Research Paper

Antibiotic Resistance of Helicobacter Pylori Strain in Children's Gastritis

Tran Thanh Tu^{*}, Nguyen Thi Thanh Phuc, Do Thi Hang, Do Thi Hau, Ha Hai Yen

Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 19 December 2020

Revised 18 March 2020; Accepted 20 April 2020

Abstract

HP has been shown to be one of the causes of esophagitis, stomach and duodenum in children. Antibiotic resistance of HP is a factor affecting treatment results.

Objective: Evaluate the rate of antibiotic resistance of H.P in children's gastritis.

Subjects and methods: Cross-sectional study. Research results: in the study: Assessment of HP antibiotic resistance in patients with esophagitis and duodenal stomach in children during the period (8/2016 - 10/2018). 440 patients were diagnosed with esophagitis, stomach and duodenum. The rate of HP infection in the study group is rare 95.6%. Percentage of isolates showing resistance to clarythromycine, amoxiciline, metronidazol, levofloxacin, tetracycline 99.3%, 68.7%, 57.8%, 13.8%, and 2.7%.

Conclusion: High prevalence of HP resistant Clarythromycine, Biopsy implantation for high accuracy.

Recommendation: Consider using the antibiotic regimen A + F + PPI when the biopsy piece cannot be implanted.

Keywords: Antibiotic resistance, Helicobacter pylori, gastritis.

^{*} Corresponding author.

E-mail address: tufr2004@yahoo.com

<https://doi.org/10.25073/jprp.v4i2.183>

Helicobacter pylori (HP) vai trò và kháng kháng sinh trong viêm thực quản, dạ dày và tá tràng ở trẻ em

Trần Thanh Tú*, Nguyễn Thị Thanh Phúc,
Đỗ Thị Hằng, Đỗ Thị Hậu, Hà Hải Yến

Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 19 tháng 12 năm 2019

Chỉnh sửa ngày 18 tháng 3 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 4 năm 2020

Tóm tắt

Chứng minh là một trong những căn nguyên gây viêm thực quản, dạ dày và tá tràng ở trẻ em. Kháng kháng sinh của HP là một yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Mục đích: Đánh giá tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn HP trong viêm dạ dày nhiễm HP.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang, cỡ mẫu thuận tiện.

Kết quả nghiên cứu: Đánh giá kháng kháng sinh của HP ở bệnh nhân viêm thực quản, dạ dày tá tràng ở trẻ em trong khoảng thời gian (8/2016 - 10/2018). 440 bệnh nhi được chẩn đoán viêm thực quản, dạ dày và tá tràng. Tỷ lệ nhiễm HP trong nhóm nghiên cứu là 95,6%, tỷ lệ kháng Clarythromycine 99,3%, tỷ lệ kháng Amoxiciline 68,7%, tỷ lệ kháng Flagyl là 57,8%, tỷ lệ kháng Tavanic 13,8%, tỷ lệ kháng Tetracyclin 2,7%.

Kết luận: Tỷ lệ nhiễm HP kháng Clarythromycine cao, cấy mảnh sinh thiết cho kết quả chính xác cao.

Kiến nghị: cần nhắc sử dụng phác đồ kháng sinh A+F + PPI khi không thể cấy mảnh sinh thiết.

Từ khóa: Viêm dạ dày, kháng kháng sinh, Helicobacter pylori.

1. Đặt vấn đề

Viêm thực quản, dạ dày tá tràng và bệnh lý tổn thương viêm mãn tính đường tiêu hoá. Chẩn đoán viêm dạ dày tá tràng ở trẻ em thường muộn do các triệu chứng mơ hồ khó phân biệt. HP là một trong những nguyên nhân gây viêm dạ dày hay gặp. Tỷ lệ nhiễm HP giao động tùy từng địa phương, lứa tuổi. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Bàng và cộng sự từ 26,7% - 71,4% [1].

Nghiên cứu của Lê Thọ và cộng sự năm 2012 tỷ lệ nhiễm HP cao tới 30 - 40% ở trẻ em [2]. Viêm dạ dày do HP ở trẻ em được xác định chẩn đoán với tỷ lệ ngày càng cao. Đa trị liệu kết hợp kháng sinh, PPI... được sử dụng điều trị cho trẻ em khó khăn do trẻ phải uống nhiều loại thuốc trong thời gian dài khó khăn trong việc tuân thủ điều trị, bên cạnh đó tỷ lệ kháng thuốc của vi khuẩn với kháng sinh ngày càng cao làm cho việc điều trị khó khăn. Những nghiên cứu kháng kháng sinh của HP được thực hiện trên các chủng nuôi cấy từ phân cho thấy tỷ lệ kháng thuốc của vi khuẩn là ngày càng tăng và có xu hướng đa kháng kháng

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tufr2004@yahoo.com

<https://doi.org/10.25073/jprp.v4i2.183>

sinh. Và kháng kháng sinh ở trẻ viêm dạ dày cao không chỉ ở người Việt mà cả ở các nước phát triển. Cơ chế kháng thuốc thông qua đột biến gen V23 và di truyền gen đột biến kháng thuốc là một trong những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ đa kháng kháng sinh của HP. Nghiên cứu của Lopo và cộng sự, tại Portugal công bố năm 2018 tỷ lệ kháng HP với Clarythromyxin là 45% [3]. Tại Việt Nam, nghiên cứu NTV Hà năm 2006 trên 117 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ thất bại với kháng Clarythromycine kết hợp với Amoxicilin của HP là 45,3% [4]. Nghiên cứu được công bố bởi Hứa Thanh Vương năm 2016 cho thấy tỷ lệ thất bại Clarythromycine kết hợp Amoxiciline, trong điều trị HP ở bệnh nhân viêm dạ dày 36,8% [5]. Tuy nhiên phần lớn các nghiên cứu chỉ xác định được vi khuẩn HP qua test Urease, và ứng dụng điều trị theo phác đồ, trừ nghiên cứu của NT Út xác định bằng nuôi cấy vi khuẩn và KSD, với cỡ mẫu 95 bệnh nhân [6]. Tuy nhiên tỷ lệ thất bại điều trị theo phác đồ ngày càng cao. Quy trình cấy vi khuẩn và làm kháng sinh đồ với vi khuẩn HP đã được thực hiện thường quy tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2016.

Nghiên cứu của chúng tôi nhằm:

Đánh giá tỷ lệ nhiễm HP và mức độ nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn ở bệnh nhi viêm thực quản, dạ dày, tá tràng trong 2 năm từ 9/2016 - 9/2018.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trong tại Phòng khám Khoa Điều trị tự nguyện A, Bệnh viện Nhi Trung ương 1/8/2016-30/10/2018.

2.1. Tiêu chuẩn chọn

Bệnh nhân 3-15 tuổi đến khám với lý do đau bụng kéo dài >2 tuần

Siêu âm ổ bụng không phát hiện thấy bất thường.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Sốt, viêm nhiễm đường hô hấp kèm theo Bệnh nhân đau bụng có kèm theo dấu hiệu bụng ngoại khoa (phải phẫu thuật)

Siêu âm bụng tổng quát có bất thường các tạng trong ổ bụng (khối u, dịch màng bụng...)

2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân được nội soi dạ dày có gây mê tại Trung tâm Nội soi, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Xét nghiệm giải phẫu bệnh tại khoa Giải phẫu bệnh và cấy mảnh sinh thiết lấy được trong khi nội soi.

HP được nuôi cấy theo qui trình (tại khoa Vi sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương)

Nghiên cứu mô tả một loạt ca bệnh

Cỡ mẫu thuận tiện.

3. Kết quả nghiên cứu

Nghiên cứu trên 440 trẻ đến khám tại Phòng khám Khoa Điều trị tự nguyện A, Bệnh viện Nhi Trung ương vì đau bụng kéo dài > 2 tuần.

Tuổi trung bình 7.5 ± 2.4 tuổi (3-16).
Nam/nữ: 224/216

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng đau bụng thường không điển hình, trẻ đau cơn ngắn trong ngày kéo dài khoảng 2-3 ngày trong một tuần sau đó đau trở lại, nhóm trẻ lớn thường kèm theo dấu hiệu đau sau xương ức, có kèm theo ợ hơi và ợ chua nhưng cũng gặp tỷ lệ thấp chỉ có <10%, không khai thác có liên quan đến bữa ăn hay không.

Tiền sử dùng kháng sinh không rõ ràng (không có xác thực bởi cơ sở y tế) trong vòng 6 tháng trước khi nhập viện thấp 10%. Người nhà bệnh nhân không nhớ rõ loại kháng sinh gì.

Tiền sử có bố mẹ hoặc anh chị em viêm dạ dày tá tràng thường không rõ ràng, bệnh nhân thường chỉ có thể có tiền sử đau bụng tuy nhiên không được xác định bằng nội soi do vậy không thể đánh giá được yếu tố gia đình.

440 trẻ được nội soi đều có kết quả tổn thương niêm mạc thực quản, niêm mạc dạ dày hoặc niêm mạc tá tràng nhưng thường là kết hợp tổn thương nhiều vị trí trên đường tiêu hoá từ thực quản đến tá tràng.

3.2. Đặc điểm tổn thương dạ dày tá tràng trên nội soi

Hình ảnh tổn thương đại thể trên nội soi cho thấy tổn thương chủ yếu là tổn thương tại vị trí bờ cong nhỏ và hang vị với hình ảnh tổn thương được mô tả là niêm mạc dạ dày bờ cong nhỏ xung huyết, lấm tấm chảy máu. Hình ảnh tổn thương thực quản chiếm 11% thường kết hợp với tổn thương niêm mạc dạ dày chỉ có 1 trường hợp viêm thực quản đơn độc. Thường tổn thương kết hợp tại 2 vị trí là 278/440 chiếm (63,18%), đến 3 vị trí là 126/440 chiếm (28,4%).

Bảng 1. Tổn thương trên nội soi

Tổn thương trên nội soi	n = 440	%
Viêm thực quản	56	12,7
Viêm bờ cong nhỏ	438	94,8
Viêm hang vị	436	99,1
Viêm hành tá tràng	118	26,8
Loét hành tá tràng	25	5,5
Tổn thương viêm 1 vị trí	2	0,4
Tổn thương viêm tại 2 vị trí	278	63,2

Tổn thương viêm 3 vị trí	126	28,6
Tổn thương 4 vị trí	27	6,1
Tổn thương 5 vị trí	6	1,7

3.3. Mối tương quan giữa clotest và cấy HP

Kết quả clotest:

Clotest (+): 417/440 (94,8 %). Kết quả nghiên cứu Bảng 2 cho thấy tỷ lệ clotest có độ nhạy là 416/417 (98,8%) và độ đặc hiệu là 18/23 (78,3%) trong chẩn đoán viêm dạ dày tá tràng do HP. Như vậy clotest có giá trị chẩn đoán tốt tình trạng nhiễm HP tại dạ dày.

Bảng 2. Mối tương quan giữa Clotest và cấy HP

HP	Cấy (+)	Cấy (-)	Tổng
Clotest (+)	416 (99,8%)	5 (0,2%)	421
Clotest (-)	1 (21,8%)	18 (78,3%)	19
Tổng	417	23	440

3.4. Tính nhạy cảm của HP trên kháng sinh đồ

Tỷ lệ cấy vi khuẩn (+) 417/440. Kết quả kháng sinh đồ cho thấy tỷ lệ kháng Clarithromycin của HP cao nhất là 417/421(99,2%) với MIC >250. Tỷ lệ kháng Amoxicicline là 290/421(68,9%). Tỷ lệ kháng Metronidazole 242/421(57,5%). Kháng với Levofloxacin 6/421 (13,3%). Tỷ lệ kháng với tetracycline là 5/421 (1,2%). Thường có kết hợp đa kháng kháng sinh, tỷ lệ HP kháng đa kháng >2 loại kháng sinh 86,% (Bảng 3).

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ trẻ viêm dạ dày có tuổi trung

bình 7,4 tuổi, trẻ nhỏ nhất là 3 tuổi. Trường hợp này là con thứ 3 và có 2 chị và anh đang điều trị viêm dạ dày do HP. Kết quả này của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của NTV Hà [7] và NT Út [6].

Dấu hiệu lâm sàng viêm dạ dày ở trẻ em thường không điển hình, cơn đau bụng có tính chất chu kỳ liên quan đến bữa ăn gặp tỷ lệ thấp, trẻ chủ yếu có cơn đau bụng ngắn, dễ bị bỏ qua, trẻ trong lứa tuổi nhỏ nhiều khi đau bụng trong hoặc trước ăn thường bị

cha mẹ không để ý và cho rằng trẻ lười ăn nên nói đau bụng, một số trẻ đến viện khám với dấu hiệu đau và cảm giác nóng rát sau xương ức, có thể kèm theo nôn, hoặc đau ngực.

Do dấu hiệu lâm sàng mơ hồ, nghèo nàn nên trẻ được chẩn đoán viêm dạ dày thường ở giai đoạn muộn khi viêm toàn bộ niêm mạc dạ dày (bờ cong nhỏ và hang vị) chiếm tỷ lệ 95% đến 99%.

Bảng 3. Nhạy cảm của HP với kháng sinh

Kháng sinh đồ của HP	Nhạy cảm n= 421	Kháng n=421	MIC (TB)	% kháng
Amoxicline	131	290	>0,25	68,9%
Clarythromyxin	4	417	>250	99,2%
Levofloxacin	365	56	>32	13,3%
Metronidazole	178	242	>250	57,5%
Tetracycline	418	3	>12	0,7 %
Kháng ít nhất 1 loại kháng sinh		419		99,5%
Kháng ít nhất 2 loại kháng sinh		383		86,2%
Kháng ít nhất 3 loại kháng sinh		188		44,7%

4.2. Hình ảnh nội soi

Kết quả nội soi cho thấy 100% (440/440) trẻ chẩn đoán trên lâm sàng viêm dạ dày, 12,7% (56/440) trẻ có tổn thương viêm thực quản thường kết hợp với viêm dạ dày. Viêm bờ cong nhỏ và viêm hang vị chiếm tỷ lệ cao nhất với 93,5% (438/440). Trẻ bị viêm tại ít nhất hai vị trí 62,3% (336/440). Tổn thương loét hành tá tràng kèm theo là 5,5% (25/440).

4.3. Tỷ lệ nhiễm HP và giá trị clotest

Tỷ lệ nhiễm HP của trẻ trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quả cấy dương tính HP là 417/440 chiếm tỷ lệ 95,7%. Kết

quả này cho thấy HP có vai trò quan trọng trong viêm dạ dày tá tràng ở trẻ em. Không có dấu hiệu đặc trưng lâm sàng và các xét nghiệm thông thường giữa 2 nhóm viêm dạ dày tá tràng có nhiễm HP và nhóm viêm dạ dày không nhiễm HP. Clotest có độ nhạy và độ đặc hiệu cao xác định tình trạng nhiễm HP. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Lê Thọ và cộng sự tỷ lệ nhiễm HP ở trẻ em (40%), đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào nhóm có đau bụng kéo dài nghi ngờ tổn thương viêm dạ dày, mẫu bệnh phẩm được lấy dưới nội soi và tại vị trí tổn thương nên đạt kết quả dương tính cao. Còn trong nghiên cứu của Lê Thọ mẫu bệnh phẩm từ

mẫu phân trên trẻ em không chọn lọc do đó tỷ lệ tìm thấy được vi khuẩn thấp hơn. Clotest là test nhanh đánh giá sơ bộ tình trạng viêm dạ dày nhiễm HP với độ nhạy và đặc hiệu cao, tuy nhiên Clotest không đánh giá được loại kháng sinh cũng như mức độ kháng kháng sinh của HP.

4.4. Tính nhạy cảm của HP với kháng sinh

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kháng kháng sinh cao nhất của HP với Clarythromycin 99,3% (417/421), Amoxiciline 68,2% (290/421), tỷ lệ kháng thuốc của Metronidazol chiếm 56,4% (256/440), điểm đáng lo ngại là có gần 14% trẻ nhiễm HP kháng với Levofloxacin. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của NT Ut [6] và cao hơn kết quả nghiên cứu của NTV Hà [8]. Các kết quả nghiên cứu tại Việt Nam đều cho thấy tỷ lệ kháng kháng sinh cao hơn nghiên cứu của Lopo năm 2018 tại Portugal tỷ lệ kháng clarithromycin (CLA) 42% (95% CI: 30-54), metronidazole (MTZ) 25% (95% CI: 15-38), ciprofloxacin (CIP) 9% (95% CI: 3-18), levofloxacin (LVX) 18% (95% CI: 2-42), tetracycline (TTC) 0.2% (95% CI: 0-1), và amoxicillin (AMX) 0.1% (95% CI: 0-0.2) [3]. Tỷ lệ kháng Clarythromycin đặc biệt cao như vậy có thể do nhiều nguyên nhân. Nguyên nhân được nói đến nhiều nhất trong nhiều nghiên cứu gần đây trên thế giới đó là việc đột biến gen kháng Macrolide của vi khuẩn trên vị trí V23 và di truyền gen kháng thuốc [9]. Nghiên cứu của Kazakos (2017) đề cập tới việc hình thành biofilm của vi khuẩn [10]. Có nhiều nguy cơ dẫn đến kháng Clarithromyxine của HP tăng cao có thể việc sử dụng Macrolide trong điều trị bệnh nhiễm trùng khác ngoài đường tiêu hoá tăng cao, đặc biệt nếu việc điều trị Macrolide cho những nhóm trẻ nhiễm HP không có biểu hiện bệnh. Với một tỷ lệ người lành mang vi khuẩn cao đến

70,4% theo nghiên cứu Lê Thọ, đây cũng có thể là nguyên nhân dẫn đến tăng tỷ lệ HP kháng Clarythromyxine. Thực tế cho thấy từ năm 2014-2018 việc chẩn đoán Mycoplasma pneumoniae (MP) bằng PCR đã trở thành một biện pháp chẩn đoán được phổ biến ngày càng được sử dụng rộng rãi, việc chẩn đoán M.P tăng cao cũng kèm theo nguy cơ sử dụng Macrolide từ năm 2015 và việc sử dụng kháng sinh nhóm clarythromycine trong điều trị viêm đường hô hấp do vi khuẩn không điển hình tăng lên có thể là nguy cơ làm tăng tỷ lệ kháng Clarythromycine của HP. Tuy nhiên đây chỉ là giả thiết cần có nghiên cứu phù hợp để đánh giá chính xác hơn được nguy cơ của kháng Clarythromycine của HP.

4. Kết luận

Viêm thực quản dạ dày tá tràng là một trong những nguyên nhân gây đau bụng kéo dài ở trẻ em.

HP có mối liên quan chặt chẽ với viêm thực quản dạ dày tá tràng.

Clotest có độ nhạy và độ đặc hiệu cao

Tỷ lệ kháng thuốc của HP là Clarythromycin 99,3% (417/421), Amoxiciline 68,2% (290/421), Metronidazol 56,4% (256/421), Levofloxacin 13% (56/421) Tetracycline 0,7% (3/421).

5. Kiến nghị

Nội soi là xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán xác định viêm thực dạ dày tá tràng.

Clotest (+) chẩn đoán được nhiễm HP. Không cần xét nghiệm PCR.

Tỷ lệ kháng kháng sinh cao, đặc biệt là Clarythromyxine. Vì vậy khuyến cáo không nên dùng Clarythromycine trong điều trị diệt HP đơn độc.

Nên cấy mảnh sinh thiết xác định vi khuẩn gây bệnh và nhạy cảm thuốc kháng sinh của vi khuẩn.

Trong trường hợp không thể cấy được vi khuẩn nếu bắt buộc sử dụng kháng sinh nên sử dụng phác đồ 1 (A, F kết hợp với PPI).

Tài liệu tham khảo

- [1] Nguyen Van Bang, Nguyen Thi Viet Ha, Le Thi Lan Anh. *Helicobacter pylori* infection in Vietnamese children: Clinical epidemiological characteristics of diagnosis and treatment. The 22nd National Pediatric Conference, 2016: 77.(in Vietnamese)
- [2] Le Tho, Nguyen Gia Khanh. Study the effectiveness of regimen combined Omeprazole with Amoxicillin and Clarythromyxine in the treatment of *Helicobacter gastritis* in children. *Journal of Pediatrics* 2008; 2 (1): 47-52. (in Vietnamese)
- [3] Lopo I, Libânio D, Pita I, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Portugal: Systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2018 Aug;23(4):e12493
- [4] Nguyen Thi Viet Ha, Nguyen Gia Khanh. Study on antibiotic resistance in children with gastritis infected with *Helicobacter pylori* at National Hospital of Pediatrics. *Journal of Pediatrics* 2010; 3 (3 & 4): 211-217. (in Vietnamese)
- [5] Hua Thanh Vuong, Pham Hoang Hung. Study the effectiveness of 14-day omeperazol clarythromyxine amocixiline (OAC) regimen in pediatric patients with HP in the Department of Pediatrics, Hue Central Hospital. The 22nd National Pediatric Conference, 2016: 81. (in Vietnamese)
- [6] Nguyen Thi Ut. Clinical epidemiological characteristics and results of some regimens for the treatment of peptic ulcer caused by antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* in children at the National Children's Hospital. Doctoral thesis on medicine. National Institute of Hygiene and Epidemiology. 2016. (in Vietnamese)
- [7] Thi Viet Ha Nguyen, Carina Bengtsson, Gia Khanh Nguyen et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in children in Vietnam in relation to antibiotic resistance. ISSN 1523-5378. (in Vietnamese).
- [8] Mascellino MT, Porowska B, De Angelis M, et al. Antibiotic susceptibility, heteroresistance, and updated treatment strategies in *Helicobacter pylori* infection *Drug Des Devel Ther*. 2017 Jul 28;11:2209-2220.
- [9] KazakosEL. DorrellN, PolyzosSA, et al. Comment on “ effect of biofilm formation by clinical isolates of *Helicobacter pylori* on the efflux-mediated resistance to commonly used antibiotics. *World J Gastroenterol* 2017 sep 7;23(33):6194-6196.