

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**

Ngành: NỘI KHOA
Mã số : 9 72 01 07

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2024

Công trình được hoàn thành tại:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

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

Phản biện 1: **GS. TS. TRẦN ĐỖ HÙNG**

Phản biện 2: **PGS. TS. TRẦN THỊ KHÁNH TUỜNG**

Phản biện 3: **TS. DƯƠNG QUANG HUY**

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại Học Huế vào lúc 8 giờ 30 phút ngày 23 tháng 08 năm 2024

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế
- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Vi khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là tác nhân chính gây viêm dạ dày mạn, loét dạ dày tá tràng, ung thư dạ dày. Mặc dù tỷ lệ nhiễm *H. pylori* khá cao (48,5%), chỉ 10-20% bệnh nhân nhiễm *H. pylori* tiến triển loét dạ dày tá tràng và 1-2% tiến triển ung thư dạ dày. Điều này có thể được lý giải một phần là do sự khác biệt về đặc điểm độc lực của các chủng *H. pylori*. Hiện nay, bên cạnh vai trò của gene *cagA* mã hóa yếu tố độc lực kinh điển CagA của *H. pylori*, vai trò của các gene *cag* mã hóa protein thuộc hệ thống tiết loại IV (T4SS) và các gene mã hóa các protein màng ngoài của *H. pylori* được quan tâm. Gene *cagE* mã hóa protein CagE thuộc T4SS. Gene *babA2* mã hóa protein màng ngoài BabA, là chất kết dính được phát hiện đầu tiên của *H. pylori*. Gene *oipA* mã hóa protein màng ngoài OipA, có trạng thái "bật/tắt" 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. Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu đồng thời các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori*. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở các bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng”**.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định tỷ lệ mang các gene và tổ hợp gene *oipA* “bật/ tắt”, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *Helicobacter pylori* ở các bệnh nhân viêm dạ dày mạn và loét dạ dày tá tràng.

2. Khảo sát mối liên quan giữa từng gene và tổ hợp các gene *oipA* “bật/ tắt”, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *Helicobacter pylori* với các thể bệnh viêm dạ dày mạn và loét dạ dày tá tràng.

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

Nghiên cứu cung cấp tỷ lệ mang các gene *oipA* “bật/tắt”, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori* và mối liên quan giữa chúng với bệnh viêm dạ dày mạn và loét dạ dày tá tràng.

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.

4. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” là 96% , *babA2* (+) là 74,6%, *cagE* (+) là 83,8%, *cagA* (+) là 83,8%, góp phần làm rõ đặc điểm phân tử của vi khuẩn này tại Việt Nam.

Kết quả nghiên cứu cung cấp thông tin về các chủng *H. pylori* mang các gene và tổ hợp 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, 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*.

5. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 117 trang: đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 29 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 24 trang, kết quả nghiên cứu 26 trang, bàn luận 30 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 30 bảng, 12 hình, 7 biểu đồ, 141 tài liệu tham khảo (20 tài liệu tiếng Việt và 121 tài liệu tiếng Anh).

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ VI KHUẨN *H. PYLORI*

1.1.1. Dịch tễ học

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* trên toàn thế giới là 48,5%; tại Việt Nam, từ 55,4% đến 63,7%. Yếu tố nguy cơ nhiễm *H. pylori* gồm điều kiện kinh tế xã hội thấp. Đường lây truyền của *H. pylori*: đường miệng-miệng, phân-miệng, dạ dày- miệng.

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 vi khuẩn Gram âm, dài từ 2-4 μm , hình cong hoặc xoắn ốc, với 2 - 6 lông roi ở một đầu. *H. pylori* là vi khuẩn vi ái khí, mọc chậm và cần môi trường nuôi cấy chuyên biệt trong phòng xét nghiệm.

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

* *Phương pháp xâm lấn*: mô học, nuôi cấy, xét nghiệm urease nhanh.

* *Phương pháp không xâm lấn*: xét nghiệm ure hơi thở, xét nghiệm kháng nguyên trong phân, huyết thanh học.

* *Phương pháp sinh học phân tử*: phản ứng khuếch đại chuỗi DNA (PCR: Polymerase chain reaction)

1.1.3. Cơ chế gây bệnh của *H. pylori*

Quá trình xâm nhập và gây bệnh của *H. pylori* tại dạ dày tá tràng gồm các bước: (1) Sống sót trong môi trường axit dạ dày thông qua enzyme urease (2) Di chuyển đến biểu mô dạ dày bằng lông roi (3) Gắn với thụ thể trên màng tế bào biểu mô dạ dày bằng chất kết dính (4) Tiết độc tố gây tổn thương tế bào.

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

Định nghĩa viêm dạ dày mạn

Viêm dạ dày mạn 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.

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, trải qua các giai đoạn tiền ung thư: viêm teo niêm mạc dạ dày → dị sản ruột → loạn sản, và cuối cùng là ung thư biểu mô tuyến dạ dày.

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

Dị sản ruột là sự biến đổi của niêm mạc biểu mô dạ dày thành biểu mô ruột.

Loạn sản được đặc trưng bởi những thay đổi 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.

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

Loét dạ dày tá tràng (LDDTT) là những tổn thương khu trú của niêm mạc dạ dày tá tràng, độ sâu đến lớp cơ niêm và đường kính tối thiểu là 5mm, được chẩn đoán qua nội soi. Nhiễm *H. pylori* có liên quan đến khoảng 70% loét dạ dày và 80% loét tá tràng.

1.2. CÁC GENE *oipA* “bật/tắt”, *babA2*, *cagE* VÀ *cagA* CỦA VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI*

1.2.1. Gene *oipA* và protein *OipA*

Protein *OipA* (*OipA*: Outer inflammatory protein A) là một protein màng ngoài đóng vai trò vừa là protein tiền viêm vừa là yếu tố kết dính của *H. pylori*. Gene *oipA* mã hóa protein màng ngoài *OipA*, có trạng thái “bật/tắt” tùy thuộc vào số lần lặp lại của các dinucleotide CT (C (cytosine), T (thymine)) ở vùng 5' của gene, được điều chỉnh bởi cơ chế bắt cặp sai do hiện tượng trượt của mạch (SSM: slipped strand mispairing). Mô hình CT lặp lại có tính đặc trưng theo vùng địa lý. Gene *oipA* “bật” mã hóa protein *OipA* có chức năng kết dính và cảm ứng tiết interleukin-8 (IL-8), và được một số nghiên cứu ghi nhận có liên quan với tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày.

1.2.2. Gene *babA2* và protein *BabA*

Protein *BabA* (*BabA*: Blood group antigen binding adhesin) có trọng lượng phân tử từ 75-80 kDa, và là phân tử kết dính được nhận diện đầu tiên của *H. pylori*. Protein *BabA* được mã hóa bởi gene *babA2*. Gene *babA2* có liên quan đến tăng nguy cơ phát triển loét dạ dày tá tràng ở các nước phương Tây; tuy nhiên, mối liên quan này chưa được xác nhận ở các nước Đông Á. Ngoài ra, một số nghiên cứu báo cáo gene *babA2* có liên quan với tăng nguy cơ dị sản ruột và ung thư dạ dày.

1.2.3. Gene *cagE* và protein *CagE*

Protein *CagE* là thành phần của hệ thống tiết loại IV (T4SS) của đảo sinh bệnh *CagPAI*. Gene *cagE* mã hóa protein *CagE*. Gene *cagE* thường được nghiên cứu như là gene chỉ điểm sự hiện

diện *cagPAI*, được báo cáo là có liên quan đến các bệnh lý dạ dày tá tràng nặng.

1.2.4. 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*). Gene *cagA* được báo cáo là có liên quan loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày.

1.3. CÁC NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

1.3.1. Các nghiên cứu ngoài nước

Năm 2012, Sahara ghi nhận gene *cagA* (+) liên quan với tăng nguy cơ LDDTT (OR= 2,83, 95%CI: 1,50 - 5,34, p = 0,001).

Năm 2013, Liu ghi nhận gene *oipA* “bật” có liên quan đáng kể với tăng nguy cơ LDDTT (OR = 3,97, 95%CI: 2,89-5,45) và ung thư dạ dày (OR = 2,43, 95%CI: 1,45-4,07).

Năm 2017, Khatoon ghi nhận tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+), *cagE* (+) lần lượt là 73% và 83%. Gene *cagE* (+) làm tăng nguy cơ LDDTT 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).

Năm 2020, Bartpho nghiên cứu tại Thái Lan cho thấy gene *babA2* (+) không liên quan đến tăng nguy cơ tổn thương tiền ung thư dạ dày.

1.3.2. Các nghiên cứu trong nước

Năm 2010, Nguyễn Lâm Tùng nghiên cứu 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%.

Năm 2021, Nguyễn Thị Mai Ngân nghiên cứu tại Huế, ghi nhận tỷ lệ *H. pylori* có gene *cagA* (+) ở bệnh nhân viêm loét dạ dày tá

tràng là 77,9%. Không có mối liên quan giữa gene *cagA* và bệnh lý dạ dày tá tràng.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

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

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng đường tiêu hóa trên như đau thượng vị, nóng rát vùng thượng vị, nôn buồn nôn, ợ hơi, ợ chua, đầy bụng, khó tiêu, chán ăn, có chỉ định nội soi tiêu hóa trên và sinh thiết niêm mạc dạ dày.

- Bệnh nhân được chẩn đoán có bệnh lý viêm dạ dày mạn, loét dạ dày tá tràng:

+ Viêm dạ dày mạn được chẩn đoán xác định dựa vào tổn thương viêm 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.

2.1.2. 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 *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, hoặc có kết quả PCR của *cagA*, *cagE*, *cagPAI* empty không tương thích.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu: được tính theo công thức:

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

Với $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ($\alpha = 0,05$), $d=0,08$, $p_1=0,8$, $p_2=0,5$, cỡ mẫu chung tối thiểu: $n \geq 151$. Cỡ mẫu thực tế là 173 mẫu.

2.2.3. Cách tiến hành 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 có chỉ định sinh thiết niêm mạc dạ dày, tư vấn bệnh nhân đồng ý ký đơn tự nguyện tham gia nghiên cứu.

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

- Các bệnh nhân có xét nghiệm urease nhanh (+) tiếp tục được nuôi cấy, phân lập, định danh *H. pylori* tại phòng xét nghiệm của Bộ Môn Vi Sinh, Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ.

- Chủng *H. pylori* phân lập được bảo quản trong dung dịch TE Buffer ở -20° 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 tách chiết DNA, sau đó và thực hiện PCR với cặp mồi đặc hiệu *H. pylori* (*ureC*), và các gene *oipA*, *babA2*, *cagE*, *cagA*.

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

2.2.4. Biến số nghiên cứu

Các biến số nghiên cứu được định nghĩa và liệt kê chi tiết.

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

Các quy trình, kỹ thuật trong nghiên cứu được mô tả chi tiết.

2.2.6. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0 và R Statistical Environment v4.2.2. Biến định lượng được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn, biến định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ %. Phép kiểm Chi bình phương (Chi-square test) hoặc Fisher (Fisher's exact test) được sử dụng để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ. Dùng tỷ suất chênh (OR: odds ratio) và khoảng tin cậy 95% (95%CI: confidence interval) trong phân tích hồi quy logistic nhị phân để khảo sát mối liên quan giữa các gene, tổ hợp gene và bệnh viêm loét dạ dày tá tràng. Phân tích hồi quy logistic Firth được sử dụng trong trường hợp phân bố bệnh viêm loét dạ dày tá tràng theo các gene có tần số bằng 0, do khi đó hồi quy logistic nhị phân không thể đưa đến giá trị hữu hạn cho OR và 95% CI, và khi dữ liệu càng thưa thớt sẽ dẫn đến dao động lớn trong ước tính khoảng tin cậy 95%. Các phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế chấp thuận cho thực hiện nghiên cứu với mã số H2021/389.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, tình trạng hút thuốc lá

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $42,60 \pm 15,10$ tuổi. 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 dạ dày mạn và loét dạ dày tá tràng

3.1.2.1. Phân bố bệnh viêm dạ dày mạn và loét dạ dày tá tràng

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% (42/173); viêm dạ dày mạn không có tổn thương tiền ung thư chiếm 22,0% (38/173).

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

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố nhóm tuổi và giới tính bệnh nhân theo bệnh viêm dạ dày mạn và loét dạ dày tá tràng ($p < 0,05$).

3.1.3. Các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng thường gặp nhất là đau thượng vị chiếm 65,9%.

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

Tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *oipA* “bật” chiếm 96,0%, “tắt” chiếm 4%.

3.2.1.2. Mô hình CT lặp lại của gene *oipA*

Có tổng cộng 25 kiểu mô hình CT lặp lại (19 mô hình “bật” và 6 mô hình “tắt”). Ở gene *oipA* “bật”, mô hình “2+1+1+1” (31,8%) và “3+1” (26,0%) thường gặp. Có 5 mô hình CT lặp mới của gene *oipA* “bật”.

3.2.2. Gene *babA2* của *H. pylori*

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

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

Tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) hoặc *cagE* (+) là 83,8%.

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

Có mối liên quan giữa gene *cagA* và các gene *babA2*, *oipA* “bật/tắt”, *cagE* ($p < 0.05$).

Không có mối liên quan giữa gene *oipA* “bật/ tắt” và gene *babA2* ($p > 0.05$).

3.2.5. Mối liên quan giữa nhóm tuổi và giới tính với các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori*

Không có mối liên quan giữa nhóm tuổi và giới tính bệnh nhân với sự hiện diện các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori* ($p > 0.05$).

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

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

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

Bảng 3.15. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa gene oipA “bật/tắt” của *H. pylori* và bệnh viêm dạ dày mạn và 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: 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 và tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 6,89 lần so với mang oipA “tắt”.

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

Bảng 3.17. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa gene babA2 với các thể bệnh viêm dạ dày mạn và 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: 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 LDDTT hoặc VDDMCTUT.

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

Bảng 3.19. Phân tích hồi quy logistic về mối liên quan giữa gene *cagA*, *cagE*, tổ hợp gene *cagA/cagE* với các thể bệnh viêm dạ dày mạn và 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
<i>cagA/cagE</i>				
<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: 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* (+) hoặc 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 VDDMCTUT.

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

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

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

Tổ hợp gene <i>cagA/ oipA</i>	LDDTT so với VDDMKTUT (n=80)		VDDMCTUT so với VDDMKTUT (n=131)	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
<i>cagA/ oipA</i> còn lại	1		1	
<i>cagA</i> (+)/ <i>oipA</i> “bật”	11,67 (2,44- 55,83)	0,002	3,03 (1,28 – 7,17)	0,011

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 cagA* (+)/ *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 11,67 lần và tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 3,03 lần so với mang các tổ hợp *cagA/ oipA* còn lại.

3.3.2.2. Mối liên quan giữa *cagA/ cagE/ oipA* và bệnh viêm dạ dày mạn và loét dạ dày tá tràng

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

Tổ hợp gene <i>cagA/ cagE/ oipA</i>	LDDTT so với VDDMKTUT(n=80)		VDDMCTUT so với VDDMKTUT(n=131)	
	OR(95%CI)	p	OR (95%CI)	p
<i>cagA/cagE/oipA</i> khác	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.

3.3.2.3. *Mối liên quan giữa cagA/ babA2, oipA/ babA2, cagA/ cagE/ babA2 và viêm loét dạ dày tá tràng*

Chưa ghi nhận mối liên quan giữa các tổ hợp gene *cagA* (+)/*babA2* (+), *oipA* “bật”/*babA2*(+), *cagA*(+)/*cagE*(+)/*babA2*(+) với LDDTT và VDDMCTUT và nguy cơ loét dạ dày tá tràng hoặc viêm dạ dày mạn có tiền ung thư ($p>0.05$).

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, tình trạng hút thuốc lá

Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là $42,6 \pm 15,1$, cao hơn Đặng Ngọc Quý Huệ (2018). Nhóm tuổi ≥ 40 chiếm 53,2%, nam giới chiếm 49,1%, tương tự Nguyễn Thị Mai Ngân (2021). 20,2% bệnh nhân có hút thuốc lá, cao hơn Đặng Ngọc Quý Huệ (2018).

4.1.2. Đặc điểm viêm loét dạ dày tá tràng

4.1.2.1. Phân bố bệnh viêm loét dạ dày tá tràng

Tỷ lệ LDDTT trong nghiên cứu của chúng tôi (24,3%) tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Ngân (24,3%); thấp hơn Hà Thị Minh Thi (28,1%). Tỷ lệ VDDMCTUT chiếm 53,7%, khá cao tương tự Nguyễn Quang Chung (2007).

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

Có mối liên quan giữa nhóm tuổi và giới tính với bệnh viêm loét dạ dày tá tràng. Bệnh nhân từ 40 tuổi trở và nam giới lên có tỷ lệ cao hơn trong nhóm LDDTT so với viêm dạ dày mạn, tương đồng với tác giả Nguyễn Thị Mai Ngân (2021), Farzi (2018).

4.1.3. Các triệu chứng lâm sàng

Đau thượng vị là triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất, tương tự Đặng Ngọc Quý Huệ (2018) và Nguyễn Thị Mai Ngân (2021).

4.2. CÁC GENE VÀ TỔ HỢP GENE *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* CỦA VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI*

4.2.1. Gene *oipA* của *H. pylori*

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

Tỷ lệ gene *oipA* “bật” là 96%, tương tự với nghiên cứu ở Đông Á, đều ghi nhận trên 90%, như Zhao (2020) ở Trung Quốc (100%), Ando (2002) ở các nước Đông Á (Trung Quốc, Nhật Bản, Ấn Độ) (100%). Tuy nhiên, kết quả cao hơn nghiên cứu ở phương Tây, như Markovska (2011) ở Bungary (81%), Yanovich (2023) ở Belarus (79,8%). Qua đó cho thấy tỷ lệ gene *oipA* “bật” của *H. pylori* có khác biệt theo vùng địa lý.

4.2.1.2. Mô hình CT lặp lại của gene *oipA*

Kết quả có 19 kiểu mô hình CT lặp lại của gene *oipA* “bật”, cao hơn so với các nghiên cứu khác ở Đông Á và phương Tây, có thể do khác biệt về đặc điểm di truyền theo địa lý của *H. pylori*. Mô hình CT lặp lại của gene *oipA* “bật” thường gặp là “2 + 1 + 1” và “3 + 1”, tương tự với các nghiên cứu khác ở Đông Á, khác với các nghiên cứu ở phương Tây. Có 5 kiểu mô hình CT lặp lại mới của gene *oipA* “bật” được ghi nhận. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự khác biệt về mô hình CT lặp lại của gene *oipA* “bật” theo vùng địa lý.

4.2.2. Gene *babA2* của *H. pylori*

Tỷ lệ gene *babA2* (+) là 74,6%, thấp hơn một số nghiên cứu tại châu Á, như Lee (2021) tại Hàn Quốc (70,1%) hoặc Azizimoghaddam (2023) tại Iran (97,1%). Tuy nhiên, kết quả cao hơn Bucci (2023) tại Argentina (53%) hoặc Molina-Castro (2019) tại Costa Rica (44%). Kết quả ghi nhận tỷ lệ *babA2* (+) tại Việt Nam, và góp phần làm rõ giả thuyết về đặc điểm phân tử của các chủng *H. pylori* có khác biệt theo vùng địa lý.

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

*** Gene *cagE***

Tỷ lệ gene *cagE* (+) là 83,8%, cao hơn GholizadeTobnagh (2017) tại Iran (69,4%); thấp hơn Chomvarin (2008) tại Thái Lan (87,5%). Tuy nhiên, kết quả cao hơn El Khadir (2021) tại Ma-rốc (55%) hoặc Boyanova (2011) tại Bungary (68,5%). Kết quả bước đầu cho thấy tỷ lệ gene *cagE* (+) cao của *H. pylori* tại Việt Nam.

*** Gene *cagA***

Tỷ lệ gene *cagA* (+) là 83,8%. So với các nghiên cứu châu Á, kết quả tương tự với Tserentogtokh (2019) tại Mông Cổ (82,3%), thấp hơn Xue (2020) tại Trung Quốc (97%). So với các nghiên cứu ở châu lục khác, kết quả cao hơn Idowu (2019) tại Nam Phi (32,6%); hoặc Kishk (2019) tại Ai Cập (53%). So sánh với nghiên cứu trong nước, kết quả tương tự Phan Trung Nam (2017) tại Huế (84%), cao hơn Nguyễn Hòa Trang (2021) tại Thành Phố Hồ Chí Minh (79,5%). Sự khác biệt về tỷ lệ mang gene *cagA* (+) giữa các khu vực ở Việt Nam cho thấy tính đa dạng di truyền cao của *H. pylori*.

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

Nghiên cứu ghi nhận có mối liên quan chặt chẽ giữa gene *cagA* và các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* của *H. pylori*, tương đồng với Dabiri (2017), Farzi (2018). Chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa gene *babA2* (+) và gene *oipA* “bật”, khác so với Dossumbekova (2006), 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. Mối liên quan giữa nhóm tuổi và giới tính với các gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori*

Chúng tôi đánh giá mối liên quan giữa sự hiện diện gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* 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.

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC GENE VÀ TỔ HỢP GENE *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* CỦA *HELICOBACTER PYLORI* VÀ BỆNH VIÊM DẠ DÀY MẠN VÀ LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

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

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

Kết quả ghi nhận gene *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 13,96 lần (95% CI: 1,5-1856,39). Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Yanovich (2022), có khác biệt với Singh (2023). Mối liên quan giữa *oipA* “bật” của *H. pylori* và LDDTT vẫn còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu. Tuy kết quả có 95%CI dao

động rộng được lý giải là do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn, nhưng khoảng này vẫn chứa giá trị 1 và $p=0,016<0,05$ nên vẫn đủ ý nghĩa thống kê. Kết quả bước đầu cho thấy có mối liên quan giữa *oipA* “bật” của *H. pylori* với tăng nguy cơ LDDTT, 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.

Gene *oipA* “bật” có liên quan với tăng nguy cơ VDDMCTUT, có khác biệt với Farzi (2018) hoặc Zhao (2020). Sự khác biệt có thể 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, nên cần nghiên cứu quy mô lớn hơn nhằm xác định rõ hơn mối liên quan giữa gene *oipA* “bật” và nguy cơ VDDMCTUT tại Việt Nam.

4.3.1.2. Mối liên quan giữa gene *babA2* của *H. pylori* và bệnh viêm dạ dày mạn và loét dạ dày tá tràng

Nghiên cứu ghi nhận không có mối liên quan giữa gene *babA2* (+) và nguy cơ LDDTT hoặc VDDMCTUT, tương tự với Chen (2013) hoặc Molina-Castro (2019). Tuy nhiên, kết quả khác Askari (2021) hoặc Yu (2002). Hiện nay, mối liên quan của *babA2* của *H. pylori* và 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 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* của *H. pylori* và bệnh viêm dạ dày mạn và loét dạ dày tá tràng

* Mối liên quan giữa gene *cagE* và bệnh viêm loét dạ dày tá tràng

Kết quả ghi nhận nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *cagE* (+) làm tăng nguy cơ LDDTT, tương đồng với nghiên cứu của Khatoon (2017), khác với GholizadeTobnagh (2016) tại Iran. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagE* và VDDMCTUT. 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 ghi nhận có mối liên quan với tăng nguy cơ ung thư dạ dày nhưng chưa thống nhất. 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.

** Mối liên quan giữa gene cagA và bệnh viêm dạ dày mạn và loét dạ dày tá tràng*

Kết quả cho thấy nhiễm chủng *H. pylori* mang gene *cagA* (+) làm tăng nguy cơ LDDTT, tương đồng với Sahara (2012), khác với nghiên cứu của Xue (2021) tại Trung Quốc, Nguyễn Thị Mai Ngân (2021) tại Huế. Kết quả nghiên cứu không ghi nhận mối liên quan giữa gene *cagA* (+) và VDDMCTUT, tương đồng Farzi (2018) tại Iran. 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 ở các nước châu Á do tần suất gene *cagA* (+) cao. Cần các nghiên cứu quy mô lớn để xác định rõ hơn mối liên quan giữa *cagA* và bệnh dạ dày tá tràng.

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

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

Nghiên cứu ghi nhận nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 11,67 lần cao hơn so với nhiễm chủng *H. pylori* có gene *cagA* (+) (gấp 8,15 lần). 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 viêm dạ dày mạn có tổn thương tiền ung thư khi nhiễm chủng *H. pylori* chỉ có *cagA* (+). 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 loét dạ dày tá tràng và tổn thương tiền ung thư dạ dày.

4.3.2.2. Mối liên quan giữa tổ hợp *cagA/ cagE/ oipA* và bệnh viêm loét dạ dày tá tràng

Kết quả ghi nhận nhiễm chủng *H. pylori* mang tổ hợp gene *cagA* (+)/ *cagE* (+)/ *oipA* “bật” làm tăng nguy cơ LDDTT lên gấp 11,67, cao hơn so với nhiễm chủng *H. pylori* có gene *cagA* (+) hoặc *cagE* (+) (gấp 8,15 lần), và tăng nguy cơ VDDMCTUT lên gấp 2,61 lần trong khi lại không ghi nhận mối liên quan với VDDMCTUT khi nhiễm chủng *H. pylori* chỉ có *cagA* (+) hoặc *cagE* (+). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi bước đầu 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.

4.3.2.3. Mối liên quan giữa *cagA/ babA2*, *oipA/ babA2*, *cagA/ cagE/ babA2* và viêm loét dạ dày tá tràng

Nghiên cứu chưa ghi nhận mối liên quan giữa các tổ hợp gene *cagA* (+)/ *babA2* (+), *oipA* “bật”/ *babA2*(+), *cagA*(+)/ *cagE*(+)/ *babA2*(+) với LDDTT và VDDMCTUT, cần thêm các nghiên cứu quy mô lớn để tiếp tục khảo sát về mối liên quan giữa các tổ hợp gene này và bệnh dạ dày tá tràng.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Do giới hạn về điều kiện nghiên cứu, ở các bệnh nhân viêm dạ dày chúng tôi chỉ sinh thiết 2 mẫu mô niêm mạc dạ dày để xét nghiệm mô bệnh học. Bên cạnh đó, chúng tôi chưa khảo sát các tủy 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 trong nghiên cứu và các tổn thương dị sản ruột không hoàn toàn hoặc loạn sản độ cao.

KẾT LUẬN

1. Các gene và tổ hợp gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn và 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* (+) là 83,8%.
- Tỷ lệ chủng *H. pylori* mang gene *cagE* (+) là 83,8%.
- 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 bệnh viêm dạ dày mạn và loét dạ dày tá tràng

2.1. Mối liên quan giữa từng gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *Helicobacter pylori* và bệnh viêm dạ dày mạn và 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 *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 *cagE* (-).

2.2. Mối liên quan giữa các tổ hợp gene *oipA*, *babA2*, *cagE* và *cagA* của *H. pylori* với bệnh viêm dạ dày mạn và 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 loét dạ dày tá tràng hoặc viêm dạ dày mạn có 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 được điều trị diệt 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 KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

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.