

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 8-Colon-fact-sheet.pdf. <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/8-Colon-fact-sheet.pdf>>, accessed: 03/13/2021.
2. Rawla P., Sunkara T., and Barsouk A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*, **14**(2), 89–103.
3. Van Cutsem E., Köhne C.-H., Hitre E., et al. (2009). Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, **360**(14), 1408–1417.
4. Van Cutsem E., Köhne C.-H., Láng I., et al. (2011). Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*, **29**(15), 2011–2019.
5. De Roock W., Claes B., Bernasconi D., et al. (2010). Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*, **11**(8), 753–762.
6. Peeters M., Kafatos G., Taylor A., et al. (2015). Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*, **51**(13), 1704–1713.
7. Wang J., Li S., Liu Y., et al. (2019). Metastatic patterns and survival outcomes in patients with stage IV colon cancer: A population-based analysis. *Cancer Med*, **9**(1), 361–373.
8. Neugut A.I., Lin A., Raab G.T., et al. (2019). FOLFOX and FOLFIRI Use in Stage IV Colon Cancer: Analysis of SEER-Medicare Data. *Clin Colorectal Cancer*, **18**(2), 133–140.
9. Stintzing S., Modest D.P., Rossius L., et al. (2016). FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, **17**(10), 1426–1434.

HIỆU QUẢ DIỆT *HELICOBACTER PYLORI* CỦA PHÁC ĐỒ THEO KHÁNG SINH ĐỒ KẾT HỢP BISMUTH TRÊN BỆNH NHI LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

NGUYỄN THỊ ÚT, NGUYỄN HỒNG PHÚC
Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) là nguyên nhân chính gây loét dạ dày tá tràng ở trẻ em, hiệu quả điều trị của các phác đồ diệt *H. pylori* hiện nay đều thấp < 90%. Việc tìm ra một phác đồ có hiệu quả diệt vi khuẩn cao là cần thiết. Nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả phác đồ 4 thuốc dựa theo kháng sinh đồ (KSD) có bismuth trên trẻ em loét dạ dày tá tràng. Nghiên cứu can thiệp mở so sánh trước sau, được tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2017 đến tháng 6/2018, 112 bệnh nhi loét dạ dày tá tràng do *H. pylori* được điều trị bằng 2 kháng sinh

nhạy cảm theo KSD với bismuth vàesomeprazole. Đánh giá sạch vi khuẩn bằng test thở C^{13} sau 6 tuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy: 112 bệnh nhân đến đánh giá sau điều trị, hiệu quả diệt khuẩn của phác đồ 4 thuốc theo KSD kết hợp bismuth là 85,7%. Kết luận: với hiệu quả diệt vi khuẩn cao, phác đồ 4 thuốc theo KSD kết hợp bismuth cần được xem xét áp dụng điều trị đối với trẻ em loét dạ dày tá tràng do *H. pylori* trong bối cảnh tỉ lệ kháng thuốc tăng cao và hiệu quả điều trị thấp của tất cả các phác đồ hiện tại.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, điều trị, kháng sinh đồ, 4 thuốc bao gồm bismuth, trẻ em.

SUMMARY

EFFICACY OF QUADRUPLE THERAPY BASED ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY WITH BISMUTH FOR *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION AMONG CHILDREN WITH PEPTIC ULCER

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Út
Email: nguyenvuthuyduong2003@gmail.com
Ngày nhận: 12/7/2021
Ngày phản biện: 23/8/2021
Ngày duyệt bài: 15/9/2021

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is the major cause of peptic ulcer in children. Currently, the efficacy of most treatment regimens is below 90%. Hence, the identification of an effective regimen is essential. The present study aimed at evaluation of the effectiveness of a quadruple drug therapy based on antibiotic sensitivity containing bismuth among children with peptic ulcer. We conducted an open clinical trial with pre- and post-comparison of effectiveness of a quadruple drug therapy between January 2017 to June 2018 at National Children's Hospital. The study included 112 children with peptic ulcer due to *H. pylori* who were treated with 2 antibiotic susceptibility testing, *trypsin* and *esomeprazole*. Reassessment after 6 weeks by urease breath test C13. The results showed that the eradication rate in quadruple therapy was 85.7%. The bismuth-containing quadruple regimen achieved an acceptable and higher eradication rates. This regimen should be considered for treatment of peptic ulcers due to *H. pylori* in the context of high rates of antibiotic resistance and low efficacy of the existing regimens.

Keywords: *Helicobacter pylori*, treatment, children, quadruple therapy, susceptibility testing.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày tá tràng (LDDTT) không còn là bệnh hiếm gặp ở trẻ em, tỉ lệ loét dạ dày tá tràng chiếm 5,8 -12,6% trẻ có triệu chứng lâm sàng nghi bệnh lý dạ dày tá tràng được nội soi nhiễm *H. pylori* tại viện Nhi Trung ương^[1,2]. LDDTT được khuyến cáo phải điều trị diệt *H. pylori* tuy nhiên tỉ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn *H. pylori* ngày càng gia tăng đặc biệt những kháng sinh chính dùng điều trị trên trẻ em như clarithromycin kháng lên tới 73,13% năm 2015^[3,4]. Hiện tại, phác đồ điều trị diệt *H. pylori* chuẩn gồm 2 kháng sinh trong số amoxicillin, metronidazole, clarithromycin kết hợp PPI có hiệu quả điều trị ngày càng giảm, và không đạt hiệu quả tối ưu theo mong muốn ở phác đồ chuẩn điều trị lần đầu >90% (phác đồ 3 thuốc với clarithromycin đạt hiệu quả từ 49-51,4%, hiệu quả phác đồ tuần tiến 35- 56,8%), hiệu quả điều trị theo kháng sinh đồ nghiên cứu năm 2016 tỉ lệ sạch vi khuẩn thấp 53,1%^[5,6]. Phác đồ có thêm bismuth được khuyến cáo cho những vùng có tỉ lệ kháng đa kháng sinh cao^[7]. Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đề cập đến hiệu quả diệt *H. pylori* của phác đồ theo kháng sinh đồ kết hợp bismuth trên trẻ LDDTT. Vì thế, chúng tôi tiến hành đề tài “*Hiệu quả diệt Helicobacter pylori của phác đồ điều trị theo*

kháng sinh đồ kết hợp bismuth trên trẻ em loét dạ dày tá tràng”. Nhằm các mục tiêu: Đánh giá hiệu quả diệt *H. pylori* của phác đồ theo kháng sinh đồ kết hợp bismuth trên trẻ em loét dạ dày tá tràng do *H. pylo*

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhi được chọn lựa vào nghiên cứu khi đáp ứng các tiêu chuẩn sau:

- Tuổi từ 3 - 17 tuổi nội soi có loét dạ dày tá tràng, nuôi cấy vi khuẩn *H. pylori* mọc và làm được kháng sinh đồ.

- Có bố/mẹ được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân nghiên cứu:

- Bệnh nhân có các tiền sử bệnh ác tính, không tuân thủ điều trị và không đến khám theo đúng hẹn, dị ứng với các thuốc nghiên cứu.

2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại phòng khám Tiêu hóa, phòng Nội soi dạ dày, khoa Tiêu hóa, khoa Vi khuẩn Bệnh Viện Nhi Trung ương 01/2017 đến tháng 6/2018.

3. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp mở so sánh trước sau.

Cỡ mẫu: Nghiên cứu được lấy theo cỡ mẫu thuận tiện, tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được chọn vào nghiên cứu.

4. Tiến hành nghiên cứu

Nội soi dạ dày tá tràng: Được tiến hành tại Phòng nội soi Khoa Tiêu hóa. Chẩn đoán loét dạ dày tá tràng dựa vào nội soi: được phân chia thành 5 typ (phân loại Johnson cải tiến)^[8]. Typ I: Loét dọc thân dạ dày, thường là ở góc bờ cong nhỏ, thường là giảm tiết acid và có thể liên quan tới việc giảm số lượng các tế bào thành. Typ II: Loét thân vị dạ dày kèm theo loét hành tá tràng và có liên quan đến tăng tiết. Typ III: loét hang vị, cách môn vị khoảng 3 cm, cũng liên quan tới tăng tiết dịch vị. Typ IV: loét gần chỗ nối thực quản dạ dày và ngay tâm vị, thường bài tiết acid thấp. Typ V: Ổ loét có thể khắp dạ dày.

Sinh thiết dạ dày lấy 5 mảnh 2 ở thân vị, 3 ở hang vị trong đó 1 mảnh hang vị và 1 mảnh thân vị được làm urease test sau đó làm mô bệnh học, 3 mảnh còn lại được tiến hành nuôi cấy.

Thử nghiệm Urease test nhanh (RUT) đánh giá nhiễm H. pylori

Tiến hành làm test: Lấy mảnh sinh thiết ngâm vào dung dịch thuốc thử. Ghi lại tên và mã số của bệnh nhân. Quan sát sự đổi màu của dung dịch thuốc thử sau 1, 5 và 20 phút. Nếu dung dịch thuốc thử chuyển từ màu vàng sang màu đỏ cánh sen là test dương tính. Nếu không đổi

màu là test âm tính. Trong trường hợp nghi ngờ, sự chuyển màu không rõ rệt đọc kết quả sau 30 phút và 60 phút^[9].

Lấy mẫu bệnh phẩm

Bệnh nhi theo đúng tiêu chuẩn lựa chọn được tiến hành nội soi, lấy 3 mảnh sinh thiết ở vùng hang vị và thân vị dạ dày tại phòng nội soi. Các mảnh sinh thiết được vùi sâu vào môi trường vận chuyển Portagerm pylori (bioMérieux - Pháp), và được chuyển ngay đến khoa xét nghiệm Vi sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương càng nhanh càng tốt, không quá 2 giờ sau khi lấy bệnh phẩm.

Nuôi cấy

Mảnh sinh thiết được lấy ra khỏi môi trường vận chuyển cho vào tube chứa 200 µl canh thang Braint Heart Infusion (Oxoid – Anh) và được nghiền thành huyền dịch. Hút toàn bộ huyền dịch, ria đều trên 2 đĩa môi trường Pylori agar (bioMérieux - Pháp). Ủ đĩa nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C với GENbag microaer (bioMérieux – Pháp) là khí trường vi hiếu khí với thành phần 5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂ và theo dõi từ 3 – 7 ngày. *H. pylori* được xác định là trực khuẩn Gram âm hơi cong, đĩa hình thái, thử nghiệm oxidase (+), catalase (+), urease (+).

Kỹ thuật làm kháng sinh đồ

Huyền dịch của vi khuẩn *H. pylori* tương đương 2.0 McFarland được sử dụng để xác định mức độ nhạy cảm của *H. pylori* bằng kỹ thuật Etest (bioMérieux – Pháp) với kháng sinh amoxicillin 0.016-256 µg/ml, metronidazol 0.016-256µg/ml, tetracycline 0.016-256µg/ml, levofloxacin 0.002-32 µg/ml (bioMérieux – Pháp) trên môi trường thạch Muller Hinton và 5% máu cừu (bioMérieux – Pháp). Các đĩa thạch có thanh kháng sinh được ủ ở 37°C, trong điều kiện vi hiếu khí (5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂), theo dõi trong 3 ngày. Chủng *H. pylori* ATCC 43504 được sử dụng làm chủng kiểm tra chất lượng trong quá trình làm kháng sinh đồ. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ nhạy, trung gian hay kháng dựa tiêu chuẩn EUCAST Clinical Breakpoint 2016 như sau^[10]:

Bảng 1. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ nhạy hay kháng

Kháng sinh	MIC µg/ml	
	Ngưỡng nhạy cảm MIC ≤	Ngưỡng đề kháng MIC >
Amoxicillin	0,125	0,125
Clarithromycin	0,25	0,5
Metronidazol	8	8
Tetracycline	1	1
Levofloxacin	1	1

MIC: Minimal inhibitory concentration

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Thu thập số liệu:

Bệnh nhân được điều trị dựa theo kết quả kháng sinh đồ thu được gồm 2 kháng sinh nhạy cảm kết hợp với esomeprazole và trymo với liều như sau, những bệnh nhi dưới 8 tuổi khi kháng amoxicillin được lựa chọn dùng cefixim thay thế trong vòng 14 ngày

Amoxicillin 75 mg/kg/24h chia 2 lần,
metronidazol 30mg/kg/24h chia 2 lần
Clarithromycin 20mg/kg/24h chia 2 lần,
tetracyclin 50mg/ kg/24h chia 2 lần
Cefixim 15 mg/kg/24h chia 2 lần,
Esomeprazole 2mg/kg/24h.

Trymo 120mg/viên. Trẻ <12 tuổi 2 viên /ngày, >12 tuổi 4 viên /ngày, chia 2 lần

Bệnh nhân được kiểm tra vô thuốc sau điều trị, bệnh nhân uống ít nhất 95% đơn thuốc được chấp nhận. Gia đình liên hệ với bác sĩ điều trị nếu có xuất hiện bệnh lý khác kèm theo trong quá trình điều trị, ví dụ ho, sốt ...

- Đánh giá hiệu quả điều trị:

Kết quả được đánh giá bằng test thở C¹³ sau dùng kháng sinh 4 tuần tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Test thở được dùng trong nghiên cứu là Otsuka's UBT do hãng Otsuka Pharmaceuticals – Nhật Bản sản xuất với độ nhạy và độ đặc hiệu 98% theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Mỗi bệnh nhân uống 01 viên C¹³ chỉ chứa 100 mg Cacbon C¹³, và C¹³ không phải là đồng vị phóng xạ nên rất an toàn đối với bệnh nhân, cách lấy mẫu khí thở theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Phân tích kết quả test thở: Nồng độ C¹³ của hai mẫu khí thở sẽ được xác định và tính ra độ chênh lệch Δ13CO₂ [‰] giữa hai mẫu khí thở trước và sau khi uống dung dịch. Nếu Δ13CO₂ [‰] ≥ 2,5‰ thì test thở được coi là dương tính tức là bệnh nhân còn nhiễm *H. pylori* (chưa diệt trừ được *H. pylori*), nếu Δ13CO₂ [‰] < 2,5‰ thì test thở được coi là âm tính tức là đã diệt trừ được *H. pylori*. Độ nhạy của test thở UBT theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất là 98,2% [95%- CI: 94,8 đến 99,6%] và độ đặc hiệu là 97,9% [95%- CI: 88,9 đến 99,9%].

- Đánh giá tác dụng phụ của thuốc:

Các triệu chứng: nôn ỉa chảy đau đầu chóng mặt khô miệng, bỏng rát niêm mạc miệng, dị ứng, viêm miệng, ỉa chảy và các triệu chứng khác.

5. Xử lý số liệu

Các số liệu được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 18.0. Tính trung bình mẫu (X), độ lệch chuẩn (S), so sánh sự khác biệt giữa

các tỷ lệ test χ^2 và giá trị p, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, tỷ suất chênh (OR).

6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Y đức của Bệnh viện Nhi Trung ương (Số 952/BVNTW/VNCSKTE)

KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung

1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm chung n = 112	N	%	
Nhóm tuổi	< 8 < 8 tuổi	26	23,2
	≥ 8 tuổi	86	76,8
Tuổi trung bình	10,7 ± 2,5		
Giới tính	Nam	83	74,1
	Nữ	29	25,9
Địa dư	Tỉnh khác	55	49,1
	Hà nội	57	50,9
Tiền sử gia đình có nhiễm <i>H. pylori</i>	Không	25	22,3
	Có	87	77,7

Bảng 2 cho thấy nhóm ≥ 8 tuổi gặp chủ yếu chiếm 76,8%, nhóm < 8 tuổi chiếm tỷ lệ ít hơn, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 10,7 ± 2,5 tuổi. Bệnh nhân có yếu tố gia đình có người bị nhiễm *H. pylori* chiếm tỷ lệ cao 77,7%.

1.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng của 2 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng n = 112	N	%
Đau bụng	112	100
Ợ hơi, ợ chua	41	36,6
Biếng ăn	42	37,5
Chướng bụng	26	23,2
Nôn	37	33
Nôn máu	6	5,4
Phân đen	11	9,8

Bảng 3.2 cho thấy triệu chứng đau bụng gặp ở 100% trẻ, triệu chứng ợ hơi ợ chua, biếng ăn, chướng bụng, nôn ra máu, phân đen gặp lần lượt là 36,6%, 37,5%, 23,2%, 33%, 5,4% và 9,8%.

1.3. Đặc điểm tổn thương trên nội soi

Bảng 4. Đặc điểm nội soi của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm nội soi n = 112	N	%	
Vị trí ổ loét	< 8 Dạ dày	6	5,4
	Hành tá tràng	106	94,6
Kích thước ổ loét	< 1cm	88	78,6
	≥ 1cm	24	21,4
Số lượng ổ loét	1 ổ	42	37,5
	≥ 2 ổ	70	62,5

Bảng 4 cho thấy loét hành tá tràng gặp khá phổ biến chiếm 94,6% loét dạ dày gặp rất ít (5,4%), ổ loét < 1cm chiếm tỷ lệ cao 78,6% và 62,5% bệnh nhân có loét ≥ 2 ổ.

3.2. Hiệu quả diệt *H. pylori* của phác đồ theo KSD kết hợp bismuth.

112 bệnh nhân chúng tôi lấy vào nghiên cứu được đưa vào đánh giá tùy theo từng ks nhạy cảm.

3.2.1. Hiệu quả diệt *H. pylori* của phác đồ theo từng cặp KS nhạy cảm với bismuth và esomeprazole

Bảng 5. Hiệu quả diệt *H. pylori* theo từng cặp KS nhạy cảm với bismuth và esomeprazole

Phác đồ	Kết quả diệt <i>H. pylori</i>			
	Sạch vi khuẩn		Không sạch vi khuẩn	
	n	%	n	%
Clarithromycin + flagyl (n = 2)	2	100	0	0
Amoxicillin + flagyl (n = 19)	14	73,7	5	26,3
Cefixim + flagyl (n = 6)	5	83,3	1	16,7
Tetracycline + flagyl (n = 16)	15	93,8	1	6,2
Amoxicillin + tetracycline (n = 16)	14	87,5	2	12,5
Phác đồ kháng sinh đồ chung (n = 112)	96	85,7	16	14,3

Hiệu quả diệt *H. pylori* chung chiếm 85,7%, trong đó dựa theo cặp kháng sinh nhạy cảm của phác đồ klacid+ flagyl, tetracyclin + flagyl chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 100% và 93,8%. Phác đồ amoxicillin + tetracycline, cefixim + flagyl, amoxicillin + flagyl có tỷ lệ diệt khuẩn lần lượt là, 87,5%, 83,3% và 73,7%.

2.2. Mối liên quan hiệu quả điều trị của phác đồ theo KSD kết hợp bismuth với nhóm tuổi.

Bảng 6. Mối liên quan hiệu quả điều trị của phác đồ theo KSD kết hợp bismuth với nhóm tuổi.

Triệu chứng sau điều trị	Sạch vi khuẩn N = 96 n (%)	Không sạch vi khuẩn N = 16 n (%)	OR 95%CI	p
< 8 tuổi	19 (73,1)	7 (26,9)	0,32 (0,11-0,97)	0,043
≥ 8 tuổi	77 (89,5)	9 (10,5)		

Hiệu quả điều trị sạch vi khuẩn ở nhóm < 8 tuổi thấp hơn nhóm ≥ 8 tuổi 0,32 lần với (95%CI 0,11-0,97), $p = 0,043$.

2.3. Mối liên quan hiệu quả diệt sạch vi khuẩn với triệu chứng lâm sàng

Bảng 7. Mối liên quan hiệu quả diệt sạch vi khuẩn với triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng sau điều trị		Sạch vi khuẩn N = 96	Không sạch vi khuẩn N = 16	p
		n (%)	n (%)	
Đau bụng	Không	80 (83,3)	13 (81,2)	0,837
	Có	16 (16,7)	3 (18,8)	
Ợ hơi, ợ chua	Không	93 (96,9)	16 (100)	0,627*
	Có	3 (3,1)	0 (0)	
Biếng ăn	Không	94 (97,9)	14 (87,5)	0,097*
	Có	2 (2,1)	2 (12,5)	
Nôn	Không	93 (96,9)	16 (100)	0,627*
	Có	3 (3,1)	0 (0)	
Nôn máu	Không	96 (100)	16(100)	x
	Có	0 (0)	0 (0)	
Phân đen	Không	96 (100)	16(100)	x
	Có	0 (0)	0 (0)	

* Fisher's exact test

Bảng 7 cho thấy không tìm thấy mối liên quan hiệu quả sạch vi khuẩn và triệu chứng lâm sàng

2.4. Tác dụng phụ của thuốc điều trị

Bảng 8. Tác dụng phụ của thuốc điều trị

Tác dụng phụ n = 112	N	%
Đau bụng	9	8,0
Buồn nôn	3	2,6
Đau đầu chóng mặt	3	2,6
Khó ngủ	1	0,9
Ỉa lỏng	2	2,0
Đau khớp	1	0,9
Tổng	16	17,0

Tác dụng phụ hay gặp của phác đồ là đau bụng và buồn nôn, tuy nhiên tỉ lệ gặp thấp và không có bệnh nhân nào phải bỏ điều trị vì tác dụng phụ.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung

Trong 112 bệnh nhân nghiên cứu, tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 10,73 ± 2,6. LDDTT là tổn thương hay gặp khi nhiễm chủng *H. pylori* mãn tính kéo dài chính vì thế hay gặp ở nhóm lớn tuổi, tuổi nhỏ nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 5 tuổi, tuổi lớn nhất 17 tuổi, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Phúc Thịnh (2014) trên 53 trẻ LDDTT do *H. pylori* tại Bệnh viện Nhi đồng 1 có tuổi trung bình 11 ± 2,5^[11]. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ trẻ trai bị loét dạ dày tá tràng do *H. pylori* kháng kháng

sinh cao gấp 3,3 lần trẻ gái (77% và 23%). Cho đến nay, các nghiên cứu ở người lớn thì tỷ lệ loét dạ dày tá tràng ở nam giới cũng gấp 3 lần phụ nữ, hiện thời vẫn chưa có giải thích thỏa đáng. Tuy nhiên, theo một số tác giả nghiên cứu về loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* ở người lớn cho thấy tỷ lệ nhiễm *H. pylori* có CagA, VagA (+) ở nam cao hơn rõ rệt so với nữ giới. Điều này có thể giải thích tỷ lệ loét cao hơn ở nam so với nữ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Nguyễn Phúc Thịnh (2014) với tỷ lệ trẻ trai bị loét dạ dày tá tràng do *H. pylori* là 85% và trẻ gái là 15%^[11].

2. Triệu chứng lâm sàng

Đau bụng là triệu chứng hay gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ cao 100%. Nhiều nghiên cứu chỉ ra loét dạ dày tá tràng do *H. pylori* trên trẻ em không có triệu chứng đặc hiệu dễ lẫn với các triệu chứng của các bệnh lý khác. Tỷ lệ loét âm (không có triệu chứng lâm sàng trước đó) trong bệnh lý loét dạ dày tá tràng ở trẻ em cao hơn rõ rệt so với ở người lớn. Nhiều trường hợp trẻ loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H.pylori* vào viện trong tình trạng cấp cứu vì xuất huyết tiêu hóa cao, kèm thiếu máu nặng^[12]. Đau bụng là dấu hiệu khá phổ biến ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng, nhưng ở những trẻ nhỏ tuổi khó khai thác vị trí chính xác, đa số trẻ đau một cách mơ hồ, trẻ em ở tuổi học đường hay tuổi dậy thì có biểu hiện lâm sàng giống như người lớn. Những triệu chứng ban đầu gồm có đau vùng thượng vị, xuất huyết tiêu hóa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Võ Thị Thủy với tỷ lệ đau bụng chiếm 84,8% số trẻ loét dạ dày tá tràng^[13]. Triệu chứng chướng bụng, nôn ra máu, phân đen gặp lần lượt là 23,2%, 5,4% và 9,8%.

3. Hiệu quả diệt khuẩn của phác đồ theo kháng sinh đồ kết hợp bismuth

Theo khuyến cáo của Maastrich V^[14], phác đồ 4 thuốc có thể áp dụng điều trị lần đầu ở những nơi có tỉ lệ kháng clarithromycin cao. Hiệu quả sạch khuẩn của phác đồ 4 thuốc có bismuth trên trẻ em Iran, Hàn Quốc là 91,9% và 83,9%^[15,16]. Nghiên cứu năm 2014 tại Bệnh viện Nhi Trung ương hiệu quả diệt *H. pylori* của phác đồ 4 thuốc có bismuth trên những bệnh nhi kháng kháng sinh đạt 77,3% và hiệu quả trên bệnh nhân viêm dạ dày tá tràng do *H. pylori* chung đạt 79,8%^[17], theo khuyến cáo của hiệp hội nhi khoa châu Âu và Bắc Mỹ cũng là một lựa chọn để điều trị cho bệnh nhi viêm, loét dạ dày tá tràng do *H. pylori* khi tỉ lệ kháng KS tăng cao. Trong đồng thuận Maastricht V / Florence

khuyến cáo phác đồ 4 thuốc có bismuth nên được lựa chọn là phác đồ điều trị lần đầu và kéo dài 14 ngày ở những vùng có tỉ lệ kháng clarithromycin và metronidazole cao (mức độ khuyến cáo mạnh)^[14]. Tỉ lệ sạch *H. pylori* của phác đồ 3 thuốc theo KSD chung trong nghiên cứu năm 2013 đạt hiệu quả rất thấp so với khuyến cáo lựa chọn phác đồ của hiệp hội Tiêu hoá Gan Mật châu Âu và Bắc Mỹ, tỉ lệ sạch đạt > 95%^[7]. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn phác đồ theo kháng sinh đồ kết hợp với bismuth và PPI liều cao với mong muốn đạt hiệu quả tối đa cho những bệnh nhân loét dạ dày tá tràng do *H. pylori*. Hiệu quả sạch vi khuẩn của phác đồ chung theo KSD + bismuth đạt được 85,7%; có 6 trẻ < 8 tuổi kháng amoxicilline chúng tôi lựa chọn cefixime thay thế kết hợp với flagyl + trymo + PPI hiệu quả của phác đồ đạt được 83,3%. Có 2 bệnh nhân nhạy cảm với clarithromycin có hiệu quả diệt sạch vi khuẩn 100%, trên những trẻ lớn clarithromycin vẫn có hiệu quả hơn so với nhóm trẻ nhỏ khi nhạy cảm trên kháng sinh đồ. Phác đồ tetracycline + flagyl + trymo đạt hiệu quả cao 93,8%, tỉ lệ kháng tetracycline hầu như không sự gia tăng trên trẻ em, có lẽ do thuốc này ít được dùng cho lâm sàng điều trị các bệnh lý hô hấp, đó cũng là thuốc cứu vãn cho trẻ trên 8 tuổi hiện nay loét dạ dày tá tràng do *H. pylori*. Hiệu quả diệt *H. pylori* của phác đồ tetracycline + amoxicillin+ omeprazole trong nghiên cứu của chúng tôi năm 2013 đạt được là 55,6%, khi kết hợp với bismuth và PPI liều cao trong thử nghiệm lần này đã đạt được hiệu quả 87,5% tăng lên đáng kể^[17]. Với phác đồ Taylor theo khuyến cáo hiện nay do tình trạng kháng kháng sinh gia tăng, tùy thuộc vào mỗi bệnh nhân các bác sĩ lâm sàng có những lựa chọn để đạt hiệu quả tối ưu với ít tác dụng phụ và tỉ lệ sạch vi khuẩn cao^[14]. Khi phân tích mối liên quan với lứa tuổi và hiệu quả điều trị sạch vi khuẩn của phác đồ theo KSD có kết hợp bismuth cho thấy hiệu quả điều trị ở nhóm < 8 tuổi thấp hơn 0,32 lần so với nhóm 8 tuổi trở lên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,043$. Việc lựa chọn kháng sinh diệt *H. pylori* cho nhóm tuổi này khó khăn hơn do có ít kháng sinh được lựa chọn cũng giải thích cho tỉ lệ sạch khuẩn thấp hơn.

4. Tác dụng phụ

Tác dụng phụ của phác đồ nhẹ và không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị do tác dụng phụ của thuốc.

KẾT LUẬN

Hiệu quả diệt *H. pylori* của phác đồ theo kháng sinh đồ kết hợp với bismuth có tỉ lệ sạch vi khuẩn là 85,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Út, Trương Mai Hồng, Lê Thanh Hải, Hoàng Thị Thu Hà (2016), "Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng viêm, loét dạ dày- tá tràng do *Helicobacter pylori* kháng kháng sinh ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, tập 101, số 3, tr. 71-81.
2. Nguyễn Thị Việt Hà, Phan Thị Hiền, Trần Văn Quang và cộng sự (2010), "Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm, loét dạ dày tá tràng do *Helicobacter pylori* ở trẻ em", *Tạp chí Nhi khoa*. 3(3&4), tr. 204-210.
3. Lê Minh Hồng, Trần Thị Mộng Hiệp, Nguyễn Tuấn Khiêm và cộng sự.(2016), "Đề kháng kháng sinh nguyên phát ở trẻ em viêm loét dạ dày – tá tràng do *Helicobacter pylori*", *Tạp chí Nhi khoa*. 9(4), tr.79-84.
4. Nguyễn Thị Việt Hà, Nguyễn Gia Khánh. Nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh ở trẻ em bị viêm dạ dày tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* tại Bệnh viện Nhi Trung ương, *Tạp chí Nhi khoa*. 2010; 3(3&4): 211-217.
5. Lê Thanh Hải, Nguyễn Thị Út (2017), "Cập nhật phác đồ điều trị diệt *Helicobacter pylori* trong kỷ nguyên kháng kháng sinh trên trẻ em". *Tạp chí Y học Dự phòng*, 27 (3) tr. 9-16.
6. Nguyễn Thị Út, Lê Thanh Hải (2017), Hiệu quả của phác đồ theo kháng sinh đồ ở trẻ em nhiễm *Helicobacter pylori* kháng kháng sinh. *Tạp chí Y học thực hành*; tập 1037 (3) tr. 317-320.
7. Jones NL, Koletzko S, Goodman K.J. et al. (2017), "Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016)", *JPGN* 64 (6): 991-1003.
8. Laine L, Mc Quaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidenced-based approach based on meta- analyses of randomized control trials, *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(1): 33-47.
9. T-U Wheeldon, T.T.H Hoang, D.C. Phung, A.Bjorjman, M. Granstrom. *Helicobacter pylori* eradication and peptic ulcer healing: the impact of deleting the proton pump inhibitor and using a once-daily treatment/ *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18:93-100
10. Alarcon T, Urruzuno P, Martinez M. J, et al. Antimicrobial susceptibility of 6 antimicrobial agents in *Helicobacter pylori* clinical isolates by

using EUCAST breakpoints compared with previously used breakpoints. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2017;35 (5):278-282.

11. **Nguyễn Phúc Thịnh, Hoàng Lê Phúc, Nguyễn Việt Trường và CS** (2014), “Loét dạ dày tá tràng do *Helicobacter pylori* ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 thành phố Hồ Chí Minh” tạp chí Y học

12. **Nguyễn Văn Quang, Chu Văn Tường, Nguyễn Gia Khánh** (2012), “nhận xét tình hình loét dạ dày tá tràng ở trẻ em”, Hội nghị nhi khoa toàn quốc, NXB Y học; tr 269-277.

13. **Võ Thị Thu Thủy** (2009), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, biến chứng và tỉ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* của bệnh loét dạ dày ở trẻ em”, *Y học Việt Nam*, 4(2), tr. 598-604.

14. **Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A.** et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht V/ Florence Consensus Report, *Gut* 2017; 66: 6-30.

15. **Dehghani SM, Erjaee A, Imanieh MH** et al. Efficacy of the standard quadruple therapy versus triple therapies containing proton pump inhibitor plus amoxicillin and clarithromycin or amoxicillin-clavulanic acid and metronidazole for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Dig Dis Sci.* 2009; 54(8): 1720-1724.

16. **Hong J and Yang HR.** Efficacy of Proton Pump Inhibitor-based Triple Therapy and Bismuth-based Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in Korean Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2012; 15(4): 237-242.

17. **Nguyễn Thị Út, Lê Thanh Hải, Hoàng Thị Thu Hà.** Hiệu quả diệt *Helicobacter pylori* của phác đồ 3 thuốc theo kháng sinh đồ so với phác đồ điều trị 4 thuốc ở trẻ em. *Tạp chí Y học dự phòng* 2015; tập XXV: số 8 (186): 409-419.

MỘT SỐ KẾT QUẢ SỚM TẠO HÌNH KHUYẾT HỔNG XƯƠNG HÀM DƯỚI BẰNG NẸP CẤU TRÚC, VẬT LIỆU Y SINH PEEK (POLYETHER ETHER KETONE) TRONG PHẪU THUẬT U CÓ CẮT ĐOẠN XƯƠNG HÀM DƯỚI

TRỊNH HÙNG MẠNH, NGUYỄN TIẾN HÙNG,
HOÀNG VĂN NHẠ, NGUYỄN VIỆT CHIẾN và CS
Bệnh viện K

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đánh giá kết quả phẫu thuật sớm tạo hình khuyết hồng xương hàm dưới bằng nẹp cấu trúc, vật liệu y sinh PEEK (Polyether Ether Ketone) trong phẫu thuật u có cắt đoạn xương hàm dưới.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang. Thực hiện ở 39 bệnh nhân (BN) tại Khoa Ngoại Tai Mũi Họng Bệnh viện K, trong thời gian từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 11 năm 2021. Ghi nhận các thông tin về tuổi và giới của BN cùng những đặc điểm về khối u: vị trí, kích thước, giai đoạn lâm sàng,

cách thức phẫu thuật. Phân typ mô bệnh học (MBH), độ mô học, giai đoạn TNM theo Ủy ban liên hợp của Hoa Kỳ về ung thư, phiên bản thứ 9, năm 2021. Đánh giá tình trạng sống của vật sau phẫu thuật, tình trạng vết mổ và khớp cắn.

Kết quả và kết luận: Khuyết hồng cắt đoạn XHD hay gặp ở người tuổi trung bình: $56 \pm 0,13$ tuổi; Tỷ lệ Nam/Nữ = 3,9, gặp ở những người có thói quen uống rượu (74,4%), hút thuốc lá (69,2%). Vị trí của khuyết XHD hay gặp: vùng II (48,7%), khuyết 2 vị trí vùng II,III (23,1%), vị trí khuyết cả 3 vùng II,I,II (7,7%). Về mô bệnh học chủ yếu gặp SCC 87,2%. Phương pháp tạo hình chủ yếu là: Nẹp cấu trúc + vật trực mạch, vật tự do chiếm tỉ lệ cao nhất (71,8%); Nẹp cấu trúc + khâu phủ trực tiếp (15,4%); vật xương mác (7,6%) và PEEK+ vật (2,6%). Theo dõi kết quả sớm khi ra viện vật tạo hình vật sống hoàn toàn (87,4%), vật bị hoại tử < 1/3 (6,3%), vật hoại tử

Chịu trách nhiệm: *Trịnh Hùng Mạnh*
Email: *manhrhm@gmail.com*
Ngày nhận: 20/7/2021
Ngày phản biện: 16/8/2021
Ngày duyệt bài: 08/9/2021