

năng động trong quá trình nhân lên của vi rút và dự đoán đáp ứng vi rút sớm hơn trong quá trình điều trị.<sup>9</sup>

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đối tượng tham gia nghiên cứu sử dụng phác đồ điều trị SOF kết hợp với một thuốc thuộc nhóm ức chế NS5A, trong đó có 50% đối tượng tham gia nghiên cứu sử dụng phác đồ SOF/VEL. Chúng tôi thấy rằng, ở 2 nhóm điều trị SOF/VEL và nhóm điều trị phác đồ DAAs khác, nồng độ HCVcAg đều giảm ngay từ tuần điều trị thứ 4 và không thể phát hiện tại tuần điều trị 12 và sau 3 - 6 tháng sau kết thúc điều trị và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm với  $p > 0.05$  (hình 3). Các nghiên cứu tương tự cũng chỉ ra rằng, các phác đồ điều trị khác nhau, tỷ lệ đáp ứng vi rút và nồng độ được đánh giá bởi HCV RNA, HCVcAg không khác biệt đáng kể ở thời điểm ban đầu và các thời điểm khác trong quá trình điều trị.<sup>3,7,10</sup>

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 36 người bệnh chẩn đoán VGVR C đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu chúng tôi có kết luận sau: Nồng độ HCVcAg thay đổi trong quá trình điều trị DAAs ở các thời điểm 4 tuần, 12 tuần điều trị và sau điều trị 3 – 6 tháng. Nồng độ HCVcAg giảm mạnh từ tuần 4 điều trị (90,9% âm tính) và 100% âm tính tuần điều trị thứ 12 và sau điều trị 3-6 tháng. Thay đổi nồng độ HCVcAg không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị SOF/VEL và nhóm các thuốc DAAs khác

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Stasi C, Silvestri C, Voller F.** Update on Hepatitis C Epidemiology: Unaware and Untreated Infected Population Could Be the Key to Elimination. SN Comprehensive Clinical Medicine.

- 2020; 2(12):2808-2815. doi:10.1007/s42399-020-00588-3
2. **Guidelines on hepatitis B and C testing.** World Health Organization; 2017.
3. **Łucejko M, Flisiak R.** Quantitative Measurement of HCV Core Antigen for Management of Interferon-Free Therapy in HCV-Infected Patients. *Antiviral Therapy.* 2018;23(2):149-156. doi:10.3851/imp3190
4. **Nhàn LTT, Lợi TV, Duy LTT, Đạt NQ, Hà NM.** Giá trị của xét nghiệm HCV core antigen trong sàng lọc vi rút viêm gan C. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 07/31 2022;516(2) doi:10. 51298/vmj. v516i2.3088
5. **Quyết định số 5314/QĐ-BYT** Quyết định về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút C (BỘ Y TẾ) (2021).
6. **Ko P-H, Tseng C-W, Tseng K-C, Chen Y-C, Hsu C-S.** The utility of HCV core antigen for evaluation of viremia at 48 weeks posttreatment with direct-acting antivirals. *Advances in Digestive Medicine.* 2023;10(2): 80-86. doi:https://doi.org/10.1002/aid2.13316
7. **Khudyakov YE, Ponnuel S, Prakash A, et al.** Longitudinal assessment of HCV core antigen kinetics to monitor therapeutic response in the age of DAAs. *PloS one.* 2023;18(2):e0282013. doi:10.1371/journal.pone.0282013
8. **Nevine I, Musaa ES, Ramy S, Ghaita, Heba Alyb, Dalia H.** Abdelhamid. Can hepatitis C virus core antigen replace quantitative RNA in the assessment of a sustained virologic response? *The Egyptian Journal of Internal Medicine.* 2020;ol. 31 No. 4doi:10.4103/ejim.ejim\_88\_19
9. **Feng B, Yang R-F, Xie Q, et al.** Hepatitis C virus core antigen, an earlier and stronger predictor on sustained virological response in patients with genotype 1 HCV infection. *BMC Gastroenterology.* 2014/03/13 2014;14(1):47. doi:10.1186/1471-230X-14-47
10. **Nguyen THT, Guedj J, Uprichard SL, Kohli A, Kottlilil S, Perelson AS.** The paradox of highly effective sofosbuvir-based combination therapy despite slow viral decline: can we still rely on viral kinetics? *Scientific Reports.* 2017/08/31 2017;7(1): 10233. doi: 10.1038/ s41598-017-09776-z

## XÁC ĐỊNH KIỂU GEN ĐỀ KHÁNG CLARITHROMYCIN Ở HELICOBACTER PYLORI BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ GEN 23S RRNA

Nguyễn Văn Ngọc Tân<sup>1</sup>, Nguyễn Tuấn Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Chính<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là tác nhân chính trong hầu hết các bệnh lý dạ dày - tá tràng và là nguyên nhân chính gây ung thư dạ dày. Clarithromycin (CLA) là một kháng sinh quan trọng

trong liệu pháp ba tiêu chuẩn để điều trị loét trừ *H. pylori*. Bằng các phương pháp chẩn đoán sinh học phân tử như PCR và giải trình tự gen không chỉ phát hiện được *H. pylori* trong mẫu mô dạ dày mà còn xác định được các đột biến đề kháng với CLA như: A2142C, A2142G và A2143G, A2115G, G2141A, A2144T và T2289C. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ và sự phân bố các đột biến kháng thuốc clarithromycin ở *H. pylori* bằng phương pháp giải trình tự gen 23S rRNA trực tiếp từ mẫu sinh thiết bệnh nhân viêm loét dạ dày - tá tràng. **Đối tượng:** mẫu sinh thiết dạ dày lấy từ bệnh nhân viêm loét dạ dày - tá tràng do nhiễm *H. pylori*. **Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả từ tháng 11 năm 2022 đến tháng 05 năm 2023, thực

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Ngọc Tân

Email: nguyenvanngoctan031@gmail.com

Ngày nhận bài: 17.10.2023

Ngày phản biện khoa học: 22.11.2023

Ngày duyệt bài: 26.12.2023

hiện kỹ thuật giải trình tự gen xác định kiểu đột biến gen 23S rRNA đề kháng CLA của *H. pylori* và thu thập các đặc điểm xã hội, triệu chứng lâm sàng và yếu tố dịch tễ. **Kết quả:** Tỷ lệ mang đột biến đề kháng kháng sinh CLA là 81,2%, trong đó đột biến A2143G chiếm 77,7%, đột biến C2182T chiếm tỷ lệ 8,2%, không phát hiện trường hợp nào có đột biến A2142G. Các yếu tố: giới tính, người thân bị nhiễm *H. pylori*, không thường xuyên rửa tay và nuôi động vật trong nhà đều có mối liên quan đến tỷ lệ mang đột biến đề kháng kháng sinh CLA, với ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ . **Kết luận:** Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* có mang đột biến đề kháng với CLA rất cao 81,2%, việc phát sinh các đột biến mới làm giảm hiệu quả của tiết trừ *H. pylori* trong phác đồ điều trị cho bệnh nhân viêm loét dạ dày – tá tràng. **Từ khóa:** Clarithromycin, đề kháng, *H. pylori*, PCR, Sanger.

## SUMMARY

### DETERMINING CLARITHROMYCIN RESISTANCE GENE MUTATIONS IN HELICOBACTER PYLORI USING 23S rRNA GENE SEQUENCE TECHNIQUE

**Background:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is the main agent in most stomach and duodenal diseases and the main cause of stomach cancer. Clarithromycin (CLA) is an important antibiotic in standard triple therapy of treating *H. pylori*. Using molecular biological diagnostic methods such as PCR and gene sequencing, we can not only detect *H. pylori* in stomach tissue samples but also identify mutations resistant to CLA, such as A2142C, A2142G, and A2143G. A2115G, G2141A, A2144T and T2289C. **Objectives:** Determine the rate and distribution of clarithromycin resistance mutations in *H. pylori* based on point mutations using 23S rRNA gene sequencing in patients with gastric and duodenal ulcers. **Methods:** Descriptive cross-sectional study from November 2022 to May 2023, performing gene sequencing techniques to determine CLA resistance genotypes on *H. pylori* and collecting social characteristics, clinical symptoms, and epidemiological factors. **Results:** The rate of carrying the CLA antibiotic resistance mutation was 81.2%, of which the A2143G mutation accounted for 77.7%, the C2182T mutation accounted for 8.2%, and no cases with the A2142G mutation were detected. Factors: gender, relatives infected with *H. pylori*, not regularly washing hands, and raising animals in the house are all related to the rate of carrying CLA antibiotic resistance mutations, with statistical significance  $p < 0.05$ . **Conclusions:** The rate of patients with *H. pylori* infection carrying CLA resistance mutations is very high, 81.2%. The emergence of new mutations reduces the effectiveness of *H. pylori* eradication in treatment regimens for patients with gastric ulcers – duodenum. **Keywords:** Clarithromycin, *H. pylori*, PCR, Resistance, Sanger.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) đóng một vai trò chính trong các bệnh lý dạ dày – tá tràng và đại diện cho nguyên nhân chính của

ung thư dạ dày ở những bệnh nhân viêm dạ dày mãn tính. Clarithromycin (CLA) là một kháng sinh quan trọng trong liệu pháp bộ ba tiêu chuẩn để điều trị *H. pylori*. Tuy nhiên, tình trạng đề kháng với CLA đang gia tăng trên toàn thế giới, làm giảm tỷ lệ thành công của liệu pháp bộ ba tiêu chuẩn xuống giá trị trung bình từ 18% đến 44%.

Việc chẩn đoán *H. pylori* kháng CLA ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính là điều cần thiết để lựa chọn liệu pháp điều trị hiệu quả. *H. pylori* kháng CLA dựa trên các xét nghiệm tính nhạy cảm với kháng sinh như xét nghiệm khuếch tán đĩa hoặc phương pháp E-test, cả 2 phương pháp đều đòi hỏi các bước nuôi cấy trong vài ngày và không thể xác định được loại đột biến điểm có trong chủng.<sup>1</sup>

Gần đây, các đột biến ở vị trí 2142 và 2143 của gen 23S rRNA là nguyên nhân gây ra hơn 90% kháng CLA ở các nước phát triển. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở Việt Nam đặc biệt cao là 74,6% dân số. Tỷ lệ kháng CLA khác nhau trên khắp nước ta, là 33% ở hai thành phố lớn là thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội. Tỷ lệ đề kháng CLA ở miền Trung Việt Nam là 40,4% trong năm 2012-2014 tăng lên 70,2% trong năm 2015-2017.<sup>2</sup> Cuộc khủng hoảng kháng sinh trên toàn cầu đang diễn ra ngày càng tăng cao. Do đó, *H. pylori* kháng CLA được xếp vào danh sách ưu tiên nghiên cứu của WHO về các vi khuẩn kháng kháng sinh. Điều này cho ta thấy cần phải quan tâm hơn trong việc phát hiện sớm vấn đề kháng CLA trong điều trị tiết trừ *H. pylori*.

Bằng các phương pháp chẩn đoán sinh học phân tử như real-time PCR và sự phát triển của các phương pháp giải trình tự gen không chỉ phát hiện được các đột biến A2142C, A2142G và A2143G mà còn phát hiện các đột biến thể hệ mới có sinh đề kháng với CLA bao gồm đột biến A2115G, G2141A, A2144T và T2289C.<sup>3</sup> Các đột biến điểm chi tiết của *H. pylori* kháng CLA vẫn chưa được làm sáng tỏ và khi biết được cơ chế kháng thuốc cũng như sự phân bố các đột biến kháng thuốc CLA sẽ giúp bác sĩ lâm sàng lựa chọn kháng sinh hợp lý để điều trị hiệu quả hơn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

**Đối tượng nghiên cứu:** mẫu mô dạ dày sinh thiết từ bệnh nhân viêm loét dạ dày – tá tràng do nhiễm *H. pylori*.

Cỡ mẫu:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

*Trong đó:*

n: là cỡ mẫu ước lượng số mẫu mô sinh thiết.

P: là tỷ lệ kháng CLA của *H. pylori* tại Quảng Ngãi là 66,5%,<sup>4</sup> chọn p = 0,67

$Z^2_{(1-\alpha/2)}$ : với độ tin cậy 95% thì giá trị tương ứng của  $Z^2_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

d là sai số cho phép, chấp nhận d = 0,1

Từ công thức tính cỡ mẫu, ta có n = 85 mẫu mô sinh thiết dạ dày.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu:**

- Tất cả bệnh nhân trên 18 tuổi có các triệu chứng đến khám như đau bụng, đầy hơi, ợ chua, khó tiêu chưa từng được điều trị *H. pylori*, được nội soi dạ dày có mẫu sinh thiết dương tính CLO test và được chẩn đoán bị viêm loét dạ dày - tá tràng.

- Bệnh nhân không dùng các loại thuốc dạ dày và các thuốc kháng sinh trong vòng một tháng trước khi nội soi.

**Tiêu chuẩn loại trừ mẫu:** Bệnh nhân ung thư dạ dày, đang dùng thuốc dạ dày và kháng sinh, bị loét dạ dày có biến chứng.

**Phương pháp thu thập mẫu:** thu thập mẫu thỏa các tiêu chí chọn mẫu của nghiên cứu, ghi mã số và chuyển đến Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM – cơ sở 2 trong phòng 24 giờ để thực hiện xét nghiệm.

**Các bước tiến hành:**

**Xử lý mẫu mô dạ dày sinh thiết theo nguyên tắc hấp phụ:** mẫu mô dạ dày có kết quả CLO test Dương tính, kích thước 3 – 5 mm được giữ trong các eppendorf 1,5 ml có chứa sẵn TS (TE 1X + SDS 10%), nghiền nhỏ sau đó vortex mạnh trong 10-15 giây và ủ ở nhiệt độ 70°C trong 20 phút. Thêm vào 10 µL dung dịch proteinase K 10 mg/µL và ủ tiếp ở nhiệt độ 70°C trong 20 phút hoặc 50°C qua đêm. Kết thúc giai đoạn này, có thể tiến hành tách chiết DNA từ mẫu đã xử lý hoặc giữ ở -20°C cho đến khi tách chiết.

**Tách chiết DNA bộ gen của *H. pylori*:** tách chiết DNA từ mẫu mô dạ dày theo phương pháp cột silica (#EX-DRA03.1A, Khoa Thương).

**Thực hiện phản ứng PCR nhân bản vùng gen 23S rRNA của chủng *H. pylori*:**

- Thành phần của phản ứng PCR (sinh phẩm do Công ty Khoa Thương cung cấp)
  - + 1U h-Taq DNA polymerase (Solgent)
  - + 200 µM dNTPs
  - + 3 mM MgCl<sub>2</sub>
  - + 1X h-taq Buffer
  - + 200 nM mỗi mỗi xuôi và ngược (IDT) CLA-F/R.
  - + 5µl DNA trong tổng thể tích là 25µl.
- Trình tự nucleotide của đoạn mỗi được sử dụng cho phản ứng real-time PCR và giải trình tự (DNA Sequencing) được thiết kế dựa trên ngân

hàng dữ liệu GeneBank chủng *H. pylori* đề kháng với CLA trên gene 23S rRNA tại vùng Domain V.

+ Mỗi xuôi CLA-F: 5'-GTAACATAACGGTCCTAAG-3'

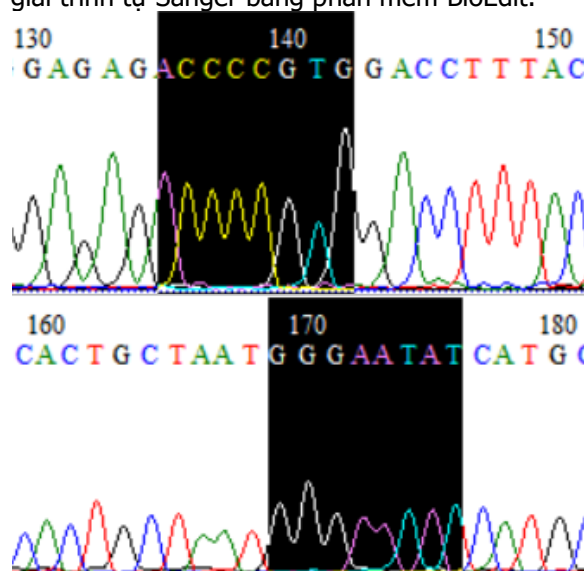
+ Mỗi ngược CLA-R: 5'-GAAACATCAAGGGTGGTATC-3'

- Chu trình nhiệt của phản ứng PCR:

Bước	Nhiệt độ	Thời gian	Lặp lại
1	95°C	15 phút	1
2	95°C	30 giây	40
	58°C	30 giây	
	72°C	30 giây	
3	72°C	6 phút	1

**Giải trình tự theo Sanger:** Sản phẩm nhân bản dương tính có độ dài 300 - 350 bp được gửi đến phòng xét nghiệm GENLAB thuộc Viện công nghệ ADN và phân tích di truyền để giải trình tự theo Sanger.

**Thực hiện phân tích kết quả giải trình tự vùng gen 23S rRNA:** thực hiện phân tích giải trình tự Sanger bằng phần mềm BioEdit.



**Hình 1: Đột biến A2143G và C2182T**

**Xử lý số liệu:** các số liệu được thống kê phân tích bằng phần mềm STATA 14.0.

**Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trường Đại học Y Dược TP.HCM (Số 768/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 24 tháng 10 năm 2022).

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Tỷ lệ đột biến đề kháng CLA và phân bố các kiểu gen đột biến phát hiện được.** Trong số 85 mẫu khảo sát có 69 mẫu dương tính tỷ lệ là 81,2% trong đó các dạng đột biến được trình bày theo bảng dưới đây:

**Bảng 3.1: Tỷ lệ các dạng đột biến để kháng CLA của H. pylori**

Đột biến (n=85)	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
A2142G	0	0
A2143G	66	77,7
C2182T	7	8,2

Khảo sát các dạng đột biến điểm trên vùng domain V của H. pylori, nghiên cứu cho thấy đột biến tại vị trí 2143 thay đổi nucleotide A thành G (A2143G) chiếm tỷ lệ cao nhất 77,7%, đứng thứ hai là đột biến điểm C2182T chiếm tỷ lệ 8,2%. Không phát hiện trường hợp nào có đột biến A2142G.

**Bảng 3.2: Phân bố các kiểu gen đột biến phát hiện được**

Số đột biến trên 1 mẫu (n=69)	Các kiểu gene đột biến	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
1	A2143G	61	88,4
	C2182T	02	2,89
2	A2143G/C2182T	05	7,24

Phần lớn các các mẫu thu thập được mang đột biến đơn A2143G hoặc C2182T chiếm tỷ lệ lần lượt là 88,4% và 2,89%, chỉ có 05/69 chủng H. pylori mang đột biến phối hợp chiếm tỷ lệ 7,24%.

**3.2. Môi liên quan giữa đột biến để kháng CLA với một số đặc điểm của đôi tượng tham gia nghiên cứu**

Đặc điểm (n=85)	Đề kháng liên quan tới đột biến kháng CLA		PR (CI: 95%)	p
	Dương tính (n, %)	Âm tính (n, %)		
<b>Giới:</b> Nữ Nam	37 (92,5)	03 (7,5)	1 0,20 (0,05- 0,76)	0,019
	32 (71,1)	13 (28,9)		
<b>Người thân bị nhiễm H. Pylori:</b> Có Không	23 (69,7)	10 (30,3)	3,33 (1,08 – 10,31)	0,037
	46 (88,5)	6 (11,5)		
<b>Rửa tay thường xuyên:</b> Có Không	28 (70,0)	12 (30,0)	1 4,39 (1,28 – 15,02)	0,018
	41 (91,1)	4 (8,89)		
<b>Nuôi động vật trong nhà:</b> Có Không	24 (70,6)	10 (29,4)	3,12 (1,01 – 9,64)	0,047
	45 (88,2)	6 (18,8)		

Tỷ lệ đề kháng kháng sinh CLA ở giới nữ là 92,5% cao hơn giới nam là 71,1%, và nguy cơ đề kháng liên quan tới đột biến kháng CLA ở nam giới thấp hơn nữ giới 0,2 lần với khoảng tin cậy 95%. Có mối liên quan giữa biến giới tính với đột biến kháng thuốc CLA ( $p < 0,05$ ).

Khi đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm dịch tễ của 85 bệnh nhân với tỷ lệ phát hiện đột biến, kết quả nghiên cứu cho thấy yếu tố bệnh nhân có người thân bị nhiễm H. pylori mang gen đột biến kháng với CLA cao hơn 3,33 lần so với bệnh nhân không có người thân bị nhiễm H. pylori, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,037 < 0,05$ . Tương tự, việc không thường xuyên rửa tay làm tăng nguy cơ mang gene đột biến kháng thuốc cao gấp 4,39 lần so với nhóm bệnh nhân có thói quen rửa tay thường xuyên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,018 < 0,05$ . Cuối cùng việc nuôi động vật trong nhà làm tăng nguy cơ bệnh nhân mang gene đột biến kháng thuốc cao hơn 3,12 lần so với bệnh nhân không nuôi động vật trong nhà, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,047 < 0,05$ .

Các yếu tố khác như (nơi cư trú, nhóm tuổi, nghề nghiệp, trình độ học vấn, tiền sử có viêm loét dạ dày – tá tràng, tiền sử dùng kháng sinh thường xuyên và một số yếu tố lâm sàng khác) mà nghiên cứu thực hiện khảo sát đều không có

sự liên quan đến tỷ lệ đột biến kháng CLA.

**IV. BÀN LUẬN**

**Đặc điểm chung của đôi tượng nghiên cứu.** Việt Nam là một quốc gia có tỷ lệ nhiễm H. pylori cao trong khu vực Đông Nam Á, với tỷ lệ 60% và tỷ lệ ung thư dạ dày cao nhất trong khu vực (17%).<sup>5</sup> Phân tích tình trạng kháng kháng sinh của H. pylori theo giới tính bằng cách sử dụng dữ liệu có sẵn cho thấy nam và nữ bị nhiễm các chủng phân lập kháng CLA với tỷ lệ tương tự nhau, với tỷ lệ 14% ở nam so với 15,4% ở nữ.<sup>6</sup> Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu này với tỷ lệ nam giới và tỷ lệ nữ giới tham gia nghiên cứu có sự chênh lệch không đáng kể, tương ứng là 52,9% và 47,1%.

Từ kết quả nghiên cứu trên 85 đối tượng sau khi thu thập thông tin và cho thấy tỷ lệ người có tiền sử viêm loét dạ dày tá tràng chiếm 51,8%, người nhân bị nhiễm H. pylori là 36,5%, tỷ lệ đối tượng rửa tay thường xuyên là 91,8%, nhóm đối tượng có nuôi động vật trong nhà chiếm 38,8% và cuối cùng là nhóm thường xuyên sử dụng kháng sinh chiếm 54,1%. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân trên địa bàn Trà Vinh năm 2016 cho thấy tỷ lệ người có tiền sử viêm loét dạ dày tá tràng là 18,1%, người nhân bị nhiễm H. pylori là 46,3%, tỷ lệ đối tượng rửa tay thường

xuyên 30,3%, đối tượng có nuôi động vật trong nhà chiếm 45,4% và nhóm thường xuyên sử dụng kháng sinh là 27,9%.<sup>7</sup> Từ kết quả so sánh trên cho thấy đặc điểm dịch tễ có khác biệt nhau giữa các nghiên cứu có thể là do vùng miền.

**Kết quả phát hiện đột biến gen kháng CLA của H. Pylori.** Kết quả giải trình tự Sanger trên 85 mẫu sinh thiết dạ dày, nghiên cứu cho kết quả tỷ lệ đột biến điểm đề kháng CLA trong nghiên cứu này là 81,2% (69/85). Trong đó, đột biến điểm A2143G chiếm tỷ lệ 77,7% và đột biến điểm C2182T chiếm 8,2%, nghiên cứu không phát hiện đột biến điểm A2142G. Tại Việt Nam, Nghiên cứu của tác giả Trần Văn Huy và cộng sự năm 2018 thực hiện PCR-RFLP trên 169 mẫu sinh thiết dạ dày lấy từ bệnh nhân đã được chẩn đoán viêm dạ dày mạn tính do H. pylori tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, kết quả cho thấy có 67/169 mẫu mang đột biến kháng thuốc CLA chiếm 39,7%.<sup>2</sup> Nghiên cứu năm 2019 của Phạm Ngọc Doanh và cộng sự cho thấy việc sử dụng kỹ thuật PCR-RFLP phát hiện các đột biến điểm A2142G, A2143G trên 135/203 mẫu sinh thiết có tỷ lệ mang đột biến là 66,5%.<sup>4</sup> Nghiên cứu của tác giả Đào Thanh năm 2021 tại Tiền Giang cũng cho thấy tỷ lệ phát hiện đột biến kháng CLA có tỷ lệ tương đối cao 77,3%.<sup>8</sup>

Từ đây có thể dễ dàng nhận thấy tỷ lệ chủng H. pylori mang gene đột biến kháng CLA có sự tăng dần qua các năm một cách nhanh chóng từ 66,5% đến 85,7%. Tỷ lệ này cũng có sự khác biệt giữa các khu vực tại Việt Nam, bên cạnh đó sự đa dạng của các kiểu gene đột biến kháng thuốc qua các nghiên cứu cho thấy vi khuẩn không ngừng thay đổi để né tránh các điều trị diệt trừ H. pylori của các bác sĩ lâm sàng, trong đó kiểu gene có vai trò quan trọng trong cơ chế đề kháng kháng sinh clarithromycin là đột biến điểm A2143G được nhắc rất nhiều trong tất cả các nghiên cứu trong và ngoài nước. Tỷ lệ gia tăng các chủng H. pylori mang gene đề kháng với CLA làm giảm hiệu quả diệt trừ H. pylori bằng kháng sinh CLA, từ đây cần có các biện pháp hành động để thay đổi phác đồ điều trị giúp cải thiện chất lượng sức khỏe của bệnh nhân.

**Mối liên quan các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu với tỷ lệ đột biến kháng CLA.** Liên quan đến giới tính: tác giả Phạm Ngọc Doanh năm 2019 tại Huế và tác giả Trần Văn Huy và cộng sự năm 2018 đều cho thấy giới tính không có liên quan đến tỷ lệ đột biến kháng thuốc trên đối tượng khảo sát.<sup>4</sup> Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Đặng Ngọc Quý Huệ năm 2018 tại Huế, kết quả cho thấy giới tính có mối

liên quan có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ đề kháng CLA.<sup>9</sup> tương đồng với kết quả của nghiên cứu này.

Nghiên cứu thực hiện đánh giá các yếu tố dịch tễ đến tỷ lệ đột biến kháng thuốc cho thấy các yếu tố như bệnh nhân có người thân bị nhiễm H. pylori, rửa tay thường xuyên và nuôi động vật trong nhà thì có sự liên quan đến tỷ lệ đột biến kháng thuốc CLA có ý nghĩa thống kê với giá trị  $p < 0,05$ . Các yếu tố khác như: Tiền sử viêm loét dạ dày – tá tràng và thường xuyên sử dụng kháng sinh thì không có sự liên quan đến tỷ lệ đột biến phát hiện được. Tương tự, tiền sử viêm loét dạ dày tá tràng ở một số nghiên cứu trước đây cũng cho thấy kết quả không có sự liên quan đến tỷ lệ nhiễm H. pylori. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Anh Xuân năm 2016, nghiên cứu về một số đặc điểm dịch tễ học nhiễm H. pylori ở trẻ em và các thành viên hộ gia đình của hai dân tộc Thái và Khơ-me, thấy rằng việc gia đình có mẹ hoặc cả bố và mẹ nhiễm H. pylori làm tăng tỷ lệ nhiễm cho trẻ em trong gia đình, các yếu tố khác như rửa tay thường xuyên và nuôi động vật, gia súc trong nhà cũng có liên quan đến tỷ lệ nhiễm H. Pylori.<sup>7</sup> So sánh với kết quả nghiên cứu này cho thấy sự tương đồng khi các yếu tố nuôi động vật trong nhà, rửa tay thường xuyên và có người thân trong gia đình nhiễm H. pylori có sự liên quan đến tỷ lệ nhiễm H. pylori.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ mang đột biến đề kháng kháng sinh CLA là 81,2%. Dạng đột biến A2143G chiếm tỷ lệ cao nhất 77,7%, kế đến là đột biến C2182T chiếm tỷ lệ 8,2%. Không phát hiện trường hợp nào có đột biến A2142G

Tỷ lệ đề kháng kháng sinh CLA ở giới nữ là 92,5% cao hơn giới nam là 71,1%, và nguy cơ đề kháng liên quan tới đột biến CLA ở nam giới thấp hơn nữ giới 0,2 lần với khoảng tin cậy 95%. sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Các yếu tố có mối liên quan đến các đặc điểm dịch tễ của đối tượng nghiên cứu như: có người thân bị nhiễm H. pylori; Yếu tố không thường xuyên rửa tay; nuôi động vật trong nhà đều có liên quan đến tỷ lệ nhiễm H. pylori mang gen đột biến kháng với CLA, với mức ý nghĩa  $p < 0,05$ .

## VI. KIẾN NGHỊ

Có thể áp dụng kỹ thuật sinh học phân tử để phục vụ cho nghiên cứu và điều trị cho bệnh nhân viêm loét dạ dày – tá tràng có nhiễm H. pylori.

Với tỷ lệ H. pylori đề kháng kháng sinh CLA là khá cao nên việc điều trị bằng phác đồ theo kinh nghiệm đầu tay để điều trị cho bệnh nhân

viêm loét dạ dày – tá tràng có nhiễm *H. pylori* hiện nay là không còn phù hợp.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rüßmann H, Adler K, Haas R, Gebert B, Koletzko S and Heesemann JRJOCM.** Rapid and accurate determination of genotypic clarithromycin resistance in cultured *Helicobacter pylori* by fluorescent in situ hybridization. 2001; 39(11):4142-4144.
2. **Ha TMT, Le PTQ, Nguyen VN, Phan TN and Paglietti BJTJOI IDC.** *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene mutations associated with clarithromycin resistance in chronic gastritis in Vietnam. 2018; 12(07):526-532.
3. **Kocazeybek B, Sakli MK, Yuksel P, et al.** Comparison of new and classical point mutations associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from dyspeptic patients and their effects on phenotypic clarithromycin resistance. 2019; 68(4):566-573.
4. **Phạm Ngọc Doanh.** Nghiên cứu tỷ lệ kháng clarithromycin của *Helicobacter pylori* bằng phương pháp PCR-RFLP và kết quả điều trị của phác đồ nối tiếp cải tiến RA-RLT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn. Luận án Tiến sĩ Y học - Trường Đại học Y dược Huế. 2019.
5. **Quach DT, Vilaichone R-K, Van Vu K, Yamaoka Y, Sugano K and Mahachai AaJaPJOCPA.** *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases in southeast Asian countries: an expert opinion survey. 2018; 19(12):3565.
6. **Essaidi I, Bounder G, Jouimyi RM, et al.** Comparative study of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and metronidazole and its association with epidemiological factors in a Moroccan population. 2022; 23(8):2755.
7. **Nguyễn Thị Anh Xuân.** Đặc điểm dịch tễ học nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em và các thành viên trong gia đình của hai dân tộc (Thái và Khmer) có nguồn gốc nhập cư vào Việt Nam. Luận án Tiến sĩ Y học - Trường Đại học Y Hà Nội. 2016.
8. **Đào Thanh và cs.** Khảo sát mối liên quan giữa genotype và tình trạng kháng Clarithromycin của *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng. 2021; 507:59-64.
9. **Đặng Ngọc Quý Huệ.** Nghiên cứu tỷ lệ kháng clarithromycin, levofloxacin của *Helicobacter pylori* bằng Epsilometer và hiệu quả của phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn. Luận án Tiến sĩ Y học - Trường Đại học Y dược Huế. 2018.

## KẾT QUẢ TƯ VẤN DINH DƯỠNG Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CÓ THỪA CÂN BÉO PHÌ TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TRUNG ƯƠNG

Bùi Hồng Phương<sup>1</sup>, Phan Hương Dương<sup>1</sup>,  
Đỗ Trung Quân<sup>2</sup>, Tạ Thùy Linh<sup>1</sup>, Lê Hữu Thành<sup>1</sup>

#### TÓM TẮT

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả của tư vấn dinh dưỡng cá thể ở nhóm người bệnh ĐTD typ 2 có thừa cân-béo phì chưa đạt mục tiêu điều trị bởi thuốc uống hạ đường máu. Nghiên cứu can thiệp tư vấn dinh dưỡng đánh giá trước-sau can thiệp trên 84 người bệnh ĐTD typ 2 có thừa cân-béo phì có tuổi trung bình 52,1±6,1 tuổi, nữ giới (54,8%). Người bệnh thừa cân chiếm đa số trong nghiên cứu (60,7%), đường máu đói trung bình 7,6±0,4 mmol/L và HbA1c trung bình 7,6±0,4%. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ đạt về kiến thức và thực hành trước và sau can thiệp lần lượt là: 48,8% và 81,0% ( $p < 0,05$ ) và 38,1% và 75% ( $p < 0,05$ ); năng lượng khẩu phần ăn 24h sau can thiệp giảm so với trước can thiệp (1442±321 kcal so với 1779±542 kcal,  $p < 0,05$ ). Đường máu đói và HbA1c trung bình đều giảm sau can thiệp so với trước can thiệp tương ứng là 7,0±1,7 mmol/L so với 8,7±2,8 mmol/L ( $p < 0,05$ ) và

6,9±0,5% so với 7,6±0,4%, ( $p < 0,05$ ). Chỉ số BMI, số đo vòng eo và chỉ số eo-hông trung bình trước và sau can thiệp không thay đổi đáng kể. Như vậy, tư vấn dinh dưỡng là biện pháp can thiệp dinh dưỡng có hiệu quả cao thay đổi kiến thức, thực hành và cải thiện đường máu ở người bệnh ĐTD typ 2 có thừa cân-béo phì. **Từ khóa:** ĐTD typ 2, thừa cân-béo phì, tư vấn dinh dưỡng.

#### SUMMARY

#### RESULTS OF NUTRITIONAL CONSULTATION IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS WITH OVERWEIGHT-OBESITY AT NATIONAL HOSPITAL OF ENDOCRINOLOGY

**Objective:** Evaluate the results of individual nutritional counseling in a group of overweight-obese type 2 diabetic patients who have not achieved treatment goals with oral hypoglycemic drugs. **Research method:** Nutritional counseling intervention study on 84 overweight-obese type 2 diabetic patients with an average age 52.1±6.1 years old, female (54.8%). Overweight patients accounted for the majority in the study (60.7%), average fasting blood sugar was 7.6±0.4 mmol/L and average HbA1c was 7.6±0.4%. **Research results:** The rates of knowledge and practice before and after intervention were: 48.8% and 81.0% ( $p < 0.05$ ) and 38.1% and

<sup>1</sup>Bệnh viện Nội tiết Trung ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hữu Thành

Email: lethanh9213@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.10.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.11.2023

Ngày duyệt bài: 26.12.2023