

ĐẶC ĐIỂM GEN CYP2C19 TRÊN TRẺ EM CÓ CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ HELICOBACTER PYLORI TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

Phạm Thị Lệ Diễm¹, Hoàng Lê Phúc², Phạm Hùng Văn³, Nguyễn Anh Tuấn⁴

¹Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Nhi Đồng 1

³Công ty Nam Khoa Biotek

⁴Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tính đa hình của gen CYP2C19 có liên quan trực tiếp đến hiệu quả điều trị của thuốc ức chế bơm proton (PPI) trên các trường hợp nhiễm *H. pylori*.

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ tiết trừ thành công *H. pylori* và mối liên quan với kiểu gen, kiểu hình gen CYP2C19.

Phương pháp: nghiên cứu mô tả loạt ca trên 35 bệnh nhi từ 2 tháng đến dưới 16 tuổi có chỉ định điều trị tiết trừ *H. pylori*, sau ít nhất 4 tuần uống kháng sinh và 2 tuần uống PPI, kết quả tiết trừ được đánh giá bằng xét nghiệm test hơi thở 13C-UBT hoặc test kháng nguyên phân.

Kết quả: 91,4% bệnh nhi nam và 82,9% ở nhóm 10 -16 tuổi, 1/3 số trẻ có tiền căn gia đình mắc bệnh lý dạ dày - tá tràng. Hầu hết (93,4%) có triệu chứng đau bụng, 60% thiếu máu. Về sang thương đại thể, 100% có tổn thương ở hang vị, 94,3% viêm dạng nốt và 40% ghi nhận loét đa ổ. Tỉ lệ tiết trừ thành công chung là 62,9%. Tỷ lệ kiểu hình gen CYP2C19 của EM, IM và PM lần lượt là 40%; 54,3% và 5,7%. Có sự tương quan giữa tỉ lệ tiết trừ thành công và kiểu hình gen CYP2C19, trong đó kiểu hình EM (7/14 bệnh nhi) có tỷ lệ tiết trừ thành công thấp nhất.

Kết luận: Kiểu hình gen CYP2C19 có ảnh hưởng đến tỷ lệ tiết trừ *H. pylori*. Trong công tác điều trị cần quan tâm đến kiểu hình gen CYP2C19, nhất là trên các trường hợp thất bại trong điều trị tiết trừ.

Từ khóa: Gen CYP2C19, *Helicobacter pylori*, trẻ em.

CYP2C19 GENERAL CHARACTERISTICS IN CHILDREN WITH INDICATIONS FOR HELICOBACTER PYLORI EXTRACTION AT CHILDREN'S HOSPITAL 1

Phạm Thị Lệ Diễm¹, Hoàng Lê Phúc², Phạm Hùng Văn³, Nguyễn Anh Tuấn⁴

¹Department of Health of HCM City

²Children's Hospital 1

³Nam Khoa Biotek Co., Ltd

⁴University of Medicine and Pharmacy at HCM City

Background: The polymorphism of the CYP2C19 gene is directly related to the therapeutic effect of proton pump inhibitors (PPIs) on *H. pylori* infections.

Objectives: Determine the successful eradication rate of *H. pylori* and the relationship with genotype, phenotype of the CYP2C19 gene.

Nhận bài: 11-7-2024; Phản biện: 30-7-2024; Chấp nhận: 10-8-2024

Người chịu trách nhiệm: Nguyễn Anh Tuấn

Email: nguyenganhtuan@ump.edu.vn

Địa chỉ: Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh

Methods: a descriptive case series of 35 pediatric patients 2 months to less than 16 years of age with an indication for treatment of *H. pylori*. After at least 4 weeks of antibiotics and 2 weeks of PPIs, eradication was assessed by ¹³C-UBT breath test or fecal antigen test.

Results: 91.4% of the male patients and 82.9% of the 10-16 year olds, 1/3 of the children had a family history of gastroduodenal disease. Most (93.4%) had abdominal pain, 60% of anemia. 100% had lesions in the antrum, 94.3% had nodular inflammation and 40% had multifocal ulcers. The successful eradication rate was 62.9%. The successful eradication rate of the EM phenotype (7/14 pediatric patients) was lowest.

Conclusions: Screening for *H. pylori* should be done properly and should be paid more attention to avoid complications of the disease.

Keywords: CYP2C19 gene, *H. pylori*, Helicobacter pylori, children.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là một trong những vấn đề thời sự hiện nay. Ước tính có khoảng 50% dân số nhiễm *H. pylori*, và tỉ lệ này ở trẻ em là khoảng 30% [1]. Thuốc ức chế bơm proton (Proton Pump Inhibitor - PPI) được sử dụng nhiều hiện nay trong phác đồ diệt trừ *H. pylori*. Việc chuyển hoá PPI do hệ gen cytochrome P450, trong đó gen *CYP2C19* giữ vai trò chính [2]. Kiểu hình khác nhau của gen *CYP2C19* thể hiện khả năng chuyển hóa khác nhau của các thuốc PPI. Do đó, việc xác định các kiểu hình khác nhau của *CYP2C19* có liên quan đến tỉ lệ điều trị thành công *H. pylori*, điều này cũng đã được một số tác giả nghiên cứu. Theo Fujun Zhao và cộng sự, tỉ lệ điều trị thành công có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu hình chuyển hóa chậm (PM) và chuyển hóa nhanh đồng hợp tử (HetEM) với OR = 1,73; p = 0,002 [3]. Tại Việt Nam có rất ít nghiên cứu về tính đa hình gen *CYP2C19* được thực hiện trên trẻ em

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Một nghiên cứu tiến cứu mô tả loạt ca được tiến hành trên 35 trẻ em từ 2 tháng tuổi đến dưới 16 tuổi, có chỉ định điều trị diệt trừ *H. pylori* tại khoa Tiêu hóa, Bệnh viện Nhi đồng 1, Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 12/2021 đến tháng 7/2022, dưới sự đồng ý của người giám hộ. Nghiên cứu đã loại ra những trường hợp không tuân thủ thời gian điều trị, không đủ các xét nghiệm để chẩn đoán, có sử

dụng PPI trước 2 tuần hoặc sử dụng kháng sinh, bismuth trong 4 tuần trước khi nội soi.

Định nghĩa một số loại biến số

Kiểu gen *CYP2C19* gồm các giá trị *CYP2C19**1, *CYP2C19**2, *CYP2C19**3

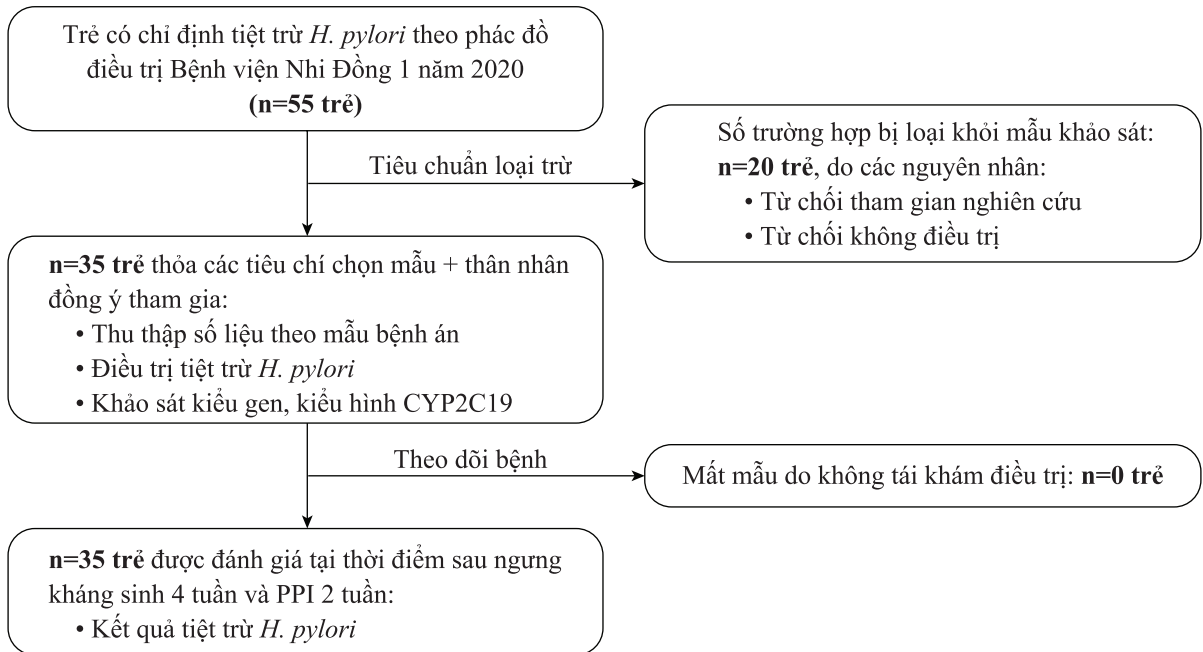
Kiểu hình *CYP2C19* gồm các giá trị: chuyển hóa bình thường (EM): *CYP2C19**1/*1, chuyển hóa kém (PM): *CYP2C19**2/*2, *CYP2C19**3/*3, *CYP2C19**2/*3, chuyển hóa trung gian (IM): *CYP2C19**1/*2, *CYP2C19**1/*3.

Tuân thủ điều trị: được xác định khi thời gian dùng kháng sinh là 14 ngày, người bệnh dùng thuốc đúng cách (PPI được dùng trước ăn ít nhất 30 phút, kháng sinh uống sau ăn, Bismuth uống sau ăn 01 giờ) và số liệu thuốc được sử dụng đạt ít nhất 80% trở lên.

Phác đồ điều trị: là biến số định danh, được quy định như sau: Phác đồ A: PPI - Amoxicillin - Clarithromycin, phác đồ B: PPI - Amoxicillin - Metronidazole, phác đồ C: PPI - Amoxicillin liều cao - Clarithromycin hoặc Metronidazole, phác đồ D: PPI - Amoxicillin - Bismuth - Clarithromycin hoặc Metronidazole

Điều trị thành công: Kết quả điều trị diệt trừ sẽ được thực hiện sau khi ngưng ít nhất 2 tuần PPI và ít nhất 4 tuần sau uống kháng sinh, được xác định bằng 1 trong 2 xét nghiệm cận lâm sàng (test hơi thở ¹³C-UBT hoặc test kháng nguyên phân)

Việc thu thập số liệu được tiến hành theo Sơ đồ 1.



Sơ đồ 1. Quy trình thu thập số liệu

Số liệu được quản lý bằng phần mềm Epidata và phân bằng Stata 20. Nội dung nghiên cứu được thông qua Hội đồng Khoa học và Y đức của trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Nhi đồng 1.

III. KẾT QUẢ

Đặc điểm dân số mẫu

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng của bệnh nhi có chỉ định điều trị tiệt trừ *H. pylori* tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, năm 2022 (n=35)

	Đặc điểm dịch tễ	Tần số (n=35)	Tỉ lệ (%)
Nhóm tuổi	5-10 tuổi	6	17,1
	≥ 10 tuổi	29	82,9
Giới tính	Nam	32	91,4
	Nữ	3	8,6
Tiền căn bệnh lý dạ dày tá tràng	Không ghi nhận	24	68,6
	Viêm dạ dày có <i>H. pylori</i> âm tính	1	2,9
	Viêm dạ dày có <i>H. pylori</i> dương tính	8	22,8
	Loét dạ dày - tá tràng	2	5,7
Đặc điểm lâm sàng	Đau bụng	33	93,4
	Tiêu phân đen	18	51,4
	Xanh xao	13	37,1
	Chóng mặt	12	34,3
	Nôn ói	12	34,3

Hầu hết bệnh nhân là nam giới (91,4%) và ở nhóm > 10 tuổi (82,9%). Trên 1/3 số trẻ có tiền căn gia đình mắc bệnh lý dạ dày - tá tràng. Có đến 93,4% bệnh nhi nhập viện với triệu chứng đau bụng.

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhi có chỉ định điều trị tiệt trừ *H. pylori* tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, năm 2022 (n=35)

	Đặc điểm cận lâm sàng	Tần số (n=35)	Tỉ lệ (%)
Tình trạng thiếu máu	Có	21	60,0
	Không	14	40,0
Dạng thiếu máu	Thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc	15	71,4
	Thiếu máu đẳng sắc đẳng bào	3	14,3
	Thiếu máu nhược sắc đẳng bào	3	14,3
Vị trí tổn thương	Hang vị	35	100,0
	Môn vị	5	14,3
	Thân vị	3	8,6
Dạng tổn thương hang vị	Viêm nốt hang vị	33	94,3
	Viêm sung huyết, xuất huyết	18	51,4
	Tổn thương dạng phù nề	6	17,1
Số ổ loét	1 ổ	21	60,0
	2-3 ổ	7	20,0
	Nhiều ổ	7	20,0
Kích thước ổ loét lớn nhất	< 3mm	10	28,6
	3 - 5 mm	9	25,7
	≥ 5mm	7	20,0
	Đa ổ loét, không ghi nhận kích thước	9	25,7

Thông qua các chỉ số xét nghiệm, đa số bệnh nhi (60%) ghi nhận tình trạng thiếu máu, trong đó, chủ yếu là thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc (71,4%). Về đặc điểm nội soi, tất cả 35 bệnh nhi đều có tổn thương hang vị và dạng tổn thương hầu hết là viêm nốt hang vị (94,3%), Bên cạnh đó, 40% bệnh nhi ghi nhận loét đa ổ (>1 ổ).

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỉ lệ đề kháng kháng sinh Clarithromycin là cao nhất với 85,7%, tỉ lệ ở nhóm Levofloxacin và Metronidazole là 71,4% và 14,3%. Chưa ghi nhận tình trạng kháng Amoxicillin và Tetracycline.

Đặc điểm genotype của vi khuẩn *H. pylori* trong mẫu khảo sát có tỉ lệ cao nhất là m1/wt, với 48,6%. Tỷ lệ haplotype EM, IM chiếm đa số, lần lượt là 40% và 54,3%.

Kết quả điều trị

Bảng 3. Mối liên quan giữa các kết quả điều trị với đặc điểm kiểu hình *CYP2C19* ở bệnh nhi có chỉ định điều trị tiệt trừ *H. pylori* tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, năm 2022 (n= 35)

Kết quả điều trị	Kiểu hình			Giá trị P (Fisher)
	EM (n = 14)	IM (n = 19)	PM (n = 2)	
Tiệt trừ thành công theo phác đồ A	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	0,288
Tiệt trừ thành công theo phác đồ B	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	
Tiệt trừ thành công theo phác đồ C	2(28,6)	4(57,1)	1(50,0)	
Tiệt trừ thành công theo phác đồ D	3(60,0)	3(75,0)	0(0,0)	
Tiệt trừ thành công theo phác đồ Esomeprazol + Metronidazol + Bismuth + Tetracycline	1(100,0)	5(100,0)	0(0,0)	
Tổng cộng	7 (50,0)	14 (73,7)	1 (50,0)	

Kiểu hình IM có tỉ lệ tiệt trừ thành công cao nhất (73,7%). Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa các kiểu hình và tỉ lệ tiệt trừ thành công theo từng bậc (p=0,288).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu cắt ngang trên 35 bệnh nhi là nam (91,4%) và nhóm tuổi từ 10-16 chiếm tỷ lệ nhiều nhất (82,9%), nhóm đối tượng này có độ tuổi cao hơn và tỉ lệ nam giới cao hơn kết quả của Tăng Lê Châu Ngọc [4]. Nhưng sự khác biệt trên có lẽ do sự giới hạn về cỡ mẫu khảo sát nghiên cứu. Kết quả ghi nhận có 31,4% trẻ có tiền căn gia đình mắc các bệnh lý dạ dày - tá tràng, thấp hơn một nửa kết quả của Lê Thị Hương (63,1%). Điều này là do tỉ lệ trẻ đến từ nông thôn của nghiên cứu này cao hơn, do đó mức độ quan tâm đến việc tầm soát bệnh lý có thể thấp hơn ở khu vực thành thị.

Về đặc điểm lâm sàng, hầu hết bệnh nhi đều có đau bụng (94,3%), tuy nhiên, theo Narsi (2022) tỉ lệ nhiễm *H. pylori* trên bệnh nhân đau bụng chỉ chiếm 10,7% [5]. Theo cơ chế bệnh học, khi biến chứng viêm loét dạ dày xảy ra thì những cơn đau vùng thượng vị sẽ bắt đầu xuất hiện và thường đi kèm với nhiều dấu hiệu cảnh báo khác như tiêu ra máu, nôn ói nhiều, thức giấc ban đêm vì đau bụng. Do vậy, việc tầm soát *H. pylori* không được khuyến cáo ở những trẻ chỉ có duy nhất tình trạng đau bụng mạn mà không có bất kì dấu hiệu cảnh báo nào.

Về đặc điểm nội soi, 100% tổn thương ở hang vị và 94,3% viêm dạng nốt, dạng tổn thương thường gặp ở trẻ em và biểu hiện không triệu chứng [6]. Tỉ lệ loét đa ổ chiếm 40% và các ổ loét đa dạng về mặt kích thước, cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Hidaka, khi chỉ có chưa tới 1/3 bệnh nhân có loét. Sự khác biệt trên có lẽ đến một phần từ chính sách và nguồn lực y tế của mỗi quốc gia. Việc chỉ định tầm soát *H. pylori* nên được thực hiện mạnh tay hơn nhằm tránh những biến chứng loét dạ dày loét tá tràng, tổn thương dạng teo co rút ở những trẻ bị nhiễm.

Về đề kháng kháng sinh, tỉ lệ lần lượt cao nhất ở nhóm Clarithromycin (85,7%) và Levofloxacin (71,4%), cao hơn nhiều và có sự khác nhau về loại kháng sinh so với những nghiên cứu khác trên thế giới, do phụ thuộc vào tình hình chỉ định và lạm dụng kháng sinh ở các nước [7]. So với các nghiên cứu trong nước, kết quả này phù hợp và là một hồi chuông cảnh báo về tình trạng đề

kháng clarithromycin nói riêng và kháng sinh điều trị *H. pylori* nói chung [8].

Về đặc điểm kiểu hình và kiểu gen, kết quả này dù không tương đồng với y văn trên thế giới nhưng tỉ lệ các kiểu hình của gen CYP2C19 lại tương tự với các báo cáo khác tại Việt Nam. Tỉ lệ kiểu hình EM và IM vẫn chiếm phần lớn với trên 90% trường hợp. Kiểu hình PM có tỉ lệ chỉ khoảng từ 5,7% - 7,8%, thấp hơn nhiều so với những báo cáo y văn trước đó về tỉ lệ kiểu hình PM của người châu Á [9]. Điều đó đặt ra giả thuyết rằng tỉ lệ kiểu hình gen *CYP2C19* của người Việt Nam nhiễm *H. pylori* có thể không tương đồng với các báo cáo về bệnh nhân châu Á, và việc áp dụng những dữ kiện nghiên cứu trên vào thực hành lâm sàng nên được đánh giá kĩ lưỡng và xem xét cẩn thận trước khi thực hiện.

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ tiết trừ thành công đã được so sánh theo cùng bậc phác đồ điều trị, kết quả cho thấy tỉ lệ tiết trừ thành công *H. pylori* ở nhóm chuyển hóa thuốc cao (EM) luôn thấp hơn so với nhóm đối chứng còn lại (IM và PM), bất kể có hay không có phối hợp Bismuth hay kháng sinh phối hợp. Cơ chế do hấp thụ và tiết trừ *H. pylori* của bismuth bị ảnh hưởng bởi độ pH của môi trường dạ dày giải thích cho việc vì sao với cùng một phác đồ điều trị có Bismuth, nhóm bệnh nhân có kiểu hình chuyển hóa PPI mạnh thường có tỉ lệ tiết trừ thấp hơn so với nhóm chuyển hóa thuốc trung bình thấp [10]. Kết quả này đã cho thấy tiềm năng của việc ứng dụng xét nghiệm kiểu hình gen *CYP2C19* trong việc điều trị tiết trừ khuẩn *H. pylori* thông qua bậc điều trị cũng như cân chỉnh liều PPI phù hợp, đặc biệt là ở những bệnh nhân kháng trị trước đó. Những nghiên cứu khảo sát tiếp theo cần có cỡ mẫu lớn hơn để có thể so sánh chính xác tác động của kiểu hình *CYP2C19* trên thực hành lâm sàng điều trị.

V. KẾT LUẬN

Việc điều trị tiết trừ *H. pylori* ở luôn là một thách thức. Tỷ lệ tiết trừ thành công phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó gần đây nổi lên là kiểu hình gen *CYP2C19* được nhắc đến và nghiên cứu nhiều. Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy những trường hợp có kiểu hình chuyển hoá nhanh (EM) có tỷ lệ tiết trừ thành công thấp nhất.

Đây là vấn đề cần được quan tâm nhiều hơn, nhất là ở các trường hợp thất bại trong điều trị tiệt trừ *H. pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V et al.** Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(7):868-876. <https://doi.org/10.1111/apt.14561>
2. **Furuta T, Shirai N, Sugimoto M et al.** Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 2004;5(2):181-202. <https://doi.org/10.1517/phgs.5.2.181.27483>
3. **Zhao F, Wang J, Yang Y et al.** Effect of CYP2C19 Genetic Polymorphisms on the Efficacy of Proton Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis. *Helicobacter* 2008;13(6):532-541. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00643.x>
4. **Tăng Lê Châu Ngọc.** Đặc điểm đề kháng kháng sinh và đáp ứng điều trị trên trẻ viêm dạ dày do Helicobacter pylori Luận văn chuyên khoa cấp II. Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh 2018.
5. **Nasri P, Saneian H, Famouri F et al.** Helicobacter pylori infection in pediatrics with gastrointestinal complaints. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology* 2022;14(2):118-123
6. **Hassall E, Dimmick JE.** Unique features of Helicobacter pylori disease in children. *Digestive diseases and sciences* 1991;36(4):417-423. <https://doi.org/10.1007/bf01298868>
7. **Shu X, Ye D, Hu C et al.** Alarming antibiotics resistance of Helicobacter pylori from children in Southeast China over 6 years. *Scientific Reports* 2022;12(1):17754. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21661-y>
8. **Khien VV, Thang DM, Hai TM et al.** Management of Antibiotic-Resistant Helicobacter pylori Infection: Perspectives from Vietnam. *Gut Liver* 2019;13(5):483-497. <https://doi.org/10.5009/gnl18137>
9. **Kuo CH, Lu CY, Shih HY et al.** CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. *World journal of gastroenterology* 2014;20(43):16029-16036. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16029>
10. **Phillips RH, Whitehead MW, Lacey S et al.** Solubility, absorption, and anti-Helicobacter pylori activity of bismuth subnitrate and colloidal bismuth subcitrate: In vitro data Do not predict In vivo efficacy. *Helicobacter* 2000;5(3):176-182. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2000.00028.x>