

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

THÁI THỊ HỒNG NHUNG

**NGHIÊN CỨU CÁC GENE *oipA*, *babA2*,
cagE VÀ *cagA* CỦA VI KHUẨN *HELICOBACTER
PYLORI* Ở CÁC BỆNH NHÂN VIÊM, LOÉT
DẠ DÀY TÁ TRÀNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ – 2024

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

THÁI THỊ HỒNG NHUNG

**NGHIÊN CỨU CÁC GENE *oipA*, *babA2*,
cagE VÀ *cagA* CỦA VI KHUẨN *HELICOBACTER
PYLORI* Ở CÁC BỆNH NHÂN VIÊM, LOÉT
DẠ DÀY TÁ TRÀNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ngành: NỘI KHOA

Mã số: 9720107

**Người hướng dẫn khoa học:
PGS. TS. HÀ THỊ MINH THI**

HUẾ –2024

Lời Cảm Ơn

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này:

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến Ban Giám Hiệu, Khoa Y, Bộ Môn Nội, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ đã tạo điều kiện cho tôi được đi học Nghiên cứu sinh tại Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.

Tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn đến Ban Giám đốc Đại Học Huế; Ban Đào tạo và Công tác sinh viên Đại Học Huế; Ban Giám Hiệu Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế; Phòng Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế; Ban chủ nhiệm và Quý Thầy Cô Bộ Môn Nội thuộc Trường Đại học Y - Dược Huế đã nhiệt tình truyền đạt, cung cấp những kiến thức quý báu và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi học tập, nghiên cứu.

Tôi chân thành cảm ơn quý lãnh đạo và cán bộ, nhân viên của Trung Tâm Nội Soi, Nội Soi Can Thiệp - Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ, Bộ Môn Vi Sinh và Bộ Môn Giải Phẫu Bệnh - Pháp Y thuộc Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ, Bộ Môn Di Truyền Y Học - Trường Đại Học Y - Dược, Đại Học Huế đã hỗ trợ tôi trong quá trình thu thập số liệu và thực hiện mẫu xét nghiệm. Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến quý bệnh nhân đã đồng ý tham gia nghiên cứu và cung cấp những thông tin trung thực, chính xác về bệnh lý của mình, giúp tôi thu thập đầy đủ các số liệu nghiên cứu.

Tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn và tri ân sâu sắc đến Cô PGS.TS Hà Thị Minh Thi đã dành nhiều thời gian, công sức và đã nhiệt tình trực tiếp hướng dẫn cũng như động viên, tạo điều kiện hỗ trợ, giúp đỡ mọi mặt cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi luôn trân trọng biết ơn, cảm ơn gia đình, bạn bè và đồng nghiệp trong suốt thời gian qua đã luôn chia sẻ, hỗ trợ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi để tôi học tập và nghiên cứu.

Với tất cả tấm lòng tôi xin chân thành cảm ơn.

Huế, tháng 6/2024

NCS. Thái Thị Hồng Nhung

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Nghiên cứu sinh



Thái Thị Hồng Nhung

MỤC LỤC

Trang phụ bìa	
Lời cảm ơn	
Lời cam đoan	
Mục lục	
Danh mục các chữ viết tắt	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu đồ	
Danh mục hình	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1 Đại cương về vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i>	4
1.2. Các gene <i>oipA</i> , <i>babA2</i> , <i>cagE</i> và <i>cagA</i> của <i>Helicobacter pylori</i>	18
1.3. Các nghiên cứu về các gene <i>oipA</i> , <i>babA2</i> , <i>cagE</i> và <i>cagA</i> của <i>Helicobacter pylori</i> trong và ngoài nước	28
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	33
2.1. Đối tượng nghiên cứu	33
2.2. Phương pháp nghiên cứu	34
2.3. Đạo đức nghiên cứu.....	55
Chương 3: KẾT QUẢ	57
3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm <i>H. pylori</i> trong nghiên cứu	57
3.2. Các gene và tổ hợp gene <i>oipA</i> “bật/tắt”, <i>babA2</i> , <i>cagE</i> và <i>cagA</i> của vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i> ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng.....	62
3.3. Mối liên quan giữa các gene và tổ hợp gene <i>oipA</i> “bật/tắt”, <i>babA2</i> , <i>cagE</i> và <i>cagA</i> của vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i> với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.....	73

Chương 4: BÀN LUẬN	84
4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm <i>H. pylori</i> trong nghiên cứu	84
4.2. Các gene và tổ hợp gene <i>oipA</i> “bật/ tắt”, <i>babA2</i> , <i>cagE</i> và <i>cagA</i> của vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i> ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng	88
4.3. Mối liên quan giữa các gene và tổ hợp gene <i>oipA</i> “bật/ tắt”, <i>babA2</i> , <i>cagE</i> và <i>cagA</i> của vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i> với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.....	99
KẾT LUẬN	115
KIẾN NGHỊ	117
CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt/ ký hiệu	Tiếng Anh	Tiếng Việt
bp	base pair	Cặp ba-zơ
<i>babA2</i>	blood-group-antigen-binding adhesin	Gene mã hóa yếu tố kết dính gắn kháng nguyên nhóm máu
<i>cagPAI</i>	cytotoxin-associated gene pathogenicity island	Đảo sinh bệnh <i>cag</i>
<i>cagA</i>	cytotoxin-associated gene A	Gene liên quan độc tố tế bào A
<i>cagE</i>	cytotoxin-associated gene E	Gene liên quan độc tố tế bào E
CT	C (cytosine), T (thymine)	
DSR		Dị sản ruột
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IARC	International Agency for Research on Cancer	Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế
IL	Interleukin	
kDa	Kilo Dalton	
LDDTT		Loét dạ dày tá tràng
LS		Loạn sản
OMPs	Outer membrane proteins	Các protein màng ngoài
<i>oipA</i>	outer inflammatory protein A	Gene mã hóa protein viêm màng ngoài A
OR	Odds Ratio	Tỷ suất chênh
aOR	adjusted Odds Ratio	Tỷ suất chênh hiệu chỉnh
PCR	Polymerase chain reaction	Phản ứng khuếch đại chuỗi DNA
RUT	Rapid Urease Test	Xét nghiệm urease nhanh
SAT	Stool Antigen Test	Xét nghiệm kháng nguyên trong phân
SHP-2	SRC homology 2 domain-containing tyrosine	Vùng SRC tương đồng 2 chứa tyrosine phosphate

	phosphate	
SSM	slipped strand mispairing	Cơ chế bắt cặp sai do hiện tượng trượt của mạch
T4SS	Type IV secretion system	Hệ thống tiết loại IV
UBT	Urea Breath Test	Xét nghiệm ure hơi thở
UTDD		Ung thư dạ dày
VacA	Vacuolating cytotoxin A	Độc tố tạo không bào
VTDD		Viêm teo niêm mạc dạ dày
VDDM		Viêm dạ dày mạn
VDDMKTUT		Viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư
VDDMCTUT		Viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư
95% CI	95% confidence interval	Khoảng tin cậy 95%
(+)		Dương tính
(-)		Âm tính

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 2.1. Trình tự mỗi đặc hiệu các gene nghiên cứu	51
Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới, hút thuốc lá của nhóm nghiên cứu	57
Bảng 3.2. Đặc điểm nội soi và mô bệnh học ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm <i>H. pylori</i>	58
Bảng 3.3. Phân bố nhóm tuổi và giới theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng	59
Bảng 3.4. Phân bố triệu chứng lâm sàng theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng	61
Bảng 3.5. Phân bố nhóm tuổi và giới tính theo gene <i>oipA</i> “bật/ tắt”	62
Bảng 3.6. Tỷ lệ các mô hình CT lặp lại ở đầu 5’ của gene <i>oipA</i>	63
Bảng 3.7. Phân bố tính liên tục của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5’ theo trạng thái chức năng gene <i>oipA</i>	65
Bảng 3.8. Phân bố vị trí bắt đầu của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5’ theo trạng thái chức năng gene <i>oipA</i>	66
Bảng 3.9. Phân bố nhóm tuổi và giới tính theo gene <i>babA2</i> của <i>H. pylori</i>	67
Bảng 3.10. Phân bố nhóm tuổi và giới tính theo tổ hợp <i>cagA/ cagE</i>	69
Bảng 3.11. Phân bố các gene <i>cagE</i> , <i>babA2</i> , <i>oipA</i> “bật/tắt” theo gene <i>cagA</i> . 70	70
Bảng 3.12. Phân bố gene <i>babA2</i> , tổ hợp gene <i>cagA/cagE</i> theo gene <i>oipA</i> “bật/tắt” của <i>H. pylori</i>	71
Bảng 3.13. Tổ hợp <i>cagA/ cagE/ oipA / babA2</i> của <i>H. pylori</i>	72
Bảng 3.14. Phân bố gene <i>oipA</i> “bật/ tắt” theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng	73
Bảng 3.15. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa gene <i>oipA</i> “bật/tắt” với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng	73
Bảng 3.16. Phân bố gene <i>babA2</i> theo các thể bệnh viêm loét dạ dày tá tràng	74

Bảng 3.17. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa gene <i>babA2</i> với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.....	74
Bảng 3.18. Phân bố gene <i>cagA</i> , gene <i>cagE</i> , tổ hợp gene <i>cagA/ cagE</i> của <i>H. pylori</i> theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng	75
Bảng 3.19. Phân tích hồi quy logistic đơn biến về mối liên quan giữa gene <i>cagA</i> , gene <i>cagE</i> , tổ hợp gene <i>cagA/ cagE</i> với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.....	76
Bảng 3.20. Phân tích hồi quy logistic đa biến về mối liên quan giữa tổ hợp <i>cagA/ cagE</i> , gene <i>oipA</i> , gene <i>babA2</i> của <i>H. pylori</i> , nhóm tuổi, giới với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng	77
Bảng 3.21. Phân bố tổ hợp <i>cagA/ oipA</i> theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.....	78
Bảng 3.22. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa tổ hợp <i>cagA/ oipA</i> với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng	79
Bảng 3.23. Phân bố tổ hợp <i>cagA/ babA2</i> theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.....	79
Bảng 3.24. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa <i>cagA/ babA2</i> với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng	80
Bảng 3.25. Phân bố tổ hợp <i>oipA/ babA2</i> theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.....	80
Bảng 3.26. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa tổ hợp gene <i>oipA / babA2</i> với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng	81
Bảng 3.27. Phân bố tổ hợp <i>cagA/ cagE/ oipA</i> theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng	81
Bảng 3.28. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa tổ hợp gene <i>cagA/ cagE/ oipA</i> với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.....	82
Bảng 3.29. Phân bố tổ hợp <i>cagA/ cagE/ babA2</i> theo các thể bệnh viêm, loét	

dạ dày tá tràng	82
Bảng 3.30. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa tổ hợp gene <i>cagA</i> / <i>cagE</i> / <i>babA2</i> với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.....	83

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

	Trang
Biểu đồ 3.1. Phân bố các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng trong nghiên cứu...	59
Biểu đồ 3.2. Các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng do <i>H. pylori</i>	60
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ trạng thái chức năng “bật/tắt” của gene <i>oipA</i>	62
Biểu đồ 3.4. Tính liên tục của mô hình CT lặp lại theo trạng thái “bật/ tắt” của gene <i>oipA</i>	66
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ mang gene <i>babA2</i> của <i>H. pylori</i>	67
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ mang gene <i>cagA</i> , <i>cagE</i> của <i>H. pylori</i>	68
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ tổ hợp <i>cagA/ cagE</i> của <i>H. pylori</i>	68

DANH MỤC CÁC HÌNH

	Trang
Hình 1.1. Tần suất nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> trên toàn cầu	5
Hình 1.2. Quá trình nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> và cơ chế bệnh sinh	11
Hình 1.3. Một số protein màng ngoài của <i>H. pylori</i>	12
Hình 1.4. Minh họa cấu trúc T4SS của <i>H. pylori</i>	14
Hình 1.5. Giả thuyết của Correa về các thay đổi mô bệnh học niêm mạc dạ dày trong tiến trình sinh ung thư dạ dày do nhiễm <i>H.pylori</i>	15
Hình 1.6. Minh họa vị trí gene <i>cagA</i> và gene <i>cagE</i> (<i>virB4</i> hoặc <i>hp0544</i>) trong đảo sinh bệnh <i>cagPAI</i> của chủng <i>H. pylori</i> 26695.....	24
Hình 1.7. Minh họa nguyên lý của phương pháp PCR	26
Hình 2.1. Viêm dạ dày qua nội soi	44
Hình 2.2. Loét dạ dày tá tràng qua nội soi	44
Hình 2.3. Hình thái khuẩn lạc <i>H. pylori</i>	47
Hình 2.4. Thang mô hình trực quan các thông số đánh giá viêm dạ dày theo hệ thống Sydney cập nhật	50
Hình 3.1. Trình tự các mô hình CT lặp lại mới ở gene <i>oipA</i> “bật”	65

DANH MỤC SƠ ĐỒ

	Trang
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	56

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Vi khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) được phát hiện bởi Marshall năm 1983, là tác nhân chính gây viêm dạ dày mạn, loét dạ dày tá tràng, ung thư dạ dày [23], [81]. Cơ chế bệnh sinh bệnh dạ dày tá tràng do nhiễm *H. pylori* được xem là có sự tác động phối hợp của yếu tố vi khuẩn, yếu tố vật chủ và các yếu tố môi trường [68]. Mặc dù tỷ lệ nhiễm *H. pylori* khá cao (48,5%) [62], trên thực tế, chỉ 10-20% bệnh nhân nhiễm *H. pylori* tiến triển loét dạ dày tá tràng và 1-2% tiến triển ung thư dạ dày [76]. Điều này có thể được lý giải là do sự khác biệt về đặc điểm độc lực của các chủng *H. pylori*. Độc lực của các chủng *H. pylori* thường được xác định thông qua sự hiện diện yếu tố độc lực kinh điển của *H. pylori* là protein CagA, được mã hóa bởi gene *cagA*. Tuy nhiên, vì tỷ lệ các chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) được ghi nhận rất cao ở vùng Đông Á (>90%) [115], tại Việt Nam ($\geq 80\%$) [14], [96], nên khó xác định vai trò của gene *cagA* trong sự phát triển bệnh lý dạ dày tá tràng ở các quốc gia này. Bên cạnh đó, để có thể gây tổn thương tế bào, CagA cần được chuyển vị vào tế bào biểu mô dạ dày thông qua hệ thống tiết loại IV (T4SS) (T4SS: Type IV secretion system), với sự thúc đẩy bởi các protein màng ngoài [82], [92]. Thế nên, bên cạnh việc xác định gene *cagA*, gần đây, một số nghiên cứu đề cập đến vai trò của các gene *cag* mã hóa protein thuộc T4SS và các gene mã hóa các protein màng ngoài liên quan tính kết dính của *H. pylori* [46], [53], [69], [72].

Đảo sinh bệnh *cagPAI* là cụm gene có kích thước 40 kb chứa 32 gene bao gồm gene *cagA* và các gene *cag* mã hóa hệ thống tiết loại IV [92]. Gene *cagA* nằm ở đoạn cuối đầu 3' của *cagPAI* mã hóa protein CagA [67]. Gene *cagE* mã hóa protein CagE thuộc hệ thống tiết loại IV, giúp chuyển vị CagA

vào tế bào biểu mô dạ dày vật chủ [110].

Gene *babA2* mã hóa protein BabA, là protein màng ngoài đóng vai trò là chất kết dính được phát hiện đầu tiên của *H. pylori* [131]. Gene *oipA* mã hóa protein OipA, là protein màng ngoài liên quan tính kết dính của *H. pylori* [136]. Trạng thái "bật/tắt" của gene *oipA* tùy thuộc vào số lần lặp lại của các dinucleotide CT ở vùng 5' của gene, được điều chỉnh bởi cơ chế bắt cặp sai do hiện tượng trượt của mạch (SSM: slipped strand mispairing) [136].

Yếu tố độc lực của *H. pylori* đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh bệnh dạ dày tá tràng [68]. Tuy nhiên, mối liên quan giữa các gene độc lực của *H. pylori* và bệnh dạ dày tá tràng vẫn còn chưa thống nhất [115]. Gene *cagA* mã hóa độc tố kinh điển CagA của vi khuẩn *H. pylori*, đã được nhiều nghiên cứu chứng minh có liên quan với tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày [67], [124]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu tại các quốc gia châu Á không ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagA* và bệnh lý dạ dày tá tràng [15], [42]. Gene *babA2* và gene *oipA* "bật" được một số nghiên cứu chứng minh có liên quan với tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày [27], [74], [79], tuy nhiên một số nghiên cứu khác lại không ghi nhận mối liên quan này [42], [141]. Vi khuẩn *H. pylori* là loại vi khuẩn có tính đa dạng di truyền cao; và nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tác dụng hiệp đồng giữa các gene độc lực của *H. pylori*, bao gồm các gene mã hóa các protein màng ngoài như *babA2* và *oipA* và gene *cagA* [46], [50], [82]. Thế nên, việc nghiên cứu đồng thời nhiều gene mã hóa các yếu tố độc lực của *H. pylori* rất cần thiết trong việc hiểu rõ tần suất cũng như mối liên quan của chúng với bệnh lý dạ dày tá tràng.

Tại Việt Nam, cho đến nay các nghiên cứu về gene độc lực của *H. pylori* chỉ tập trung vào gene *cagA*, chưa có nhiều nghiên cứu về các gene khác của *cagPAI* và các gene mã hóa các protein màng ngoài của *H. pylori*. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu "**Nghiên cứu các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và**

***cagA* của vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở các bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng**” với hai mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ mang các gene và tổ hợp gene *oipA* “bật/ tắt”, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng.
2. Khảo sát mối liên quan giữa các gene và tổ hợp gene *oipA* “bật/ tắt”, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *Helicobacter pylori* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.

2. Ý NGHĨA KHOA HỌC

Nghiên cứu cung cấp tỷ lệ mang các gene *oipA* “bật/ tắt”, *babA2*, *cagE* và *cagA* của các chủng *H. pylori*, góp phần làm rõ đặc điểm phân tử của vi khuẩn này tại Việt Nam.

Nghiên cứu ghi nhận mối liên quan giữa các gene mã hóa protein màng ngoài và nhóm gene mã hóa độc tố của *H. pylori* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng, góp phần làm sáng tỏ vai trò của các gene này trong sự phát triển bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng do nhiễm *H. pylori*.

3. Ý NGHĨA THỰC TIỄN

Kết quả nghiên cứu góp phần cung cấp thông tin về các chủng *H. pylori* mang các gene độc lực cao, có liên quan với tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng và viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư. Đây là một trong những cơ sở để quyết định diệt trừ *H. pylori* có chọn lọc, nhằm dự phòng tiến triển tổn thương dạ dày tá tràng nặng do nhiễm các chủng *H. pylori* độc lực cao, cũng như hạn chế tình trạng đề kháng kháng sinh của *H. pylori*.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI*

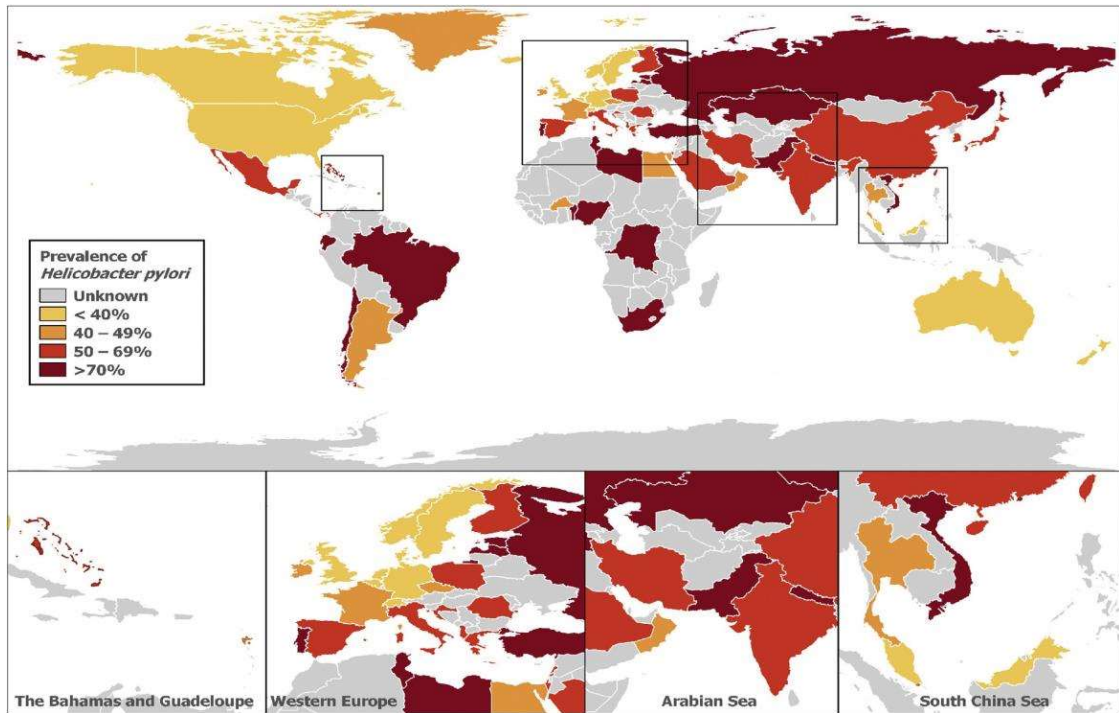
1.1.1. Dịch tễ học

1.1.1.1. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori*

Một nghiên cứu phân tích gộp các nghiên cứu thực hiện ở 62 quốc gia với 531.880 người tham gia năm 2017 ghi nhận tỷ lệ nhiễm *H. pylori* chung là 48,5% [62]. Các khu vực có tỷ lệ nhiễm *H. pylori* được báo cáo cao nhất là Châu Phi (70,1%), Nam Mỹ (69,4%), và Châu Á (54,7%) [62].

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng có sự khác biệt lớn về tỷ lệ nhiễm *H. pylori* giữa các khu vực, quốc gia và thậm chí giữa các vùng trong một quốc gia. Nhìn chung, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở các nước đang phát triển cao hơn các nước phát triển [62]. Ngoài ra, các báo cáo cũng cho thấy có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ngay cả trong cùng một quốc gia. Các nhóm chủng tộc khác nhau ở Hoa Kỳ có tỷ lệ nhiễm *H. pylori* khác nhau. Theo báo cáo, tỷ lệ hiện mắc ở người da trắng không phải gốc Tây Ban Nha dao động từ 18,4% đến 26,2% và ở người không da trắng là từ 34,5% đến 61,6% [62].

Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Phạm Hồng Khánh tại miền Bắc cho thấy tỷ lệ nhiễm *H. pylori* là 63,7% [11]. Nghiên cứu của tác giả Hà Thị Minh Thi tại miền Trung báo cáo tỷ lệ nhiễm *H. pylori* là 55,4% [60]. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* cũng có sự khác biệt giữa khu vực thành thị (Hà Nội: 78,8%) và khu vực nông thôn (Hà Tây: 69,2%) [61].



Hình 1.1. Tàn suất nhiễm *Helicobacter pylori* trên toàn cầu [62]

1.1.1.2. Yếu tố nguy cơ nhiễm *H. pylori* và đường lây truyền

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy khác biệt về mức độ đô thị hóa, vệ sinh môi trường, khả năng tiếp cận nước sạch, và tình trạng kinh tế xã hội dẫn đến sự khác nhau về tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở các khu vực và quốc gia [23], [62]. Điều kiện kinh tế xã hội thấp cũng là các yếu tố nguy cơ nhiễm *H. pylori*, đặc biệt là liên quan đến điều kiện sống trong thời thơ ấu bởi vì đó là khoảng thời gian nguy cơ chính đối với nhiễm *H. pylori* [62].

Mặc dù đường lây truyền chính xác của *H. pylori* vẫn chưa rõ ràng, nhưng các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy *H. pylori* có thể lây truyền từ người sang người qua đường miệng-miệng hoặc phân-miệng, đặc biệt là giữa các thành viên trong gia đình, chẳng hạn như từ mẹ sang con [23].

1.1.2. Đặc điểm vi sinh của *H. pylori* và các phương pháp chẩn đoán nhiễm *Helicobacter pylori*

1.1.2.1. Đặc điểm vi sinh của *H. pylori*

H. pylori là một vi khuẩn Gram âm có khả năng khu trú và tồn tại trong

lớp chất nhầy của dạ dày người [23]. Vi khuẩn dài từ 2-4 μm , hình dạng cong hoặc hình xoắn ốc, với 2 - 6 lông roi ở một đầu với chiều dài khoảng 3 μm . Vi khuẩn có thể thay đổi hình thái sang dạng hình cầu sau khi nuôi cấy kéo dài hoặc điều trị kháng sinh [76].

H. pylori là vi khuẩn vi ái khí, mọc chậm và cần môi trường nuôi cấy phức tạp trong phòng xét nghiệm. Nhiệt độ tối ưu cho sự phát triển của *H. pylori* là 37°C, pH tối ưu từ 5,5 – 8. Nhiều phòng thí nghiệm sử dụng các điều kiện vi hiếu khí tiêu chuẩn 85% N₂, 10% CO₂ và 5% O₂ để nuôi cấy *H. pylori* [76]. Nuôi cấy *H. pylori* cần có môi trường chọn lọc và kháng sinh thích hợp như vancomycin, trimethoprim, cefsoludin và amphotericin B hoặc polymyxin B để ức chế nấm và tạp khuẩn. Môi trường thạch thường được sử dụng để phân lập và nuôi cấy *H. pylori* thông thường bao gồm thạch Columbia hoặc thạch brucella có bổ sung máu ngựa hoặc cừu đã ly giải [76]. *H. pylori* phát triển chậm và có thể mất từ 3 đến 7 ngày để đạt được lượng vi khuẩn tốt. Khi nuôi cấy có vi khuẩn mọc trên môi trường thạch máu, các khuẩn lạc nhỏ như đầu đinh ghim, đường kính khoảng 1-2 mm, trơn láng, lồi, hơi mờ thường sẽ xuất hiện từ 3-7 ngày trên bề mặt đĩa thạch [76]. Xác định *H. pylori* dựa trên hình thái vi khuẩn qua kính hiển vi và các đặc điểm sinh hóa bao gồm thử nghiệm oxidase, urease và catalase dương tính.

1.1.2.2. Các phương pháp chẩn đoán nhiễm *H. pylori*

* Nhóm phương pháp xâm lấn

Mô học

Mô học vẫn là tiêu chuẩn vàng đối với phát hiện *H. pylori*, với độ nhạy 95% và độ đặc hiệu là 98% [49]. Ngoài ra, mô học còn giúp đánh giá hình thái tổn thương niêm mạc dạ dày.

Độ chính xác của chẩn đoán mô bệnh học của *H. pylori* phụ thuộc vào số lượng và vị trí của các mẫu sinh thiết, kỹ thuật nhuộm, kinh nghiệm của bác

sĩ giải phẫu bệnh và nội soi tiêu hóa, các loại thuốc được sử dụng (thuốc ức chế bơm proton, kháng sinh), xuất huyết tiêu hóa, hoặc sự hiện diện của các loài vi khuẩn khác có cấu trúc tương tự với *H. pylori* [49], [94].

Nuôi cấy

Nuôi cấy *H. pylori* được thực hiện trên mẫu sinh thiết dạ dày để xác định nhiễm *H. pylori* và được thực hiện trong các phòng thí nghiệm chuyên sâu [49]. Nuôi cấy thường được thực hiện để xác định tính nhạy cảm với kháng sinh của *H. pylori*. Nuôi cấy có độ nhạy 70–80% và độ đặc hiệu là 100% [104].

Nuôi cấy rất đắt tiền, kỹ thuật phức tạp, và tốn nhiều thời gian [23]. Kết quả của nuôi cấy bị ảnh hưởng bởi kỹ năng và kinh nghiệm của nhà vi sinh học, chất lượng mẫu, tiếp xúc với môi trường hiếu khí và việc sử dụng phương tiện vận chuyển. Các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của nuôi cấy, như mật độ vi khuẩn giảm trong viêm teo dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, và sử dụng kháng sinh, thuốc kháng thụ thể histamin 2 và thuốc ức chế bơm proton [104].

Xét nghiệm urease nhanh (RUT: rapid urease test)

Xét nghiệm urease nhanh (RUT) là xét nghiệm xâm lấn thường dùng để chẩn đoán nhiễm *H. pylori*. RUT dựa trên cơ sở phát hiện sự hiện diện của enzyme urease sản xuất bởi *H. pylori* trong mẫu sinh thiết dạ dày [23].

RUT dễ thực hiện, chi phí thấp [49]. Bên cạnh đó, mẫu sinh thiết dạ dày dùng thực hiện RUT có thể dùng lại cho các xét nghiệm sinh học phân tử để phát hiện đề kháng kháng sinh của *H. pylori* [23]. RUT có thể dùng chẩn đoán nhiễm *H. pylori* và đánh giá hiệu quả sau điều trị triệt trừ.

Các kết quả âm tính giả có thể xảy ra khi có sử dụng thuốc kháng sinh, hợp chất chứa bismuth, thuốc ức chế bơm proton, hoặc dương tính giả khi có sự hiện diện của các vi khuẩn khác tiết enzyme urease [23], [49].

* *Nhóm phương pháp không xâm lấn*

Xét nghiệm ure hơi thở (UBT: Urea Breath Test)

Xét nghiệm ure hơi thở (UBT) là phương pháp không xâm lấn thường được lựa chọn để xác định nhiễm *H. pylori*. Xét nghiệm dựa trên sự thủy phân ure chứa đồng vị cacbon đánh dấu (^{13}C hoặc ^{14}C) bởi enzyme urease của *H. pylori* trong dạ dày, sau đó đo lượng carbon dioxide trong khí thở ra [23]. Xét nghiệm ^{13}C -UBT không hoạt tính phóng xạ thường được dùng hơn ^{14}C -UBT. ^{13}C -UBT có độ nhạy (95%) và độ đặc hiệu (95-100%) [49]. Xét nghiệm có thể dùng đánh giá hiệu quả sau điều trị diệt trừ *H. pylori*.

Kết quả định lượng ^{13}C trong hơi thở có thể bị ảnh hưởng bởi giới tính, tuổi, chỉ số khối cơ thể (đặc biệt là béo phì), hút thuốc lá, teo dạ dày và dị sản ruột [49]. Kết quả âm tính giả khi bệnh nhân dùng thuốc ức chế bơm proton, kháng sinh, xuất huyết tiêu hóa [104]. Kết quả dương tính giả khi có sự hiện diện của các vi khuẩn tiết urease khác trong dạ dày [104].

Xét nghiệm kháng nguyên trong phân (SAT: Stool Antigen Test)

Xét nghiệm kháng nguyên đặc hiệu *H. pylori* trong phân (SAT) là một phương pháp không xâm lấn đáng tin cậy, có độ nhạy 94% và độ đặc hiệu 97% [23], [104].

SAT đơn giản và không đắt tiền, có thể dùng cho các nghiên cứu dịch tễ, có thể dùng đánh giá hiệu quả diệt trừ *H. pylori* [104]. SAT thường dùng cho trẻ em [23].

Độ chính xác của xét nghiệm này có thể bị ảnh hưởng bởi một số rối loạn đường tiêu hóa, thuốc ức chế bơm proton, kháng sinh, và xuất huyết tiêu hóa [104]. Ngoài ra, cần lưu trữ mẫu phân trong môi trường lạnh và xác định điểm cắt của xét nghiệm tại một phòng xét nghiệm cụ thể [49], [104].

Huyết thanh học

Nguyên lý của phương pháp này là phát hiện IgG huyết thanh chống lại

H. pylori dựa trên các phương pháp huyết thanh học [23], có độ nhạy là 76 – 84% và độ đặc hiệu 79 – 90% [104].

Ưu điểm của phương pháp này là có thể phát hiện nhiễm *H. pylori* ở những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế bơm proton, thuốc kháng sinh và bismuth, xuất huyết tiêu hóa [49]. Ngoài ra, phương pháp này chi phí thấp, đơn giản, và do đó thường được sử dụng trong các nghiên cứu dịch tễ học, và dùng cho trẻ em [104].

Nhược điểm chính của phương pháp này là không phân biệt giữa nhiễm trùng hiện tại và tiếp xúc trước đó, nên không dùng để đánh giá hiệu quả sau điều trị loét trừ [104]. Kết quả âm tính giả cũng có thể gặp trong thời gian đầu nhiễm trùng vì mức độ kháng thể thấp [49].

** Các phương pháp sinh học phân tử*

Phản ứng khuếch đại chuỗi DNA (PCR: Polymerase chain reaction)

Các phương pháp dựa trên PCR được dùng phổ biến trong chẩn đoán nhiễm *H. pylori* [23]. Các mẫu bệnh phẩm thường được sử dụng gồm mẫu mô sinh thiết, dịch vị, nước bọt và phân [104]. Phương pháp này có độ nhạy và độ đặc hiệu gần 100% [23]. Các gene của *H. pylori* như *vacA*, *cagA*, *ureA*, *HSP60*, *16SrRNA*, *23SrRNA*, và *ureC* có thể được sử dụng như gene mục tiêu để chẩn đoán nhiễm *H. pylori* [104].

Với độ nhạy cao, các phương pháp dựa trên PCR có thể giúp phát hiện nhiễm *H. pylori* ở những bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa [104], có thể phát hiện nhiễm *H. pylori* mật độ thấp so với các phương pháp thông thường [23], [49]. Tại Việt Nam, một nghiên cứu dùng PCR đặc hiệu gene *ureA* có thể phát hiện nhiều trường hợp nhiễm *H. pylori* bị bỏ sót khi chẩn đoán bằng RUT [17].

Nhược điểm của PCR là đắt tiền, đòi hỏi điều kiện phòng thí nghiệm chuyên sâu, nhiều kỹ năng và kinh nghiệm. Kết quả có thể dương tính giả do phát hiện các đoạn DNA từ vi khuẩn đã chết [104], do đó cần chú ý khi dùng

PCR để đánh giá kết quả điều trị tiệt trừ nếu thời gian ngưng thuốc quá ngắn.

1.1.3. Cơ chế gây bệnh của *H. pylori* và vai trò các yếu tố độc lực

1.1.3.1. Cơ chế gây bệnh của *Helicobacter pylori*

H. pylori là tác nhân chính gây viêm dạ dày mạn, loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày [104]. Cơ chế bệnh sinh của các bệnh lý dạ dày tá tràng do nhiễm *H. pylori* là kết quả của sự tương tác phức tạp giữa yếu tố vi khuẩn, yếu tố vật chủ, và yếu tố môi trường [68].

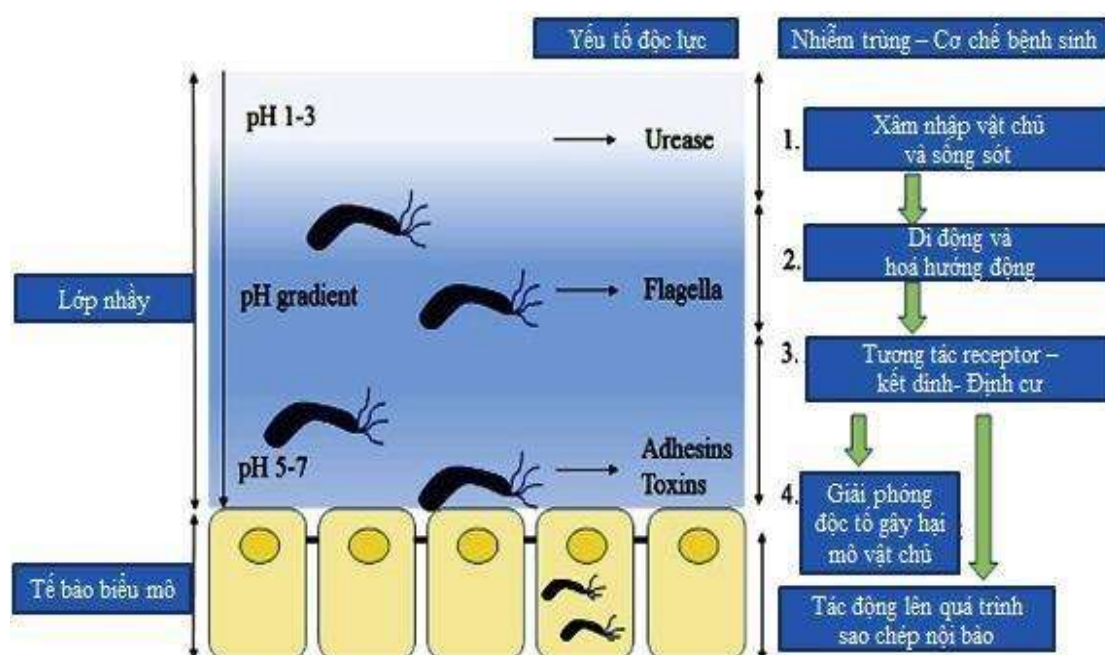
Quá trình xâm nhập và gây bệnh của *H. pylori* tại dạ dày tá tràng gồm các bước (Hình 1.2) [68]:

(1) Vào giai đoạn đầu bị nhiễm, sau khi vào dạ dày người bệnh, *H. pylori* tiết enzyme urease thủy phân urê thành NH_3 và CO_2 , tạo môi trường kiềm xung quanh giúp *H. pylori* tránh được sự tấn công của axit dạ dày.

(2) Tiếp theo, *H. pylori* dùng các roi để di chuyển xuyên qua lớp nhầy đến bề mặt niêm mạc, nơi có pH trung tính để sinh sống và xâm nhập vào tế bào biểu mô vật chủ để gây bệnh.

(3) Kế đến, tại bề mặt niêm mạc, vi khuẩn *H. pylori* gắn vào tế bào vật chủ thông qua các yếu tố bám dính liên kết với các thụ thể đặc hiệu trên tế bào biểu mô dạ dày, có vai trò rất quan trọng giúp vi khuẩn xâm nhập và tồn tại lâu dài ở vật chủ.

(4) Cuối cùng, vi khuẩn chuyển vị độc tố CagA vào tế bào vật chủ và tiết VacA vào lớp niêm mạc, gây thương tổn tế bào niêm mạc dạ dày, dẫn đến hiện tượng viêm và gây nên các bệnh lý dạ dày tá tràng.



Hình 1.2. Quá trình nhiễm *Helicobacter pylori* và cơ chế bệnh sinh [68]

1.1.3.2. Các yếu tố độc lực của *H. pylori*

* Các yếu tố độc lực giúp *H. pylori* sống sót trong môi trường có tính axit cao
Urease

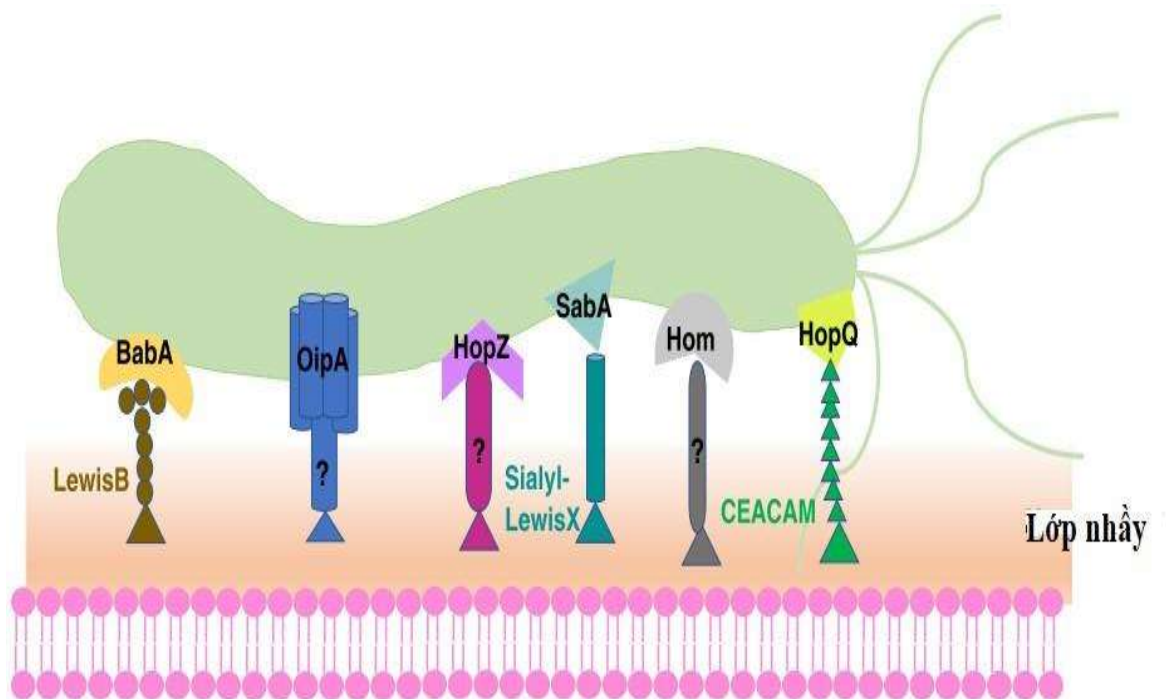
H. pylori có một lượng lớn urease nội bào và ngoại bào trên bề mặt vi khuẩn, gây thủy phân urê tạo ra amoniac (NH_3), CO_2 và nước. Amoniac ở dạng proton hóa (NH_4^+) trung hòa axit của dạ dày và đóng vai trò quan trọng trong việc cung cấp một vi môi trường gần như trung tính thuận lợi xung quanh *H. pylori*, cần thiết cho sự sống sót của *H. pylori* trong dạ dày [24].

Lông roi

Lông roi giúp vi khuẩn di chuyển qua lớp màng nhầy để đến bề mặt tế bào biểu mô vật chủ. Lông roi được cấu tạo bởi ba yếu tố (thể gốc, bao hình móc và sợi lông roi) [111]. Mức độ tiếp xúc axit và số lượng roi của *H. pylori* đóng một vai trò quan trọng trong tốc độ di chuyển của vi khuẩn [24].

* Các yếu tố độc lực liên quan đến sự xâm nhập và kết dính vào bề mặt biểu mô dạ dày của *H. pylori*

Các protein màng ngoài (OMPs: outer membrane proteins) như chất kết dính kháng nguyên nhóm máu (BabA), protein viêm màng ngoài A (OipA), và các protein khác tương tác với các thụ thể đặc hiệu trên các tế bào biểu mô dạ dày của vật chủ, đóng vai trò chính trong thiết lập nhiễm trùng dai dẳng. OMPs có vai trò quan trọng trong việc bám dính của *H. pylori* vào tế bào biểu mô dạ dày [24]. Ngoài ra, OMPs còn thúc đẩy chuyển vị CagA vào tế bào biểu mô dạ dày thông qua T4SS [82]. Năm 2000, Alm đã phân tích genome hai chủng *H. pylori* 26695 và J99 cho thấy khoảng 4% bộ gene được tiên đoán mã hóa cho các OMPs với vai trò quan trọng trong việc kết dính vi khuẩn với niêm mạc dạ dày, được chia thành 5 họ gene cận đồng đẳng [21]. Hầu hết các OMPs được nghiên cứu trong mối liên quan với bệnh lý dạ dày tá tràng là thuộc họ Hop (*Helicobacter* outer membrane proteins), như BabA (Hop S), OipA (HopH).



Hình 1.3. Một số protein màng ngoài của *H. pylori* [129]

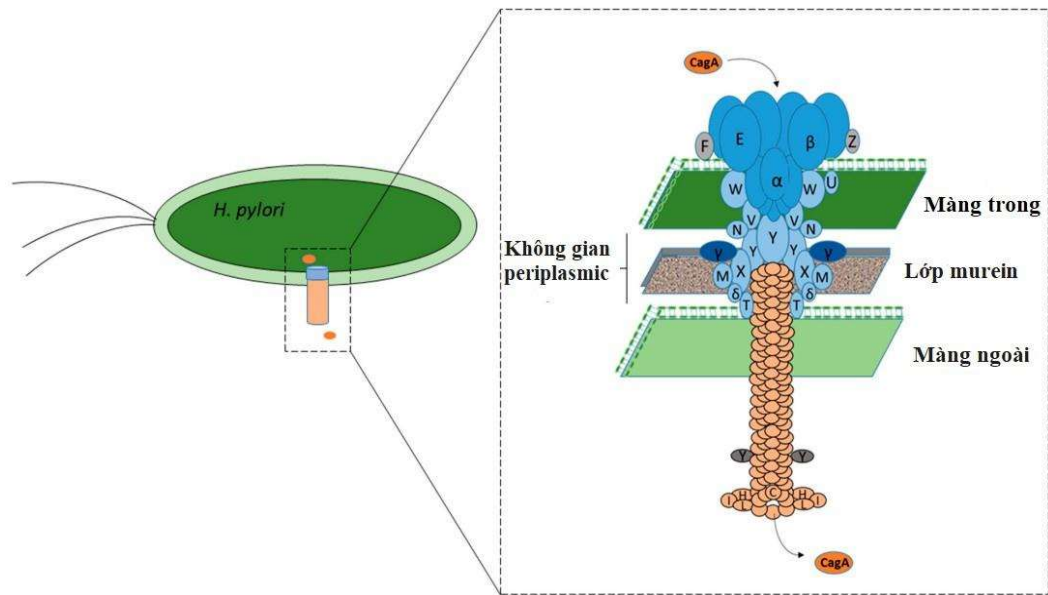
* Các yếu tố độc lực liên quan độc tố của vi khuẩn *H. pylori*

Đảo sinh bệnh *cagPAI*

Đảo sinh bệnh *cag* (*cagPAI*: *cag* pathogenicity island) của *H. pylori* là một yếu tố quyết định độc lực của *H. pylori*, hiện diện trong 65% các chủng *H. pylori* phương Tây và 95% các chủng *H. pylori* Đông Á [25]. Mặc dù tất cả các chủng *H. pylori* đều gây ra viêm dạ dày, nhưng các chủng chứa *cagPAI* làm tăng nguy cơ viêm dạ dày nặng, viêm teo, loạn sản và ung thư biểu mô tuyến dạ dày [92].

Đảo sinh bệnh *cagPAI* là cụm gene có kích thước 40 kbp chứa 32 gene, gồm *cagA* ở đoạn cuối đầu 3' và các gene mã hóa thành phần của hệ thống tiết loại IV (T4SS) [92]. Trong số đó, ít nhất 17 gene của *cagPAI* phải được biểu hiện để mã hóa T4SS, là hệ thống giúp chuyển vị protein CagA vào tế bào biểu mô dạ dày vật chủ [25]. T4SS nguyên vẹn bao gồm [25]: a) Phức hợp lõi: CagT, CagX, CagM, Cagδ, CagY, và các yếu tố liên quan CagH, CagN, CagU, CagV, và CagW b) Thành phần Pilus: CagC, CagH, CagI, CagL, và CagY; c) Thành phần năng lượng: CagE, Cagα, và Cagβ; d) Các yếu tố liên quan đến chuyển vị: CagF, CagZ, Cagβ; e) Enzyme phân giải transglycosylases: Cagγ.

Mặc dù tính toàn vẹn của *cagPAI* là rất quan trọng để mã hóa T4SS nguyên vẹn cho sự tương tác của *H. pylori* với các tế bào chủ, nhưng có một số chủng *H. pylori* không mang *cagPAI* hoặc mang *cagPAI* không nguyên vẹn [25]. Trong các nghiên cứu gần đây, sự hiện diện của *cagPAI* nguyên vẹn đã được phát hiện ở 57 - 64,1% chủng *H. pylori*, và hiện diện cao ở các chủng từ bệnh nhân loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày [25].



Hình 1.4. Minh họa cấu trúc T4SS của *H. pylori* [25]

Độc tố tạo không bào VacA

VacA là độc tố tế bào quan trọng của *H. pylori*, gây ra sự hình thành không bào trong các tế bào vật chủ [24]. Ban đầu, VacA được hình thành dưới dạng tiền độc tố 140 kDa được tiết ra thông qua con đường vận chuyển tự động. Độc tố trưởng thành 88 kDa trải qua quá trình phân giải protein hạn chế để tạo ra hai mảnh: p33 và p55. Ba vùng dị hợp của VacA có biến thể trình tự đáng kể. Vùng “s” đại diện cho sự thay đổi trình tự trong chuỗi tín hiệu đầu cuối amino. Vùng “m” đại diện cho biến thể axit amin nằm ở giữa miền p55. Vùng “i” gần đây đã được xác định, đại diện cho sự biến đổi axit amin ở vùng trung gian nằm giữa vùng “s” và “m” trong miền p33 [24]. Tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* mang *vacA s1/m1/i1* được ghi nhận cao ở các bệnh nhân loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày [24].

1.1.4. Bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng do nhiễm *H. pylori*

1.1.4.1. Viêm dạ dày mạn và các tổn thương tiền ung thư do nhiễm *H. pylori*

Định nghĩa viêm dạ dày mạn

Viêm dạ dày mạn (VDDM) là những thương tổn mạn tính của biểu mô

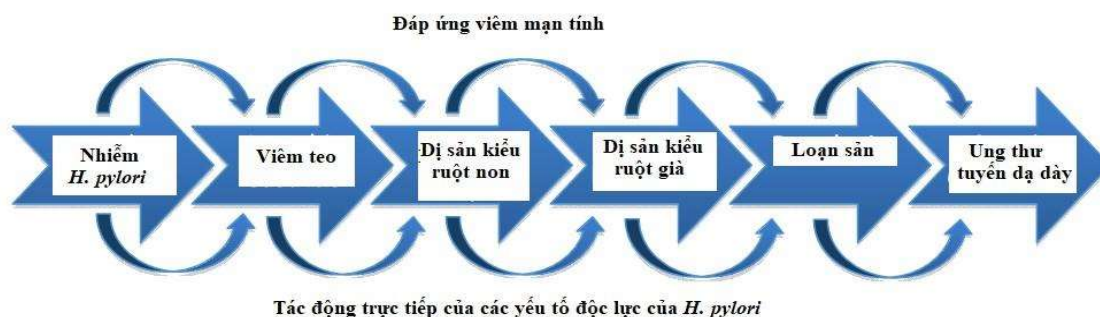
phủ ở niêm mạc dạ dày, có thể dẫn đến những biến đổi mô bệnh học quan trọng như teo tuyến niêm mạc, dị sản ruột, loạn sản, trên cơ sở đó ung thư dạ dày có thể phát triển. Chẩn đoán VDDM chủ yếu dựa vào mô bệnh học [8]. Vi khuẩn *H. pylori* là nguyên nhân phổ biến nhất gây VDDM [118].

*Diễn biến tự nhiên của viêm dạ dày mạn do nhiễm *H. pylori**

Nhiễm *H. pylori* thường mắc phải từ nhỏ và giai đoạn cấp hiếm khi được chẩn đoán. Nếu không được điều trị triệt để, 100% bệnh nhân nhiễm *H. pylori* cấp tính sẽ chuyển thành viêm mạn, trong đó 20% viêm mạn ưu thế hang vị diễn tiến đến loét tá tràng, <1% viêm dạ dày mạn các thể dẫn đến u lympho MALT, 10% viêm mạn ưu thế thân vị hoặc viêm teo đa ổ chuyển thành loét dạ dày và 2% sẽ tiến triển thành ung thư dạ dày [43].

*Các tổn thương tiền ung thư dạ dày do nhiễm *H. pylori**

Quá trình hình thành ung thư dạ dày kiểu ruột do nhiễm *H. pylori* được mô tả bởi Correa: nhiễm *H. pylori* gây viêm mạn tính niêm mạc dạ dày, trải qua các giai đoạn tiền ung thư: viêm teo niêm mạc dạ dày (VTDD) → dị sản ruột (DSR) → loạn sản, và cuối cùng là ung thư biểu mô tuyến dạ dày [44], [45], [65]. Một số nghiên cứu cho thấy VTDD và DSR là các tổn thương tiền ung thư chính của UTDD kiểu ruột và làm tăng nguy cơ UTDD [123]. Loạn sản dạ dày cũng có liên quan với tăng nguy cơ UTDD [30].



Hình 1.5. Giả thuyết của Correa về các thay đổi mô bệnh học niêm mạc dạ dày trong tiến trình sinh ung thư dạ dày do nhiễm *H. pylori* [65]

Viêm teo dạ dày

Viêm teo dạ dày (VTDD) là một tổn thương tiền ung thư biểu hiện qua sự thay đổi mô học với sự hiện diện của các tế bào viêm mạn tính gồm tế bào lympho và tương bào ở lớp đệm và mất các tuyến dạ dày [30].

VTDD được xem là bước đầu trong tiến triển ung thư. VTDD thường không có triệu chứng, một số trường hợp có thể quan sát qua nội soi và chẩn đoán xác định bằng mô học [30], [108]. Tỷ lệ mắc VTDD trên toàn thế giới tương quan với tỷ lệ mắc viêm dạ dày liên quan đến *H. pylori*, tăng theo tuổi và có xu hướng phổ biến hơn ở nam giới. Các nghiên cứu được thực hiện ở những khu vực có tỷ lệ mắc bệnh cao như Nhật Bản và Trung Quốc cho thấy tỷ lệ mắc VTDD là từ 33% đến 84% [30]. Dựa trên phân tích tổng hợp, bệnh nhân nhiễm *H. pylori* có nguy cơ mắc VTDD gấp 5 lần bệnh nhân không nhiễm vi khuẩn này (95%CI: 3,1–8,3) và tỷ lệ mắc VTDD rất thấp (<1% hàng năm) trong số những người không bị nhiễm *H. pylori*, cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa *H. pylori* và VTDD [108]. Nguy cơ tiến triển đến UTDD của VTDD ước tính dao động từ 0,1 - 0,3%/năm [108].

Dị sản ruột

Dị sản ruột (DSR) là sự biến đổi của niêm mạc biểu mô dạ dày thành biểu mô ruột [47]. Dị sản ruột là một tổn thương tiền ung thư có liên quan nhiễm *H. pylori*. Một nghiên cứu đa trung tâm ở châu Âu cho thấy tỷ lệ mắc DSR là 31,4% ở những bệnh nhân bị nhiễm *H. pylori*. Ở Nhật Bản và Trung Quốc, tỷ lệ mắc DSR ở những người nhiễm *H. pylori* tương ứng là 37% và 29,3%. DSR chỉ được tìm thấy ở 2% những người không bị nhiễm *H. pylori* [30]. Nguy cơ ung thư biểu mô tuyến dạ dày tăng lên ở những người mắc DSR, với tỷ lệ mới mắc hàng năm trong hầu hết các nghiên cứu dao động từ 0,15% đến 0,4% [30].

Loạn sản

Loạn sản được đặc trưng bởi những bất thường về hình thái, cấu trúc của

các tuyến và tế bào biểu mô tuyến ở niêm mạc dạ dày. Các thay đổi mô bệnh học gồm tế bào không điển hình, rối loạn cấu trúc tuyến, và biệt hóa bất thường [75].

Nhiễm *H. pylori* có liên quan với loạn sản dạ dày [52]. Tỷ lệ mới mắc UTDD hàng năm của bệnh nhân có LS độ cao là 6%, ở LS độ thấp là 0,6% trong vòng 5 năm [30].

1.1.4.2. Loét dạ dày tá tràng do nhiễm H. pylori

Định nghĩa

Loét dạ dày tá tràng (LDDTT) là những tổn thương khu trú của niêm mạc đường tiêu hóa, độ sâu đến lớp cơ niêm và đường kính tối thiểu là 5mm, được chẩn đoán qua nội soi [85]. Nhiễm *H. pylori* là nguyên nhân chính của LDDTT. Nhiễm *H. pylori* được cho là có liên quan đến khoảng 70% các trường hợp loét dạ dày và 80% các trường hợp loét tá tràng [23].

Tiến triển loét dạ dày tá tràng do H. pylori

Loét tá tràng thường xuất hiện ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn ưu thế ở hang vị do nhiễm *H. pylori*. Những bệnh nhân này có tình trạng tăng tiết gastrin do giảm tổng hợp và giải phóng somatostatin ở hang vị, dẫn đến tăng tiết axit [93]. Tăng lượng axit từ dạ dày đến tá tràng gây chuyển sản niêm mạc tá tràng thành niêm mạc dạ dày, có thể là một phản ứng bảo vệ, nhưng góp phần tạo điều kiện cho *H. pylori* xâm nhập vào tá tràng, gây viêm, tổn thương và loét [85].

Loét dạ dày thường xuất hiện ở những bệnh nhân bị viêm dạ dày mạn ưu thế ở thân vị do nhiễm *H. pylori*. Những bệnh nhân này có thể có tình trạng tăng tiết gastrin thông qua các cơ chế tương tự như loét tá tràng. Tuy nhiên, do vùng thân vị có chức năng sản xuất axit bị viêm nên việc sản xuất axit dạ dày thường bị giảm và do đó không phát triển thành loét tá tràng [85], [93]. Thay vào đó, nếu tình trạng viêm nghiêm trọng và đặc biệt ở các vùng niêm mạc yếu

dễ dẫn đến loét dạ dày. Ở một số bệnh nhân, tình trạng viêm thân vị có thể dẫn đến teo các tuyến và mất các tế bào thành dẫn đến tình trạng giảm tiết axit nghiêm trọng hơn và dễ bị loét dạ dày [85].

1.2. CÁC GENE *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* CỦA VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI*

1.2.1. Giới thiệu các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của vi khuẩn *Helicobacter pylori*

1.2.1.1. Gene *oipA* và protein *OipA*

Đặc điểm phân tử của gene *oipA* và protein *OipA*

Protein *OipA* là một protein màng ngoài đóng hai vai trò vừa là protein tiền viêm vừa là yếu tố kết dính của *H. pylori*. Cấu trúc của *OipA* và các thụ thể của nó trên tế bào biểu mô dạ dày hiện chưa được xác định rõ [129].

Gene *oipA* mã hóa protein *OipA*. Vị trí của gene *oipA* trên nhiễm sắc thể của *H. pylori* cách *cagPAI* khoảng 100 kb [129]. Biểu hiện của gene này phụ thuộc vào cơ chế bắt cặp sai do hiện tượng trượt của mạch SSM (slipped strand mispairing) dựa vào số lần lặp lại các dinucleotide CT (C (cytosine), T (thymine)) ở vùng 5' của gene [136]. Khi gene *oipA* biểu hiện protein chức năng được gọi là ở trạng thái “bật”, ngược lại là “tắt” [134]. Mô hình dinucleotide CT lặp lại có tính đặc trưng theo vùng địa lý, và có sự khác biệt lớn giữa các chủng *H. pylori* nhiễm ở quần thể người châu Á và người da trắng [50], [106]. Trong nghiên cứu của Yamaoka ở chủng *H. pylori* Columbia và Hoa Kỳ ghi nhận gene *oipA* “bật” thường chứa 6 CT [134]. Nghiên cứu của Farzi (2018) tại Iran ghi nhận gene *oipA* “bật” thì chứa phần lớn là mô hình 6 CT [53]. Nghiên cứu của Kim (2021) thực hiện tại Hàn Quốc ghi nhận gene *oipA* “bật” thường chứa “3+1” CT [71].

Tác động của OipA lên tế bào biểu mô dạ dày vật chủ và mối liên quan với bệnh lý dạ dày tá tràng

Protein OipA có chức năng kết dính và cảm ứng tiết interleukin-8 (IL-8) [115], [136]. OipA được ghi nhận có liên quan đến quá trình kết dính của *H. pylori* vào các tế bào biểu mô dạ dày trong ống nghiệm [50]. Ngoài ra, các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy rằng OipA đóng một vai trò quan trọng trong quá trình xâm nhập của vi khuẩn vào niêm mạc dạ dày [132]. OipA có liên quan với mức độ tiết interleukin-8 (IL-8) trong niêm mạc dạ dày [136]. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng OipA có thể làm tăng tiết IL-8 và các yếu tố gây viêm khác dẫn đến tình trạng thâm nhiễm bạch cầu trung tính, thúc đẩy tình trạng viêm trong dạ dày và giúp *H. pylori* xâm nhập biểu mô niêm mạc dạ dày [129]. Thông qua IL-8, OipA khởi phát các bệnh lý dạ dày tá tràng, do làm tăng khả năng vi khuẩn bám vào biểu mô niêm mạc dạ dày, sau đó gây apoptosis ở tế bào vật chủ, gây độc và cảm ứng viêm [115]. OipA cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc kích hoạt kinase kết dính khu trú (FAK: focal adhesion kinase), là một tyrosine kinase không thụ thể ở tế bào chất có thể điều chỉnh hình dạng của tế bào, điều hòa chuyển động của tế bào và đóng vai trò thiết yếu trong sự xuất hiện và phát triển xâm lấn của khối u [129]. Hơn nữa, protein OipA của *H. pylori* đã được ghi nhận làm giảm biểu hiện IL-10 và ức chế sự trưởng thành của tế bào đuôi gai, góp phần vào quá trình nhiễm *H. pylori* mạn tính [119].

Nhiều nghiên cứu báo cáo biểu hiện của OipA ở cả chủng *H. pylori* châu Á và phương Tây có liên quan với tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày [129]. Các chủng *H. pylori* biểu hiện OipA chức năng được thường được phân lập từ bệnh nhân UTDD ở các nước phương Tây [106]. Hơn nữa, kết quả nghiên cứu của Liu và cộng sự ghi nhận rằng bệnh nhân bị nhiễm các chủng có *oipA* “bật” có nguy cơ cao bị loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày [79]. Nghiên

cứu của Horridge và cộng sự cho thấy các chủng *H. pylori* có *oipA* dương tính sẽ tăng kết dính với các tế bào biểu mô dạ dày, thúc đẩy sự chuyển vị của CagA vào tế bào biểu mô dạ dày [63]. Khi chủng *H. pylori* biểu hiện OipA, thường biểu hiện CagA, cho thấy hai protein này có mối liên kết chặt chẽ [129]. Sự hiện diện đồng thời *oipA* cùng với gene *cagA* (+) được chứng minh có liên quan đến sự tăng sinh và làm mất tính nguyên vẹn của tế bào thông qua tín hiệu β -catenin [132].

1.2.1.2. Gene *babA2* và protein BabA

Đặc điểm phân tử của gene babA2 và protein BabA

Yếu tố kết dính gắn kháng nguyên nhóm máu BabA (BabA: Blood group antigen binding adhesin) thuộc họ Hop (Helicobacter outer membrane protein), có trọng lượng phân tử từ 75-80 kDa, và là phân tử kết dính được nhận diện đầu tiên của *H. pylori* [48]. Protein BabA được mã hóa bởi gene *babA*. Sự biểu hiện gene *babA* chịu ảnh hưởng bởi vị trí của nó trong genome, tuy nhiên cơ chế liên quan sự biểu hiện gene này vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ. Gene *babA* có hai allele là *babA1* và *babA2*, trong đó *babA1* bị mất một đoạn 10 bp có chứa codon khởi đầu ATG nên không biểu hiện gene, trái lại allele *babA2* có chứa trình tự này nên có thể biểu hiện protein BabA có hoạt tính gắn kháng nguyên nhóm máu Lewis B [116].

Tác động của BabA lên tế bào biểu mô dạ dày vật chủ và mối liên quan với bệnh lý dạ dày tá tràng

Protein BabA của *H. pylori* liên kết với kháng nguyên nhóm máu Lewis B (Leb) trên màng tế bào biểu mô dạ dày vật chủ, gây phá vỡ sợi đôi DNA trong tế bào vật chủ, với cơ chế được cho là không phụ thuộc VacA và CagPAI [26]. Biểu hiện BabA có liên quan với mật độ vi khuẩn *H. pylori* xâm nhập cao [131]. Bên cạnh đó, BabA thúc đẩy chuyển vị protein CagA vào tế bào dạ dày và cảm ứng viêm dạ dày nặng [26], [66]. Sự biểu hiện BabA có liên quan chặt chẽ với

đáp ứng của vật chủ liên quan hoạt động của hệ thống tiết loại IV (T4SS) [26]. Trong một nghiên cứu trên chuột nhảy Mông Cổ, sự bám dính của *H. pylori* qua trung gian BabA vào các tế bào biểu mô dạ dày được ghi nhận giúp tăng khả năng gây bệnh của CagPAI của *H. pylori*. Tương tác BabA-Leb có thể kích hoạt sản xuất các cytokine tiền viêm và một số yếu tố có vai trò trong sự hình thành ung thư [26].

Nhiễm các chủng *H. pylori* có biểu hiện BabA có liên quan đến việc tăng nguy cơ phát triển loét dạ dày tá tràng ở các nước phương Tây; tuy nhiên, mối liên quan của BabA với loét dạ dày tá tràng chưa được ghi nhận ở các nước Đông Á [26]. Các chủng mang BabA đồng thời với CagA, OipA và VacA s1 được ghi nhận có liên quan với sự phát triển dị sản ruột [26]. Ngoài ra, các chủng *H. pylori* biểu hiện đồng thời BabA, CagA và VacA s1 có liên quan với mật độ vi khuẩn cao hơn, mức độ viêm dạ dày cao hơn và tỷ lệ dị sản ruột cao hơn các chủng *H. pylori* chỉ biểu hiện CagA và VacAs1 [26].

1.2.1.3. Gene *cagE* và protein *CagE*

Đặc điểm phân tử của gene cagE và protein CagE

Protein CagE là thành phần của hệ thống tiết loại IV (T4SS) thuộc CagPAI, nằm ở màng trong của vi khuẩn *H. pylori* [110]. Protein CagE có chức năng là một thành phần cung cấp năng lượng cho hệ thống tiết loại IV (T4SS) [25]. CagE có vai trò trong quá trình sinh tổng hợp T4SS, do đó việc loại bỏ CagE ảnh hưởng đến quá trình sinh tổng hợp CagPAI [69], [110]. Ngoài ra, CagE cần thiết cho sự định vị và tính ổn định của các protein Cag khác thuộc T4SS như CagI, CagL và CagH, và quá trình chuyển vị và phosphoryl hóa CagA [110].

Gene *cagE* mã hóa protein CagE, còn được gọi là *virB4* hoặc *hp0544*, nằm ở nửa đầu bên phải của *cagPAI* [107]. Gene *cagE* thường được nghiên cứu như là gene chỉ điểm sự hiện diện *cagPAI* [29], [69]. Gene *cagE* được một số

tác giả đề xuất là chỉ điểm tốt hơn cho sự hiện diện của *cagPAI* nguyên vẹn hơn gene *cagA* [78]. Gene *cagE* được ghi nhận có liên quan đến các tổn thương dạ dày tá tràng nặng và đôi khi hữu ích hơn trong việc xác định mức độ gây bệnh của các chủng *H. pylori* so với gene *cagA* [69].

Tác động của CagE lên tế bào biểu mô dạ dày vật chủ và mối liên quan với bệnh lý dạ dày tá tràng

Protein CagE có vai trò cảm ứng tiết IL-8 của biểu mô dạ dày vật chủ [69]. Bên cạnh đó, CagE ức chế quá trình phiên mã của tiểu đơn vị α của bơm proton của tế bào thành, dẫn đến giảm tiết axit dạ dày và tăng nguy cơ bệnh dạ dày ác tính [35]. CagE giúp chuyển vị và phosphoryl hóa protein CagA trong tế bào biểu mô dạ dày. Khatoon (2017) nghiên cứu tại Ấn Độ và Erzin (2006) nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ cho thấy nhiễm các chủng *H. pylori* mang gene *cagE* (+) làm tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng [51], [70]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của tác giả Bakhti ở Iran hoặc nghiên cứu của Santos Pereira cho thấy gene *cagE* (+) liên quan với tăng nguy cơ ung thư dạ dày [29], [107].

1.2.1.4. Gene *cagA* và protein CagA

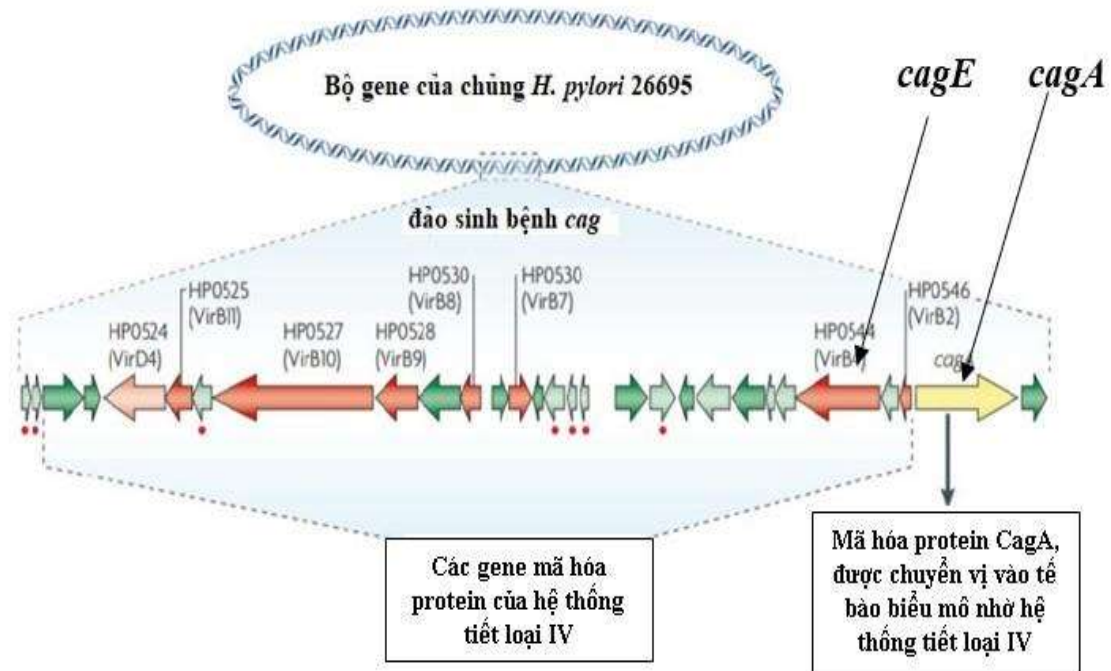
*Đặc điểm phân tử của gene *cagA* và protein CagA*

Protein liên quan độc tố tế bào CagA là yếu tố độc lực chính của *H. pylori*, được mã hóa bởi gene *cagA* nằm ở đoạn cuối đầu 3' của đảo sinh bệnh *cag* (*cagPAI*) [92]. Protein CagA kích thước từ 125–145 kDa, được biểu hiện bởi các chủng *H. pylori* mang *cagPAI* [24]. CagA được chuyển vị vào các tế bào biểu mô dạ dày thông qua T4SS. Hoạt tính sinh học của CagA được xác định bởi motif EPIYA, là một cấu trúc gồm 5 amino axit Glutamat-Proline-Isoleucine-Tyrosine-Alanine lặp lại được mã hóa bởi trình tự đầu 3' của gene *cagA*. Protein CagA có 4 loại motif EPIYA là EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C và EPIYA-D. Các chủng *H. pylori* từ các nước phương Tây thường có CagA với EPIYA-A, -B và -C, trong khi chủng Đông Á thường có trình tự EPIYA-

A, -B và -D [24].

Tác động của độc tố CagA lên tế bào biểu mô dạ dày vật chủ và mối liên quan với bệnh lý dạ dày tá tràng

Sau khi được chuyển vị vào tế bào biểu mô dạ dày vật chủ, CagA trải qua quá trình phosphoryl hóa tyrosine tại các motif EPIYA thông qua các kinase tế bào khác nhau như c-Src và c-Ab1 [24]. CagA phosphoryl hóa tương tác với SHP2 (Src homology 2 phosphatase) gây cản trở sự kết dính tế bào, tăng sinh tế bào và thay đổi hình dạng tế bào, tăng biểu hiện IL-8 thông qua việc kích hoạt các con đường truyền tín hiệu tế bào khác nhau [24]. Bên cạnh đó, CagA cũng có thể tác động lên tế bào vật chủ không qua quá trình phosphoryl hóa thông qua hoạt động của NF- κ B và β -catenin. Mặc dù *H. pylori* dương tính với *cagA* được xem là yếu tố nguy cơ mạnh nhất đối với sự phát triển của các tổn thương dạ dày tá tràng, nhưng cơ chế chính xác của sự phát triển các tổn thương nghiêm trọng vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn. Gần đây, một nghiên cứu đã chỉ ra vai trò của CagA và CagE của *H. pylori* trong sự biểu hiện của Lrig1 (leucine-rich repeats and Ig-like domains 1), là một protein xuyên màng hoạt động như một chất đánh dấu tế bào gốc ở ruột. Nghiên cứu đã chứng minh có sự gia tăng đáng kể các tế bào dương tính với Lrig1 trong các tổn thương tiền ung thư (viêm teo dạ dày và dị sản ruột) ở hang vị và thân vị so với niêm mạc bình thường, điều này cho thấy vai trò của Lrig1 trong quá trình gây tổn thương và thúc đẩy quá trình sinh ung thư dạ dày liên quan CagA và CagE của *H. pylori* [128]. Sahara (2012) nghiên cứu tại một số quốc gia Đông Nam Á và El Khadir (2021) nghiên cứu tại Ma-rốc ghi nhận gene *cagA* (+) liên quan với tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng [69], [105]. Nghiên cứu của tác giả González (2011) tại Tây Ban Nha ghi nhận nhiễm chủng *H. pylori* có *cagA* (+) làm tăng sự tiến triển các tổn thương tiền ung thư [56].



Hình 1.6. Minh họa cho vị trí gene *cagA* và gene *cagE* (*virB4* hoặc *hp0544*) trong đảo sinh bệnh *cagPAI* của chủng *H. pylori* 26695 [14], [117]

*1.2.1.5. Sự phối hợp giữa các gene mã hóa protein màng ngoài và gene mã hóa độc lực kinh điển của *H. pylori* trong bệnh lý dạ dày tá tràng*

Quá trình xâm nhập và gây bệnh dạ dày tá tràng của *H. pylori* trải qua nhiều bước và cần sự tham gia của nhiều yếu tố độc lực để có thể chuyển vị độc tố CagA vào tế bào biểu mô dạ dày để gây tổn thương tế bào [68]. Gần đây, nhiều nghiên cứu cho rằng các protein màng ngoài của *H. pylori* không chỉ đóng vai trò kết dính với tế bào dạ dày mà còn tăng cường chuyển vị CagA thông qua T4SS [82]. Có nghiên cứu cho thấy các chủng *H. pylori* thường biểu hiện các protein màng ngoài cùng với các protein được mã hóa bởi đảo sinh bệnh *cagPAI* [82]. Rad và cộng sự nghiên cứu trên các mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày và nhận thấy những bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* có *vacA* s1 (+)/ *cagA* (+)/ *babA2* (+) thì có thâm nhiễm bạch cầu hạt, mật độ vi khuẩn và mức IL-8 cao hơn có ý nghĩa so với nhiễm các chủng có *vacA* s1 (+)/ *cagA* (+)/ *babA2* (-

) [101]. Yamaoka (2006) ghi nhận mối liên quan chặt chẽ của biểu hiện OipA với CagPAI, với kiểu hình CagA và OipA là giống hệt nhau ở 94% chủng *H. pylori* nghiên cứu [137]. Dossumbekova (2006) đã giải trình tự gene *oipA* ở 58 chủng *H. pylori* cho thấy gene *oipA* “bật” được liên kết với các yếu tố độc lực khác như *babA2* và mạnh nhất là *cagA* [50]. Horridge (2017) chứng minh OipA cần thiết để chuyển CagA từ chủng *H. pylori* 26695 sang tế bào ung thư biểu mô tuyến dạ dày ở người [63].

1.2.2. Kỹ thuật chẩn đoán các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *Helicobacter pylori* và xác định trạng thái chức năng “bật/tắt” của gene *oipA*

1.2.2.1. Phương pháp PCR chẩn đoán các gene *cagA*, *cagE*, *oipA*, và *babA2* của *Helicobacter pylori*

Nguyên lý và các thành phần trong phản ứng PCR

Nguyên lý

Phương pháp PCR là phản ứng khuếch đại một đoạn DNA trong ống nghiệm bằng enzyme DNA polymerase, để thực hiện phản ứng kéo dài mỗi đặc hiệu đã gắn bổ sung vào mạch DNA khuôn mẫu. Các đoạn DNA mới hình thành sẽ được dùng làm khuôn mẫu cho phản ứng kế tiếp theo phương thức phản ứng chuỗi, và sao chép này dẫn đến sự gia tăng theo cấp số nhân số lượng DNA đích [20].

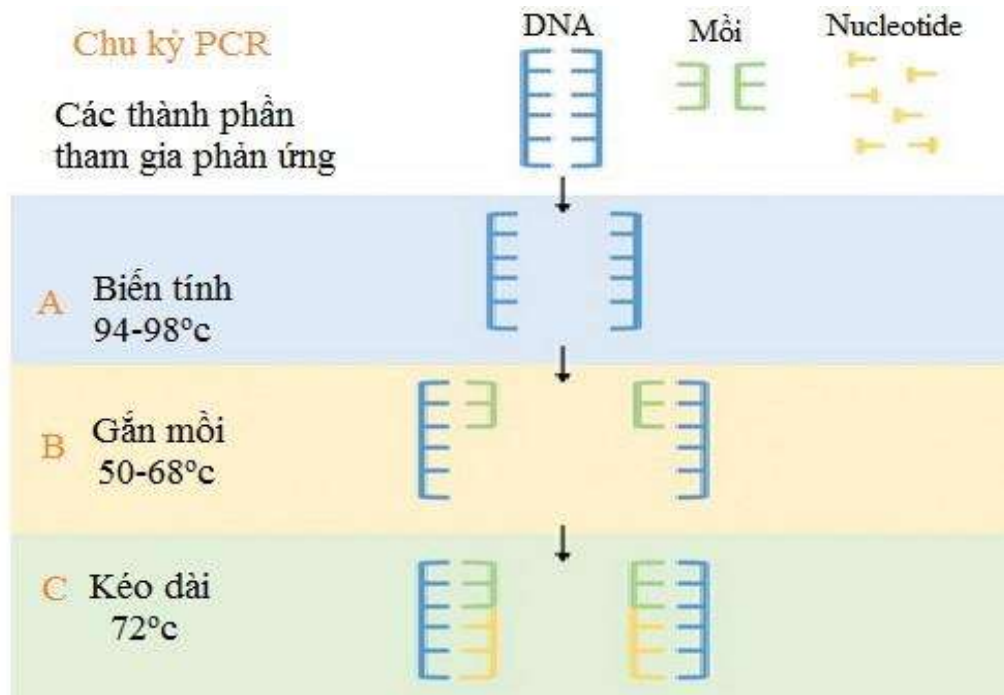
Nguyên lý của phương pháp PCR là một phản ứng có 3 giai đoạn, được lặp lại một cách có chu kỳ từ 30 đến 40 lần. Ba giai đoạn đó là biến tính, bắt cặp và kéo dài [20]:

+ Đầu tiên nhiệt độ sẽ được đưa lên 94°C, ở nhiệt độ này các liên kết hydro của mạch đôi DNA sẽ bị mất đi, nhờ vậy DNA đích bị biến tính thành các mạch đơn; giai đoạn nhiệt độ này được gọi là *giai đoạn biến tính*.

+ Kế đó nhiệt độ sẽ được hạ đến 55°C- 65°C là nhiệt độ thích hợp để các đoạn mồi tìm đến bắt cặp bổ sung vào hai đầu của đoạn DNA đích, giai đoạn

nhệt độ này được gọi là *giai đoạn bắt cặp*.

+ Cuối cùng, nhiệt độ được đưa lên 72°C là nhiệt độ thích hợp cho hoạt tính của enzyme *DNA polymerase* để kéo các dNTP lại đầu 3' của đoạn mồi đang bắt cặp trên đầu 5' của sợi DNA đích để bắt nguồn cho sự tổng hợp nên mạch bổ sung, gọi là *giai đoạn kéo dài*.



Hình 1.7. Minh họa nguyên lý của phương pháp PCR [4]

Thành phần phản ứng PCR

Thử nghiệm PCR được thực hiện trong một ống nghiệm nhỏ chứa dung dịch phản ứng (gọi là PCR mix) với các thành phần chủ yếu là: (1) enzyme polymerase chịu nhiệt, thường được gọi là *Taq polymerase*, có hoạt tính tối đa ở 72°C và bền được với nhiệt độ; (2) 4 loại desoxyribonucleotide (dNTP) là Adenine, Thymine, Guanine, và Cytosine (dATP, dTTP, dGTP, và dCTP); (3) DNA đích, (4) các đoạn mồi (primer) xuôi và ngược; (5) ion Mg^{++} trong muối $MgCl_2$ ở nồng độ thích hợp, (6) dung dịch đệm Tris-KCl để làm dung môi thích hợp cho phản ứng [20].

Phân tích kết quả PCR

Thông thường, phân tích các sản phẩm PCR được thực hiện bằng điện di trên gel agarose. Sau khi điện di, một dải đại diện cho DNA được khuếch đại có thể nhìn thấy dưới đèn cực tím sau khi nhuộm ethidium bromide [20].

*Các kỹ thuật dựa trên PCR thường được ứng dụng trong xác định yếu tố độc lực của *H. pylori**

PCR đơn môi

Là PCR kinh điển nhất, dùng một cặp môi để khuếch đại một đoạn DNA đích [20]. Loại này được ứng dụng rộng rãi để chẩn đoán nhiễm hoặc xác định các gene độc lực của *H. pylori*.

PCR đa môi (Multiplex PCR)

Là PCR sử dụng nhiều cặp môi trong cùng một phản ứng để phát hiện nhiều DNA mục tiêu cùng một lúc [20]. Loại PCR này có thể ứng dụng để tìm nhiều gene độc lực của *H. pylori* trong cùng một phản ứng PCR [40].

1.2.2.2. Giải trình tự gene xác định trạng thái chức năng của gene *oipA*

Giải trình tự của gene là kỹ thuật giúp xác định thứ tự sắp xếp của 4 loại nucleotide A (adenine), C (cytosine), G (guanine) và T (thymine) trên phân tử DNA đích [20]. Hiện nay, các phòng thí nghiệm thường dùng phản ứng giải trình tự bằng phương pháp enzyme được Sanger phát minh năm 1977, và sau đó giải trình tự bằng máy tự động [20]. Giải trình tự gene dựa trên PCR hiện nay ngày càng được áp dụng rộng rãi [20]. PCR có thể nhân bản đoạn gene muốn giải trình tự thành hàng tỷ bản sao hoàn toàn giống hệt nhau và sản phẩm khuếch đại này có thể đưa vào giải trình tự trực tiếp.

Biểu hiện của gene *oipA* của *H. pylori* thuộc vào cơ chế SSM, dựa vào số lần lặp lại các dinucleotide CT ở vùng 5' của gene [136]. Giải trình tự vùng mã hóa trình tự tín hiệu đầu 5' của gene *oipA* có chứa các dinucleotide CT lặp lại có thể giúp xác định số lần lặp CT, giúp trạng thái

“bật/ tắt” của gene *oipA* [136].

1.3. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ CÁC GENE *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* CỦA *HELICOBACTER PYLORI* TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

1.3.1. Các nghiên cứu ngoài nước

1.3.1.1. Một số nghiên cứu tại châu Á

Năm 2008, Chomvarin nghiên cứu trên 112 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* tại Thái Lan ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA*, *cagE*, *babA2* lần lượt là 98,2%, 88,4%, 92%. Không có mối liên quan giữa các gene này và bệnh viêm loét dạ dày tá tràng [42].

Năm 2017, Khatoon nghiên cứu trên 240 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* tại Ấn Độ ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+), *cagE* (+) lần lượt là 73% và 83%. Nhiễm các chủng *H. pylori* mang gene *cagE* (+) làm tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng gấp 5 lần (95%CI: 2,31–8,22) và nguy cơ ung thư dạ dày gấp 3 lần (95%CI: 1,82–6,13) [70].

Năm 2017, Dabrini nghiên cứu trên 160 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* tại Iran ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+), *cagE* (+), *babA2* (+) lần lượt là 69%, 51%, 78%. Không có mối liên quan giữa các gene này và bệnh viêm loét dạ dày tá tràng [46].

Năm 2018, Farzi nghiên cứu trên 68 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* tại Iran ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 85,3%, gene *babA2* (+) là 97,1%. Có 53 bệnh nhân được giải trình tự vùng tín hiệu gene *oipA* ghi nhận tỷ lệ gene *oipA* “bật” là 79,2%. Không có mối liên quan giữa các gene này và bệnh viêm loét dạ dày tá tràng. Có mối liên quan đáng kể giữa sự hiện diện trạng thái gene *oipA* “bật” và gene *cagA* ($p=0,027$) [53].

Năm 2020, Bartpho nghiên cứu trên 166 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* tại Thái Lan cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *babA2* (+) ở nhóm viêm dạ

dày mạn, tiền ung thư, ung thư dạ dày lần lượt là 59%, 62%, và 91%. Gene *babA2* (+) không liên quan đến tăng nguy cơ các tổn thương tiền ung thư dạ dày [31].

Năm 2020, Xue (2020) nghiên cứu trên 269 bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng nhiễm *H. pylori* tại Trung Quốc ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 97% và *oipA* “bật” là 88,1%. Không có mối liên quan giữa gene *cagA* (+) và *oipA* “bật” và bệnh viêm loét dạ dày tá tràng [130].

Năm 2020, Bakhti nghiên cứu trên 186 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* ở Iran cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) (54,8%) và *cagE* (+) (47,8%). Gene *cagE* (+) liên quan với nguy cơ ung thư dạ dày (OR= 3,262, 95%CI: 1,763–6,038, p = 0,0001). Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng ghi nhận tỷ lệ tổ hợp *cagA* (+) / *cagE* (+) hiện diện ở ung thư dạ dày (66,7%) cao hơn viêm dạ dày mạn không teo (38,1%), và liên quan với tăng nguy cơ ung thư dạ dày (OR = 3,25; 95%CI: 1,552–6,808) [29].

1.3.1.2. Một số nghiên cứu tại châu lục khác

Năm 2011, Markovska nghiên cứu trên 69 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* tại Bulgaria ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 84%, *oipA* “bật” là 81%, và 97% bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có mang gene *oipA* “bật” (p= 0,0009) [80].

Năm 2011, González nghiên cứu trên 312 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* tại Tây Ban Nha ghi nhận nhiễm chủng *H. pylori* có *cagA* (+) liên quan với tăng nguy cơ tổn thương tiền ung thư dạ dày lên gấp 2,28 lần (95%CI: 1,13-4,58) [56].

Năm 2019, Braga nghiên cứu trên 95 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* tại Brazil ghi nhận tỷ lệ mang *oipA* “bật” là 81,1%. Có mối liên quan giữa gene

oipA “bật” và gene *cagA* (+). Gene *oipA* “bật” có liên quan với tăng nguy cơ ung thư dạ dày (OR = 9,2, 95%CI: 1,45-58,48) [36].

Năm 2021, El Khadir nghiên cứu trên 823 bệnh nhân tại Ma-rốc ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 68,8%, gene *cagE* (+) là 55%. Chủng *H. pylori* mang tổ hợp *cagA* (+)/ *cagE* (+) liên quan tăng nguy cơ loét tá tràng gấp 1,97 lần (95%CI: 1,18–3,3) so với chủng *H. pylori* có *cagA* (-)/ *cagE* (-) [69].

Năm 2022, Yanovich nghiên cứu trên 84 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* tại Cộng hòa Belarus đã ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” là 79,8% và có liên quan với tăng nguy cơ loét tá tràng (OR = 14,5, 95%CI = 1,7–122,1). Bên cạnh đó, có mối liên quan giữa sự hiện diện gene *oipA* “bật” và gene *cagA* (+), với 88% các chủng có mang gene *oipA* “bật” mang đồng thời gene *cagA* (+) [138].

Năm 2023, Bustos-Fraga nghiên cứu trên 141 chủng *H. pylori* phân lập từ các bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng tại Ecuador đã ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 31,9% và gene *babA2* (+) là 70,2%. Gene *babA2* được ghi nhận có liên quan với giảm nguy cơ loét dạ dày (OR = 0,25, 95% CI: 0,09–0,67) [38].

1.3.1.3. Các nghiên cứu phân tích gộp về mối liên quan giữa các gene nghiên cứu với bệnh dạ dày tá tràng

Năm 2012, Sahara nghiên cứu phân tích gộp kết quả từ một số quốc gia Đông Nam Á ghi nhận gene *cagA* (+) liên quan với tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng (OR= 2,83, 95%CI: 1,50 - 5,34, p = 0,001) [105].

Năm 2013, Liu thực hiện một nghiên cứu phân tích gộp cho thấy gene *oipA* “bật” có mối liên quan đáng kể với tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng (OR

= 3,97, 95%CI: 2,89-5,45) và ung thư dạ dày (OR = 2,43, 95%CI: 1,45-4,07) [79].

Năm 2018, Pormohammad thực hiện nghiên cứu phân tích gộp từ nhiều quốc gia từ các châu lục khác nhau ghi nhận sự hiện diện gene *cagA* (+) của *H. pylori* làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày (OR=2,82, 95%CI: 1,96 - 4,06, $p<0,001$) [97].

Năm 2021, Askari thực hiện một nghiên cứu phân tích gộp từ 18 bài báo đã cho thấy mối liên quan đáng kể giữa gene *babA2* (+) và loét dạ dày tá tràng (OR= 1,49, 95%CI: 1,14–1,94), và ung thư dạ dày (OR= 2,4, 95%CI: 1,04–5,52) [27].

1.3.2. Các nghiên cứu trong nước

Các nghiên cứu trong nước chủ yếu tập trung vào gene *cagA*, chưa có nhiều nghiên cứu về gene *cagE*, gene *babA2*, trạng thái “bật/ tắt” của gene *oipA*.

Năm 2010, Nguyễn Lâm Tùng nghiên cứu trên 100 bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng nhiễm *H. pylori* tại Hà Nội và Thành Phố Hồ Chí Minh ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 95%, mang gene *cagE* (+) là 88%, mang gene *oipA* “bật” là 100% [90].

Năm 2014, Lê Quý Hưng (2014) nghiên cứu tại Huế ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 78,1%. Chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) tăng nguy cơ ung thư dạ dày gấp 4,5 lần so với chủng không mang gene *cagA* (95%CI: 1,6-12,2) [9].

Năm 2017, Phan Trung Nam nghiên cứu trên 92 bệnh nhân bệnh dạ dày tá tràng tại Huế ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là

84%. Chưa ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagA* (+) và bệnh dạ dày tá tràng [96].

Năm 2021, Trần Việt Hùng nghiên cứu trên 92 bệnh nhân viêm dạ dày mạn và 91 bệnh nhân ung thư dạ dày tại Hà Nội, ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 71,4% ở nhóm ung thư dạ dày và 46,7% ở nhóm viêm dạ dày mạn. Gene *cagA* (+) liên quan với tăng nguy cơ ung thư dạ dày (OR=2,8, 95% CI: 1,5-5,2) [7].

Năm 2021, Nguyễn Thị Mai Ngân nghiên cứu trên 115 bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng tại Huế, ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 80%. Không có mối liên quan giữa gene *cagA* và bệnh lý dạ dày tá tràng [14].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng bệnh nhân nghiên cứu

Chúng tôi nghiên cứu trên các bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* đáp ứng tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ, từ tháng 5/2021 đến tháng 10/2022 tại Bệnh viện Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng gợi ý bệnh lý viêm, loét dạ dày tá tràng như đau thượng vị, nóng rát vùng thượng vị, nôn buồn nôn, ợ hơi, ợ chua, đầy bụng, khó tiêu, chán ăn,...
- Bệnh nhân được chẩn đoán có bệnh lý viêm loét dạ dày tá tràng, bao gồm:
 - + Viêm dạ dày mạn được chẩn đoán xác định dựa vào tổn thương viêm dạ dày trên hình ảnh nội soi và viêm dạ dày mạn trên mô bệnh học.
 - + Loét dạ dày tá tràng được chẩn đoán xác định dựa vào tổn thương loét ở dạ dày tá tràng trên hình ảnh nội soi.
- Bệnh nhân có kết quả chẩn đoán nhiễm *H. pylori* dương tính ở cả hai phương pháp xét nghiệm nhanh urease và nuôi cấy từ mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân dùng thuốc kháng thụ thể Histamin H2 hoặc thuốc ức chế bơm proton trong vòng 2 tuần, dùng kháng sinh hoặc bismuth trong vòng 4 tuần trước nội soi.
- Bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật ở thực quản, dạ dày, tá tràng, hoặc có rối loạn đông cầm máu trước đó.
- DNA tách chiết từ chủng *H. pylori* phân lập không đảm bảo chất lượng và

số lượng để thực hiện các xét nghiệm sinh học phân tử.

- Bệnh nhân có tín hiệu giải trình tự gene *oipA* bị nhiễu.
- Bệnh nhân có kết quả PCR của *cagA*, *cagE*, *cagPAI* empty không tương thích.

2.1.2. Các chủng vi khuẩn *Helicobacter pylori* nghiên cứu

Các chủng *H. pylori* được nuôi cấy, phân lập từ mẫu sinh thiết dạ dày ở các bệnh nhân nghiên cứu sẽ được tách chiết DNA để thực hiện các xét nghiệm sinh học phân tử xác định các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA*.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thiết kế theo phương pháp nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang.

2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu từ tháng 5/2021 đến tháng 10/2022.
- Nội soi tiêu hóa trên, lấy mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày, xét nghiệm nhanh urease được thực hiện tại Trung Tâm Nội Soi - Nội Soi Can Thiệp, Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ.
- Nuôi cấy, phân lập, định danh *H. pylori* tại phòng thí nghiệm của Bộ Môn Vi sinh, Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ.
- Xử lý mô và đọc kết quả mô bệnh học các mẫu viêm dạ dày mạn tại phòng thí nghiệm của Bộ Môn Giải phẫu bệnh - Pháp Y, Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ.
- Thực hiện các kỹ thuật sinh học phân tử tại Phòng xét nghiệm di truyền phân tử - Bộ Môn Di Truyền Y Học, Trường Đại Học Y Dược Huế.

2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu và phương pháp chọn mẫu

2.2.3.1. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu tối thiểu được tính theo công thức [13]:

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

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu.

Z: giá trị phân phối chuẩn, với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

p: là tỷ lệ ước đoán. Trong nghiên cứu của chúng tôi, p là tỷ lệ mang gene *cagA*, *cagE*, *babA2*, *oipA* “bật/ tắt” của các chủng *H. pylori* phân lập ở các bệnh nhân có viêm, loét dạ dày tá tràng. Theo nghiên cứu năm 2021 của tác giả Nguyễn Thị Mai Ngân ghi nhận tỷ lệ gene *cagA* (+) của *H. pylori* là 80,0%, nên chúng tôi chọn $p_1 = 0,8$ [14]. Hiện tại, Việt Nam hầu như chưa có nhiều nghiên cứu về các gene *oipA* “bật/ tắt”, *babA2*, *cagE* của vi khuẩn *H. pylori*, vì vậy chúng tôi chọn $p_2 = 0,5$.

d: sai số tuyệt đối mong muốn. Chúng tôi chọn $d = 0,08$.

Thay p_1 , p_2 vào công thức ước lượng cỡ mẫu tối thiểu: $n_1 \geq 96$, $n_2 \geq 151$. Vì vậy, chúng tôi ước tính cần khảo sát trên ít nhất 151 chủng *H. pylori* phân lập từ 151 bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng trong nghiên cứu các gene *cagA*, *cagE*, *babA2*, *oipA* “bật/ tắt”. Cỡ mẫu thực tế trong nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 173 chủng *H. pylori* phân lập từ 173 bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng.

2.2.3.2. Phương pháp chọn mẫu

Phương pháp chọn mẫu là chọn mẫu thuận tiện, các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu lần lượt được đưa vào nghiên cứu.

2.2.4. Định nghĩa các biến số nghiên cứu

2.2.4.1. Các đặc điểm của nhóm nghiên cứu

- Tuổi và nhóm tuổi:

+ Tuổi: được tính bằng cách lấy năm nghiên cứu trừ năm sinh của bệnh nhân trong nghiên cứu, là biến liên tục.

+ Nhóm tuổi: được chia thành 2 nhóm: <40 tuổi hoặc ≥ 40 tuổi, dựa trên nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mai Ngân cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống

kê về phân bố bệnh dạ dày tá tràng giữa nhóm <40 và ≥ 40 tuổi [14].

- Giới tính: là biến nhị giá: nam hoặc nữ.
- Hút thuốc lá: là biến nhị giá: có hoặc không. Định nghĩa hút thuốc lá theo Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh Hoa Kỳ [39]:

+ Có hút thuốc lá: những người đã hút ≥ 100 điếu thuốc, hiện tại còn đang hút thuốc lá.

+ Không hút thuốc lá: là người hoàn toàn không hút; hoặc có hút nhưng cho đến thời điểm khảo sát hút tổng cộng < 100 điếu; hoặc trước đây có hút ≥ 100 điếu và hiện tại đã ngưng hút.

- Dạng viêm dạ dày qua nội soi ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn: phân loại theo hệ thống Sydney, là biến có 7 giá trị gồm: viêm sung huyết, viêm trợt phẳng, viêm trợt nổi, viêm phì đại, viêm teo, viêm trào ngược dịch mật, viêm xuất huyết [47], [122].

- Đặc điểm mô bệnh học ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn: có hai nhóm:

+ Viêm mạn không có tổn thương tiền ung thư: bệnh nhân có kết quả nội soi có viêm dạ dày, và kết quả xét nghiệm mô bệnh học ghi nhận có viêm mạn và không có viêm teo, không dị sản ruột, không loạn sản.

+ Viêm mạn có tổn thương tiền ung thư: bệnh nhân có kết quả nội soi có viêm dạ dày, và kết quả xét nghiệm mô bệnh học ghi nhận có viêm mạn kèm có viêm teo, dị sản ruột, loạn sản.

* Các thông số viêm mạn, viêm teo, dị sản ruột, loạn sản được đánh giá như sau:

. Viêm mạn: dựa vào kết quả mô bệnh học. Có: khi có viêm mạn hiện diện ở ít nhất một vị trí sinh thiết. Không: khi không có viêm mạn ở tất cả vị trí sinh thiết.

. Viêm teo: dựa vào kết quả mô bệnh học. Có: khi có viêm teo hiện diện ở ít nhất một vị trí sinh thiết. Không: khi không có viêm teo ở tất cả vị trí sinh

thiết.

. Dị sản ruột: dựa vào kết quả mô bệnh học. Có: khi có dị sản ruột hiện diện ở ít nhất một vị trí sinh thiết. Không: khi không có dị sản ruột ở tất cả vị trí sinh thiết.

. Loạn sản: dựa vào kết quả mô bệnh học. Có: khi có loạn sản hiện diện ở ít nhất một vị trí sinh thiết. Không: khi không có loạn sản ở tất cả vị trí sinh thiết.

- Đặc điểm nội soi ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng: vị trí loét gồm ở dạ dày, ở tá tràng, và ở cả dạ dày và tá tràng.

- Các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng: là biến có 3 giá trị gồm: viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư, viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư và loét dạ dày tá tràng. Phân nhóm dựa vào kết quả nội soi và kết quả mô bệnh học:

+ Viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư: bệnh nhân có kết quả nội soi có viêm dạ dày, và kết quả xét nghiệm mô bệnh học ghi nhận có viêm mạn và không có viêm teo, không dị sản ruột, không loạn sản.

+ Viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư: bệnh nhân có kết quả nội soi có viêm dạ dày, và kết quả xét nghiệm mô bệnh học có viêm mạn kèm có viêm teo, dị sản ruột, loạn sản.

+ Loét dạ dày tá tràng: các bệnh nhân có kết quả nội soi loét dạ dày, loét tá tràng, hoặc loét ở cả dạ dày và tá tràng.

- Các triệu chứng lâm sàng: là biến nhị giá: có/ không. Hỏi bệnh nhân ghi nhận có hoặc không các triệu chứng bao gồm: đau thượng vị, nóng rát thượng vị, nôn và buồn nôn, ợ hơi ợ chua, chán ăn, đầy bụng khó tiêu,...

2.2.4.2. Các gene và tổ hợp gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori*

- Gene *oipA*: phân tích kết quả giải trình tự vùng tín hiệu đầu 5' của gene *oipA*:

+ *Trạng thái chức năng*: là biến nhị giá: “bật” hoặc “tắt”. Trạng thái “bật” khi trình tự peptide đúng khung đọc, hoặc trạng thái “tắt” khi trình tự peptide lệch khung đọc [134], [136] .

+ *Kiểu mô hình CT lặp lại theo tính liên tục của mô hình*:

. Mô hình liên tục: khi các dinucleotide CT liên tiếp nhau, không bị phân cách bởi cặp dinucleotide nào khác. Tên kiểu mô hình này là số tương ứng với số lần CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' của gene *oipA*.

*Ví dụ: mô hình “6” tương ứng với trình tự: “ACTAACTCTCTCTCTCTCGTTTTGGCTC”.

. Mô hình không liên tục: khi các dinucleotide CT bị phân cách bởi các dinucleotide "TT", "GT", hoặc "GC". Tên kiểu mô hình này bao gồm các số tương ứng với số lần CT lặp lại, phần phân cách được thay thế bởi dấu “+”.

*Ví dụ: mô hình “2+1+1+1” tương ứng với trình tự “ACTCTTTCTGTCTTTCT”.

. Các mô hình có số lần CT lặp lại giống nhau nhưng có khác biệt một số nucleotide trong trình tự tín hiệu sẽ được ký hiệu a, b. Ví dụ: 6a hoặc 6b.

+ *Vị trí bắt đầu của mô hình CT lặp lại của gene oipA*: là biến nhị giá: gồm vị trí +23 hoặc +19. Vị trí +23 khi CT lặp lại bắt đầu sau trình tự “CTAA”, và +19 khi CTAA bị thay thế bởi “CTCT” [134].

- Gene *babA2*: là biến nhị giá: dương tính (+) hoặc âm tính (-). Đánh giá dựa vào kết quả xét nghiệm PCR với cặp mồi đặc hiệu gene *babA2*.

- Gene *cagA*: là biến nhị giá: dương tính (+) hoặc âm tính (-). Đánh giá dựa vào kết quả xét nghiệm PCR với cặp mồi đặc hiệu gene *cagA*.

- Gene *cagE*: là biến nhị giá: dương tính (+) hoặc âm tính (-). Đánh giá dựa vào kết quả của phản ứng PCR với cặp mồi đặc hiệu gene *cagE*.

- Tổ hợp các gene:

+ Tổ hợp *cagA/cagE*: *cagA* (+)/*cagE* (+) và các tổ hợp *cagA/cagE* còn

lại (gồm *cagA* (+)/*cagE* (-), *cagA* (-)/*cagE* (+), *cagA* (-)/*cagE* (-)).

+ Tổ hợp *cagA*/ *babA2*: *cagA* (+)/ *babA2*(+) và các tổ hợp *cagA*/ *babA2* còn lại (gồm *cagA*(+)/ *babA2* (-), *cagA* (-)/ *babA2* (+), *cagA* (-)/ *babA2* (-)).

+ Tổ hợp *cagA*/*oipA*: *cagA* (+)/*oipA* “bật” và các tổ hợp *cagA*/*oipA* còn lại (gồm *cagA* (+)/*oipA* “tắt”, *cagA* (-)/ *oipA* “bật”, *cagA* (-)/*oipA* “tắt”).

+ Tổ hợp *babA2*/*oipA*: *babA2* (+)/*oipA* “bật” và các tổ hợp *babA2*/*oipA* còn lại (gồm *babA2* (+)/*oipA* “tắt”, *babA2* (-)/*oipA* “bật”, *babA2* (-)/*oipA* “tắt”).

+ Tổ hợp *cagA*/ *cagE*/ *oipA*: *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* “bật” và các tổ hợp *cagA*/ *cagE*/ *oipA* còn lại (gồm *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* “tắt”, *cagA* (+)/ *cagE* (-)/ *oipA* “bật”, *cagA* (-)/ *cagE* (+)/ *oipA* “bật”, *cagA* (-)/ *cagE* (-)/ *oipA* “bật”, *cagA* (-)/ *cagE* (-)/ *oipA* “tắt”),).

+ Tổ hợp *cagA*/ *cagE*/ *babA2*: *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *babA2* (+) và các tổ hợp *cagA*/ *cagE*/ *babA2* còn lại (gồm *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *babA2* (-), *cagA* (+)/ *cagE* (-)/ *babA2* (+), *cagA* (-)/ *cagE* (+)/ *babA2* (-), *cagA* (-)/ *cagE* (-)/ *babA2* (+), *cagA* (-)/ *cagE* (-)/ *babA2* (-)).

2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.5.1. Tuyển chọn mẫu nghiên cứu

- Chọn bệnh nhân đến nội soi tiêu hóa trên tại Trung tâm Nội Soi - Nội Soi Can Thiệp, Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ và có chỉ định sinh thiết niêm mạc dạ dày, sau đó tư vấn bệnh nhân đồng ý ký đơn tự nguyện tham gia nghiên cứu, phỏng vấn ghi nhận các thông tin tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng, hút thuốc lá.

- Tiến hành nội soi tiêu hóa trên ghi nhận tổn thương dạ dày tá tràng và sinh thiết hai mẫu mô niêm mạc dạ dày để làm xét nghiệm urease nhanh và nuôi cấy *H. pylori*. Các bệnh nhân nội soi có viêm dạ dày thì sinh thiết thêm hai mẫu mô niêm mạc dạ dày làm xét nghiệm mô bệnh học.

- Xác định tình trạng nhiễm *H. pylori* bằng xét nghiệm urease nhanh. Chỉ những bệnh nhân có xét nghiệm nhanh urease dương tính mới được chọn vào mẫu nghiên cứu.

2.2.5.2. Nuôi cấy, phân lập, định danh vi khuẩn *H. pylori*

- Thực hiện tại phòng xét nghiệm của Bộ Môn Vi Sinh, Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ.

- Các bệnh nhân có xét nghiệm nhanh urease dương tính tiếp tục được nuôi cấy, phân lập *H. pylori* từ mẫu mô sinh thiết. Định danh *H. pylori* bằng nhuộm Gram và các xét nghiệm urease, catalase, oxidase.

- Sau khi nuôi cấy, chủng *H. pylori* phân lập được bảo quản trong dung dịch TE Buffer ở -20° và sau đó chuyển đến Phòng xét nghiệm di truyền phân tử - Bộ môn Di truyền Y học, Trường Đại Học Y - Dược, Đại Học Huế để thực hiện các kỹ thuật sinh học phân tử.

2.2.5.3. Thực hiện các kỹ thuật sinh học phân tử

- Thực hiện các kỹ thuật sinh học phân tử tại Phòng xét nghiệm di truyền phân tử - Bộ môn Di truyền Y học, Trường Đại Học Y Dược, Đại Học Huế.

- Tách chiết DNA, kiểm tra chất lượng và số lượng.

- Thực hiện kỹ thuật PCR với cặp mồi đặc hiệu *H. pylori* để chẩn đoán xác định nhiễm *H. pylori*.

- Thực hiện kỹ thuật PCR với cặp mồi đặc hiệu các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* để xác định các gene này của *H. pylori*.

- Xác định trạng thái “bật/ tắt” của gene *oipA* bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger vùng chứa các dinucleotide lặp lại của gene này.

2.2.5.4. Phân tích kết quả nghiên cứu.

2.2.6. Các quy trình, kỹ thuật thực hiện trong nghiên cứu

2.2.6.1. Các thiết bị, vật liệu, sinh phẩm dùng trong nghiên cứu

* Thiết bị

- Máy nội soi Olympus Exera II CV-180, ống soi mềm Olympus GIF-Q150, kèm sinh thiết Olympus FB-25K-1.

- Máy xử lý mô tự động Tissue TeK Rotary (Sakura, Nhật), máy cắt vi thể CUT 4050 (micro Tec, Đức), kính hiển vi Nikon Eclipse E100 với vật kính 10x, 40x và 100x.

- Tủ ủ ấm chuyên dụng duy trì nhiệt độ 35-37°C; tủ an toàn sinh học cấp II.

- Máy ly tâm Spectrafuge 24D, máy Vortex Mixer, máy luân nhiệt Applied Biosystems 2720 (phụ lục 2).

- Máy đo nồng độ DNA NanoDrop 2000.

- Buồng thao tác PCR.

- Bộ micropipette, bộ đổ gel agarose: khay, lược, bộ phận chắn, mắt cân bằng; chai thủy tinh nấu gel, lò vi sóng.

- Hệ thống điện di ngang Enduro Electrophoresis Systems, hệ thống chụp ảnh gel Uvitec Cambridge (phụ lục 2).

** Vật liệu, sinh phẩm dùng trong nghiên cứu*

- Các vật liệu dùng để bảo quản mẫu sinh thiết và thử xét nghiệm urease nhanh:

+ 1 bảng nhựa Pylori-test chứa gel để thử urease test (công ty Nam Khoa).

+ 1 ống eppendorf HPort chứa 0,5 ml môi trường vận chuyển (công ty Nam Khoa) dùng bảo quản mẫu mô nuôi cấy *H. pylori*.

+ 2 lọ vô trùng đựng 5 ml dung dịch Formol 10% dùng bảo quản các mẫu sinh thiết để xét nghiệm mô bệnh học.

- Các vật liệu dùng cho nuôi cấy *H. pylori* từ mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày:

+ 1 chày nghiền mẫu và 1 ống eppendorf dung tích 2 ml dùng để nghiền mô sinh thiết.

+ 1 đĩa thạch đường kính 90mm, có kháng sinh chọn lọc để nuôi cấy *H. pylori* (HP VTAP 90 mm của công ty Nam Khoa).

+ Túi tạo khí trường vi ái khí (Anaerocult C mini của công ty Nam Khoa).

+ Que cấy, pipette, đèn cồn, cồn 90⁰, dụng cụ bảo hộ để thực hiện thao tác vi sinh trong tủ an toàn sinh học cấp II.

- Các vật liệu làm tiêu bản mô sinh thiết: cassette, parafin, các dung dịch xử lý mô, lam kính, dung dịch nhuộm Hematoxylin-Eosin.

- Các vật liệu, sinh phẩm cho các kỹ thuật sinh học phân tử:

+ Kit PCR Mix: OneTaq 2X MasterMix và 5X Firepol MasterMix.

+ Các cặp mồi đặc hiệu gene nghiên cứu (Phusa Biochem).

+ Thang chuẩn 100 bp, bột agarose, đệm TBE, thuốc nhuộm Redview.

+ Kit GeneJET gel extraction (Thermo Scientific): tinh sạch sản phẩm PCR từ gel.

2.2.6.2. Kỹ thuật nội soi tiêu hóa trên và lấy mẫu sinh thiết

Kỹ thuật được nghiên cứu sinh thực hiện hoặc phối hợp cùng thực hiện với các bác sĩ nội soi tại Trung Tâm Nội Soi - Nội Soi Can Thiệp, Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ.

Quy trình nội soi được tiến hành theo hướng dẫn của Bộ Y tế [2].

- Chuẩn bị hệ thống máy nội soi, kèm sinh thiết đã được xử lý tiệt trùng theo đúng quy trình.

- Chuẩn bị thuốc và các vật liệu cần thiết:

+ Dụng cụ ngáng miệng, lọ lidocain 10% dạng xịt để gây tê hầu họng, xylocain 2% dạng gel bôi vào đầu ống soi, dung dịch simethicon cho bệnh nhân uống nhằm làm sạch bọt trong lòng dạ dày, bơm tiêm nước cất để bơm rửa, găng, gạc.

+ Bảng nhựa Pylori-test. Các lọ và ống eppendorf đựng mẫu mô sinh thiết.

- Chuẩn bị bệnh nhân:

+ Bệnh nhân cần nhịn ăn trước nội soi ít nhất 6-8 giờ.

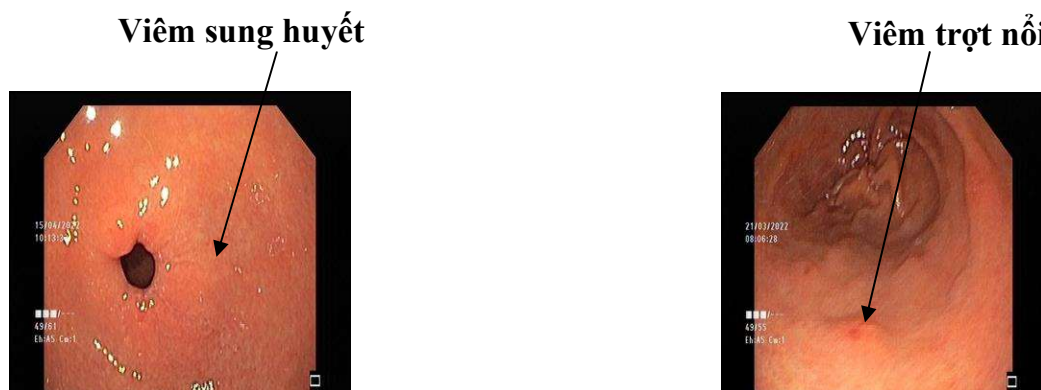
+ Hỏi về tiền sử dùng thuốc kháng tiết, kháng sinh, và tiền sử dị ứng thuốc tê, tiền sử bệnh lý rối loạn đông cầm máu trước nội soi.

- + Bệnh nhân được giải thích về thủ thuật và đồng ý nội soi tiêu hóa trên.
- + Bệnh nhân được cho uống dung dịch simethicon trước soi 10-30 phút, sau đó được xịt 2 nhát lidocain 10% vào vùng hầu họng trước soi 5 phút.
- Tiến hành thủ thuật nội soi tiêu hóa trên:
 - + Kiểm tra hệ thống nội soi vận hành tốt: nguồn sáng, chức năng bơm, hút.
 - + Tiến hành nội soi: Bệnh nhân nằm ở tư thế nghiêng trái, chân trái duỗi, chân phải co, đầu hơi cao và cúi nhẹ. Đặt ngáng miệng vào giữa hai cung răng bệnh nhân và yêu cầu bệnh nhân ngậm chặt. Đưa ống nội soi qua miệng vào thực quản, đến dạ dày. Bơm hơi và quan sát kỹ các vùng niêm mạc dạ dày thân vị và hang vị. Đưa ống soi qua lỗ môn vị và quan sát niêm mạc hành tá tràng ở D1, D2 và quan sát tổn thương. Sau đó rút ống soi ra khỏi tá tràng, khi ra đến hang vị, bắt đầu động tác quặt ngược ống soi từ từ, kết hợp bơm hơi để quan sát phần ngang, góc và phần đứng bờ cong nhỏ, bờ cong lớn, tâm vị, phình vị. Khi phát hiện có tổn thương thì ghi nhận chi tiết về hình thái và vị trí tổn thương.
 - + Ghi nhận các tổn thương viêm loét dạ dày tá tràng qua nội soi:
 - * Viêm dạ dày: dạng viêm dạ dày trên nội soi theo hệ thống Sydney gồm: viêm sung huyết, viêm trợt nổi, viêm trợt phẳng, viêm phì đại, viêm teo, viêm trào ngược dịch mật, viêm xuất huyết [8], [122].
 - . Viêm sung huyết: niêm mạc dạ dày mất tính nhẵn bóng, hơi lằn sần, có từng mảng sung huyết, dễ chảy máu khi chạm đèn soi.
 - . Viêm trợt phẳng: niêm mạc dạ dày có nhiều chỗ trợt nông, trên có giả mạc bám hoặc những vết trợt nông trên niêm mạc.
 - . Viêm trợt nổi: niêm mạc dạ dày có những chỗ nổi gồ lên, ở đỉnh hơi lõm xuống, hoặc niêm mạc dạ dày phù nề phì đại trên có trợt.
 - . Viêm phì đại: nếp niêm mạc mất tính nhẵn bóng, to hơn bình thường, và không xẹp khi bơm hơi.
 - . Viêm teo: các nếp niêm mạc mỏng khi chưa bơm hơi và nhìn thấy rõ

các mạch máu. Có thể nhìn thấy hình ảnh gợi ý dị sản ruột là những mảng màu trắng hơi nhô cao được bao quanh bởi các vùng niêm mạc loang lổ hỗn hợp màu hồng và nhợt nhạt gây ra bề mặt niêm mạc không đều [30].

. Viêm trào ngược dịch mật: niêm mạc dạ dày phù nề, sung huyết, phì đại và có nhiều dịch mật trong dạ dày.

. Viêm xuất huyết: có những chấm xuất huyết hoặc đám xuất huyết trên bề mặt niêm mạc dạ dày hoặc bầm tím do chảy máu trong niêm mạc.

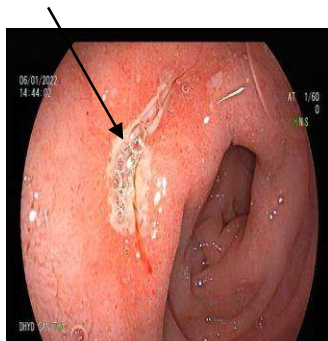


Hình 2.1 Viêm dạ dày trên nội soi

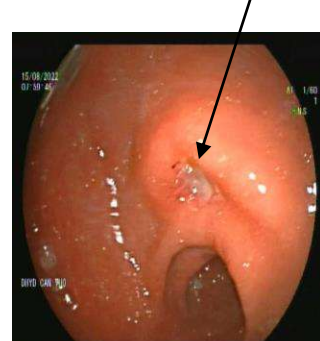
(Nguồn: kết quả nghiên cứu)

* Loét dạ dày tá tràng: là các ổ loét đáy có phủ một lớp fibrin màu trắng xám, bờ đều hơi nhô lên do phù nề hoặc được bao quanh bởi các nếp niêm mạc hội tụ, vị trí ở dạ dày, hoặc tá tràng, hoặc ở cả dạ dày và tá tràng [16].

Loét tá tràng



Loét dạ dày



Hình 2.2. Loét dạ dày tá tràng trên nội soi

(Nguồn: kết quả nghiên cứu)

+ Sau khi quan sát đánh giá đầy đủ tổn thương dạ dày tá tràng, người làm

thủ thuật tiến hành sinh thiết lấy bệnh phẩm niêm mạc dạ dày bằng kèm sinh thiết theo trình tự làm xét nghiệm nhanh urease trước, đến nuôi cấy *H. pylori*, và sau đó đến mô bệnh học (ở nhóm bệnh viêm dạ dày qua nội soi).

. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu sẽ được sinh thiết hai mẫu niêm mạc dạ dày: một mẫu ở hang vị để xét nghiệm urease nhanh, khi có kết quả xét nghiệm urease nhanh (+) thì dùng kim vô trùng lấy mẫu mô trong giếng gel này cho chung vào ống eppendorf đã có sẵn mẫu thân vị để nuôi cấy [127]; một mẫu ở thân vị cho vào ống eppendorf chứa môi trường vận chuyển để nuôi cấy *H. pylori*.

. Đối với các bệnh nhân có tổn thương viêm dạ dày qua nội soi, do giới hạn về điều kiện nghiên cứu, nên chúng tôi chỉ sinh thiết thêm hai mẫu: một mẫu ở hang vị, một mẫu ở thân vị cho vào hai lọ chứa Formol để xét nghiệm mô bệnh học. Trường hợp có nhiều tổn thương, chúng tôi thấy hình ảnh tổn thương nào nghi ngờ nhất sẽ sinh thiết mẫu ở vị trí đó.

+ Khi đã lấy đủ mẫu sinh thiết, hút hơi và dịch trong lòng dạ dày. Rút ống soi ra ngoài, hoàn thành thủ thuật nội soi.

+ Thực hiện sát khuẩn máy, ống soi và kèm sinh thiết theo quy định sau khi kết thúc nội soi cho từng bệnh nhân [2].

2.2.6.3. Xét nghiệm nhanh urease để chẩn đoán nhiễm *H. pylori*

- Cách tiến hành:

+ Lấy bảng nhựa NK Pylori-test (Công ty Nam Khoa) từ tủ lạnh ra để ở nhiệt độ phòng khoảng 20 phút trước khi tiến hành thử nghiệm.

+ Dùng kim vô trùng lấy mẫu mô dạ dày được sinh thiết đầu tiên ở hang vị để vùi mẫu mô này ngập trong giếng gel Pylori-test.

+ Quan sát sự thay đổi màu sắc của gel trong giếng thử. Đọc kết quả trong vòng 1 giờ.

- Cách đọc kết quả: kết quả urease test dương tính khi màu gel trong

giếng thử chuyển từ vàng sang hồng cánh sen.

- Xử lý mẫu sinh thiết thử xét nghiệm nhanh urease:

+ Nếu mẫu thử có kết quả xét nghiệm nhanh urease (+) trong vòng 1 giờ: dùng kim vô trùng lấy mẫu mô trong giếng gel Pylori-test chuyển gộp vào ống eppendorf chứa môi trường chuyên chở đã chứa sẵn mẫu mô thân vị và đưa ngay đến phòng vi sinh để nuôi cấy [127].

+ Nếu mẫu thử có kết quả xét nghiệm nhanh urease (-) sau 1 giờ: không nuôi cấy mẫu mô này và bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu.

2.2.6.4. Kỹ thuật nuôi cấy, phân lập, định danh *Helicobacter pylori*

- Kỹ thuật được thực hiện tại phòng xét nghiệm của Bộ Môn Vi sinh, Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ theo quy trình của Blanchard TG [33]. Nuôi cấy, phân lập, định danh *Helicobacter pylori* được thực hiện và đánh giá kết quả bởi Tiến sĩ Nguyễn Thị Hải Yến, chuyên khoa vi sinh, Trưởng Bộ Môn Vi Sinh, Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ.

- Các bước tiến hành:

+ Chuẩn bị bệnh phẩm là ống eppendorf có chứa 2 mẫu mô niêm mạc từ hang vị và thân vị, bảo quản trong môi trường chuyên chở (Hport của công ty Nam Khoa) được chuyển đến phòng xét nghiệm vi sinh trong vòng 2 giờ. Chuẩn bị đĩa thạch cấy (HP VTAP 90 mm của công ty Nam Khoa) từ tủ bảo quản lạnh ra và để ở nhiệt độ phòng khoảng 15-30 phút.

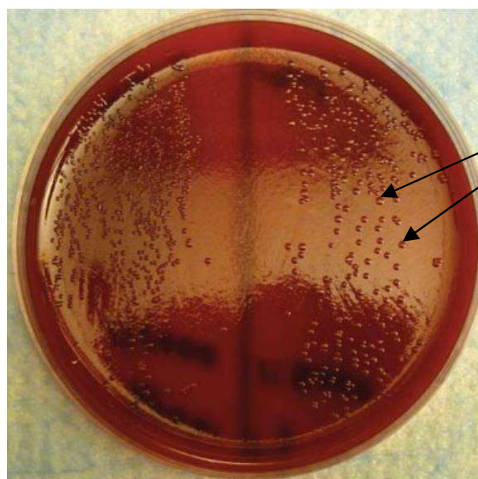
+ Tiến hành nghiền nhuyễn mẫu mô niêm mạc dạ dày bằng chày vô trùng đến khi không còn mảnh mô. Dùng pipet hút dịch nghiền nhỏ lên đĩa thạch cấy, dùng tăm bông vô trùng trải đều dịch nghiền lên mặt thạch, từ trên xuống dưới, từ phải qua trái và ngược lại; sau đó tiếp tục xoay đĩa 90° và ria đều thêm lần nữa.

+ Đậy đĩa thạch rồi cho vào túi chuyên dụng để tạo khí trường vi ái khí (5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂) (Anaerocult C mini của công ty Nam Khoa), niêm

kín miệng túi, ghi mã số bệnh nhân, ngày giờ cấy, ủ 37° C trong 3 - 10 ngày.

- Kỹ thuật định danh *H. pylori*: khuẩn lạc được xác định là *Helicobacter pylori* khi có đủ các đặc tính sau [33]:

+ Hình thái: trên đĩa cấy, khuẩn lạc nhỏ, tròn khoảng 1 mm như đầu đinh ghim, màu xám nhạt, trong suốt, lồi lên khỏi mặt thạch [33], [83].



Khuẩn lạc
H. pylori

Hình 2.3. Hình thái khuẩn lạc *H. pylori* [33]

+ Nhuộm Gram: khuẩn lạc có hình ảnh vi khuẩn Gram âm, vi khuẩn có hình cung hoặc cánh chim hải âu, bắt màu hồng của vi khuẩn Gram âm [33].

+ Đặc điểm sinh hóa: Thử nghiệm urease (+), oxydase (+), catalase (+).

- Đọc kết quả nuôi cấy, định danh *H. pylori*:

+ Kết quả nuôi cấy, định danh *H. pylori* (+): khi khuẩn lạc mọc có đặc điểm hình thái, nhuộm Gram âm và các thử nghiệm hóa sinh gồm urease, catalase và oxidase dương tính.

+ Kết quả nuôi cấy *H. pylori* (-): không thấy khuẩn lạc mọc trên đĩa sau 10 ngày thì kết luận không nuôi cấy được vi khuẩn, và loại khỏi mẫu nghiên cứu.

- Xử lý mẫu nuôi cấy, định danh *H. pylori* (+): dùng que cấy lấy các khuẩn lạc *H. pylori* cho vào ống eppendorf chứa 0,5 ml TE (Tris - EDTA) bảo quản ở -20°C, và chuyển đến Phòng xét nghiệm di truyền phân tử - Bộ môn Di truyền Y học, Trường Đại Học Y Dược, Đại Học Huế để thực hiện

các xét nghiệm sinh học phân tử.

2.2.6.5. Kỹ thuật xử lý mô, nhuộm tiêu bản và đọc kết quả mô bệnh học

- Kỹ thuật xử lý mô, nhuộm tiêu bản được thực hiện tại phòng xét nghiệm của Bộ môn Giải Phẫu Bệnh, Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ theo quy trình của Bộ Y Tế [1]. Kết quả mô bệnh học được đánh giá bởi Tiến sĩ Nguyễn Hồng Phong, chuyên ngành giải phẫu bệnh, Trưởng bộ môn Giải Phẫu Bệnh – Pháp Y, Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ.

- Xử lý mô và nhuộm tiêu bản

+ Cố định mô: 2 mẫu bệnh phẩm mô dạ dày từ thân vị, hang vị được cố định riêng vào 2 lọ formol 10% ngay sau khi sinh thiết ở bệnh nhân viêm dạ dày qua nội soi, không để bệnh phẩm dính vào thành lọ; ghi rõ thông tin bệnh nhân, vị trí lấy mẫu và gửi đến phòng xét nghiệm trong ngày.

+ Xử lý mô và tạo tiêu bản: tiến hành lấy mẫu mô vùi parafin, đúc khối parafin và dùng máy cắt mảnh bệnh phẩm thành lát mỏng có độ dày 4 μ m, sau đó dán mảnh cắt cố định lên tiêu bản [1].

+ Nhuộm tiêu bản bằng phương pháp nhuộm Hematoxylin - Eosin để đánh giá tổn thương niêm mạc dạ dày vừa phát hiện vi khuẩn *H. pylori* [47]. Nhuộm nhân bằng Hematoxylin và nhuộm bào tương bằng Eosin: nhân tế bào bắt màu xanh đến xanh đen, bào tương tế bào bắt màu hồng đến đỏ, hồng cầu bắt màu hồng đậm, và sợi tạo keo bắt màu hồng nhạt [1].

- Tiêu bản và phương tiện đọc kết quả

+ Tiêu bản: bệnh phẩm sinh thiết dạ dày của mỗi bệnh nhân được xử lý thành 2 tiêu bản từ mẫu mô hang vị và thân vị, được nhuộm Hematoxylin - Eosin.

+ Đọc tiêu bản nhuộm Hematoxylin- Eosin bằng kính hiển vi quang học Nikon Eclip E100, với các mức độ phóng đại 100, 400 và 1000 lần để đánh giá các tổn thương mô bệnh học.

- Mỗi tiêu bản được đánh giá các thông số: viêm mạn, viêm teo, dị sản ruột

và *H. pylori* theo hệ thống Sydney cập nhật [47], và loạn sản theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y Tế Thế Giới năm 2019 [75].

+ Viêm mạn: khi có sự gia tăng số lượng bạch cầu đơn nhân gồm lympho bào và tương bào trong mô đệm [47], [98]. Chúng tôi đánh giá có hay không có viêm mạn:

. Không có tổn thương viêm mạn: khi quan sát mô đệm trên vi trường 40x không thấy bạch cầu lympho và tương bào, hoặc có thể có bạch cầu đơn nhân nhưng số lượng chỉ từ 2-5 tế bào [47].

. Viêm mạn: khi có sự gia tăng số lượng bạch cầu đơn nhân gồm bạch cầu lympho và tương bào trong mô đệm [47].

+ Viêm teo: khi có viêm mạn và giảm số lượng tuyến thích hợp ở hang vị hoặc thân vị [47], [98]. Chúng tôi chỉ đánh giá có hay không có viêm teo:

. Không có tổn thương viêm teo: khi có viêm mạn và số lượng tuyến bình thường.

. Viêm teo: khi có viêm mạn và số lượng tuyến giảm.

+ Dị sản ruột: được xác định trên hình thái học với các đặc điểm: hiện diện tế bào dài, tế bào hấp thu, hoặc tế bào tương tự tế bào biểu mô đại tràng [47]. Do điều kiện nghiên cứu, chúng tôi chỉ đánh giá có hay không có dị sản ruột.

+ Vi khuẩn *H. pylori*: tìm trên tiêu bản có sự hiện diện *H. pylori* hay không.

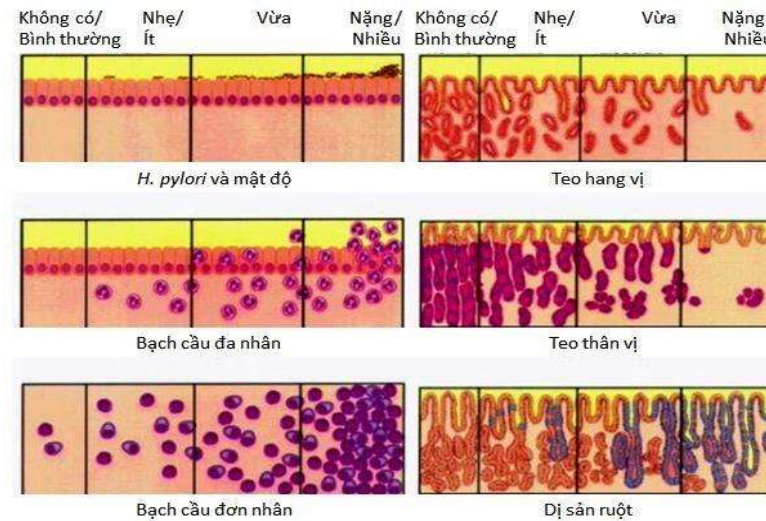
- Loạn sản: đánh giá theo tiêu chuẩn của Tổ Chức Y Tế Thế Giới (2019) [75]. Các đặc điểm mô bệnh học của loạn sản gồm:

+ Tế bào không điển hình: nhân tế bào tăng sắc, tăng kích thước, tăng tỷ lệ nhân : bào tương. Trong loạn sản độ thấp, nhân tế bào còn tính phân cực và nằm ở đáy của lớp biểu mô. Trong loạn sản độ cao, nhân mất tính phân cực, xếp thành tầng chiếm hết bề dày của lớp biểu mô.

+ Rối loạn cấu trúc tuyến: cấu trúc có ít tuyến dồn lên nhau và sắp xếp lộn xộn, ít nhánh, hiếm khi có chồi trong loạn sản độ thấp. Cấu trúc tuyến thường

phức tạp, cho thấy sự biến dạng rõ rệt, bao gồm các tuyến sắp xếp lộn xộn và chồng lên nhau ở loạn sản độ cao.

+ Hoạt động phân bào: hoạt động phân bào ở mức độ ít tới trung bình ở loạn sản độ thấp, hoạt động phân bào tăng mạnh ở loạn sản độ cao.



Hình 2.4. Thang mô hình trực quan để đánh giá các thông số viêm dạ dày mạn theo hệ thống Sydney cập nhật [47]

2.2.6.6. Kỹ thuật tách chiết DNA từ mẫu vi khuẩn *H. pylori* nuôi cấy

- Quy trình tách chiết: được thực hiện tại Phòng xét nghiệm di truyền phân tử - Bộ môn Di truyền Y học, Trường Đại Học Y Dược, Đại Học Huế theo quy trình của Peek [95].

- Cách tiến hành:

+ Lấy mẫu huyền dịch vi khuẩn lưu ở -20°C , giải đông ở 37°C .

+ Trộn vortex 10 μL huyền dịch vi khuẩn cho vào trong 1ml nước muối đệm phosphat, ly tâm ở $14.000 \times g$ trong 2 phút 1ml nước cất vô trùng. Loại bỏ dịch nổi, thêm 1 ml nước cất vô trùng rồi đun sôi trong 10 phút. Sau đó, ly tâm ở $12.000 \times g$ trong 4 phút, lấy dịch nổi và giữ ở -20°C để phân tích DNA [95].

- Đo độ tinh sạch và nồng độ DNA bằng máy quang phổ kế NanoDrop 2000.

2.2.6.7. Kỹ thuật PCR xác định định nhiễm *H. pylori* và chẩn đoán các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA*

Kỹ thuật được thực hiện tại Phòng xét nghiệm di truyền phân tử - Bộ môn Di truyền Y học, Trường Đại Học Y Dược, Đại Học Huế, kết quả được đánh giá bởi Ban chủ nhiệm Bộ Môn Di Truyền Y Học.

- Các phản ứng PCR được thực hiện cho mỗi mẫu gồm:

+ Phản ứng PCR đặc hiệu gene *ureC* để khẳng định chẩn đoán *H. pylori* ở mức độ phân tử: Sử dụng cặp mồi *ureC*-F và *ureC*-R.

+ Phản ứng xác định gene *oipA*: Sử dụng cặp mồi *oipA*-F và *oipA*-R.

+ Phản ứng xác định gene *babA2*: sử dụng cặp mồi *babA2*-F và *babA2*-R.

+ Phản ứng xác định gene *cagE*: Sử dụng cặp mồi *cagE*-F và *cagE*-R.

+ Phản ứng xác định gene *cagA*: Sử dụng cặp mồi *cag2*-F và CAGT-R.

+ Phản ứng khẳng định lại sự hiện diện có hoặc không gene *cagA* và *cagE*: sử dụng cặp mồi đặc hiệu vùng “*cagPAI empty*” Lunil1-F và R5280-R.

- Trình tự cặp mồi đặc hiệu các gene được trình bày trong **Bảng 2.1**.

Bảng 2.1. Trình tự mồi đặc hiệu các gene nghiên cứu

Gene	Trình tự mồi (5'-3')	Kích thước sản phẩm	Tham khảo
<i>ureC</i>	<i>ureC</i> -R: AAGCTTTTAGGGGTGTTAGGGGTTT <i>ureC</i> -F: AAGCTTACTTTCTAACACTAACGC	294 bp	[32]
<i>babA2</i>	<i>babA2</i> -F: AATCCAAAAAGGAGAAAAAGTATGAAA <i>babA2</i> -R: TGTTAGTGATTTCGGTGTAGGACA	832 bp	[54]
<i>oipA</i>	<i>oipA</i> -F: CCATGAAAAAAGCTCTCTTACT <i>oipA</i> -R: GCCCTTTTACCCTTCGTTCAAC	450 bp	[136]
<i>cagE</i>	<i>cagE</i> -F: TTGAAAACTTCAAGGATAGGATAGAGC <i>cagE</i> -R: GCCTAGCGTAATATCACCATTACCC	508 bp	[34]
<i>cagA</i>	<i>cag2</i> -F: GGAACCCTAGTCGGTAATG CAGT-R: GCTTTAGCTTCTGAYACYGC	Từ 450 đến 600 bp	[96]
<i>cagPAI empty</i>	Lunil1-F: CATTTTGGCTAAATAAACGCTG R5280-R: GGTTGCACGCATTTTCCCTTAATC	550 bp	[87]

- Thành phần phản ứng PCR:

+ Xác định các gene *ureC*, *cagA*, *cagE*, *cagPAI empty*: 12,5 μ L OneTaq 2X MasterMix (New England BioLabs, UK), 1 μ L mỗi mồi (10 pmol/ μ L), 100 ng DNA khuôn mẫu, nước cất cho đủ 25 μ L.

+ Xác định gene *babA2*: 5 μ L 5X Firepol MasterMix, 1 μ L mỗi mồi (10 pmol/ μ L), 100 ng DNA khuôn mẫu, nước cất cho đủ 25 μ L.

+ Xác định gene *oipA*: 25 μ L OneTaq2x MasterMix (New England BioLabs, UK), 3 μ L mỗi mồi (10 pmol/ μ L), 200 ng DNA khuôn mẫu, nước cất cho đủ 50 μ L.

- Điều kiện nhiệt độ của phản ứng PCR: Thực hiện phản ứng trên máy luân nhiệt Applied Biosystems 2720, với điều kiện luân nhiệt tương ứng từng gene:

+ Gene *ureC*: biến tính ban đầu 95°C, 5 phút; 30 chu kỳ: biến tính: 95°C 1 phút, gắn mồi: 55°C 1 phút, kéo dài mồi: 72°C 1 phút; kéo dài cuối cùng 72°C 8 phút.

+ Gene *oipA*: biến tính ban đầu 95°C, 5 phút; 35 chu kỳ: biến tính: 95°C 30 giây, gắn mồi: 60°C 50 giây, kéo dài mồi: 68°C 1 phút; kéo dài cuối cùng 68°C 10 phút.

+ Gene *babA2*: biến tính ban đầu 95°C, 5 phút; 35 chu kỳ: biến tính 94°C 30 giây, gắn mồi: 50°C 30 giây, kéo dài mồi: 72°C 1 phút; kéo dài cuối cùng 72°C 10 phút.

+ Gene *cagE*: biến tính ban đầu 95°C, 5 phút; 35 chu kỳ: biến tính: 95°C 1 phút, gắn mồi: 53°C 1 phút, kéo dài mồi: 72°C 1 phút, kéo dài cuối cùng: 72°C trong 10 phút.

+ Gene *cagA*: biến tính ban đầu 95°C trong 5 phút; 35 chu kỳ: biến tính 95°C trong 1 phút, gắn mồi: 53°C trong 1 phút, kéo dài mồi: 72°C trong 1 phút; kéo dài cuối cùng: 72°C trong 10 phút.

+ “*cagPAI empty*”: biến tính ban đầu 95°C trong 5 phút; 30 chu kỳ: biến

tính 94°C trong 1 phút, gắn mồi: 53°C trong 1 phút, kéo dài mồi: 72°C trong 1 phút; kéo dài cuối cùng: 72°C trong 10 phút.

- Đọc kết quả: Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1% có bổ sung Red view (thuốc nhuộm DNA), điện thế 80V, trong 1 giờ, kèm thang chuẩn 100 bp. Xem hình ảnh điện di dưới đèn cực tím.

+ Đối với gene *oipA*:

. Các mẫu có sản phẩm khuếch đại kích thước 450 bp: *oipA* (+).

. Các mẫu không có sản phẩm khuếch đại kích thước 450 bp: *oipA* (-).

+ Đối với gene *babA2*:

. Các mẫu có sản phẩm khuếch đại kích thước 832 bp: *babA2* (+).

. Các mẫu không có sản phẩm khuếch đại kích thước 832 bp: *babA2* (-).

+ Đối với gene *cagA*, *cagE*: Các mẫu sẽ được thực hiện phản ứng PCR với cặp mồi đặc hiệu gene *cagA*, *cagE*, và cặp mồi đặc hiệu vùng *cagPAI empty* để khẳng định sự hiện diện có hoặc không các gene *cagA*, *cagE*.

. Các mẫu có sản phẩm khuếch đại kích thước từ 450-600 bp: *cagA* (+). Các mẫu không có sản phẩm khuếch đại kích thước từ 450-600 bp: *cagA* (-).

. Các mẫu có sản phẩm khuếch đại kích thước 508 bp: *cagE* (+). Các mẫu không có sản phẩm khuếch đại kích thước 508 bp: *cagE* (-).

. Các mẫu có sản phẩm khuếch đại kích thước 550 bp: *cagPAI empty* (+). Các mẫu không có sản phẩm khuếch đại kích thước 550 bp: *cagPAI empty* (-).

. Các mẫu có đồng thời *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *cagPAI empty* (+) hoặc *cagA* (-)/ *cagE* (-)/ *cagPAI empty* (-) sẽ bị loại khỏi nghiên cứu.

2.2.6.8. Thực hiện kỹ thuật giải trình tự vùng tín hiệu gene *oipA* để xác định trạng thái chức năng “bật/tắt” của gene *oipA*

- Đối với các mẫu dương tính với gene *oipA*, thực hiện lại phản ứng PCR tương ứng với thể tích phản ứng 50 µl để giải trình tự.

- Điện di sản phẩm PCR trên gel agarose 1%, sau đó cắt băng DNA đặc hiệu trên gel.
- Tinh sạch sản phẩm PCR từ gel bằng kit GeneJET gel extraction (Thermo Scientific).
- Giải trình tự sản phẩm PCR theo phương pháp Sanger thực hiện tại 1st BASE Laboratory (Seri Kembangan, Malaysia) dùng BigDye Terminator v.3 Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) trên máy giải trình tự gene tự động Applied Biosystems 3730 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific) .
- Nhận kết quả giải trình tự dưới dạng file .seq và .ab1. Phân tích kết quả giải trình tự bằng phần mềm BioEdit. BLAST trình tự của từng mẫu với trình tự gene tương ứng đã được công bố.
- Xác định số lần lặp lại của các dinucleotide CT. Từ đó, xác định trạng thái chức năng “bật/ tắt”, mô hình CT lặp lại, vị trí bắt đầu CT lặp lại.

2.2.7. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

2.2.7.1. Phương pháp thu thập số liệu

- Thu thập thông tin hành chính, triệu chứng lâm sàng, kết quả nội soi của các bệnh nhân nội soi tiêu hóa trên có xét nghiệm urease nhanh dương tính.
- Các bệnh nhân có nhiễm *H. pylori* được xác định bằng xét nghiệm urease nhanh sẽ được nuôi cấy, định danh vi khuẩn *H. pylori*, và xét nghiệm mô bệnh học (nhóm bệnh viêm dạ dày qua nội soi).
- Các bệnh nhân được nuôi cấy *H. pylori* thành công, mẫu vi khuẩn sau đó được thực hiện các kỹ thuật sinh học phân tử để xác định các gene *oipA*, *babA2*, *cagE*, *cagA*, và xác định trạng thái “bật/ tắt” của gene *oipA*.

2.2.7.2. Xử lý thống kê

Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0 và phần mềm R Statistical Environment v4.2.2 [19]. Các biến số định lượng được mô tả bằng trung bình với độ lệch chuẩn, biến định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ

%. Phép kiểm Chi bình phương (Chi-square test) được sử dụng để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ; với những nhóm có tần số thấp, sử dụng phép kiểm Fisher (Fisher's exact test).

Dùng tỷ suất chênh (OR: odds ratio) và khoảng tin cậy 95% của OR (95%CI: confidence interval) trong phân tích hồi quy logistic nhị phân đơn biến để khảo sát mối liên quan giữa các gene, tổ hợp gene và bệnh viêm loét dạ dày tá tràng. Các nghiên cứu trước đây cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê của tuổi và giới với bệnh lý dạ dày tá tràng [14], [91], [125]. Bên cạnh đó, gene *babA2* được các nghiên cứu trước đây ghi nhận có mối liên quan với loét dạ dày tá tràng, viêm teo và dị sản ruột [27], [139]. Do đó, mô hình hồi qui logistic nhị phân đa biến được sử dụng để tìm hiểu mối liên quan giữa các gene của *H. pylori* trong nghiên cứu với bệnh viêm loét dạ dày tá tràng khi có hiệu chỉnh với tuổi và giới. Phân tích hồi quy logistic Firth được sử dụng trong các trường hợp phân bố bệnh viêm loét dạ dày tá tràng theo các gene nghiên cứu có tần số bằng 0, do khi đó hồi quy logistic nhị phân không thể đưa đến những ước tính hữu hạn cho OR và 95% CI [99], và khi dữ liệu càng thưa thớt sẽ dẫn đến những dao động lớn trong ước tính khoảng tin cậy 95% của OR [57], [59]. Các phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

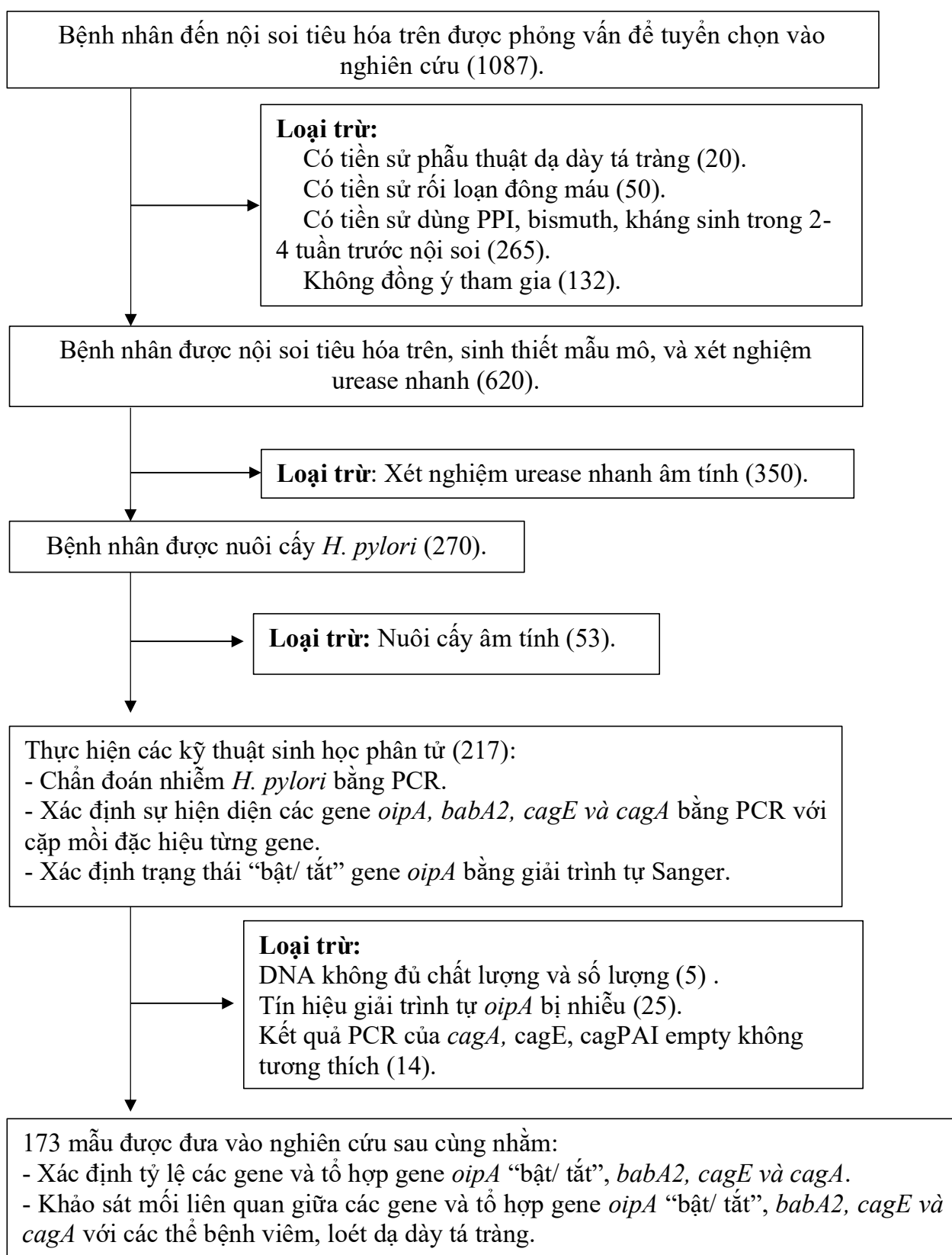
2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh, Trường Đại học Y- Dược, Đại Học Huế thông qua và cho phép tiến hành với mã số H2021/389.

Bệnh nhân được nghiên cứu viên giải thích đầy đủ lợi ích và nguy cơ khi tham gia nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ ký đơn đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Các xét nghiệm nuôi cấy *H. pylori*, mô bệnh học, và các xét nghiệm sinh học phân tử đều hoàn toàn miễn phí (do nghiên cứu viên chi trả).

Thông tin cá nhân của bệnh nhân được giữ bí mật thông qua việc mã hóa trên máy tính để đảm bảo quyền lợi riêng tư của bệnh nhân.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ

Từ tháng 5/2021 đến tháng 10/2022, chúng tôi đã chọn được 173 bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* tại Trung Tâm Nội Soi – Nội Soi Can Thiệp, Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu và thu được kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN VIÊM, LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG CÓ NHIỄM *H. PYLORI* TRONG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, tình trạng hút thuốc lá của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $42,60 \pm 15,10$ tuổi.

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới, tình trạng hút thuốc lá
của nhóm nghiên cứu (n=173)

Đặc điểm chung		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	<40	81	46,8
	≥ 40	92	53,2
Giới tính	Nam	85	49,1
	Nữ	88	50,9
Hút thuốc lá	Có	35	20,2
	Không	138	79,8

Nhận xét:

- Nhóm tuổi ≥ 40 chiếm đa số (53,2%).
- Giới nam chiếm 49,1%.
- Bệnh nhân có hút thuốc lá chiếm 20,2%.

3.1.2. Đặc điểm bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng của nhóm nghiên cứu

3.1.2.1. Đặc điểm nội soi và mô bệnh học ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* trong nghiên cứu

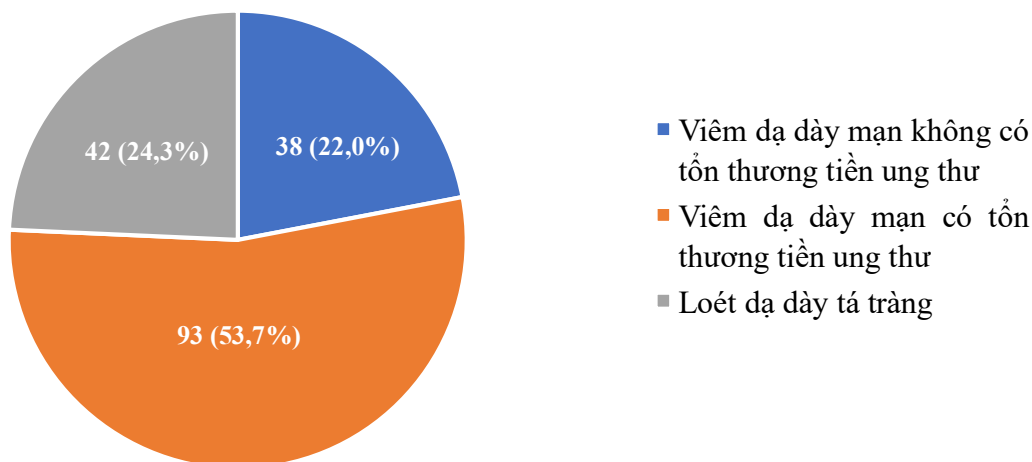
Bảng 3.2. Đặc điểm nội soi và mô bệnh học ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*

Đặc điểm			n (%)
Viêm dạ dày mạn (n=131)	Dạng viêm dạ dày trên nội soi (n=131)	Viêm sung huyết	71 (54,2)
		Viêm trợt nổi	30 (22,9)
		Viêm trợt phẳng	12 (9,1)
		Viêm xuất huyết	3 (2,3)
		Viêm trào ngược dịch mật	1 (0,8)
		Viêm teo	11 (8,4)
		Viêm phì đại	3 (2,3)
	Đặc điểm mô học (n=131)	Viêm mạn không có tổn thương tiền ung thư	38 (29,0)
		Viêm mạn có tổn thương tiền ung thư	93 (71,0)
		Viêm teo	69 (52,7)
		Viêm teo + dị sản ruột	17 (13,0)
		Viêm teo + loạn sản	7 (5,3)
Loét dạ dày tá tràng (n=42)	Vị trí loét trên nội soi	Dạ dày	15 (35,7)
		Tá tràng	20 (47,6)
		Cả dạ dày và tá tràng	7 (16,7)

Nhận xét: Trong 131 bệnh nhân viêm dạ dày mạn, dạng viêm thường gặp qua nội soi là viêm sung huyết (54,2%), mô bệnh học ghi nhận viêm mạn không tổn thương tiền ung thư là 29,0%, viêm mạn có tổn thương tiền ung thư (gồm viêm teo, dị sản ruột, loạn sản) là 71,0%. Trong 42 bệnh nhân loét dạ dày tá

tràng, loét tá tràng thường gặp nhất (47,6%).

3.1.2.2. Phân bố các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng trong nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Phân bố các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (n=173)

Nhận xét: Trong 173 bệnh nhân nghiên cứu, viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư chiếm 53,7%; loét dạ dày tá tràng chiếm 24,3%; viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư chiếm 22,0%.

3.1.2.3. Mối liên quan giữa nhóm tuổi và giới tính của bệnh nhân với bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Bảng 3.3. Phân bố nhóm tuổi và giới tính theo bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Đặc điểm (n)	Bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng, n (%)			p
	VDDMKTUT (n=38)	LDDTT (n=42)	VDDMCTUT (n=93)	
Nhóm tuổi				
<40 (81)	21 (55,3)	10 (23,8)	50 (53,8)	0,003
≥40 (92)	17 (44,7)	32 (76,2)	43 (46,2)	
Giới tính				
Nam (85)	15 (39,5)	29 (69,0)	41 (44,1)	0,011
Nữ (88)	23 (60,5)	13 (31,0)	52 (55,9)	

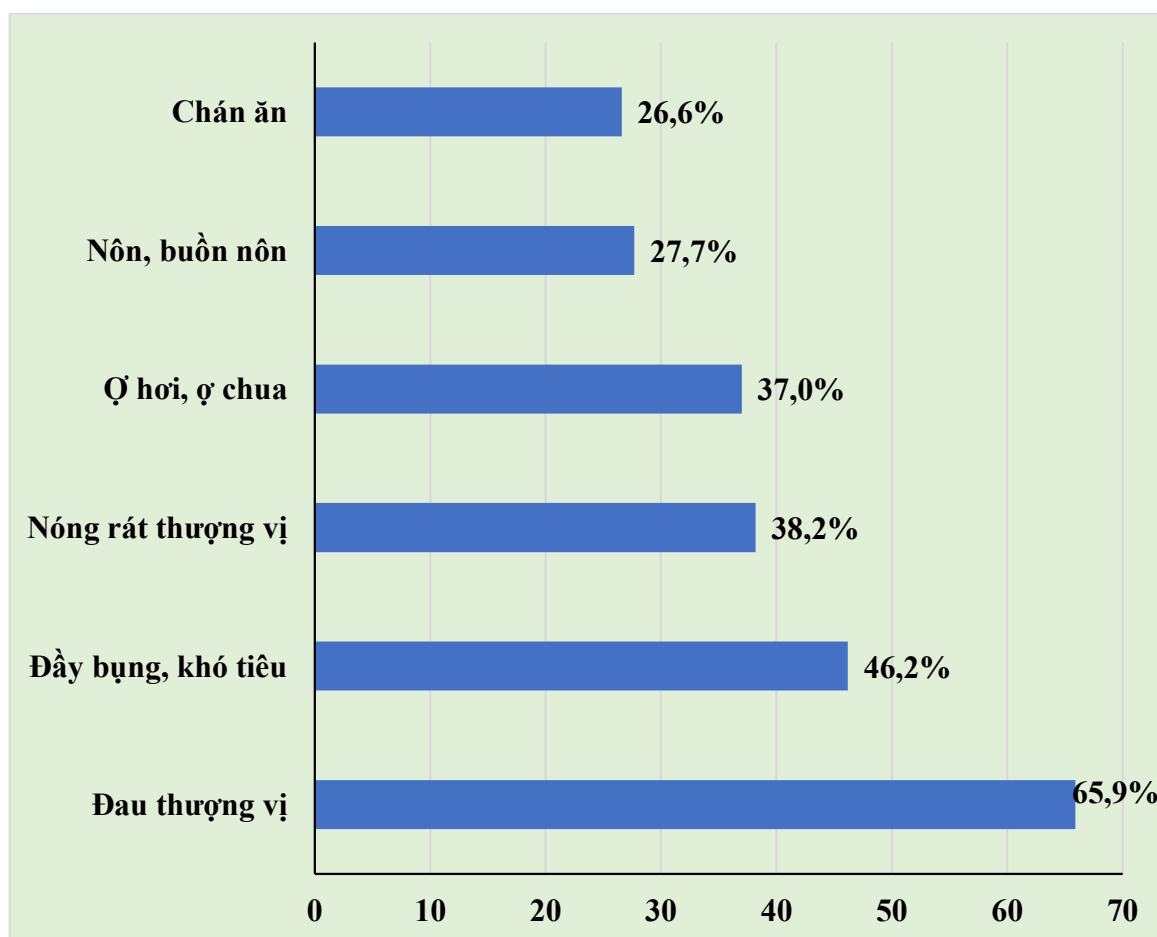
VDDMKTUT: viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư, VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố nhóm tuổi và giới

tính theo bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng với $p < 0,05$. Bệnh nhân ≥ 40 tuổi có tỷ lệ cao hơn trong nhóm loét dạ dày tá tràng (76,2%) so với nhóm viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư (44,7%). Nam giới có tỷ lệ cao hơn trong nhóm loét dạ dày tá tràng (69,0%) so với nhóm viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư (39,5%).

3.1.3. Các triệu chứng lâm sàng của các bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*

3.1.3.1. Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng



Biểu đồ 3.2. Các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* (n=173)

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất ở các bệnh nhân là đau thượng vị chiếm 65,9%, kế đến là đầy bụng khó tiêu chiếm 46,2%. Triệu chứng

ít gặp nhất là chán ăn chiếm 26,6%.

3.1.3.2. *Mối liên quan giữa triệu chứng lâm sàng với bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng*

Bảng 3.4. Phân bố triệu chứng lâm sàng theo bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng
(n=173)

Triệu chứng lâm sàng		Bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng, n (%)			p
		VDDMKTUT (n=38)	VDDMCTUT (n=93)	LDDTT (n=42)	
Đau thượng vị	Có	25 (65,8)	58 (62,4)	31 (73,8)	0,430
	Không	13 (34,2)	35 (37,6)	11 (26,2)	
Đầy bụng, khó tiêu	Có	14 (36,8)	45 (48,4)	21 (50,0)	0,414
	Không	24 (63,2)	48 (51,6)	21 (50,0)	
Nóng rát thượng vị	Có	15 (39,5)	36 (38,7)	15 (35,7)	0,930
	Không	23 (60,5)	57 (61,3)	27 (64,3)	
Ợ hơi, ợ chua	Có	15 (39,5)	39 (41,9)	10 (23,8)	0,122
	Không	23 (60,5)	54 (58,1)	32 (76,2)	
Nôn, buồn nôn	Có	9 (23,7)	28 (30,1)	11 (26,2)	0,733
	Không	29 (76,3)	65 (69,9)	31 (73,8)	
Chán ăn	Có	13 (34,2)	22 (23,7)	11 (26,2)	0,462
	Không	25 (65,8)	71 (76,3)	31 (73,8)	

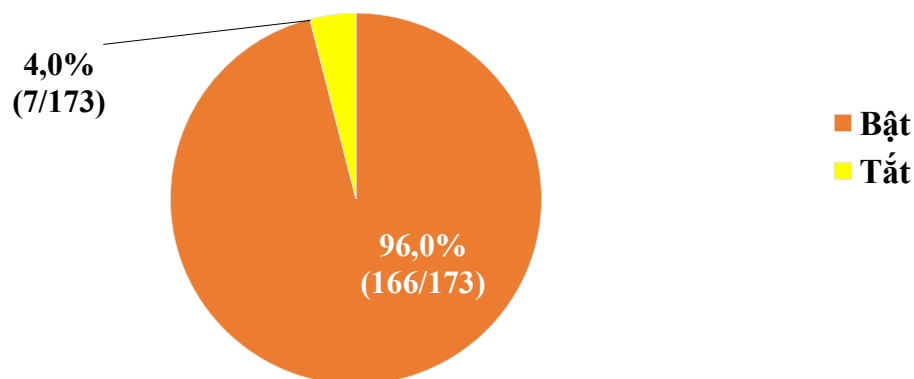
VDDMKTUT: viêm dạ dày mạn không tổn thương tiền ung thư, VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng

Nhận xét: Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố các triệu chứng lâm sàng theo bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng ($p>0,05$).

3.2. CÁC GENE VÀ TỔ HỢP GENE *oipA* “bật/ tắt”, *babA2*, *cagE* và *cagA* CỦA VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI* Ở BỆNH NHÂN VIÊM, LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

3.2.1. Gene *oipA* của *H. pylori*

3.2.1.1. Tỷ lệ trạng thái “bật/ tắt” của gene *oipA*



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ trạng thái “bật/tắt” của gene *oipA* của *H. pylori* (n=173)

Nhận xét: Tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” chiếm 96,0%, *oipA* “tắt” hiện diện với tỷ lệ thấp (4,0%).

3.2.1.2. Phân bố nhóm tuổi và giới tính bệnh nhân theo trạng thái “bật/ tắt” gene *oipA* của *H. pylori*

Bảng 3.5. Phân bố nhóm tuổi và giới tính theo trạng thái “bật/ tắt” gene *oipA* (n=173)

Đặc điểm (n)	Gene <i>oipA</i> , n (%)		p
	“Bật” (n=166)	“Tắt” (n=7)	
Nhóm tuổi			1,000
<40 (81)	78 (47,0)	3 (42,9)	
≥40 (92)	88 (53,0)	4 (57,1)	
Giới			0,717
Nữ (88)	85 (51,2)	3 (42,9)	
Nam (85)	81 (48,8)	4 (57,1)	

Nhận xét: Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố nhóm tuổi và giới tính theo trạng thái “bật/ tắt” gene *oipA* ($p > 0,05$).

3.2.1.3. Các mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' của gene *oipA*

Bảng 3.6. Tỷ lệ các mô hình CT lặp lại ở đầu 5' của gene *oipA* (n=173)

Trạng thái chức năng (n)	Mô hình CT lặp lại	Số lượng	Tỷ lệ (%)
“Bật” (n=166)	2+1+1+1	55	31,8
	3+1	45	26,0
	2+3+1	23	13,3
	6a	7	4,0
	6b	3	1,7
	3+2	7	4,0
	3+4	3	1,7
	1+4	3	1,7
	2+1+3	2	1,2
	9	2	1,2
	2+3	2	1,2
	5	2	1,2
	4+1	2	1,2
	5+2	1	0,6
	Các mô hình CT lặp mới của gene <i>oipA</i> “bật”		
	2+1+1	4	2,3
	1+1+1+1	2	1,2
	2+1+1+1	1	0,6
	3+1	1	0,6
	8	1	0,6

“Tắt” (n=7)	10	1	0,6
	7	2	1,2
	8	1	0,6
	5	1	0,6
	4+2	1	0,6
	6+2	1	0,6

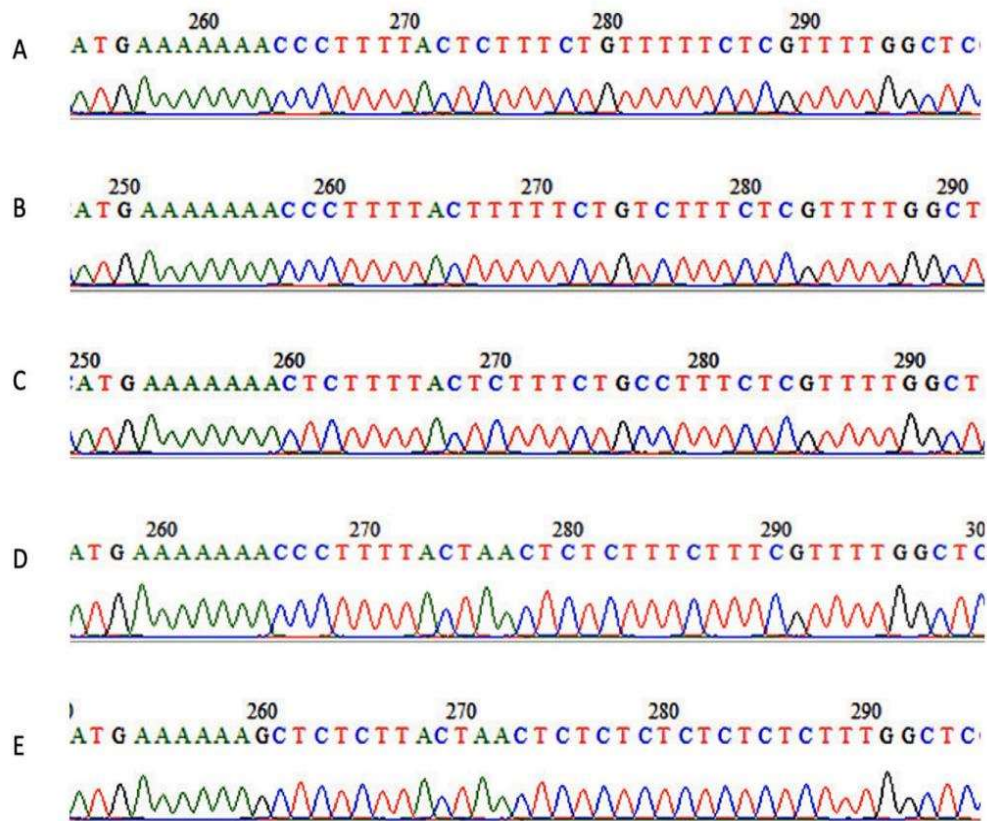
Chú thích: Trình tự vùng tín hiệu gene oipA (5' - 3') của mỗi kiểu mô hình CT lặp lại được liệt kê ở phần phụ lục.

Nhận xét:

Từ kết quả giải trình tự tín hiệu ở đầu 5' của gene *oipA* của 173 chủng *H. pylori* ghi nhận tổng cộng 25 kiểu mô hình CT lặp lại, gồm 19 mô hình của gene *oipA* “bật” và 6 mô hình của gene *oipA* “tắt”.

- Trong số 19 kiểu mô hình CT lặp lại của gene *oipA* “bật”, mô hình “2+1+1+1” thường gặp nhất (31,8%), kế đến là mô hình “3+1” (26,0%), mô hình “2+3+1” (13,3%), mô hình “6a + 6b” (5,7%), và các mô hình còn lại chiếm tỷ lệ thấp. Có 5 mô hình CT lặp mới của gene *oipA* “bật” được ghi nhận.

- Trong các mô hình CT lặp của gene *oipA* “tắt”, mô hình “7” thường gặp nhất (1,2%), các mô hình còn lại có tỷ lệ bằng nhau (0,6%).



Hình 3.1. Trình tự các mô hình CT lặp lại mới ở gene *oipA* “bật”

A. Mô hình “2 + 1 + 1”, B. Mô hình “1 + 1 + 1 + 1”,

C. Mô hình “2 + 1 + 1 + 1”, D. Mô hình “3 + 1”, E. Mô hình “8”

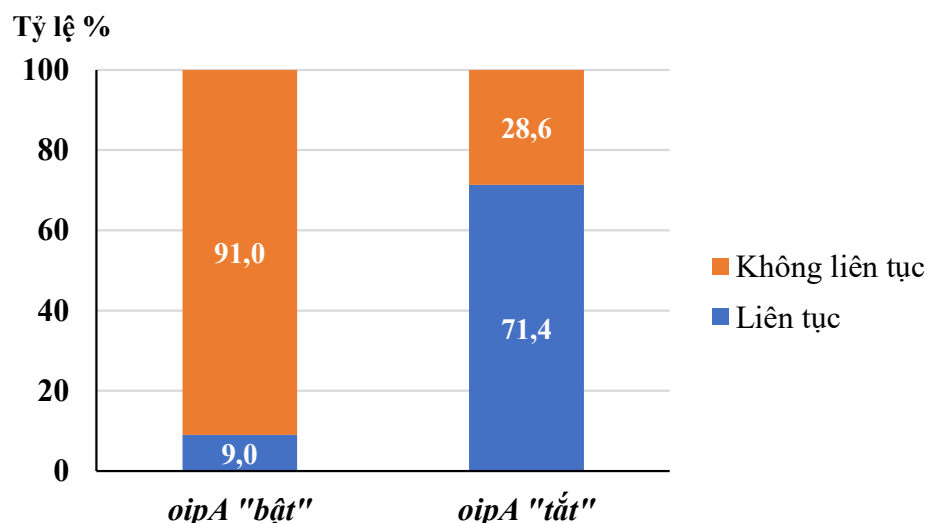
3.2.1.4. Tính liên tục của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' của gene *oipA*

Bảng 3.7. Phân bố tính liên tục của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' theo trạng thái “bật/ tắt” của gene *oipA* (n=173)

Tính liên tục của mô hình CT lặp	Gene <i>oipA</i> , n (%)		Tổng, n (%)	p
	“Bật” (n=166)	“Tắt” (n=7)		
Liên tục	15 (9,0)	5 (71,4)	20 (11,6)	<0,001
Không liên tục	151 (91,0)	2 (28,6)	153 (88,4)	

Nhận xét: Phần lớn mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' của

gene *oipA* là không liên tục (88,4%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố tính liên tục của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' theo trạng thái “bật/ tắt” của gene *oipA* ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.4. Tính liên tục của mô hình CT lặp lại theo trạng thái “bật/ tắt” của gene *oipA* (n=173)

Nhận xét: Mô hình CT lặp lại không liên tục hiện diện với tỷ lệ cao (91,0%) ở gene *oipA* “bật”. Mô hình CT lặp lại liên tục hiện diện với tỷ lệ cao (71,4%) ở gene *oipA* “tắt”. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.1.5. Vị trí bắt đầu của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' của gene *oipA*

Bảng 3.8. Phân bố vị trí bắt đầu của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' theo trạng thái “bật/ tắt” gene *oipA* (n=173)

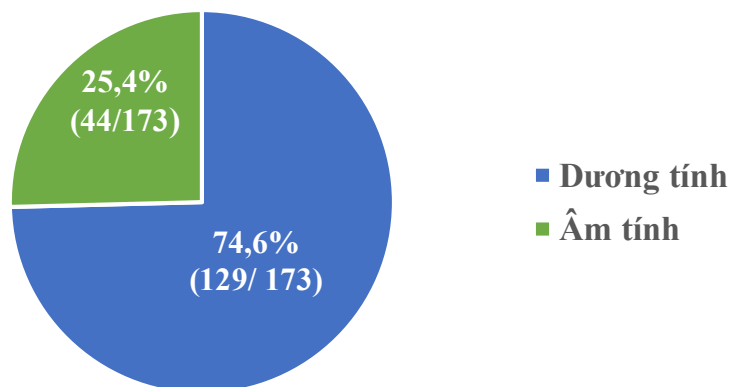
Vị trí bắt đầu của mô hình CT lặp lại	Gene <i>oipA</i> , n (%)		Tổng n (%)	p
	“Bật” (n=166)	“Tắt” (n=7)		
Vị trí +19	88 (53,0)	2 (28,6)	90 (52,0)	0,262
Vị trí +23	78 (47,0)	5 (71,4)	83 (48,0)	

Nhận xét: Vị trí bắt đầu của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5'

của gene *oipA* thường gặp ở vị trí +19 (52,0%). Chưa ghi nhận mối liên quan giữa vị trí bắt đầu của mô hình CT lặp lại và trạng thái “bật/ tắt” của gene *oipA* ($p > 0,05$).

3.2.2. Gene *babA2* của *H. pylori*

3.2.2.1. Tỷ lệ các chủng *H. pylori* mang gene *babA2*



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ mang gene *babA2* của *H. pylori* (n=173)

Nhận xét: Trong số 173 chủng *H. pylori* nghiên cứu, có 74,6% các chủng mang gene *babA2* (+).

3.2.2.2. Phân bố nhóm tuổi và giới tính bệnh nhân theo gene *babA2* của *H. pylori*

Bảng 3.9. Phân bố nhóm tuổi và giới tính theo gene *babA2* của *H. pylori* (n=173)

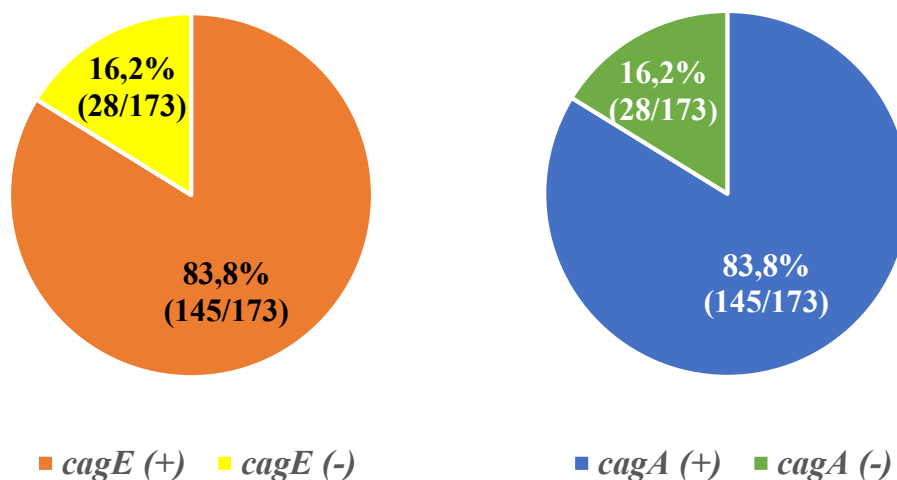
Đặc điểm (n)	Gene <i>babA2</i> , n (%)		p
	<i>babA2</i> (+) (n=129)	<i>babA2</i> (-) (n=44)	
Nhóm tuổi			
<40 (81)	62 (48,1)	19 (43,2)	0,575
≥40 (92)	67 (51,9)	25 (56,8)	
Giới			
Nữ (88)	64 (49,6)	24 (54,5)	0,572
Nam (85)	65 (50,4)	20 (45,5)	

Nhận xét: Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố

nhóm tuổi và giới tính theo sự hiện diện gene *babA2* của *H. pylori* ($p > 0,05$).

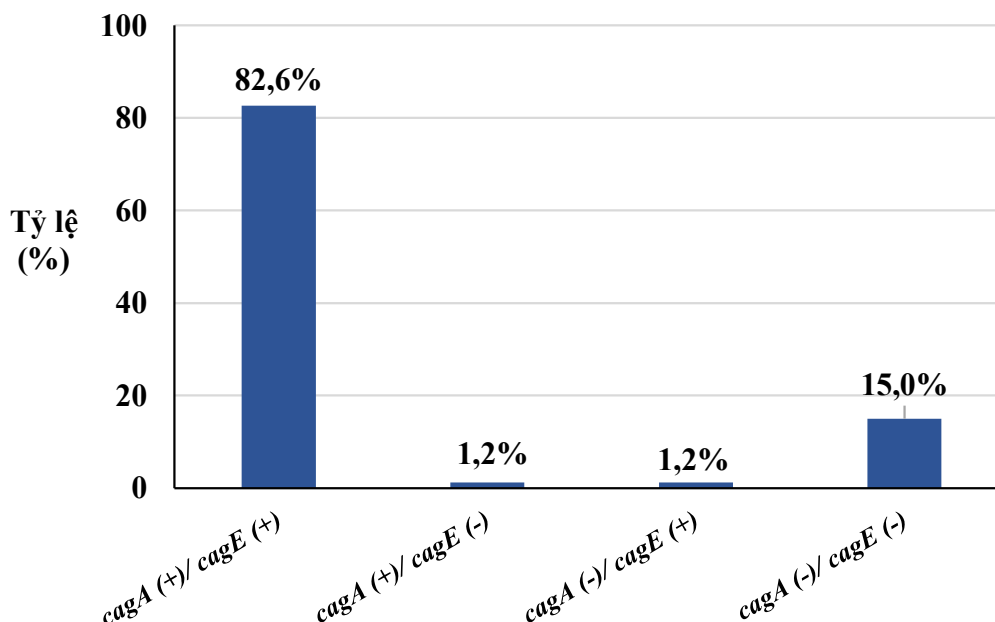
3.2.3. Gene *cagA* và *cagE* của *H. pylori*

3.2.3.1. Tỷ lệ các chủng *H. pylori* mang gene *cagE*, gene *cagA*, tổ hợp *cagA/cagE*



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ mang gene *cagE* và *cagA* của *H. pylori* (n=173)

Nhận xét: Trong 173 chủng *H. pylori* nghiên cứu, tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 83,8%, và *cagE* (+) là 83,8%.



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ mang tổ hợp *cagA/cagE* của *H. pylori* (n=173)

Nhận xét: Trong số 173 chủng *H. pylori* nghiên cứu, có 82,6% chủng mang

cả *cagA* (+)/ *cagE* (+). Chúng có tổ hợp *cagA* (-)/ *cagE* (-) chiếm 15,0%. Chúng mang tổ hợp *cagA* (+)/ *cagE* (-) hoặc *cagA* (-)/ *cagE* (+) chiếm 1,2%.

3.2.3.2. Phân bố nhóm tuổi và giới của bệnh nhân theo tổ hợp *cagA*/ *cagE*

Bảng 3.10. Phân bố nhóm tuổi và giới tính theo tổ hợp *cagA*/ *cagE* (n=173)

Đặc điểm (n)	Tổ hợp <i>cagA</i> / <i>cagE</i> , (n, %)				p
	<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (+) (n=143)	<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (-) (n=2)	<i>cagA</i> (-)/ <i>cagE</i> (+) (n=2)	<i>cagA</i> (-)/ <i>cagE</i> (-) (n=26)	
Nhóm tuổi					
<40 (81)	66 (46,2)	2 (100,0)	0 (0,0)	13 (50,0)	0,322
≥40 (92)	77 (53,8)	0 (0,0)	2 (100,0)	13 (50,0)	
Giới tính					
Nữ (88)	69 (48,3)	2 (100,0)	2 (100,0)	15 (57,7)	0,195
Nam (85)	74 (51,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (42,3)	

Nhận xét:

- Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố nhóm tuổi của bệnh nhân theo tổ hợp gene *cagA*/ *cagE* của *H. pylori* ($p=0,322 > 0,05$).

- Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố giới tính của bệnh nhân theo tổ hợp gene *cagA*/ *cagE* của *H. pylori* ($p=0,195 > 0,05$).

3.2.4. Mối liên quan giữa các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori*

3.2.4.1. Mối liên quan giữa gene *oipA*, *babA2*, *cagE* với gene *cagA* của *H. pylori*

Bảng 3.11. Phân bố các gene *cagE*, *babA2*, *oipA* “bật/tắt”
theo gene *cagA* (n=173)

Các gene <i>oipA</i> , <i>babA2</i> , <i>cagE</i> (n)	Gene <i>cagA</i> , n (%)		p
	<i>cagA</i> (+) (n=145)	<i>cagA</i> (-) (n=28)	
Gene <i>oipA</i>			
<i>oipA</i> "bật" (166)	142 (97,9)	24 (85,7)	0,014
<i>oipA</i> "tắt" (7)	3 (2,1)	4 (14,3)	
Gene <i>babA2</i>			
<i>babA2</i> (+) (129)	122 (84,1)	7 (25,0)	<0,001
<i>babA2</i> (-) (44)	23 (15,9)	21 (75,0)	
Gene <i>cagE</i>			
<i>cagE</i> (+) (145)	143 (98,6)	2 (7,1)	<0,001
<i>cagE</i> (-) (28)	2 (1,4)	26 (92,9)	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố các gene *babA2*, *oipA* “bật/tắt”, *cagE* theo gene *cagA* ($p < 0,05$).

- Tỷ lệ chủng *H. pylori* có *cagA* (+) có mang gene *oipA* "bật" là 97,9%.
- Tỷ lệ chủng *H. pylori* có *cagA* (+) có mang gene *babA2* (+) là 84,1%.
- Tỷ lệ chủng *H. pylori* có *cagA* (+) có mang gene *cagE* (+) là 98,6%.

3.2.4.2. Mối liên quan giữa gene *babA2* và tổ hợp gene *cagA/ cagE* với trạng thái “bật/ tắt” gene *oipA* của *H. pylori*

Bảng 3.12. Phân bố gene *babA2*, tổ hợp gene *cagA/ cagE* theo gene *oipA* “bật/ tắt” của *H. pylori* (n=173)

Gene <i>babA2</i> , tổ hợp <i>cagA/ cagE</i> (n)	Gene <i>oipA</i> , n (%)		p
	<i>oipA</i> "bật" (n=166)	<i>oipA</i> "tắt" (n=7)	
Gene <i>babA2</i>			
<i>babA2</i> (+) (129)	125 (75,3)	4 (57,1)	0,372
<i>babA2</i> (-) (44)	41 (24,7)	3 (42,9)	
Tổ hợp gene <i>cagA/ cagE</i>			
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (+) (143)	140 (84,3)	3 (42,9)	0,025
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (-) (2)	2 (1,2)	0 (0,0)	
<i>cagA</i> (-)/ <i>cagE</i> (+) (2)	2 (1,2)	0 (0,0)	
<i>cagA</i> (-)/ <i>cagE</i> (-) (26)	22 (13,3)	4 (57,1)	

Nhận xét:

- Không có mối liên quan giữa trạng thái “bật/ tắt” gene *oipA* và gene *babA2* ($p > 0,05$).

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố các tổ hợp gene *cagA/ cagE* theo trạng thái “bật/ tắt” của gene *oipA* ($p < 0,05$). Tỷ lệ chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/*cagE* (+) có mang *oipA* “bật” (84,3%) cao hơn mang *oipA* “tắt” (42,9%).

3.2.5. Tổ hợp gene *cagA*/ *cagE*/ *oipA*/ *babA2* của *H. pylori*

Bảng 3.13. Tổ hợp gene *cagA*/ *cagE*/ *oipA*/ *babA2* của *H. pylori* (n=173)

Tổ hợp <i>cagA</i> / <i>cagE</i> / <i>oipA</i> / <i>babA2</i>	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (+)/ <i>oipA</i> "bật"/ <i>babA2</i> (+)	117	67,6
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (+)/ <i>oipA</i> "bật"/ <i>babA2</i> (-)	23	13,3
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (+)/ <i>oipA</i> "tắt"/ <i>babA2</i> (+)	3	1,7
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (-)/ <i>oipA</i> "bật"/ <i>babA2</i> (+)	2	1,2
<i>cagA</i> (-)/ <i>cagE</i> (+)/ <i>oipA</i> "bật"/ <i>babA2</i> (-)	2	1,2
<i>cagA</i> (-)/ <i>cagE</i> (-)/ <i>oipA</i> "bật"/ <i>babA2</i> (+)	6	3,5
<i>cagA</i> (-)/ <i>cagE</i> (-)/ <i>oipA</i> "bật"/ <i>babA2</i> (-)	16	9,2
<i>cagA</i> (-)/ <i>cagE</i> (-)/ <i>oipA</i> "tắt"/ <i>babA2</i> (+)	1	0,6
<i>cagA</i> (-)/ <i>cagE</i> (-)/ <i>oipA</i> "tắt"/ <i>babA2</i> (-)	3	1,7
Tổng	173	100

Nhận xét: Trong số 173 chủng *H. pylori* nghiên cứu:

- Chủng mang *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* "bật"/ *babA2* (+) chiếm tỷ lệ cao nhất (67,6%).

- Chủng mang *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* "bật"/ *babA2* (-) chiếm 13,3%, chủng mang *cagA* (-)/ *cagE* (-)/ *oipA* "bật"/ *babA2* (-) chiếm 9,2%.

- Chỉ có 3 chủng có *cagA* (-)/ *cagE* (-)/ *oipA* "tắt"/ *babA2* (-) chiếm tỷ lệ 1,7%.

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC GENE VÀ TỔ HỢP GENE *oipA* “bật/tắt”, *babA2*, *cagE* và *cagA* CỦA *HELICOBACTER PYLORI* VỚI CÁC THỂ BỆNH VIÊM, LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

3.3.1. Mối liên quan giữa từng gene *oipA* “bật/tắt”, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

3.3.1.1. Mối liên quan giữa gene *oipA* “bật/tắt” với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Bảng 3.14. Phân bố gene *oipA* “bật/tắt” của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (n=173)

Gene <i>oipA</i> (n)	Bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng, n (%)			p
	VDDMKTUT (n=38)	LDDTT (n=42)	VDDMCTUT (n=93)	
“bật” (166)	33 (86,8)	42 (100,0)	91 (97,8)	0,010
“tắt” (7)	5 (13,2)	0 (0,0)	2 (2,2)	

VDDMKTUT: viêm dạ dày mạn không tổn thương tiền ung thư, VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố gene *oipA* “bật/tắt” của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng với $p < 0,05$. Tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” ở nhóm LDDTT (100,0%) và VDDMCTUT (97,8%) cao hơn so với nhóm VDDMKTUT (86,8%).

Bảng 3.15. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa gene *oipA* “bật/tắt” của *H. pylori* và các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Gene <i>oipA</i>	LDDTT so với VDDMKTUT		VDDMCTUT so với VDDMKTUT	
	OR (95%CI)	p *	OR (95%CI)	p
“tắt”	1		1	
“bật”	13,96 (1,49-1856,39)	0,016*	6,89 (1,28-37,27)	0,025

Chú thích: nhóm viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư (VDDMKTUT) là nhóm chứng để so sánh. VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng.

*: phân tích bằng phép kiểm hồi quy logistic Firth, package (logistf) trong R.

Nhận xét: Nhiễm chủng *H. pylori* có mang gene *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 13,96 lần (95% CI: 1,5-1856,39) và tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 6,89 lần (95% CI: 1,28-37,27) so với nhiễm chủng mang gene *oipA* “tắt”.

3.3.1.2. *Mối liên quan giữa gene babA2 của H. pylori với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng*

Bảng 3.16. Phân bố gene *babA2* của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (n=173)

Gene <i>babA2</i> (n)	Bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng, n (%)			p
	VDDMKTUT (n=38)	LDDTT (n=42)	VDDMCTUT (n=93)	
<i>babA2</i> (+) (129)	28 (73,7)	30 (71,4)	71 (76,3)	0,823
<i>babA2</i> (-) (44)	10 (26,3)	12 (28,6)	22 (23,7)	

VDDMKTUT: viêm dạ dày mạn không tổn thương tiền ung thư, VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng

Nhận xét: Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố gene *babA2* của *H. pylori* theo bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng ($p > 0,05$).

Bảng 3.17. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa gene *babA2* và các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Gene <i>babA2</i>	LDDTT so với VDDMKTUT		VDDMCTUT so với VDDMKTUT	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
<i>babA2</i> (-)	1		1	
<i>babA2</i> (+)	0,89 (0,33 - 2,39)	0,822	1,15 (0,48 - 2,74)	0,748

Chú thích: nhóm viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư (VDDMKTUT) là nhóm chứng để so sánh. VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng.

Nhận xét: Chưa ghi nhận mối liên quan giữa nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *babA2* (+) và nguy cơ LDDTT hoặc VDDMCTUT.

3.3.1.3. Mối liên quan giữa gene *cagA*, *cagE*, tổ hợp gene *cagA/ cagE* và các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Bảng 3.18. Phân bố gene *cagA*, *cagE*, tổ hợp gene *cagA/ cagE* của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (n=173)

Gene <i>cagA</i> , <i>cagE</i> , tổ hợp <i>cagA/ cagE</i> (n)	Bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng, n (%)			p
	VDDMKTUT (n=38)	LDDTT (n=42)	VDDMCTUT (n=93)	
Gene <i>cagA</i>				
<i>cagA</i> (+) (145)	27 (71,1)	40 (95,2)	78 (83,9)	0,014
<i>cagA</i> (-) (28)	11 (28,9)	2 (4,8)	15 (16,1)	
Gene <i>cagE</i>				
<i>cagE</i> (+) (145)	27 (71,1)	40 (95,2)	78 (83,9)	0,014
<i>cagE</i> (-) (28)	11 (28,9)	2 (4,8)	15 (16,1)	
Tổ hợp <i>cagA/ cagE</i>				
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (+) (143)	27 (71,1)	40 (95,2)	76 (81,7)	0,016
Các tổ hợp <i>cagA/ cagE</i> còn lại (30)	11 (28,9)	2 (4,8)	17 (18,3)	

VDDMKTUT: viêm dạ dày mạn không tổn thương tiền ung thư, VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố gene *cagA*, gene *cagE*, tổ hợp gene *cagA/ cagE* của *H. pylori* theo bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng với $p < 0,05$:

- Tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) hoặc *cagE* (+) ở nhóm LDDTT (95,2%) và VDDMCTUT (83,9%) cao hơn so với nhóm VDDMKTUT (71,1%).

- Tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp *cagA* (+)/ *cagE* (+) ở nhóm LDDTT (95,2%) và VDDMCTUT (81,7%), cao hơn so với nhóm VDDMKTUT (71,1%).

Bảng 3.19. Phân tích hồi quy logistic đơn biến về mối liên quan giữa gene *cagA*, *cagE*, tổ hợp *cagA/ cagE* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Gene	LDDTT so với VDDMKTUT		VDDMCTUT so với VDDMKTUT	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Gene <i>cagA</i>				
<i>cagA</i> (-)	1		1	
<i>cagA</i> (+)	8,15 (1,67-39,71)	0,009	2,12 (0,87-5,17)	0,099
Gene <i>cagE</i>				
<i>cagE</i> (-)	1		1	
<i>cagE</i> (+)	8,15 (1,67-39,71)	0,009	2,12 (0,87-5,17)	0,099
Tổ hợp <i>cagA/ cagE</i>				
Các tổ hợp <i>cagA/ cagE</i> còn lại	1		1	
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (+)	8,15 (1,67-39,71)	0,009	1,82 (0,76 – 4,38)	0,180

Chú thích: nhóm viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư (VDDMKTUT) là nhóm chứng để so sánh. VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng.

Nhận xét:

- Nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) hoặc gene *cagE* (+) làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 8,15 lần (95%CI: 1,67-39,71), nhưng không liên quan nguy cơ VDDMCTUT so với nhiễm chủng *H. pylori* có *cagA*(-) hoặc *cagE* (-).

- Nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+) làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 8,15 lần (95%CI: 1,67-39,71) nhưng không liên quan nguy cơ VDDMCTUT so với nhiễm chủng *H. pylori* mang các tổ hợp *cagA/ cagE* còn lại.

3.3.1.4. Mối liên quan giữa tổ hợp *cagA/ cagE*, *oipA* "bật/ tắt", *babA2* của *H. pylori*, nhóm tuổi, giới tính của bệnh nhân với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Bảng 3.20. Phân tích hồi quy logistic đa biến về mối liên quan giữa tổ hợp *cagA/ cagE*, gene *oipA* "bật/ tắt", gene *babA2* của *H. pylori*, nhóm tuổi, giới tính với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Yếu tố	LDDTT so với VDDMKTUT		VDDMCTUT so với VDDMKTUT	
	aOR (95%CI)	p*	aOR (95%CI)	p
Tổ hợp <i>cagA/ cagE</i>				
Các tổ hợp <i>cagA/ cagE</i> còn lại	1		1	
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (+)	9,25 (1,51 - 86,38)	0,014	1,67 (0,55 – 5,06)	0,361
Gene <i>babA2</i>				
<i>babA2</i> (-)	1		1	
<i>babA2</i> (+)	0,29 (0,05 - 1,19)	0,088	0,79 (0,27 - 2,34)	0,669
Gene <i>oipA</i>				
<i>oipA</i> "tắt"	1		1	
<i>oipA</i> "bật"	10,55 (0,88 - 1504,97)	0,066	6,41 (1,13 – 36,28)	0,036
Nhóm tuổi				
< 40	1		1	
≥ 40	2,75 (0,98 - 7,95)	0,054	1,15 (0,52 - 2,52)	0,731
Giới tính				
Nữ	1		1	
Nam	2,55 (0,91 - 7,32)	0,075	1,29 (0,58 – 2,87)	0,538

Chú thích: nhóm viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư (VDDMKTUT) là nhóm chứng để so sánh. VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng, aOR: adjusted odds ratio: tỷ suất chênh hiệu chỉnh. *: phân tích bằng phép kiểm hồi quy logistic Firth, package (logistf) trong R.

Nhận xét: Trong mô hình hồi quy logistic đa biến đánh giá mối liên quan

giữa tổ hợp gene *cagA/ cagE*, gene *babA2*, gene *oipA* “bật/ tắt”, nhóm tuổi và giới tính của bệnh nhân với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng ghi nhận:

- Nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+) làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 9,25 (95% CI: 1,51 - 86,38) nhưng không liên quan nguy cơ VDDMCTUT so với nhiễm chủng *H. pylori* mang các tổ hợp *cagA/ cagE* còn lại.

- Nhiễm chủng *H. pylori* có mang gene *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 6,41 (95% CI: 1,13 – 36,28) nhưng không liên quan nguy cơ LDDTT so với nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “tắt”.

- Không ghi nhận mối liên quan giữa gene *babA2* (+) của *H. pylori*, nhóm tuổi và giới tính của bệnh nhân và nguy cơ LDDTT hoặc VDDMCTUT.

3.3.2. Mối liên quan giữa các tổ hợp gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

3.3.2.1. Mối liên quan giữa tổ hợp *cagA/ oipA* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Bảng 3.21. Phân bố tổ hợp *cagA/ oipA* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (n=173)

Tổ hợp gene <i>cagA/ oipA</i> (n)	Bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng, n (%)			p
	VDDMKTUT (n=38)	LDDTT (n=42)	VDDMCTUT (n=93)	
<i>cagA</i> (+)/ <i>oipA</i> “bật” (142)	24 (63,2)	40 (95,2)	78 (83,9)	0,001
Các tổ hợp <i>cagA/ oipA</i> còn lại (31)	14 (36,8)	2 (4,8)	15 (16,1)	

VDDMKTUT: viêm dạ dày mạn không tổn thương tiền ung thư, VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng.

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố của tổ hợp gene *cagA/ oipA* của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng với $p < 0,05$. Tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *oipA* “bật” ở

nhóm LDDTT (95,2%) và VDDMCTUT (83,9%) cao hơn so với nhóm VDDMKTUT (63,2%).

Bảng 3.22. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa tổ hợp gene *cagA/oipA* và các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Tổ hợp gene <i>cagA/oipA</i>	LDDTT so với VDDMKTUT		VDDMCTUT so với VDDMKTUT	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Các tổ hợp <i>cagA/oipA</i> còn lại	1		1	
<i>cagA (+)/oipA</i> “bật”	11,67 (2,44- 55,83)	0,002	3,03 (1,28 – 7,17)	0,011

Chủ thích: nhóm viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư (VDDMKTUT) là nhóm chứng để so sánh. VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng

Nhận xét: Nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA (+)/oipA* “bật” làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 11,67 lần (95%CI: 2,44- 55,83) và tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 3,03 lần (95%CI: 1,28 – 7,17) so với nhiễm chủng *H. pylori* mang các tổ hợp *cagA/oipA* còn lại.

3.3.2.2. Mối liên quan giữa tổ hợp *cagA/babA2* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Bảng 3.23. Phân bố tổ hợp *cagA/babA2* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (n=173)

Tổ hợp gene <i>cagA/babA2</i> (n)	Bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng, n (%)			p
	VDDMKTUT (n=38)	LDDTT (n=42)	VDDMCTUT (n=93)	
<i>cagA (+)/babA2 (+)</i> (122)	25 (65,8)	30 (71,4)	67 (72,0)	0,767
Các tổ hợp <i>cagA/babA2</i> còn lại (51)	13 (34,2)	12 (28,6)	26 (28,0)	

VDDMKTUT: viêm dạ dày mạn không tổn thương tiền ung thư, VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng.

Nhận xét: Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố của

tổ hợp gene *cagA/ babA2* của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng ($p>0,05$).

Bảng 3.24. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa *cagA/ babA2* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Tổ hợp gene <i>cagA/ babA2</i>	LDDTT so với VDDMKTUT		VDDMCTUT so với VDDMKTUT	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Các tổ hợp <i>cagA/ babA2</i> còn lại	1		1	
<i>cagA</i> (+)/ <i>babA2</i> (+)	1,3 (0,50 – 3,35)	0,587	1,34 (0,60 – 3,01)	0,478

Chú thích: nhóm viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư (VDDMKTUT) là nhóm chứng để so sánh. VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng

Nhận xét: Chưa ghi nhận mối liên quan giữa nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *babA2* (+) và nguy cơ LDDTT hoặc VDDMCTUT so với nhiễm chủng *H. pylori* mang các tổ hợp *cagA/ babA2* còn lại.

3.3.2.3. Mối liên quan giữa tổ hợp gene *oipA/ babA2* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Bảng 3.25. Phân bố tổ hợp *oipA / babA2* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (n=173)

Tổ hợp gene <i>oipA / babA2</i> (n)	Bệnh viêm loét dạ dày tá tràng, n (%)			p
	VDDMKTUT (n=38)	LDDTT (n=42)	VDDMCTUT (n=93)	
<i>oipA</i> “bật”/ <i>babA2</i> (+) (125)	24 (63,2)	30 (71,4)	71 (76,3)	0,307
Các tổ hợp <i>oipA / babA2</i> còn lại (48)	14 (36,8)	12 (28,6)	22 (23,7)	

VDDMKTUT: viêm dạ dày mạn không tổn thương tiền ung thư, VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng.

Nhận xét: Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố của tổ hợp

gene *oipA*/*babA2* của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng ($p > 0,05$).

Bảng 3.26. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa tổ hợp gene *oipA*/*babA2* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Tổ hợp gene <i>oipA</i> / <i>babA2</i>	LDDTT so với VDDMKTUT		VDDMCTUT so với VDDMKTUT	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Các tổ hợp <i>oipA</i> / <i>babA2</i> còn lại	1		1	
<i>oipA</i> “bật”/ <i>babA2</i> (+)	1,46 (0,57-3,73)	0,431	1,88 (0,83 - 4,25)	0,128

Chú thích: nhóm viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư (VDDMKTUT) là nhóm chứng để so sánh. VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng

Nhận xét: Chưa ghi nhận mối liên quan giữa nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp *oipA* “bật”/*babA2* (+) và nguy cơ LDDTT hoặc nguy cơ VDDMCTUT so với nhiễm chủng *H. pylori* mang các tổ hợp *oipA*/*babA2* còn lại.

3.3.2.4. Mối liên quan giữa tổ hợp *cagA*/*cagE*/*oipA* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Bảng 3.27. Phân bố tổ hợp *cagA*/*cagE*/*oipA* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (n=173)

Tổ hợp gene <i>cagA</i> / <i>cagE</i> / <i>oipA</i> (n)	Bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng, n (%)			p
	VDDMKTUT (n=38)	LDDTT (n=42)	VDDMCTUT (n=93)	
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (+)/ <i>oipA</i> “bật” (140)	24 (63,2)	40 (95,2)	76 (81,7)	0,001
Các tổ hợp <i>cagA</i> / <i>cagE</i> / <i>oipA</i> còn lại (33)	14 (36,8)	2 (4,8)	17 (18,3)	

VDDMKTUT: viêm dạ dày mạn không tổn thương tiền ung thư, VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng.

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố của tổ hợp *cagA*/*cagE*/*oipA* của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng với $p < 0,05$. Tỷ lệ

nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* “bật” ở nhóm LDDTT (95,2%) và VDDMCTUT (81,7%) cao hơn so với VDDMKTUT (63,2%).

Bảng 3.28. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa tổ hợp gene *cagA/ cagE/ oipA* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Tổ hợp gene <i>cagA/ cagE/ oipA</i>	LDDTT so với VDDMKTUT		VDDMCTUT so với VDDMKTUT	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Các tổ hợp <i>cagA/cagE/oipA</i> còn lại	1		1	
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (+)/ <i>oipA</i> “bật”	11,67 (2,44- 55,83)	0,002	2,61 (1,12 -6,06)	0,026

Chú thích: nhóm viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư (VDDMKTUT) là nhóm chứng để so sánh. VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng

Nhận xét: Nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 11,67 lần (95%CI: 2,44- 55,83) và tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 2,61 lần (95%CI: 1,12 -6,06) so với nhiễm chủng mang các tổ hợp *cagA/ cagE/ oipA* còn lại.

3.3.2.5. Mối liên quan giữa tổ hợp *cagA/ cagE/ babA2* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Bảng 3.29. Phân bố tổ hợp *cagA/ cagE/ babA2* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (n=173)

Tổ hợp gene <i>cagA/ cagE/ babA2</i> (n)	Bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng, n (%)			p
	VDDMKTUT (n=38)	LDDTT (n=42)	VDDMCTUT (n=93)	
<i>cagA</i> (+)/ <i>cagE</i> (+)/ <i>babA2</i> (+) (120)	25 (65,8)	30 (71,4)	65 (69,9)	0,850
Tổ hợp <i>cagA/ cagE/ babA2</i> còn lại (53)	13 (34,2)	12 (28,6)	28 (30,1)	

VDDMKTUT: viêm dạ dày mạn không tổn thương tiền ung thư, VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng.

Nhận xét: Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố tổ hợp gene

cagA/ cagE/ babA2 của *H. pylori* theo bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng với $p > 0,05$.

Bảng 3.30. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa tổ hợp gene *cagA/ cagE/ babA2* và bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Tổ hợp gene <i>cagA/ cagE/ babA2</i>	LDDTT so với VDDMKTUT		VDDMCTUT so với VDDMKTUT	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Các tổ hợp <i>cagA/ cagE/ babA2</i> còn lại	1		1	
<i>cagA (+)/cagE (+)/babA2 (+)</i>	1,30 (0,50- 3,35)	0,587	1,21 (0,54 – 2,70)	0,646

Chú thích: nhóm viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư (VDDMKTUT) là nhóm chứng để so sánh. VDDMCTUT: viêm dạ dày mạn có tổn thương thương tiền ung thư, LDDTT: loét dạ dày tá tràng

Nhận xét: Không ghi nhận mối liên quan giữa nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA (+)/cagE (+)/babA2 (+)* và nguy cơ LDDTT hoặc VDDMCTUT so với nhiễm chủng mang các tổ hợp *cagA/ cagE/ babA2* còn lại.

Chương 4

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu xác định các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của 173 chủng *H. pylori* phân lập từ 173 bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*, chúng tôi có một số bàn luận sau:

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN VIÊM, LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG CÓ NHIỄM *H. PYLORI* TRONG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, tình trạng hút thuốc lá của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của 173 bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng do nhiễm *H. pylori* trong nghiên cứu của chúng tôi là $42,6 \pm 15,1$. Kết quả không khác nhiều so với nghiên cứu của tác giả Hà Thị Minh Thi (2020) thực hiện trên 106 bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng là $41,2 \pm 14,1$ [17]. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Đặng Ngọc Quý Huệ (2018) thực hiện trên 176 bệnh nhân VDDM là $38,8 \pm 10,6$ tuổi [6], nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của các tác giả như Nguyễn Thị Mai Ngân (2021) thực hiện trên 115 bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng là $47,7 \pm 17,2$ tuổi [14] hoặc Azizimoghaddam thực hiện trên 70 bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng là 45,6 tuổi [28]. Sự khác biệt này có thể do khác biệt về cỡ mẫu, địa dư, hoặc khác biệt về tỷ lệ các nhóm bệnh lý dạ dày tá tràng trong nghiên cứu.

Chúng tôi phân nhóm tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu thành 2 nhóm: <40 và ≥ 40 , vì tác giả Nguyễn Thị Mai Ngân ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố bệnh lý dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* giữa nhóm <40 và ≥ 40 [14]; hoặc tác giả Nguyễn Lâm Tùng cho thấy từ 40 tuổi trở lên liên quan với tăng nguy cơ viêm teo và dị sản ruột [90]. Một nghiên cứu tại Thượng Hải cũng chọn ngưỡng 40 tuổi để đánh giá nguy cơ loét dạ dày tá

tràng [125]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi ≥ 40 chiếm 53,2%, tỷ lệ nam giới chiếm 49,1%, nữ giới chiếm 50,9% (Bảng 3.1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Nguyễn Thị Mai Ngân và Chomvarin cũng ghi nhận phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu từ 40 tuổi trở lên, không có sự chênh lệch đáng kể về giới tính [14], [42]. Nghiên cứu của El Khadir trên 823 bệnh nhân cũng ghi nhận giới nam (50,2%) và nữ (49,8%) [69]. Theo một nghiên cứu tổng hợp năm 2017, nhiễm *H. pylori* rất phổ biến trong dân số, nên sự phân bố không khác biệt rõ theo giới [62].

Chúng tôi ghi nhận có 20,2% bệnh nhân trong nghiên cứu có hút thuốc lá. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Đặng Ngọc Quý Huệ chỉ ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân đang hút thuốc lá là 13,6% [6]. Sự khác biệt có thể do khác biệt về cỡ mẫu, cách chọn mẫu và phân bố địa dư.

4.1.2. Đặc điểm bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng trong nghiên cứu

4.1.2.1. Đặc điểm nội soi và mô bệnh học ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* trong nghiên cứu

Trong 131 bệnh nhân viêm dạ dày mạn, dạng viêm dạ dày thường gặp qua nội soi là viêm sung huyết (54,2%), đặc điểm mô học ghi nhận viêm mạn không có tổn thương tiền ung thư là 29% (38/131), và viêm mạn có tổn thương tiền ung thư (viêm teo, dị sản ruột, loạn sản) là 71% (93/131) (Bảng 3.2). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Phạm Ngọc Doanh và Quách Trọng Đức đều ghi nhận dạng viêm dạ dày thường gặp qua nội soi là viêm sung huyết, xét nghiệm mô học ghi nhận viêm teo chiếm tỷ lệ cao [4], [5]. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận trong 42 bệnh nhân loét dạ dày tá tràng, loét tá tràng thường gặp nhất (47,6%) (Bảng 3.2). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Lâm Tùng cũng ghi nhận ở các trường hợp loét dạ dày tá tràng do nhiễm *H. pylori*, loét tá tràng thường gặp nhất [90].

4.1.2.2. Phân bố các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng trong nghiên cứu

Nhiễm *H. pylori* đã được chứng minh là tác nhân chính gây viêm dạ dày mạn, loét dạ dày tá tràng, và vai trò trong tiến trình sinh ung thư dạ dày kiểu ruột với các giai đoạn tiền ung thư gồm viêm teo, dị sản ruột, loạn sản [44]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư chiếm 22%, viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư chiếm 53,7%, và loét dạ dày tá tràng chiếm 24,3% (Biểu đồ 3.1). Tỷ lệ bệnh nhân có loét dạ dày tá tràng trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Ngân (24,3%); thấp hơn nghiên cứu của Hà Thị Minh Thi (28,1%) [14], [18]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư chiếm 53,7%. Tác giả Quách Trọng Đức (2011) ghi nhận ở các bệnh nhân viêm dạ dày mạn, tỷ lệ tổn thương tiền ung thư như viêm teo chiếm 58,6%, hoặc dị sản ruột chiếm 28,9% [5]. Tác giả Nguyễn Quang Chung (2007) ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân viêm dạ dày mạn có viêm teo hàng vị là 91,5%, dị sản ruột hàng vị là 26,5% [3].

4.1.2.3. Mối liên quan giữa nhóm tuổi và giới với bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa tuổi và bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng. Bệnh nhân từ 40 tuổi trở lên có tỷ lệ cao hơn trong nhóm LDDTT (76,2%) và VDDMCTUT (46,2%) so với nhóm VDDMKTUT (44,7%) (Bảng 3.3). Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mai Ngân (2021) cũng cho thấy bệnh nhân trên 40 tuổi có tỷ lệ cao ở nhóm loét dạ dày tá tràng (67,9%) so với nhóm viêm dạ dày mạn (58,2%) [14]. Nghiên cứu của Farzi cũng cho thấy tuổi trung bình ở nhóm loét dạ dày tá tràng cao hơn so với nhóm viêm dạ dày mạn [53].

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy sự khác biệt về giới

tính giữa các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng. Tỷ lệ nam giới trong nhóm LDDTT (69%) cao hơn so với nhóm VDDMKTUT (39,5%), trong khi nữ giới lại chiếm tỷ lệ cao trong nhóm VDDMKTUT (60,5%) so với trong nhóm LDDTT (31%), và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.3). Nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Ngân cũng cho thấy tỷ lệ nam giới trong nhóm loét dạ dày tá tràng (67,9%) cao hơn so với nhóm viêm dạ dày mạn (35,8%), trong khi nữ giới lại chiếm tỷ lệ cao trong nhóm viêm dạ dày mạn (64,2%) so với trong nhóm loét dạ dày tá tràng (32,1%) [14]. Nghiên cứu của tác giả Shahini Shams Abadi (2021) trên 200 bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng cũng cho thấy tỷ lệ nam giới trong nhóm loét dạ dày tá tràng chiếm 61,9% cao hơn so với nhóm viêm dạ dày mạn (39,3%), trong khi nữ giới lại chiếm tỷ lệ cao trong nhóm viêm dạ dày mạn (60,7%) so với trong nhóm loét dạ dày tá tràng (38,1%), và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,006$) [109]. Tác giả Wang cũng ghi nhận giới nam là yếu tố nguy cơ của loét dạ dày tá tràng [125].

4.1.3. Các triệu chứng lâm sàng của các bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori*

Đau bụng thượng vị là triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất ở các bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng (65,9%) (Biểu đồ 3.2). Chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố triệu chứng lâm sàng theo bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (Bảng 3.4). Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng đau thượng vị trong nghiên cứu không khác nhiều so với nghiên cứu của Đặng Ngọc Quý Huệ (2018) (68,8%) [6], Nguyễn Thị Mai Ngân (68,7%) [14], nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Phạm Hồng Khánh (44,6%) [11]. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận các triệu chứng khác như: đầy bụng khó tiêu (46,2%), nóng rát thượng vị (38,2%), ợ hơi, ợ chua (37%). Phần lớn các nghiên cứu đều ghi nhận đau thượng vị là triệu chứng lâm sàng thường gặp

ở các bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng, tỷ lệ các triệu chứng khác đi kèm có thể khác biệt giữa các nghiên cứu có thể do triệu chứng bệnh lý dạ dày tá tràng khá đa dạng, và tùy vào cảm giác chủ quan của từng bệnh nhân.

4.2. CÁC GENE VÀ TỔ HỢP GENE *oipA* “bật/tắt”, *babA2*, *cagE* và *cagA* CỦA VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI* Ở BỆNH NHÂN VIÊM, LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

4.2.1. Gene *oipA* của *H. pylori*

4.2.1.1. Tỷ lệ trạng thái “bật/tắt” của gene *oipA*

Gene *oipA* mã hóa protein OipA, là một trong các chất kết dính quan trọng của *H. pylori* [82]. Trạng thái chức năng "bật/tắt" của gene *oipA* tùy thuộc vào số lần lặp lại của các dinucleotide CT ở vùng 5' của gene, được điều chỉnh bởi cơ chế bắt cặp sai do hiện tượng trượt của mạch SSM (slipped strand mispairing) [134], [136]. Một nghiên cứu phân tích gộp năm 2013 đã chứng minh xác định trạng thái chức năng của gene *oipA* giúp hiểu rõ về vai trò của gene này của *H. pylori* trong cơ chế bệnh sinh bệnh dạ dày tá tràng hơn so với chỉ xác định có hoặc không sự hiện diện của gene *oipA* [79].

Từ kết quả giải trình tự vùng trình tự mã hóa peptid tín hiệu của gene *oipA* trên 173 chủng *H. pylori* phân lập từ các bệnh nhân có bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” là 96% (166/173) (Biểu đồ 3.3). Tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu từ các nước Đông Á, đều được ghi nhận trên 90%. Zhao (2020) nghiên cứu trên 177 chủng *H. pylori* phân lập từ bệnh nhân ở Trung Quốc đã ghi nhận tỷ lệ gene *oipA* “bật” là 100% [141]. Ando (2002) ghi nhận tỷ lệ gene *oipA* “bật” là 100% ở các chủng *H. pylori* phân lập từ các bệnh nhân ở các nước Đông Á (Trung Quốc, Nhật Bản, và Ấn Độ) [22]. Kim nghiên cứu trên 233 chủng *H. pylori* phân lập từ bệnh

nhân Hàn Quốc đã xác định tỷ lệ gene *oipA* “bật” là ở 98,7% *oipA1* và 99,1% *oipA2* [71]. Tuy nhiên, tỷ lệ gene *oipA* “bật” ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu ở các nước phương Tây. Tác giả Dossumbekova nghiên cứu trên 58 chủng *H. pylori* phân lập từ các bệnh nhân ở Đức ghi nhận tỷ lệ gene *oipA* “bật” là 59% [50]. Nghiên cứu của tác giả Markovska trên 69 chủng *H. pylori* tại Bulgaria ghi nhận tỷ lệ gene *oipA* “bật” là 81% [80]. Nghiên cứu của tác giả Braga trên 95 chủng *H. pylori* tại Brazil ghi nhận tỷ lệ gene *oipA* “bật” là 81,1% [36]. Nghiên cứu của tác giả Torres trên 113 chủng *H. pylori* tại Venezuela ghi nhận tỷ lệ gene *oipA* “bật” là 83% [120]. Sự khác biệt về tỷ lệ gene *oipA* “bật” của *H. pylori* trong nghiên cứu của chúng tôi so với kết quả từ các nước phương Tây phù hợp với kết luận của Yamaoka là yếu tố độc lực của các chủng *H. pylori* khác biệt theo vùng địa lý [132]. Ngoài ra, tỷ lệ gene *oipA* “bật” cao trong các chủng *H. pylori* trong nghiên cứu cũng phù hợp với giả thuyết rằng các chủng *H. pylori* ở các nước Đông Á có độc lực cao hơn so với các chủng *H. pylori* ở các nước phương Tây.

4.2.1.2. Phân bố nhóm tuổi và giới tính bệnh nhân theo trạng thái “bật/ tắt” gene *oipA* của *H. pylori*

Chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa nhóm tuổi và giới tính của bệnh nhân với trạng thái “bật/ tắt” gene *oipA* của *H. pylori* ($p > 0,05$) (Bảng 3.5). Nhiễm *H. pylori* rất phổ biến trong dân số, nên nguy cơ nhiễm các chủng *H. pylori* mang độc lực hầu như ít khác biệt giữa các đối tượng bệnh nhân.

4.2.1.3. Các mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' của gene *oipA*

Phân tích mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' của gene *oipA*, chúng tôi ghi nhận có tổng cộng 25 kiểu mô hình CT lặp, trong đó có 19 mô hình “bật” (Bảng 3.6). Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận số lượng mô hình CT lặp lại ở các chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” (19 kiểu mô hình CT

trên 166 chủng *H. pylori*) cao hơn so với các nghiên cứu khác ở các quốc gia Đông Á và các quốc gia phương Tây. Các nghiên cứu thực hiện tại các quốc gia Đông Á ghi nhận số lượng các mô hình CT lặp lại của gene *oipA* “bật” dao động từ 7 đến 13 mô hình. Xue (2021) ghi nhận có 7 kiểu mô hình CT lặp lại trên 237 chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” tại Trung Quốc [130]. Zhao nghiên cứu trên 177 chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” tại Trung Quốc cho thấy số lượng mô hình CT lặp lại của *oipA* “bật” là 12 mô hình [141]. Kim ghi nhận 13 mô hình CT lặp lại trên 230 chủng *H. pylori* mang gene *oipA1* “bật” tại Hàn Quốc [71]. Các nghiên cứu thực hiện tại các quốc gia phương Tây ghi nhận số lượng các mô hình CT lặp lại của gene *oipA* “bật” dao động từ 3 đến 5 mô hình. Markovska (2011) nghiên cứu trên 70 chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” tại Bungary cho thấy 5 kiểu mô hình CT lặp lại [80]. Torres (2014) nghiên cứu trên 88 chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” tại Venezuela cũng ghi nhận 5 kiểu mô hình CT lặp [120]. Braga (2019) chỉ ghi nhận có 3 kiểu mô hình CT lặp lại trên 77 chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” tại Brazil [36]. Chúng tôi nhận thấy rằng số lượng kiểu mô hình CT lặp lại của gene *oipA* “bật” của *H. pylori* trong các nghiên cứu Đông Á cao hơn so với các nghiên cứu phương Tây. Kết quả của chúng tôi thậm chí còn ghi nhận số lượng kiểu mô hình CT lặp của gene *oipA* “bật” cao hơn dữ liệu của một số nước Đông Á. Vì *H. pylori* là một loại vi khuẩn có tính đa dạng di truyền cao nên sự khác biệt này có thể là do sự khác biệt về đặc điểm di truyền theo vùng địa lý của *H. pylori*.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mô hình CT lặp lại của gene *oipA* “bật” thường gặp là “2 + 1 + 1 + 1” và “3 + 1” (Bảng 3.6). Kết quả của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu khác từ các nước Đông Á [22], [71], [130], [141]. Tuy nhiên, kết quả này khác với các nghiên cứu từ các nước phương Tây thường

ghi nhận mô hình CT lặp thường gặp nhất là mô hình “6” CT [36], [50], [80], [120]. Ngoài ra, chúng tôi tìm ra mô hình CT lặp “2 + 3 + 1” là mô hình thường gặp thứ ba (Bảng 3.6), tuy nhiên trong các nghiên cứu trước đây, nó chỉ được tìm thấy ở hai chủng *H. pylori* phân lập từ bệnh nhân Trung Quốc và một chủng *H. pylori* phân lập từ bệnh nhân Colombia [134], [141]. Ngoài ra, một số mô hình CT lặp trước đây chỉ xuất hiện ở các chủng *H. pylori* phân lập từ các bệnh nhân ở các nước phương Tây, ví dụ như mô hình “3 + 4,” “5 + 2,” “1 + 4,” và “9” CT [50], [80], [134], cũng được ghi nhận trong nghiên cứu (Bảng 3.6). Bên cạnh đó, có 5 kiểu mô hình CT lặp lại mới của gene *oipA* “bật” của *H. pylori* chưa được báo cáo trong các nghiên cứu trước đây, được ghi nhận trong nghiên cứu (Hình 3.1). Qua đó, chúng tôi thấy rằng các mô hình CT lặp của gene *oipA* “bật” của các chủng *H. pylori* trong nghiên cứu khác biệt đáng kể với nghiên cứu tại các nước phương Tây, và khác biệt nhỏ so với nghiên cứu từ các nước Đông Á khác. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết luận từ một số nghiên cứu trước đây cũng ghi nhận sự khác biệt về mô hình CT lặp lại trong vùng mã hóa trình tự tín hiệu của gene *oipA* “bật” giữa các chủng *H. pylori* các nước Đông Á và phương Tây [22], [71]. Ngoài ra, có hai cách giải thích tại sao mô hình CT lặp của gene *oipA* “bật” ở các chủng *H. pylori* trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt nhỏ so với các chủng *H. pylori* Đông Á khác. Lý do đầu tiên có thể là do sự du nhập các chủng vi khuẩn *H. pylori* ở khu vực địa lý khác vào Việt Nam thông qua các du khách nước ngoài. Lý do thứ hai có thể là do sự tiến hóa của vi khuẩn *H. pylori* để thích nghi với điều kiện môi trường.

4.2.1.4. Tính liên tục của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' của gene *oipA*

Nghiên cứu của chúng tôi có 88,4% mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín

hiệu đầu 5' của gene *oipA* là không liên tục, có mối liên quan giữa tính liên tục của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' và trạng thái chức năng của gene *oipA* (Bảng 3.7). Mô hình CT lặp lại không liên tục hiện diện với tỷ lệ cao hơn đáng kể so với mô hình liên tục ở gene *oipA* “bật” (Biểu đồ 3.4). Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết luận của Yamaoka cho rằng các mô hình CT lặp lại không liên tục có thể là kết quả của một thay đổi có mục đích về trạng thái trong quá trình tiến hóa của vi khuẩn *H. pylori* để ngăn không cho gene *oipA* dễ dàng bị “tắt” [133].

4.2.1.5. Vị trí bắt đầu của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' của gene *oipA*

Nghiên cứu ghi nhận vị trí bắt đầu của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' của gene *oipA* thường gặp ở vị trí +19 (52%), và chưa ghi nhận mối liên quan giữa vị trí vị trí bắt đầu của mô hình CT lặp lại và trạng thái chức năng của gene *oipA* ($p > 0,05$) (Bảng 3.8). Yamaoka (2002) ghi nhận có 75% các chủng *H. pylori* nghiên cứu có vị trí bắt đầu của mô hình CT lặp lại ở vùng trình tự tín hiệu đầu 5' của gene *oipA* ở vị trí +23 [134]. Sự khác biệt này có thể do khác biệt về vùng địa lý, qua đó cho thấy tính đa dạng của gene *oipA* của *H. pylori*.

4.2.2. Gene *babA2* của *H. pylori*

4.2.2.1. Tỷ lệ các chủng *H. pylori* mang gene *babA2*

Gene *babA2* mã hóa protein BabA là yếu tố kết dính được nghiên cứu đầu tiên của *H. pylori*. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *babA2* (+) là 74,6% (Biểu đồ 3.5).

Khi so sánh với một số nghiên cứu tại châu Á, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Lee (2021) tại Hàn Quốc ghi nhận tỷ lệ *H. pylori* mang gene *babA2* (+) là 79%, hoặc nghiên cứu của Yu (2002) tại

Trung Quốc ghi nhận tỷ lệ gene *babA2* (+) là 79,8%, hoặc nghiên cứu của Azizimoghaddam (2023) tại Iran ghi nhận tỷ lệ gene *babA2* (+) là 97,1% [28], [77], [139].

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *babA2* (+) cao hơn so với nghiên cứu tại các châu lục khác. Bucci (2023) nghiên cứu tại Argentina ghi nhận tỷ lệ gene *babA2* (+) là 53% [37]. Molina-Castro (2019) nghiên cứu tại Costa Rica ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *babA2* (+) là 44% [86]. Roman (2017) nghiên cứu tại Mexico ghi nhận tỷ lệ gene *babA2* (+) là 29,3% [103].

Nhìn chung, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *babA2* (+) thấp hơn so với kết quả từ các nghiên cứu thực hiện ở các quốc gia châu Á, và cao hơn so với kết quả từ các nghiên cứu thực hiện ở các quốc gia châu Mỹ. Sự khác biệt này góp phần làm rõ giả thuyết về đặc điểm phân tử của các chủng *H. pylori* có khác biệt theo vùng địa lý [132], và các chủng *H. pylori* ở vùng châu Á có độc lực cao hơn so với các chủng *H. pylori* từ các châu lục khác [115].

4.2.2.2. Phân bố nhóm tuổi và giới tính bệnh nhân theo sự hiện diện gene *babA2* của *H. pylori*

Chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa nhóm tuổi và giới tính của bệnh nhân và sự hiện diện gene *babA2* của *H. pylori* ($p > 0,05$) (Bảng 3.9). *H. pylori* là tác nhân chính gây viêm, loét dạ dày tá tràng, và sự phát triển của viêm loét dạ dày tá tràng có liên quan với độc lực của chủng *H. pylori* [68]. Chúng tôi đánh giá mối liên quan giữa sự hiện diện gene độc lực *babA2* của *H. pylori* với đặc điểm nhóm tuổi và giới tính của bệnh nhân nhằm xác định đối tượng bệnh nhân có nguy cơ nhiễm chủng *H. pylori* mang độc lực cao, tuy nhiên chưa ghi nhận mối liên quan này trong nghiên cứu.

4.2.3. Gene *cagE* và *cagA* của *H. pylori*

4.2.3.1. Tỷ lệ các chủng *H. pylori* mang gene *cagE*, *cagA*, tổ hợp *cagA/cagE*

* Gene *cagE*

Gene *cagE* thuộc *cagPAI*, mã hóa protein CagE là thành phần năng lượng của hệ thống tiết loại IV (T4SS) [25]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagE* (+) là 83,8% (Biểu đồ 3.6).

Khi so sánh với các quốc gia ở vùng châu Á, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ gene *cagE* (+) tương tự với nghiên cứu của Khatoon (2017) thực hiện tại Ấn Độ ghi nhận tỷ lệ gene *cagE* (+) là 83% [70]; thấp hơn nghiên cứu của Chomvarin (2008) tại Thái Lan ghi nhận tỷ lệ gene *cagE* (+) là 88,4% [42]. Tuy nhiên so với nghiên cứu ở các châu lục khác được nghiên cứu gần đây, kết quả của chúng tôi về tỷ lệ gene *cagE* (+) cao hơn so với nghiên cứu của El Khadir (2021) thực hiện tại Ma-rốc ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagE* (+) là 55% [69]; nghiên cứu của Lima (2011) thực hiện tại Brazil ghi nhận tỷ lệ gene *cagE* (+) là 53,2% [78].

Hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu trong nước báo cáo về gene *cagE*, có nghiên cứu năm 2010 của Nguyễn Lâm Tùng thực hiện tại Hà Nội và Thành Phố Hồ Chí Minh ghi nhận tỷ lệ gene *cagE* (+) của *H. pylori* là 88% [90], cao hơn so với kết quả của chúng tôi thực hiện tại Cần Thơ.

Gene *cagE* là gene chỉ điểm sự hiện diện *cagPAI* của *H. pylori* được nghiên cứu nhiều thứ hai sau gene *cagA* [29], [69]. Gene *cagE* được đề xuất là chỉ điểm tốt hơn cho sự hiện diện của *cagPAI* [78]. Kết quả bước đầu cho thấy có sự hiện diện cao của gene này ở các chủng *H. pylori*, góp phần cung cấp thông tin về đặc điểm độc lực của *H. pylori* tại Việt Nam.

* Gene *cagA*

Gene *cagA* nằm ở đoạn cuối đầu 3' của đảo sinh bệnh *cag* (*cagPAI*), mã

hóa protein liên quan độc tố tế bào CagA là yếu tố độc lực chính của *H. pylori* [67]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 83,8% (Biểu đồ 3.6).

Khi so sánh với các nghiên cứu ở vùng châu Á, kết quả không khác nhiều với nghiên cứu của tác giả Tserentogtokh (2019) thực hiện tại Mông Cổ ghi nhận tỷ lệ gene *cagA* (+) là 83,1% [121]; hoặc của Shetty (2021) nghiên cứu tại Ấn Độ ghi nhận tỷ lệ gene *cagA* (+) là 80,9% [112]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Chomvarin (2008) thực hiện tại Thái Lan ghi nhận tỷ lệ gene *cagA* (+) là 98,2% [42]; nghiên cứu của Xue (2020) tại Trung Quốc ghi nhận tỷ lệ gene *cagA* (+) là 97% [130]. Ngoài ra, khi so sánh với các nghiên cứu ở các quốc gia thuộc châu lục khác, kết quả của chúng tôi về tỷ lệ gene *cagA* (+) cao hơn so với nghiên cứu của El Khadir (2021) thực hiện tại Ma-rốc ghi nhận tỷ lệ gene *cagA* (+) là 68,8% [69]; nghiên cứu của Idowu (2019) tại Nam Phi ghi nhận tỷ lệ gene *cagA* (+) là 62% [64]; hoặc nghiên cứu của Kishk (2019) thực hiện tại Ai Cập ghi nhận tỷ lệ gene *cagA* (+) là 53% [73]. Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ gene *cagA* (+) trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các quốc gia châu Á khác đều ghi nhận với tỷ lệ khá cao (>80%), trong khi các nghiên cứu từ các châu lục khác phần lớn báo cáo tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) thấp hơn. Điều này cũng phù hợp với các đặc điểm độc lực cao của các chủng *H. pylori* châu Á đã được báo cáo trong các nghiên cứu trên thế giới [115]. Đặc điểm về gene *cagA* của *H. pylori* cũng cho thấy đặc điểm độc lực của vi khuẩn này khác biệt đáng kể theo vùng địa lý.

So sánh với một số nghiên cứu trong nước, kết quả nghiên cứu tương tự tác giả Phan Trung Nam (2017) tại Huế ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) là 84% [96]; cao hơn của Nguyễn Thị Mai Ngân (2021) tại Huế

(80%) [14], hoặc của Nguyễn Hòa Trang (2021) tại Thành Phố Hồ Chí Minh (79,5%) [89], hoặc của Huỳnh Vũ Việt Khánh là 58,6% [10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Phạm Hồng Khánh (2021) thực hiện tại Hà Nội ghi nhận tỷ lệ gene *cagA* (+) là 98,6% [11]. Sự khác biệt về tỷ lệ mang gene *cagA* (+) của các chủng *H. pylori* giữa các khu vực tại Việt Nam cho thấy sự đa dạng di truyền cao của vi khuẩn *H. pylori*.

* Tổ hợp gene *cagA/cagE*

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trong số 173 chủng *H. pylori* nghiên cứu, có 82,6% chủng mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+) (Biểu đồ 3.7).

Đảo sinh bệnh *cagPAI* là cụm gene có kích thước 40 kbp chứa 32 gene, gồm gene *cagA* ở đoạn cuối đầu 3' và các gene mã hóa thành phần của hệ thống tiết loại IV (T4SS) [92]. Trước đây, sự hiện diện của gene *cagA* thường được xem là chỉ điểm của sự hiện diện *cagPAI* ở các chủng *H. pylori* [69]. Tuy nhiên, không phải chủng *H. pylori* nào cũng mang *cagPAI* nguyên vẹn. Các nghiên cứu chỉ ra các chủng mang *cagPAI* nguyên vẹn có độc lực cao hơn so với các chủng chỉ mang một phần *cagPAI*, nên việc khảo sát đơn độc gene *cagA* xem như đại diện cho *cagPAI* có thể không phản ánh chính xác độc lực của chủng *H. pylori* [69]. Gần đây, Vũ Văn Khiên và cộng sự (2021) nghiên cứu khảo sát cụm gene *cagPAI* thông qua việc xác định sự hiện diện của *cagA* và các gene *cag* khác thuộc hệ thống tiết loại IV [12]. Tác giả Nguyễn Lâm Tùng (2010) nghiên cứu về cụm gene *cagPAI* thông qua xác định sự hiện diện 30 gene tại locus này ghi nhận có 11,7% chủng *H. pylori* chỉ chứa một phần *cagPAI* [88]. Do điều kiện nghiên cứu nên chúng tôi không khảo sát được toàn bộ các gene của *cagPAI*, tuy nhiên bước đầu chúng tôi ghi nhận có 82,7% chủng *H. pylori* trong nghiên cứu mang đồng thời cả gene *cagA* (+) và *cagE* (+), cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa gene *cagA* và gene *cagE* thuộc T4SS. Qua đó cho thấy

nghiên cứu đồng thời hai gene này có thể xác định rõ ràng độc lực của các chủng *H. pylori* hơn so với chỉ nghiên cứu sự hiện diện gene *cagA* đơn độc.

4.2.3.2. Phân bố nhóm tuổi và giới của bệnh nhân theo sự hiện diện tổ hợp *cagA/ cagE* của *H. pylori*

Chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa nhóm tuổi và giới tính của bệnh nhân và sự hiện diện các tổ hợp gene *cagA/ cagE* của *H. pylori*. Tổ hợp *cagA* (+)/ *cagE* (+) hiện diện với tỷ lệ không khác biệt ở giới nữ (48,3%) so với giới nam (51,7%), ở nhóm tuổi <40 (46,2%) so với nhóm ≥ 40 (53,8%) (Bảng 3.10). Qua đó, bước đầu cho thấy không có mối liên quan giữa nhiễm các chủng *H. pylori* độc lực cao ở các đối tượng bệnh nhân có nhóm tuổi và giới tính khác nhau.

4.2.4. Mối liên quan giữa các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori*

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có mối liên quan chặt chẽ giữa các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori* ($p < 0,05$) (Bảng 3.11). Ngoài ra, chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa gene *oipA* “bật” và gene *babA2* (+) ($p > 0,05$) (Bảng 3.12).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về mối liên quan giữa các gene *cagA*, *cagE*, *babA2*, *oipA* của *H. pylori* tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Zambon (2003) ghi nhận có mối liên quan giữa gene *cagA* (+) và gene *babA2* (+) ($p < 0,001$) [140]. Nghiên cứu của Erzin (2006) chỉ ra có 71,6% các chủng *H. pylori* *cagA* (+) có *cagE* (+) ($p = 0,000$) [51]. Nghiên cứu của Dossumbekova (2006) ghi nhận gene *oipA* “bật” liên quan mạnh nhất với gene *cagA* (+) [50]. Nghiên cứu của Lima (2011) chỉ ra có 62,3% các chủng *H. pylori* *cagA*(+) có mang *cagE* (+) [78]. Nghiên cứu của Dabiri (2017) cũng ghi nhận gene *cagA* (+) có liên quan chặt chẽ với gene *cagE* (+) và gene *babA2* (+) [46]. Tác giả Yamaoka (2006) chỉ ra mối liên hệ chặt chẽ của biểu hiện

protein OipA với CagPAI, với kiểu hình CagA và OipA là giống hệt nhau ở 94% chủng *H. pylori* nghiên cứu [137]. Tác giả Ando (2002) đã chỉ ra rằng hơn 96% các chủng *H. pylori* mang *cagA* (+) có mang đồng thời *oipA* “bật”, và không chủng nào âm tính với *cagA* có mang *oipA* “bật” [22]. Horridge (2017) đã ghi nhận protein OipA cần thiết để chuyển vị CagA vào tế bào ung thư biểu mô tuyến dạ dày ở người [63]. Farzi (2018) ghi nhận có mối liên quan chặt chẽ giữa gene *oipA* “bật” và gene *cagA* (+) ($p=0,027$) [53]. Protein BabA và protein OipA có vai trò thúc đẩy chuyển vị protein CagA vào tế bào dạ dày [26], [82]. Thế nên, đây là cơ sở giải thích cho mối liên quan giữa sự hiện diện gene *cagA* (+) và các gene *oipA* “bật” và gene *babA2* trong nghiên cứu của chúng tôi. Protein CagE là thành phần của hệ thống tiết loại IV (T4SS), có vai trò chính trong chuyển vị CagA vào tế bào vật chủ [25], là cơ sở giải thích cho mối liên quan giữa sự hiện diện gene *cagA* (+) và gene *cagE* trong nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về mối liên quan giữa gene *babA2* (+) và gene *oipA* “bật” khác so với nghiên cứu của Dossumbekova (2006) ghi nhận gene *oipA* “bật” liên quan với *babA2* (+) [50]. Gene *babA2* là gene mã hóa protein BabA là yếu tố kết dính thường được nghiên cứu của *H. pylori*, và gene *oipA* “bật” mã hóa protein OipA là yếu tố kết dính được nghiên cứu gần đây. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi bước đầu chưa tìm thấy mối liên quan giữa sự hiện diện của hai gene mã hóa yếu tố kết dính của *H. pylori*, có thể do sự khác biệt về đặc điểm phân tử của *H. pylori* theo vùng địa lý, và cần thêm các nghiên cứu quy mô lớn hơn để xác định rõ hơn mối liên quan giữa hai gene mã hóa yếu tố kết dính này của *H. pylori* tại Việt Nam.

4.2.5. Tổ hợp gene *cagA*/*cagE*/*oipA*/*babA2* của *H. pylori*

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 67,6% các chủng *H. pylori* trong

ngiên cứu mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+)/*oipA* “bật”/ *babA2* (+), chỉ có 1,7% các chủng không mang cả bốn gene này (Bảng 3.13). Về cơ chế bệnh sinh bệnh dạ dày tá tràng do nhiễm *H. pylori*, để vi khuẩn *H. pylori* có thể xâm nhập và gây bệnh, cần sự tham gia phối hợp của nhiều yếu tố độc lực của *H. pylori* qua nhiều bước [68]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi bước đầu cho thấy phần lớn các chủng *H. pylori* biểu hiện đồng thời các gene mã hóa độc tố kinh điển và các gene mã hóa protein màng ngoài, phù hợp với quan điểm có sự tác động hiệp đồng của các yếu tố độc lực của *H. pylori* trong cơ chế bệnh sinh bệnh lý dạ dày tá tràng do nhiễm *H. pylori* [82]. Các gene độc lực cao có xu hướng kết hợp với nhau, tạo thuận lợi cho sự xâm nhập và gây bệnh của vi khuẩn *H. pylori*.

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC GENE VÀ TỔ HỢP GENE *oipA* “bật/tắt”, *babA2*, *cagE* và *cagA* CỦA *HELICOBACTER PYLORI* VỚI CÁC THỂ BỆNH VIÊM, LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

4.3.1. Mối liên quan giữa từng gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

4.3.1.1. Mối liên quan giữa gene *oipA* “bật/tắt” với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố gene *oipA* “bật/tắt” của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng với $p < 0,05$. Tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” ở nhóm LDDTT (100%) và VDDMCTUT (97,8%) cao hơn so với nhóm VDDMKTUT (86,8%) (Bảng 3.14); nhiễm chủng *H. pylori* có mang gene *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 13,96 lần (95% CI: 1,5-1856,39) và tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 6,89 lần (95% CI: 1,28-37,27) so với nhiễm chủng mang gene *oipA* “tắt” (Bảng 3.15).

Khi phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa gene *oipA* “bật/ tắt” của *H. pylori* và LDDTT, kết quả cho thấy gene *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 13,96 lần (95% CI: 1,5-1856,39). Tuy khoảng tin cậy 95% của OR dao động rộng có thể lý giải là do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn, nhưng trong khoảng này (95% CI: 1,49-1856,39) có chứa giá trị 1 và $p = 0,016 < 0,05$ vẫn đủ giá trị về mặt thống kê. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về trạng thái chức năng “bật/ tắt” của gene *oipA* của *H. pylori*, có thể là tiền đề cho các nghiên cứu quy mô lớn hơn về gene *oipA* “bật/ tắt” của các chủng *H. pylori* tại Việt Nam nhằm xác định rõ hơn về mối liên quan giữa *oipA* “bật” và nguy cơ loét dạ dày tá tràng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về mối liên quan giữa gene *oipA* “bật” với loét dạ dày tá tràng tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới. Yanovich (2022) nghiên cứu trên 84 chủng *H. pylori* phân lập từ các bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng đã ghi nhận gene *oipA* “bật” có liên quan với tăng nguy cơ loét tá tràng (OR = 14,5, 95%CI = 1,7– 122,1) [138]. Liu (2013) thực hiện một nghiên cứu phân tích gộp cho thấy gene *oipA* “bật” có mối liên quan đáng kể với tăng nguy cơ LDDTT (OR = 3,97, 95% CI: 2,89-5,45) [79]. Yamaoka (2002) cũng ghi nhận *oipA* “bật” có liên quan với loét tá tràng (OR=5, 95% CI: 2,1-11,9) [134]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với Singh (2023) nghiên cứu trên 40 chủng *H. pylori* được phân lập từ các bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng không ghi nhận mối liên quan giữa gene *oipA* “bật” và loét tá tràng [114]; hoặc Xue (2021) nghiên cứu trên 269 chủng *H. pylori* phân lập từ các bệnh nhân với các bệnh lý dạ dày tá tràng ở Trung Quốc không ghi nhận mối liên quan giữa gene *oipA* “bật” và LDDTT [130]. Mối liên quan giữa *oipA* “bật” của *H. pylori* và LDDTT vẫn còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu, kết quả nghiên cứu bước đầu cho thấy có mối

liên quan giữa *oipA* “bật” của *H. pylori* với tăng nguy cơ LDDTT tại Việt Nam.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có khác biệt với kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới về mối liên quan giữa *oipA* “bật” với các tổn thương tiền ung thư dạ dày. Farzi (2018) không ghi nhận mối liên quan giữa gene *oipA* “bật” và dị sản ruột [53]. Zhao (2020) nghiên cứu trên 177 chủng *H. pylori* phân lập từ các bệnh nhân với các bệnh lý dạ dày tá tràng ở Trung Quốc không ghi nhận mối liên quan giữa *oipA* “bật” và dị sản ruột [141]. Tuy kết quả của chúng tôi về mối liên quan giữa *oipA* “bật” với nguy cơ tổn thương tiền ung thư khác so với các nghiên cứu trước đây, nhưng do khác biệt về vùng địa lý, và hơn nữa *oipA* “bật” đã được một số nghiên cứu ghi nhận có liên quan nguy cơ ung thư dạ dày [36], [79], nên cần nghiên cứu quy mô lớn hơn nhằm xác định rõ hơn mối liên quan giữa gene *oipA* “bật” và nguy cơ tổn thương tiền ung thư dạ dày, nhằm có chiến lược dự phòng sớm sự tiến triển các tổn thương này cũng như giúp dự phòng sớm sự phát triển ung thư dạ dày ở các bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* có mang gene *oipA* “bật”.

Gene *oipA* mã hóa protein OipA có chức năng kết dính và cảm ứng tiết interleukin-8 (IL-8) [115], [136]. Mối liên quan giữa gene *oipA* “bật” với LDDTT và các tổn thương tiền ung thư dạ dày có thể được giải thích bằng khả năng kích thích tiết interleukin (IL)-8 từ niêm mạc dạ dày [115]. IL-8 là một yếu tố tiền viêm được tiết ra bởi các tế bào biểu mô dạ dày có chức năng kích hoạt và hóa hướng động bạch cầu trung tính [102]. Biểu hiện của IL-8 có liên quan đáng kể đến quá trình sinh ung và di căn của khối u [126]. Yamaoka cho thấy gene *oipA* “bật” có liên quan đến nồng độ IL-8 cao trong niêm mạc hang vị [134]. Ngoài ra, Graham đã chứng minh vai trò của *oipA* “bật” gây tăng tiết IL-8 ở những đối tượng mang chủng *H. pylori cagA* (-) [58]. Yamaoka cũng chỉ ra rằng OipA rất cần thiết để kích hoạt vùng khởi động IL-8 [135]. Tuy

nhiên, đến hiện tại, mối liên quan giữa gene *oipA* "bật" và bệnh lý dạ dày tá tràng vẫn còn chưa thống nhất từ các nghiên cứu trên thế giới. Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* cao (60%) [100], nhưng hiện chưa có nhiều nghiên cứu về trạng thái chức năng "bật/ tắt" của gene *oipA* của *H. pylori*. Vì vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi bước đầu có thể đóng góp vào sự hiểu biết về gene này của các chủng *H. pylori* tại Việt Nam trong mối liên quan với bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.

4.3.1.2. Mối liên quan giữa gene *babA2* của *H. pylori* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố gene *babA2* của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (Bảng 3.16), và không có mối liên quan giữa gene *babA2* (+) và nguy cơ LDDTT hoặc VDDMCTUT (Bảng 3.17).

Kết quả nghiên cứu tương tự với kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu phân tích gộp của Chen (2013) báo cáo không có mối liên quan giữa gene *babA2* (+) của các chủng *H. pylori* châu Á với LDDTT [41]. Nghiên cứu của Dabiri (2017) thực hiện trên 160 bệnh nhân bệnh lý dạ dày tá tràng nhiễm *H. pylori* tại Iran không ghi nhận mối liên quan giữa gene *babA2* (+) và bệnh lý dạ dày tá tràng [46]. Nghiên cứu của Molina-Castro (2019) thực hiện trên 151 chủng *H. pylori* phân lập từ các bệnh nhân tại Costa Rica không ghi nhận mối liên quan giữa *babA2* (+) và viêm teo dạ dày và loét tá tràng [86]; nghiên cứu của Chomvarin (2008) thực hiện ở Thái Lan không ghi nhận có mối liên quan giữa gene *babA2* (+) và bệnh lý dạ dày tá tràng [42]; nghiên cứu của Mizushima (2001) thực hiện tại Nhật Bản không ghi nhận mối liên quan giữa *babA2* (+) và bệnh lý dạ dày tá tràng [84]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác so với một số nghiên cứu như nghiên cứu tổng hợp của Askari

(2021) cho thấy có mối liên quan đáng kể giữa gene *babA2* (+) và LDDTT (OR= 1,49, 95%CI: 1,14–1,94) [27]; hoặc nghiên cứu của Yu (2002) xác định gene *babA2* (+) có liên quan đến viêm teo (OR=7,5, 95%CI: 2,3–24,3) và dị sản ruột (OR=7,4, 95% CI: 2,2–25,3) ở hàng vị [139].

Gene *babA2* mã hóa protein BabA là phân tử kết dính được nhận diện đầu tiên của *H. pylori* [48]. Bên cạnh đó, BabA thúc đẩy chuyển vị protein CagA vào tế bào dạ dày thông qua T4SS [26], [66]. Tuy nhiên, nhiễm các chủng *H. pylori* mang gene *babA2* (+) có liên quan đến tăng nguy cơ phát triển LDDTT ở các nước phương Tây, còn ở các chủng *H. pylori* Đông Á mối liên quan này chưa được ghi nhận [26]. Hiện nay, vai trò của các gene mã hóa yếu tố độc lực của *H. pylori* trong sự phát triển bệnh dạ dày tá tràng vẫn còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu từ các vùng địa lý khác nhau. Vì vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi bước đầu có thể đóng góp vào sự hiểu biết về gene *babA2* của các chủng *H. pylori* trong mối liên quan với bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng tại Việt Nam.

4.3.1.3. Mối liên quan giữa gene *cagE*, *cagA*, tổ hợp gene *cagA/cagE* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

* Mối liên quan giữa gene *cagE* của *H. pylori* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *cagE* (+) ở nhóm LDDTT (95,2%) và VDDMCTUT (83,9%) cao hơn so với nhóm VDDMKTUT (71,1%) ($p=0,014$) (Bảng 3.18). Nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *cagE* (+) làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 8,15 lần (95%CI: 1,67-39,71) nhưng không liên quan nguy cơ VDDMCTUT so với nhiễm chủng *cagE* (-) (Bảng 3.19).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về mối liên quan giữa gene *cagE* (+) và

LDDTT tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới. Khatoon (2017) nghiên cứu trên 240 chủng *H. pylori* phân lập từ bệnh nhân tại Ấn Độ cho thấy nhiễm các chủng *H. pylori* mang gene *cagE* (+) làm tăng nguy cơ LDDTT gấp 5 lần (95%CI: 2,31–8,22) [70]. Năm 2006, Erzin nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ ghi nhận chủng *H. pylori* mang gene *cagE* (+) có liên quan với tăng nguy cơ loét tá tràng gấp 5,44 lần (95%CI: 1,613–18,327, $p=0,002$) [51]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác gồm nghiên cứu của Chomvarin (2008) thực hiện tại Thái Lan, nghiên cứu của Dabiri (2017) và GholizadeTobnagh (2016) thực hiện tại Iran không ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagE* (+) và nguy cơ LDDTT [42], [46], [55].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagE* và tổn thương tiền ung thư dạ dày như viêm teo, dị sản ruột, loạn sản, là các tổn thương có liên quan đến tăng nguy cơ tiến triển ung thư dạ dày do nhiễm *H. pylori* [44]. Kết quả nghiên cứu trên thế giới về mối liên quan giữa gene *cagE* (+) và nguy cơ tổn thương tiền ung thư dạ dày chưa được ghi nhận, chỉ một số nghiên cứu về mối liên quan với ung thư dạ dày nhưng chưa thống nhất. Một số nghiên cứu không ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagE* (+) và nguy cơ ung thư dạ dày như nghiên cứu của Chomvarin (2008) thực hiện tại Thái Lan [42]; hoặc nghiên cứu của Dabiri (2017) và GholizadeTobnagh (2016) thực hiện tại Iran [46], [55]. Một số nghiên cứu khác ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagE* (+) và nguy cơ ung thư dạ dày như của tác giả Bakhti nghiên cứu trên 218 chủng *H. pylori* phân lập từ bệnh nhân ở Iran cho thấy gene *cagE*(+) liên quan với nguy cơ ung thư dạ dày (OR= 3,262, 95%CI: 1,76–6,04, $p = 0,0001$) [29]; hoặc nghiên cứu của dos Santos Pereira nghiên cứu trên 285 bệnh nhân UTDD cho thấy nhiễm các chủng *H. pylori* mang gene *cagE* (+) liên quan đến sự phát triển ung thư dạ dày kiểu ruột (OR=1,83, $p=0,0388$) [107]. Chúng

tôi đánh giá mối liên quan giữa gene *cagE* (+) của các chủng *H. pylori* và các tổn thương tiền ung thư dạ dày, nhưng bước đầu chưa ghi nhận mối liên quan này, cần thêm các nghiên cứu quy mô lớn hơn để khảo sát rõ hơn mối liên quan giữa gene *cagE* (+) của *H. pylori* và sự phát triển các tổn thương tiền ung thư dạ dày tại Việt Nam.

Gene *cagE* mã hóa protein CagE cần thiết để chuyển vị protein CagA vào tế bào biểu mô dạ dày vật chủ và có liên quan đến việc tiết interleukin -8 của tế bào biểu mô dạ dày vật chủ [69]. Protein CagE là thành phần năng lượng của hệ thống tiết loại IV [110]. Do đó, sự hiện diện của gene *cagE* (+) có liên quan đến tổn thương dạ dày tá tràng có thể được giải thích thông qua vai trò của nó trong hoạt động của hệ thống tiết loại IV. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu về mối liên quan giữa gene *cagE* của *H. pylori* và bệnh lý dạ dày tá tràng vẫn còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu trước đây, nghiên cứu của chúng tôi bước đầu chỉ ra mối liên quan giữa gene *cagE* (+) và tăng nguy cơ LDDTT. Vì vậy, kết quả nghiên cứu bước đầu có thể đóng góp vào sự hiểu biết về gene *cagE* của các chủng *H. pylori* tại Việt Nam trong mối liên quan với bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.

** Mối liên quan giữa gene cagA của H. pylori với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng*

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) ở nhóm LDDTT (95,2%) và VDDMCTUT (83,9%) cao hơn so với nhóm VDDMKTUT (71,1%) ($p=0,014$) (Bảng 3.18). Nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 8,15 lần (95%CI: 1,67-39,71) nhưng không liên quan nguy cơ VDDMCTUT so với nhiễm chủng *cagA*(-) (Bảng 3.19).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về mối liên quan giữa gene *cagA* (+) và

LDDTT khác so với kết quả của một số tác giả trong nước không ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagA* (+) và loét dạ dày tá tràng như Nguyễn Lâm Tùng (2010) [90]; Nguyễn Thị Mai Ngân (2021) [14], và Phan Trung Nam (2017) [96]. Chúng tôi cho rằng sự khác biệt là do nhóm so sánh viêm dạ dày mạn trong nghiên cứu của chúng tôi là nhóm viêm dạ dày mạn không teo, không dị sản ruột hoặc loạn sản, còn nhóm so sánh của các nghiên cứu trên là nhóm viêm dạ dày được chẩn đoán qua nội soi. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới. Erzlin (2006) nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ ghi nhận gene *cagA* (+) có liên quan đáng kể với sự hiện diện của loét tá tràng ($P=0,004$) [51]. Sahara (2012) nghiên cứu tổng hợp kết quả từ một số quốc gia Đông Nam Á ghi nhận gene *cagA* (+) liên quan với tăng nguy cơ LDDTT gấp 2,83 lần (95%CI: 1,50-5,34, $p = 0,001$) [105]. El Khadir (2021) nghiên cứu tại Ma-rốc ghi nhận gene *cagA* (+) có liên quan tăng nguy cơ loét tá tràng gấp 1,62 lần (95%CI: 1,07-2,45, $p = 0,02$) [69]. Tuy nhiên, kết quả một số nghiên cứu thực hiện tại các nước châu Á như nghiên cứu của Chomvarin (2008) tại Thái Lan, nghiên cứu của Kim (2014) tại Hàn Quốc, và nghiên cứu của Xue (2021) tại Trung Quốc không ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagA* (+) và LDDTT [42], [72], [130].

Kết quả nghiên cứu không ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagA* (+) và VDDMCTUT như viêm teo, dị sản ruột, loạn sản. Các tổn thương này được báo cáo có liên quan đến tăng nguy cơ tiến triển ung thư dạ dày do nhiễm *H. pylori* [44]. Kết quả nghiên cứu trên thế giới về mối liên quan giữa gene *cagA* (+) và các tổn thương tiền ung thư dạ dày cũng chưa thống nhất. Farzi (2018) nghiên cứu tại Iran không ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagA* và nguy cơ dị sản ruột [53]. Nghiên cứu của tác giả González (2011) tại Tây Ban Nha ghi nhận nhiễm chủng *H. pylori* có *cagA* (+) làm tăng sự tiến triển các tổn thương

tiền ung thư lên gấp 2,28 lần (95%CI: 1,13-4,58) [56]. Kết quả của chúng tôi tương đồng với Trần Việt Hùng (2021) cũng không ghi nhận mối liên quan của gene *cagA* (+) và viêm dạ dày mạn teo [7].

Nhìn chung, mối liên quan giữa gene *cagA* (+) của *H. pylori* với loét dạ dày tá tràng và các tổn thương tiền ung thư vẫn còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu. Đặc biệt do tỷ lệ các chủng *H. pylori* Đông Á mang gene *cagA* (+) rất cao [113], nên khó xác định sự khác biệt về phân bố của gene này giữa các nhóm bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng.

* Tổ hợp gene *cagA*/*cagE*

Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp *cagA* (+)/*cagE* (+) hiện diện ở nhóm LDDTT (95,2%) và VDDMCTUT (81,7%), cao hơn so với nhóm VDDMKTUT (71,1%) (Bảng 3.18); nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/*cagE* (+) làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 8,15 lần (95%CI: 1,67-39,71) nhưng không liên quan nguy cơ VDDMCTUT so với nhiễm các chủng mang tổ hợp *cagA*/*cagE* còn lại (Bảng 3.19). Kết quả nghiên cứu tương đồng với kết quả của El Khadir (2021) ghi nhận chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/*cagE* (+) làm tăng nguy cơ loét tá tràng lên gấp 1,97 lần (95%CI: 1,18-3,3, $p=0,009$) [69]. Gene *cagE* mã hóa protein CagE cần thiết để chuyển vị protein CagA vào tế bào biểu mô dạ dày vật chủ [69], và hai gene này thường hiện diện đồng thời ở các chủng *H. pylori*, thế nên bước đầu ghi nhận chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/*cagE* (+) tăng nguy cơ LDDTT tương tự chủng *H. pylori* mang *cagA* (+) hoặc *cagE* (+).

4.3.1.4. Mối liên quan giữa tổ hợp *cagA*/*cagE*, *oipA*, gene *babA2* của *H. pylori*, nhóm tuổi và giới tính của bệnh nhân với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trong mô hình phân tích logistic đa biến gồm tổ hợp gene *cagA*/*cagE*, gene *babA2*, trạng thái chức năng “bật/tắt”

của gene *oipA*, nhóm tuổi và giới tính của bệnh nhân như là các yếu tố nguy cơ của bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng ghi nhận nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+) làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 9,25 (95% CI: 1,51 - 86,38) nhưng không liên quan nguy cơ VDDMCTUT so với nhiễm chủng mang tổ hợp *cagA*/ *cagE* còn lại; nhiễm chủng *H. pylori* có mang gene *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 6,41 (95% CI: 1,13 – 36,28) nhưng không liên quan nguy cơ loét dạ dày tá tràng so với nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “tắt” (Bảng 3.20). Về cơ chế bệnh sinh bệnh lý dạ dày tá tràng do nhiễm *H. pylori* được xem là có sự tác động phối hợp của yếu tố độc lực của vi khuẩn, yếu tố vật chủ và các yếu tố môi trường [68]. Tuổi và giới tính của bệnh nhân được ghi nhận có liên quan với bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng [90], [91], [125]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận có mối liên quan giữa tuổi và giới tính của bệnh nhân và bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (Bảng 3.3). Ngoài ra, kết quả cũng ghi nhận có mối liên quan giữa các gene *oipA*, *babA2*, *cagA* và *cagE* của *H. pylori* (Bảng 3.11-3.12). Vì vậy, chúng tôi tiến hành phân tích đa biến các yếu tố gồm tổ hợp gene *cagA*/ *cagE*, gene *babA2*, trạng thái “bật/ tắt” của gene *oipA*, nhóm tuổi và giới tính của bệnh nhân để đánh giá mối liên quan của các yếu tố này với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng. Kết quả ghi nhận trong mô hình đa biến đánh giá yếu tố nguy cơ LDDTT, chỉ có tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+) có liên quan với tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 9,25 lần; và trong mô hình đa biến đánh giá yếu tố nguy cơ của VDDMCTUT, chỉ có gene *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 6,41 lần. Gene *cagA* mã hóa độc tố kinh điển CagA của *H. pylori*, và mối liên quan của độc tố này với loét dạ dày tá tràng đã được nhiều nghiên cứu chứng minh [105]. Gene *cagE* là gene mã hóa protein thuộc hệ thống tiết loại IV có vai trò quan trọng trong chuyển vị CagA vào tế bào biểu mô dạ dày [25].

Thế nên, chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+) được xem là yếu tố nguy cơ mạnh của LDDTT. Gene *oipA* “bật” mã hóa protein OipA chức năng, có vai trò kích thích tiết IL-8 của tế bào biểu mô dạ dày, là một chất tiền viêm có liên quan đến quá trình sinh ung thư, được ghi nhận là yếu tố nguy cơ mạnh của các tổn thương tiền ung thư dạ dày [126], [134]. Bên cạnh đó, vai trò các yếu tố độc lực của *H. pylori* trong cơ chế bệnh sinh bệnh lý dạ dày tá tràng hiện vẫn còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu [115]. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi trong mô hình hồi quy logistic đa biến với nhiều yếu tố độc lực vi khuẩn và cả yếu tố vật chủ bao gồm tuổi và giới tính góp phần cung cấp thông tin rõ ràng hơn về vai trò các yếu tố độc lực của *H. pylori* trong sự phát triển bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng tại Việt Nam.

4.3.2. Mối liên quan giữa các tổ hợp gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

4.3.2.1. Mối liên quan giữa tổ hợp *cagA*/ *oipA* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố của tổ hợp gene *cagA*/ *oipA* của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng ($p=0,001$); tỷ lệ nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *oipA* “bật” ở nhóm LDDTT (95,2%) và VDDMCTUT (83,9%) cao hơn so với nhóm VDDMKTUT (63,2%) (Bảng 3.21); nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 11,67 lần (95%CI: 2,44- 55,83) và tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 3,03 lần (95%CI: 1,28 – 7,17) so với nhiễm chủng *H. pylori* mang các tổ hợp *cagA*/ *oipA* còn lại (Bảng 3.22). Kết quả nghiên cứu cho thấy nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp *cagA* (+)/ *oipA* “bật” sẽ tăng nguy cơ LDDTT (gấp 11,67 lần) cao hơn so với nhiễm chủng *H. pylori* có gene *cagA* (+) (gấp 8,15 lần (Bảng 3.19)), từ đó cho

thấy có thể có sự phối hợp của hai yếu tố độc lực này của *H. pylori* trong sự phát triển bệnh loét dạ dày tá tràng. Bên cạnh đó, kết quả cũng ghi nhận nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp *cagA* (+)/ *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 3,03 lần, trong khi đó lại không ghi nhận mối liên quan với VDDMCTUT khi nhiễm chủng *H. pylori* chỉ có *cagA* (+) (Bảng 3.19), bước đầu chỉ ra có thể có sự phối hợp của *oipA* “bật” và *cagA* (+) trong sự phát triển các tổn thương tiền ung thư dạ dày.

Gene *cagA* mã hóa protein CagA là độc tố kinh điển của *H. pylori*, đã được nhiều nghiên cứu chứng minh có liên quan đến tăng nguy cơ LDDTT và UTDD [67], [124]. Tuy nhiên, vì tỷ lệ gene *cagA* (+) được ghi nhận rất cao ở vùng Đông Á (>90%) [115], nên khó xác định vai trò của gene *cagA* trong sự phát triển bệnh lý dạ dày tá tràng ở các quốc gia này. Thế nên gần đây giả thuyết về sự phối hợp của các gene mã hóa protein màng ngoài của *H. pylori* cùng với *cagA* trong sự phát triển bệnh dạ dày tá tràng được quan tâm [82]. Quá trình chuyển vị CagA vào tế bào vật chủ cần sự tham gia của các protein màng ngoài, trong đó nổi bật vai trò của protein OipA mã hóa bởi gene *oipA* “bật”. Horridge (2017) chứng minh OipA cần thiết để chuyển CagA sang tế bào biểu mô dạ dày [63]. Thế nên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi bước đầu cho thấy có tác động hiệp đồng của hai gene *cagA* (+) và *oipA* “bật” trong sự phát triển LDDTT và VDDMCTUT.

4.3.2.2. Mối liên quan giữa tổ hợp *cagA*/ *babA2* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố của tổ hợp gene *cagA*/ *babA2* của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (Bảng 3.23), và chưa ghi nhận mối liên quan giữa nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *babA2* (+) và nguy cơ LDDTT

hoặc VDDMCTUT so với nhiễm chủng *H. pylori* mang các tổ hợp *cagA/ babA2* còn lại (Bảng 3.24). Gene *babA2* mã hóa protein BabA là chất kết dính quan trọng của *H. pylori*, được chứng minh có vai trò quan trọng trong chuyển vị protein CagA vào tế bào vật chủ [26]. Một số nghiên cứu ghi nhận có mối liên quan chặt chẽ giữa sự hiện diện gene *cagA* (+) và gene *babA2* (+) [46], [140]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại Việt Nam bước đầu chưa ghi nhận sự phối hợp của hai gene độc lực này của *H. pylori* trong sự phát triển loét dạ dày tá tràng hoặc các tổn thương tiền ung thư dạ dày. Thực tế, nhiều nghiên cứu từ các quốc gia châu Á cũng không ghi nhận mối liên quan giữa sự hiện diện gene *babA2* (+) với bệnh lý dạ dày tá tràng [41], [42]. Thế nên, cần có những nghiên cứu quy mô lớn hơn để khảo sát rõ hơn tác động hiệp đồng của hai gene độc lực này của *H. pylori* trong sự phát triển bệnh lý dạ dày tá tràng.

4.3.2.3. Mối liên quan giữa tổ hợp *oipA/ babA2* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố của tổ hợp gene *oipA/ babA2* của *H. pylori* theo các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng (Bảng 3.25); chưa ghi nhận mối liên quan giữa nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *oipA* “bật”/ *babA2* (+) và nguy cơ LDDTT hoặc nguy cơ VDDMCTUT so với nhiễm chủng *H. pylori* mang các tổ hợp *oipA/ babA2* còn lại (Bảng 3.26). Protein BabA được mã hóa bởi gene *babA2* và protein OipA chức năng được mã hóa bởi gene *oipA* “bật” là hai protein màng ngoài thuộc họ Hop được nghiên cứu nhiều của *H. pylori*, có vai trò quan trọng trong quá trình xâm nhập và tồn tại dai dẳng của *H. pylori* ở niêm mạc dạ dày [82]. Ngoài ra, cả hai protein này được nhiều nghiên cứu chỉ ra có vai trò quan trọng trong chuyển vị độc tố kinh điển CagA vào tế bào biểu mô dạ dày vật chủ [26], [63]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi bước đầu chưa ghi nhận sự phối

hợp của hai gene mã hóa protein màng ngoài này của *H. pylori* trong sự phát triển loét dạ dày tá tràng hoặc các tổn thương tiền ung thư dạ dày. Vì vậy, cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn nhằm đánh giá sự phối hợp của hai gene mã hóa protein màng ngoài này của *H. pylori* trong sự phát triển bệnh lý dạ dày tá tràng tại Việt Nam.

3.3.2.4. Mối liên quan giữa tổ hợp *cagA/ cagE/ oipA* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

Nghiên cứu ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố của tổ hợp gene *cagA/ cagE/ oipA* của *H. pylori* theo bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng với $p < 0,05$. Chúng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* “bật” hiện diện ở nhóm LDDTT (95,2%) và VDDMCTUT (81,7%) cao hơn so với nhóm VDDMKTUT (63,2%) (Bảng 3.27); nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 11,67 lần (95%CI: 2,44- 55,83) và tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 2,61 lần (95%CI: 1,12 -6,06) so với nhiễm chủng mang các tổ hợp *cagA/ cagE/ oipA* còn lại (Bảng 3.28). Kết quả nghiên cứu cho thấy nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* “bật” sẽ tăng nguy cơ LDDTT (gấp 11,67 lần) cao hơn so với nhiễm chủng *H. pylori* có gene *cagA* (+) hoặc *cagE* (+) (gấp 8,15 lần (Bảng 3.19)), và làm tăng nguy cơ viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư lên gấp 2,61 lần trong khi lại không ghi nhận mối liên quan với viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư khi nhiễm chủng *H. pylori* chỉ có *cagA* (+) hoặc *cagE* (+) (Bảng 3.19). Gene *oipA* “bật” mã hóa protein OipA có chức năng cảm ứng tiết IL-8 từ tế bào biểu mô dạ dày, và còn đóng vai trò là yếu tố kết dính giúp chuyển vị độc tố kinh điển CagA vào tế bào biểu mô dạ dày vật chủ thông qua hệ thống tiết loại IV (CagE) [63], [115]. Thế nên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra có sự phối hợp chặt chẽ của ba gene *cagA* (+), *cagE* (+) và *oipA*

“bật” trong sự phát triển loét dạ dày tá tràng và tổn thương tiền ung thư dạ dày.

4.3.2.5. *Mối liên quan giữa tổ hợp cagA/ cagE/ babA2 với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng*

Kết quả nghiên cứu không ghi nhận mối liên quan giữa nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/*cagE* (+)/*babA2* (+) và nguy cơ LDDTT hoặc VDDMCTUT so với nhiễm chủng mang các tổ hợp *cagA/ cagE/ babA2* còn lại (Bảng 3.30). Gene *babA2* đã được chứng minh có liên quan đến tăng nguy cơ LDDTT, nhưng mối liên quan này không ghi nhận ở các chủng *H. pylori* châu Á [41]. Gần đây, nghiên cứu của tác giả Bustos-Fraga ghi nhận *babA2* (+) là yếu tố bảo vệ của loét dạ dày [38]. Kết quả của chúng tôi bước đầu không ghi nhận sự phối hợp của *babA2* (+) cùng với gene *cagA* (+) và *cagE* (+) trong sự phát triển loét dạ dày tá tràng và tổn thương tiền ung thư dạ dày. Tại Việt Nam, theo sự hiểu biết của chúng tôi hiện chưa có nghiên cứu nào khác nghiên cứu đồng thời các về gene *cagA*, *cagE*, *babA2* của *H. pylori* nên số liệu so sánh còn hạn chế, chúng tôi kiến nghị nên thực hiện các nghiên cứu quy mô lớn hơn nhằm khảo sát rõ hơn về tác động hiệp đồng của các gene này của *H. pylori* trong sự phát triển bệnh lý dạ dày tá tràng.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Do giới hạn về điều kiện nghiên cứu, ở các bệnh nhân viêm dạ dày mạn chúng tôi chỉ sinh thiết 2 mẫu mô niêm mạc dạ dày để thực hiện xét nghiệm mô bệnh học. Bên cạnh đó, chúng tôi chưa đánh giá các týp dị sản ruột, và chưa ghi nhận các trường hợp loạn sản độ cao. Thế nên, chúng tôi chưa đánh giá được tần suất cũng như mối liên quan giữa các gene *oipA*, *babA2*, *cagE*, *cagA* và các tổn thương dị sản ruột không hoàn toàn hoặc loạn sản độ cao.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của các chủng *Helicobacter pylori* phân lập từ 173 bệnh nhân có bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng tại Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ từ tháng 5/2021 đến tháng 10/2022, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

1. Các gene và tổ hợp gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng

- Tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” là 96%. Phân tích vùng trình tự tín hiệu ở đầu 5’ của gene *oipA* ghi nhận có tổng cộng 25 mô hình CT lặp lại, với 19 mô hình của gene *oipA* “bật”, phổ biến nhất là mô hình “2+1+1+1” và “3+1”. Có 5 mô hình CT lặp mới của gene *oipA* “bật” được ghi nhận.

- Tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *babA2* (+) là 74,6%.

- Tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) hoặc gene *cagE* (+) là 83,8%, hoặc mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+) là 82,6%.

- Tỷ lệ chủng *H. pylori* mang tổ hợp *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* “bật”/ *babA2* (+) là 67,6%.

2. Mối liên quan giữa các gene và tổ hợp gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *Helicobacter pylori* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

2.1. Mối liên quan giữa từng gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

- Nhiễm chủng *H. pylori* có mang gene *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng lên gấp 13,96 lần (95%CI: 1,5-1856,39) và tăng nguy cơ viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư lên gấp 6,89 lần (95%CI: 1,28-37,27) so với nhiễm chủng mang *oipA* “tắt”.

- Chưa ghi nhận mối liên quan giữa chủng *H. pylori* có mang gene *babA2* (+) và loét dạ dày tá tràng hoặc viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư.

- Nhiễm chủng *H. pylori* có mang gene *cagA* (+) làm tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng lên gấp 8,15 lần (95%CI: 1,67-39,71), nhưng không liên quan nguy cơ viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư so với mang *cagA*(-).

- Nhiễm chủng *H. pylori* có mang gene *cagE* (+) làm tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng lên gấp 8,15 lần (95%CI: 1,67-39,71), nhưng không liên quan nguy cơ viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư so với mang *cagE* (-).

2.2. Mối liên quan giữa các tổ hợp gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori* với các thể bệnh viêm, loét dạ dày tá tràng

- Nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+) làm tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng lên gấp 8,15 lần (95%CI: 1,67-39,71) nhưng không liên quan nguy cơ viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư so với nhiễm chủng mang các tổ hợp *cagA/cagE* còn lại.

- Nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng lên gấp 11,67 lần (95%CI: 2,44- 55,83) và tăng nguy cơ viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư lên gấp 3,03 lần (95%CI: 1,28 – 7,17) so với nhiễm chủng *H. pylori* mang các tổ hợp *cagA/ oipA* còn lại.

- Nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng lên gấp 11,67 lần (95%CI: 2,44- 55,83) và tăng nguy cơ viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư lên gấp 2,61 lần (95%CI: 1,12 -6,06) so với mang các tổ hợp *cagA/ cagE/ oipA* còn lại.

- Chưa ghi nhận mối liên quan giữa các tổ hợp gene *cagA* (+)/ *babA2* (+), *oipA* “bật”/ *babA2*(+), *cagA*(+)/ *cagE*(+)/ *babA2*(+) và nguy cơ loét dạ dày tá tràng hoặc viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư.

KIẾN NGHỊ

Chúng tôi kiến nghị tiếp tục thực hiện các nghiên cứu quy mô lớn về các gene độc lực của *H. pylori*, đặc biệt là nhóm gene mã hóa các protein màng ngoài và các gene *cag* khác thuộc đảo sinh bệnh *cagPAI*, nhằm hiểu rõ hơn về tỷ lệ mang các gene độc lực này của vi khuẩn *H. pylori* tại Việt Nam. Ngoài ra, cần tiếp tục mở rộng đối tượng nghiên cứu ở các bệnh nhân ung thư dạ dày, các bệnh nhân có tổn thương tiền ung thư bao gồm dị sản ruột không hoàn toàn hoặc loạn sản độ cao nhằm khảo sát về mối liên quan giữa các gene mã hóa protein màng ngoài cũng như các gene *cag* khác với các tổn thương này.

Xuất phát từ kết quả nghiên cứu, ở các cơ sở y tế có điều kiện thực hiện các xét nghiệm sinh học phân tử, khi xác định được bệnh nhân nhiễm các chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *oipA* “bật” hoặc *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* “bật” cần có kế hoạch theo dõi và điều trị tiệt trừ *H. pylori* tích cực nhằm dự phòng tiến triển các tổn thương loét dạ dày tá tràng hoặc các tổn thương tiền ung thư dạ dày.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

- 1. Thái Thị Hồng Nhung**, Nguyễn Thái Hòa, Nguyễn Thị Mai Ngân, Hà Thị Minh Thi (2023), “Nghiên cứu tỷ lệ mang gene *cagE* của vi khuẩn *Helicobacter pylori* và mối liên quan với bệnh lý dạ dày – tá tràng”, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, tập 13, số 5, tr. 14-19.
- 2. Thi Hong Nhung Thai**, Hong Phong Nguyen, Thi Hai Yen Nguyen, Thi Be Hai Nguyen, Thai Hoa Nguyen, Thi Mai Ngan Nguyen, Thi Minh Thi Ha (2023), “Genetic diversity of the *oipA* gene among *Helicobacter pylori* isolates and clinical outcome in Vietnam”, *Infection, Genetics and Evolution*, 112, 105438. doi: 10.1016/j.meegid.2023.105438.
- 3. Thái Thị Hồng Nhung**, Nguyễn Thái Hòa, Nguyễn Hồng Phong, Nguyễn Thị Hải Yến, Nguyễn Thị Bé Hai, Nguyễn Thị Mai Ngân, Hà Thị Minh Thi (2023), “Nghiên cứu tỷ lệ mang gene *cagA* của vi khuẩn *Helicobacter pylori* và mối liên quan với bệnh lý dạ dày – tá tràng”, *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, 67, tr.13-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2013), Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Giải phẫu bệnh - Tế bào học, tr. 245-247.
2. Bộ Y tế (2014) , Hướng dẫn quy trình kỹ thuật Nội khoa chuyên ngành Tiêu hóa, tr. 206-208.
3. Nguyễn Quang Chung, Tạ Long (2007), "Hình ảnh nội soi, mô bệnh học của viêm dạ dày mạn có nhiễm *Helicobacter pylori*", *Tạp chí Khoa học tiêu hóa Việt Nam*, II(7), tr. 389-394.
4. Phạm Ngọc Doanh (2019), *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, tr. 21, 62.
5. Quách Trọng Đức (2011), *Mối liên quan giữa teo niêm mạc dạ dày nội soi theo phân loại Kimura - Takemoto với các tổn thương tiền ung thư trong bệnh viêm dạ dày mạn*, Luận án Tiến Sĩ Y Học, Trường Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, tr. 72, 74, 78.
6. Đặng Ngọc Quý Huệ (2018), *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. tr. 66-67.
7. Trần Việt Hùng (2021), *Nghiên cứu sự hiện diện các gen cagA, vacA, iceA của Helicobacter pylori ở bệnh nhân ung thư dạ dày và viêm dạ dày mạn*, Luận án Tiến Sĩ Y Học, Học Viện Quân Y, tr. 66- 68.
8. Trần Văn Huy (2018), *Giáo trình sau đại học: Bệnh học ống tiêu hóa*, Nhà Xuất Bản Đại Học Huế, tr.57-62.

9. Lê Quý Hưng, Hà Thị Minh Thi (2014), "Nghiên cứu xác định kiểu gene *cagA* và *vacA* của *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân ung thư dạ dày", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, (14), tr. 118–125.
10. Huỳnh Vũ Việt Khánh (2020), *Nghiên cứu motif cagA-EPIYA của Helicobacter pylori ở bệnh nhân bệnh lý dạ dày tá tràng*, Luận văn Thạc Sĩ Y Học, Trường Đại Học Y Dược Huế, tr. 68.
11. Phạm Hồng Khánh, Trần Thị Huyền Trang, Nguyễn Quang Duật, Vũ Văn Khiên (2021), "Tần suất và các yếu tố độc lực của *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn", *Tạp chí Y Học Việt Nam*, 505, tr. 65-68.
12. Vũ Văn Khiên, Nguyễn Quang Duật, Phạm Hồng Khánh (2021), "Nghiên cứu bước đầu về *cagPAI*, *oipA*, *dupA* của *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét tá tràng tại Việt Nam", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 505(2), tr. 14-17.
13. Hoàng Văn Minh, Lưu Ngọc Hoạt (2020), *Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe*, Trường Đại Học Y Tế Công Cộng, Mạng Lưới Nghiên Cứu Khoa Học Sức Khỏe Việt Nam, tr. 26-27.
14. Nguyễn Thị Mai Ngân (2021), *Nghiên cứu kiểu gene cagA, vacA và iceA của Helicobacter pylori ở bệnh nhân bệnh lý dạ dày - tá tràng tại Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Huế*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
15. Nguyễn Thị Mai Ngân, Hà Thị Minh Thi (2022), "Nghiên cứu tỷ lệ mang gene *cagA* và kiểu gene *vacA* của vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân bệnh lý dạ dày - tá tràng", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, 12(1), tr.76-81.
16. Hoàng Trọng Thắng (2014), *Bệnh loét dạ dày tá tràng*, Nhà Xuất Bản Đại Học Huế, tr. 64-70.
17. Hà Thị Minh Thi, Nguyễn Thị Mai Ngân, Nguyễn Duy (2020), "Nghiên

cứu chẩn đoán nhiễm *Helicobacter pylori* bằng kỹ thuật PCR đặc hiệu gene *ureA* từ mẫu mô sinh thiết niêm mạc dạ dày ở bệnh nhân bệnh lý dạ dày - tá tràng", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế* - Tập 10, số 2, tr. 43-49.

18. Hà Thị Minh Thi, Huỳnh Vũ Việt Khánh, Nguyễn Thị Mai Ngân, Trần Văn Huy, Đặng Công Thuận (2021), "Nghiên cứu đặc điểm phân tử motif EPIYA gene *cagA* của vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân bệnh lý dạ dày – tá tràng", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, 11(1), tr. 72–78.
19. Nguyễn Văn Tuấn (2020), *Phân tích dữ liệu với R*, Nhà Xuất Bản Tổng Hợp Thành Phố Hồ Chí Minh.
20. Phạm Hùng Vân (2009), *PCR và realtime PCR các vấn đề cơ bản và áp dụng thường gặp*, Nhà Xuất Bản Y Học, tr. 9-10, 21, 81.

TIẾNG ANH

21. Alm R.A., Bina J., Andrews B.M., et al. (2000), Comparative genomics of *Helicobacter pylori*: analysis of the outer membrane protein families, *Infect Immun*, 68(7), pp. 4155–4168.
22. Ando T., Peek R.M., Pride D., et al. (2002), Polymorphisms of *Helicobacter pylori* HP0638 reflect geographic origin and correlate with *cagA* status, *J Clin Microbiol*, 40(1), pp. 239–246.
23. Ansari S. and Yamaoka Y. (2022), *Helicobacter pylori* Infection, Its Laboratory Diagnosis, and Antimicrobial Resistance: a Perspective of Clinical Relevance, *Clin Microbiol Rev*, 35(3), e0025821, pp. 1-55.
24. Ansari S. and Yamaoka Y. (2019), *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity, *Toxins (Basel)*, 11(11), 677, pp.1-26.
25. Ansari S. and Yamaoka Y. (2020), *Helicobacter pylori* Virulence Factor Cytotoxin-Associated Gene A (*CagA*)-Mediated Gastric Pathogenicity,

Int J Mol Sci, 21(19), 7430, pp. 1-16.

26. Ansari S. and Yamaoka Y. (2017), " Helicobacter pylori BabA in adaptation for gastric colonization", *World J Gastroenterol*, 23(23), pp. 4158-4169.
27. Askari P., Karbalaee M., Ghazvini K., et al. (2021), Severe clinical outcomes of infection with babA2-positive Helicobacter pylori strains in the Iranian population: A systematic review and meta-analysis, *Meta Gene*, 29, 100911, pp. 1-7.
28. Azizimoghaddam Y., Kermanpour S., Mirzaei N., et al. (2023), Genetic diversity of Helicobacter pylori type IV secretion system cagI and cagN genes and their association with clinical diseases, *Sci Rep*, 13(1), 10264, pp. 1-12.
29. Bakhti S.Z., Latifi-Navid S., Gholizade Tobnagh S., et al. (2020), Which genotype of Helicobacter pylori—cagA or cagE—Is better associated with gastric Cancer risk? Lessons from an extremely high-risk area in Iran, *Infect Genet Evol*, 85, 104431, pp. 1-6.
30. Banks M., Graham D., Jansen M., et al. (2019), British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma, *Gut*, 68(9), pp.1545–1575.
31. Bartpho T.S., Wattanawongdon W., Tongtawee T., et al. (2020), Precancerous Gastric Lesions with Helicobacter pylori vacA + / babA 2 + / oipA + Genotype Increase the Risk of Gastric Cancer, *Biomed Res Int*, 7243029, pp. 1–8.
32. Bickley J., Owen R.J., Fraser A.G., et al. (1993), Evaluation of the polymerase chain reaction for detecting the urease C gene of Helicobacter py/ori in gastric biopsy samples and dental plaque", *J. Med. Microbiol*, 39, pp. 338 -344.
33. Blanchard T.G. and Nedrud J.G. (2012), Laboratory Maintenance of

- Helicobacter* Species, *Current Protocols in Microbiology* (February 2012 ed., Vol.24), John Wiley & Sons, Inc, pp.8B.1.1-8B.1.19.
34. Boonyanugomol W., Chomvarin C., Sripa B., et al. (2012), Molecular analysis of *Helicobacter pylori* virulent-associated genes in hepatobiliary patients, *Hpb*, 14(11), pp. 754–763.
 35. Boyanova L., Yordanov D., Gergova G., et al. (2011), Benefits of *Helicobacter pylori* cagE genotyping in addition to cagA genotyping: a Bulgarian study, *Antonie Van Leeuwenhoek*, 100(4), pp. 529–535.
 36. Braga L.L.B.C., Batista M.H.R., De Azevedo O.G.R., et al. (2019), OipA “on” status of *Helicobacter pylori* is associated with gastric cancer in North-Eastern Brazil, *BMC Cancer*, 19(1), 48, pp. 1-7.
 37. Bucci, Pamela, Yanina Barbaglia, Fabián Tedeschi, and Fabián Zalazar (2023), *Helicobacter* 9Pylori Infection: A Balance between Bacteria and Host, *Revista Argentina de Microbiología*, 55 (1), pp. 60–67.
 38. Bustos-Fraga S., Salinas-Pinta M., Vicuña-Almeida Y., et al. (2023), Prevalence of *Helicobacter pylori* genotypes: cagA, vacA (m1), vacA (s1), babA2, dupA, iceA1, oipA and their association with gastrointestinal diseases. A cross-sectional study in Quito-Ecuador, *BMC Gastroenterol*, 23(1), pp. 197-206.
 39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009), State-specific secondhand smoke exposure and current cigarette smoking among adults - United States, 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58(44), pp. 1232–1235.
 40. Chattopadhyay S., Patra R., Ramamurthy T., et al. (2004), Multiplex PCR Assay for Rapid Detection and Genotyping of *Helicobacter pylori* Directly from Biopsy Specimens, *J Clin Microbiol*, 42(6), pp. 2821–2824.
 41. Chen M.-Y. (2013), Association of *Helicobacter pylori* babA2 with peptic

- ulcer disease and gastric cancer, *World J Gastroenterol*, 19(26), pp. 4242-4251.
42. Chomvarin C., Namwat W., Chaicumpar K., et al. (2008), Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA and babA2 genotypes in Thai dyspeptic patients, *Int J Infect Dis*, 12(1), pp. 30–36.
 43. Conteduca et al (2013), H. pylori infection and gastric cancer: State of the art, *Int J Oncol*, 42(1), pp. 5–18.
 44. Correa P. and Houghton J. (2007), Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*, *Gastroenterology*, 133(2), pp. 659–672.
 45. Correa P. and Piazuelo M.B. (2012), The gastric precancerous cascade, *J Dig Dis*, 13(1), pp. 2–9.
 46. Dabiri H., Jafari F., Baghaei K., et al. (2017), Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, oipA, iceA, babA2 and babB genotypes in Iranian dyspeptic patients, *Microb Pathog*, 105, pp. 226–230.
 47. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., et al. (1996), "Classification and grading of Gastritis: The updated Sydney system", *Am J Surg Pathol*, 20(10), pp. 1161–1181.
 48. Doohan D., Rezkitha Y.A.A., Waskito L.A., et al (2021)", *Helicobacter pylori* BabA-SabA Key Roles in the Adherence Phase: The Synergic Mechanism for Successful Colonization and Disease Development, *Toxins (Basel)*, 13(7), 485, pp. 1-12.
 49. Dore M.P. and Pes G.M. (2021), What Is New in *Helicobacter pylori* Diagnosis. An Overview, *J Clin Med*, 10(10), 2091, pp. 1-15.
 50. Dossumbekova A., Prinz C., Mages J., et al. (2006), *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and Bacterial Pathogenicity: Genetic and Functional Genomic Analysis of hopH Gene Polymorphisms, *J Infect Dis*, 194(10), pp. 1346–1355.
 51. Erzin Y., Koksall V., Altun S., et al. (2006), Prevalence of *Helicobacter*

pylori vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 Genotypes and Correlation with Clinical Outcome in Turkish Patients with Dyspepsia, *Helicobacter*, 11(6), pp. 574–580.

52. Esmailzadeh A., Goshayeshi L., Bergquist R., et al. (2021), Characteristics of gastric precancerous conditions and *Helicobacter pylori* infection among dyspeptic patients in north-eastern Iran: is endoscopic biopsy and histopathological assessment necessary?, *BMC Cancer*, 21(1), 1143, pp. 1-12.
53. Farzi N., Yadegar A., Aghdaei H.A., et al. (2018), Genetic diversity and functional analysis of oipA gene in association with other virulence factors among *Helicobacter pylori* isolates from Iranian patients with different gastric diseases, *Infect Genet Evol*, 60, pp. 26–34.
54. Gerhard M., Lehn N., Neumayer N., et al. (1999), Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin, *Proc Natl Acad Sci*, 96(22), pp. 12778–12783.
55. GholizadeTobnagh S., Bakhti S.Z., Latifi Navid S., et al. (2017), Role of Plasticity Region Genes and cagE gene of cagPAI of *Helicobacter pylori* in Development of Gastrointestinal (GI) Diseases, *Asian Pac J Cancer Prev*, 18(1), pp. 43–49.
56. González C.A., Figueiredo C., Lic B.C., et al. (2011), *Helicobacter pylori* cagA and vacA Genotypes as Predictors of Progression of Gastric Preneoplastic Lesions: A Long-Term Follow-Up in a High-Risk Area in Spain, *Am J Gastroenterol*, 106(5), pp. 867–874.
57. Gosho M., Ohigashi T., Nagashima K., et al. (2023), Bias in Odds Ratios From Logistic Regression Methods With Sparse Data Sets, *J Epidemiol*, 33(6), JE20210089, pp. 1-11.
58. Graham D.Y., Opekun A.R., Osato M.S., et al. (2004), Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers, *Gut*, 53(9), pp.

1235–1243.

59. Greenland S. and Mansournia M.A. (2015), Penalization, bias reduction, and default priors in logistic and related categorical and survival regressions, *Stat Med*, 34(23), pp. 3133–3143.
60. Ha T.M.T., Le T.N.U., Nguyen V.N., et al. (2019), Association of TP53 gene codon 72 polymorphism with *Helicobacter pylori*-positive non-cardia gastric cancer in Vietnam, *J Infect Dev Ctries*, 13(11), pp. 984–991.
61. Hoang T.T.H., Bengtsson C., Phung D.C., et al. (2005), Seroprevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Urban and Rural Vietnam, *Clin Vaccine Immunol*, 12(1), pp. 81–85.
62. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., et al. (2017), Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis, *Gastroenterology*, 153(2), pp. 420–429.
63. Horridge D.N., Begley A.A., Kim J., et al. (2017), Outer inflammatory protein a (OipA) of *Helicobacter pylori* is regulated by host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system, *Pathog Dis*, 75(8), pp.1-11.
64. Idowu A., Mzukwa A., Harrison U., et al. (2019), Detection of *Helicobacter pylori* and its virulence genes (cagA, dupA, and vacA) among patients with gastroduodenal diseases in Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, South Africa, *BMC Gastroenterol*, 19(1), 73, pp. 1-10.
65. Ishaq S. and Nunn L. (2015), *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review, *Gastroenterol Hepatol from bed to bench*, 8(Suppl 1), S6–S14.
66. Ishijima N., Suzuki M., Ashida H., et al. (2011), BabA-mediated

- Adherence Is a Potentiator of the *Helicobacter pylori* Type IV Secretion System Activity, *J Biol Chem*, 286(28), pp. 25256–25264.
67. Jones K.R., Whitmire J.M., and Merrell D.S. (2010), A Tale of Two Toxins: *Helicobacter Pylori* CagA and VacA Modulate Host Pathways that Impact Disease, *Front Microbiol*, 1, 15, pp. 1-17.
 68. Kao C.-Y., Sheu B.-S., and Wu J.-J. (2016), *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis, *Biomed J*, 39(1), pp. 14–23.
 69. Khadir El M., Boukhris S.A., Zahir S.O., et al. (2021), CagE, cagA and cagA 3' region polymorphism of *Helicobacter pylori* and their association with the intra-gastric diseases in Moroccan population, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 100(3), 115372, pp. 1-7.
 70. Khatoon J., Prasad K.N., Prakash Rai R., et al. (2017), Association of heterogenicity of *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island with peptic ulcer diseases and gastric cancer, *Br J Biomed Sci*, 74(3), pp. 121–126.
 71. Kim A., Lai J., Merrell D.S., et al. (2021), Geographic diversity in *Helicobacter pylori* oipA genotype between Korean and United States isolates, *J Microbiol*, 59(12), pp. 1125–1132.
 72. Kim J.Y., Kim N., Nam R.H., et al. (2014), Association of polymorphisms in virulence factor of *Helicobacter pylori* and gastroduodenal diseases in South Korea, *J Gastroenterol Hepatol*, 29(5), pp. 984–991.
 73. Kishk R.M., Soliman N.M., Anani M.M., et al. (2021), Genotyping of *Helicobacter pylori* Virulence Genes cagA and vacA: Regional and National Study, *Int J Microbiol*, 5540560, pp. 1–7.
 74. Kpoghomou M.-A., Wang J., Wang T., et al. (2020), Association of *Helicobacter pylori* babA2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis, *BMC Cancer*, 20(1), 465, pp. 1-7.

75. Kushima R, Lauwers GY R.M. (2019), Gastric dysplasia, In *Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours 5th Edition*, World Health Organization, pp. 71–75.
76. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., and Kuipers E.J. (2006), Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection, *Clin Microbiol Rev*, 19(3), pp. 449–490.
77. Lee D.-H., Ha J.-H., Shin J.-I., et al. (2021), Increased Risk of Severe Gastric Symptoms by Virulence Factors *vacAs1c* , *alpA* , *babA2* , and *hop Z* in *Helicobacter pylori* Infection, *J Microbiol Biotechnol*, 31(3), pp. 368–379.
78. Lima V.P., Silva-Fernandes I.J. de L., Alves M.K.S., et al. (2011), Prevalence of *Helicobacter pylori* genotypes (*vacA*, *cagA*, *cagE* and *virB11*) in gastric cancer in Brazilian's patients: An association with histopathological parameters, *Cancer Epidemiol*, 35(5), e32–e37.
79. Liu J., He C., Chen M., et al. (2013), Association of presence/absence and on/off patterns of *Helicobacter pylori* *oipA* gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis, *BMC Infect Dis*, 13, 555, pp. 1-10.
80. Markovska R., Boyanova L., Yordanov D., et al. (2011), *Helicobacter pylori* *oipA* genetic diversity and its associations with both disease and *cagA*, *vacA* s, m, and i alleles among Bulgarian patients, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 71(4), pp. 335–340.
81. Marshall B.J. and Warren J.R. (1984), Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration, *Lancet (London, England)*, 1(8390), pp. 1311–1315.
82. Matsuo Y., Kido Y., and Yamaoka Y. (2017), *Helicobacter pylori* Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis, *Toxins (Basel)*, 9(3), 101, pp. 1-9.
83. Mégraud F. and Lehours P. (2007), *Helicobacter pylori* Detection and

Antimicrobial Susceptibility Testing, *Clin Microbiol Rev*, 20(2), pp. 280–322.

84. Mizushima T., Sugiyama T., Komatsu Y., et al. (2001), Clinical Relevance of the babA2 Genotype of *Helicobacter pylori* in Japanese Clinical Isolates, *J Clin Microbiol*, 39(7), pp. 2463–2465.
85. Mohammad Yaghoobi and David Armstrong (2022), Peptic ulcer diseases. In *Yamada's Textbook of Gastroenterology, 3 Volume 1, 7th Edition*. John Wiley & Sons Ltd, pp. 924 - 938.
86. Molina-Castro S., Garita-Cambronero J., Malespín-Bendaña W., et al. (2019), Virulence factor genotyping of *Helicobacter pylori* isolated from Costa Rican dyspeptic patients, *Microb Pathog*, 128, pp. 276–280.
87. Mukhopadhyay A.K., Kersulyte D., Jeong J.-Y., et al. (2000), Distinctiveness of Genotypes of *Helicobacter pylori* in Calcutta, India, *J Bacteriol*, 182(11), pp. 3219–3227.
88. Nguyen L.T., Uchida T., Tsukamoto Y., et al. (2010), Clinical relevance of cagPAI intactness in *Helicobacter pylori* isolates from Vietnam, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 29(6), pp. 651–660.
89. Nguyen T.H., Ho T.T.M., Nguyen-Hoang T.-P., et al. (2021), The endemic *Helicobacter pylori* population in Southern Vietnam has both South East Asian and European origins, *Gut Pathog*, 13(1), 57, pp. 1-14.
90. Nguyen T.L., Uchida T., Tsukamoto Y., et al. (2010), *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal diseases in Vietnam: a cross-sectional, hospital-based study, *BMC Gastroenterol*, 10(1), 114, pp. 1-7.
91. Nishizawa T., Suzuki H., Sakitani K., et al. (2017), Family history is an independent risk factor for the progression of gastric atrophy among patients with *Helicobacter pylori* infection, *United Eur Gastroenterol J*, 5(1), pp. 32–36.
92. Noto J.M. and Peek R.M. (2012), The *Helicobacter pylori* cag

- Pathogenicity Island, *Methods Mol Biol.*, 921, pp. 41–50.
93. Öztekin M., Yılmaz B., Ağagündüz D., et al. (2021), Overview of *Helicobacter pylori* Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects, *Diseases*, 9(4), 66, pp. 1-19.
 94. Patel S.K. (2014), Diagnosis of *Helicobacter pylori* : What should be the gold standard?, *World J Gastroenterol*, 20(36), pp. 12847-12859.
 95. Peek R.M., Miller G.G., Tham K.T., et al. (1995), Detection of *Helicobacter pylori* gene expression in human gastric mucosa, *J Clin Microbiol*, 33(1), pp. 28–32.
 96. Phan T.N., Santona A., Tran V.H., et al. (2017), Genotyping of *Helicobacter pylori* shows high diversity of strains circulating in central Vietnam, *Infect Genet Evol*, 52, pp. 19–25.
 97. Pormohammad A., Ghotaslou R., Leylabadlo H.E., et al. (2018), Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: A systematic review and meta-analysis, *Microb Pathog*, 118, pp. 214–219.
 98. Price (1991), The Sydney System: Histological division, *J Gastroenterol Hepatol*, 6(3), pp. 209–222.
 99. Puhr R., Heinze G., Nold M., et al. (2017), Firth’s logistic regression with rare events: accurate effect estimates and predictions?, *Stat Med*, 36(14), pp. 2302–2317.
 100. Quach D.T., Vilaichone R.-K., Vu K. Van, et al. (2018), *Helicobacter pylori* Infection and Related Gastrointestinal Diseases in Southeast Asian Countries: An Expert Opinion Survey, *Asian Pac J Cancer Prev*, 19(12), pp. 3565–3569.
 101. Rad R., Gerhard M., Lang R., et al. (2002), The *Helicobacter pylori* Blood Group Antigen-Binding Adhesin Facilitates Bacterial Colonization and Augments a Nonspecific Immune Response, *J Immunol*, 168(6), pp.

3033–3041.

102. Remick D.G. (2005), Interleukin-8, *Crit Care Med*, 33(12 Suppl), S466-7.
103. Román-Román A., Martínez-Carrillo D.N., Atrisco-Morales J., et al. (2017), *Helicobacter pylori vacA s1m1 genotype but not cagA or babA2 increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico*, *Gut Pathog*, 9(1), 18, pp. 1-12.
104. Sabbagh P., Mohammadnia-Afrouzi M., Javanian M., et al. (2019), Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 38(1), pp. 55–66.
105. Sahara S., Sugimoto M., Vilaichone R.-K., et al. (2012), Role of *Helicobacter pylori cagA EPIYA* motif and *vacA* genotypes for the development of gastrointestinal diseases in Southeast Asian countries: a meta-analysis, *BMC Infect Dis*, 12(1), 223, pp.1-13.
106. Sallas M.L., dos Santos M.P., Orcini W.A., et al. (2019), Status (on/off) of *oipA* gene: their associations with gastritis and gastric cancer and geographic origins, *Arch Microbiol*, 201(1), pp. 93–97.
107. Santos Pereira dos E., Magalhães Albuquerque L., de Queiroz Balbino V., et al. (2020), *Helicobacter pylori cagE, cagG, and cagM can be a prognostic marker for intestinal and diffuse gastric cancer*, *Infect Genet Evol*, 84, 104477, pp. 1-8.
108. Shah S.C., Piazzuelo M.B., Kuipers E.J., et al. (2021), AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review, *Gastroenterology*, 161(4), pp. 1325-1332.
109. Shahini Shams Abadi M., Ashrafi-Dehkordi K., Ahmadi R., et al. (2021), Frequency of virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori* and their correlation with clinical outcome and histological parameters in infected patients, *Heliyon*, 7(7), e07610, pp. 1-6.

110. Shariq M., Kumar N., Kumari R., et al. (2015), Biochemical Analysis of CagE: A VirB4 Homologue of *Helicobacter pylori* Cag-T4SS, *PLoS One*, 10(11), e0142606, pp. 1-23.
111. Sharndama H.C. and Mba I.E. (2022), *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms, *Brazilian J Microbiol*, 53(1), pp. 33–50.
112. Shetty V., Lingadakai R., Pai G.C., et al. (2021), Profile of *Helicobacter pylori* cagA & vacA genotypes and its association with the spectrum of gastroduodenal disease, *Indian J Med Microbiol*, 39(4), pp. 495–499.
113. Shiota S., Matsunari O., Watada M., et al. (2010), Serum *Helicobacter pylori* CagA antibody as a biomarker for gastric cancer in east-Asian countries, *Future Microbiol*, 5(12), pp. 1885–1893.
114. Singh S., Sharma P., Mahant S., et al. (2023), Analysis of Functional Status of Genetically Diverse OipA Gene in Indian Patients with Distinct Gastrointestinal Disease, *Curr Microbiol*, 80(1), 35, pp. 1-8.
115. Šterbenc A., Jarc E., Poljak M., et al. (2019), *Helicobacter pylori* virulence genes, *World J Gastroenterol*, 25(33), pp. 4870–4884.
116. Šterbenc A., Lunar M.M., Homan M., et al. (2020), Prevalence of the *Helicobacter pylori* babA2 Gene in Children Mainly Depends on the PCR Primer Set Used, *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 4080248, pp. 1–9.
117. Suerbaum S. and Michetti P. (2002), *Helicobacter pylori* infection, *N Engl J Med*, 347(15), pp. 1175–1186.
118. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. (2015), Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis, *Gut*, 64(9), pp. 1353–1367.
119. Teymournejad O., Mobarez A.M., Hassan Z.M., et al. (2014), In Vitro Suppression of Dendritic Cells by *Helicobacter pylori* OipA, *Helicobacter*, 19(2), pp. 136–143.
120. Torres K., Valderrama E., Sayegh M., et al. (2014), Study of the oipA

genetic diversity and EPIYA motif patterns in *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains from Venezuelan patients with chronic gastritis, *Microb Pathog*, 76, pp. 26–32.

121. Tserentogtokh T., Gantuya B., Subsomwong P., et al. (2019), Western-Type *Helicobacter pylori* CagA are the Most Frequent Type in Mongolian Patients, *Cancers (Basel)*, 11(5), 725, pp. 1-10.
122. Tytgat et al (1991), The Sydney System: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis, *J Gastroenterol Hepatol*, 6(3), pp. 223–234.
123. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al. (2001), *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer, *N Engl J Med*, 345(11), pp. 784–789.
124. Viet H.T., Ngoc A.T., Quang D.N., et al. (2021), IDDF2021-ABS-0081 Detection of *helicobacter pylori* *cagA*, *vacA*, *iceA* virulence genes in patients with gastric cancer, *Gut*, 70, pp. A109-A111.
125. Wang et al (1996), Risk Factors for Peptic Ulcer in Shanghai, *Int J Epidemiol*, 25(3), pp. 638–643.
126. Waugh D.J.J. and Wilson C. (2008), The interleukin-8 pathway in cancer, *Clin Cancer Res*, 14(21), pp. 6735–6741.
127. Windsor H. (1999), Successful recovery of *H. pylori* from rapid urease tests (CLO tests), *Am J Gastroenterol*, 94(11), pp. 3181–3183.
128. Wroblewski L.E., Choi E., Petersen C., et al. (2019), Targeted mobilization of Lrig1 + gastric epithelial stem cell populations by a carcinogenic *Helicobacter pylori* type IV secretion system, *Proc Natl Acad Sci*, 116(39), pp. 19652–19658.
129. Xu C., Soyfoo D.M., Wu Y., et al. (2020), Virulence of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins: an updated review, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 39(10), pp. 1821–1830.

130. Xue Z., Yang H., Su D., et al. (2021), Geographic distribution of the *cagA*, *vacA*, *iceA*, *oipA* and *dupA* genes of *Helicobacter pylori* strains isolated in China, *Gut Pathog*, 13(1): 39, pp. 1-11.
131. Yamaoka Y. (2008), Roles of *Helicobacter pylori* BabA in gastroduodenal pathogenesis, *World J Gastroenterol*, 14(27), pp. 4265-4272.
132. Yamaoka Y. (2010), Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 7(11), pp. 629–641.
133. Yamaoka Y. (2012), Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Related Gastroduodenal Diseases from Molecular Epidemiological Studies, *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 371503, pp. 1-9.
134. Yamaoka Y., Kikuchi S., ElZimaity H.M.T., et al. (2002), Importance of *Helicobacter pylori* *oipA* in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production, *Gastroenterology*, 123(2), pp. 414–424.
135. Yamaoka Y., Kudo T., Lu H., et al. (2004), Role of interferon-stimulated responsive element-like element in interleukin-8 promoter in *Helicobacter pylori* infection, *Gastroenterology*, 126(4), pp. 1030–1043.
136. Yamaoka Y., Kwon D.H., and Graham D.Y. (2000), A Mr 34,000 proinflammatory outer membrane protein (*oipA*) of *Helicobacter pylori*, *Proc Natl Acad Sci*, 97(13), pp. 7533–7538.
137. Yamaoka Y., Ojo O., Fujimoto S., et al. (2006), *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease, *Gut*, 55(6), pp. 775–781.
138. Yanovich O.O., Titov L.P., and Doroshko M. V. (2022), Genetic Diversity and Functional Status of the *oipA* Gene of *Helicobacter pylori*. Its Association with Genes of the Pathogenicity Island in Patients with Gastroduodenal Diseases in the Republic of Belarus, *Mol Genet Microbiol Virol*, 37(4), pp. 173–178.

139. Yu J. (2002), Relationship between *Helicobacter pylori* babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions, *Gut*, 51(4), pp. 480–484.
140. Zambon C.-F. (2003), *Helicobacter pylori* babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia, *J Clin Pathol*, 56(4), pp. 287–291.
141. Zhao Q., Song C., Wang K., et al. (2020), Prevalence of *Helicobacter pylori* babA, oipA, sabA, and homB genes in isolates from Chinese patients with different gastroduodenal diseases, *Med Microbiol Immunol*, 209(5), pp. 565–577.

PHỤ LỤC

**PHỤ LỤC 1: PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU VÀ
ĐƠN TỰ NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU
PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU**

Phiếu số:.....

I. PHẦN HÀNH CHÍNH:

Họ tên:.....

Giới tính: 0. Nữ 1. Nam

Địa chỉ:.... ..

Tuổi: Nhóm tuổi: 0. <40 1. ≥ 40

Ngày thu thập số liệu: / / 202

II. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, NỘI SOI, MÔ BỆNH HỌC:

1. Hút thuốc lá: 0. Không 1. Có

2. Các triệu chứng lâm sàng

1. Đau bụng thượng vị	0. Không ☐	1. Có ☐
2. Nóng rát thượng vị	0. Không ☐	1. Có ☐
3. Ợ hơi, ợ chua	0. Không ☐	1. Có ☐
4. Nôn, buồn nôn	0. Không ☐	1. Có ☐
5. Đầy bụng, khó tiêu	0. Không ☐	1. Có ☐
6. Chán ăn	0. Không ☐	1. Có ☐

3. Đặc điểm nội soi

3.1. Nhóm viêm dạ dày

- Dạng viêm qua nội soi

- | | |
|--------------------|-----------------------------|
| 1. Viêm sung huyết | 5. Viêm teo |
| 2. Viêm trợt phẳng | 6. Viêm trào ngược dịch mật |
| 3. Viêm trợt nổi | 7. Viêm phì đại |
| 4. Viêm xuất huyết | |

3.2. Nhóm loét dạ dày tá tràng

- | | |
|------------------|-----------------------------|
| 1. Loét hang vị | 3. Loét kép dạ dày tá tràng |
| 2. Loét tá tràng | |

4. Đặc điểm mô học của mẫu viêm dạ dày

1. Viêm mạn	0. Không ☐	1. Có ☐
2. Viêm teo	0. Không ☐	1. Có ☐
3. Di sản ruột	0. Không ☐	1. Có ☐
4. Loạn sản	0. Không ☐	1. Có ☐

1. Viêm mạn không tổn thương tiền ung thư ☐

2. Viêm mạn có tổn thương tiền ung thư ☐

5. Bệnh viêm loét dạ dày tá tràng

0. Viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư

1. Loét dạ dày tá tràng

2. Viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư

III. KẾT QUẢ PCR CÁC GENE VÀ TỔ HỢP GENE *oipA*, *babA2*, *cagE*, *cagA* CỦA *H. PYLORI*

1. Gene *oipA*

1.1. Trạng thái chức năng: 0. Tắt 1. Bật

1.2. Mô hình CT:

1.3. Vị trí lắp CT: 0. +19 1. +23

1.4. Tính liên tục của mô hình CT lắp: 0. Không liên tục 1. Liên tục

2. Gene *babA2*

0. Âm tính 1. Dương tính

3. Gene *cagE*

0. Âm tính 1. Dương tính

4. Gene *cagA*

0. Âm tính 1. Dương tính

5. *cagA/cagE*

0. Các tổ hợp *cagA/cagE* còn lại 1. *cagA* (+)/ *cagE* (+)

6. *cagA/ babA2*

0. Các tổ hợp *cagA/ babA2* còn lại 1. *cagA* (+)/ *babA2* (+)

7. *cagA/ oipA*

0. Các tổ hợp *cagA/ oipA* còn lại 1. *cagA* (+)/ *oipA* "bật"

8. *babA2/ oipA*

0. Các tổ hợp *babA2/ oipA* còn lại

1. *babA2(+)/ oipA "bật"*

9. *cagA/ cagE/ babA2*

0. Các tổ hợp *cagA/ cagE/ babA2* còn lại

1. *cagA (+)/ cagE (+)/ babA2 (+)*

10. *cagA/ cagE/ oipA*

0. Các tổ hợp *cagA/ cagE/ oipA* còn lại

1. *cagA (+)/ cagE (+)/ oipA "bật"*

Người thu thập số liệu

Thái Thị Hồng Nhung

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

ĐƠN TỰ NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU Y HỌC

Tôi tên là: Sinh năm/tuổi: Giới: nam ☐ - nữ ☐
Địa chỉ:

Sau khi tôi được nghiên cứu viên (NCV) giới thiệu về đề tài luận án tiến sĩ “Nghiên cứu các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở các bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng”.

Tôi đã được NCV cung cấp đầy đủ thông tin về nghiên cứu. Tôi hiểu rõ việc cần nuôi cấy vi khuẩn *H. pylori* để xác định các gene nghiên cứu nhằm cung cấp mô hình kiểu gene của vi khuẩn này tại Cần Thơ và các tỉnh Đồng bằng sông Cửu Long.

Tôi đã nghe và hiểu về những nguy cơ thể xảy ra với bản thân tôi, khi tôi tham gia nghiên cứu này, bao gồm một số khó chịu hiếm gặp trong quá trình nội soi và lấy mẫu sinh thiết.

Tôi đã nghe và hiểu về những lợi ích với bản thân tôi, khi tôi tham gia nghiên cứu này: tôi được chẩn đoán nhiễm *H. pylori* bằng xét nghiệm urease nhanh và nuôi cấy, được phân tích gene của chủng *H. pylori* mình nhiễm mà không cần thêm chi phí.

Tôi cũng biết trong quá trình tham gia nghiên cứu, tôi sẽ được nội soi dạ dày và sinh thiết mô dạ dày để đánh giá tổn thương, làm các xét nghiệm nuôi cấy và phân tích gene vi khuẩn *H. pylori*.

Tôi biết khi tham gia nghiên cứu, tôi cần có trách nhiệm hợp tác với NCV để cung cấp những thông tin trung thực, chính xác về bệnh lý của mình để chẩn đoán được chính xác.

Nhưng tôi cũng biết mình có thể rút khỏi, thôi không tham gia nghiên cứu vì những lý do cá nhân mà sẽ không gặp phải khó khăn nào, cũng như tôi sẽ vẫn được nhận điều trị phù hợp với tình hình bệnh tật của mình mà không bị phân biệt đối xử.

Tôi đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tôi xin cam đoan những nội dung trên đây là do tôi hoàn toàn tự nguyện.

Cần Thơ, ngày tháng năm 20

Người viết đơn

(Ký, ghi rõ họ và tên)

PHỤ LỤC 2: CÁC HÌNH ẢNH TRONG NGHIÊN CỨU



Hình 1. Máy luân nhiệt



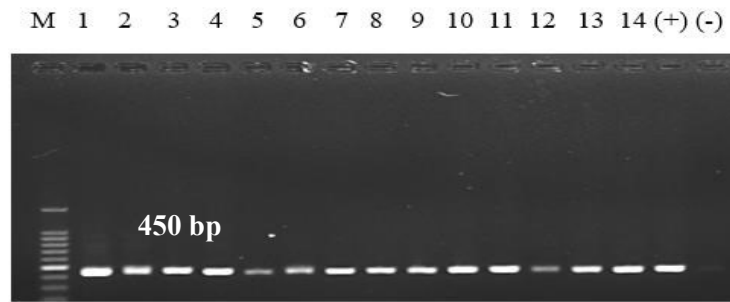
Hình 2. Hệ thống điện di ngang Enduro Electrophoresis Systems



Hình 3. Hệ thống chụp ảnh gel sau điện di Uvitec Cambridge



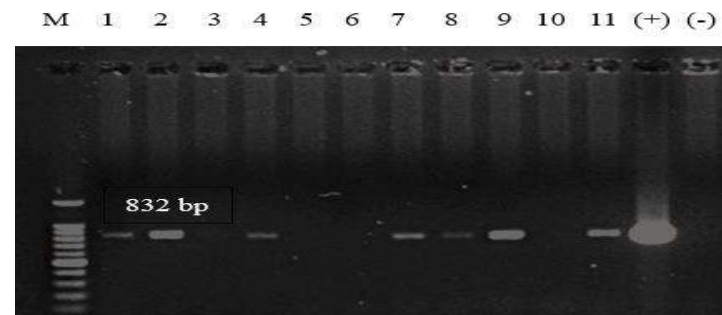
Hình 4. Máy gia nhiệt, máy ly tâm, máy vortex



Hình 5. Hình ảnh điện di sản phẩm PCR đặc hiệu gene *oipA*

(M: thang chuẩn 100 bp, (+): chứng dương, (-): chứng âm,

Mẫu 1-14: *oipA*(+). (Nguồn: kết quả nghiên cứu)

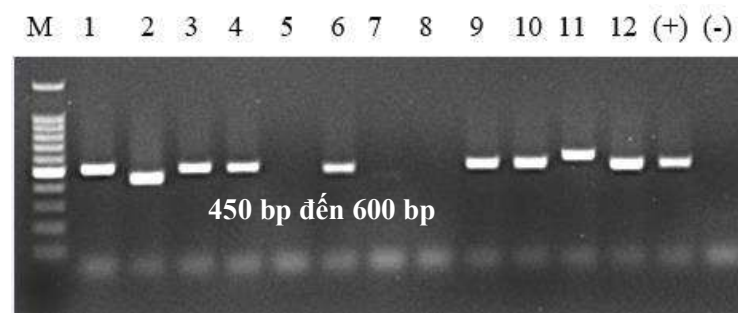


Hình 6. Hình ảnh điện di sản phẩm PCR đặc hiệu gene *babA2*

(M: thang chuẩn 100 bp, (+): chứng dương, (-): chứng âm,

Mẫu 1, 2, 4, 7, 8, 9, 11: *babA2* (+). Mẫu 3, 5, 6, 10: *babA2* (-).

(Nguồn: kết quả nghiên cứu)

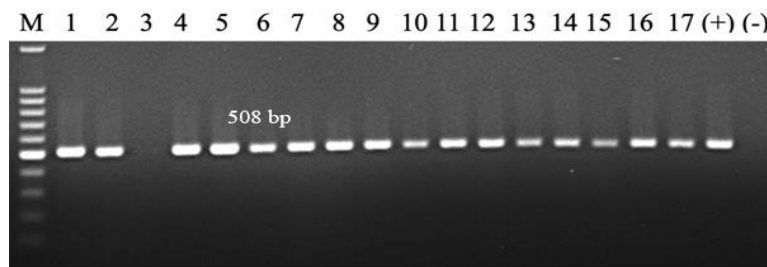


Hình 7. Hình ảnh điện di sản phẩm PCR đặc hiệu gene *cagA*

(M: thang chuẩn 100 bp, (+): chứng dương, (-): chứng âm,

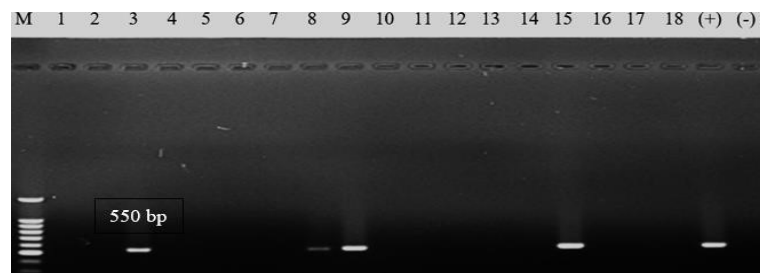
Mẫu 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12: *cagA* (+). Mẫu 5, 7, 8: *cagA* (-).

(Nguồn: kết quả nghiên cứu)



Hình 8. Hình ảnh điện di sản phẩm PCR đặc hiệu gene *cagE*

(M: thang chuẩn 100 bp, (+): chứng dương, (-): chứng âm, mẫu 1, 2, 4 - 17: *cagE* (+), mẫu 3: *cagE* (-)). (Nguồn: kết quả nghiên cứu)



Hình 9. Hình ảnh điện di sản phẩm PCR đặc hiệu *cagPAI empty*

(M: thang chuẩn 100 bp, (+): chứng dương, (-): chứng âm). Mẫu 3, 8, 9, 15: *cagPAI empty* (+), Mẫu 1, 2, 4-7, 10-14, 16-18: *cagPAI empty* (-).
(Nguồn: kết quả nghiên cứu)

Bảng 1. Trình tự các mô hình CT lặp lại ở đầu 5’ của gene *oipA* của *H. pylori*

Trạng thái	Trình tự vùng tín hiệu gene <i>oipA</i> (5’-3’)	Mô hình CT lặp lại
“Bật”	ATGAAAAAACCCCTTTACTCTTTCTGTCCTTCTCGTCTTTGGCTC...	2+1+1+1
	M K K T L L L F L S F S F W L ...	
	ATGAAAAAACCCCTTTACTAACTCTCTTTTCTCGTCTTTGGCTC...	3+1
	M K K T L L L T L F F S F W L...	
	ATGAAAAAACCCCTTTACTCTTTCTCTCTTTCTTGTTTGGCTC...	2+3+1
	M K K T L L L F L S F L F W L ...	
	ATGAAAAAAGCTCTCTTACTAACTCTCTCTCTCGTCTTTGGCTC...	6a
	M K K A L L L T L S L S F W L ...	
	ATGAAAAAACCCCTTACTAACTCTCTCTCTCTTTTTGGCTC...	6b
	M K K A L L L T L S L F F W L ...	
	ATGAAAAAAGCTCTCTTACTAACTCTCTTTCTCGTCTTTGGCTC...	3+2
	M K K A L L L T L F L S F W L ...	
	ATGAAAAAAGCTCTCTTACTAACTCTCTTTCTCTCTCTTTGGCTC...	3+4
	M K K A L L L T L F L S L W L ...	

	ATGAAAAAAGCTCTCTTACTAACTTTCTCTCTCTCGTTTGGCTC... M K K A L L L T F S L S F W L ...	1+4
	ATGAAAAAACCCCTTTTACTCTTTCTGTCTCTCTCGTTTGGCTC... M K K T L L L F L S L S F W L ...	2+1+3
	ATGAAAAAGCCCTCTTACTAACTCTCTCTCTCTCTCGTTTGGCTC ... M K K A L L L T L S L S L S F W L ...	9
	ATGAAAAAAGCTCTCTTACTAACTCTTTCTCTCTCGTTTGGCTC... M K K A L L L T L S L S F W L ...	2+3
	ATGAAAAAAGCTCTCTTACTAACTCTCTCTTTTCTTTTGGCTT... M K K A L L L T L S L F F W L ...	5
	ATGAAAAAAGCTCTCTTACTAACTCTCTCTTTCTTTTGGCTC... M K K A L L L T L S F F F W L ...	4+1
	ATGAAAAAGCCCTCTTACTCTCTCTTTCTCTCGTTTGGCTC... M K K A L L L S L F L S F W L ...	5+2
	Các mô hình “bật” mới	

	ATGAAAAAACCCCTTTA <u>CTCTTCTGTTTCTCGTTTGGCTC...</u> M K K T L L L F L F L S F W L ...	2+1+1
	ATGAAAAAACCCCTTTA <u>CTTTTCTGTCTTCTCGTTTGGCTC...</u> M K K T L L L F L S F S F W L...	1+1+1+1
	ATGAAAAAACTCTTTA <u>CTTCTTGCCTTTCTCGTTTGGCTC...</u> M K K T L L L F L S F S F S F W L ...	2+1+1+1
	ATGAAAAAACCCCTTTACTAA <u>CTCTTCTTCTCGTTTGGCTC...</u> M K K T L L L T L F L S F W L ...	3+1
	ATGAAAAAGCTCTCTTACTAA <u>CTCTCTCTCTCTCTTGGCTC...</u> M K K A L L L T L S L S L W L ...	8
“Tất”	ATGAAAAAGCCCTCTTACTAA <u>CTCTCTCTCTCTCTCTCGTTTGGC</u> ...	10
	M K K A L L L T L S L S L S R F G ...	
	ATGAAAAAGCCCTCTTACTAA <u>CTCTCTCTCTCTTTTGGC...</u> M K K T L L L T L S L S F F G ...	7
	ATGAAAAAGCCCTCTTACTAA <u>CTCTCTCTCTCTCGTTTGGCT...</u> M K K A L L L T L S L S L V L A ...	8

	ATGAAAAAACCCCTTTTACTAACTCCTCCTCTTTTGGCT... M K K T L L L T L S L F L A ...	5
	ATGAAAAAGCCCTCTTACTCCTCTTTCTCCTCGTTTGGCT... M K K A L L L S L S L V L A ...	4+2
	ATGAAAAAGCCCTCTTACTCCTCCTCTTTCTCCTCGTTTGGC... M K K A L L L S L S F S R F G ...	6+2

PHỤ LỤC 3:
DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU
TẠI TRUNG TÂM NỘI SOI- NỘI SOI CAN THIỆP
BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ

Stt	Họ và tên	Tuổi	Giới tính	Mã số bệnh nhân
1	TRẦN THỊ NGỌC T.	22	Nữ	DHYD-211019000254
2	VÕ TRÍ N.	24	Nam	DHYD-230318000178
3	BIỆN THỊ BÍCH T.	42	Nữ	DHYD-200121000220
4	TRẦN TI N.	33	Nam	DHYD-070621000015
5	ĐỖ NGỌC P.	52	Nam	DHYD-140621000073
6	MAI TUYẾT D.	27	Nữ	DHYD-140621000013
7	PHAN THỊ CẨM V.	23	Nữ	DHYD-290521000013
8	LÊ THỊ MAI N.	32	Nữ	DHYD-281220000060
9	NGUYỄN THỊ NGỌC L.	57	Nữ	DHYD-240621000040
10	NGUYỄN THANH H.	53	Nam	DHYD-070721000004
11	LÊ HOÀNG THỤY PHƯƠNG L.	26	Nữ	DHYD-080721000036
12	PHẠM HOÀNG T.	26	Nam	7842422
13	TRƯƠNG MINH B.	57	Nam	7842509
14	NGUYỄN THỊ T.	22	Nữ	7813302
15	NGUYỄN PHÚC H.	36	Nữ	7851194
16	TÔ ĐỨC T.	33	Nam	7855644
17	TRẦN QUỐC Q.	44	Nam	7832640
18	NGUYỄN THỊ MINH T.	65	Nữ	7857392
19	PHAN VĂN H.	54	Nam	7859350
20	HUỲNH THỊ N.	63	Nữ	7859580
21	NGUYỄN VĂN T.	70	Nam	7861987



54	NGUYỄN THỊ L.	33	Nữ	7898970
55	NGÔ THỊ NGỌC H.	45	Nữ	7897452
56	TRANG THỊ S.	38	Nữ	7880304
57	LÊ VĂN N.	69	Nam	7899424
58	SON VĂN P.	48	Nam	7899663
59	CHÂU BÌNH L.	45	Nam	7899727
60	VÕ THÀNH P.	42	Nam	7900015
61	TÔ VĂN T.	61	Nam	7900089
62	NGUYỄN THỊ T.	55	Nữ	7900610
63	VÕ PHUỐC T.	39	Nam	7900612
64	PHẠM THỊ THÚY A.	37	Nữ	7900997
65	VÕ THÀNH T.	47	Nam	7901094
66	NGUYỄN THỊ BÉ N.	34	Nữ	7901548
67	NGUYỄN THỊ NGUYỆT T.	65	Nữ	7901522
68	NGUYỄN VĂN H.	69	Nam	7902659
69	TÔ GIA H.	16	Nam	7905092
70	VÕ THỊ HỒNG N.	16	Nữ	7905181
71	PHẠM THỊ T.	57	Nữ	7905266
72	VÕ THỊ NGỌC A.	36	Nữ	7905562
73	ĐẶNG HOÀNG H.	44	Nam	7906335
74	BÙI THỊ N.	41	Nữ	7906382
75	TRẦN D.	40	Nam	7906820
76	NGUYỄN VĂN G.	51	Nam	7907059
77	LÔ VĂN L.	32	Nam	7907541
78	TRẦN THANH T.	60	Nữ	7907320
79	ĐOÀN MINH S.	32	Nam	7836814
80	LÊ THỊ Đ.	64	Nữ	7840971
81	TRẦN THANH P.	32	Nam	7910761
82	ÂU MẢN N.	22	Nữ	7912590
83	LÊ MINH H.	21	Nam	7913054
84	NGUYỄN THANH T.	21	Nam	7914363
85	NGUYỄN ANH V.	37	Nam	7914319

86	HUỖNH TRƯỜNG G.	29	Nam	7914380
87	NGUYỄN MINH D.	51	Nam	7914636
88	LÊ MỸ L.	21	Nữ	7857562
89	LÊ VĂN S.	61	Nam	7914935
90	NGUYỄN TÚ U.	19	Nữ	7854017
91	BÙI VĂN X.	52	Nam	7915499
92	NGUYỄN XUÂN L.	39	Nam	7916277
93	TRẦN THỊ NGỌC H.	46	Nữ	7916372
94	NGUYỄN CHÍ N.	34	Nam	7916643
95	HỒ THỊ MỸ T.	41	Nữ	7916764
96	LÊ MINH T.	66	Nam	7918175
97	NGUYỄN THỊ N.	63	Nữ	7918057
98	NGUYỄN NHẬT Đ.	19	Nữ	7911742
99	ĐẶNG NGUYỄN K.	36	Nam	7918633
100	LƯƠNG ANH T.	21	Nam	7894854
101	NGUYỄN THỊ T.	53	Nữ	7919723
102	CAO THANH Đ.	43	Nam	7919683
103	NGUYỄN TRẦN THANH T.	20	Nữ	7919759
104	NGUYỄN PHỤNG T.	30	Nữ	7920907
105	NGUYỄN VĂN Q.	64	Nam	7920958
106	PHAN THỊ NGỌC S.	30	Nữ	7921325
107	TRẦN THỊ HỒNG Đ.	51	Nữ	7903133
108	NGUYỄN QUỐC H.	43	Nam	7921560
109	NGUYỄN THỊ M.	56	Nữ	7921724
110	TRẦN VĂN H.	69	Nam	7922332
111	HUỖNH THỊ CH.	61	Nữ	7922639
112	NGUYỄN THỊ NHỰT Q.	22	Nữ	7889641
113	PHẠM VĂN K.	34	Nam	7922620
114	LÊ THỊ HỒNG D.	33	Nữ	7922763
115	HUỖNH MỸ D.	58	Nữ	7923016
116	PHAN THỊ C.	34	Nữ	7923160
117	NGUYỄN THỊ KIM H.	66	Nữ	7918463

118	CHÂU THỊ P.	69	Nữ	7925605
119	PHAN THỊ HUỆ B.	53	Nữ	7925626
120	NGUYỄN THÀNH H.	71	Nam	7925872
121	PHÍ TRANG NHƯ N.	22	Nữ	7925938
122	NGUYỄN TRÍ T.	36	Nam	7926018
123	LƯU VĂN Đ.	45	Nam	7926767
124	TRẦN NGỌC D.	29	Nam	7926843
125	TRẦN THỊ B.	36	Nữ	7927224
126	NGUYỄN THÀNH H.	58	Nam	7842370
127	HUỖNH KIM T.	49	Nữ	7927482
128	TRẦN THỊ T.	54	Nữ	7927558
129	VÕ THỊ T.	43	Nữ	7927785
130	TRẦN PHƯỚC T.	51	Nam	7929140
131	NGUYỄN THỊ L.	37	Nữ	7931377
132	NGUYỄN THỊ C.	82	Nữ	7931476
133	NGUYỄN THỊ GIANG T.	51	Nữ	7931403
134	BẠCH THỊ BÉ N.	28	Nữ	7931696
135	MÃ NGỌC C.	50	Nữ	7931803
136	ĐOÀN NGỌC THẢO V.	20	Nữ	7932072
137	VÕ THỊ KIM T.	58	Nữ	7932958
138	NGUYỄN VĂN T.	55	Nam	7933465
139	TRANG DIỆU L.	43	Nữ	7929122
140	CHIÊM MỸ T.	46	Nữ	7933857
141	PHẠM THỊ XUÂN P.	39	Nữ	7907360
142	TRẦN NGỌC N.	23	Nữ	7928528
143	NGUYỄN THỊ NHƯ N.	42	Nữ	7934726
144	NGUYỄN VĂN C.	43	Nam	7934677
145	KIỀU VIỆT P.	35	Nam	7934667
146	PHAN THỊ DIỄM P.	25	Nữ	7934538
147	CHU VĂN T.	40	Nam	7832704
148	NGUYỄN ĐỨC T.	50	Nam	7935181
149	TÔ HIẾU N.	36	Nam	7936437

150	TRẦN THỊ P.	49	Nữ	7937476
151	NGUYỄN VĂN B.	58	Nam	7938098
152	NGUYỄN THỊ H.	49	Nữ	7938674
153	QUÁCH BẢO D.	16	Nam	7889171
154	VÕ THÀNH N.	54	Nam	7939603
155	LÊ THANH H.	21	Nữ	7939671
156	TRẦN VĂN T.	43	Nam	7939877
157	PHẠM THỊ G.	45	Nữ	7939907
158	THÁI HOÀNG N.	52	Nam	7939888
159	NGUYỄN VĂN K.	31	Nam	7940077
160	LÊ THỊ H.	50	Nữ	7940651
161	NGUYỄN VĂN H.	76	Nam	7940972
162	HỒNG NGỌC T.	34	Nam	7940994
163	CHIÊM ANH Q.	31	Nam	7941016
164	ĐỖ VIỆT H.	52	Nam	7908231
165	ĐÀO THỊ CẨM T.	32	Nữ	7941629
166	ĐOÀN BẢO Q.	36	Nam	7941761
167	NGUYỄN CHÍ T.	33	Nam	7942089
168	ÂU LÂM V.	43	Nam	7943073
169	NGUYỄN VĂN M.	85	Nam	7944398
170	LÊ VĂN TƯ E.	57	Nam	7950231
171	NGUYỄN THỊ HẰNG P.	47	Nữ	7954972
172	LÊ KIM L.	57	Nữ	7952462
173	DƯƠNG VĂN ÚT N.	45	Nam	7960353



Cần Thơ, ngày 10 tháng 8 năm 2023

Trưởng TTNS-NSCT

Người lập bảng

TS.BS. Huỳnh Hiếu Tâm



Xác nhận của Bệnh Viện

TS.BS. Thanh Tâm