC và TC ở hầu hết các chủng phân lập đều thấp. 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 pháp đồ bốn thuốc có tetracycline hoặc amoxicillin nên được xem xét như chiến lược thay thế.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, kháng kháng sinh, kháng đa kháng sinh.

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 này[1]. 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 gia[3]. 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 2019 đến 2022.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

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 tham gia nghiên cứu

(1) Bệnh nhân ≥ 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, đang dùng ức chế ngưng tập tiểu cầu, bệnh nhân rối loạn đông máu). (2) 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*. (3) 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. (4) Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang – hồi cứu
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.) Bệnh phẩm được cho vào môi trường vận chuyển và chuyển đến Khoa Vi sinh vật Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 để thực hiện xét nghiệm theo đúng quy trình.

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 tại Khoa Vi sinh vật - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Nghiên nát các mảnh sinh thiết bằng dụng cụ chuyên dụng và cấy một phần dung dịch nghiền nát trên đĩa thạch pylori, phần còn lại dần 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 quy 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), Metronidazole (MZ), Tetracycline (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 MIC [4];

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

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 Chi-square (χ²) 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 – Šidák(post hoc test). Mức có ý nghĩa thống kê được lựa chọn là 0,05.

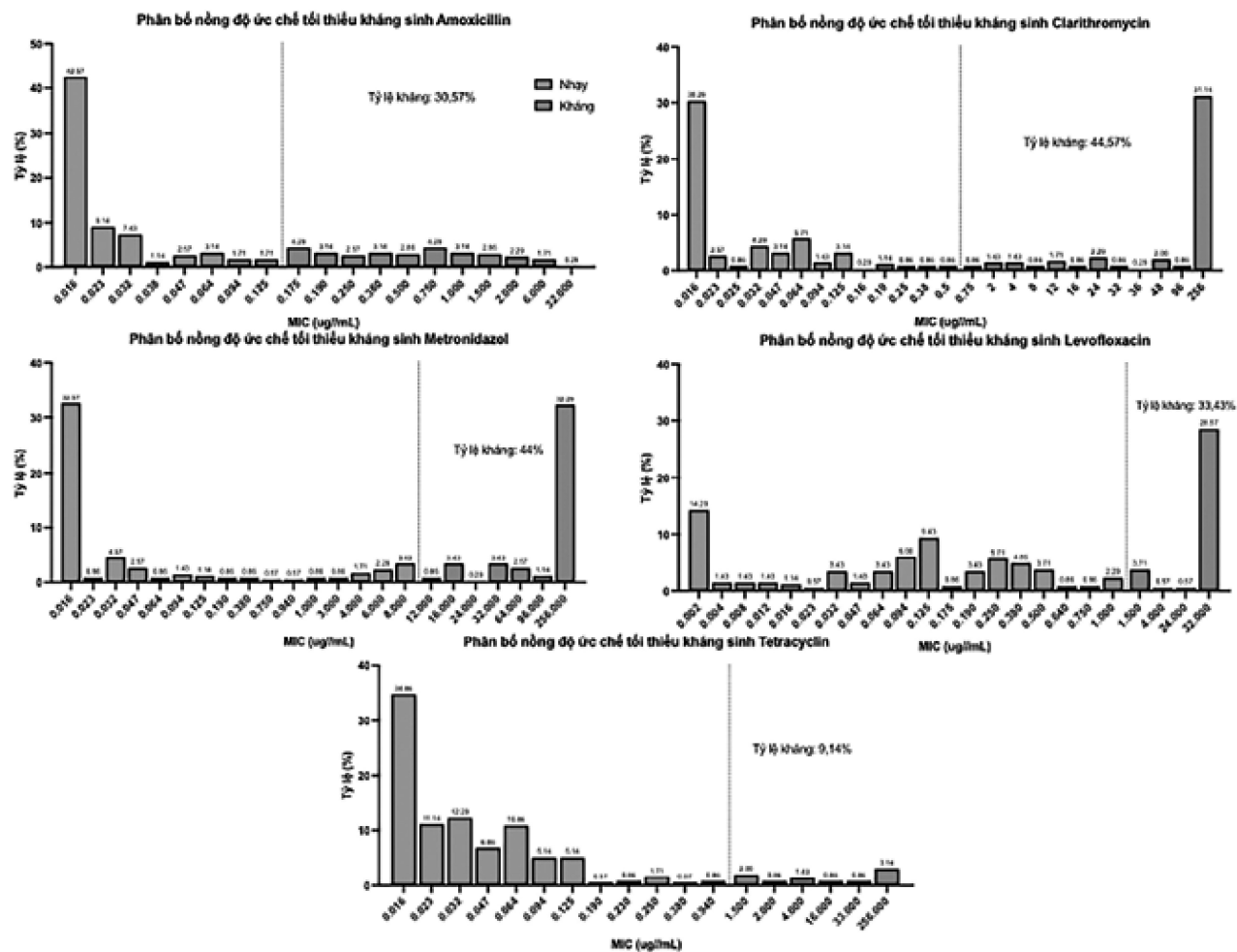
Đạo đức trong nghiên cứu

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 mảnh sinh thiết 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), Metronidazole (MZ), Tetracycline (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

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 Tetracycline (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 $\geq 256\mu\text{g/mL}$, MZ $\geq 256\mu\text{g/mL}$ và LE $\geq 32\mu\text{g/mL}$. Trong khi đó, 99% (106/107) các chủng kháng AC phân bố đều ở các mức độ MIC trung bình thấp từ 0,175 - 6 $\mu\text{g/mL}$.

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

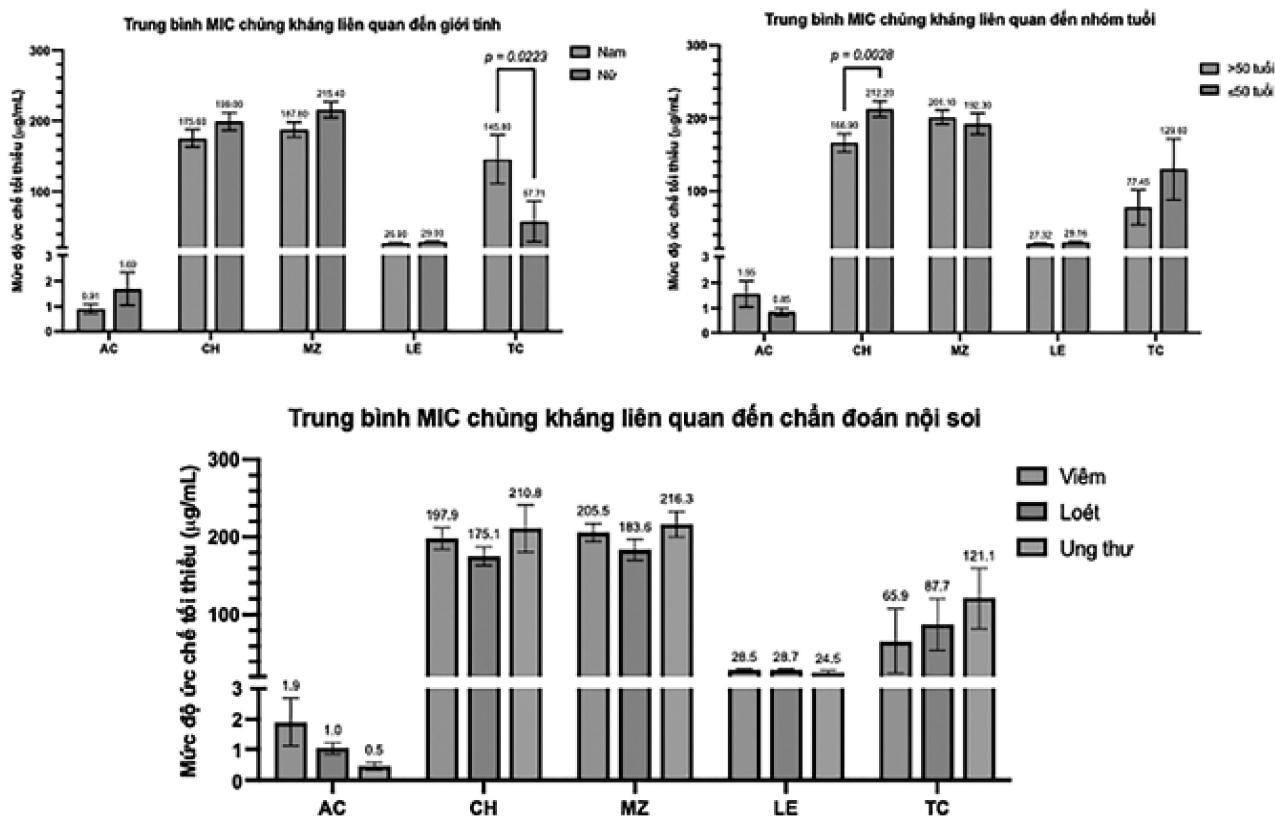
Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu liên quan đến tính kháng kháng sinh

	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)
Tuổi, n (%)#											
≥ 50 tuổi	66 (29,7)	156 (70,3)	90 (40,5)	132 (59,5)	103 (46,4)	119 (53,6)	74 (33,3)	148 (66,7)	22 (9,9)	200 (90,1)	222 (63,43)
> 50 tuổi	41 (32)	87 (68)	66 (51,6)	62 (48,4)	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 ± 14.4 (16 – 91)
*Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ với p-value < 0,05
**Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm loét và ung thư dạ dày với p-value < 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-value < 0,05. Mặt khác, các chủng phân lập từ mẫu bệnh phẩm của các đối tượng có chẩn đoán nội soi viêm dạ dày cho thấy tần suất kháng CH cao hơn hẳn với p-value < 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-value < 0,05.

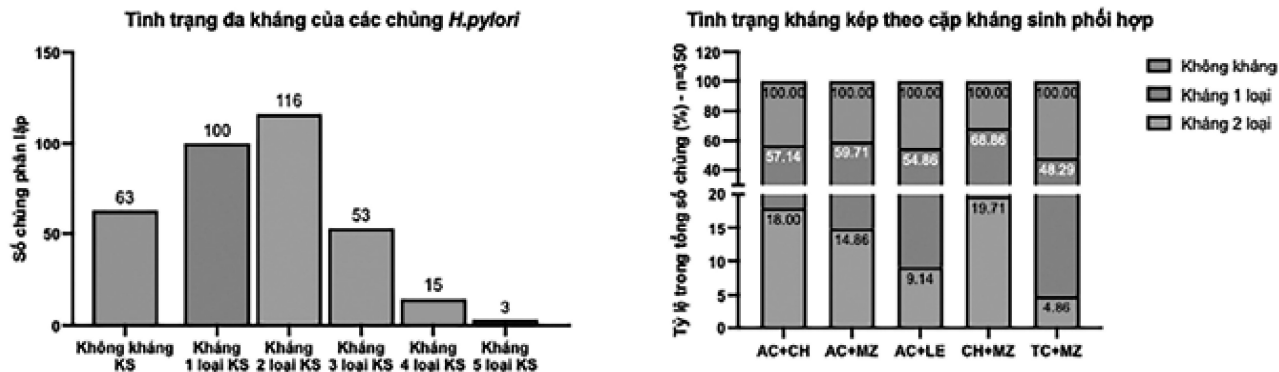
Mức độ ức chế tối thiểu của các chủng kháng liên quan đến đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu



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

Nhận xét: Trung bình mức độ ức chế tối thiểu đối với kháng sinh Tetracycline 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 $p\text{-value} < 0,05$.

Tình trạng đa kháng



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

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 năm[7]. 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 Bình.

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 xuất 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 trước [8-10]. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu bổ xung 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-rập[11] 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 xuất 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 loét[10]. Hầu hết các chủng phân lập ở Việt Nam đều mang *cagA*, do đó sự xuất hiện của chúng kháng CH có thể là 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 phục 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%)[12] 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 năm[13]. 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 trước [14].

V. Kết luận

Trong nghiên cứu này không ghi nhận sự tăng đột phá tỷ lệ kháng MZ, CH and 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

- Katlaris, P., et al., *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization Global Guideline. J Clin Gastroenterol, 2023. 57(2): p. 111-126.
- Vu, T.B., et al., Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Patients with Peptic Ulcer. Medicina (Kaunas), 2022. 59(1).
- Bujanda, L., et al., 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, 2021. 10(9): p. 1058.
- UK Standards for Microbiology Investigations, Identification of *Helicobacter* species. 2022.
- European Society of Clinical Microbiology and infectious Diseases, Clinical breakpoints - breakpoints and guidance. 2022.
- Nguyễn Thị Chi, et al., 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, 2021. Tập X- Số 65: p. Tr 4048- 4056.
- Hong, T.C., et al., 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, 2024. 9(1): p. 56-67.
- Dang, N.Q.H., et al., 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, 2020. 22: p. 620-624.
- Shao, Y., et al., Analysis of *Helicobacter pylori* resistance in patients with different gastric diseases. Sci Rep, 2024. 14(1): p. 4912.
- White, B., et al., Clinical Factors Implicated in Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Patients. Microorganisms, 2022. 10(2): p. 322.
- Darraj, M.A., 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, 2024. 17: p. 2627-2634.
- Dascălu, R.I., et al., Multidrug resistance in *Helicobacter pylori* infection. Front Microbiol, 2023. 14: p. 1128497.
- Borka Balas, R., L.E. Melit, and C.O. Mărginean, Current Worldwide Trends in Pediatric *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance. Children, 2023. 10(2): p. 403.
- Boyanova, L., et al., Evolution of *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics: A Topic of Increasing Concern. Antibiotics, 2023. 12(2): p. 332.