

HOÀNG TRỌNG THẮNG

*Bệnh*

**LOÉT DẠ DÀY**

**TÁ TRÀNG**



NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC HUẾ

**PGS.TS. HOÀNG TRỌNG THẮNG**

**BỆNH  
LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG**

**Huế, 2014**

**Biên mục trên xuất bản phẩm của Thư viện Quốc gia Việt Nam**

Hoàng Trọng Thăng

Bệnh loét dạ dày - tá tràng / Hoàng Trọng Thăng. - Huế : Đại học Huế, 2014. - 238tr. : hình vẽ, ảnh ; 24cm

Thư mục: tr. 229-238

1. Loét dạ dày 2. Loét tá tràng 3. Bệnh lí 4. Điều trị

616.334 - dc23

DUH0063p-CIP

---

**Mã số sách: GT/88 - 2014**

## LỜI MỞ ĐẦU

Sự phát triển của Y học trong thế kỷ qua là vô cùng to lớn. Từ khi ra đời của kháng sinh đã cứu sống nhiều bệnh nhân do vi trùng mà trước đây đã gây nên những vụ dịch chết người ồ ạt như dịch hạch, dịch tả, thương hàn, kiết lị... Có những vi trùng tuy không gây ra những vụ dịch chết người hàng loạt mà tác hại của nó lại càng nguy hiểm, phức tạp và rộng khắp, đó là Helico bacter pylori và bệnh lý dạ dày tá tràng.

Loét dạ dày tá tràng là một bệnh được biết từ lâu, hiện nay vẫn còn là vấn đề lớn và nan giải trong nền Y tế thế giới. Cách đây hơn một thế kỷ thuật ngữ không acid thì không có loét “None acid, none ulcer”; nay đã đổi là “No HP, no ulcer”; một bệnh nguyên đã được Warren và Marshall phát hiện hơn 30 năm rồi mà cho đến nay vẫn còn nhiều vấn đề tranh luận và tiếp tục nghiên cứu.

Mặc dầu đã có thuốc và phát đồ điều trị loét dạ dày tá tràng dựa vào cơ chế bệnh sinh, những phần lớn loét gây ra do HP chiếm 80 - 90% trường hợp; do đó vấn đề điều trị triệt trừ và chống tái phát đối với HP vẫn là vấn đề chủ đạo và khó khăn trong việc điều trị bệnh này.

Mối liên hệ giữa viêm loét và ung thư dạ dày đặc biệt là vai trò của Helico bacter pylori cũng là mối liên hệ hữu cơ của nó cũng là điều đặc biệt quan tâm nghiên cứu của các nhà Khoa học Y học, cũng như gánh nặng cho bệnh nhân và ngành y tế.

Là một cán bộ công tác lâu năm trong lĩnh vực Tiêu hóa Gan mật về giảng dạy và điều trị, đặc biệt là bệnh lý viêm loét và ung thư dạ dày. Qua nghiên cứu tìm hiểu cũng như trên thực tế điều trị, qua thông tin y học, tham dự các cuộc hội thảo, hội nghị trong nước và

quốc tế; chúng tôi cố gắng biên soạn cuốn sách này với mong ước góp phần thông tin trao đổi cùng quý đồng nghiệp.

Với sự phát triển và thay đổi nhanh chóng của Y học nói chung và lĩnh vực Tiêu hóa, Bệnh loét dạ dày tá tràng nói riêng, sự thiếu sót là không tránh khỏi. Chúng tôi rất mong nhận được sự động viên góp ý của quý vị độc giả và quý bạn đồng nghiệp gần xa.

Xin chân thành cảm ơn.

**Tác giả**

**PGS.TS. BSCK2. Hoàng Trọng Thắng**

## MỤC LỤC

<b><i><a href="http://ebookyhoc.com">http://ebookyhoc.com</a></i></b>	<b>Trang</b>
ĐẠI CƯƠNG VỀ LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG	1
1. LỊCH SỬ BỆNH LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG	7
1.1. Lịch sử bệnh loét dạ dày tá tràng	7
1.2. Lịch sử phát hiện HP ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng	8
2. DỊCH TỄ	10
2.1. Tần suất bệnh	10
2.2. Dịch tễ học loét dạ dày tá tràng	11
2.3. Đặc điểm dịch tễ, sinh học, đường lây truyền, phân loại và chẩn đoán HP	13
2.4. Cách thức lây truyền	19
3. GIẢI PHẪU VÀ SINH LÝ DẠ DÀY - TÁ TRÀNG	19
3.1. Giải phẫu học dạ dày, tá tràng	19
3.2. Tổ chức học dạ dày tá tràng	21
3.3. Giải phẫu học loét dạ dày tá tràng	24
3.4. Sinh lý bài tiết của dạ dày tá tràng	24
4. BỆNH NGUYÊN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG	30

4.1. Bệnh nguyên	30
4.2. Các yếu tố nguy cơ	38
4.3. Bệnh sinh loét dạ dày tá tràng	40
<b>5. XÉT NGHIỆM HP TRONG LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG</b>	<b>54</b>
5.1. Phương pháp vi sinh học	54
5.2. Phương pháp miễn dịch	55
5.3. Phương pháp mô bệnh học	56
5.4. Xác định hoạt độ của men Urease trên bề mặt dạ dày	56
5.5. Nuôi cấy	58
5.6. Các phương pháp Y học phân tử	59
5.7. Áp dụng các phương pháp chẩn đoán trên thực tế	62
<b>6. LÂM SÀNG VÀ BIẾN CHỨNG LOÉT DA DÀY - TÁ TRÀNG</b>	<b>63</b>
6.1. Lâm sàng loét dạ dày	63
6.2. Loét tá tràng	65
6.3. Biến chứng của loét dạ dày tá tràng	71
6.4. Các thể loét đặc biệt	75
<b>7. HELICOBACTER PYLOGI VÀ BỆNH LOÉT DẠ</b>	<b>77</b>

## DÀY - TÁ TRÀNG

7.1. Đặc điểm sinh học của Helicobacter Pylori	77
7.2. Đặc điểm kháng nguyên	79
7.3. Các yếu tố độc chính của Helico bacter pylori	81
7.4. Các yếu tố độc khác	91
7.5. Đường lây truyền của HP	92
7.6. Phân loại typ Helicobacter Pylori	94
7.7. Các phương pháp chẩn đoán nhiễm Helicobacter Pylori	95
7.8. Helicobacter Pylori trong bệnh loét dạ dày - tá tràng	100
8. NHỮNG HIỂU BIẾT HIỆN NAY VỀ HP	120
8.1. Hình thái vi trùng và tít gen học	120
8.2. Áp dụng trên thực tế hiện nay	124
8.3. Viêm dạ dày và nhiễm HP	124
8.4. Nhiễm HP và các bệnh lý tiêu hóa khác	125
8.5. Điều trị tít căn nhiễm HP	131
9. ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG	133
9.1. Điều trị nội khoa	133
9.2. Các phác đồ nghiên cứu về tít trừ H. Pylori	135



9.3. Những vấn đề còn đặt ra trong điều trị loét dạ dày tá tràng và Helico bacter Pylori (H.P)	146
9.4. Điều trị phẫu thuật	165
9.5. Các chỉ định điều trị diệt HP khác ngoài loét dạ dày - tá tràng	170
9.6. Thời gian điều trị tiệt căn Helicobacter pylori	172
9.7. Cách tiếp cận phác đồ điều trị tiệt trừ Helicobacter pylori ở bệnh nhân loét DDTT	173
9.8. Điều trị Helicobacter Pylori ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng mang các kiểu gen CagA, VacA	189
9.9. Sự dung nạp thuốc trong phác đồ điều trị Helicobacter Pylori	194
9.10. HP và điều trị phòng ngừa ung thư dạ dày	195
9.11. Triển vọng phát triển các thuốc mới điều trị và vaccin phòng ngừa Helicobacter pylori	196
9.12. Các khuyến cáo về điều trị loét dạ dày – tá tràng và Helicobacter pylori trên thế giới và trong nước	202
<b>KHUYÊN CÁO VỀ ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG VÀ DIỆT HP CỦA HỘI KHOA HỌC TIÊU HÓA VIỆT NAM 2013</b>	206
<b>KẾT LUẬN</b>	228
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	230

## ĐẠI CƯƠNG VỀ LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

Loét dạ dày tá tràng (DDTT) là một bệnh rất thường gặp ở khắp nơi trên thế giới và là vấn đề sức khỏe mang tính toàn cầu. Loét DDTT chiếm khoảng 35% các bệnh lý về tiêu hóa. Bệnh có đặc điểm mạn tính, thường hay tái phát, có thể gây ra các biến chứng xuất huyết tiêu hoá, gây ra thủng ổ loét và hẹp môn vị hoặc có thể dẫn đến thoái hoá ác tính ở dạ dày. Loét dạ dày tá tràng không chỉ phổ biến ở những nước đang phát triển mà ngay cả ở những nước phát triển. Tỷ lệ mắc bệnh loét DDTT khoảng 10 - 15% dân số thế giới và hàng năm tăng thêm khoảng 0,2%. Đây là một trong những bệnh có chi phí điều trị hàng năm khá cao: ở Mỹ từ 5 đến 6 tỷ đô la và Pháp là 3,5 tỷ quan.

Năm 1982, hai nhà bác học Úc là Warren và Marshall đã phát hiện sự có mặt của vi khuẩn *Helico bacter pylori* (H.P) nơi ổ loét dạ dày tá tràng, đã mở ra một kỷ nguyên mới trong bệnh nguyên và cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày tá tràng. Sự phát hiện ra vi khuẩn *Helicobacter Pylori* (H. Pylori) đánh dấu bước phát triển mới trong lĩnh vực bệnh lý học dạ dày tá tràng, về bệnh nguyên và cơ chế sinh bệnh của viêm, loét và ung thư cũng như u Malt dạ dày; nó đã làm thay đổi sâu sắc quan điểm điều trị đối với bệnh loét DDTT. Với những hiểu biết mới về sinh bệnh học bệnh này và đặc biệt là vai trò của *Helicobacter pylori*, thái độ điều trị nội khoa nhất là vấn đề sử dụng kháng sinh diệt H.P trong loét dạ dày tá tràng càng có thêm cơ sở vững chắc.

Nhiễm *H. Pylori* là một trong những bệnh nhiễm trùng thường gặp nhất ở người và khoảng phân nửa dân số thế giới mang loại vi khuẩn này trong người. Ở các nước phát triển nơi có vệ sinh phòng

bệnh tốt có khoảng 20% người dưới 40 tuổi và 50% người trên 60 tuổi bị nhiễm *H.Pylori*, cũng thường gặp ở thiếu niên, nhưng rất hiếm phát hiện trên trẻ em. Ở các nước đang phát triển thì phần lớn người lớn (50-60%) bị nhiễm H.P và ước lượng có 10% trẻ em từ 2 - 8 tuổi bị nhiễm *H.Pylori*, tỉ lệ này gia tăng theo tuổi, trên 60 tuổi là 60%.

Từ khi được khám phá vào năm 1982 bởi Warren và Marshall, *H.Pylori* đã được thừa nhận là một nguyên nhân quan trọng gây viêm loét DDTT và ung thư dạ dày. Việc điều trị tiệt trừ *H.Pylori* cần phải đồng thời sử dụng nhiều kháng sinh và đôi khi cần phải lặp lại liệu trình với những sự phối hợp kháng sinh khác nhau mới tiệt trừ *H.Pylori* có hiệu quả. Tuy nhiên, sự tiệt trừ *H.Pylori* vẫn còn là một thách thức vì đây là loại vi khuẩn có đặc điểm về tính đa dạng sinh học đặc biệt là việc tổ hợp genes để kháng lại kháng sinh, với tỉ lệ lưu hành của các chủng đề kháng đa kháng sinh đang tăng nhanh trên thế giới, với các kháng sinh dùng từ thập niên 80-90 như tetracyclines, metronidazoles thì hiện nay đã đề kháng đến 50-60%, với clarithromycine thì hiện nay nhiều nơi trên thế giới cũng đề kháng đến 30%.

Các công trình nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định điều trị tiệt căn *H.Pylori* thành công bằng các phác đồ phối hợp kháng sinh và thuốc ức chế proton  $H^+$  không những chữa khỏi bệnh loét mà còn hạ thấp tối đa tỷ lệ loét tái phát, giảm được 80% trường hợp tái phát bệnh, giảm tỷ lệ phải phẫu thuật lại sau phẫu thuật khâu lỗ thủng dạ dày tá tràng và hạ thấp tỷ lệ xuất huyết tái phát.

Tuy nhiên, việc *H.Pylori* kháng thuốc hiện nay đã lan tràn khắp nơi trên thế giới vì cơ chế đề kháng kháng sinh của HP là nhiều và phức tạp làm cho hiệu quả tiệt trừ giảm do tình trạng

*H.Pylori* kháng thuốc ngày càng nhiều. Theo Megraud F.GUT 2004; Meyer JM, et al, Ann Intern Med 2002:

Kháng Metronidazole:

Châu Âu và Mỹ : 20% - 40%

Châu Á : 30% - 60%

Kháng Clarithromycin:

Châu Âu và Mỹ : 4% - 22%

Châu Á : 5% - 13%

Hai yếu tố ảnh hưởng như nhau đến kết quả điều trị là nhiễm *H.Pylori* kháng thuốc và sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Một tổng phân tích các thử nghiệm so sánh và một tổng quan có hệ thống đã nhận thấy kháng thuốc là yếu tố chính dự báo cho thất bại điều trị của liệu pháp 3 thuốc (thuốc PPI – Clarithromycin – Amoxicillin hoặc Metronidazole (Fischbach LA và cs, 2004; Megraud F, 2004). Kháng Clarithromycin (Clari) là yếu tố tiên đoán mạnh nhất của thất bại điều trị. Khi tỉ lệ kháng Clari trong quần thể 10 - 15%, tỉ lệ tiết trừ của liệu pháp 3 thuốc chứa Clari giảm xuống dưới mức khuyến nghị là 80%. Thậm chí tiết trừ thành công thấp chỉ đạt 40-75% đã được báo cáo ở nhiều nước như Ý, Thổ Nhĩ Kỳ, Pháp, Bỉ, Brazil, Nam Phi, Nhật, Trung Quốc (Altintas 2004, Perri F 2001, Bigard MA 1998, Eclissato C 2002, Lee JM 1999, Wong BCY 2000). Do đó, ở những vùng gia tăng tỉ lệ kháng Clari (>15 - 20%), hoặc khi bệnh nhân trước đó đã dùng macrolide, không nên dùng liệu pháp 3 thuốc có chứa Clari để điều trị nhiễm *H.Pylori*.

Sự tuân thủ của bệnh nhân với phác đồ điều trị có vai trò then chốt trong việc tiết trừ *H.Pylori* và nên tính đến yếu tố này khi cho dùng phác đồ gồm nhiều thuốc. Do đó, nên báo cho bệnh nhân biết

rằng sự thành công của liệu pháp tùy thuộc vào sự tuân trị của họ và giải thích tác dụng phụ của thuốc trước khi điều trị.

Hậu quả sau khi thất bại tiệt trừ phác đồ chuẩn ban đầu gây ra kháng kháng sinh mắc phải hay thứ phát và nhiễm *H. Pylori* dai dẳng, nếu phác đồ ban đầu đạt tỷ lệ thành công cao là yếu tố quan trọng quyết định khả năng tiệt trừ thành công *H.Pylori* vì khắc phục được tình trạng kháng kháng sinh tiên phát, phòng ngừa kháng kháng sinh thứ phát và giảm tỷ lệ tái nhiễm *H.Pylori*.

Ở Việt Nam, loét DDTT liên quan với *H.Pylori* là một vấn đề phổ biến đang ngày được nhiều tác giả quan tâm nghiên cứu về tỉ lệ nhiễm HP ở bệnh nhân loét dạ dày, loét tá tràng và loét dạ dày tá tràng. Vấn đề đáp ứng điều trị, vấn đề tái phát và tỉ lệ đề kháng thuốc đang là một vấn đề lớn. Hiện nay, vấn đề kháng thuốc của *H.Pylori* đang có khuynh hướng gia tăng và thật sự gây khó khăn cho việc điều trị. Nhiều bệnh nhân sau khi điều trị vẫn còn có kết quả *H.Pylori* dương tính làm cho họ rất hoang mang. Và lại, ở những trường hợp kháng thuốc, người ta bắt buộc phải phối hợp thêm nhiều kháng sinh sẽ làm gia tăng tác dụng phụ và làm cho chi phí điều trị càng cao hơn, vì thế bệnh nhân càng khó chấp nhận tuân thủ điều trị.

Hơn nữa báo cáo mới đây về tình hình kháng thuốc trên trên thế giới của *H.Pylori* của tác giả Vincenzo De Francesco, 2010 trong đó không có Việt Nam, cho thấy tỷ lệ kháng kháng sinh nguyên phát rất cao.

Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh vẫn chưa hoàn toàn được xác định. Vai trò của acid chlohydric và pepsin trong loét được xác lập từ rất lâu trong y văn và thực hành lâm sàng cho nên dẫn đến quan điểm nhận định “không có acid, không có loét”.

Trong gần một phần ba thế kỷ qua kể từ khi Marshall và Warren phát hiện vi khuẩn *Helicobacter pylori* và cùng với những tiến bộ của khoa học và kỹ thuật đã ngày càng khẳng định vai trò của nó trong bệnh sinh bệnh loét dạ dày tá tràng thông qua các yếu tố kháng nguyên và các yếu tố độc lực của *Helicobacter Pylori*.

Việc phát hiện ra *Helicobacter Pylori* được xem như cuộc cách mạng về bệnh lý loét dạ dày tá tràng, đánh dấu một bước phát triển mới trong lĩnh vực tiêu hoá về bệnh nguyên và cơ chế sinh bệnh của loét dạ dày tá tràng và đã làm thay đổi sâu sắc quan điểm điều trị hiện đại đối với bệnh loét dạ dày tá tràng. Vai trò của vi khuẩn HP ngày càng khẳng định trong cơ chế gây ra loét và liên quan đến viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng, ung thư dạ dày và các rối loạn dạ dày ruột khác. Điều trị triệt để viêm và loét dạ dày nhất là phối hợp với tiệt trừ H.P đã làm tỉ lệ điều trị thành công gia tăng rất nhiều và nhất là giảm tỉ lệ ung thư dạ dày sau này.

Từ đó thay đổi nhận định rất lớn so với trước đây về cơ chế bệnh sinh, điều trị. Về điều trị thì điều trị nội khoa là chủ yếu, giảm tỷ lệ phẫu thuật ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng.

Gần đây, bằng việc áp dụng kỹ thuật xét nghiệm sinh học phân tử hiện đại, người ta đã bước đầu có những nghiên cứu nhằm định tít *Helicobacter pylori* dựa trên các yếu tố độc của chúng, thông qua gen CagA, VacA, ice, Bab,... và dưới các tít (sub types) của nó cũng như mối liên quan giữa các yếu tố độc lực với cơ chế bệnh sinh loét dạ dày tá tràng, viêm dạ dày mạn tính, u MALT, và là nguy cơ đối với ung thư dạ dày.

Bên cạnh đó, các công trình nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định điều trị tiệt căn HP thành công bằng các phác đồ phối hợp kháng sinh và thuốc ức chế proton H<sup>+</sup> không những chữa khỏi bệnh loét mà còn hạ thấp tối đa tỷ lệ loét tái phát, giảm tỷ lệ phải

phẫu thuật lại sau phẫu thuật khâu lỗ thủng và hạ thấp tỷ lệ chảy máu tái phát.

Ở Việt Nam, loét dạ dày tá tràng liên quan với *Helicobacter pylori* cũng là một vấn đề phổ biến. Vấn đề đáp ứng điều trị, tái phát và đề kháng thuốc đang là một vấn đề lớn. Trong khi đó chưa có nhiều đề tài nghiên cứu một cách hệ thống về các gen CagA, VacA, Ice,... cũng như vai trò của các gen này trong cơ chế sinh bệnh của loét dạ dày tá tràng và trong điều trị diệt *Helicobacter Pylori*.

Trong hơn một phần tư thế kỷ qua kể từ khi Marshall và Warren phát hiện vi khuẩn *Helicobacter pylori* và cùng với những tiến bộ của khoa học và kỹ thuật đã ngày càng khẳng định vai trò của nó trong bệnh sinh bệnh loét dạ dày tá tràng thông qua các yếu tố kháng nguyên và các yếu tố độc lực của *Helicobacter pylori*. HP là nguyên nhân của viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng, u lympho MALT và ung thư dạ dày. Nhiễm HP mạn tính cũng gây ra các bệnh ngoài ruột như giảm tiểu cầu tự miễn, thiếu máu thiếu sắt, mày đay mạn tính.

Nhiễm *Helicobacter pylori* dạ dày là một trong những bệnh nhiễm có tỷ lệ hiện mắc chiếm 40 – 50% dân số thế giới. Tỷ lệ nhiễm có sự khác biệt đáng kể liên hệ đến yếu tố kinh tế, xã hội, địa lý và yếu tố nhân chủng học.

Việc phát hiện ra *Helicobacter pylori* được xem như cuộc cách mạng về bệnh lý loét dạ dày tá tràng. Từ đó thay đổi nhận định rất lớn so với trước đây về cơ chế bệnh sinh, điều trị; điều trị nội khoa là chủ yếu, giảm tỷ lệ phẫu thuật ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng. Trong vài thập kỷ gần đây, điều trị diệt HP đã được tiêu chuẩn hóa dựa trên những khuyến cáo và đồng thuận của các hội nghị quốc tế bằng các phác đồ chuẩn 3 thuốc, phác đồ cứu chữa,

phác đồ nối tiếp, phác đồ kháng thuốc... Sự phát sinh, phát triển kháng thuốc của HP đang là vấn đề thách thức lớn của y học trên thế giới. Chính vì vậy, tìm kiếm để đi đến việc chọn ra phác đồ lý tưởng vẫn là vấn đề rất khó và nan giải. Giải pháp mang tính lâu dài là chiến lược vaccin hiện còn đang thử nghiệm.

Xuất phát từ thực tiễn lâm sàng về điều trị HP rất đa dạng và phong phú về quan điểm điều trị, kết quả thử nghiệm và có xu hướng thay đổi cập nhật, những nghiên cứu mang tính thời sự hiện nay về bệnh lý loét dạ dày tá tràng là nhằm các mục tiêu sau:

- Tổng hợp đánh giá các phác đồ cổ điển và cập nhật các phác đồ điều trị khuyến cáo;

- Đánh giá tính trạng kháng kháng sinh điều trị của HP và các trị liệu kháng HP kháng thuốc;

- Cập nhật chiến lược vaccin phòng ngừa nhiễm HP và triển vọng phát triển phân tử mới trong điều trị HP trong tương lai.

## **1. LỊCH SỬ BỆNH LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG**

### **1.1. Lịch sử bệnh loét dạ dày tá tràng**

Bệnh loét dạ dày tá tràng được biết đến từ hàng ngàn năm trước:

- Từ thế kỷ I, Celse và Galien đã biết tới những trường hợp tử vong do thủng dạ dày;

- Vào thế kỷ 15, Benivienne đã mô tả bệnh loét dạ dày tá tràng;

- Đến năm 1586, ca được mổ tử thi chứng minh loét môn vị dạ dày bởi Donatus;

- Năm 1665, một họa sĩ ở Bolognese là Elisabetta Sirani chết đột ngột sau một vài tháng đau bụng. Kết quả mổ tử thi cho thấy một tình trạng thủng dạ dày do ổ loét;



- Năm 1793, Matthew Baillie - lần đầu tiên trên thế giới – đã phân loại các bệnh dạ dày như viêm cấp, loét, thủng, hẹp môn vị và loét ung thư hóa. Ở thế kỷ 18, Morgagni cho rằng bệnh xảy ra do dịch vị có acid ăn mòn thành dạ dày và các mạch máu của dạ dày;

- Thế kỷ 19, loét tá tràng còn hiếm gặp;

- Năm 1909, Hurt thống kê mổ tử thi trong 66 năm trước đó ở bệnh viện Guy (Luân đôn) thấy có 77 trường hợp loét tá tràng.

Trong y văn của Pháp loét dạ dày tá tràng lần đầu tiên được mô tả bởi Cruveilhier về mặt giải phẫu và bệnh học. Cũng từ thời Cruveilhier, cụm từ “bệnh loét” để chỉ một bệnh mạn tính hay tái phát, có biểu hiện lâm sàng khác nhau kết hợp tổn thương ở đường tiêu hóa mà chủ yếu là ở dạ dày tá tràng.

Trong gần suốt thế kỷ 20, những vấn đề liên quan nguyên nhân bệnh loét còn nhiều tranh cãi, nhưng sinh lý bệnh học bệnh loét đã có những nghiên cứu đi đến xác nhận cơ chế gây ra loét; trong đó nổi bật là lý thuyết của Schwartz năm 1910 “Không có acid thì không có loét”. Từ quan điểm này đã mở ra nền tảng điều trị bệnh loét theo hướng phẫu thuật cắt bỏ vùng hang và thân vị là vùng tiết ra acid dạ dày hoặc cắt dây thần kinh phế vị kích thích tiết ra acid và dịch vị và sử dụng thuốc kháng tiết acid trong một thời gian dài.

## **1.2. Lịch sử phát hiện HP ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng**

Loét dạ dày tá tràng được phát hiện đã từ lâu nhưng việc tìm hiểu nguyên nhân gây bệnh là một vấn đề tranh cãi trong thời gian rất dài trong Y học. Người ta tìm thấy vi khuẩn hình xoắn ốc nằm trên bề mặt và trong lớp chất nhầy của dạ dày cách đây ít nhất 100 năm... Cuối thế kỷ 19 và thập kỷ đầu của thế kỷ 20, các thầy thuốc lâm sàng chỉ chẩn đoán bệnh loét thông qua triệu chứng, vị trí đau,

sự tiến triển hay lui bệnh. Với quan niệm của Schwartz: “Không có acid dịch vị, không có loét” đã được đưa ra và đứng vững từ rất lâu trong tư duy của các nhà khoa học, các thầy thuốc thực hành nên quá trình nghiên cứu phát hiện và khẳng định sự hiện diện cũng như vai trò của vi khuẩn *Helicobacter Pylori* trải qua các thời kỳ rất dài. Các mốc chính đó như sau:

- Năm 1875, các nhà khoa học Đức thấy một loại vi khuẩn hình dạng xoắn ốc trong dạ dày, nhưng không nuôi cấy được;

- Năm 1881, Klebs - nhà giải phẫu bệnh người Đức phát hiện một loại vi sinh vật giống vi khuẩn trong tuyến dạ dày kèm theo thâm nhiễm viêm niêm mạc dạ dày;

- Năm 1893, Giulio Bizzozero phát hiện trực khuẩn hình xoắn sống trong môi trường acid của dạ dày chó;

- Năm 1899, GS. Walery Jaworski (Jagiellonian University) phát hiện trong cặn lắng dịch dạ dày vi khuẩn có khả năng gây ra bệnh dạ dày;

- Năm 1900, Salomon ở Đức đã khẳng định ở loài chó và mèo có nhiễm loại xoắn khuẩn;

- Năm 1906, Kreinits người Đức là người đầu tiên tìm ra loại xoắn khuẩn ở người trong dịch vị ở bệnh nhân bị bệnh ung thư dạ dày;

- Năm 1924, các tác giả Luck và Seth thấy ở dạ dày người có men urease hoạt động;

- Năm 1939, Doenges tìm thấy xoắn khuẩn này khi sinh thiết dạ dày người chết;

- Trong thập niên 1970, Steer và Colin-Jones nhận thấy có sự liên hệ giữa viêm và loét dạ dày có liên quan đến vi khuẩn nhưng không thể nào cấy được con vi khuẩn này;

- Năm 1982, hai nhà giải phẫu bệnh học người Úc là Robin Warren và Barry Marshall lại tìm thấy HP trong mẫu niêm mạc dạ dày người. Sau nhiều lần thất bại, vào dịp lễ Phục sinh tháng tư năm 1982 tại Perth phía tây Australia, hai ông đã thành công sau lần nuôi cấy thứ 35 từ mẫu sinh thiết dạ dày lấy qua nội soi và đặt tên cho loại vi khuẩn này là vi khuẩn giống *Campylobacter* (*Campylobacter Like Organism-CLO*) và gọi là *Campylobacter pyloridis*;

- Năm 1984, tạp chí *Lancet* công bố hai chủng vi khuẩn được Warren và Marshall phân lập lần đầu tiên ký hiệu là NCTC 11637 và NCTC 11638. Về sau Goodwin nghiên cứu tìm thấy 16 s ribosomal RNA không có ở họ *Campylobacter* nên đổi thành *Helicobacter*. Vào năm 1989, vi khuẩn *Helicobacter Pylori* trở thành tên gọi chính thức và được thế giới công nhận. Sau 23 năm kể từ khi phát hiện, năm 2005, bác sĩ Robin Warren và Barry Marshall được tặng thưởng giải Nobel Y học vì những đóng góp và khám phá to lớn cho khoa học về vai trò của vi khuẩn *Helicobacter pylori* trong viêm dạ dày và bệnh loét dạ dày tá tràng.

Cùng với sự ra đời của máy nội soi ống mềm (1965) và sự phát hiện ra HP đã dẫn đến những vấn đề mới, những nghiên cứu mới làm thay đổi trong nhận thức về bệnh nguyên, bệnh sinh và làm thay đổi cách thức điều trị đối với bệnh loét dạ dày tá tràng.

## **2. DỊCH TỄ**

### **2.1. Tần suất bệnh**

Tần suất nhiễm HP tương quan nghịch với trình độ kinh tế xã hội của dân chúng. Nghèo đói, vệ sinh thấp kém, gia đình đông con là những yếu tố làm dễ cho sự phát triển và lây truyền bệnh từ người sang người. Với lý do này số ca mắc bệnh mới giảm đáng kể

ở những nước phát triển trong khi ở các nước đang phát triển thì vẫn giữ ở mức cao. Tiến triển này đưa đến hệ quả của mắc bệnh liên quan đến thể hệ với một tần suất nhiễm khuẩn ở những nước phát triển ngày một giảm theo tuổi ( $\geq 50\%$  ở những người 50 tuổi và  $\leq 20\%$  ở thể hệ có lứa tuổi 20). Sự khẳng định khuynh hướng này có thể dẫn đến trong những thập kỷ đến tình trạng nhiễm khuẩn HP sẽ giảm rất nhiều hoặc biến mất ở các nước này. Những dữ kiện về dịch tễ này cũng cho phép biết được sự giảm tần suất bệnh liên quan đến HP ở các nước này như: loét dạ dày tá tràng, ung thư dạ dày. Ngược lại sự gia tăng một số bệnh tiêu hoá khác như: trào ngược dạ dày - thực quản, ung thư tâm vị và ung thư thực quản; một phần là do giảm tần suất nhiễm HP.

Tuổi nhiễm HP là từ trẻ nhỏ. Nguy cơ nhiễm khuẩn ở người lớn là hiếm ở các nước phát triển, với một tỉ lệ mới mắc bệnh hàng năm là khoảng 1%.

## **2.2. Dịch tễ học loét dạ dày tá tràng**

Bệnh loét dạ dày tá tràng chiếm gần 10% dân số với tỷ lệ mắc bệnh là 3/100.000 người; tỷ lệ loét tá tràng so với dạ dày là 4/1 và khuynh hướng xảy ra ở người trẻ. Loét tá tràng thường gặp theo tỷ lệ giới tính 3 nam/1 nữ. Mỗi năm có từ 60.000 đến 80.000 bệnh loét tá tràng mới, trong khi đó loét dạ dày vào khoản 200.000 – 400.000 người/năm và HP được tìm thấy ở niêm mạc dạ dày gần 90%.

Ở các nước phương Tây, loét tá tràng có tần suất gấp 4 lần so với loét dạ dày. Ở Mỹ, hàng năm có khoảng 500.000 trường hợp bệnh mới và 4 triệu trường hợp tái phát loét. Các ổ loét thường xảy ra ở tá tràng nhiều hơn 5 lần, trong đó hơn 95% ở hành tá tràng hoặc môn vị. Loét tá tràng thường gặp ở người trẻ tuổi, thường gặp ở tuổi 30-55. Tần suất mắc bệnh của loét dạ dày và tá tràng ước

tính 2 đến 3 phần ngàn dân số, là một bệnh mãn tính và tái diễn, ước tính 6-15% dân số thế giới mắc bệnh, ở Mỹ chiếm 10% dân số, 90 đến 95% bệnh nhân loét tá tràng có viêm dạ dày liên quan với *H. Pylori*.

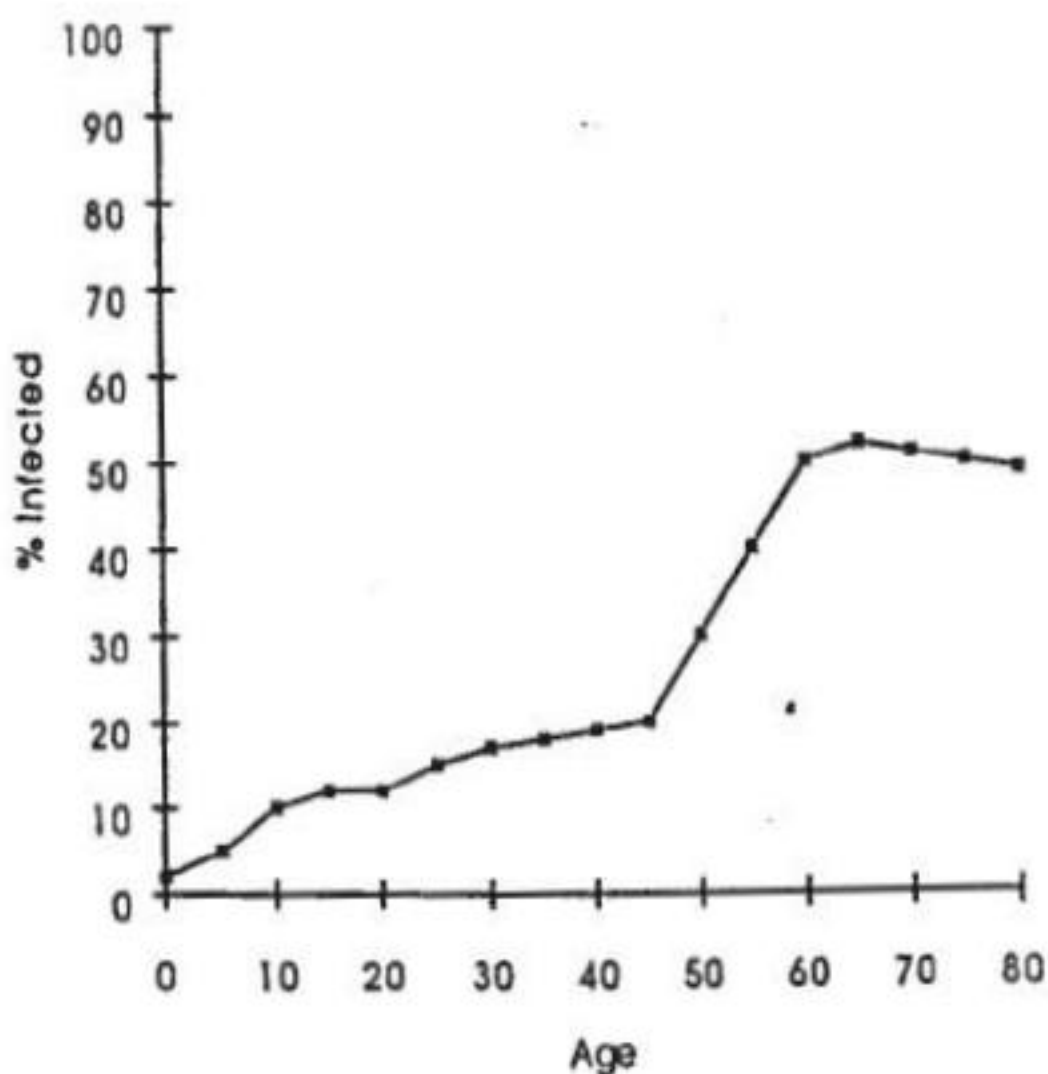
Tỷ lệ mắc bệnh ở Anh và Úc là 5,2-9,9%; ở Mỹ là 5-10%. Mỗi năm ở Mỹ có gần 500.000 người mắc bệnh mới. Ước tính 4.500 bệnh nhân ở Anh và 15.000 bệnh nhân ở Mỹ chết mỗi năm do biến chứng loét dạ dày tá tràng. Người ta ghi nhận 13% nam giới và 11% nữ giới với tỷ lệ mắc bệnh mới trung bình là 1,7 trường hợp /1000 người.

Nghiên cứu dịch tễ học đầu tiên về bệnh loét dạ dày tá tràng ở bắc Ấn Độ tiến hành năm 1963 cho thấy 0,6% dân số bị bệnh, tỷ lệ nam/nữ là 1,7/1.

Ở miền Bắc Việt Nam, 5,6% dân số có triệu chứng bệnh, tại khoa nội một số bệnh viện có từ 26 - 30% bệnh nhân vào viện vì bệnh loét dạ dày tá tràng. Theo điều tra dịch tễ của Bộ Y tế năm 1974 cho thấy loét dạ dày tá tràng đứng hàng đầu các bệnh tiêu hóa.

Tử vong tại Mỹ do loét dạ dày và tá tràng tương ứng khoảng 5/100.000 người da trắng cho mỗi nhóm bệnh loét và 3 - 4/100.000 người không phải da trắng. Nhóm bệnh nhân loét dạ dày ở nữ tử vong cao hơn loét tá tràng. Tỷ lệ chết do bệnh loét dạ dày tá tràng cũng tăng lên theo tuổi.

Loét dạ dày tá tràng có mối quan hệ mật thiết với vi trùng HP; người ta tìm thấy sự hiện diện của HP ở bệnh nhân viêm dạ dày là 7/10 trường hợp, còn ở bệnh nhân loét hành tá tràng là 9/10 trường hợp. Kể từ khi phát hiện và công nhận chính thức HP liên quan đến bệnh loét dạ dày tá tràng đã làm thay đổi một cách rõ ràng về quan niệm cũng như hiểu biết sinh lý bệnh và điều trị đối với bệnh này.



### Sơ đồ 1. Tần suất nhiễm Helicobacter Pylori ở các nước đang phát triển

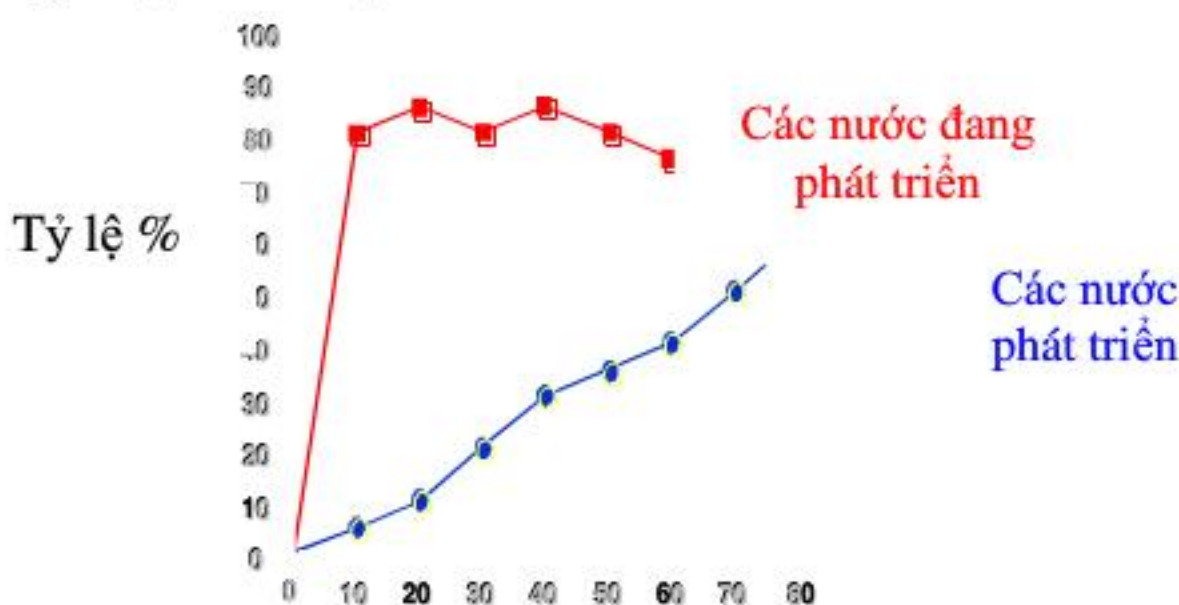
Chi phí điều trị bệnh loét dạ dày tá tràng và biến chứng của nó ở Mỹ mỗi năm ước tính 10 tỷ đô la.

Tại Việt Nam, Nguyễn Duy Thắng nghiên cứu năm 2003 trên 300 bệnh nhân loét dạ dày cho thấy tỷ lệ nhiễm HP là 83%.

### 2.3. Đặc điểm dịch tễ, sinh học, đường lây truyền, phân loại và chẩn đoán HP

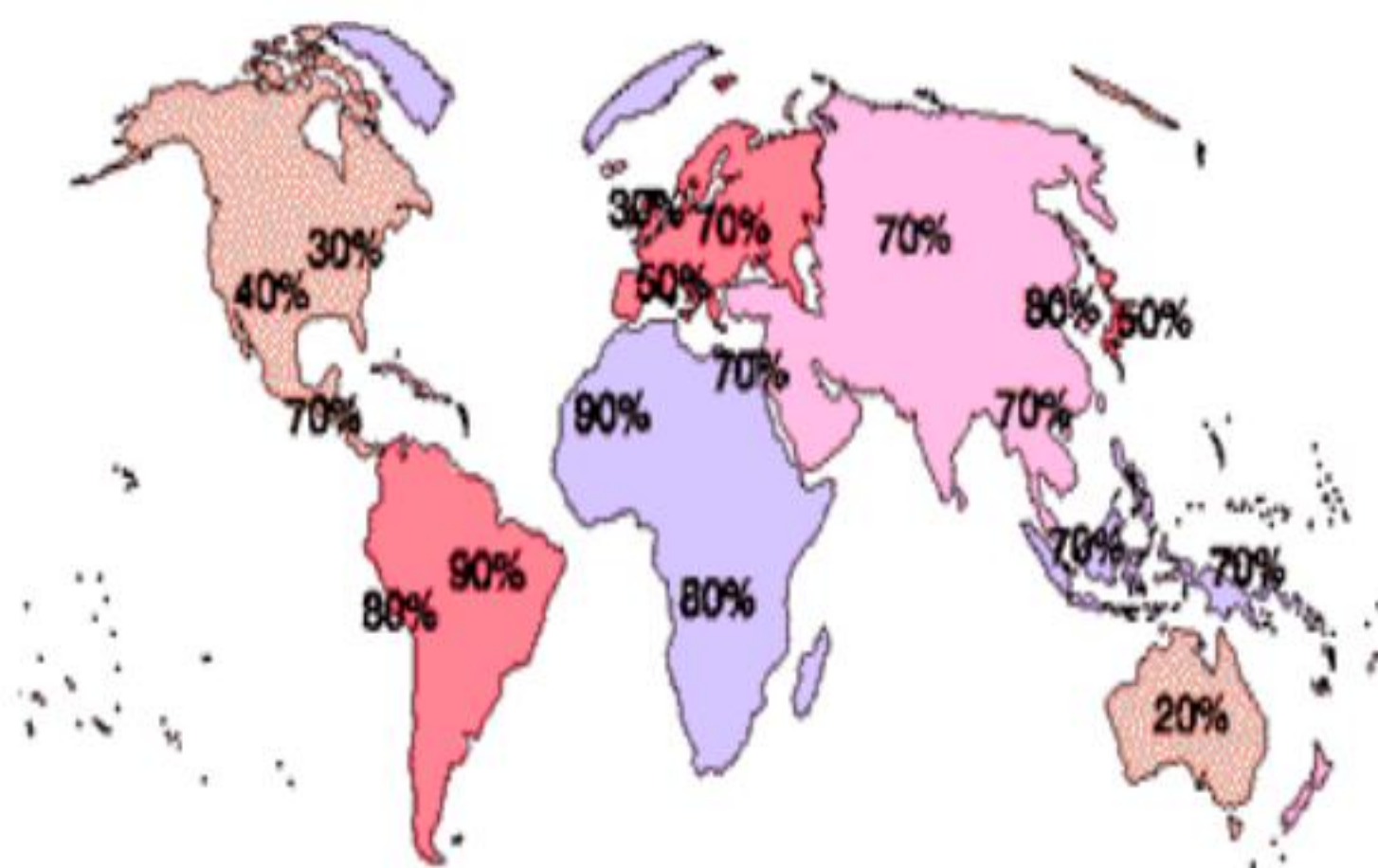
Tỷ lệ nhiễm HP liên quan đến tuổi, tình hình kinh tế, xã hội và nguồn gốc quốc gia. Vì vậy, Helicobacter pylori không phải là vấn đề lớn ở những nước đã phát triển. Ở các nước phát triển, chỉ có 20% dân số dưới 40 tuổi và 50% dân số trên 60 bị nhiễm, ít gặp ở trẻ nhỏ. Ở Mỹ, tỷ lệ nhiễm HP ở người trẻ hoặc trung niên hoặc lớn hơn vào khoảng từ 10 đến 15%. Tỷ lệ nhiễm hàng năm từ 0,3 đến

0,5% ở các nước đã phát triển. Trong khi đó ở các nước đang phát triển, 70-90% người lớn bị nhiễm. Ở nước đang phát triển mức độ nhiễm HP cao hơn, có thể lên đến 90%. Các nước Đông Nam Á tỉ lệ nhiễm HP khoảng 55 - 60%. Ở nước ta, theo nghiên cứu của Nguyễn Khánh Trạch nhiễm HP trong cộng đồng là 75%. Sự lây nhiễm từ thời tuổi nhỏ; ở những nước đang phát triển, nhiễm HP ở tuổi trước 10 tuổi. Tuy nhiên ở những nước đã phát triển tỷ lệ nhiễm gia tăng liên quan đến yếu tố tuổi tác tăng lên. HP vẫn còn là phổ biến ở đối tượng người nhập cư. Sự khác biệt ở các nhóm dân tộc có cùng mức sống thu nhập kinh tế phản ánh mối liên hệ với môi trường và có thể là do yếu tố di truyền mang lại. Tỷ lệ nhiễm HP ở người da đen cao hơn ở người da trắng liên quan đến đời sống tinh thần, vật chất và vệ sinh môi trường thấp kém; một cách đáng quan tâm là một vài chủng tộc người như người Mỹ gốc Phi, người Hispanics, người Mỹ bản xứ nhiễm HP ở tuổi rất sớm. Tuy nhiên, chính tại Mỹ tỷ lệ nhiễm giảm gần 50% so với 30 năm trước. Những người sinh trước năm 1950 bị nhiễm HP cao hơn những người sinh về sau, có lẽ do đời sống kinh tế, vệ sinh môi trường ngày càng được cải thiện.



**Sơ đồ 2. Tỷ lệ nhiễm HP ở các nước phát triển và đang phát triển theo tuổi**

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng nhiễm HP là một hiện tượng có quy mô rộng khắp trên thế giới. Một nửa dân số thế giới nhiễm HP, nhưng chỉ khoảng 20 đến 30% phát triển thành bệnh ở người. Các nghiên cứu cho thấy việc cải thiện điều kiện vệ sinh nước sạch từ nửa thế kỷ 19 đã làm giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm HP. Hai yếu tố tham gia vào sự xâm nhập của HP là tình trạng kinh tế xã hội và giáo dục yếu kém; các yếu tố nguy cơ đối với nhiễm HP có thể là sinh ra hoặc sống ở các nước đang phát triển với mật độ dân cư đông đúc, điều kiện nhà ở chật chội, điều kiện môi trường sống thấp kém, thực phẩm và nước uống không sạch, Sự lây lan trong gia đình kết hợp với tình hình kinh tế xã hội thấp, điều kiện chăm sóc sức khỏe thiếu thốn, gia tăng dân số là khá cao ở những chủng tộc người này.



**Hình 1. Tỷ lệ nhiễm HP ở các khu vực trên thế giới**

HP là tác nhân sinh thái trong 70 – 80% các trường hợp viêm dạ dày mạn tính hoạt động là dạng phổ biến nhất của tình trạng viêm dạ dày mạn tính. Bệnh ảnh hưởng đến hang vị và đáy vị với



sự xâm nhập của tế bào lymphô, tương bào và một vài tế bào ura acid. Rõ ràng tiến trình viêm ở hàng vị quan trọng hơn ở các vùng khác của dạ dày. HP cư trú ở niêm mạc dạ dày và có thể ở đó trong nhiều năm hoặc thậm chí hàng thập kỷ với các triệu chứng tối thiểu trong đa số trường hợp. Tuy nhiên một vài trường hợp được báo cáo mô tả những thay đổi hình thái có ý nghĩa trong niêm mạc dạ dày, sắp xếp theo tình trạng viêm đến loét; các tiến trình khác đi từ viêm dạ dày mạn tính đến ung thư thông qua viêm dạ dày loạn dưỡng mạn tính, loạn sản ruột, bất sản và ung thư biểu mô dạ dày (gastric carcinoma).

Hầu hết nhiễm HP có thể gây viêm dạ dày cấp, nhưng sau đó luôn kết hợp với bệnh lý dạ dày tá tràng mạn tính và có khoảng 10 đến 15% bệnh nhân bị nhiễm phát triển thành loét dạ dày tá tràng. Ở những khu vực có tỷ lệ nhiễm HP cao có lẽ là nguyên nhân chính của ung thư biểu mô dạ dày. Hiện nay có khoảng 40% ung thư dạ dày trên thế giới gây ra do nhiễm HP (các nước đang phát triển là 50-60%). Ở một vài quốc gia như Mexico có những khu vực nguy cơ chính của ung thư dạ dày là do nhiễm HP, ví dụ cao nguyên Chiapas tỷ lệ nhiễm HP cao kết hợp ung thư dạ dày là nguyên nhân chính trong số những người Mexico bản địa.

Hậu quả cuối cùng của nhiễm HP dẫn đến viêm dạ dày, bệnh loét dạ dày tá tràng, u lymphô MALT dạ dày, ung thư dạ dày với tiến trình thoái hoá chết tế bào theo chương trình được xác định bởi một tương tác phức hợp giữa vi khuẩn và các yếu tố vật chủ.

Tỷ lệ nhiễm HP liên quan đến tuổi, tình hình kinh tế, xã hội và nguồn gốc quốc gia. Ở các nước phát triển, chỉ có 20% dân số dưới 40 tuổi và 50% dân số trên 60 bị nhiễm, ít gặp ở trẻ nhỏ. Ở Mỹ tỷ lệ nhiễm HP ở người trẻ hoặc trung niên hoặc lớn hơn vào khoảng từ 10 đến 15%. Tỷ lệ nhiễm hàng năm từ 0,3 đến 0,5% ở các nước đã

phát triển. Ở nước đang phát triển mức độ nhiễm HP cao hơn, có thể lên đến 90%. Các nước Đông Nam Á tỷ lệ nhiễm HP khoảng 55 - 60%. Sự lây nhiễm thông thường xảy ra từ tuổi nhỏ kéo dài suốt vòng đời trừ khi được điều trị đặc hiệu.

Các nghiên cứu cho thấy việc cải thiện điều kiện vệ sinh nước sạch từ nửa thế kỷ 19 đã làm giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm HP. Hai yếu tố tham gia vào sự xâm nhập của HP là tình trạng kinh tế xã hội và giáo dục yếu kém; các yếu tố nguy cơ đối với nhiễm HP có thể là sinh ra hoặc sống ở các nước đang phát triển với mật độ dân cư đông đúc, điều kiện môi trường sống thấp kém, thực phẩm và nước uống không sạch. Sự lây lan trong gia đình kết hợp với tình hình kinh tế xã hội thấp, điều kiện chăm sóc sức khỏe thiếu thốn, gia tăng dân số là khá cao ở những chủng tộc người này.

**Bảng 1. Tỷ lệ nhiễm HP toàn cầu**

<b>Khu vực</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Mexico, Trung/Nam Mỹ	70-90
Châu Phi	70-90
Châu Á	50-80
Đông Âu	70
Tây Âu	30-50
Hoa Kỳ và Canada	30
Australia	20

**Bảng 2. Tỷ lệ hiện mắc HP ở các nước đang phát triển**

<b>Khu vực và quốc gia</b>	<b>Người lớn (&gt; 21 tuổi) (%)</b>	<b>Trẻ em (%)</b>
Châu Phi		
Ethiopia	95	48 (2-4 tuổi) - 80
Gambia	95	95 (5 tuổi)
Nigeria	91	82 (5-9 tuổi)
Asia		
Bangladesh	90	58 (0-4 tuổi) đến 82 (8-9 tuổi)
China	55	41 (3-12 tuổi)
India	88	22 (0-4 tuổi)-87 (10-19 tuổi)
Siberia	85	30 (5 tuổi)-63 (15-20 tuổi)
Sri Lanca	72	67 (6-19 tuổi)
Trung đông		
Egypt		
Jordan	82	50 (1-9 tuổi)-84 (10-19 tuổi)
Lybia	94	40 (5-9 tuổi)
Saudi	80	64 (6-17 tuổi)
Turky		
Trung Mỹ		
Guatemala		
Mexico	65	
Nam Mỹ		
Bolivia	54	30 (6-8 tuổi)-78 (10-19 tuổi)
Brazil	82	36 (3-9 tuổi)
Chile	72	
Peru	52	

## **2.4. Cách thức lây truyền**

HP lây truyền ở người qua đường miệng, nhưng cách thức lây truyền chính xác thì vẫn còn chưa rõ, nơi lưu trú duy nhất của HP đã được khẳng định là dạ dày người, sự lây truyền từ người này qua người khác dường như là do trực tiếp bằng đường miệng - miệng hoặc dạ dày - miệng và không loại trừ lây theo đường gián tiếp phân - miệng do thức ăn bị ô nhiễm, nước uống hoặc ruồi nhặng hoặc do tay bẩn. Ở người nhiễm HP vi khuẩn có thể tồn tại suốt đời. Tuy nhiên sự biến mất vi khuẩn một cách tự nhiên cũng có thể xảy ra chủ yếu là ở trẻ em, hoặc muộn về sau trong tiến trình viêm dạ dày mạn teo và làm mất acid chlorhydric làm vi khuẩn khó tồn tại.

## **3. GIẢI PHẪU VÀ SINH LÝ DẠ DÀY - TÁ TRÀNG**

### **3.1. Giải phẫu học dạ dày, tá tràng**

#### ***3.1.1. Giải phẫu dạ dày***

Dạ dày là một đoạn ống tiêu hóa hình dẫn rộng hình chữ J, nối giữa thực quản và tá tràng, nằm sát dưới vòm hoành, ở sau cung sườn và vùng thượng vị trái, nằm chủ yếu ở hạ sườn trái, bên trái đường giữa bụng, chỉ có 1/5 đến 1/6 dạ dày nằm bên phải đường đó. Mặt trước tiếp xúc ở đoạn trên với thùy trái gan và trực tiếp với thành bụng ở đoạn dưới. Mặt sau dạ dày tiếp xúc ở đoạn dưới với tụy tạng. Dạ dày có thể tích từ 1,5 lít đến 2,5 lít.

Về hình thể bên ngoài, dạ dày có hai thành trước và sau, hai bờ cong: lớn và nhỏ và các phần dạ dày từ trên xuống dưới là tâm vị, đáy vị, thân vị và môn vị.

Dạ dày có hệ thống mạch máu và mạch bạch huyết rất phong phú. Xuất phát từ động mạch thân tạng qua 3 nhánh: động mạch gan, động mạch lách và động mạch vành vị, các động mạch cấp

máu cho dạ dày với một mạng lưới nối tiếp nhau dọc theo các bờ cong của dạ dày bao gồm: vòng mạch quanh bờ cong bé, vòng mạch quanh bờ cong lớn và các nhánh cho đáy vị, phần trên thân vị và tâm vị. Mao động mạch và biểu mô rất dễ chảy máu khi bị tổn thương.

Phần lớn các tĩnh mạch dạ dày đổ vào hệ thống tĩnh mạch cửa qua các nhánh tĩnh mạch vành vị và thân tĩnh mạch dạ dày – đại tràng.

Bạch huyết của dạ dày đổ vào chuỗi hạch vị mạc nối và chuỗi hạch tụy lách.

Dạ dày nhận được các nhánh tự chủ đến từ đám rối tạng thuộc hệ giao cảm và thân thần kinh lang thang trước và sau thuộc hệ phó giao cảm. Hệ thống thần kinh giao cảm và phó giao cảm điều khiển vận động, cảm giác và bài tiết của dạ dày. Dây thần kinh phó giao cảm theo đường đi của dây thần kinh phế vị (dây X) chia ra các nhánh đi vào dạ dày tạo nên các đám rối thần kinh Meissner và Auerbach.



**Hình 2. Giải phẫu dạ dày**

### **3.1.2. Giải phẫu tá tràng**

Tá tràng là đoạn ruột nối môn vị và ruột non; chiều dài 25 – 30cm, có hình dạng chữ C được chia thành bốn phần: phần trên, phần xuống, phần ngang và phần lên. Phần thứ tư của tá tràng nối với hồng tràng được cố định ở mặt sau bởi dây chằng Treitz. Tá tràng không có mạc treo và được phúc mạc bọc ở mặt trước. Tá tràng là đoạn ống tiêu hóa quan trọng vì là nơi ống mật và ống tụy đổ vào tại đỉnh nhú tá tràng lớn. Niêm mạc tá tràng có nhiều nếp gấp tạo thành các van ngang.

Mạch máu cung cấp cho tá tràng được phân nhánh từ động mạch mạc treo tràng trên, động mạch tá tụy.

Cũng như dạ dày, thần kinh chi phối tá tràng thuộc hệ thống thần kinh giao cảm và phó giao cảm. Các sợi thần kinh phó giao cảm đi từ nhánh gan của thần kinh phế vị trước và thần kinh mạc treo. Đám rối Meissner and Auerbach tận cùng trong thành tá tràng.

## **3.2. Tổ chức học dạ dày tá tràng**

### **3.2.1. Tổ chức học dạ dày**

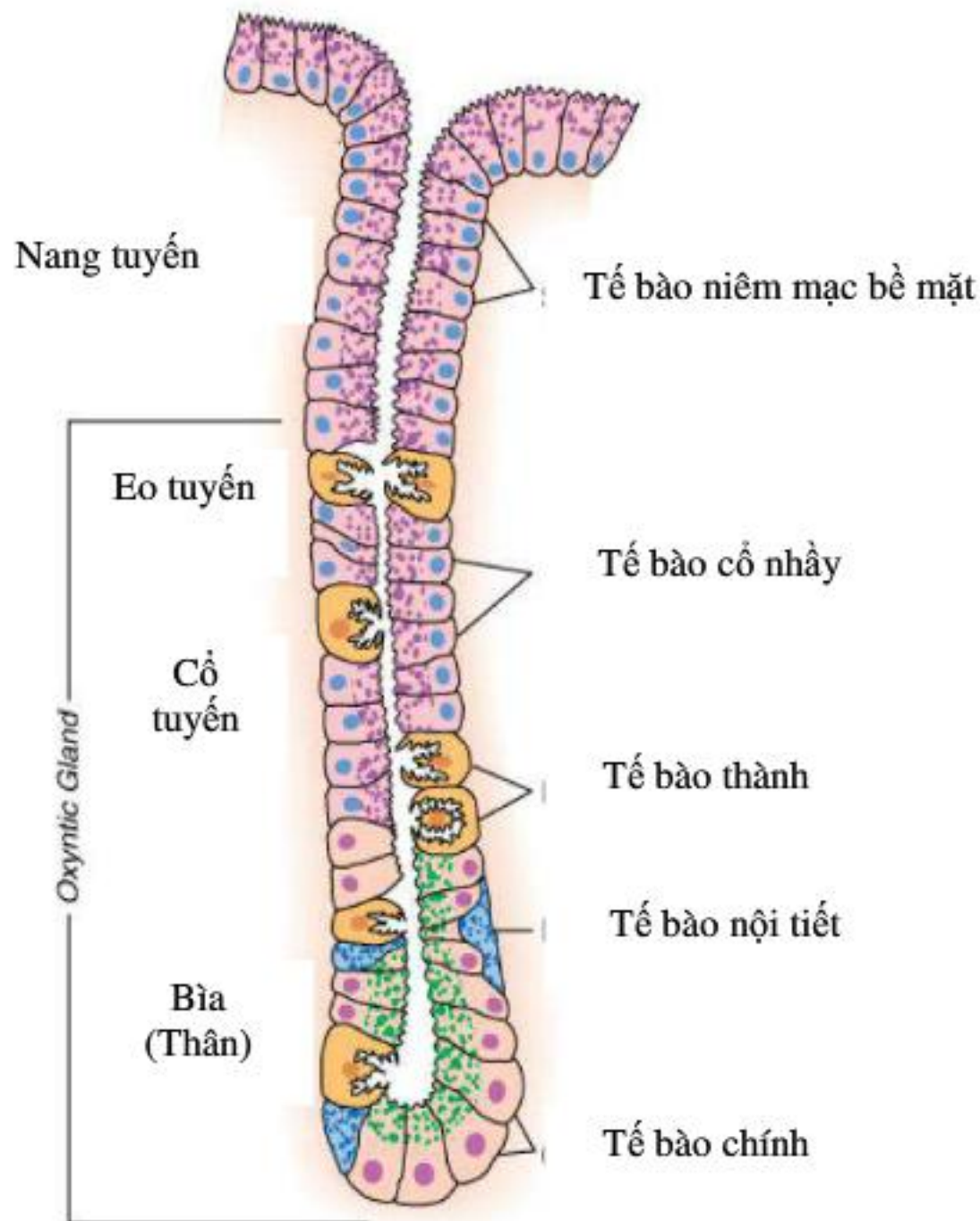
Cấu trúc vi thể dạ dày bao gồm 4 lớp: lớp niêm mạc, lớp dưới niêm mạc, lớp cơ và lớp thanh mạc.

Phần tuyến ở các vùng dạ dày không giống nhau; dạ dày có ba loại tuyến: tuyến tâm vị, tuyến thân vị (đáy vị) và tuyến môn vị (hang vị) với sự phân bố các loại tế bào theo các vị trí tương ứng như sau:

- Phần khe và cổ tuyến có tế bào tiết nhầy và tế bào cổ tuyến;
- Phần chế tiết gồm có ba loại tuyến (tuyến tâm vị, tuyến thân vị và tuyến môn vị) có sự khác nhau về cấu trúc và chức năng.

**Bảng 3. Các tế bào ngoại tiết theo vị trí giải phẫu dạ dày**

<b>Vùng tuyến (%)</b>	<b>Vị trí giải phẫu tương ứng</b>	<b>Các tế bào ngoại tiết của tuyến</b>	<b>Các sản phẩm Bài tiết</b>
Tâm vị (<5%)	Vùng nối với thực quản dạ dày	Cổ nhầy	Mucin, PGII
Acid (75%)	Đáy và thân vị	Cổ nhầy (40-46% tế bào tuyến)	Mucin, PGI, PGII
		Chính (40-46% tế bào tuyến)	PGI, PGII leptin
		Thành (40-46% tế bào tuyến)	HCl, yếu tố nội tại
Môn vị (# 25%)	Hang và môn vị	Cổ nhầy	Mucin, PGII



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J; *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>  
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Diagrammatic representation of the oxyntic gastric gland. (Adapted from S Ito, RJ Winchester: *Cell Biol* 16:541, 1963.)

### Hình 3. Tuyến bài tiết acid của đáy dạ dày

#### 3.2.2. Tổ chức học tá tràng

Trong niêm mạc tá tràng có nhiều nang bạch huyết nhỏ. Bề mặt niêm mạc mang các nhung mao; trên đó có các nhú nhỏ hình ngón tay cao khoảng 0,5 - 1mm và được nối bởi các tuyến Lieberkuhn. Ở đoạn I (phần trên) tá tràng có đặc điểm nổi bật là trong lớp dưới niêm mạc có các tuyến nhầy chia nhánh gọi là tuyến Brunner. Nhờ có tuyến này mà niêm mạc tá tràng được bảo vệ,



tránh được sự tác động của acid dạ dày. Nằm sâu trong lớp biểu mô gồm có các tế bào hấp thu gọi là tế bào Paneth (tiết ra lysozym và các yếu tố bảo vệ khác), tế bào nội tiết và tế bào tiết nhầy.

### **3.3. Giải phẫu học loét dạ dày tá tràng**

Phân loại ổ loét bằng nội theo phân loại Kawai:

- Ổ loét tròn: Hay gặp nhất, chiếm khoảng 60 - 70% tổng số ổ loét HTT. Kích thước thông thường từ 5 đến 20 mm. Có những ổ loét >20mm.

- Loét hình bầu dục (oval) cũng thường gặp chỉ đứng sau loét tròn, kích thước chiều ngang 5 - 10mm, chiều dọc 10 - 20mm.

- Loét dài hẹp (linear): Là ổ loét dạng nứt rãnh sâu ở đỉnh một nếp niêm mạc tá tràng phù nề, dài khoảng 1 - 2cm, rộng 1 - 2mm. Tỷ lệ gặp khoảng 6 - 15% số loét tá tràng.

- Loét hình sao (stellate) bờ không đều có hình sao 4-5 cánh, hoặc hình tam giác, chiếm khoảng 7 - 20% tổng số ổ loét.

- Loét salami: Kiểu như miếng xúc xích Ý, có nhiều loét nhỏ trên một niêm mạc phù nề, tấy đỏ. Tỷ lệ gặp ít hơn 2 - 5% số loét tá tràng.

### **3.4. Sinh lý bài tiết của dạ dày tá tràng**

#### **3.4.1. Các giai đoạn (pha) bài tiết dịch vị**

Quá trình bài tiết dịch vị dạ dày xảy ra nguyên phát theo 3 pha liên quan đến kích thích ở những vị trí phát ra tín hiệu như ở não, dạ dày và ruột.

Trong pha dạ dày, trước khi thức ăn đi vào, các trạng thái sinh lý, tâm lý như nhìn, ngửi, nếm, giận dữ, âu lo,... kích thích bài tiết acid theo dây thần kinh phế vị. Lượng dịch vị ở pha này chiếm khoảng 1/5 lượng dịch vị bữa ăn.

Pha dạ dày theo cơ chế thần kinh nội tiết với sự kích thích trực tiếp của thức ăn lên tế bào G giải phóng gastrin thông qua lần lượt hóa tế bào thành theo cơ chế gián tiếp hoặc trực tiếp.

Pha cuối cùng là pha ruột khi thức ăn đi vào ruột non làm căng tá tràng cùng với các sản phẩm tiêu hóa protein (acid amin và các amin) kích thích niêm mạc tá tràng bài tiết thêm một lượng nhỏ gastrin. Trong pha này cũng có những con đường khác dẫn đến ức chế sản xuất acid dạ dày. Các tế bào D trong các tế bào nội tiết giải phóng somatostatin ức chế sản xuất acid theo cơ chế trực tiếp đối với tế bào thành và gián tiếp bằng sự giảm giải phóng histamin từ tế bào ECL và gastrin từ tế bào D.

### ***3.4.2. Bài tiết các thành phần dịch vị***

#### ***3.4.2.1. Bài tiết acid chlohydric***

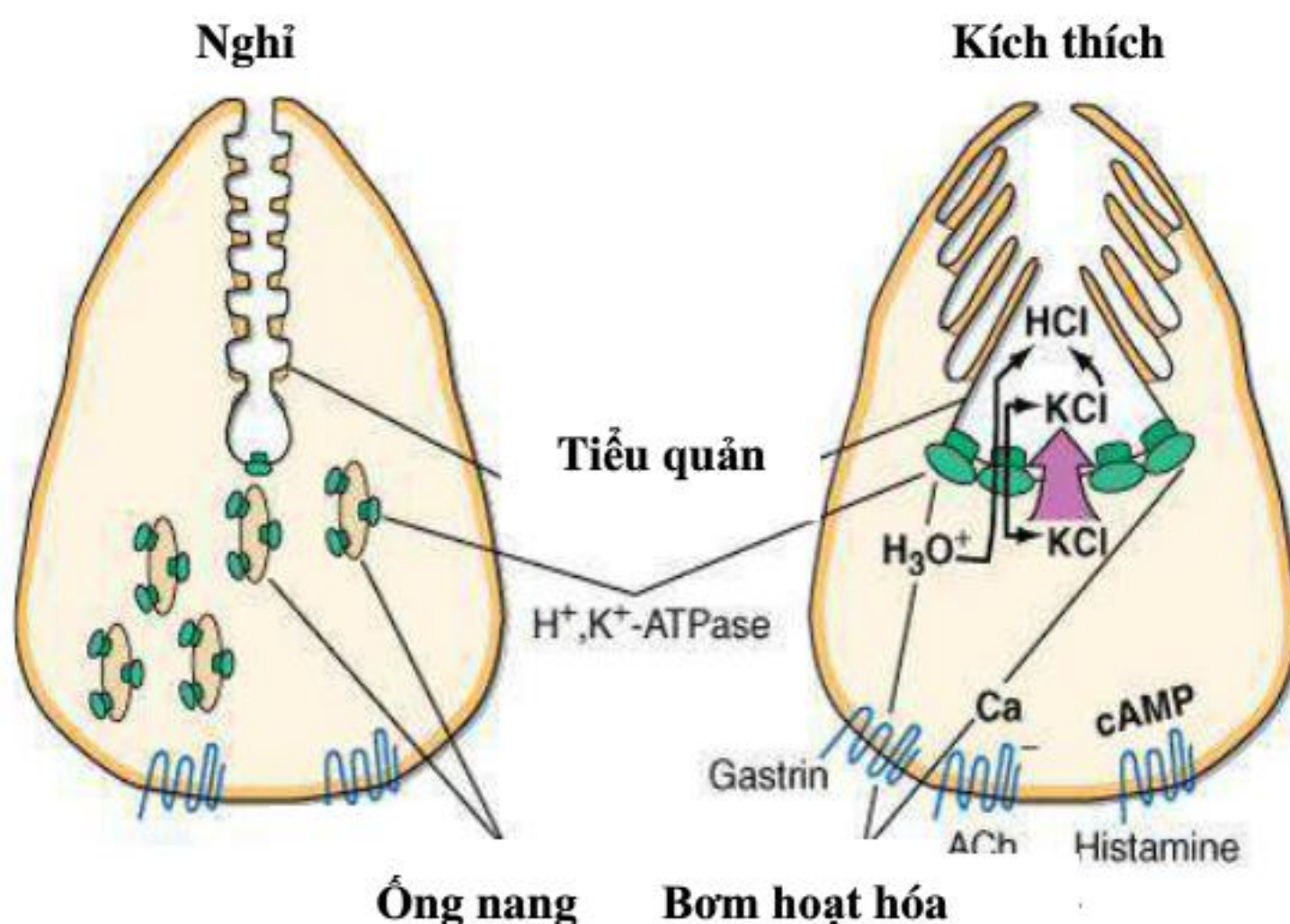
Acid chlohydric và pepsinogen là hai thành phần bài tiết chính của dạ dày có khả năng gây tổn thương niêm mạc. Bài tiết acid được diễn ra trong những điều kiện cơ bản và kích thích. Khi bị kích thích, tế bào thành bài tiết một dung dịch chứa 160mmol HCl/l, pH # 0,8 gấp ba triệu lần nồng độ  $H^+$  của máu động mạch. Cơ chế bài tiết HCl diễn ra như sau:

- Ion  $H^+$  được vận chuyển tích cực từ bào tương của tế bào thành vào lòng tiểu quản nội bào,  $Na^+$  vận chuyển chủ động ra khỏi tiểu quản vào lại bào tương. Quá trình này tạo điện thế âm trong tiểu quản nội bào, kéo theo sự khuếch tán thụ động các ion  $K^+$  và một ít  $Na^+$  vào trong lòng tiểu quản;

- Bên trong tế bào nước phân ly thành  $H^+$  và  $OH^-$  trong bào tương rồi được vận chuyển tích cực ra lòng tiểu quản nội bào để trao đổi với  $K^+$  nhờ bơm proton  $H^+-K^+-ATPase$ .  $Na^+$  cũng được tái hấp thu theo một bơm khác. Vì vậy, hầu hết ion  $K^+$  và  $Na^+$  khuếch

tán vào lòng tiêu quản đều được tái hấp thu, riêng ion  $H^+$  sẽ thế chỗ chúng ở lại lòng tiêu quản và tạo ra HCl;

- Dưới tác dụng của men carbonic anhydrase,  $CO_2$  kết hợp với ion  $OH^-$  để tạo ra  $HCO_3^-$  khuếch tán vào dịch ngoại bào để trao đổi với  $Cl^-$ , sẽ được bài tiết vào trong lòng tiêu quản. Tại kênh này,  $Cl^-$  kết hợp ion  $H^+$  để tạo ra HCl, hoặc kết hợp với  $K^+$ ,  $Na^+$  tạo thành KCl và NaCl. Do đó, song song với quá trình bài tiết HCl của tế bào thành là hiện tượng kiềm hóa máu và nước tiểu.



**Hình 4. Cơ chế vận chuyển qua tế bào thành ở trạng thái nghỉ và kích thích**

### 3.4.2.2. Bài tiết và hoạt hóa pepsinogen

Pepsinogen (PG) được phát hiện đầu tiên bởi Langley vào năm 1881, là tiền chất của men tiêu hóa pepsin ở dạ dày có tác dụng thủy phân protid. Pepsinogen có trọng lượng phân tử 42.500 kDa chứa 370 Acid amin, ở dạng không hoạt động. Khi tiếp xúc với HCl,

nó biến đổi từ một tiền chất không hoạt động chuyển thành pepsin hoạt động ở môi trường acid pH (1.8 - 3,5), nó có tác dụng làm tiêu hủy chất nhầy niêm mạc và gây tổn thương niêm mạc dạ dày từ đó tạo thuận lợi và gây ra loét dạ dày tá tràng, và bị bất hoạt ở pH > 3,5.

Ở dạ dày người có 2 loại pepsinogen: Pepsinogen I và Pepsinogen II. Pepsinogen I được sản xuất ở tế bào chính và tế bào cổ tuyến ở vùng thân dạ dày. Còn pepsinogen II ngoài vị trí sản xuất trên, nó còn được bài tiết ở tâm vị, môn vị, ở tuyến Brunner ở tá tràng, nói cách khác những tế bào sản xuất pepsinogen II được phân bố rộng khắp ở dạ dày và tá tràng. Sau khi được tổng hợp ở tế bào chính và tế bào chế tiết nhầy, phần lớn PG được tiết vào lòng dạ dày và chuyển thành pepsin hoạt động, chỉ một lượng nhỏ được lưu hành ở trong máu.

#### 3.4.2.3. Bài tiết chất nhầy (*mucus*)

Các tuyến vùng hang vị và môn vị bài tiết ra một lượng lớn chất nhầy để bảo vệ niêm mạc dạ dày. Bài tiết chất nhầy dạ dày được sự kích thích cơ học hoặc hóa học và sự tiết qua kích thích tiết cholin do kích thích thần kinh phế vị gọi là sự tiết thần kinh. Chất nhầy dạ dày là một glycoprotein trùng hợp lớn chứa 4 tiểu phân đơn vị và các phân đơn vị này được nối bằng cầu disulfide. Dải trùng hợp các phân tử từ các phân đơn vị glycoprotein này tạo nên sự bền vững của chất nhầy; pepsin phá vỡ cầu nối disulfide này, đã làm cho glycoprotein mất khả năng tạo thành hoặc duy trì tính chất bảo vệ của hệ thống gel nhầy này, và tạo tiền đề cho tổn thương ăn mòn và gây ra loét sau này.

Lớp biểu mô nhầy bề mặt và tế bào nhầy vùng cổ tuyến cũng tiết ra chất nhầy quánh và kiềm không hòa tan gồm nhiều phân tử glycoprotein và muco polysaccharides.

#### *3.4.2.4. Bài tiết yếu tố nội tại (facteurs intrinseques)*

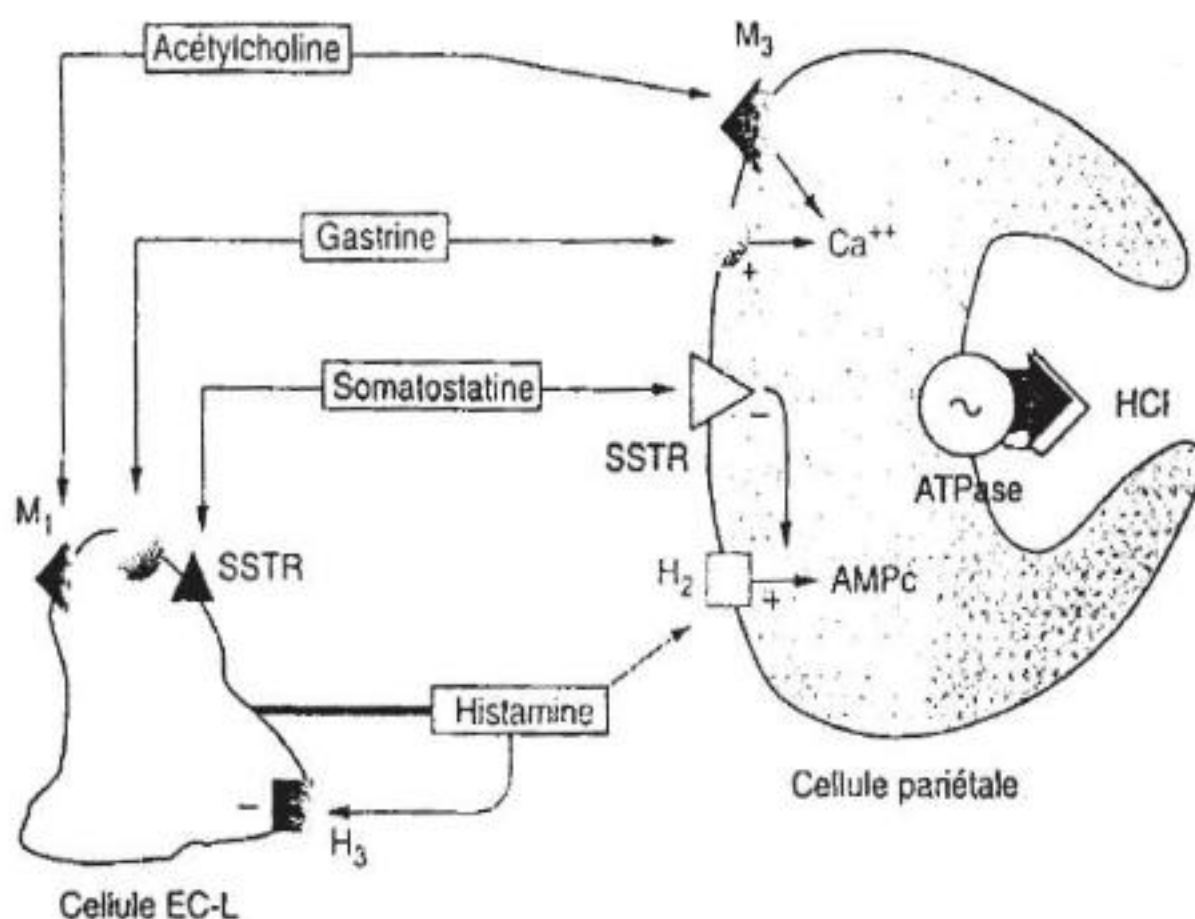
Yếu tố nội tại được bài tiết cùng với HCl tại tế bào thành và nó giúp cho sự hấp thu B12 ở hồng tràng, trong trường hợp thiếu yếu tố nội tại như trong viêm dạ dày mạn typ B tự miễn sẽ gây ra thiếu máu do thiếu yếu tố nội tại nên không hấp thu được vitamine B12.

#### *3.4.3. Điều hòa bài tiết dịch vị*

Điều hòa bài tiết dịch vị theo cơ chế thần kinh và cơ chế hormon:

- Cơ chế thần kinh: Đám rối thần kinh Meissner có các nhánh thần kinh phế vị đi vào và nối kết với các tuyến dạ dày và các tế bào nội tiết ở niêm mạc hang vị bài tiết gastrin. Khi bị kích thích, các tận cùng hậu hạch dây X giải phóng acetylcholin. Acetylcholin gắn với thụ thể ở các tế bào tuyến tăng bài tiết dịch vị acid clohydrid và pepsinogen. Các tín hiệu kích thích xuất phát từ trong dạ dày do căng lên bởi thức ăn gọi là kích thích tiết cơ học sau khi ăn, hoặc những kích thích hóa học khi thức ăn vào miệng tiếp xúc với lưỡi và khi vào đến dạ dày, hoặc xuất phát từ hệ thần kinh trung ương: vùng dưới đồi, hệ viền,... rồi theo dây X đến dạ dày theo kích thích thị giác, khứu giác và phản xạ Parlov.

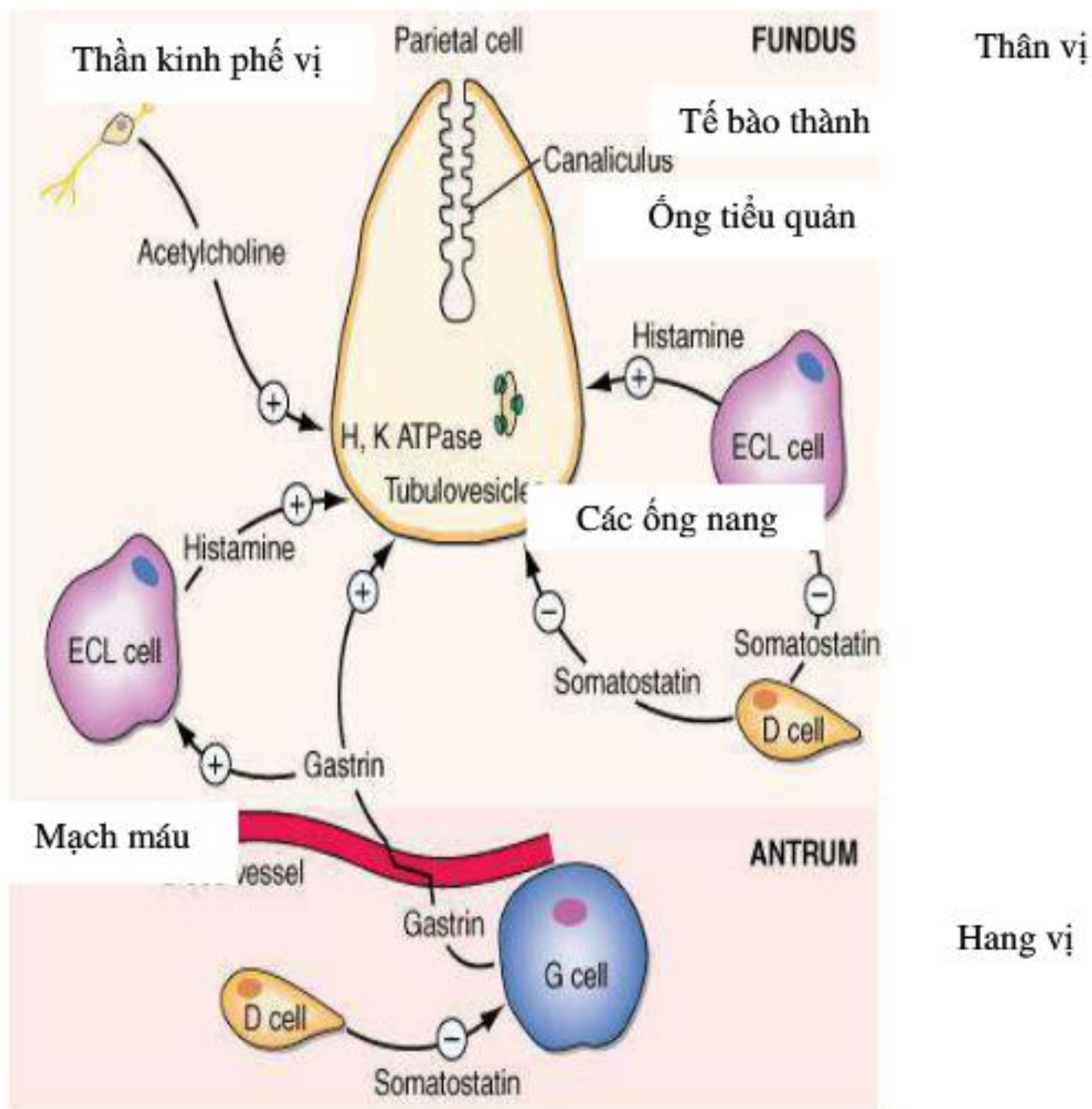
- Cơ chế hormon: Các hormon tham gia vào cơ chế điều hòa bài tiết dịch vị bao gồm các hormon giải phóng từ niêm mạc dạ dày tá tràng (gastrin, histamin), từ tủy thượng thận (adrenalin, noradrenalin) và từ vỏ thượng thận (glucocorticoide, mineralo corticoide).



**Hình 5. Điều hòa thần kinh nội tiết trong sự tiết acid dạ dày**

#### **3.4.4. Các yếu tố tác động lên tế bào thành**

Tế bào thành bài tiết acid nằm trong tuyến acid, liền kề với các thành phần tế bào khác như tế bào ECL, tế bào D có tầm quan trọng trong tiến trình bài tiết dạ dày. Đây cũng là tế bào duy nhất bài tiết yếu tố nội (FI). Tế bào thành trình diện các thụ thể đối với một số kích thích bài tiết acid bao gồm thụ thể H<sub>2</sub>, gastrin và thụ thể muscarinic. Quá trình gắn kết thụ thể H<sub>2</sub>, hoạt hóa adenylate cyclase làm tăng AMP vòng, hoạt hóa thụ thể gastrin và muscarin dẫn đến hoạt hóa protein kinase C/phosphoinositide. Qua đó đáp ứng bài tiết acid và điều chỉnh bơm H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase. Một số tác nhân gây ức chế H<sub>2</sub> làm giảm tiết acid được kích thích bởi gastrin và acetylcholin. Tế bào thành còn có những thụ thể gắn kết với những chất có khả năng gây ức chế sản xuất acid (somatostatin, prostaglandin, EGF).



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>  
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Hình 6. Điều hòa bài tiết ở mức tế bào**

## 4. BỆNH NGUYÊN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG

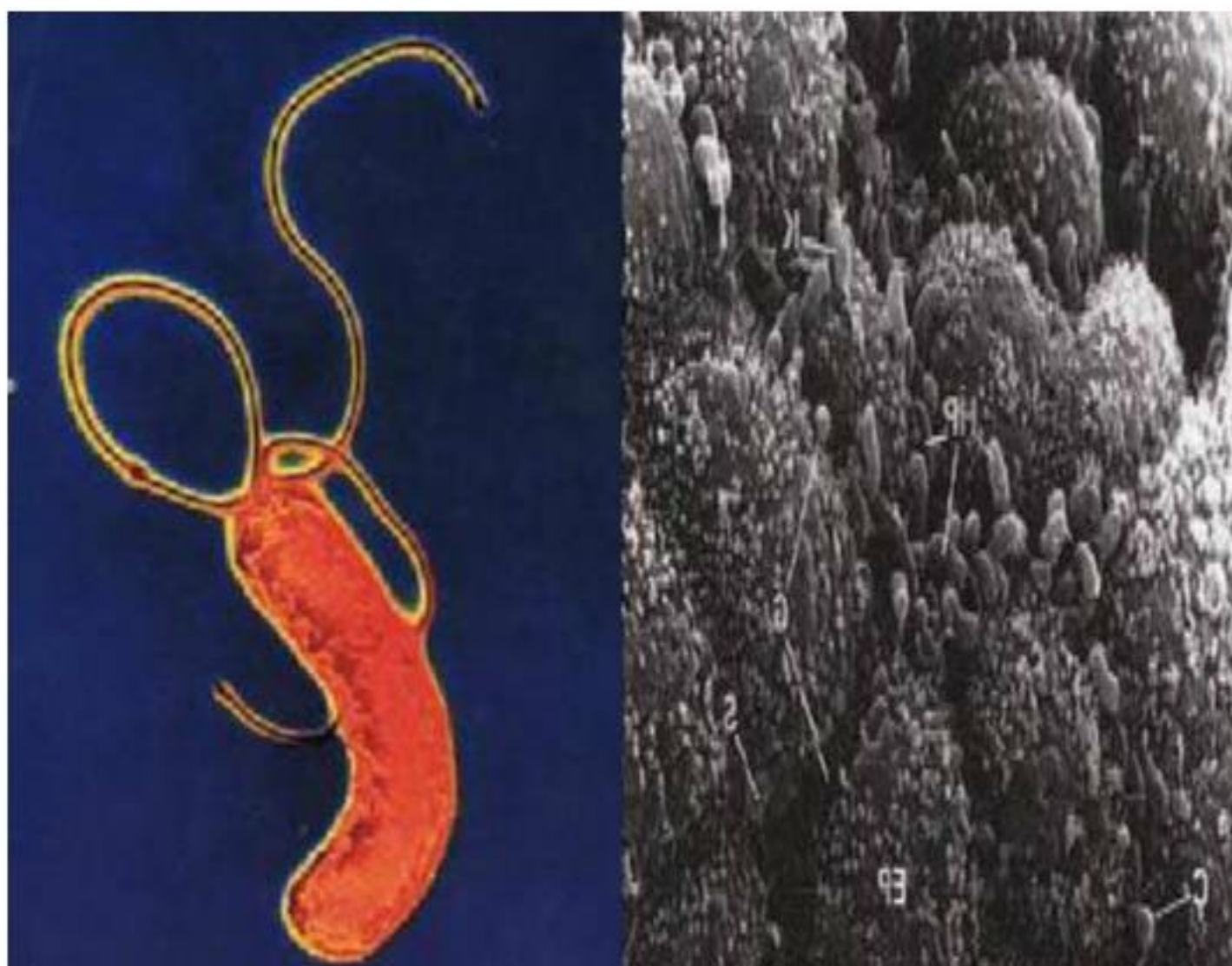
### 4.1. Bệnh nguyên

Loét dạ dày tá tràng là một bệnh mà đến nay người ta xác định không có nguyên nhân bệnh duy nhất mà là sự phức hợp của nhiều yếu tố tham gia và phối hợp lẫn nhau. Các nguyên nhân chủ yếu thường gặp như: nhiễm *Helicobacter Pylori*, sử dụng các thuốc kích ứng và kích thích tiết pepsinogen và acid clohydrid dạ dày

như thuốc lá, corticoids, theophylline, cafeine, đặc biệt là các thuốc kháng viêm non-steroid, hội chứng Zollinger-Ellison.

#### **4.1.1. *Helicobacter Pylori***

HP là vi khuẩn được Barry Marshall và Robin Warren nuôi cấy lần đầu tiên vào năm 1982. Đây là Gram âm, kỵ khí, có hình cong xoắn nhẹ, đường kính 0,3 - 1,0 $\mu$ m, dài 1,5 - 5 $\mu$ m, với 5 - 7 lông mảnh ở đầu, mỗi sợi dày khoảng 30nm và dài 2 - 3 $\mu$ m. Trên tiêu bản nhuộm có hình chữ S, dấu ngã, dấu hỏi, hình cánh cung.



**Hình 7. Vi khuẩn Helico bacter cư trú ở dạ dày**

Để phát hiện HP, có nhiều phương pháp nhuộm khác nhau. Các phương pháp nhuộm màu tiêu bản khác nhau sẽ cho ta thấy các màu sắc khác nhau. Trên tiêu bản nhuộm Gram chúng biểu hiện hình thể đặc trưng là hình cong, hoặc chữ S và chữ U, hình cánh cung và bắt màu gram (-) khi nhuộm gram; màu tím đỏ khi nhuộm Hematoxylin – Eosin, màu xanh

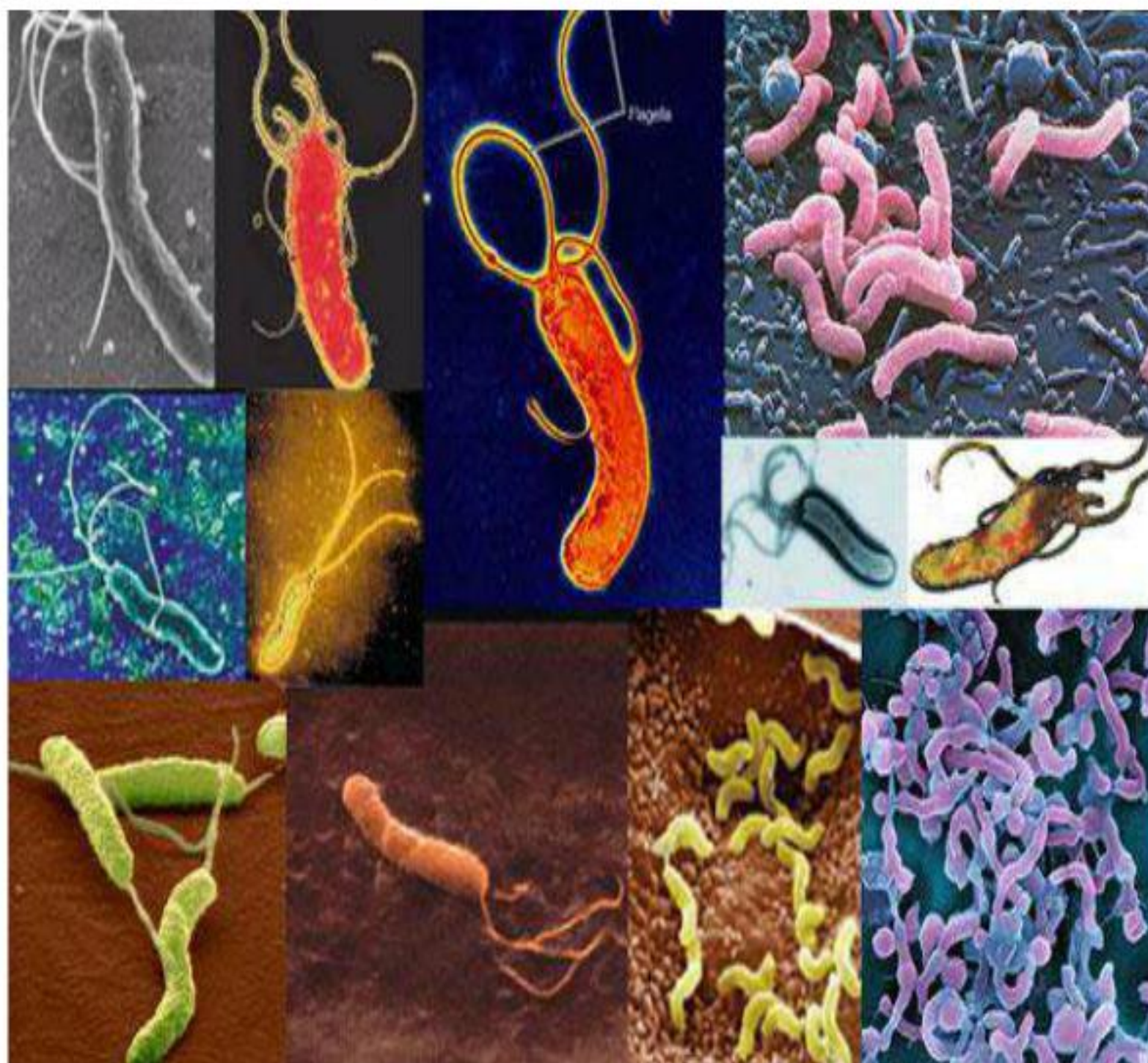


thẩm khi nhuộm Giemsa hoặc Diff-Quik, màu đen đậm khi nhuộm Warthin – Starry, màu da cam khi nhuộm huỳnh quang acridin orange trên môi trường nuôi cấy lâu ngày HP xuất hiện thể hình cầu. HP di động nhờ các lông ở phần đầu, thông thường chúng có từ 4 đến 6 lông còn gọi là tiêm mao.

HP là vi khuẩn tồn tại trong môi trường acid của dạ dày, xâm nhập và cư trú ở niêm mạc dạ dày nhờ men urease. Chính men này đã làm kiềm hóa môi trường bao bọc vi khuẩn đề kháng acid. HP sản xuất ra các men protease cùng với urease giúp vi khuẩn sống được trong môi trường dạ dày của vật chủ. Bên cạnh đó, HP mang các yếu tố độc lực CagA, VacA, Ice, Bab, lipopolysaccarid, yếu tố kết dính (adhesion), OpiA, B... Chúng đóng vai trò bảo vệ và sinh ra bệnh loét dạ dày tá tràng của trực khuẩn HP đối với đáp ứng vật chủ. Nhiễm HP xảy ra ở tuổi thiếu niên và có thể tồn tại trong vật chủ hàng chục năm thậm chí suốt cả cuộc đời. Quá trình nhiễm HP dẫn đến quá trình viêm cấp rồi mạn tính kéo dài, đưa đến viêm dạ dày mạn tính, loét dạ dày tá tràng, u lympho MALT và là yếu tố nguy cơ cao gây ung thư biểu mô dạ dày. Cơ chế sinh bệnh loét dạ dày tá tràng đã được xác lập, tuy nhiên vẫn chưa được biết một cách rõ ràng và đầy đủ; có thể do nhiều enzymes và các yếu tố gây viêm do HP sản xuất ra như các enzyme urease, catalase, hyaluronidase, các yếu tố tiền viêm (pro inflammatoires), các interleukines 1, 6, 8, các leucotrienes và TNF. Tuy nhiên, các yếu tố độc lực của HP đã gây tổn thương niêm mạc dạ dày gây tổn thương và chết tế bào niêm mạc dạ dày nhất là chết tế bào theo chương trình để gây ra loét dạ dày, ngoài ra chúng còn gây ra phát triển dị sản dạ dày xuống tá tràng để gây ra loét tá tràng. Nó còn gây ra dị sản ruột non (intestinal metaplasia) rồi loạn sản ruột để gây ra ung thư dạ dày. Nhiễm HP gây ra viêm mạn hang vị dẫn đến mức

gastrin và sự bài tiết gastrin được gia tăng lên mạnh cũng làm tiền đề cho sự hình thành ổ loét.

Có nhiều nghiên cứu khẳng định vai trò của HP trong loét dạ dày tá tràng cũng như ý nghĩa thực tiễn lâm sàng điều trị tệt căn HP với kháng sinh phù hợp làm lành, phòng ngừa loét tái phát, giảm nguy cơ xuất huyết tiêu hóa từ ổ loét và ung thư dạ dày.



**Hình 8. Hình dạng vi khuẩn HP**

#### ***4.1.2. Thuốc kháng viêm non-steroid***

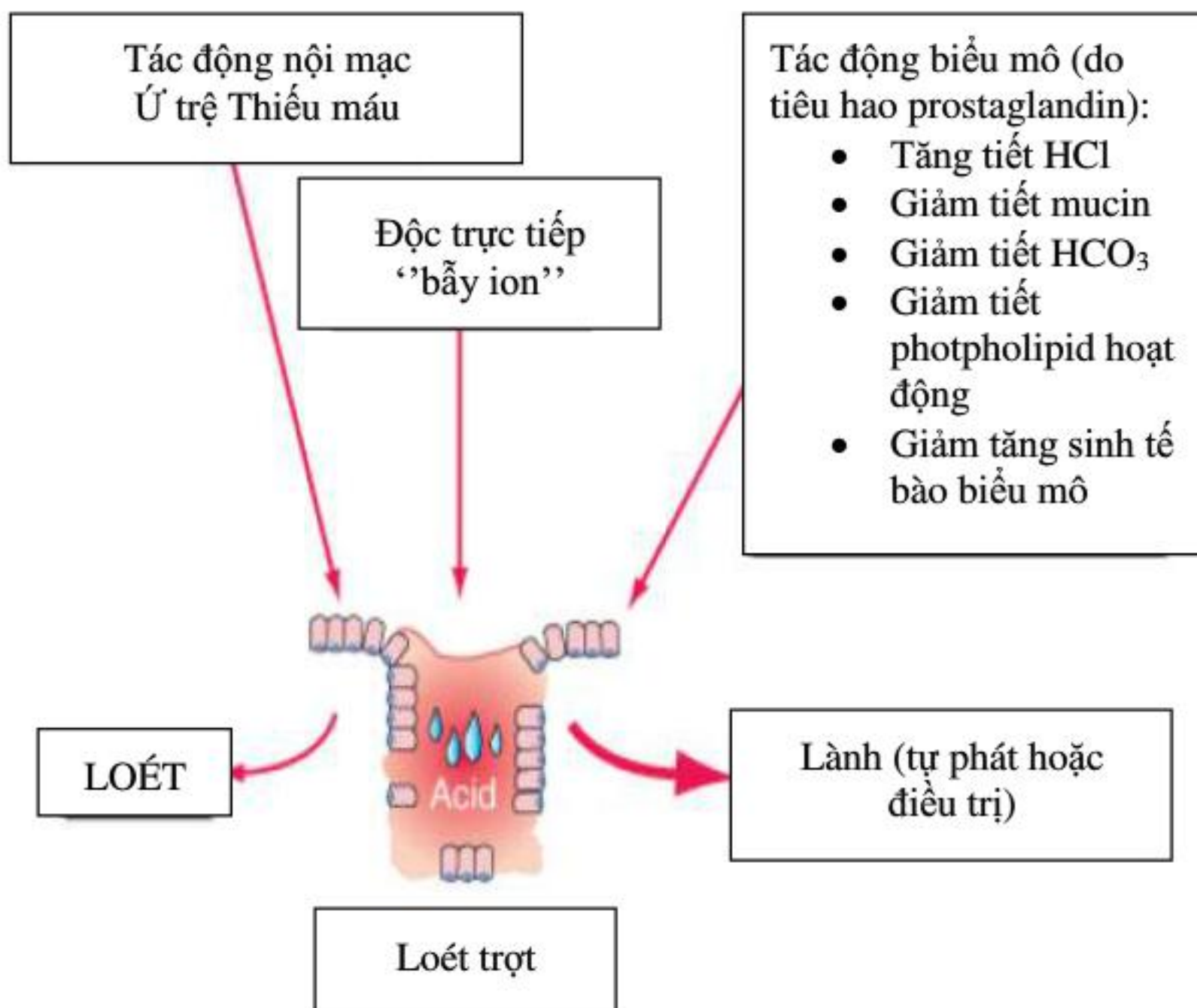
Các thuốc kháng viêm non-steroid được sử dụng phổ biến nhất trên thế giới. Theo đó bệnh loét và biến chứng của loét dạ dày tá tràng xảy ra khoảng trên 25% bệnh nhân sử dụng các thuốc

nhóm kháng viêm non-steroid. Có hơn 30 triệu viên thuốc và 100 triệu đơn thuốc được kê mỗi năm ở Mỹ với chi phí gần 4,8 tỷ đô la Mỹ.

Các tác dụng phụ trên dạ dày ruột phụ thuộc vào liều lượng điều trị. Trong số những bệnh nhân bị biến chứng chảy máu hoặc thủng thường không có các triệu chứng chậm tiêu trước đó chiếm khoảng 50 - 60%.

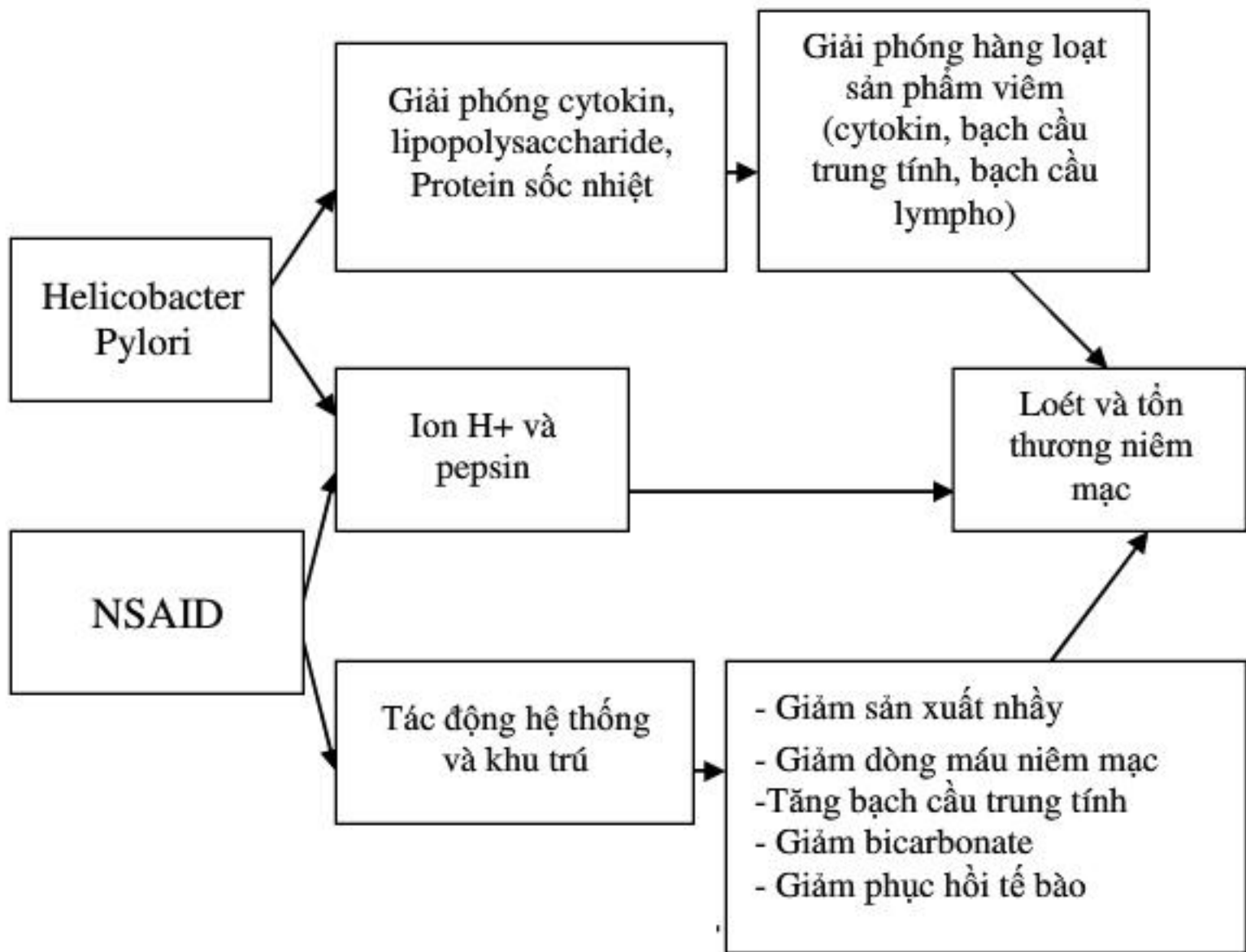
15 đến 45% bệnh nhân có tổn thương loét không triệu chứng. Tuy nhiên từ 1 đến 4% bệnh nhân phải vào viện cấp cứu vì biến chứng nghiêm trọng do thuốc kháng viêm mang lại. Mỗi năm có gần 200.000 người bị chết do uống các thuốc chống viêm non-steroid. Các thuốc kháng viêm non-steroid ức chế tổng hợp prostaglandin sẽ dẫn đến phá vỡ hàng rào niêm mạc dạ dày tá tràng dẫn đến cho phép khuếch tán trở lại ion hydro, làm giảm sản xuất bicarbonate và màng nhầy, làm tăng bài tiết acid dạ dày gây ra loét; đặc biệt là thuốc kháng viêm không chọn lọc do ức chế cả COX1 và COX2 và nhất là aspirin ngoài tính chất ức chế prostaglandine không chọn lọc nó còn có tính acid mạnh gây ăn mòn niêm mạc, do các tinh thể của nó và nhất là ức chế lên sự ngưng tập tiểu cầu do đó gây ra tổn thương loét và xuất huyết với tỷ lệ cao và nặng.

Bên cạnh aspirin là thuốc làm tăng tỷ lệ loét dạ dày, các thuốc kháng viêm non - steroid cũng gây tổn thương niêm mạc dạ dày như indomethacin, Ibuprofen, naproxen, tomentil, sulindac, piroxicam, diflunisal, fenoprofen...



### Sơ đồ 3. Cơ chế tổn thương niêm mạc do NSAID

Sử dụng NSAID và nhiễm HP được xem như là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với loét dạ dày tá tràng. Loét dạ dày tá tràng không biến chứng thường gặp ở bệnh nhân sử dụng NSAID có HP dương tính hơn là âm tính. Những bệnh nhân sử dụng NSAID bị nhiễm HP có nguy cơ loét biến chứng xuất huyết tăng lên gấp đôi so với người sử dụng NSAID không nhiễm. Các bệnh nhân nhiễm HP dùng liều thấp aspirin gây ra tổn thương dạ dày nhiều hơn ở những người không nhiễm. Do đó, khi điều trị triệt trừ HP cần lưu ý đến việc sử dụng các thuốc kháng viêm non steroïdes.



**Sơ đồ 4. Cơ chế tác động tổn thương niêm mạc dạ dày của HP và NSAID**

#### **4.1.3. Các tình trạng tăng tiết (cường tiết) acid clohydric)**

Các tình trạng tăng tiết thường kết hợp gây loét. Các tình trạng này với sự bài tiết thể tích lớn acid dạ dày làm phá vỡ tiến trình hấp thu tiêu hóa đi kèm tiêu chảy và kém hấp thu.

- Hội chứng Zollinger-Ellison: Là hội chứng thường gặp ở các nước Âu Mỹ. Hội chứng này xảy ra phổ biến ở bất kỳ lứa tuổi nào nhưng những biểu hiện đầu tiên xảy ra phổ biến nhất giữa tuổi 30 và 60. Hội chứng được đặc trưng bởi tình trạng tăng mạnh độ toan dịch vị. Cơ chế sinh bệnh có sự tác động mạnh của yếu tố gây loét do tăng tiết gastrin từ tế bào alpha 1 của tụy bị u (thường ở đuôi và thân tụy, ít gặp ngoài tụy). U tụy tiết gastrin có kích thước thường nhỏ thay đổi từ 1mm đến 20mm. Ước lượng từ 20 đến 60%

bệnh nhân bị hội chứng Zollinger – Ellison, u tụy tiết gastrin là một thành phần của một hội chứng nhiều u tân sinh nội tiết typ I (MEN I); vị trí chính xác của MEN I nằm trên nhiễm sắc thể 11. Trong đa số u nội tiết gastrin xấp xỉ 80 đến 95% gastrin ở dưới dạng gastrin heptadecapeptid (G-17), với đa số còn lại là gastrin G-34. Trái lại, khoảng 2/3 gastrin trong máu bệnh nhân bị u tiết gastrin là G-34, đa số còn lại là G-17.

Dựa vào việc định lượng gastrin máu để chẩn đoán u gastrin (gastrinome); mức gastrin trung bình ở bệnh nhân này là > 1.000 pg/ml (mức bình thường từ 50 đến 60 pg/ml). Người ta sử dụng test kích thích tiết acid dịch vị với secretin để chẩn đoán hội chứng Zollinger-Ellison với gastrin đo được ít nhất 200pg/ml khi không có dữ kiện gastrin máu nhanh một cách đáng kể. Ngoài ra còn sử dụng test nhỏ giọt canxi và bữa ăn protein tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng này với mức gastrin > 400pg/ml.

- Tăng sản tế bào G hang vị: Trước thập kỷ khám phá ra HP, một hội chứng được mô tả với sự tăng mức gastrin huyết thanh và tăng tiết gastrin máu sau ăn ở một số bệnh nhân loét. Người ta cho rằng, nguyên nhân là do tăng chức năng tế bào G vùng hang vị. Ngày nay, tình trạng tăng chức năng tế bào này là hậu quả nhiễm HP. Trong tăng sản tế bào G hang vị, đáp ứng tế bào G đối với secretin giảm xuống, không thay đổi hoặc tăng nhẹ < 200pg/mL.

- Các rối loạn tăng sinh tụy và bệnh dưỡng bào hệ thống có tăng bạch cầu ưa kiềm: Đây là tình trạng rối loạn kết hợp với sự xâm nhập tế bào dưỡng bào vào các cơ quan khác nhau như: da, hệ thống tiêu hóa, gan, tụy xương, hạch lympho. Có một sự tăng tiết acid với sự tăng mức histamin được tìm thấy gần 30% trường hợp bệnh nhân loét. Trên lâm sàng bệnh nhân có những triệu chứng ngứa, nhịp nhanh, đau đỏ, da đỏ. Điều trị kháng thụ thể histamin mang lại thành công trong những trường hợp này.

#### **4.1.4. Các nguyên nhân ít gặp**

Loét dạ dày tá tràng cũng được tìm thấy ở bệnh nhân nhiễm cytomegalo virus, Herpes simplex virus; bệnh nhân điều trị thuốc chống đông máu, hóa trị liệu; bệnh Crohn, sarcoidosis, bệnh nhân thiếu máu, hội chứng ứ trệ hang vị...

### **4.2. Các yếu tố nguy cơ**

#### **4.2.1. Thuốc lá**

Hút thuốc lá là nguy cơ đối với bệnh loét dạ dày tá tràng. Về số lượng người bị loét không chỉ thấy ở người hút thuốc nhiều hơn người không hút thuốc mà còn thấy hút thuốc làm hạn chế quá trình liền sẹo, giảm đáp ứng đối với điều trị, và làm tăng biến chứng liên quan loét như biến chứng thủng. Thuốc lá không ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát bệnh nếu HP được diệt căn. Cơ chế gây loét của thuốc lá hoàn toàn chưa biết rõ có thể do kích thích dây X, phá hủy niêm dịch do trào ngược dạ dày tá tràng hoặc giảm tiết bicarbonate, làm cản trở quá trình tổng hợp prostaglandin dẫn đến giảm prostaglandin niêm mạc dạ dày và tá tràng, tăng gastrin máu và pepsinogen I. Cơ chế chính hiện nay là thuốc lá ức chế yếu tố tăng trưởng niêm mạc (epithelial growth factor) làm chậm lành sẹo ổ loét.

#### **4.2.2. Yếu tố di truyền**

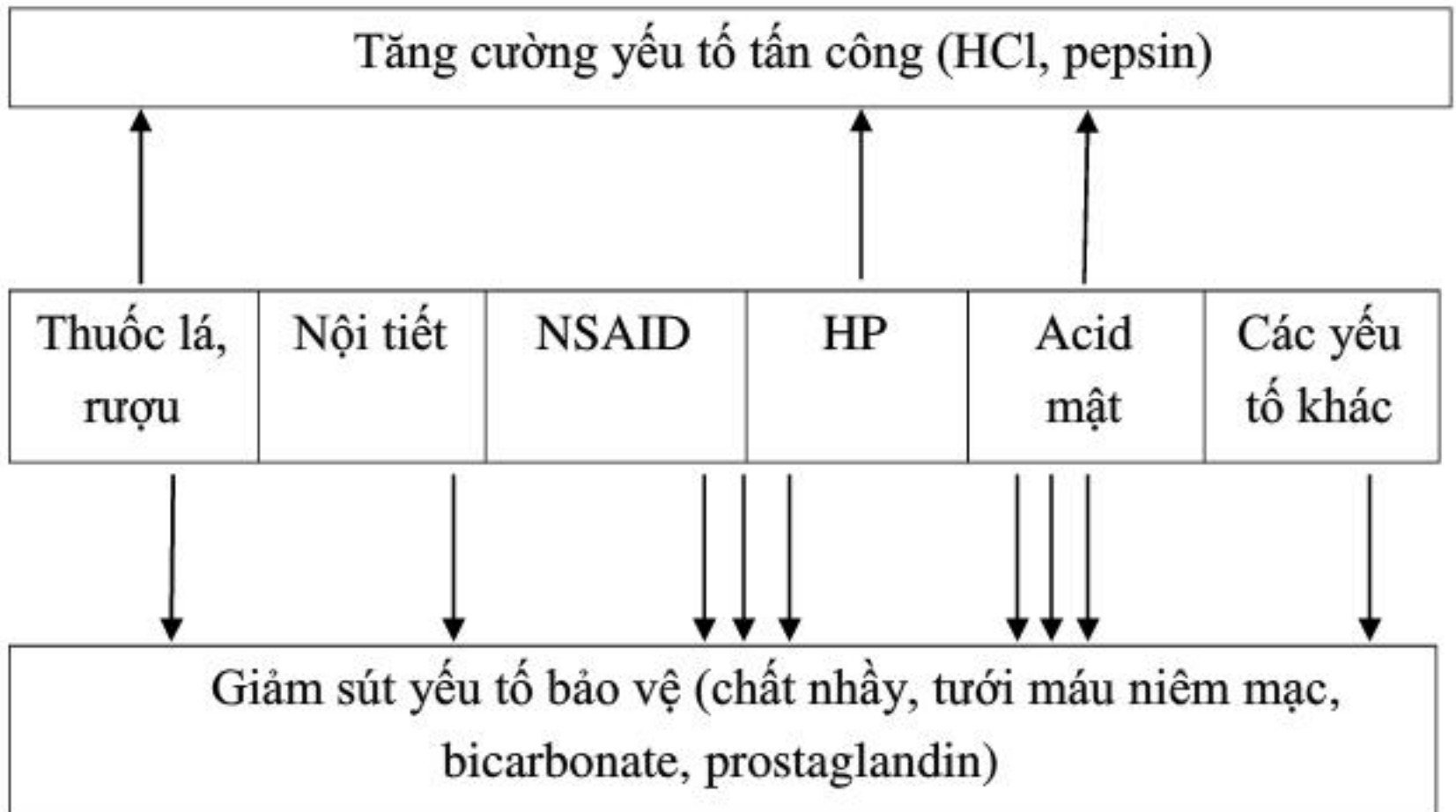
Bệnh loét dạ dày tá tràng có tiền sử gia đình, chiếm 60% ở những người liên quan ruột thịt. Ở những bệnh nhân này, số lượng tế bào thành nhiều gấp 1,5 - 2 lần so với người bình thường. Nhóm máu O ở người bị loét cao hơn nhóm máu khác 1,4 lần. Các nghiên cứu chỉ ra rằng không có sự kết hợp giữa nhóm máu O và nhiễm HP nhưng vai trò của kháng nguyên nhóm máu Lewis với sự kết dính HP đã được bàn luận. Loét đồng thời xảy ra ở 2 anh em sinh đôi đồng noãn hơn là dị noãn. Trong một nghiên cứu của các tác

giả Trung Quốc và Mỹ tại Vũ Hán cho thấy tỷ lệ 64,3% những người loét tá tràng mang nhóm máu HLA-DQA. Quan sát trong quần thể loét chung, người ta thấy có tỷ lệ loét cao ở người có hiện tượng tăng tiết bầm sinh HCl và/hoặc pepsinogen.

#### **4.2.3. Yếu tố tâm thần kinh**

Các nghiên cứu cho thấy sang chấn tình cảm có thể gây ra hoặc làm nặng bệnh loét dạ dày tá tràng. Trong chiến tranh thế giới lần thứ II, các bác sĩ nước Anh quan sát thấy có sự tăng lên rõ rệt bệnh nhân bị biến chứng thủng dạ dày tá tràng. Stress thần kinh góp phần dẫn đến loét DDTT nhưng các nghiên cứu cho kết quả khác nhau về vai trò của các yếu tố tâm thần kinh đối với bệnh sinh loét mặc dù loét dạ dày tá tràng có kết hợp với các cá thể có rối loạn tính cách. Những sang chấn kéo dài sẽ tăng giải phóng adrenalin gây co mạch niêm mạc (giảm bảo vệ) và tăng tiết acid thông qua ACTH-cortisol làm cho niêm mạc tổn thương dẫn đến loét; vết loét kích thích vỏ não và vỏ não kích thích dạ dày theo cơ chế phản hồi.





**Sơ đồ 5. Tác nhân gây bệnh và yếu tố nguy cơ trong loét dạ dày tá tràng**

### 4.3. Bệnh sinh loét dạ dày tá tràng

#### 4.3.1. Các yếu tố bảo vệ

##### 4.3.1.1. Hàng rào niêm dịch

Niêm dịch bao phủ niêm mạc dạ dày thực chất ở dạng gel chứa 95% là nước, 5% dày từ 0,2 đến 0,6mm, là các chất hòa tan mà chủ yếu là chất nhầy mang glucoprotein giàu threonin và serin. Niêm dịch lưu giữ bicarbonate tiết ra từ các tế bào nhầy ngăn chặn sự xâm nhập, khuếch tán của các ion H<sup>+</sup> và trung hòa chúng, bảo vệ niêm mạc dạ dày, chống lại tổn thương do acid dạ dày và pepsin gây ra. Ở người bình thường PH thay đổi từ 2 đến 7,4.

Theo Olliver, quan niệm niêm dịch có vai trò bảo vệ niêm mạc chống sự ăn mòn của HCl và pepsin và được xem như lớp men phủ mặt trong chiếc bình gồm chứa acid.

#### 4.3.1.2. Bicarbonate ( $\text{HCO}_3$ )

Bicarbonate được bài tiết từ các tế bào bề mặt giàu men carbonic anhydrase II. Bài tiết bicarbonat dạ dày được kích thích bởi canxi, một số prostaglandin nhóm E và nhóm F, thuốc cholin, và monophosphat guanosin dibutyryl vòng. Bicarbonat bị ức chế bởi các thuốc chống viêm không steroid, thuốc tiết adrenalin alpha, ethanol và acetazolamid. Các ion  $\text{HCO}_3$  từ các tế bào biểu mô thâm vào lớp nhầy làm thay đổi pH dạ dày; ở vùng tiếp xúc với niêm mạc pH từ 6 đến 7 còn ở lòng dạ dày từ 1 đến 2. Ở tá tràng HCl bị trung hòa bởi bicarbonate của tụy tạng tiết ra. Lớp nhầy chứa bicarbonate có tác dụng làm chậm sự khuếch tán của ion  $\text{H}^+$  trên bề mặt niêm mạc dạ dày.

#### 4.3.1.3. Hàng rào niêm mạc

Các tế bào biểu mô và các cầu nối liên bào tạo nên một hàng rào niêm mạc có khả năng chống lại tác động khuếch tán ngược ion  $\text{H}^+$ . Lớp niêm mạc dạ dày tiết ra glycoprotein, lipid và bicarbonate. Ion  $\text{H}^+$  bị trung hòa bởi bicarbonate; bên cạnh đó nhờ bơm proton  $\text{H}^+ - \text{K}^+$  ATPase đẩy ion  $\text{H}^+$  từ lòng dạ dày vào khoảng liên bào. Khi  $p < 1,7$  sẽ vượt quá khả năng trung hòa của bicarbonate, ion  $\text{H}^+$  tác động lên niêm mạc làm tổn thương và gây loét. Các tác nhân như acid, mật, salicylate, rượu,... gây tổn thương cầu nối liên bào của biểu mô niêm mạc dạ dày, và giải phóng histamine từ tế bào ECL.

#### 4.3.1.4. Prostaglandin

Prostaglandin có nhiều trong niêm mạc dạ dày. Có nhiều loại prostglandin, đặc biệt nhóm E, đã được chứng minh là ngăn được tổn hại niêm mạc dạ dày gây ra do nhiều tác nhân nhất là acid clohydrid và pepsin. Prostaglandin đóng vai trò trung tâm trong bảo

vệ sửa chữa niêm mạc dạ dày. Niêm mạc dạ dày chứa nhiều prostaglandin điều hòa giải phóng bicarbonate và chất nhầy cũng như ức chế bài tiết của tế bào thành, có vai trò quan trọng duy trì dòng máu niêm mạc và phục hồi tế bào biểu mô. Prostaglandin là chất chuyển hóa của acid arachidonic mà được thành lập bởi phospholipid màng tế bào. Các prostaglandin làm giảm sự tạo thành AMP vòng nên làm giảm tiết acid. Ở người loét tá tràng có sự tăng tiết prostaglandin sau khi lượng acid đổ vào tá tràng. Dựa vào cơ chế này để sản xuất ra các thuốc điều trị loét như: Cytotec, Misoprostol.

### **4.3.2. Các yếu tố tấn công**

#### **4.3.2.1. Acid chlohydric**

Acid chlohydric là yếu tố quan trọng, chính vì vậy quan niệm: “Không có acid, không có loét” vẫn còn ý nghĩa trong cơ chế bệnh sinh loét dạ dày tá tràng.

Khi vượt qua được hàng rào niêm mạc, HCl sẽ làm tổn thương các cơ cấu dưới niêm mạc bao gồm các neuron, các huyết quản và các tế bào viêm gây ra một loạt các hiện tượng thứ phát:

- Giải phóng các trung gian dẫn truyền thần kinh, các chất này sẽ kích thích việc tiết HCl;

- Các protein huyết thanh và máu chảy vào dạ dày bị phá hủy bởi các peptidase thành các acid amin và các acid amin này sẽ lại kích thích việc tiết HCL;

- Hoạt hóa các tế bào viêm tiết ra các chất kích thích tế bào bìa, trong đó quan trọng nhất là chất histamin.

Khi niêm mạc tiêu hóa có tiếp xúc với dịch vị chứa HCl và pepsin có thể dẫn đến tổn thương gây ra các vết xước nông cho đến các ổ loét sâu ở dạ dày và hành tá tràng.

#### 4.3.2.2. Pepsin

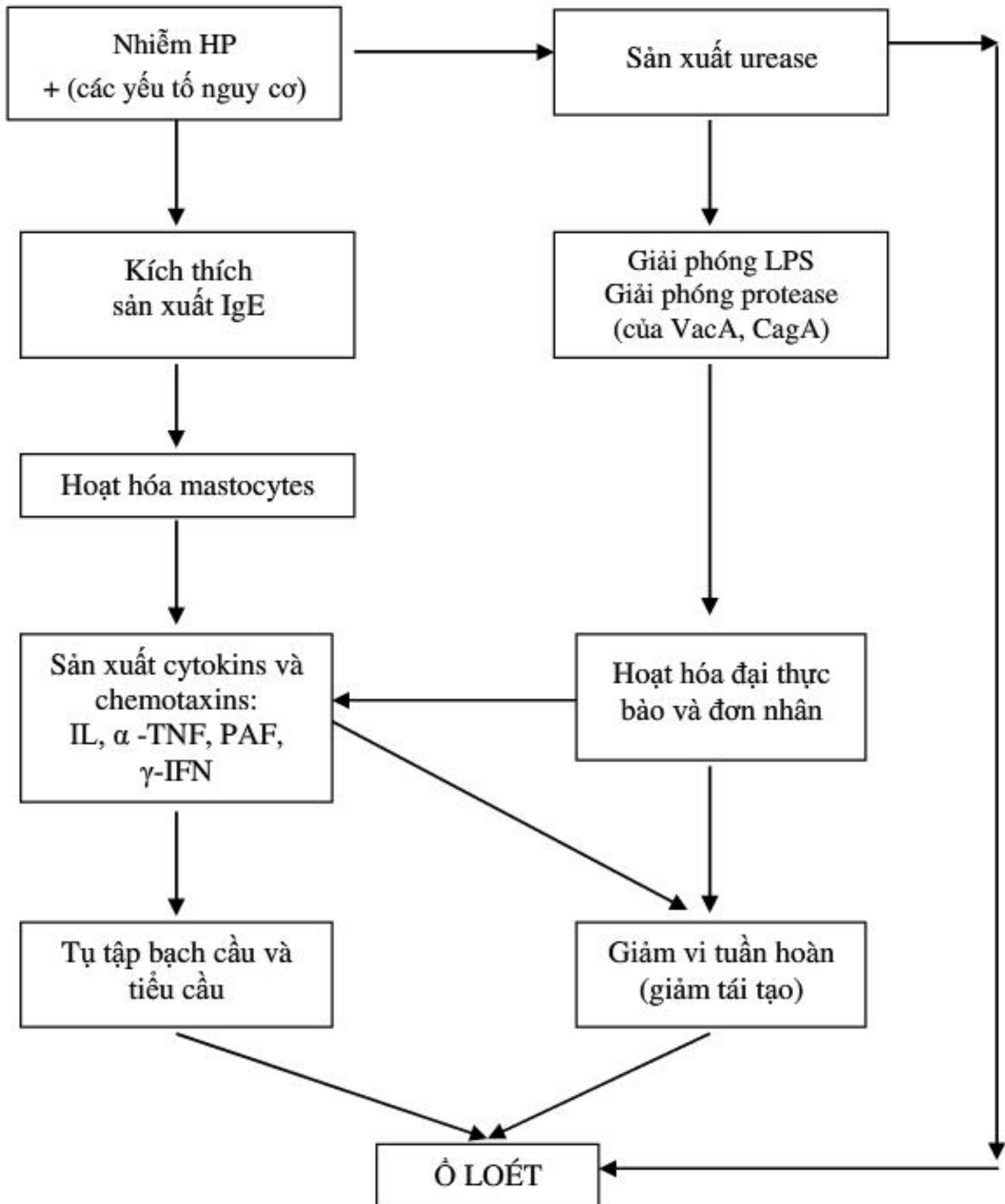
Pepsin được tiết ra từ tế bào chính, được hoạt hoá bởi pepsinogen với sự hiện diện của HCl ở pH < 3,5 và có tác dụng tiêu protein. Có 2 loại pepsinogen I và II; trong đó lượng pepsinogen I quan hệ chặt chẽ với lượng tế bào tuyến hang vị và tăng cao ở 2/3 bệnh nhân loét tá tràng và 1/3 ở bệnh nhân loét dạ dày. Pepsinogen I được tìm thấy chủ yếu ở tế bào niêm mạc ở thân và đáy dạ dày. Pepsinogen II nằm ở các tế bào môn vị, tuyến Brunner ở tá tràng, tế bào niêm mạc ở tâm vị, cùng các tế bào đã tìm thấy PGI. Có mối tương quan trực tiếp giữa nồng độ PGI huyết thanh với bài tiết acid dạ dày tối đa. Đa số tác nhân kích thích bài tiết acid dạ dày cũng bài tiết pepsinogen.

Tăng pepsinogen máu được tìm thấy từ 30 đến 50% loét tá tràng. Tình trạng gia tăng đó có tác dụng tiêu nhầy và gây ra tổn thương niêm mạc dạ dày.

#### 4.3.2.3. *Helicobacter Pylori*

HP là trực khuẩn gram âm duy nhất sống trong môi trường dạ dày của vật chủ, có tỷ lệ nhiễm phổ biến nhất trên thế giới-khoảng hơn một nửa dân số thế giới bị nhiễm HP. Nhiễm HP có thể ngay từ nhỏ, khi không bị diệt HP tồn tại dai dẳng trong vật chủ gây ra bệnh lý dạ dày và bệnh lý khác. Vi khuẩn di chuyển xâm nhập nhờ các tiêm mao, có các kháng nguyên, các enzym và các yếu tố độc lực tác động lên hệ thống miễn dịch vật chủ. Nhiễm sắc thể HP có hơn 1.400 gen. Hai yếu tố độc lực chính đóng vai trò quan trọng trong bệnh loét dạ dày tá tràng là CagA và VacA. Thông qua hệ thống chế tiết loại IV, HP chuyển CagA trực tiếp từ bào tương vào tế bào vật chủ. Từ đó khởi động quá trình đáp ứng viêm trong tế bào và sản xuất các cytokine. Bước đầu tiên của nhiễm HP là sự di

chuyển của nó và khả năng sản xuất urease nhằm chuyển urê thành ammoniac để tạo vỏ bọc cho vi khuẩn nhờ kiềm hóa môi trường xung quanh vi khuẩn chống lại acid. Thêm vào bệnh sinh gây loét còn có sự tham gia của men catalase, lipase, yếu tố kết dính, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu và pic B. Các nghiên cứu cho thấy nhiễm HP làm tăng tiết acid và gây loét, đưa đến viêm dạ dày teo, loạn sản ruột. Điều trị diệt HP thành công làm lành vết loét, giảm tái phát, giảm biến chứng xuất huyết và dự phòng nguy cơ ung thư dạ dày.



**Sơ đồ 6. Cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày tá tràng do HP**

#### *4.3.2.4. Các thuốc kháng viêm non-steroid*

Các thuốc kháng viêm non-steroid trực tiếp gây tổn thương niêm mạc dạ dày thông qua tính chất acid yếu của chúng nên dễ dàng thấm qua lớp nhầy để tiếp xúc biểu mô từ đó phá hủy niêm mạc. Bên cạnh đó các NSAID có khả năng làm giảm tính kỵ nước của lớp nhầy giúp acid khuếch tán vào biểu mô niêm mạc.

Cơ chế gián tiếp NSAID làm tổn thương niêm mạc dạ dày là ức chế tổng hợp prostaglandin và NO nên gián tiếp giảm lưu lượng vi tuần hoàn ở niêm mạc. Nhất là các kháng viêm non steroid ức chế cả COX<sub>1</sub> và COX<sub>2</sub>.

#### *4.3.3. Các cơ chế bảo vệ niêm mạc*

##### *4.3.3.1. Cơ chế bảo vệ trước niêm mạc*

Cơ chế bảo vệ trước niêm mạc được đặc trưng bởi sự ngăn cản tiếp xúc giữa các tế bào biểu mô và tác nhân gây độc trong lòng ống dạ dày. Bình thường các tế bào biểu mô dạ dày tá tràng tránh được sự tấn công của acid dạ dày nhờ lớp màng nhầy bề mặt và nhờ lớp niêm dịch giàu bicarbonate. Cả lớp màng nhầy và bicarbonate được bài tiết vào dạ dày từ các tế bào biểu mô và các tuyến Brunner trong tá tràng. Bicarbonate từ máu cũng đi vào lớp niêm dịch thông qua quá trình khuếch tán tế bào. Tại lớp niêm dịch, glycoprotein tạo một hàng rào vật lý đối với sự khuếch tán pepsin và các ion bicarbonat đi kèm glycoprotein sẽ trung hòa acid clohydric. Phospholipid hoạt động được bài tiết bởi tế bào biểu mô cũng đóng vai trò bảo vệ niêm mạc bằng sự tạo ra một lớp kỵ nước có tác dụng đẩy acid ở bề mặt niêm mạc. Với cơ chế bảo vệ trước niêm mạc này đã giúp dạ dày ổn định pH ở mức trung bình 2,5 - 3 thậm chí giảm xuống dưới 2 nhất là khi đói. Cuối cùng tổn thương do acid dạ dày đối với niêm mạc là khi lượng acid dạ dày tiết ra quá nhiều

hoặc niêm dịch bị suy giảm hoặc tổn thương niêm mạc dẫn đến một sự tràn ra của niêm dịch, fibrin và mảnh vụn tế bào biểu mô bị thương tổn bong ra, tất cả nối kết tạo thành một màng bảo vệ bám vào biểu mô bị tổn thương và ngăn cản tiếp xúc acid nhiều hơn nữa. Tuy nhiên nếu yếu tố tấn công vẫn tiếp tục, acid và pepsin tiếp tục tác động lên thành dạ dày tá tràng hoặc do có sự bất thường trong các cơ chế bảo vệ trước niêm mạc bị tổn thương xảy ra sẽ góp phần hình thành bệnh loét dạ dày tá tràng. Người ta tìm thấy sự bất thường này ở niêm mạc và rối loạn bài tiết bicarbonate khi HP nhiễm.

#### 4.3.3.2. Cơ chế bảo vệ tại niêm mạc

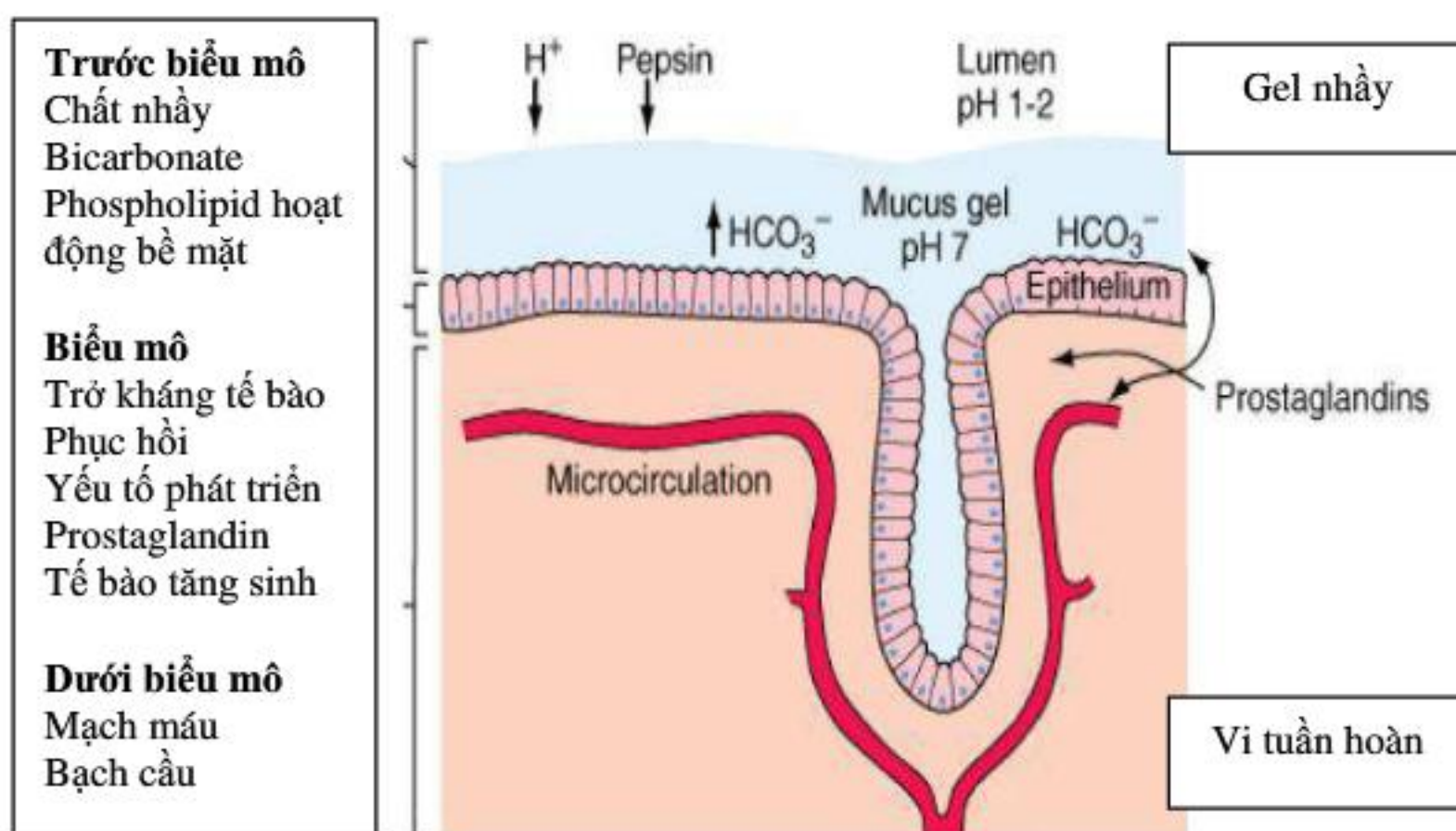
Biểu mô niêm mạc dạ dày có thể ngăn ngừa hoặc giới hạn tổn thương do acid dạ dày. Davenport xem các tế bào biểu mô đỉnh phễu như một hàng rào chống lại sự khuếch tán ngược của các ion  $H^+$ . Sự bộc lộ các tế bào đỉnh phễu để làm loãng acid gây ra sự gia tăng đề kháng đối với sự đi qua của các ion  $H^+$  nhờ các cầu nối tế bào chặt chẽ. Với tình trạng bộc lộ đó làm cho nồng độ acid được đậm đặc hơn ( $pH < 2$ ). Các tế bào biểu mô có 2 cơ chế vận chuyển ở màng đáy bên:  $H^+/Na^+$  và  $Cl^-/HCO_3^-$ . Các tế bào biểu mô tá tràng cũng có một đồng vận chuyển  $Na^+/HCO_3^-$  mà hỗ trợ duy trì pH nội bào. Khi cơ chế bảo vệ này bị phá vỡ và các tế bào không chống đỡ nổi đối với tổn thương do acid dạ dày thì tế bào bề mặt niêm mạc cũng bị tổn thương. Tuy nhiên tình trạng này nhanh chóng được hàn gắn bít kín lại gọi là sự tái tạo nhanh thông qua tiến trình lấp khoảng trống niêm mạc. Hàng rào niêm mạc được tăng cường điều hòa nhờ các yếu tố tăng trưởng như yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF: epithelial growth factor), yếu tố này bị ức chế khi hút thuốc lá, do đó hút thuốc lá làm chậm lành sẹo loét dạ dày tá tràng. Quá trình viêm làm hư hại hoặc do các tác nhân như rượu, thuốc aspirin gây tổn thương biểu mô làm cho các cầu nối liên kết tế bào



bị mở ra. Sự tái tạo nhờ các tế bào phân chia giúp làm lành ổ loét dạ dày tá tràng và cũng được điều hòa bởi các yếu tố tăng trưởng.

#### 4.3.3.3. Cơ chế bảo vệ sau niêm mạc

Dòng máu nuôi dưỡng tưới cho niêm mạc dạ dày đóng vai trò quan trọng trong việc dự phòng các tổn thương niêm mạc dạ dày và cơ chế bảo vệ sau niêm mạc. Dòng máu cung cấp nhiều năng lượng và chất nền cần thiết bao gồm cả chức năng duy trì và bảo vệ tế bào biểu mô thông qua sản xuất chất nhầy và bài tiết bicarbonate. Dòng máu đảm bảo nuôi dưỡng các tế bào biểu mô cũng như làm giảm sự khuếch tán trở lại của ion  $H^+$ . Nhờ vào “dòng thủy triều kiềm tính của bicarbonate - alkaline tide” được hình thành ở lớp dưới niêm mạc một khi  $HCO_3^-$  được vận chuyển qua màng bên tế bào thành trong quá trình tiết acid đã bảo vệ được niêm mạc trước tấn công của acid dạ dày.



**Hình 9. Các thành phần liên quan bảo vệ và sửa chữa niêm mạc dạ dày tá tràng**

#### *4.3.3.4. Cơ chế sửa chữa niêm mạc dạ dày tá tràng*

Khi tế bào biểu mô tổn thương sẽ diễn ra quá trình phục hồi nhằm xây dựng lại cấu trúc tế bào vùng tổn thương như lấp lỗ hổng ở vị trí các cầu nối khít tế bào. Quá trình phục hồi kéo dài đòi hỏi sự nhân lên, tăng sinh tế bào với sự hiện diện của các yếu tố tăng trưởng như EGF, TGF, IGF1, HGF. Ở người loét tá tràng có sự thiếu hụt sản xuất các yếu tố EGF. EGF, cũng như nồng độ các yếu tố này thấp hơn trong dịch vị người loét dạ dày.

Sự cân bằng giữa bài tiết acid dạ dày và bảo vệ niêm mạc dạ dày bao gồm cơ chế kích thích và ức chế liên quan đến các con đường bảo vệ. Tình trạng mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công và bảo vệ làm rối loạn và dẫn đến phát triển tổn thương niêm mạc. Các yếu tố ngoại sinh như vi khuẩn HP, NSAID, rượu cũng như các yếu tố nội sinh (mật, acid, pepsin) có thể làm biến đổi hệ thống bảo vệ dạ dày và tạo thuận lợi cho sự khuếch tán ngược ion  $H^+$  và đi kèm tổn thương tế bào niêm mạc.

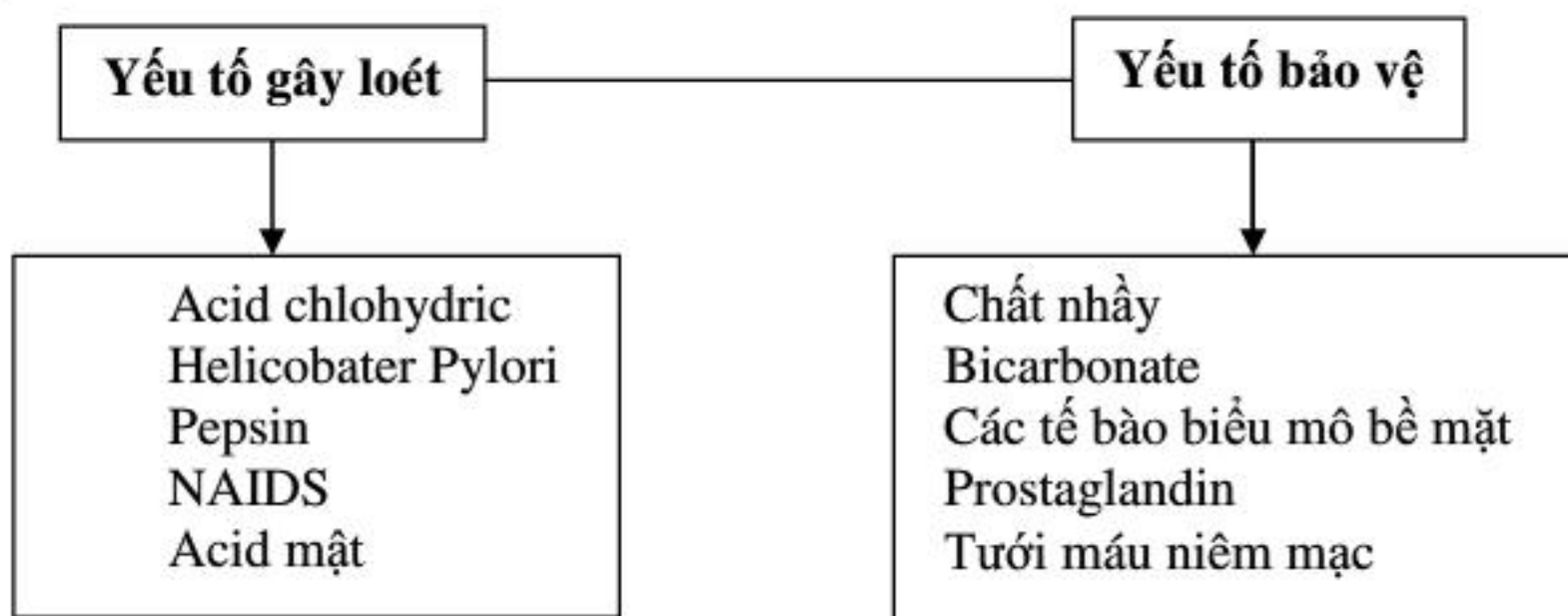
#### *4.3.4. Cơ chế loét dạ dày tá tràng*

Về bệnh sinh của loét dạ dày tá tràng, trong nhiều thế kỷ qua đã có nhiều công trình nghiên cứu với các giả thuyết khác nhau để giải thích sự hình thành của ổ loét nhưng không có một cơ chế duy nhất cho bệnh loét. Quan điểm hiện nay cho rằng bệnh dạ dày tá tràng có nhiều cơ chế và nhiều nguyên nhân gây ra. Loét dạ dày tá tràng có cơ chế bệnh sinh phức tạp. Người ta nhận thấy một tỷ lệ loét dạ dày tá tràng ở những bệnh nhân bị chấn thương hệ thần kinh trung ương do tai nạn, do phẫu thuật, do căng thẳng trong chiến tranh nói chung là do stress. Điều này nói lên vai trò của thần kinh trung ương gây loét. Một số tác giả còn đề cập đến các chất sinh học gây loét trong bệnh nội tiết của tuyến yên, tuyến thượng thận, tuyến giáp.

Acid chlohydric cần thiết cho quá trình tiêu hóa nhưng cũng là tác nhân gây bệnh loét dạ dày tá tràng. Ổ loét được hình thành là do sự phá hủy mô do dịch dạ dày có độ toan cao và hoạt tính phân giải protein khi dinh dưỡng bị rối loạn. Khả năng hình thành ổ loét tăng lên khi hàng rào bảo vệ niêm mạc bị suy giảm

Vai trò của HP đặc biệt được nhấn mạnh và là yếu tố chính gây ra loét. Các độc tố cùng với các men của HP đã gây ra quá trình viêm, phù nề, hoại tử trong quá trình xâm nhập và đáp ứng của vật chủ. Bên cạnh đó, với tác động của acid, của pepsin đã gây trợt rồi tạo thành ổ loét.

Ngày nay bệnh loét dạ dày tá tràng được cho rằng do mất cân bằng giữa hai nhóm yếu tố: yếu tố gây loét gọi là yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ.



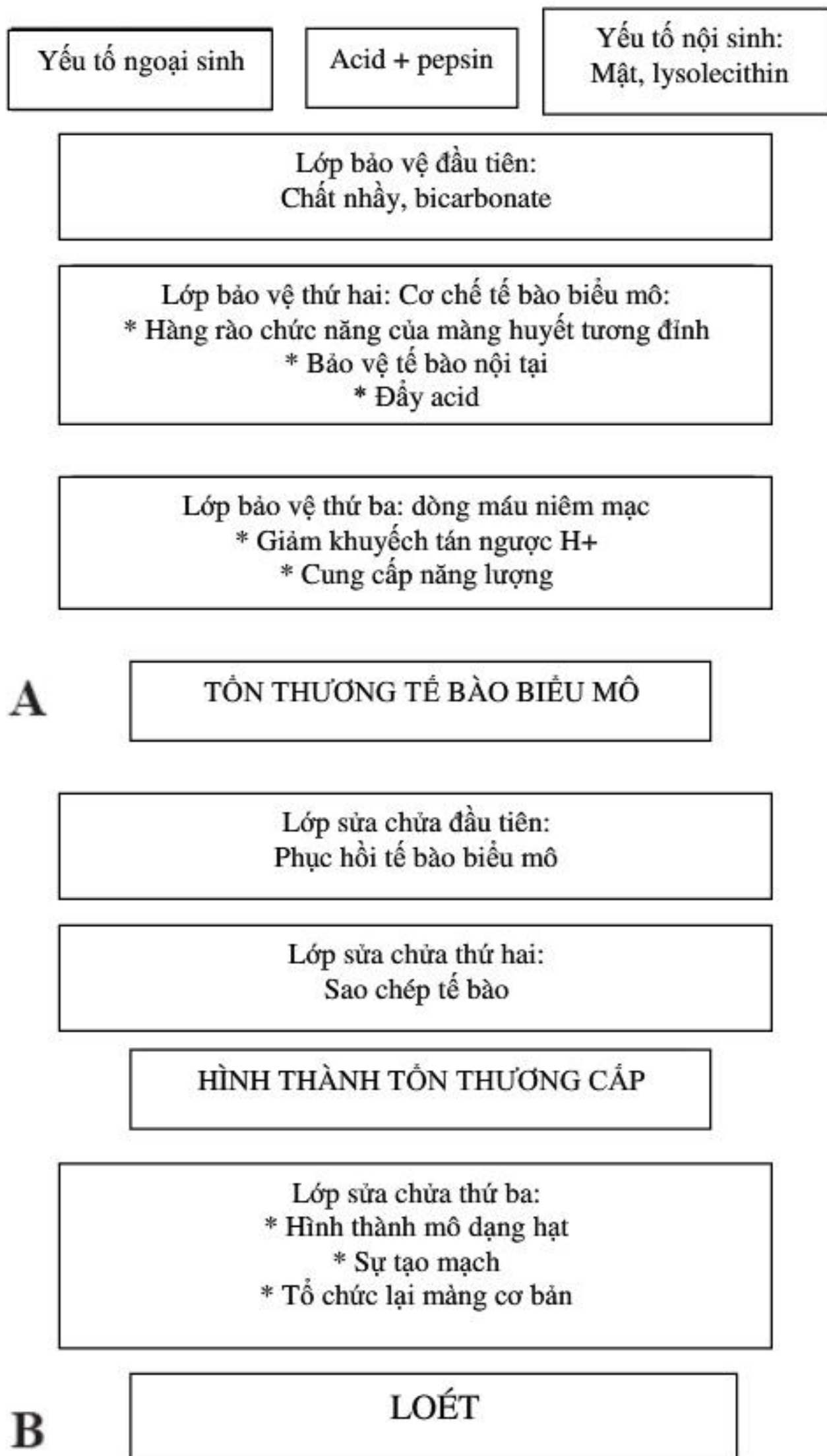
### **Sơ đồ 7. Cơ chế cân bằng giữa yếu tố bảo vệ và yếu tố gây loét**

Sự phá vỡ cân bằng giữa hai nhóm yếu tố xảy ra khi nhóm yếu tố gây loét tăng cường hoạt động mà nhóm yếu tố bảo vệ không được củng cố hoặc ngược lại hệ thống bảo vệ bị suy yếu nhưng yếu tố gây loét không giảm một cách tương ứng. Loét tá tràng xuất hiện là do các yếu tố bảo vệ không thích ứng được với sự tấn công của acid-pepsin tăng quá mức; trong khi đó loét dạ dày là do

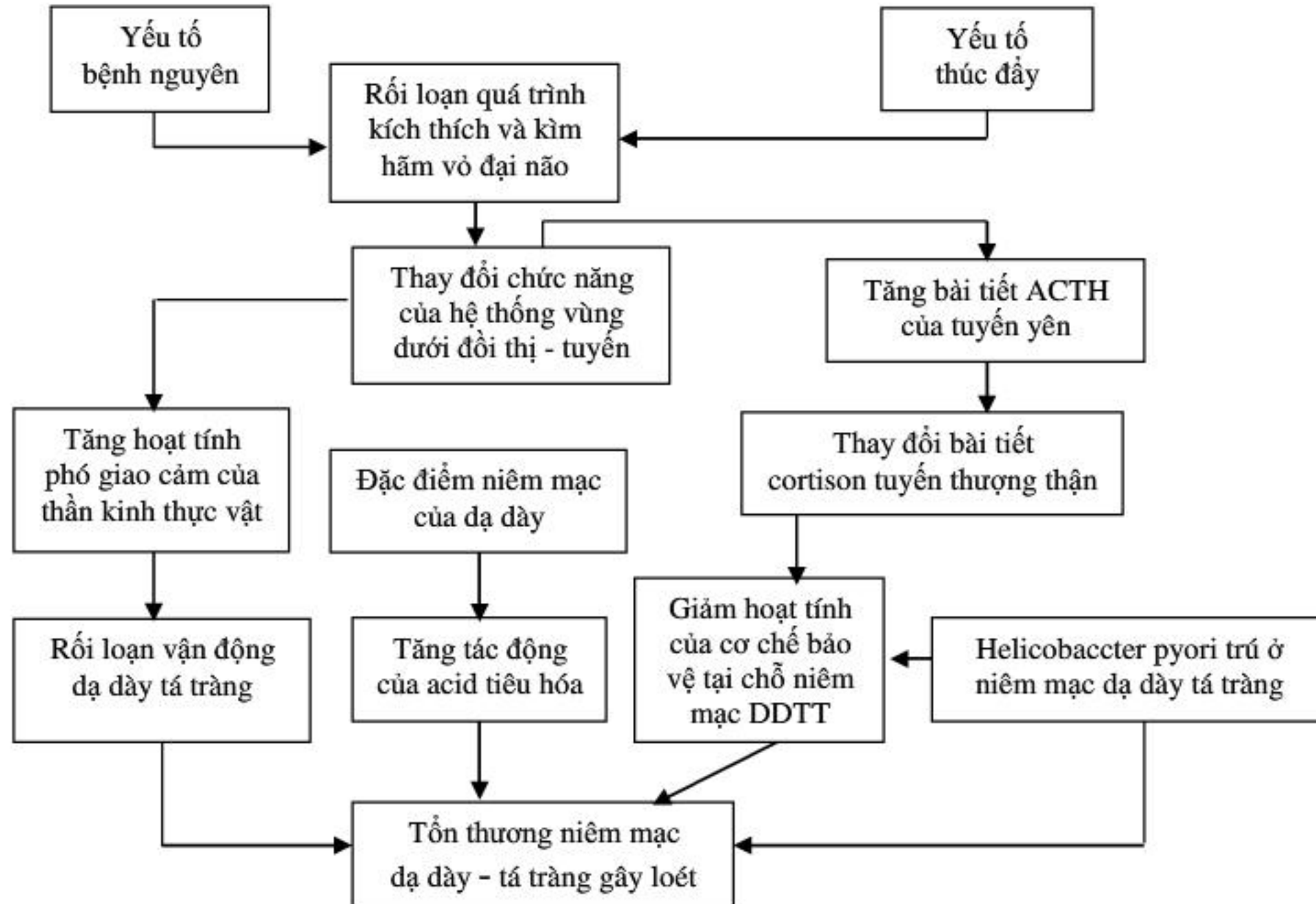
các yếu tố bảo vệ niêm mạc bị suy yếu không đủ khả năng chống đỡ với sự tấn công của pepsin.

Yếu tố quan trọng trong bệnh sinh loét dạ dày là sức đề kháng niêm mạc dạ dày bị suy yếu làm tổn thương trực tiếp niêm mạc dạ dày. Nồng độ gastrin huyết thanh tăng với tỷ lệ đáng kể ở bệnh nhân loét dạ dày, nhưng sự gia tăng bị hạn chế trong giảm bài tiết acid dạ dày. Sức đề kháng niêm mạc dạ dày bị giảm do ức chế tổng hợp prostaglandin niêm mạc dạ dày tạo điều kiện cho sự khuếch tán ngược các ion hydro đã được bài tiết.

Ở bệnh nhân loét tá tràng nồng độ gastrin huyết thanh lúc đói bình thường. Tuy nhiên ở nhiều bệnh nhân loét tá tràng, gastrin được giải phóng vào tuần hoàn, đáp ứng với bữa ăn chứa protein nhiều hơn ở người bình thường. Bệnh nhân loét tá tràng cũng có đáp ứng bài tiết acid dạ dày với gastrin cho vào lớn hơn ở người không bị loét. Ở bệnh nhân loét tá tràng acid trong dạ dày có thể kém hiệu lực ức chế giải phóng gastrin và tiết acid dạ dày thêm. Bệnh nhân loét tá tràng có khuynh hướng làm trống rỗng dạ dày nhanh hơn người không có loét tá tràng. Hiện tượng này, khi ghép với tăng tiết acid dạ dày tương đối có thể góp phần vào phân phối acid với tốc độ lớn hơn vào phần đầu của tá tràng (vị trí ban đầu của loét) ở bệnh nhân loét tá tràng. Sự acid hóa của đoạn gần tá tràng ở bệnh nhân bị loét tá tràng dẫn đến các tế bào niêm mạc tá tràng thì bicarbonic vào trong lòng tràng kém hơn ở người không bị loét. Ngày nay, người ta nhận thấy dị sản dạ dày ở hành tá tràng là điều kiện cần trước hết để có loét tá tràng. Từ quan điểm của Schwart “không có acid thì không có loét” đã mở rộng là “không có dị sản dạ dày thì không có loét tá tràng” nhất là khi ra đời của cơ chế bệnh sinh loét dạ dày tá tràng do HP. Ponsai và cộng sự nghiên cứu cho thấy kết quả: trong loét tá tràng hoạt động, 100% bệnh nhân ở bờ ổ loét có dị sản dạ dày, và 75% ở ngoài ổ loét. Dị sản dạ dày là một hiện tượng thường xuyên có trong loét tá tràng hoạt động.



**Sơ đồ 8. Cơ chế các tầng bảo vệ và sửa chữa niêm mạc**



**Sơ đồ 9. Cơ chế sinh bệnh loét dạ dày tá tràng**

## **5. XÉT NGHIỆM HP TRONG LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG**

Các kỹ thuật giúp chẩn đoán HP bao gồm các phương pháp vi sinh học, giải phẫu bệnh, miễn dịch và dựa vào hoạt tính của men urease của vi khuẩn như test urease nhanh, test thở urê gắn đồng vị phóng xạ. Các phương pháp này hoặc có xâm nhập thường cần thực hiện sinh thiết dạ dày hoặc không xâm nhập bằng test huyết thanh, tìm kháng nguyên vi khuẩn trong phân, test thở. Thực hiện sinh thiết dạ dày ít nhất là 2 mẫu trong vùng hang vị và thân vị để giảm nguy cơ âm tính giả.

### **5.1. Phương pháp vi sinh học**

#### **5.1.1. Cây vi khuẩn**

Yêu cầu dùng môi trường cấy thích hợp thuộc loại Portagerm pylori (bioMerieux), cho phép bảo quản mẫu sinh thiết 24 giờ với nhiệt độ bên ngoài được thực hiện thường qui trên môi trường đặc và chọn lọc chứa kháng sinh để ức chế sự phát triển của vi khuẩn ái khí đường hô hấp trên. Môi trường cấy được ủ ở 37<sup>0</sup> trong môi trường vi ái khí bảo hoà trong nước. Thời gian mọc là 3 - 7 ngày với khuẩn lạc mang đặc tính đặc hiệu. Định danh vi khuẩn bằng nhuộm Gr(-) phối hợp với tìm sự hiện diện của men catalase, oxydase và urease; lợi ích của cấy là để làm thêm kháng sinh đồ. Độ đặc hiệu của cấy là 100%, nhưng độ nhạy là từ 70 - 100% tùy theo điều kiện của môi trường cấy và sự vận chuyển mẫu sinh thiết.

#### **5.1.2. Xác định acid nhân của vi khuẩn (ADN)**

Phản ứng khuếch đại gen cho phép phát hiện chuỗi ADN đặc hiệu của HP trong mẫu sinh thiết dạ dày, trong dịch dạ dày, trong chất nhày hoặc trong nước bọt, trong mảng bám răng và trong phân bệnh nhân. Tuy nhiên phương pháp này không cho phép xác định

sự hiện diện của vi khuẩn sống. Lợi ích của nó là giúp phát hiện sự hiện diện của vi khuẩn với mật độ thấp ( nhất là theo dõi sau điều trị). Kỹ thuật PCR cũng cho phép phát hiện vi khuẩn từ mẫu sinh thiết dạ dày, sự đột biến nhiễm sắc thể gây đề kháng với các macrolides như là clarithromycine, cũng như sự hiện diện của các gen có tiềm năng gây bệnh của HP như là gen CagA và allen VacA.

Trước khi điều trị thì độ nhạy cảm và độ đặc hiệu của phương pháp sinh thiết dạ dày này thay đổi từ 80 - 97% và từ 83 - 100% tùy theo nghiên cứu.

## **5.2. Phương pháp miễn dịch**

### ***5.2.1. Phát hiện kháng nguyên của HP***

Sự phát hiện kháng nguyên của HP trong phân có thể được thực hiện nhờ kỹ thuật ELISA. Năng lực chẩn đoán khá tốt (độ đặc hiệu 94,6%, độ nhạy cảm 88,9%). Phương pháp này không xâm nhập, cũng đầy hứa hẹn để theo dõi sự điều trị tiệt trừ vi khuẩn HP.

### ***5.2.2. Xác định kháng thể đặc hiệu***

Sự đáp ứng thể dịch nhiễm HP mang đặc điểm bởi sự sản xuất kháng thể đặc hiệu (chủ yếu là các globuline miễn dịch IgG, IgA, IgM) có thể được phát hiện trong máu thường được phát hiện bằng phương pháp ELISA. Việc nghiên cứu kháng thể đặc hiệu trong các dịch sinh học khác như nước bọt, nước tiểu hiện nay chưa được chứng minh.

Với các test huyết thanh tốt hơn, độ nhạy cảm là > 90%, và độ đặc hiệu là từ 80-90%. Test huyết thanh học dường như ít lợi ích trong việc theo dõi điều trị do sự biến mất chậm và không hoàn toàn của tỉ kháng thể có thể từ 3 đến 6 tháng.



Kỹ thuật immuno Blot cho phép xác định kháng thể đặc hiệu trong huyết thanh của nhiều kháng nguyên của HP và phân tích các trường hợp nghi ngờ sau xét nghiệm ELISA. Tuy nhiên các test trên thị trường hiện nay dường như không đủ để xác định tình trạng có mặt của CagA và VacA.

### **5.3. Phương pháp mô bệnh học**

Xét nghiệm mô học mẫu sinh thiết cho phép phát hiện HP ở bề mặt niêm mạc hoặc trong lòng niêm mạc dạ dày, có nhiều phương pháp nhuộm vi khuẩn như nhuộm Giemsa, nhuộm bạc, nhuộm Warthin – Starry, nhuộm Hemtoxylline eosine, nhuộm tím cresyle hoặc Acridine orange. Phương pháp hoá mô miễn dịch nhờ kháng thể kháng HP đa dòng hoặc đơn dòng. Độ đặc hiệu và độ nhạy cảm của việc phát hiện HP bằng nhuộm mô bệnh học là gần 90%. Xét nghiệm chuẩn mô bệnh học còn giúp xác định tổn thương viêm dạ dày và tình trạng dị sản và loạn sản của nó.

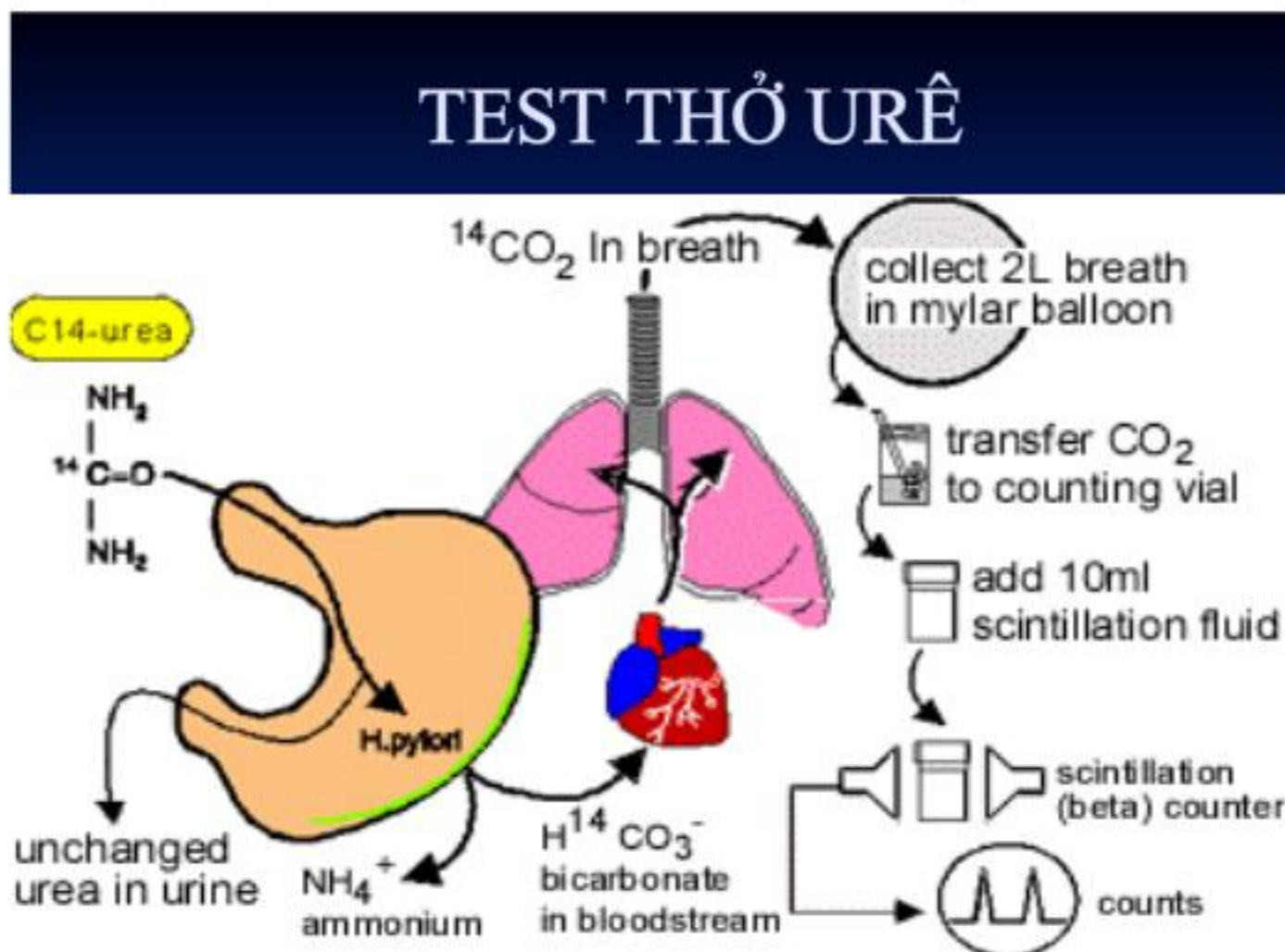
### **5.4. Xác định hoạt độ của men Urease trên bề mặt dạ dày**

#### **5.4.1. Test nhanh urease**

Test này xác định hoạt độ men urease của HP bằng việc đặt mẫu mô dạ dày vào môi trường lỏng (test maison, CU test), hoặc bán đặc (Clotest, HUT test) hoặc trên một cái màng gọi là Pyloritek có chứa urê và một chất chỉ thị màu thay đổi màu theo PH, thường dùng là phenol. Sự hiện diện của HP sẽ làm thoái biến urê thành ammoniac làm kiềm hoá môi trường và làm thay đổi màu của chất chỉ thị PH. Độ nhạy thay đổi theo từng loại test và thời gian đọc kết quả, nó được gia tăng khi ủ ở 37 - 42<sup>0</sup>, các test tốt đọc trong vòng 1 giờ gọi là test nhanh urease cho độ nhạy cảm 85 - 90% và độ đặc hiệu từ 95 - 98%. Trong điều kiện hiện nay người ta thừa nhận ngưỡng phát hiện vi khuẩn là 10<sup>4</sup> - 10<sup>5</sup> vi khuẩn/ml.

### 5.4.2. Test thở

Cho phép phát hiện tình trạng nhiễm trùng đang hoạt động. Nguyên tắc là đo lượng urê có gắn carbon đồng vị  $C^{13}$  hoặc  $C^{14}$ , carbon đồng vị phóng xạ sẽ được thải ra trong khí thở ra, thường dùng là  $C^{13}$ . Sự tạo thành là cho bệnh nhân uống urê có mang carbon đồng vị phóng xạ, đến dạ dày sẽ bị urease của HP trong niêm mạc dạ dày thủy phân thành  $CO_2$  hấp thu vào máu đến phổi và được thở vào trong một máy đếm phóng xạ bằng khí dung kế laser hoặc bằng tia hồng ngoại. Sự sử dụng phương pháp này bị hạn chế do giá thành cao và máy khá đắt. Giá trị chẩn đoán của test thở là rất cao cho cả nhiễm trùng tiên phát cũng như kiểm tra điều trị triệt căn với độ nhạy cảm và độ đặc hiệu lên đến 90%. Xét nghiệm này thường dùng tốt cho trẻ em vì khó soi dạ dày để làm cho tốt.



**Hình 10. Sơ đồ test thở urê đồng vị phóng xạ  $C^{14}$**

Về cách thức lấy mẫu nghiệm để chẩn đoán H.Pylori: Hiện nay, có 2 phương pháp chẩn đoán *H. Pylori*: các xét nghiệm xâm

nhập cho phép phát hiện vi khuẩn từ các mẫu sinh thiết ở niêm mạc dạ dày khi nội soi, và các xét nghiệm không xâm lấn không cần phải nội soi.

*Test xâm nhập: Test urease nhanh: Clo test (campylobacter like organ)*

- Lấy mẫu niêm mạc hang vị qua nội soi dạ dày.
- Mẫu chuyển chất chỉ thị màu: Từ màu vàng sang màu tím hồng (màu cánh sen) chứng tỏ có sự hiện diện men urease để phá hủy urê thành  $\text{NH}_3$  gây kiềm hóa môi trường làm chuyển màu phenol.

- Để tránh âm tính giả cần:
  - + Lấy đúng mẫu ở vị trí có HP: hang vị, thân vị;
  - + Mật độ vi khuẩn  $> 100.000 \text{ VK/mm}^3$ ;
  - + Vi khuẩn phải ở dạng hoạt động: Không làm nếu trước đó dùng thuốc ức chế toan thông qua cơ chế thể dịch (Anti H2, PPI) 2 tuần và kháng sinh, Bismuth 4 tuần trước đó.

Đây là một xét nghiệm đơn giản, nhanh, và kinh tế. Trong những năm qua, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm đánh giá tính chính xác của nhiều xét nghiệm urease khác nhau trong chẩn đoán nhiễm *H. pylori*. Trong một nghiên cứu khác của tác giả Murata H, cho kết quả rất tốt khi so sánh với nuôi cấy và khảo sát mô học xem như là tiêu chuẩn vàng ở các bệnh nhân không được điều trị diệt trùng (độ nhạy 98,5%, độ đặc hiệu 90,9%),

### **5.5. Nuôi cấy**

Là xét nghiệm đặc hiệu nhất được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán nhiễm *H. pylori*. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả bao gồm: mật độ vi khuẩn, điều kiện chuyên chở, môi trường nuôi cấy,

và điều kiện ủ. Một trong những lợi điểm của nuôi cấy là có thể biết được sự nhạy cảm của vi khuẩn đối với các thuốc dùng trong điều trị. Môi trường vi á khí nghĩa là nồng độ oxy 6 - 8% và carbonic 8 - 10%.

**Mô học:** Khảo sát mô học được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán nhiễm *H. pylori*. Nhuộm haematoxylin và eosin là phương pháp ít tốn kém và chính xác, nhưng ngày nay các nhà bệnh học ưa chuộng nhuộm Gram hơn vì thời gian xử lý ngắn hơn và cách đọc trên lam kính dễ hơn. Khảo sát mô học cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn khi được đọc và kiểm tra bởi các nhà giải phẫu bệnh học kinh nghiệm. Tính chính xác của khảo sát mô học để phát hiện *H. pylori* cũng tùy thuộc vào số mẫu được sinh thiết - cũng như vị trí sinh thiết; ít nhất sinh thiết 3 mẫu, 2 mẫu ở hang vị và 1 mẫu ở thân vị.

## **5.6. Các phương pháp Y học phân tử**

Sử dụng phương pháp chẩn đoán Y học phân tử chủ yếu là kỹ thuật PCR (polymerase chain reactions) ngày càng trở nên quan trọng, và nhiều xét nghiệm đã được triển khai để phát hiện *H. pylori* trong các mẫu sinh thiết dạ dày qua nội soi. Các qui trình thực hiện PCR đang được đơn giản hóa và cải thiện bằng kỹ thuật PCR với dòng lai tạo ngược hoặc các xét nghiệm miễn dịch enzym lai tạo sắc kế DNA (Pina M, 1998) để phát hiện các sản phẩm khuếch đại. Một ứng dụng khác của các kỹ thuật DNA là nhằm xác định đột biến điểm mã hóa đề kháng thuốc đối với một số kháng sinh dùng trong điều trị hoặc để phát hiện các yếu tố độc lực di truyền khác nhau của *H. Pylori*.

Nhiều loại xét nghiệm PCR được triển khai để phát hiện *H. Pylori* và các đột biến gây đề kháng Clari một cách trực tiếp từ

các mẫu sinh thiết dạ dày mà không cần đến nuôi cấy. So với xét nghiệm PCR đa biểu hình di truyền với chiều dài phân đoạn giới hạn và phương pháp tạo chuỗi gen DNA, xét nghiệm PCR miễn dịch men lai tạo DNA cho phép phát hiện nhiều kiểu gen tương ứng với các kiểu gen không thuần nhất hoặc các nhiễm trùng phối hợp.

*Test không xâm nhập:*

- Test thở: Chẩn đoán bằng đo nồng độ phóng xạ của carbon  $C^{13}$  hoặc  $C^{14}$  trong hơi thở gọi là test thở urease mang đồng vị phóng xạ (urea breath test):

+ Cho uống urê mang carbon  $C^{13}$  hoặc  $C^{14}$ ,  $C^{13}$  nhanh hơn và ít mang lượng phóng xạ hơn  $C^{14}$  là các cacbon đã đánh dấu đồng vị phóng xạ;

+ Sau đó đo lượng  $CO_2$  có chứa carbon  $C^{13}$  hoặc  $C^{14}$  trong hơi thở - sự hiện diện carbon  $C^{13}$  hoặc  $C^{14}$  chứng tỏ có urea và HP hiện có trong dạ dày;

+ Test qua hơi thở với  $^{13}C$ -urea là ứng dụng hiện được hiểu biết nhiều nhất. Với độ nhạy và đặc hiệu trên 90% trong hầu hết các trường hợp được báo cáo, test được xem là rất mạnh. Nhiều nghiên cứu lượng giá các cải biên của test này với mục đích chủ yếu là đơn giản hóa qui trình của xét nghiệm.

- Huyết thanh học:

+ Xác định kháng thể IgM và IgG khi nhiễm H.Pylori;

+ Biết được nhiều H.Pylori mới hay đã có từ lâu;

+ Có ý nghĩa dịch tễ vì *H. Pylori* bị diệt nhưng kháng thể trong huyết thanh vẫn tồn tại 9 – 12 tháng sau.

- Kỹ thuật PCR Phát hiện *H. Pylori* trong phân: Các nghiên cứu khác cũng mô tả một độ nhạy và đặc hiệu cao để phát hiện DNA của *H. Pylori* trong phân (Makristathis A, 1998 và

CasswallTH, 1999). Tuy nhiên, cũng cần ghi nhận là các phương pháp này đòi hỏi người thực hiện phải có kinh nghiệm mới có kết quả tốt, phương pháp này cũng tốn kém, mất thời gian, còn lâu mới được chuẩn hóa, và như vậy khó so sánh các kết quả với nhau.

**Bảng 4. Độ nhạy cùng ưu khuyết điểm của các XN tìm HP**

<b>Xét nghiệm</b>	<b>Độ nhạy/ Độ chuyên</b>	<b>Ưu điểm</b>	<b>Nhược điểm</b>
Clo test	80 - 95 / 95- 100	Đơn giản	Âm tính giả
Cấy	80 - 90 / 100	Kháng sinh đồ	Chi phí cao, tốn thời gian
Mô học	80 - 90 / 95 - 100	Mô tả thêm hình ảnh mô học	Âm tính giả
Huyết thanh học	> 80 / 90	Thuận tiện, không phụ thuộc thuốc	Âm tính giả
Urea breath test	> 90 / > 90	Đơn giản, chính xác	Chi phí cao, âm tính giả
PCR phân	> 90 / > 90	Thuận tiện, đặc biệt cho trẻ em	Chi phí cao

- Kỹ thuật phát hiện kháng nguyên H.Pylori trong phân: Về phát hiện kháng nguyên *H. Pylori*, trong vòng 2 năm qua có rất nhiều, cần nghiên cứu thêm để định nghĩa vai trò của việc phát hiện kháng nguyên trong phân để tầm soát chẩn đoán nhiễm *H. Pylori*. Các nghiên cứu nên tập trung chủ yếu vào nhóm bệnh nhân đặc biệt như trẻ em. Vì xét nghiệm tìm kháng nguyên trong phân có thể mang lại lợi ích xác thực hơn cả test urea qua hơi thở do các mẫu thử qua hơi thở thường khó thực hiện.

Ngoài ra còn có các phương pháp khác phát hiện kháng thể trong nước tiểu, nước bọt, cấy nước bọt tuy nhiên ít sử dụng.

## **5.7. Áp dụng các xét nghiệm để chẩn đoán trên thực tế**

Hiện nay người ta khuyến cáo tìm kiếm nhiễm HP trong việc điều trị loét dạ dày. Các test xâm nhập được dùng để xét nghiệm mô bệnh học và test urease nhanh được thực hiện ngay trong phòng nội soi. Test cấy chủ yếu chỉ dùng để làm kháng sinh đồ, test huyết thanh rẻ tiền nên dùng để phát hiện HP. Test thở chủ yếu dùng cho trẻ em hoặc để kiểm tra điều trị loét dạ dày. Kiểm tra kết quả điều trị loét dạ dày được kiểm tra ít nhất 4 tuần sau điều trị cũng để kiểm định giá trị của các thuốc kháng tiết. Trong trường hợp thực hiện nội soi thì xét nghiệm mô bệnh học là đủ để đánh giá điều trị loét dạ dày. Nếu điều trị loét dạ dày thất bại thì phải sinh thiết và làm kháng sinh đồ. Trước đây cần môi trường vi khí với nồng độ Oxy 6-8% và CO<sub>2</sub> 8-10% rất khó thực hiện, hiện nay trên thị trường đã bán những túi chuẩn bị sẵn các thành phần vi khí O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub>, chỉ cần đưa mẫu sinh thiết vào là có thể thực hiện được việc nuôi cấy; ngoài ra cũng dùng que pha loãng nồng độ kháng sinh gọi là E- test thay cho pha loãng nồng độ kháng sinh trên thạch như trước đây. Trong trường hợp loét dạ dày thì kiểm tra nội soi sự lành sẹo và sinh thiết để loại trừ ung thư là cần thực hiện.

## **6. LÂM SÀNG VÀ BIỆN CHỨNG LOÉT DA DÀY - TÁ TRÀNG**

### **6.1. Lâm sàng loét dạ dày**

#### **6.1.1. Loét dạ dày**

Ổ loét có thể gặp mọi nơi trên dạ dày, nhưng ở hang vị gặp nhiều hơn ở thân và đáy vị, bờ cong nhỏ nhiều hơn bờ cong lớn. Tùy theo vị trí, Johnson đã chia làm 3 thể:

- Loét loại 1: Thường gặp nhất ở vùng sườn, chỗ nối tiếp niêm mạc hang - môn vị. Sự phối hợp với một viêm dạ dày vùng hang vị và giảm toan có thể là hậu quả sự khuyếch tán của ion H<sup>+</sup> và pepsin vào niêm mạc đã bị hư biến sẵn do trào ngược mật tụy hoặc do rối loạn vận động dạ dày;

- Loét loại 2: Loét dạ dày vùng hang vị phối hợp hoặc theo sau loét tá tràng;

- Loét loại 3: Loét nằm ở tiền môn vị.

Loét loại 2 và 3 có tính chất đau như loét tá tràng, thường tăng acide nhóm máu O không tiết và có kháng nguyên ABH.

Về kích thước thì loét dạ dày thường lớn hơn loét tá tràng, đường kính trung bình là 2 cm nhưng đôi khi ổ loét lành tính >4cm nhất là vùng trên góc thường có hình tròn hay bầu dục gọi là ổ loét Haudek.

#### **6.1.2. Triệu chứng học**

Biểu hiện nổi bật trong loét dạ dày tá tràng là đau, đau là triệu chứng chính có nhiều tính chất.

- Đau từng đợt mỗi đợt kéo dài 2 - 8 tuần cách nhau vài tháng đến vài năm. Đau gia tăng theo mùa nhất là vào mùa thay đổi khí hậu thời tiết như vào mùa đông tạo nên tính chu kỳ của bệnh



loét. Tuy nhiên các biểu hiện lâm sàng của viêm vùng hang vị xảy ra trước loét có thể làm nhầm lẫn hoặc mất tính chu kỳ này.

- Đau liên hệ đến bữa ăn, sau ăn 30 phút - 2 giờ; thường đau nhiều sau bữa ăn trưa và tối hơn là bữa ăn sáng.

- Đau kiểu quặn tức, đau đôi khi hiếm hơn là đau kiểu rát bỏng. Đau được làm dịu bởi thuốc kháng toan hoặc thức ăn, nhưng khi có viêm kèm theo thì không đỡ hoặc có thể làm đau thêm.

- Vị trí đau thường là vùng thượng vị, nếu ổ loét nằm ở mặt sau thì có thể đau lan ra sau lưng. Ngoài ra, có thể đau ở bất kỳ chỗ nào trên bụng.

Một số trường hợp loét không có triệu chứng và được phát hiện khi có biến chứng.

### **6.1.3. Lâm sàng**

Thường nghèo nàn, có thể chỉ có điểm đau khi đang có đợt tiến triển, trong loét mặt trước có thể có dấu cảm ứng nhẹ vùng thượng vị. Trong đợt loét có thể sút cân nhẹ nhưng ra khỏi đợt đau sẽ trở lại bình thường.

### **6.1.4. Chẩn đoán**

Chẩn đoán loét dạ dày tá tràng cần được đặt ra khi lâm sàng có cơn đau loét điển hình xác định bằng chụp phim dạ dày baryte và bằng nội soi dạ dày. Điển hình là có ổ đọng thuốc khi ổ loét ở bờ của dạ dày. Về nội soi dễ nhận ra miệng ổ loét đáy của nó 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. Điều quan trọng là phải xác định bản chất của ổ loét bằng sinh thiết để phân biệt với ung thư thể loét và ung thư hóa bề mặt ổ loét lâu ngày.

Các xét nghiệm sinh hóa ít có giá trị trong chẩn đoán:

- Lưu lượng dịch vị cơ bản (BAO) thường thấp.
- Lưu lượng sau kích thích (SAO) bình thường hoặc giảm trong loét loại 1. Trong loét loại 2 và 3 sự tiết dịch vị bình thường hoặc tăng.

Trong loét dạ dày kèm vô toan cần nghĩ đến ung thư.

### **6.1.5. Tiến triển**

Trong phần lớn trường hợp loét tự lành sẹo sau 2-3 tháng, nhưng trong 2 năm đầu tái phát >50% trường hợp. Tần suất tái phát trung bình là 2-3 năm một lần và càng về sau càng giảm dần. Loét dạ dày diễn tiến lâu ngày có thể K hóa nhất là loét vùng hang vị bờ cong nhỏ gây ra do nhiễm HP, tỉ lệ K hóa dạ dày do viêm mạn hang vị thể teo là 30% và do loét dạ dày là 6 - 10%.

## **6.2. Loét tá tràng**

Loét tá tràng xảy ra ở người lớn với mọi lứa tuổi. Tuy nhiên, nhìn chung nó xảy ra trước 60 tuổi. Nam = 2 nữ và thường có yếu tố gia đình.

Trên 90% loét nằm ở mặt trước hoặc mặt sau của hành tá tràng cách môn vị 2cm. Đôi khi hai ổ loét đối diện gọi là “Kissing ulcers”. Theo nội soi người ta chia ra loét tròn, loét thuần là hay gặp nhất, loét không đều, loét dọc và loét hình mặt cắt khúc dôi ý “salami” ít gặp hơn. Nó tương ứng với một loét tròn hoặc không đều đang ăn sâu hoặc ngược lại đang tái sinh.

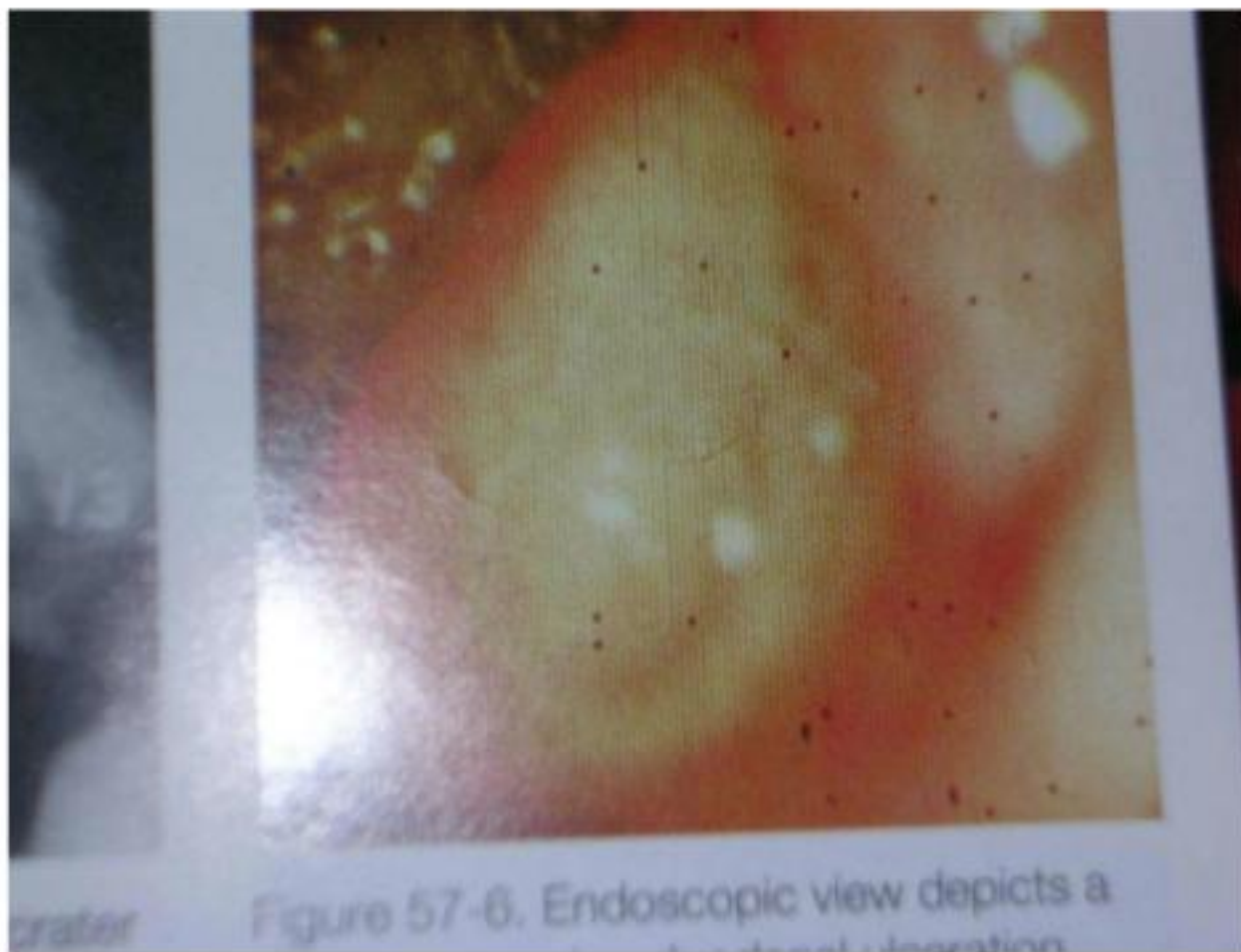
Sự tiết acid dạ dày thường cao bất thường. Vì vậy, theo quan điểm sinh lý bệnh, loét tá tràng là do yếu tố bảo vệ không chịu đựng được trước sự tấn công quá mạnh của A. Clohydrique và pepsine. Khác với loét dạ dày, trong loét tá tràng sự bảo vệ suy yếu không có khả năng chống lại sự tấn công.

Sự gia tăng acid và dịch vị có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau: sự gia tăng tế bào viêm, tăng tiết gastrin, quá nhạy cảm của các thụ thể tế bào viêm với các chất kích thích tiết, suy giảm các cơ chế ức chế.

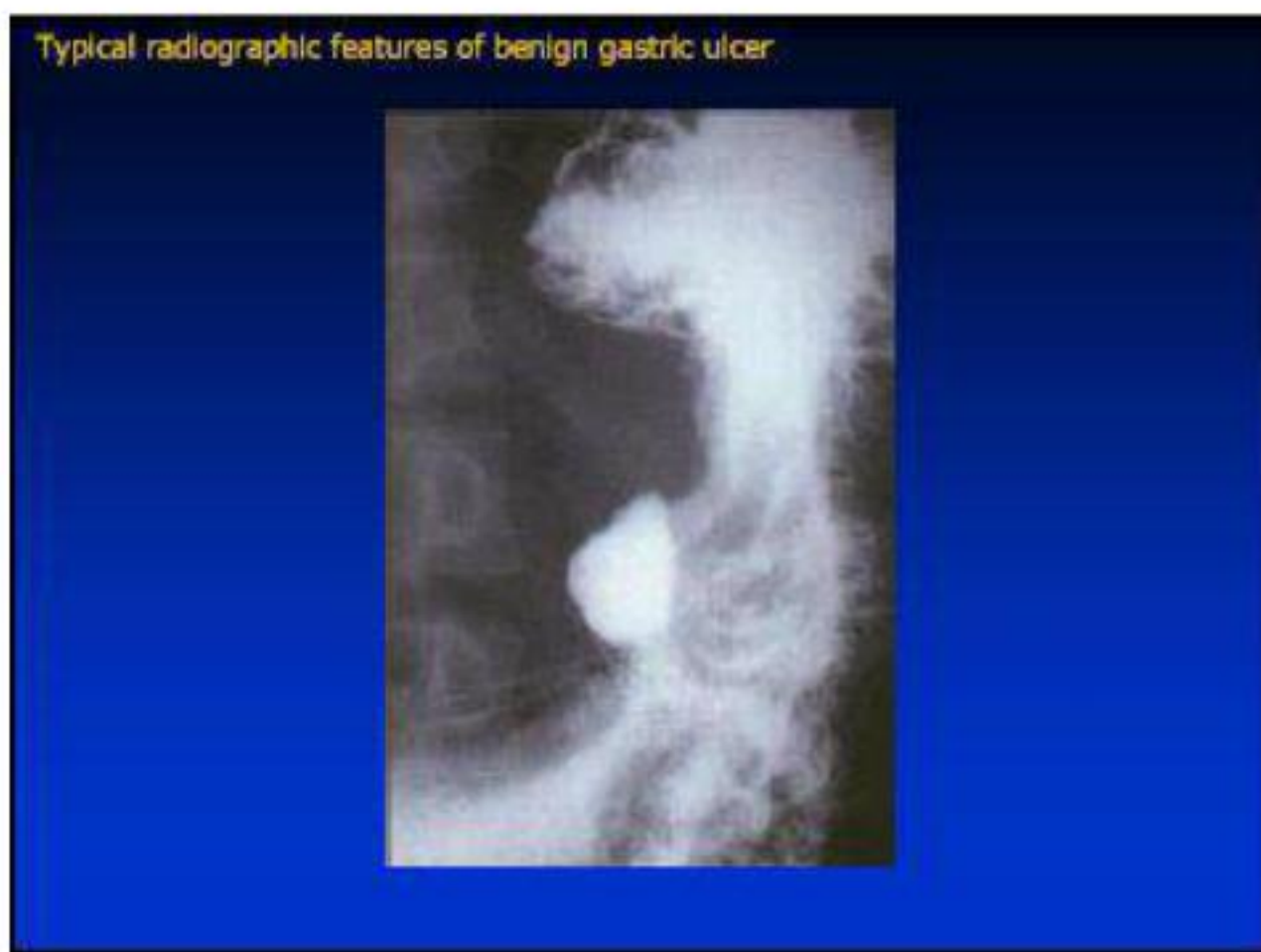
Thường trong loét mạn, gastrin máu lúc đói không tăng. Sự phối hợp với một số bệnh khác là thường gặp như: bệnh phổi mạn, xơ gan, suy thận, sỏi tiết niệu, cường phó giáp, viêm tụy mạn, bệnh đa hồng cầu.



**Hình 11. Hình ảnh loét dạ dày**



**Hình 12. Hình ảnh loét hành tá tràng**



**Hình 13. Hình ảnh chụp Baryte loét góc bờ cong nhỏ**



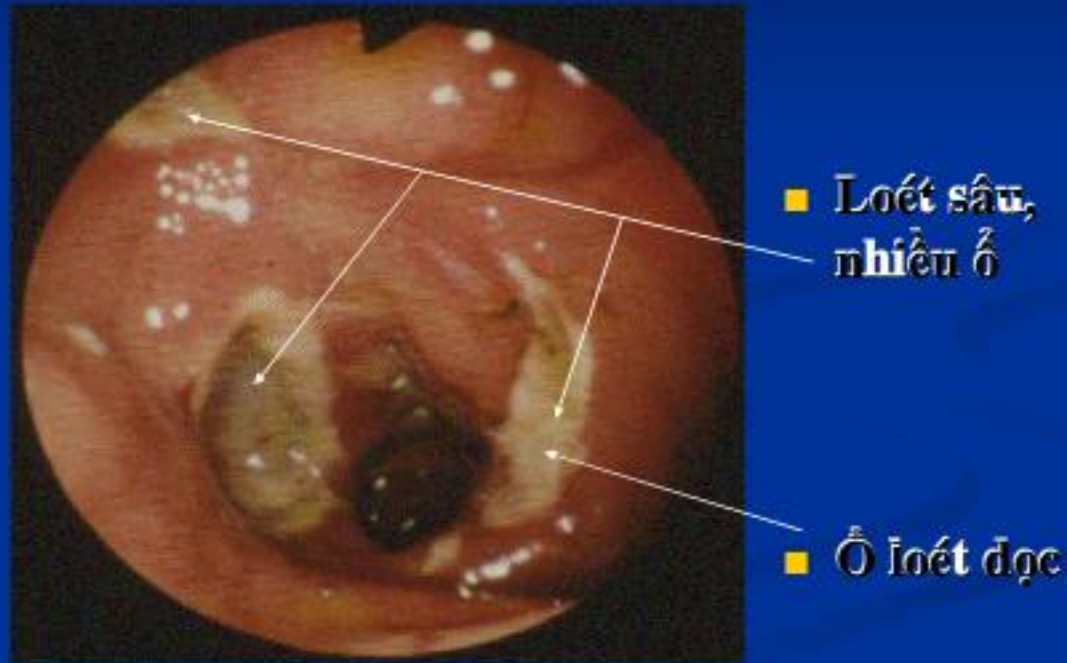
**Hình 14. Loét sâu lành tính góc bờ cong nhỏ**



**Hình 15. Loét dạ dày**

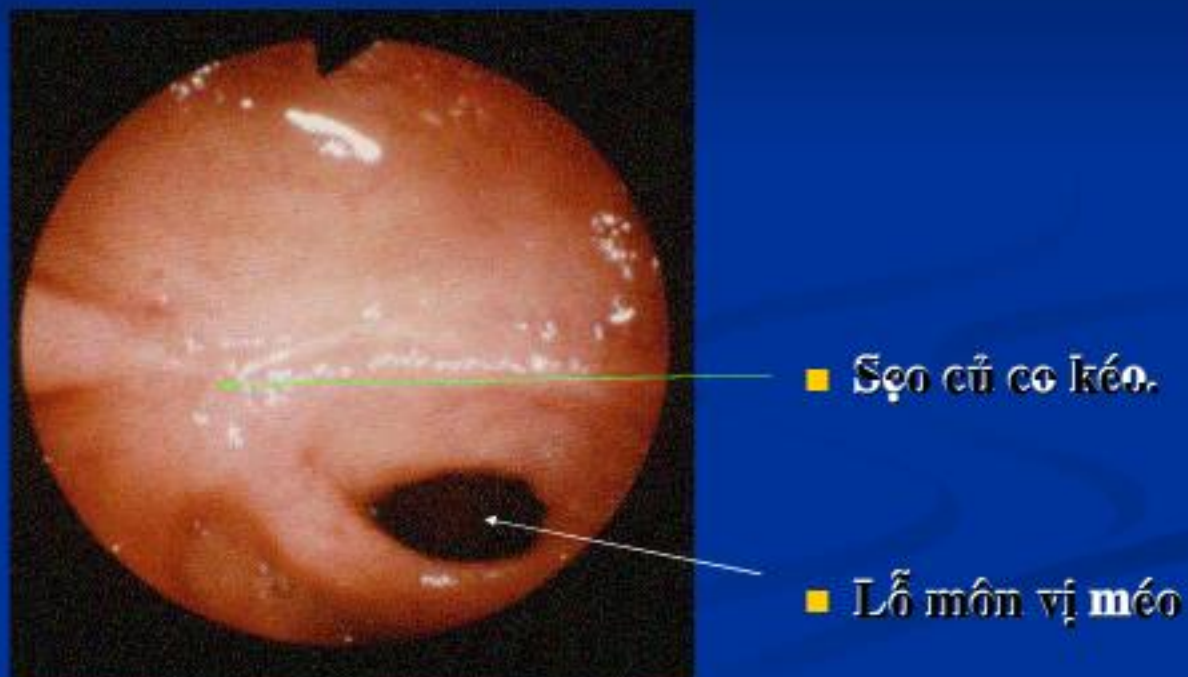
**Hình 16. Loét tá tràng**

## HÌNH ẢNH NỘI SOI LOÉT TÁ TRÀNG (TT)



**Hình 17. Loét dạ dày nhiều ổ**

## HÌNH ẢNH NỘI SOI LOÉT HÀNH TÁ TRÀNG (TT)



**Hình 18. Hình ảnh lành sẹo ở loét**

### **6.2.1. Triệu chứng**

Đau là đặc trưng của loét tá tràng thường rõ hơn loét dạ dày, vì ở đây không có viêm phối hợp. Các đợt bộc phát rất rõ ràng. Giữa các kì đau, thường không có triệu chứng nào cả. Đau xuất hiện 2 - 4 giờ sau khi ăn tạo thành nhịp ba kỳ, hoặc đau vào đêm khuya 2-3 giờ sáng (nửa đêm sau). Đau đói hoặc kiểu quặn thắt nhiều hơn là đau kiểu nóng ran. Đau ở thượng vị lan ra sau lưng về phía bên phải (1/3 trường hợp). Cũng có 5-10% trường hợp không đau, được phát hiện qua nội soi hoặc do biến chứng và 10% trường hợp loét lành sẹo nhưng vẫn còn đau.

### **6.2.2. Chẩn đoán**

Gợi ý bằng cơn đau loét xác định bằng nội soi và phim baryte, cho thấy ổ đọng thuốc thường nằm theo trục của môn vị ở trên hai mặt hoặc hình ảnh hành tá tràng bị biến dạng.

Trong trường hợp loét mạn tính xơ hóa, hành tá tràng bị biến dạng nhiều, các nếp niêm mạc bị hội tụ về ổ loét làm môn vị bị co kéo, hoặc hành tá tràng bị chia cắt thành 3 phần tạo thành hình cánh lá bài chuẩn (bulbe en trèfle). Một hình ảnh biến dạng không đối xứng làm dẫn nếp gấp đáy ngoài và teo nếp gấp đáy trong tạo thành túi thừa Cole làm cho lỗ môn vị bị đổ li tâm. Nội soi có thể nhận ra dễ dàng ổ loét do đáy màu xám sẫm được phủ một lớp fibrin, đôi khi được che đậy bởi các nếp niêm mạc bị sưng phù, các loét dọc khó phân biệt với một ổ loét đang lành sẹo, trong trường hợp này bơm bleu de méthylène nó sẽ nhuộm fibrin có màu xanh để giúp phát hiện ổ loét.

Định lượng acid và gastrin được chỉ định nếu nghi ngờ sự tiết bất thường do u gastrin, một sự phì đại vùng hang vị, cường phó giáp hoặc suy thận.

### **6.2.3. Diễn tiến**

Trên một nửa loét tá tràng tái phát trong năm đầu. Ngạn ngữ trước đây có câu: “một lần loét, luôn luôn là loét”. Đến nay không hoàn toàn đúng vì bây giờ đã có phương tiện điều trị hiệu quả và tiết kiệm. Lâu dài sau 10-15 năm 60% bệnh nhân có các triệu chứng được cải thiện, 20% bệnh nhân có biến chứng phải phẫu thuật, 20% biến tiến loét theo chu kỳ.

### **6.3. Biến chứng của loét dạ dày tá tràng**

Thường gặp là chảy máu, thủng, xơ teo gây hẹp, thủng bí hay thủng tự do, loét sâu kèm viêm quanh tạng, đặc biệt loét dạ dày lâu ngày có thể ung thư hóa.

#### **6.3.1. Chảy máu**

Thường gặp nhất nhưng khó đánh giá tần số chính xác. Khoảng 15-20% bệnh nhân loét có một hoặc nhiều lần chảy máu; loét tá tràng thường chảy máu (17%) so với dạ dày (12%), người già chảy máu nhiều hơn người trẻ. Biến chứng chảy máu thường xảy ra trong đợt loét tiến triển nhưng cũng có thể là dấu hiệu đầu tiên của loét. Thường là chảy máu ẩn nếu kéo dài gây thiếu máu mạn nhược sắt. Nếu chảy máu nặng cấp gây nôn và đi cầu ra máu, chảy máu dạ dày thường nôn nhiều hơn (50%) tá tràng 30%. Đánh giá độ trầm trọng chảy máu cần dựa vào mạch, huyết áp, lượng nước tiểu, tình trạng thiếu máu não, hồng cầu, Hct, Hb và lượng máu cần bù để duy trì các chỉ số bình thường của huyết động.

- Chẩn đoán dựa vào nội soi cần thực hiện sớm hoặc khi ra khỏi choáng. Tần suất tái phát là 20%, tiên lượng tốt nếu chảy máu tự ngưng trong vòng 6 giờ đầu. Nguy cơ tái phát cao >50% nếu:

+ Chảy máu từ tiểu động mạch;



- + Mạch máu thấy được ở nền ổ loét;
- + Chảy máu kéo dài >72 giờ;
- + Cục máu đông lớn còn tươi.

- Điều trị: Trong chảy máu có choáng hoặc hồng cầu <2.5 triệu, Hct <25% bệnh nhân phải được điều trị tích cực bằng chuyển máu, chuyển dịch để cân bằng huyết động, thường duy trì huyết áp tâm thu chung quanh 10 mmHg. Đồng thời cho kháng tiết bằng đường tiêm, các thuốc băng niêm mạc ít hiệu quả khi chảy máu từ tiểu động mạch. Các phương tiện cầm máu vật lý có thể hiệu quả, khi chảy máu từ mao mạch như: rửa dạ dày bằng nước lạnh nước ấm hoặc nước muối đẳng trương. Nhiệt đông và quang đông tại chỗ cũng rất có hiệu quả. Thuốc cầm máu bằng co mạch tại chỗ bằng adrenalin 1‰ nhất là phối hợp tiêm adrenalin và thuốc làm xơ hóa mạch máu như polidocanol 2% rất có hiệu quả, hoặc kẹp cầm máu (hemoclip). Biện pháp làm bít mạch bằng spongel khó thực hiện. Nếu các biện pháp trên không có hiệu quả thì cần phẫu thuật để buột cầm máu đồng thời có thể kết hợp cắt bỏ ổ loét.

### **6.3.2. Thủng**

Loét ăn sâu vào thành dạ dày hay tá tràng có thể gây thủng. Đây là biến chứng đứng thứ nhì sau chảy máu (6%), đàn ông nhiều hơn phụ nữ. Loét mặt trước hoặc bờ cong nhỏ thì thủng vào xoang phúc mạc lớn, loét mặt sau thì thủng vào cơ quan kế cận hoặc hậu cung mạc nối.

- Triệu chứng: Thường khởi đầu bằng cơn đau dữ dội kiểu dao đâm (coup de poignard) sau đó là dấu viêm phúc mạc và nhiễm trùng nhiễm độc. Chụp phim bụng không sửa soạn có liềm hơi dưới cơ hoành hoặc siêu âm có hơi tự do trong ổ bụng.

Điều trị cấp cứu bao gồm hút dịch vị, chuyển dịch, kháng sinh. Trong phần lớn trường hợp cần mổ khâu lỗ thủng.

### **6.3.3. Loét xuyên thấu dính vào cơ quan kế cận**

Thường là tụy, mạc nối nhỏ, đường mật, gan, mạc nối lớn, mạc treo đại tràng, đại tràng ngang thường gặp lá loét mặt sau hoặc loét bờ cong lớn. Các loét này thường đau dữ dội ít đáp ứng với điều trị, loét xuyên vào tụy thường đau ra sau lưng hoặc biểu hiện viêm tụy cấp, loét thủng vào đường mật chụp đường mật hoặc siêu âm có hơi trong đường mật hoặc baryte vào đường mật. Nếu rò dạ dày đại tràng gây đi chảy phân sống và kém hấp thu, cần điều trị phẫu thuật.

### **6.3.4. Hẹp môn vị**

Thường gặp nhất khi ổ loét nằm gần môn vị. Gây ra do loét dạ dày hoặc tá tràng hoặc phản ứng co thắt môn vị trong loét dạ dày nằm gần môn vị, hẹp có thể do viêm phù nề môn vị.

#### **6.3.4.1. Triệu chứng**

- Nặng bụng sau ăn.
- Mửa ra thức ăn củ > 24 giờ.
- Dấu óc ách dạ dày lúc đói và dấu Bouveret (+).
- Gầy và dấu mất nước.

#### **6.3.4.2. Xét nghiệm**

- Cô đặc máu và suy thận chức năng.
- Nhiễm kiềm do mất acid chlorhydric.
- Kali máu giảm do mất HCl.

#### **6.3.4.3. Chẩn đoán hẹp môn vị**

Gồm 3 giai đoạn như phát hiện sự ứ trệ của dạ dày, xác định nguồn gốc, đánh giá cơ năng và thực thể.

- Phát hiện sự ứ trệ dạ dày:
  - + Thông dạ dày có dịch ứ >100ml;
  - + Phim baryte dạ dày còn tồn đọng baryte >6 giờ;
  - + Phim nhấp nháy, chậm làm vơi dạ dày >6 giờ khi thức ăn có đánh dấu đồng vị phóng xạ Technium 99.

- Xác định nguồn gốc bằng chụp XQ và nội soi sau khi đã hút hết dịch vị, kèm sinh thiết vùng tổn thương.

- Xác định cơ năng hay thực thể bằng nghiệm pháp no muối kéo dài, sau 1/2 giờ và 4 giờ: nếu sau 1/2 giờ >400ml, và sau 4 giờ >300ml là thực thể, nếu <200ml là có cơ năng, hoặc làm lại no muối sau 3 ngày chuyển dịch >100ml là thực thể.

#### **6.3.4.4. Điều trị**

Điều chỉnh nước và điện giải, cần dựa vào điện giải đồ để bù natri và Kali. Nuôi dưỡng bằng đường TM, trong những ngày đầu cần hút dạ dày để tái lập trương lực cơ và giảm kích thích niêm mạc, đồng thời cho thêm Métoclopramide, hoặc Domperidol để dễ làm vơi dạ dày. Nếu hẹp do loét, điều trị loét. Nếu sau một thời gian điều trị mà hẹp không giảm.

#### **6.3.5. Loét ung thư hóa**

Tỉ lệ loét ung thư hóa thấp 5-10%, và thời gian loét kéo dài >10 năm. Hiện nay người ta thấy rằng viêm mạn hang vị nhất là thể teo, thường đưa đến ung thư hóa nhiều hơn (30 %), còn loét tá tràng rất hiếm khi bị ung thư hóa.

Chẩn đoán cần dựa vào: Triệu chứng lâm sàng với đau ngày càng gia tăng liên tục, không đáp ứng với điều trị kháng loét. Toàn thân gầy sút mất ngon miệng và khẩu vị, đi cầu phân máu đen kéo

dài, sút cân nhanh, phù, thiếu máu. Khám thượng vị có mảng hoặc có dấu hiệu di căn: hạch thượng đòn trái (Troisier), di căn gan, tụy.

Nội soi có hình ảnh u sùi hoặc loét nhám nhở bờ không đều, cứng, đụng vào dễ chảy máu. Sinh thiết có hình ảnh tế bào ác tính dạ dày.

## **6.4. Các thể loét đặc biệt**

### **6.4.1. Loét do stress**

Là một loét cấp, làm mất chất theo kiểu đục lỗ, ở đây không có mô hạt và hiện tượng xơ hóa, tổn thương gần giống viêm loét dạ dày do thuốc, được thấy trong những trường hợp sau:

- Sau chấn thương hoặc phẫu thuật nặng, đặc biệt là tổn thương hệ thần kinh (ulcer de Cushing);
- Sau bỏng nặng (ulcer de Curling);
- Bệnh nội thương nặng: shock nhiễm trùng, nhồi máu cơ tim, suy hô hấp, suy thận cấp.

Loét thường nông và nhiều chỗ, ở dạ dày thường là ở thân và hang vị và hành tá tràng. Thường không đau, biểu hiện bằng chảy máu vào ngày thứ 3-14 sau tổn thương, có thể chảy máu rất nặng và cấp, tử vong cao, nhưng hiện nay tần suất bệnh giảm nhờ biện pháp phòng ngừa và điều trị hữu hiệu, phòng ngừa bằng dùng thuốc kháng tiết và kháng toan để duy trì pH dạ dày >3,5. Trong trường hợp chảy máu nặng và kéo dài, cần sử dụng Vasopressine và Somatostatine, hoặc làm đông máu bằng nhiệt đông hoặc Laser, nếu thất bại cần phẫu thuật để loại trừ vùng chảy máu

### **6.4.2. Loét trong Hội chứng Zollinger Ellison hoặc trong u tiết gastrin (gastrinome)**

Hội chứng phối hợp một u tiết ra gastrin và loét được mô tả năm 1955. U thường nằm ở tụy hoặc thành tá tràng. Cũng có thể

nằm ở tế lách, dạ dày, gan, hạch và cả trong buồng trứng, tuyến phó giáp. Đôi khi có ở nhiều nơi, trong phần lớn trường hợp u có di căn nhiều nơi nhưng chúng có tiến triển chậm, 25% u gastrinome nằm trong bệnh đa u nội tiết gồm phì đại tuyến yên, tuyến phó giáp, đảo Langerhans và thượng thân, bệnh có tính chất gia đình. Bản chất của u chưa được xác định, khác với tế bào G, cũng không phải tế bào A (tiết ra glucagon), cũng không phải tế bào B (tiết ra insulin).

Triệu chứng cổ điển là loét nằm ở tá tràng hoặc hồng tràng. Đề kháng với điều trị thông thường, tái phát sau cắt dây X, hoặc cắt dạ dày bán phần; kèm đi chảy do dạ dày tiết quá nhiều acid khi xuống đến ruột non, làm ức chế men tụy và men ruột gây đi chảy, ngoài ra gastrin cũng kích thích ruột non làm tăng tiết Kali và giảm hấp thu Natri và nước. Ngoài loét niêm mạc dạ dày còn phì đại vùng đáy, nếp niêm mạc tá tràng và ruột non cũng bất thường các valvule bị dày ra.

Xét nghiệm: Gastrin máu cao bất thường hoặc tăng cao trong nghiệm pháp secretin.

Đo acid dịch vị cũng rất quan trọng, pH máu rất thấp, BAO rất cao 50% >15mEq/giờ, MAO cũng gia tăng.

Chẩn đoán xác định u bằng siêu âm nội soi, chụp nhấp nháy, CT scanner, chụp nhuộm động mạch.

Điều trị tốt nhất là cắt bỏ u, nếu không thực hiện được nhiều lúc phải cắt bỏ toàn bộ dạ dày. Hiện nay các thuốc ức chế tiết acid mạnh có thể ức chế tiết được như omeprazole nhưng phải cho liều gấp 4, 5 lần bình thường. Điều trị u bằng streptozocine phối hợp với 5 F.U cho kết quả tốt.

## **7. HELICOBACTER PYLOGI VÀ BỆNH LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG**

### **7.1. Đặc điểm sinh học của Helicobacter Pylori**

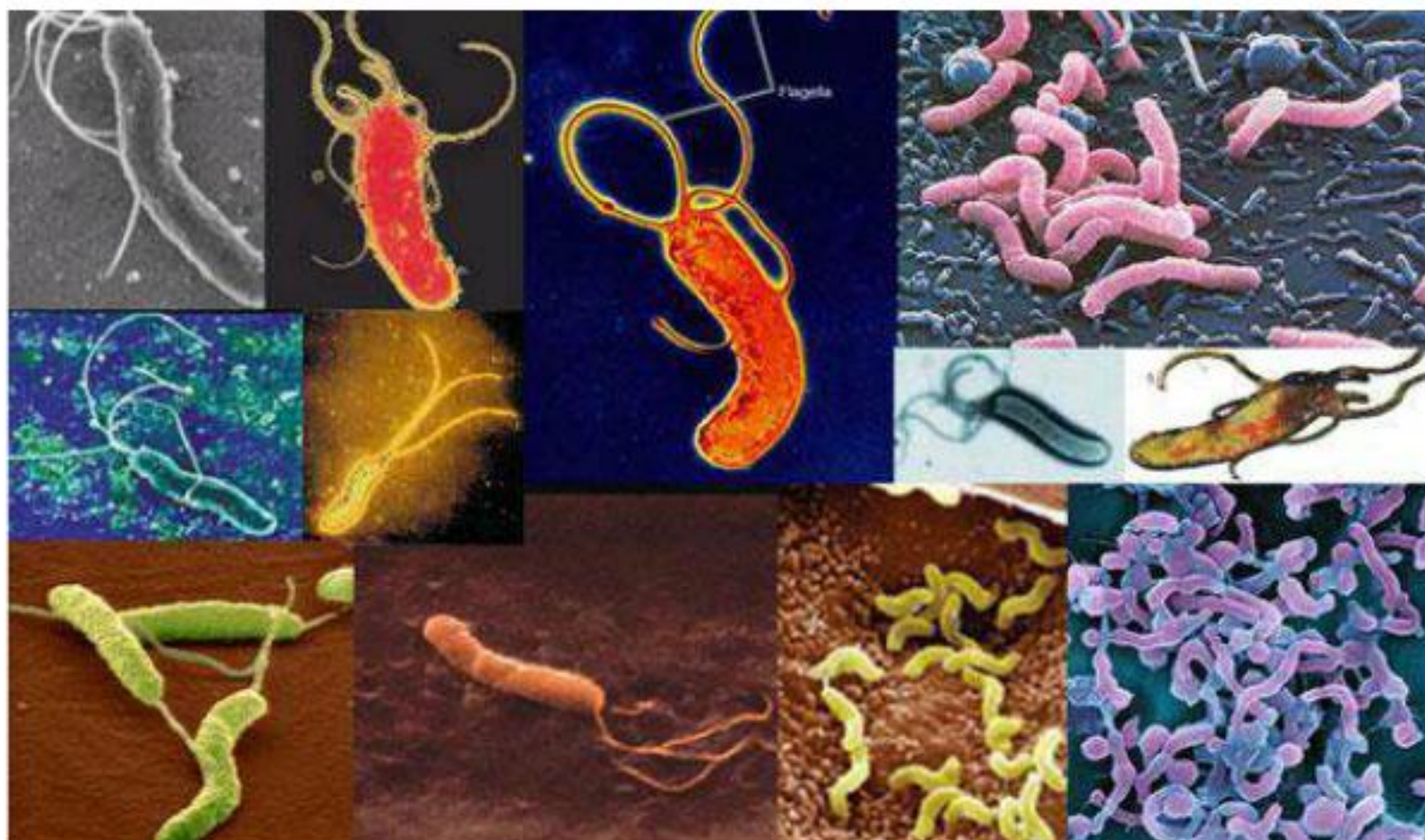
#### **7.1.1. Hình thái học**

Năm 1983, nhà sinh vật học Warren và nhà lâm sàng học Marshall đã mô tả Helicobacter pylori. Lần đầu tiên họ gọi là trực khuẩn Campylobacter pyloridis. Về sau gọi là Campylobacter pylori.

HP là vi khuẩn Gram âm, kỵ khí, có hình cong xoắn nhẹ, đường kính 0,3-1,0 $\mu$ m, dài 1,5 - 5 $\mu$ m, với 5 - 7 lông mảnh ở đầu, mỗi sợi dài khoảng 30nm và dài 2 - 3 $\mu$ m. Trên tiêu bản nhuộm có hình chữ S, dấu ngã, dấu hỏi, hình cánh cung. Trên các nuôi cấy lâu ngày, chúng có thể xuất hiện các thể hình cầu không hoạt động nhưng vẫn còn tổng hợp DNA, khi có điều kiện thuận lợi sẽ trở lại hoạt động như ban đầu. HP thường nằm dưới lớp chất nhầy phủ bề mặt niêm mạc dạ dày, bám trên mặt hoặc chui sâu vào khe giữa các tế bào biểu mô dạ dày, có khi thấy HP trong lòng các khe tuyến nông trên gần bề mặt niêm mạc. Các lông của HP ở một đầu, tận cùng bởi các đĩa, cấu trúc này không gặp ở bất kỳ loại Campylobacter nào khác.

Có nhiều phương pháp nhuộm khác nhau để phát hiện HP. Các phương pháp nhuộm màu tiêu bản khác nhau sẽ cho ta thấy các màu sắc khác nhau. Trên tiêu bản nhuộm Gram chúng biểu hiện hình thể đặc trưng là hình cong, hoặc chữ S và chữ U, cánh cung và bắt màu gram (-) khi nhuộm gram; màu tím đỏ khi nhuộm Hematoxylin-Eosin, màu xanh thẫm khi nhuộm Giemsa hoặc Diff-Quik, màu đen đậm khi nhuộm Warthin-Starry, màu da cam khi nhuộm huỳnh quang acridin orange trên môi trường nuôi cấy lâu ngày HP xuất hiện thể hình cầu. HP di động nhờ các lông ở một

đầu, thông thường chúng có từ 4 đến 6 lông; các lông này có thể nhuộm được bằng kỹ thuật Kodaka (nhuộm âm với 1% acid phosphotungstic), với thiết diện ngang, mỗi lông có 15 sợi tách biệt, mỗi sợi dày khoảng 30nm và dài khoảng 2 - 3 $\mu$ m.



**Hình 19. Hình dạng vi khuẩn HP**

### **7.1.2. Tính chất sinh lý, sinh hóa**

HP không phản ứng với hầu hết xét nghiệm sinh hóa thông thường. HP không phân giải hydrat carbon, có men urease hoạt động rất mạnh. Đây là đặc điểm quan trọng để phân biệt HP và *Campylobacter*.

Vi khuẩn tiết các men urease, catalase, oxydase phosphatase kiềm, lipase, protease, phospholipase, hyaluronidase. Tuy nhiên urease là men chiếm ưu thế về số lượng (men urease có ở nhiều loại vi khuẩn, nhất là vi khuẩn đường ruột, nhưng ở HP có lượng men này lớn gấp hàng trăm các vi khuẩn khác) và thủy phân chuyển urê trong dạ dày thành amoniac và carbon dioxid. Chính

amoniac làm kiềm hóa môi trường, có khả năng trung hòa acid dịch vị.

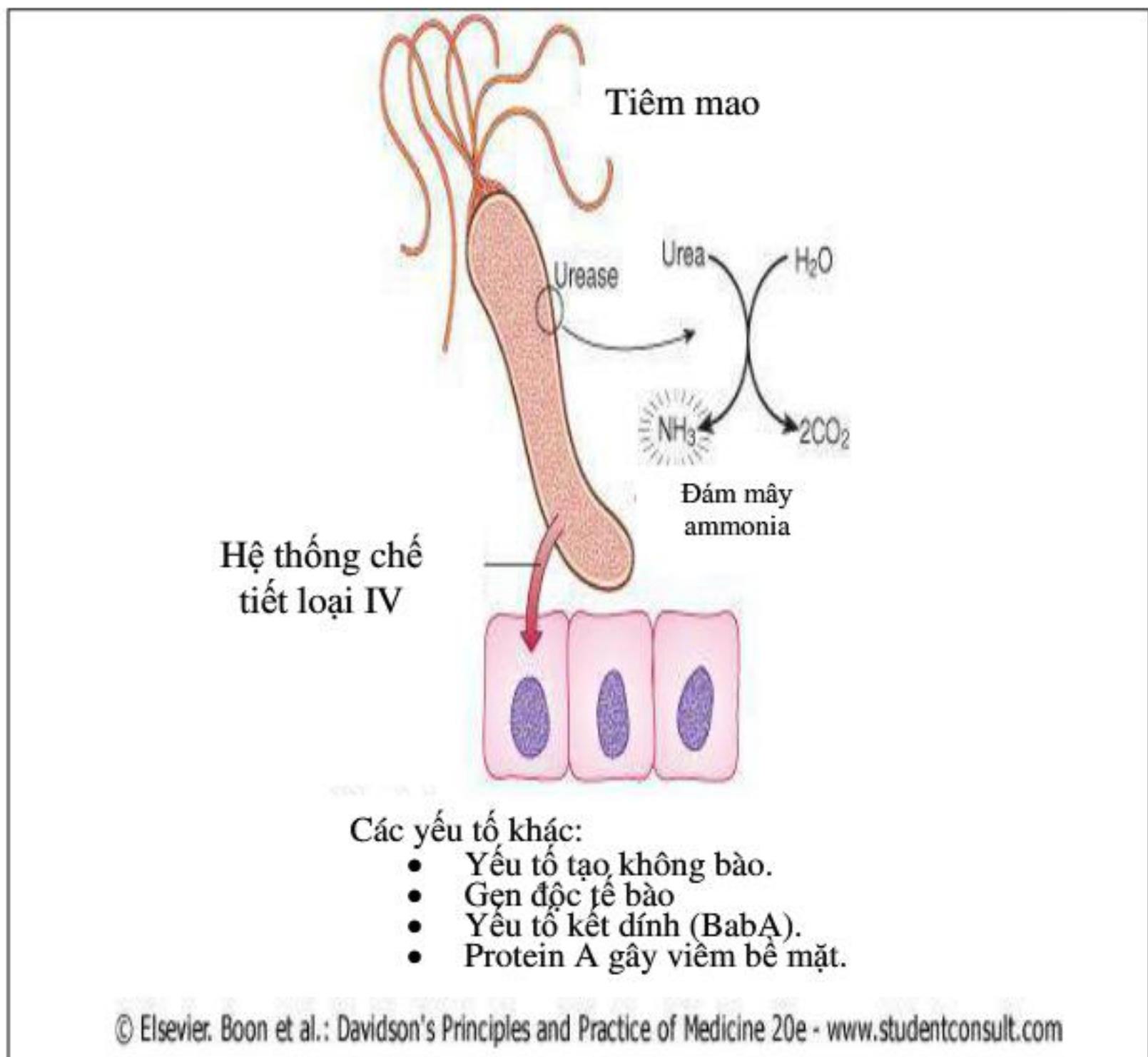
## **7.2. Đặc điểm kháng nguyên**

Trên cơ sở phân tích cấu trúc kháng nguyên và yếu tố độc của vi khuẩn cho thấy HP có rất nhiều kháng nguyên là những yếu tố độc lực của chúng như lông, men urease, độc tố tạo không bào (VacA), độc tố gây độc tế bào (CagA), tiểu đảo sinh bệnh (cagP.A.I), các yếu tố bám dính và Lipopolysaccharides.

### **7.2.1. Kháng nguyên lông**

HP xâm nhập vào biểu mô vật chủ là nhờ tính di động của lông. Mỗi HP có từ 5 đến 7 lông, có vỏ bọc tiếp liền với màng ngoài của vi khuẩn, đầu vỏ lông có một núm bảo vệ cho lông không bị khử polyme khi tiếp xúc với acid. Thành phần của lông gồm 2 tiểu đơn vị protein là flagellin A và flagellin B và được mã hóa bởi gen *flaA* and *flaB*. Những gen HP đột biến các protein của *flaA* and *flaB* cho thấy có liên quan đến sự di động và độc tính của HP và dẫn đến tăng các cytokine (IL8, TNF-& IL10), đồng thời khởi động phản ứng viêm ở niêm mạc dạ dày.





**Hình 20. Mô tả HP với kháng nguyên lông và độc tố đi kèm**

### 7.2.2. Kháng nguyên bám dính

Sự liên kết HP với các tế bào biểu mô dạ dày thông qua các yếu tố kết dính và cơ quan tiếp nhận được xem là yếu tố độc của vi khuẩn HP. Yếu tố kết dính có bản chất là protein, glycol liên kết hoặc lipid của trực khuẩn liên quan đến giai đoạn đầu của quá trình xâm nhập thông qua sự tương tác gián tiếp giữa trực khuẩn và các thụ thể trên bề mặt biểu mô dạ dày. Yếu tố kết dính của trực khuẩn đối với các thụ thể tế bào chủ làm bùng nổ sự thay đổi tế bào như các đợt tải nạp tín hiệu kéo theo sự thâm nhiễm các tế bào viêm (bạch cầu đa nhân và mono) và có khả năng trợ của vi khuẩn HP

với các bạch cầu. Khi hướng đến lớp biểu mô, HP kết dính các tế bào nhờ vào BabA, SabA, AlpA, AlpB, HopZ, HPA, và các chất kết dính khác. Yếu tố BabA thúc đẩy sự kết nối HP đến kháng nguyên tổ chức nhóm máu Lewis b mà có mặt trên bề mặt các tế bào biểu mô dạ dày. Sự kết nối đó gia tăng khi có tình trạng viêm tự miễn với sự tăng lên của các tự kháng thể tế thành và mất đi tế bào thành. Chủng HP CCUG 17 875 mang BabA có 2 có phiên bản của gen BabA (BabA1 và BabA2); trong chủng này gen BabA2 mã hóa một protein ngoài màng giữ chức năng kết nối kháng nguyên Lewis b. Theo nghiên cứu của Takata và cộng sự kháng nguyên nhóm máu LeX và LeY không có tính kết dính của HP với tế bào biểu mô dạ dày.

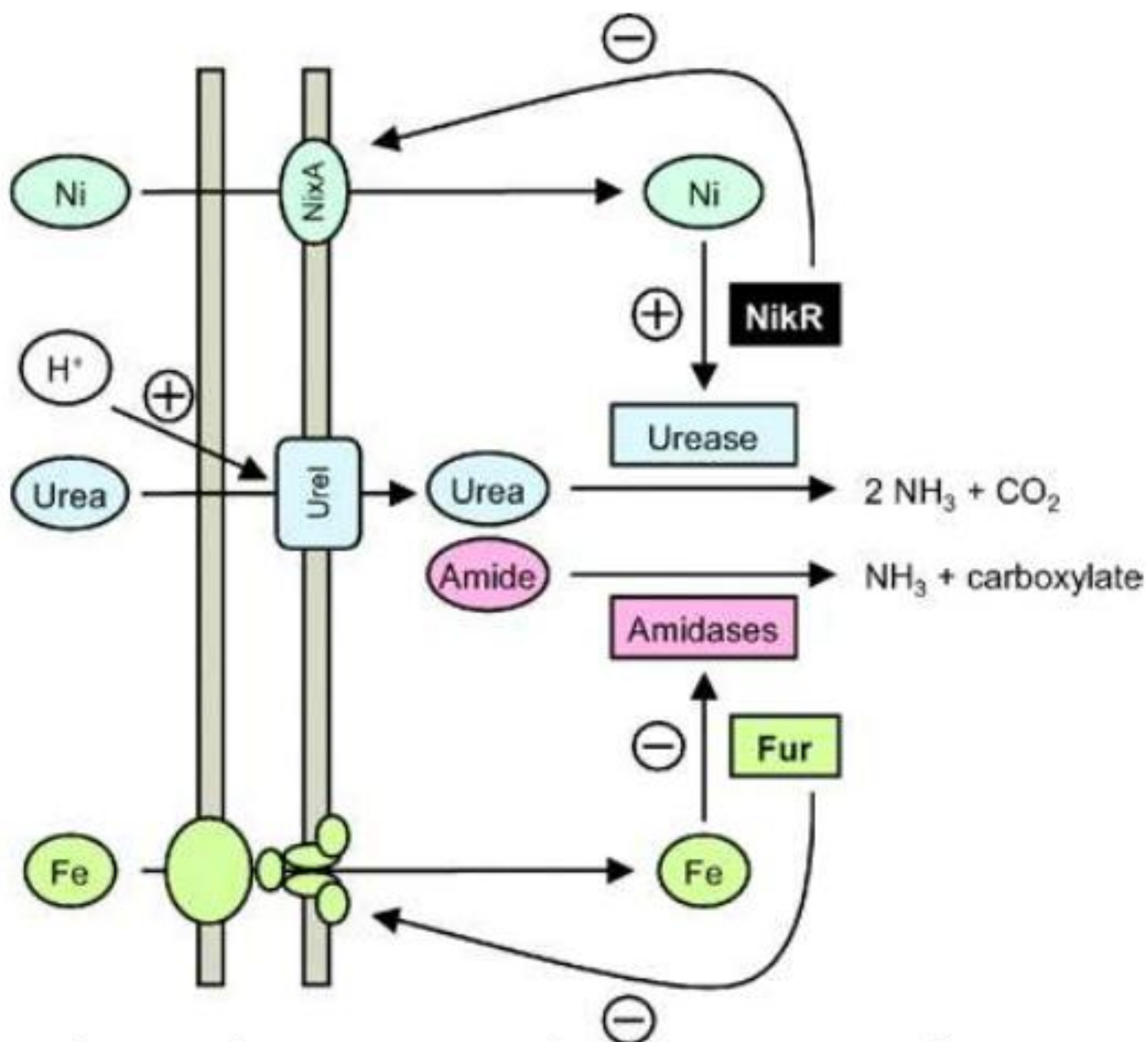
### **7.3. Các yếu tố độc chính của Helico bacter pylori**

#### **7.3.1. Men urease**

Có hàng trăm loại vi khuẩn khác nhau sản xuất urease ở đường ruột nhưng chỉ có HP sinh sống được ở môi trường acid dạ dày sản xuất ra một lượng urease gấp hàng trăm lần các vi khuẩn khác. Urease là một trong những enzyme chủ yếu trong sinh bệnh học của HP. Sự hiện diện của men urease trong dạ dày có nghĩa đối với sự hiện diện của vi trùng HP. Men urease rất cần thiết để tạo ra và duy trì vi trường pH trung tính bao quanh HP mang tính quan trọng sống còn đối với vi khuẩn này. Tất cả chủng HP phân lập được đều sản sinh nickel-urease là một protein có trọng lượng 550kDa. Enzym được tạo thành bởi 6 tiểu đơn vị UrêA và 6 tiểu đơn vị UrêB trong một vòng đôi đường kính 13nm và kích thước phân tử 550kDa. Sinh tổng hợp urease được thực hiện bởi một nhóm 7 gen kế cận nhau (urê ABIEFGH) bao gồm những gen mà

sự mã hóa urease (urê AB) và 5 gen phụ tham gia vào sự tiếp nhận và cài vào ion  $Ni^{2+}$  vào vị trí hoạt động của apoenzym.

Chính ion  $NH_4^+$  sẽ chuyển màu chất chỉ thị pH. Dựa vào tính chất phản ứng này người ta nhận biết sự hiện diện của vi trùng HP trong các mảnh sinh thiết dạ dày bằng test urease (CLO test). Đối với niêm mạc của dạ dày người, urease gây tổn thương niêm mạc thông qua cơ chế giáng hóa thủy phân urea thành ammonia gây độc trực tiếp lên tế bào, làm phá vỡ liên kết giữa các tế bào giúp cho HP xâm nhập niêm mạc dạ dày. Bên cạnh đó urease còn điều chỉnh pH bên ngoài, chống lại acid dịch vị và kích thích protein ở pH acid. Xúc tác cho hoạt động của men urease là ion nickel ( $Ni^{2+}$ ), có protein NixA với vai trò vận chuyển  $Ni^{+}$  vào trong tế bào.



**Sơ đồ 10. Mối liên hệ giữa đề kháng acid, chuyển hoá nitơ, chuyển hoá kim loại và điều hoà gen ở HP**

Urease góp phần gây độc tế bào bằng sự sản xuất ra ammoniac có tác dụng như một yếu tố hóa hướng động hoạt hóa bạch cầu đa nhân, đơn nhân giải phóng các cytokine. Tiến trình này kéo theo sự khuếch tán vào thành dạ dày cùng với một đáp ứng viêm và dẫn đến tổn thương biểu mô dạ dày. Với sự hiện diện của ammoniac, độc tố tạo không bào (VacA) gây rỗng tế bào hoạt động mạnh hơn. Chính quá trình này cho thấy có sự kết hợp chặt chẽ giữa độc tố gây rỗng tế bào và urease gây ra tổn thương tế bào. Ngoài ra, urease còn có khả năng kết dính với phân tử lớp II MHC trên biểu mô dạ dày và gây kích ứng chết chương trình tế bào.

Men urease rất hữu ích trong việc chẩn đoán cũng như theo dõi kết quả sau điều trị diệt HP và nghiên cứu tuyển chọn vaccine.

### **7.3.2. Kháng nguyên liên kết độc tố tế bào (CagA)**

CagA là một protein có trọng lượng phân tử cao 120-140 kDa. Kháng nguyên kết hợp độc tố tế bào là một yếu tố độc quan trọng của HP. CagA được xác định như một kháng nguyên ưu thế miễn dịch nằm trên bề mặt trực khuẩn vì có tính kháng nguyên mạnh và liên quan đến khả năng gây độc tố tế bào. Gen này mã hoá cho các chuỗi DNA của hệ gen HP, vị trí của nó ở trong vùng tiểu đảo sinh bệnh cag (cagPAI). Gen CagA hiện diện 60 % hiện diện trong các chủng HP được phân lập. Theo nghiên cứu của Covacci và cs, gen cagA có chiều dài khoảng 2925bp với đoạn chức năng kéo dài từ nucleotide 535 đến nucleotide 3975. Gen cagA mã hóa phân tử protein với khoảng 1147 amino acids. Các chủng HP khác nhau có trọng lượng phân tử không đồng nhất vì có độ dài gen cagA khác nhau. Chỉ khoảng từ 1/3 đến 2/3 các chủng HP thuộc các nước Tây Âu có mang gen cagA, trong khi đó hầu hết các chủng HP ở Đông Á là có mang gen này.

Protein CagA rất đặc trưng về mặt cấu trúc bởi sự hiện diện của mô typ EPIYA là một trình tự 5 amino acid (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) nằm trên vùng protein có tận cùng carboxyl. Mô typ EPIYA có 4 loại A, B, C, D. Dựa vào đặc tính mô typ EPIYA, protein CagA được chia làm hai loại cơ bản là Western typ và Eastern typ. Chủng HP mang Western CagA có EPIYA A và B, còn chủng HP Eastern CagA có EPIYA C và D.

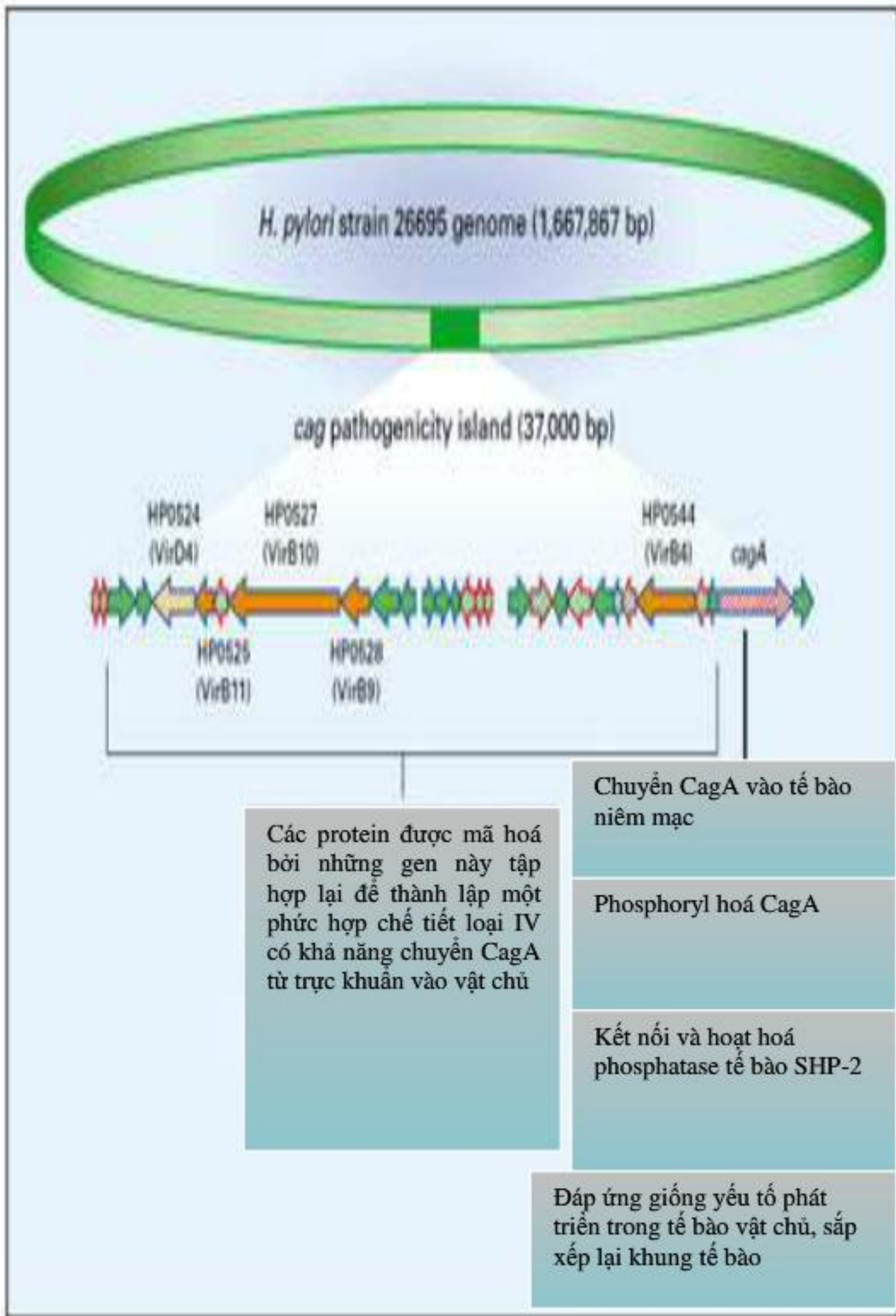
CagA tuy độc lập với VacA nhưng thường xuất hiện với VacA và làm tăng cường độc lực của VacA. Những chủng *H. pylori* có CagA đi kèm với VacA thường gây viêm dạ dày nặng và loét tá tràng. Ngoài ra, sự xuất hiện của CagA còn làm cho những trường hợp viêm dạ dày mạn tính có tỉ lệ cao dẫn đến viêm teo niêm mạc dạ dày và nguy cơ cao dẫn đến ung thư. CagA được *H. pylori* bơm thẳng từ bào tương của vi khuẩn vào trong tế bào chủ thông qua hệ thống chế tiết đặc biệt gọi là hệ thống chế tiết typ 4. Khi vào bên trong tế bào biểu mô dạ dày, protein CagA sẽ được phosphoryl hóa dưới tác động của nhóm enzyme Src mà vị trí đích để khởi động quá trình này được xác định là các mô typ EPIYA (A-B-C hoặc D) trên trình tự các amino acid của protein CagA.

Yamaoka và cs đã phân tích số lượng các chuỗi lặp lại trong vùng biến đổi ở vị trí tận cùng 3' của gen CagA, mô tả 4 typ cấu trúc đầu tiên; trong đó nơi cấu trúc đầu tiên typ C kết hợp các mức độ cao hơn của tự kháng thể kháng CagA và mức độ nặng hơn của chứng teo dạ dày. Một nghiên cứu khác của nhóm cũng cho thấy các chủng HP có nhiều hơn ba vùng lặp lại ở vị trí 3' của gen CagA liên quan đến tổn thương tổ chức.

Cag PAI chứa gần 30 gen, bao gồm gen cagA ở vị trí tận cùng của tiểu đảo. Các nghiên cứu khác nhận thấy CagPAI hiện diện như một đơn vị liên tục đơn nhất hoặc chia thành hai vùng (cagI, cagII)

đối với một thành phần IS605 hoặc một đoạn nhiễm sắc thể DNA và cũng nhận thấy mất một phần tiểu đảo sinh bệnh. Sự biến đổi của cấu trúc tiểu đảo sinh bệnh này giải thích các chủng có hay không có cagPAI. Mặt khác 6 gen trên cagPAI là tương ứng các gen của các vi khuẩn đã biết như *Bordetella pertussis*, *Agrobacter tumefaciens*, *Escherichia coli*, *Legionella pneumophilla*, *Rickettsia prowazekii* and *Brucella suis* và nằm trong các tổ hợp gen liền kề. Các tổ hợp gen này mã hóa hệ thống chế tiết loại IV chuyên biệt hóa sự vận chuyển phức hợp đa phân phân tử xuyên qua màng trực khuẩn đến không gian ngoại bào hoặc vào trong tế bào khác. Sau khi tiếp xúc vi khuẩn mang cagPAI sẽ diễn ra một số sự kiện ở tế bào biểu mô. Tiến trình kết nối HP cag+ đến các tế bào biểu mô dạ dày dẫn đến chỉ điểm tế bào viêm IL-8 nhờ vào sự hoạt hóa phức hợp NF-kB. Đồng thời cũng tác động đến nhung mao ở vị trí kết nối và tái sắp xếp lại bộ khung tế bào theo sau sự tạo ra bệ đôn nằm ở dưới mà do sự phosphoryl hóa tyrosin của protein CagA. Bên cạnh đó nó phiên mã yếu tố AP-1 và chuỗi enzyme ERK/MAP kinase sinh ra các chất tiền ung thư c-fos và c-Jun.

CagA gây ra nhiều hiệu ứng khác nhau hiện nay vẫn chưa nghiên cứu được hết, sự xuất hiện của chúng còn liên quan đến các cytokin và các yếu tố tiền viêm, đặc biệt là kích thích các tế bào thực bào tăng tiết IL-8 gây mất điều hòa cơ chế miễn dịch, chuyển quá trình viêm sang ung thư hóa.



**Sơ đồ 11. Sơ đồ gen tiểu đảo sinh bệnh cag PAI**

### 7.3.3. Độc tố tạo không bào (VacA)

VacA là độc tố cơ bản của HP có liên quan đến loét dạ dày tá tràng, làm thoái hóa lớp nhầy của niêm mạc, có hoạt tính độc gây tổn thương thoái hóa tế bào dạng hốc. Độc tố VacA được mã hóa bởi gen *vacA*. VacA khi hình thành có trọng lượng toàn bộ khoảng 140kDa, trong đó phần chế tiết gây độc khi điện di phát hiện thấy khoảng 90kDa, còn lại phần tín hiệu chuỗi kết thúc khoảng 33 amino acid thì bị hủy khi VacA được tiết ra ngoài tế bào vi khuẩn HP. Khi lưu giữ lâu hoặc khi ủ với trypsin, phần VacA 90kDa bị phân tích thành hai tiểu thành phần 37kDa mang đầu tận cùng amino và 58kDa mang tận cùng carboxy của chuỗi protein. Cơ chế tác động của VacA mang đặc điểm của độc tố hai thành phần, thành phần 58kDa bám vào những điểm bám đặc hiệu trên tế bào, sau đó thành phần 37kDa biểu hiện tính độc gây ra những không bào trong tế bào đích. Yếu tố phát triển biểu bì (EGF) và protein 140kDa tác dụng như những cơ quan thụ cảm đối với VacA.

Một số nghiên cứu khác gần đây phát hiện ra trong cấu trúc của gen *VacA* có 2 đoạn được phân lập: vùng tín hiệu s và vùng giữa m. Chuỗi tín hiệu s còn chia ra s1 và s2. Trong typ s1 chia ra s1a và s1b. Vùng m chia ra m1 và m2. Typ m1 chia thêm m1a và m1b. Ở các khu vực địa lý khác nhau có sự xuất hiện của các chủng mang các cấu trúc tái tổ hợp khác nhau giữa s1, s2 với m1 và m2. Trong đó những chủng mang cấu trúc m1 và s2 có độc lực cao, còn những chủng mang cấu trúc m2 và s1 thường ở dạng “ôn hòa”. Typ s1/m1 VacA gây ra tổn thương tế bào biểu mô nhiều hơn typ s1/m2, trong khi đó typ s2/m2 và s2/m1 gần như không độc. Có một sự khác biệt trong tổ hợp dưới nhóm của gen *VacA* được phân



bổ theo các vùng miền mang tính địa lý trên thế giới cho thấy có một ý nghĩa liên quan đến hậu quả lâm sàng.

VacA cấu tạo những kênh nằm trong màng nhân tạo và được giả thiết rằng làm tăng tính thấm các ion âm và urê.

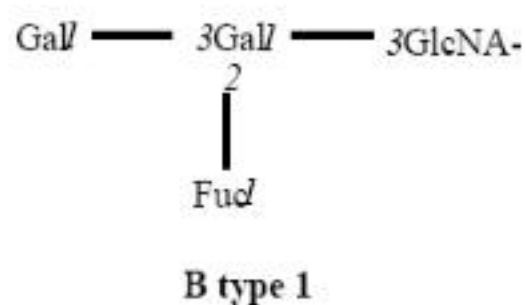
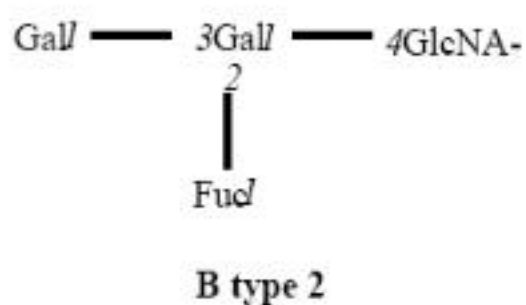
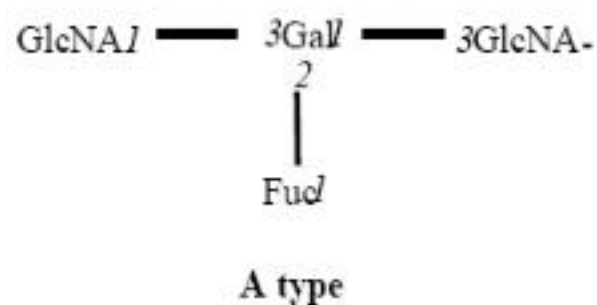
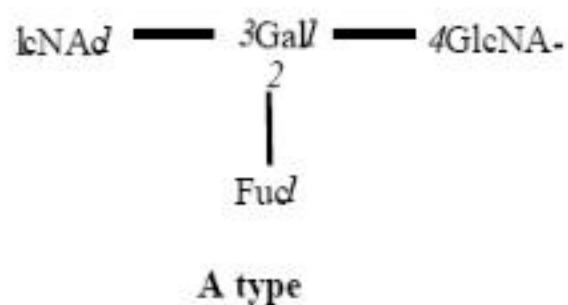
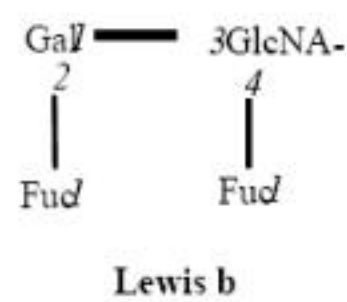
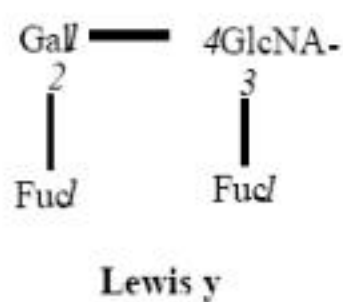
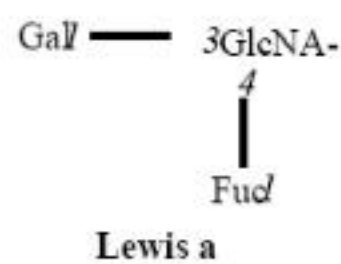
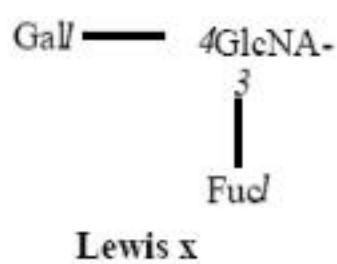
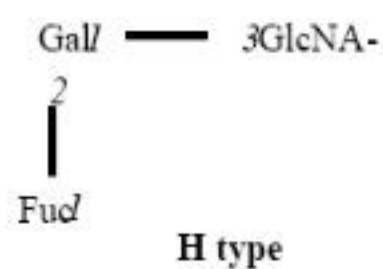
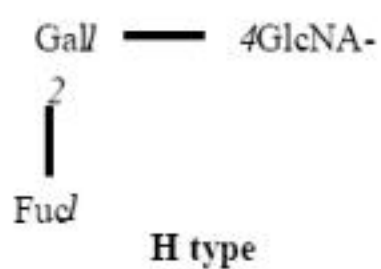
Có ba cơ chế tác dụng của độc tố tạo không bào đã được ghi nhận: Không bào lớn thành lập trong bào tương của các tế bào biểu mô xuất phát ở mức quanh nhân cho đến khi chúng làm đầy tương dịch tế bào gây ra tình trạng không bào dạng lớn. Không bào màng bị cảm ứng bởi độc tố tế bào chứa đựng một mức cao của protein GTB liên kết và Rab 7. Điều này gây ra không bào màng được tạo thành do sự pha trộn thể trong tế bào đơn nhân và tiêu thể. Lòng ống không bào lớn bị cảm ứng bởi VacA bao gồm cả trong tương bào và các tế bào biểu mô dạ dày mà bị acid hóa bởi một bơm proton qua vacuolar-type ATP-ase nhờ được ghép đến màng của ba túi nhỏ này. ATP-ase nằm trong những ngăn nội bào khác nhau của các tế bào có nhân điển hình và tham gia vào một số quá trình ở nội và ngoại bào. Một cơ chế hoạt động tách rời của độc tố tạo không bào là sự gia tăng tính thấm ở các tế bào phân cực trên in vitro. Cơ chế này làm tăng sự dẫn truyền qua các phân tử trọng lượng thấp mà giương như làm tăng lưu lượng dinh dưỡng từ nội bào đến lớp dưới niêm mạc; bằng cách đó giúp cho HP sống sót. Trên in vitro, VacA gây rỗng tế bào (tạo không bào) bằng cách làm chết tế bào khi nó tích tụ trong màng nội thể của tế bào biểu mô, làm giảm điện trở và tăng tính thấm đối với các ion  $Fe^{3+}$ ,  $Ni^{2+}$  và tạo điều kiện cung cấp dinh dưỡng cho HP trưởng thành trong biểu mô dạ dày.

#### **7.3.4. Kháng nguyên Lewis và Lipopolysaccharide (LPS)**

LPS gồm một vùng popolysaccharid gắn với một vùng lipid (lipid A) đọng ở màng ngoài. Có 2 thể LPS: R-LPS (rough LPS) là

thể thô, trọng lượng phân tử thấp và S-LPS là thể mềm, có trọng lượng phân tử cao, thể này có một chuỗi oligosaccharid phụ ở đầu được gọi là kháng nguyên O. Cấu trúc LPS của chủng HP NCTC 11637 tương tự kháng nguyên Lewis "x" (Lex) đã được tìm thấy trong nhóm máu O và trên bề mặt các tế bào biểu mô dạ dày. Chủng HP MO 19 có LPS mang cả Lex và Ley. LPS có quyết định kháng nguyên Lewis ở các bơm proton trong các tiểu quản dẫn của tế bào thành. Bơm proton chính là đích của tự kháng thể phát sinh trong viêm dạ dày tự miễn. Kháng nguyên Lewis cho thấy tham gia kép vào bệnh sinh. *Một là* cảm ứng tính bất chức phân tử nhằm giúp vi sinh vật tránh những đáp ứng miễn dịch ban đầu đi theo sự xâm nhập và nhờ đó tạo lưu trú lâu dài của HP trong hốc dạ dày. *Hai là* sự cảm ứng đáp ứng tự miễn dịch chống kháng nguyên Lewis dẫn đến những tổn thương gián tiếp và trực tiếp dạ dày. Đây được xem là đáp ứng miễn dịch chống tế bào thành của niêm mạc dạ dày, có thể dẫn đến một viêm teo dạ dày mạn tính.

Các kháng nguyên tổ chức nhóm máu được đặc trưng như các cấu trúc mucin có một thành phần L-fructose, D-Galactose (Gal), N-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc), N-acetyl-D-galactosamin và một nửa protein chứa praline, threonine, và serine. Sinh tổng hợp các nhóm máu tổ chức khởi đầu từ một điểm khuếch đại Gal  $\beta$ -3/4GlcNAc. Sự thêm vào GlcNAc hoặc Gal vào điểm khuếch đại và sự liên kết tự nhiên ở điểm khuếch đại đã tạo ra các cấu trúc kháng nguyên Lewis khác nhau.



**Sơ đồ 12. Các kiểu hình kháng nguyên Lewis**

Có một sự liên hệ giữa CagA, VacA alen và các kháng nguyên nhóm máu Le (Leb, Lex, Ley) của các chủng HP đã được đưa ra như là có một mối liên kết những thành phần này với quá trình oxy hoá của niêm mạc dạ dày. HP có thể làm chết theo chương trình cc tế bào biểu mô và các lympho T. Cơ chế phân tử này có lẽ đóng vai trò quan trọng trong sự tồn tại dai dẳng của các chủng HP mang CagA dương tính.

LPS đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng tự miễn dịch, được xem như một yếu tố bùng nổ của viêm dạ dày loạn dưỡng mạn tính, là chất gây ra tình trạng viêm mạn tính âm ỉ và có thể liên quan đến carcinoma và u lymphoma MALT.

### **7.3.5. Các enzyme khác của HP**

HP không những tiết ra men urease đóng vai trò quan trọng trong sự sống còn và tham gia vào quá trình xâm nhập cư trú cũng như gây bệnh ở vật chủ mà còn tiết ra các enzyme khác giúp HP tồn tại dễ dàng và góp phần thoát khỏi sự đáp ứng của vật chủ. Các men calatase, lipase và glycoproteinase của HP phân giải chất nhầy giúp cho chúng xâm nhập vào niêm mạc sâu hơn và phơi bày các thụ thể tế bào cho các chất kết dính của HP gắn vào đó và dần dần phá hủy tế bào. Gần đây, người ta thấy men arginase của HP, một men của chu trình urê mà các vi khuẩn khác hiếm sản xuất ra có thể điều chỉnh các tế bào của ky chủ sản xuất ra NO. Men này đóng vai trò bảo vệ HP chống lại NO do đại thực bào sản xuất ra. HP tiết ra men phospholipase A2 chuyển lecithin thành lysolecithin làm phá vỡ phức hợp glycoprotein lipid màng nhầy dạ dày và gây tổn thương tế bào.

## **7.4. Các yếu tố độc khác**

### **7.4.1. Các protein sốc nhiệt (HspA, HspB)**

HP có 2 loại protein sốc nhiệt (heat shock proteins) là: HspA và HspB. Vai trò sinh lý bệnh của chúng vẫn chưa được biết rõ.

HspA liên kết với ion niken và là một chaperonin. Các protein sốc nhiệt cũng gây ra phản ứng của sự phòng thủ của cơ thể. Một yếu tố khác gây ra quá trình viêm trên màng bao vi khuẩn là OipA (Outer Membrane Inflammatory Protein). Protein này cùng với tiểu đảo sinh bệnh của HP hợp lực gây ra viêm nặng hơn. Ở một vài trực khuẩn, protein sốc nhiệt 60 (HSP60) gây ra đáp ứng tiền viêm mạnh trong tế bào của hệ thống miễn dịch đầu tiên dẫn đến sản xuất cytokine tiền viêm như IL-8 trong bạch cầu monocyte.

#### **7.4.2. Kháng nguyên IceA**

IceA được xác định như một chỉ điểm chung cho sự phát triển loét dạ dày tá tràng mà trong đó có loét tiêu hóa nói chung nhưng sự kết hợp này là không phổ biến.

#### **7.4.3. OipA: Vỏ ngoài protein A tạo viêm (Outer inflammatory protein A)**

OipA là protein ngoài màng trọng lượng 34 kD, là yếu tố độc quan trọng của HP và cùng với tiểu đảo sinh bệnh cagPAI liên kết chặt chẽ với sự chế tiết IL-8 đóng vai trò tham gia như một chất kết dính, thúc đẩy, làm tăng tiến trình viêm và có liên quan đến bệnh loét dạ dày tá tràng.

### **7.5. Đường lây truyền của HP**

Đường lây nhiễm HP vẫn còn chưa rõ. Tuy nhiên người ta khuyến cáo 3 đường lây nhiễm chính như sau:

#### **7.5.1. Đường lây truyền phân – miệng**

Đây là đường lây thường gặp nhất ở các nước đang phát triển. Nguồn nước nhiễm bẩn là nguồn lây quan trọng. Ở Peru HP xuất hiện trong nước uống công cộng được xác nhận là cơ sở của lây nhiễm trong cộng đồng dân cư nghèo.

Một vài nghiên cứu cho thấy bằng chứng DNA của HP trong phân qua kỹ thuật PCR với tác nhân phơi nhiễm là ruồi mang HP từ phân người nhiễm đậu lên thức ăn.

### ***7.5.2. Đường lây truyền từ người sang người***

Đường lây truyền này từ sự hít thở không khí có HP do chất thải nôn mửa, ho khạc hoặc từ cao răng, khoang miệng, nước bọt, theo đường miệng - miệng do hôn hít. Có sự hiện hữu HP trong nước bọt nhưng khả năng lây truyền là không cao.

### ***7.5.3. Đường lây nhiễm qua thăm dò tiêu hóa***

Trong quá trình thực hiện thủ thuật nội soi, sự tiếp xúc thường xuyên với các chất dịch của các dụng cụ nội soi làm tăng khả năng lây nhiễm HP ở các nhân viên y tế. Các nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm HP ở nhân viên y tế vào khoảng 70% so với 45% quần thể dân cư ở Thượng Hải, Trung Quốc. Khoảng 82% bác sĩ nội soi nhiễm HP cao hơn so với 66% các nhân viên, chuyên gia y tế khác nhiễm HP. Về cơ chế lây truyền của HP vẫn còn chưa rõ. Tuy nhiên, đáng xem xét là lây truyền từ người này sang người khác theo đường miệng - miệng và đường phân miệng. Các đường lây truyền này khá quan trọng vì những đường lan truyền khác vẫn còn nghi ngờ. Sự lây nhiễm hoặc tái nhiễm HP có thể xảy ra sau nội soi hoặc thăm dò ống tiêu hóa trên bằng dụng cụ; ở các cơ sở rửa và tẩy trùng ống soi bằng phương pháp thủ công, việc lây truyền có thể xảy ra với tần số 1-3% lần soi, trái lại không xảy ra ở các cơ sở sử dụng máy rửa và tẩy trùng ống soi, nhân viên phòng nội soi có tỷ lệ nhiễm HP cao hơn các nhân viên y tế khác.

Sự hiểu biết sinh thái học và vật lây truyền vẫn còn tranh cãi. Tuy vậy một số dữ kiện dịch tễ cho thấy nước có thể là vec to truyền bệnh. Một vài nghiên cứu đa quốc gia cho thấy nước là

phương tiện lây lan vi trùng HP. Mối liên quan giữa nguồn nước và tỷ lệ mắc phải HP được mô tả ở Peru trong đó nước như một yếu tố thêm vào các yếu tố kinh tế xã hội. Ở Colombia, nước cùng với rau tươi như rau diếp cá mọc lên ở vùng được tưới bằng nước thải được xem như nguồn tiềm năng nhiễm HP. Đã có những bằng chứng từ việc nhiễm HP là do ăn rau tươi sống trong dân cư ở Chi Lê, Tại Peru, Thụy Điển, HP được phát hiện trong nước, nguồn nước sinh hoạt của thành phố và cả trong nước thải đã qua xử lý. Ở Mỹ, HP được tìm thấy ở nước bề mặt và nguồn ngầm không sâu trong lòng đất. Người ta tìm thấy gen 16S rRNA của HP cùng với một số vi khuẩn khác ở năm hệ thống nước.

## **7.6. Phân loại typ Helicobacter Pylori**

### **7.6.1. Định typ theo gen**

Việc phân loại HP thuộc typ I hay typ II dựa vào khả năng củng HP đó có khả năng tổng hợp protein CagA hay VacA không. Đây là hai protein do gen *cagA* và *vacA* mã hóa. Khi chủng HP nào có sự hiện diện của gen *cagA* và tổng hợp được protein CagA và VacA thì thuộc typ I; ngược lại là typ II. Phân loại HP dựa vào sự kết hợp *cagA* và *vacA*, các tác giả đưa ra 4 typ HP:

- Typ I: *cagA* (+), *vacA* (+);
- Typ II: *cagA* (-), *vacA* (-);
- Typ III: *cagA* (+), *vacA* (-);
- Loại IV: *cagA* (-), *vacA* (+).

### **7.6.2. Định typ dựa vào gen *cag PAI***

Các nguyên cứu sâu hơn về gen liên quan đến khả năng gây bệnh của HP. Một trong những phát hiện đầu tiên về sự khác nhau là phát hiện chủng typ I (*CagA* và *VacA* dương tính) và chủng typ

II (VacA và CagA âm tính). Dựa trên có sự hiện diện hay không của vùng gen cag PAI (trong đó có gen cagA) trong chuỗi genome của HP, người ta phân thành 3 typ HP khác nhau:

**Bảng 5. Phân loại các typ HP dựa trên tiểu đảo sinh bệnh**

Chủng	Cag-PAI	Thành phần cag	CagA/VacA	Độc lực
Typ I	Cag nguyên vẹn	Cag I liên hợp với cag II IS 605(-)	CagA+/VacA+	Cao
Typ trung gian	Cag đảo ngược hoặc bị gián đoạn, mất một phần	Cag I và cag II riêng rẽ bị hủy một phần hoặc toàn bộ. Hơn 1 bản copy của IS 605	CagA+/VacA- hoặc CagA-/VacA+	Trung bình
Typ II	Không có	Cag I và cag II (-) IS 605(-)	CagA-/VacA-	Thấp

## 7.7. Các phương pháp chẩn đoán nhiễm Helicobacter Pylori

### 7.7.1. Phương pháp xâm nhập

- Xét nghiệm mô bệnh học:

+ Mô bệnh học được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán HP. Vị trí sinh thiết dựa trên phân loại hệ thống Sydney ở thân và hang vị;

+ Phương pháp này cho phép phát hiện HP ở bề mặt niêm mạc hoặc trong lòng niêm mạc dạ dày, có nhiều phương pháp nhuộm vi khuẩn như nhuộm Giemsa, nhuộm Warthin-Starry, nhuộm Hematoxylline eosine, nhuộm tím cresyle hoặc Acridine orange;



+ Để tăng độ nhạy của thử nghiệm có thể dùng phương pháp hoá mô miễn dịch nhờ kháng thể kháng HP đa dòng hoặc đơn dòng;

+ Đọc trên kính hiển vi thường, sau khi nhuộm bệnh phẩm; xét nghiệm mô bệnh học có độ đặc hiệu và độ nhạy khoảng 90 - 95%.

- Nghiệm pháp urease:

+ Thử nghiệm dựa trên cơ sở HP sản xuất ra men urease có hoạt tính rất cao để phân hủy urê, vì vậy nguyên tắc của phương pháp mảnh sinh thiết vào một lượng nhỏ dung dịch urê có chỉ thị màu. Hoạt tính urease của vi khuẩn (nếu có) sẽ thủy phân urê thành amoniac làm môi trường trở nên kiềm hóa và chỉ thị màu thay đổi;

+ Mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày vùi vào trong mẫu thử gồm: Agargel có chứa urê, chất chỉ thị đỏ phenol, chất kìm hãm vi khuẩn. Thử nghiệm dương tính khi từ vàng sang đỏ tía cánh sen. Kết quả đọc sau 20 phút, 1 giờ, 3 giờ, 24 giờ. Độ nhạy 85 - 90% và độ đặc hiệu từ 95 - 98%.

- Phương pháp nuôi cấy: Mẫu bệnh phẩm niêm mạc dạ dày được lấy bằng kèm sinh thiết qua ống nội soi, sau đó được đưa ngay đến labo nuôi cấy. Môi trường cấy là môi trường thạch cho thêm 5 - 10% máu bò hoặc máu ngựa, để môi trường trong 5% oxy và 8 - 12% CO<sub>2</sub> trong vòng 3 - 4 ngày. Sau đó nhận diện vi khuẩn bằng phương pháp mô bệnh học. Ưu điểm là đánh giá được độ nhạy cảm kháng sinh và làm kháng sinh đồ, đánh giá được kết quả điều trị. Yêu cầu dùng môi trường cấy thích hợp thuộc loại Portagerm pylori (bioMerieux), cho phép bảo quản mẫu sinh thiết 48 giờ ở nhiệt độ 4°C. Phương pháp này độ đặc hiệu gần 100% nhưng độ nhạy khác nhau do bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như mật độ vi khuẩn, điều kiện tiến hành nuôi cấy.

- Phương pháp khuếch đại gen PCR:

+ PCR là một thử nghiệm cho phép khuếch đại chọn lọc một mẫu DNA đích thành một bản sao đi theo ba giai đoạn: biến tính, bắt cặp và kéo dài. Nguyên lý của kỹ thuật là dùng phản ứng chuỗi polymerase cùng các chuỗi mồi (primer) gen của HP để khuếch đại nhiều lần các gen đặc trưng của HP (nếu có) trong bệnh phẩm và dễ dàng chứng minh sự có mặt của chúng;

+ Phản ứng khuếch đại gen cho phép phát hiện chuỗi ADN đặc hiệu của HP trong mẫu sinh thiết dạ dày, trong dịch dạ dày, trong chất nhầy hoặc trong nước bọt, trong mảng bám răng, trong phân. Tuy nhiên phương pháp này không cho phép xác định sự hiện diện của vi khuẩn sống;

+ Kỹ thuật PCR cũng cho phép phát hiện vi khuẩn từ mẫu sinh thiết dạ dày, sự đột biến nhiễm sắc thể gây đề kháng với các macrolides, cũng như sự hiện diện của các gen có tiềm năng gây bệnh của HP như là gen CagA và allen VacA;

+ Là phương pháp hiện đại, có thể phát hiện AND của vi khuẩn được thực hiện trong các phòng thí nghiệm nhưng chưa được sử dụng phổ biến. Phương pháp có độ nhạy 97% và độ đặc hiệu 100%.

### ***7.7.2. Phương pháp không xâm nhập***

Những xét nghiệm này có ích trong điều tra dịch tễ học và giúp chẩn đoán nhiễm HP ở trẻ em khi không nội soi được nhưng những xét nghiệm này không thích hợp cho đánh giá nhạy cảm kháng sinh.

- Test thở với urease C13 hay C14:

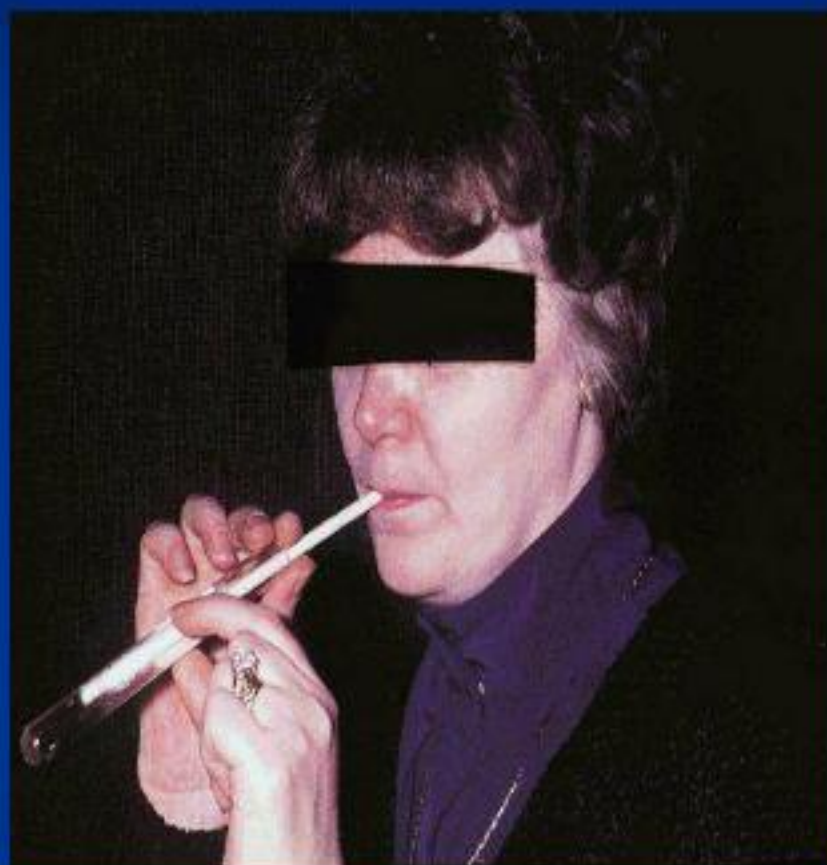
+ Nguyên tắc là đo lượng urê phóng xạ trong khí thở ra, thường dùng là C13. Sự tạo thành là cho bệnh nhân uống urê có

mang carbon đồng vị phóng xạ, đến dạ dày sẽ bị urease của HP trong niêm mạc dạ dày thủy phân thành  $\text{CO}_2$  hấp thu vào máu đến phổi và được thở vào trong một máy đếm phóng xạ bằng khí dung kế laser hoặc bằng tia hồng ngoại.

+ Test này dựa trên nguyên lý dùng dung dịch urê được đánh dấu bằng các đồng vị  $\text{C}^{13}$  cho bệnh nhân uống. Urê bị thủy phân nhanh bởi urease của HP thành ammoniac và  $\text{CO}_2$ , được đào thải ra ngoài qua hơi thở. Dùng máy quang phổ kế đo lượng  $\text{C}^{13}$  trong hơi thở ra để xác định HP. Nhược điểm của phương pháp này là có phóng xạ nên không dùng cho trẻ em, phụ nữ có thai. Phương pháp này có độ nhạy 95 - 100%, độ đặc hiệu 100% và cho phép phát hiện tình trạng nhiễm trùng đang hoạt động.

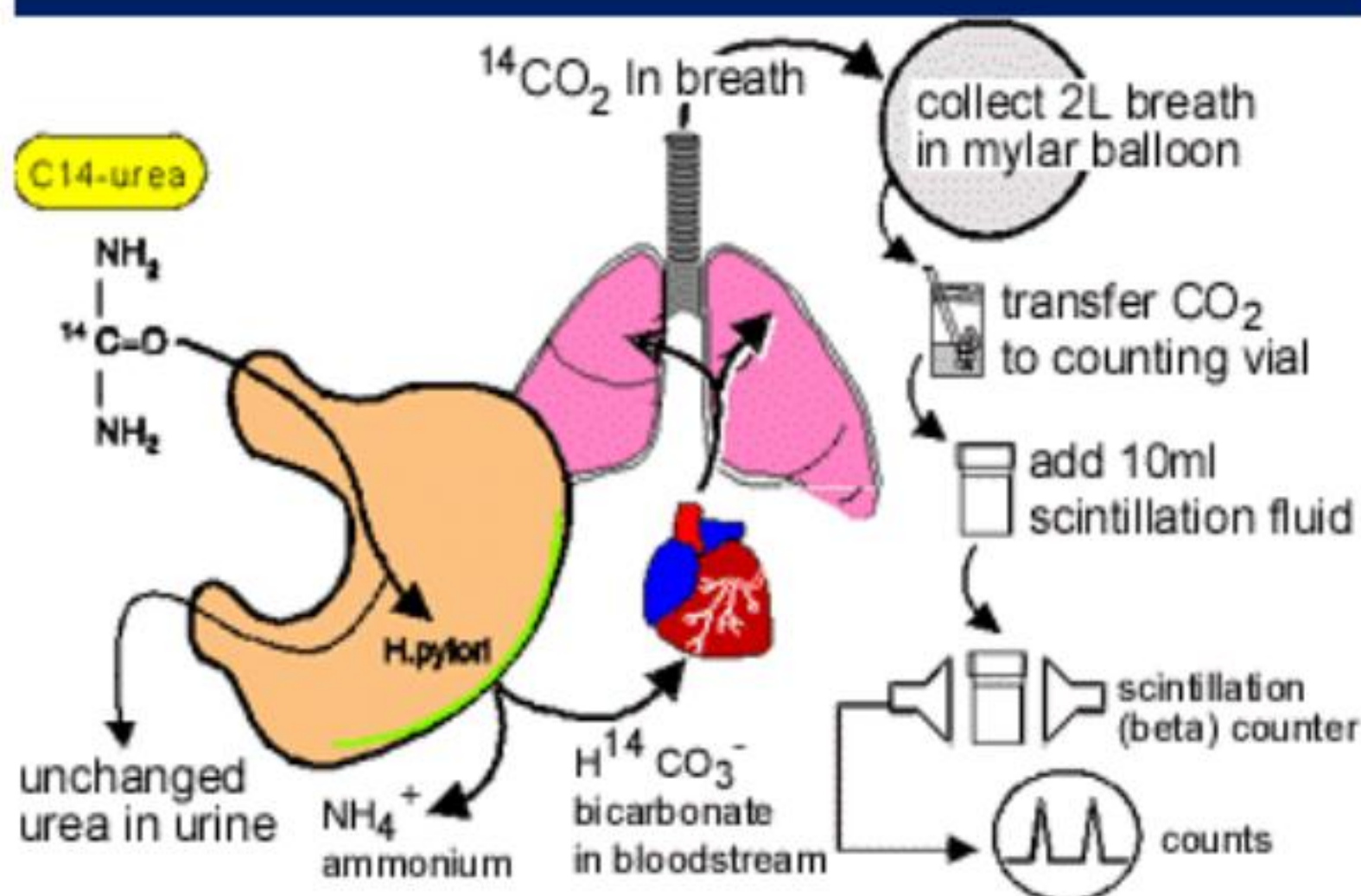
## TEST THỞ URÊ C-13

- Thở vào ống nghiệm



**Hình 21. Test thở Urê C-13**

# TEST THỞ URÊ



**Hình 22. Tét thở urê mang đồng vị phóng xạ C<sup>14</sup>**

- Xét nghiệm huyết thanh học: Là phương pháp phát hiện kháng thể kháng HP từ huyết thanh người bệnh bằng kỹ thuật định tính hoặc định lượng IgG, IgM (kỹ thuật ELISA). Do kháng thể giảm chậm từ 6 đến 12 tháng. Vì vậy muốn đánh giá kết quả phải xét nghiệm trước và sau điều trị ít nhất 6 tháng. Vì vậy xét nghiệm ELISA ít có giá trị trong thực tế lâm sàng mà thường dùng trong nghiên cứu dịch tễ học xác định nhiễm HP ở quần thể có liên quan đến nguồn gốc địa dư, tình trạng kinh tế xã hội, dân tộc, lứa tuổi. Độ nhạy từ 86 - 100%, độ đặc hiệu 75 - 85%.

- Xét nghiệm phát hiện dấu ấn HP trong phân: Là phương pháp tương đối hiện đại, không cần nội soi, trực tiếp phát hiện HP; áp dụng cho chẩn đoán nhiễm HP ở trẻ em và nghiên cứu.

### 7.7.3. So sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của các phương pháp

Chẩn đoán HP có độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau theo từng phương pháp chẩn đoán và có sự khác biệt giữa các trung tâm xét nghiệm.

**Bảng 6. So sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của các phương pháp chẩn đoán HP**

<b>Phương pháp</b>	<b>Độ nhạy (%)</b>	<b>Độ đặc hiệu (%)</b>
Xâm nhập		
Mô bệnh học	> 90	> 90
Nuôi cấy	85-90	100
CLO test	80	95
Không xâm nhập		
Test thở	90	95

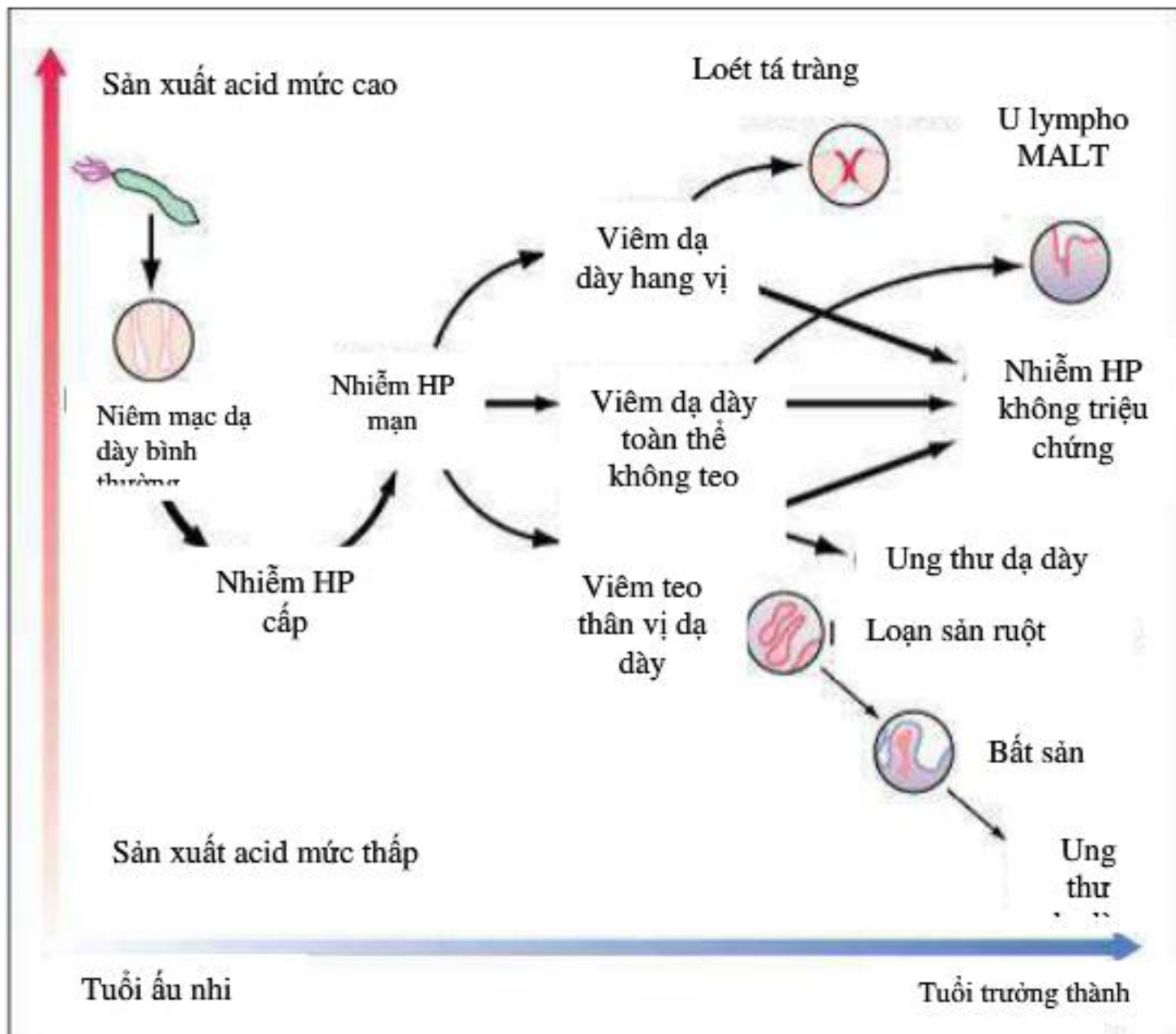
## 7.8. Helicobacter Pylori trong bệnh loét dạ dày - tá tràng

### 7.8.1. Đáp ứng của vật chủ đối với nhiễm HP

Quá trình này gây ra sự thương tổn niêm mạc dạ dày. Hậu quả của quá trình nhiễm HP từ tuổi ấu nhi đến suốt cuộc đời của con người sẽ dẫn đến tình trạng người mang vi khuẩn không triệu chứng hoặc xảy ra viêm dạ dày cấp tính, hoặc quá trình viêm loét dạ dày tá tràng mãn tính, hoặc dị sản dạ dày, tá tràng với mức độ

chuyển sản khác nhau, u lympho MALT và cuối cùng là ung thư dạ dày.

HP xâm nhập vào cơ thể con người qua đường tiêu hóa. Hầu hết các vi khuẩn khác không sống được trong môi trường acid dạ dày. HP là vi khuẩn tiết ra men urease thủy phân urê trong dạ dày thành ammoniac và  $\text{CO}_2$ . Chính ammoniac kiềm hóa acid dạ dày và tạo thành vi môi trường bao bọc vi khuẩn làm cho HP tồn tại trong môi trường acid. Sự xâm nhập cư trú của HP đã kích thích hệ thống miễn dịch bên trong vật chủ thông qua sự huy động các tương bào, bạch cầu lympho, trung tính và mono đến lớp niêm mạc dạ dày và chúng tiết ra các gốc tự do oxy hoá và các enzyme thủy phân protein để tiêu diệt vi khuẩn. Những phản ứng viêm tại chỗ không có khả năng tiêu diệt vi khuẩn do sự vô hiệu hoá từ các enzyme của HP tiết ra như superoxide dismutase, catalase. Tuy nhiên quá trình tương tác này làm gia tăng tổn thương niêm mạc dạ dày.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>  
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

### Sơ đồ 13. Diễn tiến tự nhiên nhiễm HP

#### 7.8.2. Cơ chế đáp ứng miễn dịch của vật chủ đối với nhiễm HP

- Hoạt hóa bạch cầu trung tính: Nhiễm HP gây viêm dạ dày cấp đã thúc đẩy sự thâm nhập của các bạch cầu trung tính được hoạt hóa dẫn đến sự sản xuất ra các cytokine tiền viêm. Tiến trình có sự tham gia của protein hoạt hóa bạch cầu trung tính hòa tan trong nước (150 kDa) là HP-NAP và được mã hóa bởi gen nap-A. LPS cũng tác động đến bạch cầu trung tính nhưng không trực tiếp giải phóng cytokine mà chỉ tham gia chuyển hóa oxy hóa. Bên cạnh

đó, HP kích thích tế bào biểu mô vật chủ tiết ra interleukin-8, yếu tố hoại tử mô  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) và GRO  $\alpha$ . Các cytokine gây viêm tăng lên ở bệnh nhân nhiễm các chủng HP mang kiểu gen CagA. Urease của HP cũng kích thích tế bào đơn nhân tiết các cytokine. Các nghiên cứu cho thấy bạch cầu trung tính kết dính tế bào biểu mô thông qua CD-11b và CD 18.

- Hoạt hóa tế bào: Tiếp theo giai đoạn viêm cấp diễn ra đầu tiên và có những biến đổi kết hợp ở niêm mạc dạ dày là sự bộc lộ kháng nguyên dẫn đến phát sinh đáp ứng tế bào B và T đặc hiệu. Các nghiên cứu cho thấy đáp ứng tế bào T là cơ sở của tổn thương niêm mạc. Đối với hoạt hóa tế bào T, tương tác của B7-1 hoặc B7-2 cũng được biết như CD80 và CD86. Đáp ứng qua trung gian tế bào T theo kiểu Th1 kích thích tiết các cytokine như IF $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-12... Các cytokine được sản xuất ra sau khi yếu tố nhân NF-kB được hoạt hóa. Sự chuyển dịch CagA vào trong tế bào biểu mô có sự hoạt hóa NF-kB kích thích sản xuất TNF- $\alpha$ , IL-6 hoặc yếu tố MCP-1 (factor monocyte chemo-attractant protein). TNF- $\alpha$  lại làm tăng hoạt hóa NF-kB nên tham gia vào việc duy trì và tăng đáp ứng viêm. Đáp ứng kiểu Th1 là thường gặp ở bệnh nhân loét dạ dày.

- Hoạt hóa bổ thể: Hoạt hóa bổ thể cũng là một yếu tố khác trong đáp ứng miễn dịch cơ thể chủ mà góp phần huy động bạch cầu ở niêm mạc dạ dày. Berstard và cộng sự cho thấy rằng hoạt hóa bổ thể không chỉ theo con đường cổ điển mà theo cả hai con đường diễn ra trong viêm dạ dày do HP. Sự hiện diện của bổ thể C3b có một nghĩa liên quan đến thâm nhập bạch cầu trên in vivo. Kết quả này khuyến cáo bổ thể được hoạt hóa có một vai trò trong hoạt hóa bạch cầu trung tính và làm tổn thương biểu mô.



### **7.8.3. Vai trò của HP trong cơ chế bệnh sinh loét dạ dày tá tràng**

#### **7.8.3.1. Đối với loét dạ dày**

Viêm dạ dày được nhìn thấy ở hầu hết các bệnh nhân bị nhiễm HP. Trong trường hợp không được điều trị thì HP tồn tại dai dẳng hàng chục năm và dẫn đến teo dạ dày với loạn sản dạ dày. Tiến hành điều trị diệt HP, tình trạng viêm sẽ biến mất. Nhiễm HP có sự liên quan chặt chẽ với bệnh loét dạ dày và loét tá tràng. Ở Mỹ 80% bệnh nhân loét tá tràng nhiễm HP và khoảng 60% bệnh nhân loét dạ dày nhiễm HP. Mặc dù có mối liên quan giữa nhiễm HP với bệnh loét tiêu hoá nhưng những hiểu biết về cơ chế mà qua đó HP gây ra loét vẫn chưa được biết hoàn toàn đầy đủ. Người ta ước tính khoảng 20% cá nhân nhiễm HP kéo dài phát triển thành bệnh loét dạ dày tá tràng. Quá trình phát triển thành loét phụ thuộc vào đáp ứng của cơ thể chủ và với các yếu tố độc của HP. Các nghiên cứu cho thấy diệt HP thành công làm giảm tỷ lệ tái phát loét rất rõ ràng dưới 10% /năm.

Cơ chế gây ra loét dạ dày do nhiễm HP là quá trình viêm rất nặng diễn ra ở niêm mạc tiết acid sẽ dẫn đến teo dạ dày và có khuynh hướng gây ra loét dạ dày với sự giảm tiết acid. Một số dạng viêm dạ dày nặng do nhiễm HP được xác định bởi tác động của các yếu tố độc HP, của các yếu tố vật chủ, của tuổi nhiễm HP và các điều kiện môi trường.

Các yếu tố độc lực với sự hiện diện của đảo sinh bệnh cag PAI mã hoá gen cagA ở vị trí tận cùng trên gen là yếu tố nguy cơ của bệnh loét dạ dày tá tràng nói chung và loét dạ dày nói riêng. Ở bệnh nhân có kháng thể lưu hành trong máu kháng HP CagA (+) gia tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng hơn ở bệnh nhân nhiễm HP CagA (-).

Loét phát triển trong sự hiện diện của HP được ảnh hưởng bởi sự đa dạng của yếu tố vật chủ và trực khuẩn. Đa số trường hợp loét xảy ra ở những vị trí mà tình trạng viêm niêm mạc là rất nặng. Ở những bệnh nhân với suy giảm bài tiết, vùng này thường là khu vực chuyển tiếp giữa thân vị và hang vị đem đến sự gia tăng bệnh loét dạ dày. Khi sự tiết acid từ bình thường đến cao, hầu hết các trường hợp viêm nặng được tìm thấy ở ngoại vi dạ dày và đầu tá tràng gây ra bệnh loét tiền môn vị và tá tràng.

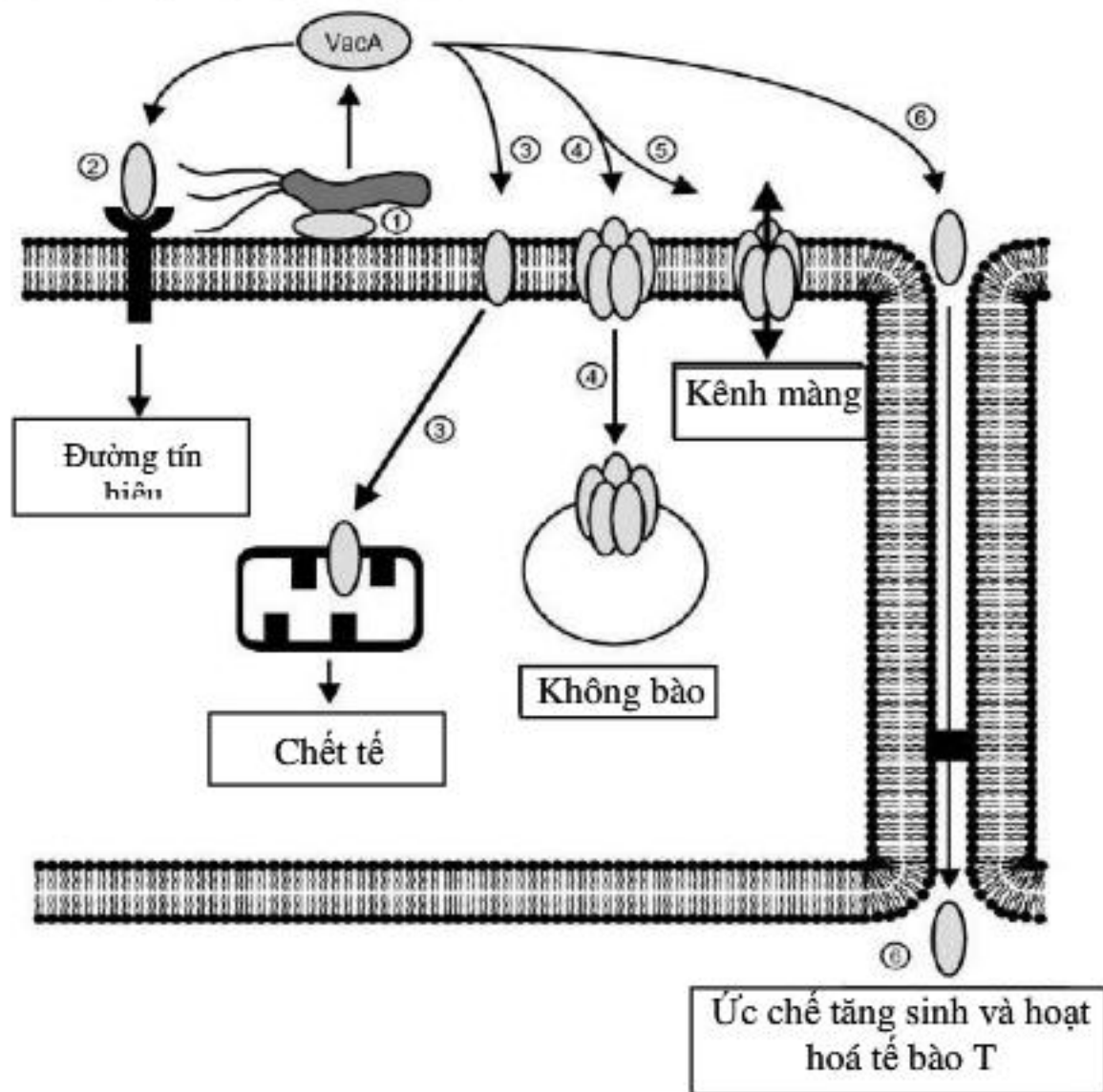
Nhiễm HP luôn luôn dẫn đến viêm dạ dày mạn tính hoạt động, có thể tiến triển có hoặc không biến chứng. Điều này cho thấy các chủng HP có độc lực khác nhau. Có sự gia tăng liên quan sinh bệnh học của HP với biến đổi đa hình thái tế bào, tình trạng không bào hoá và thoái hoá liên tục của các tế bào được nuôi cấy in vitro. Quá trình này liên kết với sự hiện diện phân tử protein CagA là một chỉ điểm trong hệ gen PAI. Các bệnh nhân nhiễm các chủng CagA (+) thường có đáp ứng viêm cao hơn và là yếu tố nguy cơ bệnh loét. Các chủng HP không có cag PAI thường có tần suất xuất hiện ít hơn trong bệnh loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày.

Cag PAI cũng tác động đến đáp ứng miễn dịch do khả năng của nó gây ra chết chương trình tế bào T. Hoạt động bên trong giữa cấu trúc loại IV và tế bào chủ dẫn đến cảm ứng các cytokine tiền viêm trong tế bào biểu mô.

Vai trò của HP trong bệnh loét dạ dày tá tràng đã và đang được xác định chắc chắn. Hai yếu tố độc lực chủ chốt của HP như CagA và VacA biểu lộ các khía cạnh của mối liên hệ giữa trực khuẩn này, bề mặt niêm mạc dạ dày và tình trạng bệnh và sự tương tác lẫn nhau giữa môi trường, trực khuẩn và các yếu tố vật chủ. Chính CagA, VacA không những giúp HP xâm nhập, gây bệnh mà còn ảnh hưởng đến viêm và bài tiết acid dạ dày.

VacA hình thành những lỗ trong màng tế bào biểu mô qua đó cảm ứng phóng thích urê và các ion dương từ các tế bào chủ và cũng làm tăng tính thấm tế bào vì vậy phóng thích hạt dinh dưỡng và các ion âm. Nhờ tiếp xúc vật chủ với trực khuẩn các độc tố tập hợp lại và chuyển vào bề mặt tế bào chủ và gây tác dụng độc.

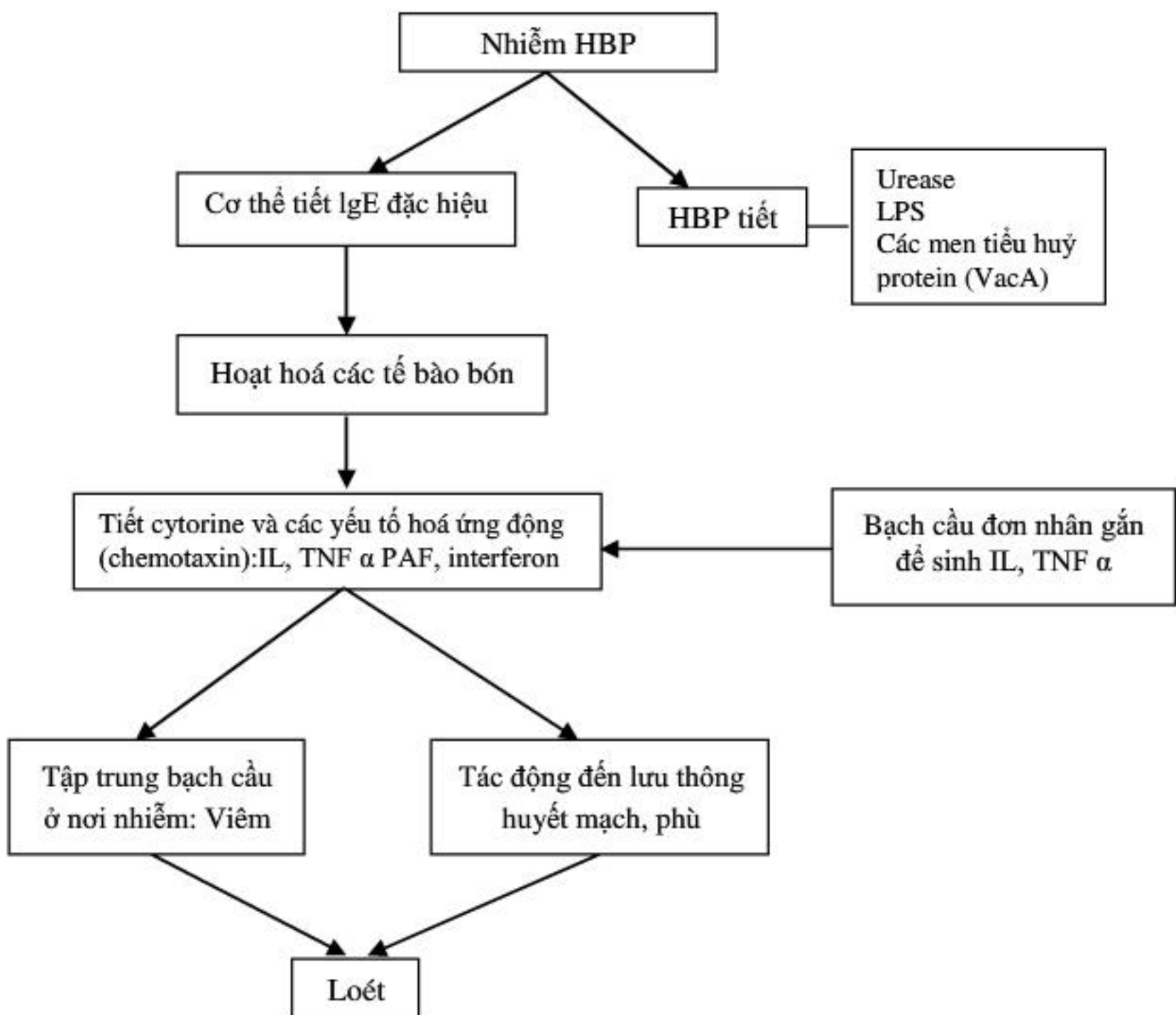
Tương tác giữa VacA với các tế bào miễn dịch vật chủ dẫn đến ức chế trình diện kháng nguyên và tăng sinh tế bào T. Phần hoạt động này được dựa trên cơ sở ức chế hoạt động hoạt hoá tế bào lympho. Không giống như CagA, VacA giương như không cảm ứng chết chương trình tế bào T. Tuy nhiên sự tăng sinh của tế bào T bị giảm mạnh bởi VacA.



**Sơ đồ 14. Cơ chế tác động của độc tố tạo không bào lên sự kết dính tế bào màng, khởi động đáp ứng tiền viêm, gắn kết vào ty lập thể cảm ứng chết chương trình, tạo không bào và thành lập kênh màng gây thiếu hụt dinh dưỡng ở không gian ngoại bào**

Có nhiều yếu tố tham gia vào cơ chế bệnh sinh loét dạ dày, cơ chế gây loét vẫn còn nhiều phức tạp. Sự mất cân bằng giữa yếu tố tấn công mà chủ yếu là vai trò của vi khuẩn HP và yếu tố bảo vệ là lớp niêm dịch của dạ dày tá tràng.

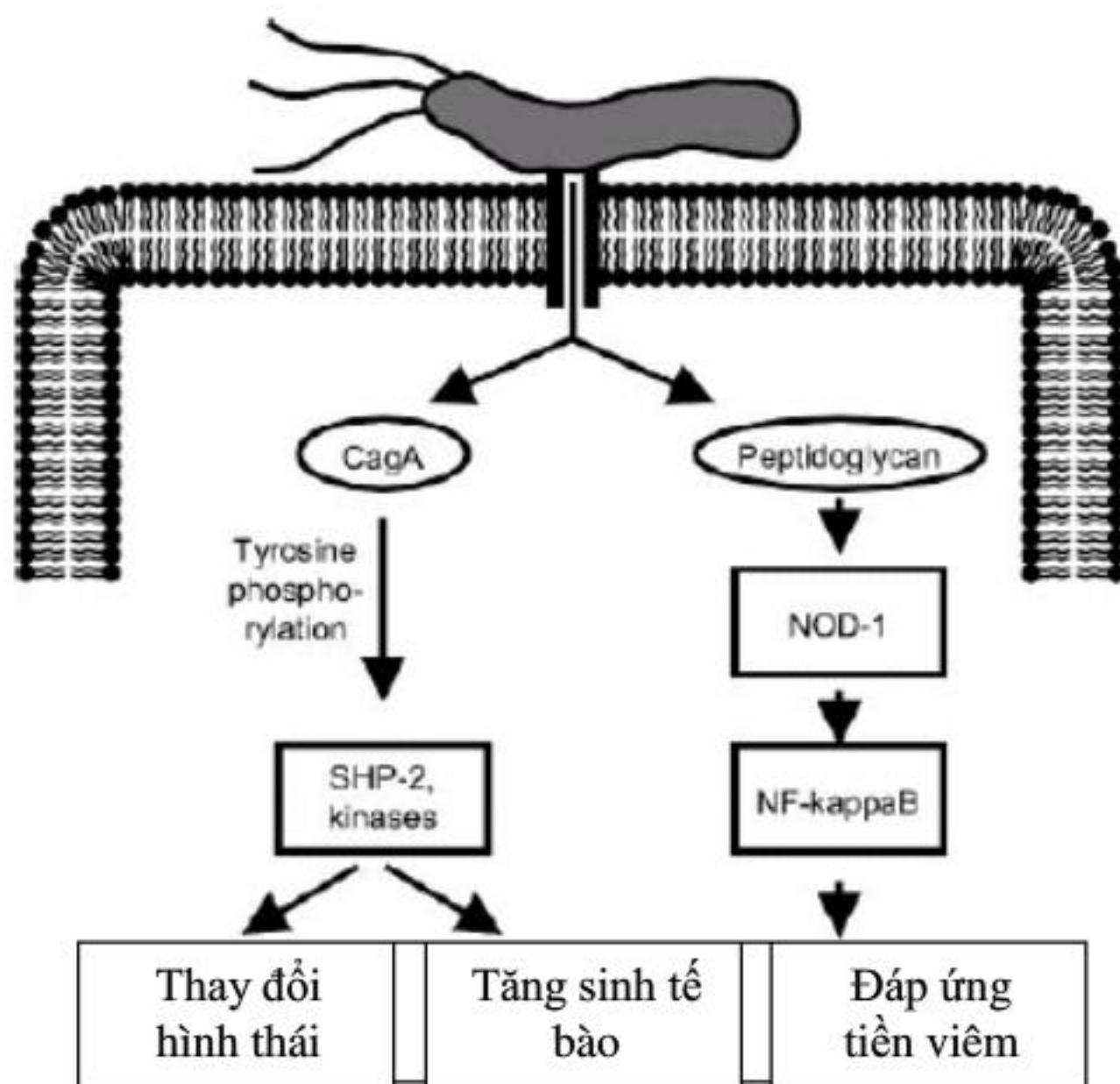
Loét dạ dày thường gặp HP gây viêm toàn bộ dạ dày mạn tính (typ AB). Quá trình viêm dạ dày toàn bộ kèm hiện tượng viêm teo và chuyển sản niêm mạc ruột làm giảm chế tiết acid. Viêm dạ dày do nhiễm HP tác động lên tế bào thành giải phóng ra  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$  ức chế tế bào thành chế tiết acid. Đối với viêm teo niêm mạc thân vị do nhiễm HP gây nên những tự kháng thể chống lại tế bào thành.



**Sơ đồ 15. Cơ chế gây viêm loét dạ dày do HP**

Tình trạng suy giảm hàng rào niêm mạc là do HP sản xuất men urease làm biến đổi các cấu trúc hình cầu của chất nhầy thành các cấu trúc hình phiến, làm tăng khuếch tán ion H<sup>+</sup> vào lớp niêm mạc dạ dày kết hợp với giảm sản xuất và bài tiết chất nhầy dẫn đến thoái hoá niêm mạc và hình thành loét.

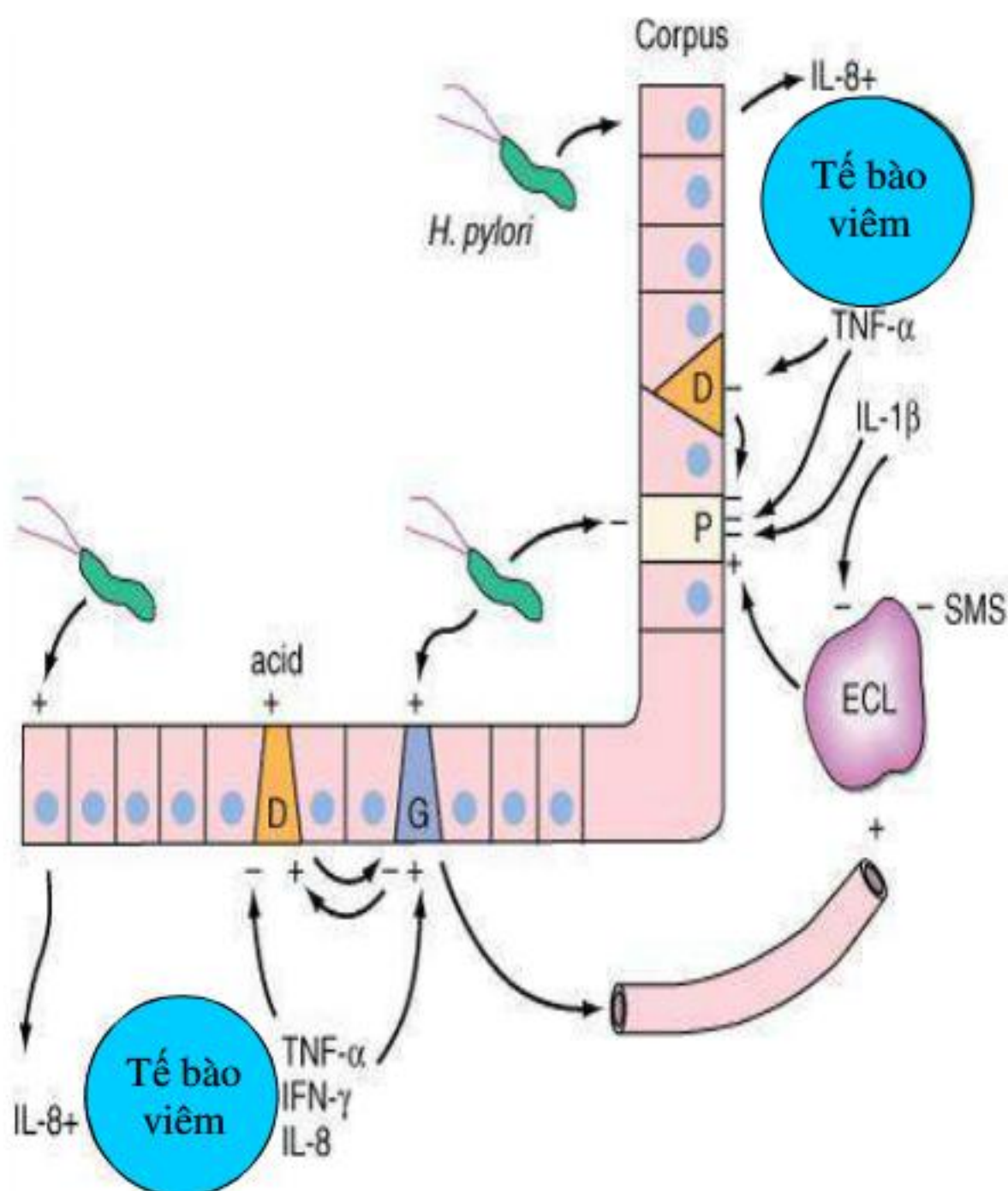
HP khi cư trú tại niêm mạc dạ dày có khả năng kết gắn khá bền vững với tế bào biểu mô, sự gắn kết này là một yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của HP gây cho vật chủ. Ở một số loài vi khuẩn có hệ thống chế tiết protein loại IV (TFSS), có 6 gen mã hóa trên cag PAI có khả năng bài tiết theo cơ loại IV; hệ thống này có khả năng bơm trực tiếp protein cagA từ vi khuẩn vào bên trong tế bào đích của vật chủ. Tại tế bào biểu mô dạ dày, protein cagA sẽ được phosphoryl hóa dưới tác động của nhóm enzyme Src, tạo nên một quá trình tương tác ở bên trong tế bào biểu mô dạ dày với một số protein, đặc biệt là sẽ tạo phức hợp SHP-2-CagA và làm hoạt hóa SHP-2 dẫn đến làm thay đổi hình thái tế bào và tác động đến sự biệt hóa tế bào biểu mô dạ dày kích thích đến yếu tố NF- $\kappa$ B, một chất điều khiển sự tạo ra interleukin-8 (IL-8) và IL-1 $\beta$  đưa đến quá trình viêm.



**Sơ đồ 16. Cơ chế tác động của CagA và hệ thống chế tiết loại IV**

CagA gây ra nhiều hiệu ứng khác nhau, kích thích tế bào đại thực bào tăng tiết cytokine và các chất tiền viêm, kích thích đại thực bào tăng tiết IL-8 gây mất điều hòa cơ chế miễn dịch, chuyển quá trình viêm sang quá trình ung thư hóa.

Các nghiên cứu cho thấy, loét dạ dày do HP là hậu quả của quá trình viêm dạ dày ở vùng thân và hang vị do tác động của cytokine được giải phóng từ HP làm tổn thương biểu mô niêm mạc và làm tổn thương tế bào thành. Chính vi khuẩn HP gây ra một quá trình viêm mạn tính ở dạ dày dẫn đến mất đi các tế bào D giải phóng somatostatin có nhiệm vụ ức chế sự tiết gastrin từ tế bào G vùng hang vị. Từ đó dẫn đến sự tiết acid dịch vị tăng lên và tham gia vào sự tạo loét do acid.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

### Sơ đồ 17. Sơ đồ tác động của HP lên các tế bào tiết hormon dạ dày

#### 7.8.3.2. Đối với loét tá tràng

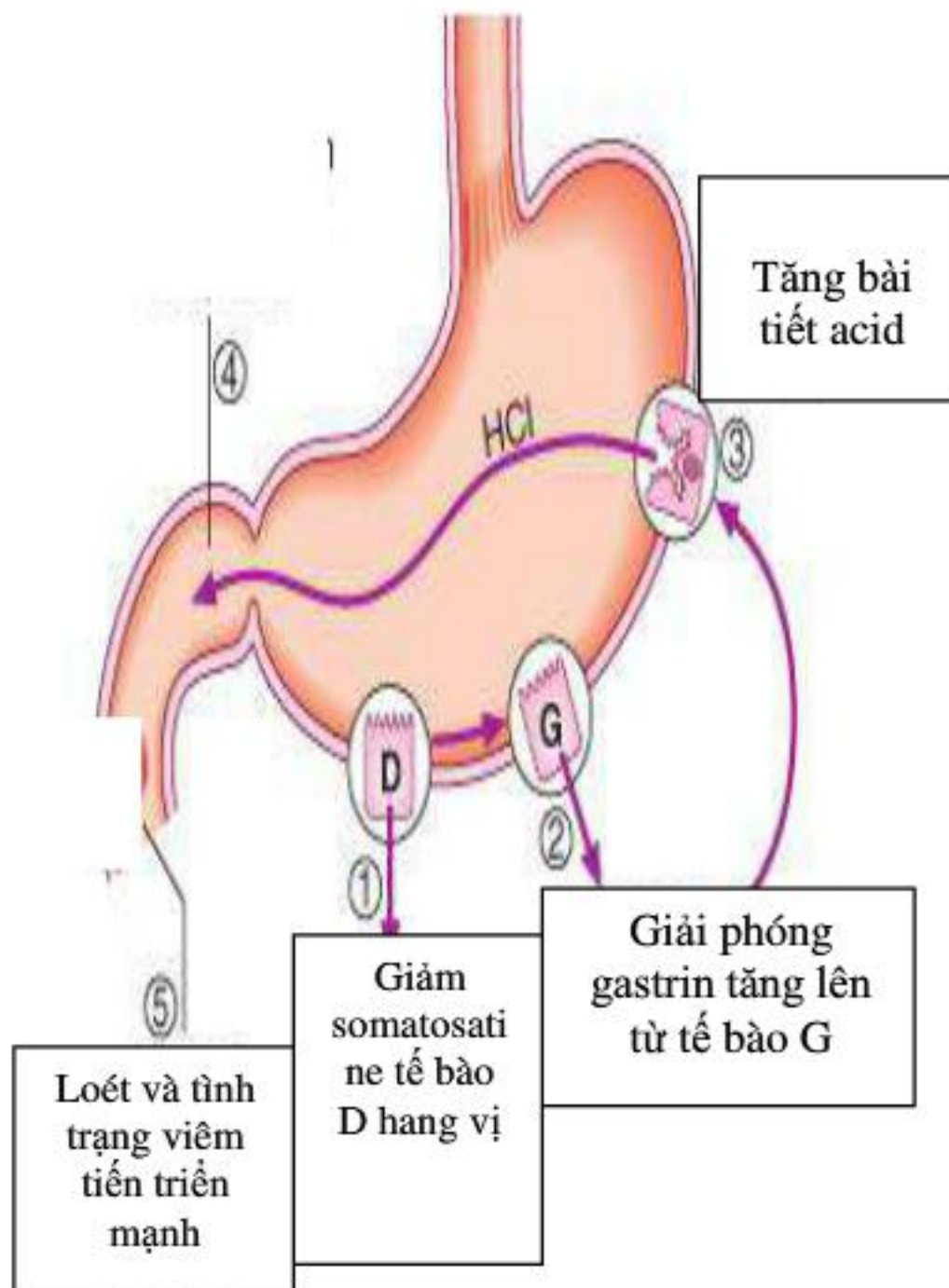
Ngày nay, HP đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh loét. Theo quan niệm truyền thống, loét hành tá tràng là do tăng tiết acid, tăng khối lượng tế bào viêm, tăng tiết prostaglandin, giảm tiết bicarbonat natri. Sự xuất hiện HP ở bệnh nhân loét tá tràng với tỷ lệ cao từ 90% đến 100% là một cơ sở minh chứng ảnh hưởng to lớn của HP trong cơ chế gây ra loét hành tá tràng.

Bình thường, niêm mạc hang vị có tế bào D giữ nhiệm vụ sản xuất somatostatin. Chất này có tác dụng ức chế tiết gastrin từ tế bào G vùng hang vị và qua đó làm kích thích tế bào thành ở niêm mạc thân vị tăng tiết acid. Tần suất nhiễm HP gây loét tá tràng ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính hoạt động typ B cao gấp 15 lần. Trong nhiễm HP, cơ chế loét HTT đi theo một tương tác phối hợp của các yếu tố gây loét, độc tố của HP. Độc tố CagA, VacA đột nhập vào tế bào biểu mô làm cho tế bào này tiết ra interleukin 8 (IL8); IL8 cùng với IL1 và yếu tố gây hoại tử u (TNF) sẽ tập hợp và hoạt hóa bạch cầu trung tính, lympho để cùng với các men tiêu hủy protein gây một trạng thái viêm cấp tính rồi loét dưới tác động của VacA. Các kháng thể kháng cagA (+) trong 80 % bệnh nhân loét tá tràng.

Tình trạng viêm đó cũng được hình thành là do HP sản xuất urease phân hủy urê của dịch vị thành amoniac ( $\text{NH}_3$ ) và  $\text{CO}_2$  nên đã nâng pH dịch vị lên có tác dụng giúp HP vượt qua hàng rào acid an toàn và qua đó còn gây hiệu ứng feedback gây tăng tiết gastrin và HCl. Quá trình kích thích tế bào G còn qua trung gian các yếu tố sao chép được hoạt hoá.

Bên cạnh đó, các prostaglandine tự nhiên là chất chuyển hoá của acid arachinoid, được tổng hợp trong phần lớn các tế bào và đặc biệt rất phong phú trong ống tiêu hoá. Nó có vai trò kích thích các cơ chế bảo vệ: kích thích tiết nhầy, bicarbonate và tăng dòng máu niêm mạc. Ở người loét tá tràng có sự tăng tiết prostaglandine sau khi lượng acid đổ vào tá tràng. Sự tăng này không làm phục hồi được sự tiết bicarbonate ở tá tràng đoạn gần, đó là một trong những chất hằng định nhất của loét tá tràng.





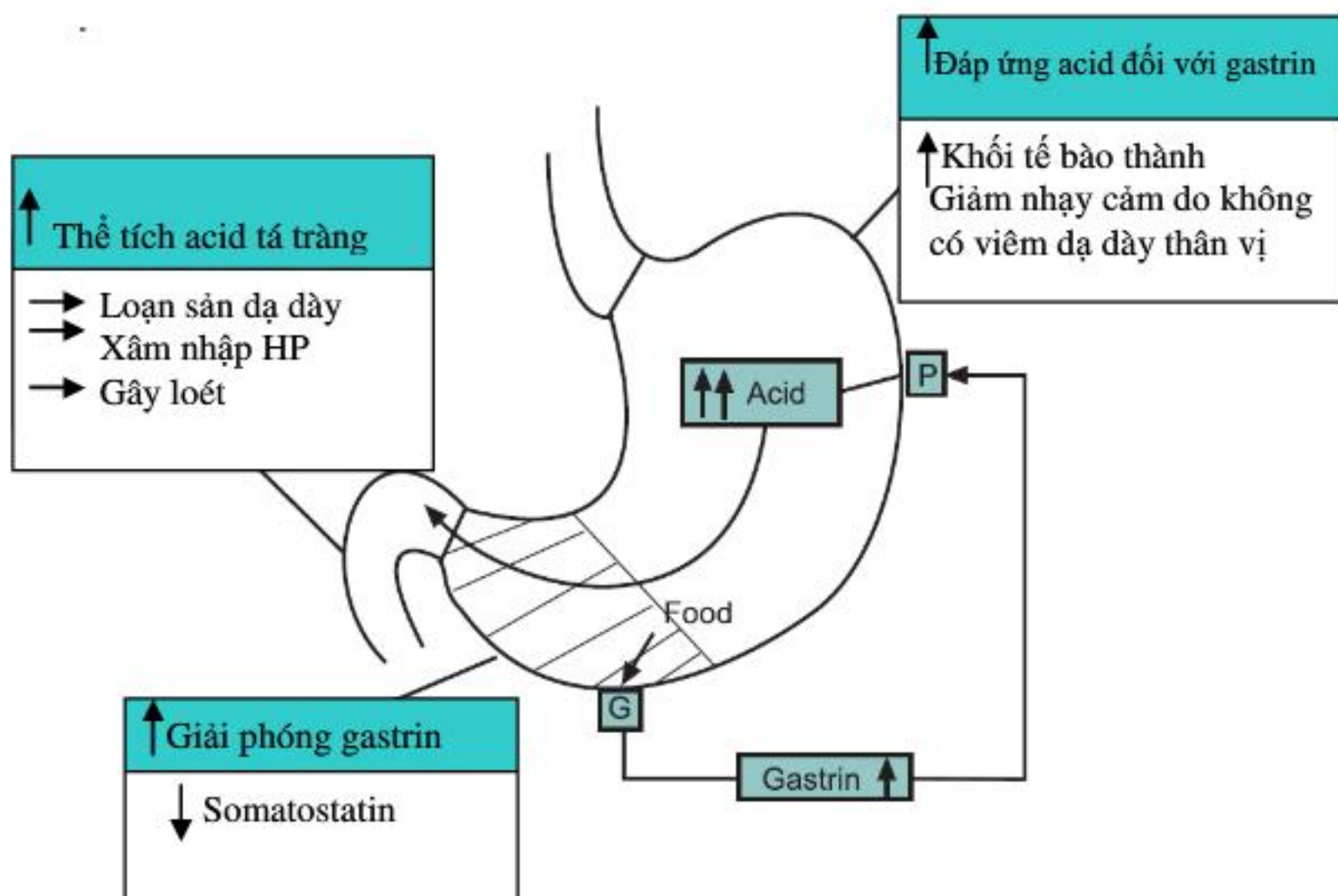
© Elsevier. Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com

### Sơ đồ 18. Sự thay đổi bài tiết các hormon dạ dày với nhiễm HP

Ở bệnh nhân viêm dạ dày hang vị không teo gây rối loạn sự điều tiết ức chế giải phóng gastrin kích thích vùng thân vị tiết acid acid vượt ngưỡng sinh lý bình thường gây nên tổn thương niêm mạc tá tràng và phát triển tình trạng loạn sản ở vùng hành tá tràng được xem như đáp ứng bảo vệ của tá tràng đối với acid nhưng trở nên có hại khi xuất hiện sự xâm nhập của HP. Tuy nhiên, đồng thời với tác động của HP ở vùng loạn sản quá trình viêm trở nên nặng

nề hơn. Chính sự phối hợp sự gia tăng lưu lượng acid ở tá tràng và tình trạng tổn thương liên tục đến niêm mạc tá tràng cuối cùng đã hình thành loét tá tràng.

Theo nghiên cứu của Dixon loét hình thành là do sự xâm nhập cư trú đặc biệt ở các chủng HP mang CagA dẫn đến tình trạng thoái hoá bề mặt niêm mạc và sự bong tróc của các tế bào biểu mô tăng lên. Hậu quả là làm tăng sinh tế bào bù trừ ở bề mặt ở các hốc. Sự sản xuất mucin và bicarbonate suy giảm và có lẽ tính nguyên vẹn của hàng rào bảo vệ niêm mạc cũng bị tổn thương. Bên cạnh đó, hoạt hoá bổ thể theo con đường thay thế và sự giải phóng các chỉ điểm hoá học bởi các tế bào bón và bạch cầu hạt bị hoạt hoá dẫn đến rối loạn các mạch máu nhỏ và gây ra tình trạng thiếu máu dạng ổ ở biểu mô bề mặt. Cùng với các yếu tố viêm, loét gây ra là phụ thuộc mức độ teo và dị sản ruột ở những vùng chuyển tiếp niêm mạc dạ dày vùng thân và hang vị. Chính vì vậy, tăng nhạy cảm với sự tấn công acid dạ dày. Tất cả yếu tố này hợp lực lại tạo thành ổ loét dạ dày.



### Sơ đồ 19. Cơ chế bệnh sinh loét tá tràng do nhiễm HP

Một nghiên cứu của Yamaoka trên chủng HP J99 cho rằng vùng gen biến đổi của HP có chỉ điểm dupA tham gia vào bệnh dạ dày tá tràng; gen jHP 0947 đóng vai trò làm tăng nguy cơ loét tá tràng và cả ung thư dạ dày. Chức năng của dupA chưa được rõ. Người ta cho rằng gen dupA liên quan đến hoạt hoá các yếu tố sao chép và kết nối với chất hoạt hoá IL-8 như NF-Kb VÀ AP-1. Các dấu hiệu tìm thấy trên in vivo cho thấy sự xâm nhập bạch cầu trung tính và sản xuất IL – 8 cao hơn trong niêm mạc dạ dày hang vị của bệnh nhân loét tá tràng so với cùng vị trí ở các bệnh khác.

Theo nghiên cứu của Markus Gerhard và cộng sự, sự hiện diện của cagA với một tần suất cao trong loét tá tràng, viêm dạ dày loạn dưỡng. Những nghiên cứu gần đây cung cấp bằng chứng cho thấy các yếu tố kết dính trực khuẩn góp phần làm sáng tỏ cơ chế sinh bệnh loạn dưỡng đặc hiệu của HP do kết dính kháng nguyên nhóm máu biểu mô dạ dày người là BabA được xác định là gen

BabA2 nhờ phản ứng PCR. Đồng thời sự hiện diện của kháng thể trong huyết tương đối với protein CagA là một nguy cơ tăng lên của viêm dạ dày loạn dưỡng, loạn sản ruột và ung thư dạ dày.

Sự hiện diện của các độc tố CagA, VacA ở HP có một vai trò quan trọng gây ra bệnh loét dạ dày tá tràng. Điều đó càng khẳng định hơn khi các nghiên cứu cho thấy điều trị triệt căn HP làm giảm loét tái phát, giảm biến chứng chảy máu.

#### *7.8.2.3. Helicobacter Pylori trong viêm dạ dày mạn*

Viêm dạ dày mạn là những tổn thương mạn tính của biểu mô phủ ở niêm mạc dạ dày, có thể dẫn đến các biến đổi mô bệnh học như dị sản ruột, loạn sản, teo tuyến niêm mạc dạ dày. Bệnh có liên quan đến tuổi và yếu tố di truyền. Ở châu Âu, các nghiên cứu cho thấy viêm dạ dày mạn gặp ở người trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ từ 30 đến 50%. Khoảng 90% bệnh nhân viêm dạ dày mạn có nhiễm HP.

Đáp ứng miễn dịch của niêm mạc dạ dày với HP là thâm nhiễm tương bào và lympho T, các nang lympho. Tình trạng viêm mạn tính do HP có thể dẫn đến mất cấu trúc niêm mạc dạ dày bình thường với sự phá hủy các tuyến dạ dày và thay thế bằng tổ chức xơ và biểu mô ruột. Tiến trình của viêm dạ dày teo này và loạn sản ruột xảy ra gần một nửa quần thể có HP xâm nhập mà trong số đó có sự liên hệ đến vị trí giải phẫu dạ dày. Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Chung và cộng sự ở 412 bệnh nhân viêm dạ dày mạn cho thấy 70% ở hang vị, 30% ở hang vị và thân vị.

Theo hệ thống phân loại Sydney, viêm dạ dày được chia theo 3 phần chính là định khu, hình thái và nguyên nhân. Năm 1994, tại Houston, Texas (Mỹ), các nhà bệnh học trên thế giới đã đưa ra hệ thống Sydney cập nhật với sự bổ sung phân loại viêm dạ dày mạn

về mức độ và thương tổn viêm. Hai hình thái chính của viêm dạ dày mạn được phân loại theo typ A và B dựa trên sự phân bố trong niêm mạc dạ dày phối hợp với bệnh sinh. Viêm dạ dày typ A liên quan đến thân, đáy dạ dày còn viêm dạ dày typ B chủ yếu ở hang vị ở người trẻ. HP là tác nhân gây viêm dạ dày typ B.

Triệu chứng của viêm dạ dày mạn khá đa dạng; có thể không có triệu chứng hoặc có các biểu hiện đau bụng sau bữa ăn, cảm giác khó chịu nặng bụng thường xuyên, đầy bụng, trướng hơi, nóng rát vùng bụng trên rốn, buồn nôn, chán ăn, đôi khi rối loạn tiêu chảy.

Viêm dạ dày mạn có mối liên quan với loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày. Diễn tiến của viêm dạ dày mạn tính dẫn đến viêm teo niêm mạc dạ dày. Vai trò của nhiễm HP được xem là nguyên nhân chính gây nên lộ trình viêm teo niêm mạc, chuyển sản ruột, loạn sản và ung thư dạ dày đặc biệt ở những chủng mang CagA, VacA dương tính.

Điều trị viêm dạ dày mạn có HP giúp cho khả năng phục hồi của niêm mạc dạ dày, tình trạng viêm mạn và viêm teo giảm xuống.

#### *7.8.2.4. Helicobacter Pylori trong ung thư dạ dày*

Ung thư dạ dày là một bệnh ác tính thường gặp gây tử vong cao và nhanh ở nhiều nước trên thế giới trong đó có Việt Nam. 1/3 số bệnh nhân ung thư hàng năm trên thế giới thuộc về ung thư dạ dày; riêng đối với ung thư tiêu hóa, nó đứng vị trí thứ nhất. Ở Mỹ tử vong do ung thư dạ dày trên 22,5/100.000 dân vào năm 1940, năm 1990 chỉ còn 10,9%. Sự sụt giảm tử vong này cũng xảy ra ở các nước phương Tây có lẽ liên quan đến giảm tỷ lệ nhiễm HP và hiệu quả điều trị bệnh viêm, loét dạ dày do HP.

Tại Việt Nam, ước tính hàng năm có khoảng 15.000 – 20.000 người bị ung thư dạ dày, nam giới có tần số mắc nhiều hơn nữ giới.

Nguyên nhân ung thư dạ dày chưa được xác định. Bên cạnh các yếu tố liên quan thực phẩm hun khói, thức ăn chứa nitrosamin, yếu tố di truyền,... được nói đến trong ung thư dạ dày thì HP được đánh giá có vai trò quan trọng và có liên quan chặt chẽ với nguy cơ tăng phát triển ung thư dạ dày; tỷ lệ HP (+) ở bệnh nhân UTDD khá cao. Tổ chức Y tế thế giới đã công nhận và xếp HP là tác nhân hàng đầu hay là nhóm 1 các tác nhân gây carcinome dạ dày.

Tác giả Nguyễn Xuân Vinh cho thấy tỷ lệ chẩn đoán huyết thanh HP dương tính là 93,2% trên 118 bệnh nhân và nguy cơ ung thư dạ dày cao gấp 5 lần so với người không bị nhiễm.

Nhiễm HP mạn tính dẫn đến tăng biến đổi chu chuyển của tế bào biểu mô niêm mạc dạ dày với sự mất cấu trúc, phá hủy tuyến và thay thế bằng dạng biểu mô ruột, xơ. Hậu quả của tiến trình đó là gây viêm teo niêm mạc dạ dày, dị sản ruột, loạn sản; cuối cùng là ung thư dạ dày và u MALT.

Theo Watanab nghiên cứu mối liên quan giữa nhiễm HP và ung thư dạ dày, tác giả cho rằng nhiễm HP đơn độc không có liên quan trực tiếp với bệnh sinh ung thư dạ dày nhưng có quan hệ gián tiếp với ung thư dạ dày qua lộ trình tiến triển của viêm teo niêm mạc dạ dày. Tỷ lệ bệnh nhân ung thư dạ dày rất hay gặp ở bệnh nhân viêm teo niêm mạc dạ dày.

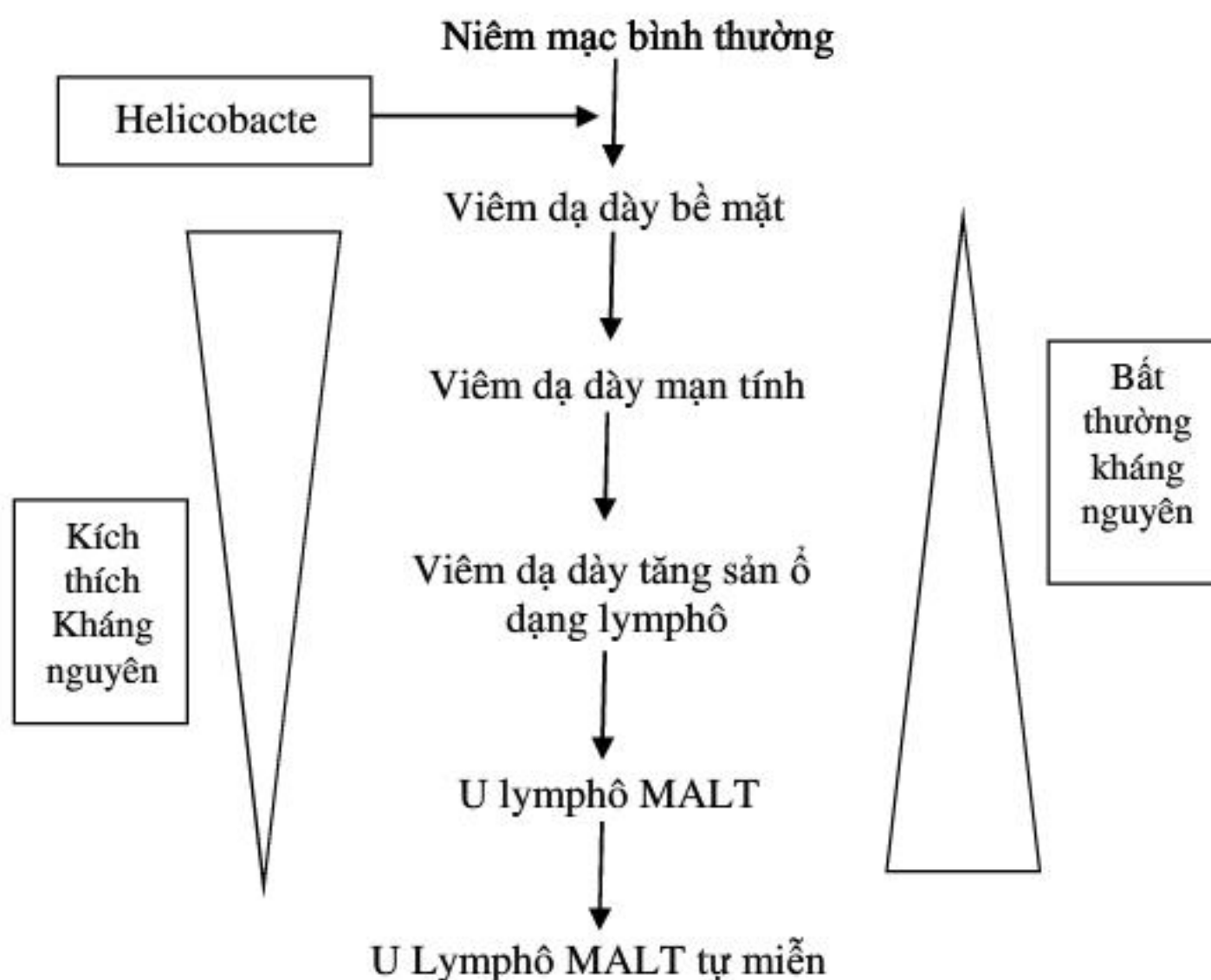
Nhiều nghiên cứu về yếu tố độc của HP như CagA với ung thư dạ dày. Người ta đã xác lập được mối liên quan giữa tình trạng kháng CagA (+) trong huyết thanh với sự xuất hiện của ung thư dạ dày và các tổn thương tiền ung thư như viêm teo. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Trần Ngọc Ánh cho thấy tỷ lệ HP dương tính có CagA dương tính và VacA dương tính ở nhóm bệnh nhân ung thư lần lượt là 80,9% và

97,6% cao hơn ở nhóm bệnh nhân viêm dạ dày là 47,6% và 52,3%. Nghiên cứu của tác giả Trần Thị Phương Thảo, tỷ lệ nhiễm HP có CagA (+) ở bệnh nhân ung thư là 46,7% so với loét dạ dày là 50%. Theo Karita, nhiễm HP với VacA dương tính thì khả năng dẫn đến viêm teo niêm mạc dạ dày và đó là yếu tố nguy cơ quan trọng dẫn đến ung thư dạ dày.

#### 7.8.2.5. *Helicobacter Pylori* trong u lymphô MALT

Vai trò chủ yếu của nhiễm khuẩn mạn tính HP trong bệnh sinh của các u lymphô nguyên phát đã được công nhận qua nhiều nghiên cứu về dịch tễ học và điều trị. Một nghiên cứu dịch tễ ở Đức trong thời hạn 3 năm cho thấy tỷ lệ mắc bệnh là 0,7 – 0,8/100.000 và tuổi trung bình của người bệnh là 61,2 tuổi; nam giới chiếm ưu thế bệnh hơn nữ giới. Tỷ lệ mắc bệnh này tương đương các nước châu Âu ngoại trừ nước Anh là thấp hơn. Tại Tunisia, tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới là 6,3/100.000 còn nữ giới là 3,8/100.000. Parsonet và cộng sự trong một nghiên cứu cho rằng những bệnh nhân HP (+) tăng nguy cơ bị u lymphô gấp 6 lần trong vòng 15 năm so với người không bị nhiễm.

Cơ chế bệnh sinh giữa HP và u MALT chưa được biết rõ. Có lẽ u lymphô MALT xuất phát từ viêm dạ dày mạn tính, tuổi, các bệnh tự miễn, các yếu tố dinh dưỡng. Niêm mạc dạ dày bình thường không chứa mô lymphô nhưng quá trình xâm nhập của HP gây đáp ứng u lymphô dạ dày ruột. Trong những trường hợp hiếm hơn, các tế bào B quần thể đơn dòng có thể tăng lên từ mô này và tăng sinh chậm để tạo nên u MALT. Người ta đặt vấn đề phải chăng hoạt hóa tế bào B đòi hỏi sự hiện diện của kích thích kháng nguyên liên tiếp hay nó là hệ quả của cơ chế tự miễn?



## Sơ đồ 20. Các tầng phát triển u lymphô MALT sau nhiễm HP

Các nghiên cứu về các yếu tố độc lực của HP cho thấy có 8 thành phần được tìm thấy ở bệnh nhân u MALT hoặc viêm dạ dày. Bốn yếu tố liên quan đến viêm và tổn thương mô là CagA, CagE, OipA và iceA cùng với yếu tố độc VacA. Các chủng mang CagA được tìm thấy nhiều nhất và có vai trò trong bệnh sinh u lymphô. Các protein ngoài màng có vai trò đối với u lymphô mức độ thấp. Có những bằng chứng xác đáng rằng điều trị diệt HP có khả năng chữa khỏi u MALT trong một số trường hợp. Một nghiên cứu đa trung tâm theo dõi sau 24 tháng thấy 79% số u MALT thể nhẹ đã hồi phục. Ở Pháp, phác đồ điều trị diệt HP được sử dụng phổ biến nhất trong u MALT là sự kết hợp amoxicillin (2g/ngày), clarithrommycine (1g/ngày) và PPI liều gấp đôi. Điều trị u MALT



HP dương tính không đáp ứng thường gặp u lymphô mức độ cao hoặc ác tính.

## **8. NHỮNG HIỂU BIẾT HIỆN NAY VỀ HP**

### **8.1. Hình thái vi trùng và týp gen học**

#### ***8.1.1. Hình thái vi trùng***

H.P là một vi khuẩn Gr(-) có tiêm mao, không có tạo nang và đa dạng tạo thành một họ vi khuẩn thích nghi được với cuộc sống trong niêm mạc dạ dày người và một số động vật. Vi khuẩn sản xuất nhiều enzymes đặc biệt là catalase, cytochrom oxydase, gama glutamyl transpeptidase, phosphatase kiềm, nhiều aminopeptidases và catalases và nhất là ureases là một men hoạt động nhất so với các loại vi khuẩn khác; men này thuỷ phân urê trong dịch vị và phóng thích ammoniac, điều này giúp kiềm hoá môi trường chung quanh và giúp cho HP sống được trong dạ dày.

#### ***8.1.2. Đặc điểm về týp di truyền***

Hiện nay cấu tạo gen toàn bộ của 2 loại HP được biết là: HP 26695 được phân lập ở Anh vào năm 1987 và chủng HP 199 được phân lập ở Mỹ năm 1994. Cấu trúc bộ gen của chúng bao gồm một cấu trúc nhiễm sắc thể vòng từ 1,64 đến 1,67 Mb, mà 90,8 - 91% được cấu tạo bởi vùng mã hoá. So sánh về chuỗi nucleotides của 2 chủng này cho thấy rằng bộ gen của nó là tương đối được duy trì và chúng khác nhau chủ yếu là do ở số lượng và bản chất của đoạn chèn cũng như sự hiện diện hay không của gen mã hoá cho men hạn chế (restriction). Vùng nhiễm sắc thể chủ yếu chứa các gen tham gia vào sự tổng hợp men urease, yếu tố độc tế bào VacA, kháng nguyên CagA và các tiêm mao. Đa số các chủng phân lập ở Đông Á có đảo sinh bệnh cagA và các allen gây độc tế bào của gen

vacA, trong khi đó chỉ có 50% ở châu Âu hoặc ở Mỹ là có các gen này. Sự khác biệt về bộ gen này có thể giải thích bởi nguồn gốc về địa lý của các chủng và hoặc là bởi sự chọn lọc khác nhau của các chủng theo đặc điểm của kí chủ. Ngoài ra một số lớn các chủng có độc tính đảo cagA, các allele vacA gây độc tế bào và gen mã hoá thụ thể babA, đã được đề nghị cho là gen độc Levis.

### **8.1.3. Các phương pháp chẩn đoán HP hiện nay**

Các kỹ thuật giúp chẩn đoán HP bao gồm các phương pháp vi sinh học, giải phẫu bệnh, miễn dịch và dựa vào hoạt tính của men urease của vi khuẩn như test urease nhanh, test thở urê gắn đồng vị phóng xạ C<sup>13</sup>. Các phương pháp này hoặc có xâm nhập thường cần thực hiện sinh thiết dạ dày hoặc không xâm nhập bằng test huyết thanh, tìm kháng nguyên vi khuẩn trong phân, test thở. Thực hiện sinh thiết dạ dày ít nhất là 2 mẫu trong vùng hang vị và thân vị để giảm nguy cơ âm tính giả.

#### **8.1.3.1. Phương pháp vi sinh học**

- Cây vi khuẩn: Yêu cầu dùng môi trường cấy thích hợp thuộc loại Portagerm pylori (bioMerieux), cho phép bảo quản mẫu sinh thiết 24 giờ với nhiệt độ bên ngoài được thực hiện thường qui trên môi trường đặc và chọn lọc chứa kháng sinh để ức chế sự phát triển của vi khuẩn ái khí đường hô hấp trên. Môi trường cấy được ủ ở 37<sup>0</sup> trong môi trường vi ái khí bão hoà trong nước. Thời gian mọc là 3 - 7 ngày với khuẩn lạc mang đặc tính đặc hiệu. Định danh vi khuẩn bằng nhuộm Gr(-) phối hợp với tìm sự hiện diện của men catalase, oxydase và urease; lợi ích của cấy là để làm thêm kháng sinh đồ. Độ đặc hiệu của cấy là 100%, nhưng độ nhạy là từ 70-100% tùy theo điều kiện của môi trường cấy và sự vận chuyển mẫu sinh thiết.

- Xác định acid nhân của vi khuẩn (ADN): Phản ứng khuếch đại gen cho phép phát hiện chuỗi ADN đặc hiệu của HP trong mẫu sinh thiết dạ dày, trong dịch dạ dày, trong chất nhày hoặc trong nước bọt, trong mảng bám răng, trong phân. Tuy nhiên phương pháp này không cho phép xác định sự hiện diện của vi khuẩn sống.

Lợi ích của nó là giúp phát hiện sự hiện diện của vi khuẩn với mật độ thấp (theo dõi sau điều trị). Kỹ thuật PCR cũng cho phép phát hiện vi khuẩn từ mẫu sinh thiết dạ dày, sự đột biến nhiễm sắc thể gây đề kháng với các macrolides, cũng như sự hiện diện của các gen có tiềm năng gây bệnh của HP như là gen *cagA* và *vacA*. Trước khi điều trị thì độ nhạy cảm và độ đặc hiệu của phương pháp sinh thiết dạ dày này thay đổi từ 80 - 97% và từ 83 - 100% tùy theo nghiên cứu.

#### *8.1.3.2. Phương pháp miễn dịch*

- Phát hiện kháng nguyên: Sự phát hiện kháng nguyên của HP trong phân có thể được thực hiện nhờ kỹ thuật ELISA. Năng lực chẩn đoán khá tốt (độ đặc hiệu 94,6%, độ nhạy cảm 88,9%). Phương pháp này không xâm nhập, cũng đầy hứa hẹn để theo dõi sự điều trị diệt trừ vi khuẩn.

- Xác định kháng thể đặc hiệu: Sự đáp ứng thể dịch nhiễm HP mang đặc điểm bởi sự sản xuất kháng thể đặc hiệu (chủ yếu là các globuline miễn dịch IgG, IgA, IgM) có thể được phát hiện trong máu thường được phát hiện bằng phương pháp ELISA. Việc nghiên cứu kháng thể đặc hiệu trong các dịch sinh hoá khác như nước bọt, nước tiểu hiện nay chưa được chứng minh.

Với các test huyết thanh tốt hơn, độ nhạy cảm là > 90%, và độ đặc hiệu là từ 80 - 90%. Test huyết thanh học đường như ít lợi ích

trong việc theo dõi điều trị do sự biến mất chậm và không hoàn toàn của tỉ kháng thể.

Kỹ thuật immuno Blot cho phép xác định kháng thể đặc hiệu trong huyết thanh của nhiều kháng nguyên của HP và phân tích các trường hợp nghi ngờ sau xét nghiệm ELISA. Tuy nhiên các test trên thị trường hiện nay dường như không đủ để xác định tình trạng CagA và vacA.

#### *8.1.3.3. Phương pháp mô bệnh học*

Xét nghiệm mô học mẫu sinh thiết cho phép phát hiện HP ở bề mặt niêm mạc hoặc trong lòng niêm mạc dạ dày, có nhiều phương pháp nhuộm vi khuẩn như nhuộm Giemsa, nhuộm Warthin – Starry, nhuộm Hemtoxylline eosine, nhuộm tím cresyle hoặc Acridine orange. Phương pháp hoá mô miễn dịch nhờ kháng thể kháng HP đa dòng hoặc đơn dòng. Độ đặc hiệu và độ nhạy cảm của việc phát hiện HP bằng nhuộm mô bệnh học là gần 90%. Xét nghiệm chuẩn mô bệnh học còn giúp xác định tổn thương viêm dạ dày.

#### *8.1.3.4. Xác định hoạt độ của men Urease trên bề mặt dạ dày*

- Test nhanh urease: Test này xác định hoạt độ men urease của HP bằng việc đặt mẫu mô dạ dày vào môi trường lỏng (test maison, CU test), hoặc bán đặc (Clotest, HUT test) hoặc trên một cái màng gọi là Pyloritek có chứa urê và một chất chỉ thị màu theo PH. Sự hiện diện của HP sẽ làm thoái biến Urê thành ammoniac làm kiềm hoá môi trường và làm thay đổi màu của chất chỉ thị PH. Độ nhạy thay đổi theo từng loại test và thời gian đọc kết quả, nó được gia tăng khi ủ ở 37 - 42<sup>0</sup>, các test tốt đọc trong vòng 4 giờ cho độ nhạy cảm 85 - 90% và độ đặc hiệu từ 95 - 98%. Trong

điều kiện hiện nay người ta thừa nhận ngưỡng phát hiện vi khuẩn là  $10^4 - 10^5$  vi khuẩn/ml.

- Test thở: Cho phép phát hiện tình trạng nhiễm trùng đang hoạt động. Nguyên tắc là đo lượng urê phóng xạ trong khí thở ra, thường dùng là  $C^{13}$ . Sự tạo thành là cho bệnh nhân uống urê có mang carbon đồng vị phóng xạ, đến dạ dày sẽ bị urease của HP trong niêm mạc dạ dày thủy phân thành  $CO_2$  hấp thu vào máu đến phổi và được thở vào trong một máy đếm phóng xạ bằng khí dung kế laser hoặc bằng tia hồng ngoại. Sự sử dụng phương pháp này bị hạn chế do giá thành cao và máy khá đắt. Giá trị chẩn đoán của test thở là rất cao cho cả nhiễm trùng tiên phát cũng như kiểm tra điều trị tiết căn với độ nhạy cảm và độ đặc hiệu lên đến 90%.

## **8.2. Áp dụng trên thực tế hiện nay**

Hiện nay, người ta khuyến cáo tìm kiếm nhiễm HP trong việc điều trị tiết căn. Các test xâm nhập được dùng để xét nghiệm mô bệnh học và test urease nhanh được thực hiện ngay trong phòng nội soi. Test cấy chủ yếu chỉ dùng để làm kháng sinh đồ, test huyết thanh rẻ tiền nên dùng để phát hiện. Test thở chủ yếu dùng cho trẻ em hoặc để kiểm tra điều trị tiết căn. Kiểm tra kết quả điều trị tiết căn được kiểm tra ít nhất 4 tuần sau điều trị cũng để kiểm định giá trị của thuốc kháng tiết trong trường hợp thực hiện nội soi thì xét nghiệm mô bệnh học là đủ để đánh giá điều trị tiết căn. Nếu điều trị tiết căn thất bại thì phải sinh thiết và làm kháng sinh đồ. Trong trường hợp loét dạ dày thì kiểm tra nội soi sự lành sẹo và sinh thiết để loại trừ ung thư là cần thực hiện.

## **8.3. Viêm dạ dày và nhiễm HP**

Thuật ngữ viêm dạ dày là dùng để chỉ tất cả các tổn thương viêm niêm mạc dạ dày, được xác định về phương diện mô bệnh học

để đáp ứng lại với các yếu tố tấn công vào dạ dày. Niêm mạc dạ dày bao gồm 2 phần phân biệt do sự khác nhau về vị trí, hình thái mô học và chức năng sinh lý: Niêm mạc vùng đáy của thân dạ dày vị tiết ra acid và yếu tố nội tại (tế bào thành) và pepsine, niêm mạc vùng hang vị và vùng xa của dạ dày chủ yếu tham gia vào việc điều hoà nội tiết của sự tiết acid do tiết ra somatostatine và gastrin.

HP ở niêm mạc dạ dày gây ra viêm viêm cấp, nếu vẫn tồn tại nhiễm trùng thì sẽ gây ra viêm mạn hoạt động (hiện diện của bạch cầu đa nhân trung tính ở nơi thâm nhiễm tế bào viêm đơn nhân: Đại thực bào, lympho B và T và tương bào). Phản ứng nang lympho là thường phối hợp với viêm dạ dày mạn, cũng như các tổn thương niêm mạc (thay đổi chất nhầy, ăn mòn lớp biểu mô...), do nhiễm độc trực tiếp của độc tố vi trùng hoặc là phản ứng viêm. Trong viêm mạn do HP, tiến triển của viêm dạ dày là rất thay đổi do ảnh hưởng của nhiều yếu tố. Sự đa dạng này liên quan đến vị trí (viêm hang vị, viêm vùng thân hoặc viêm toàn bộ) cũng như độ nặng và hậu quả của tổn thương (teo, dị sản) và chức năng của viêm niêm mạc (bất thường về sự tiết acid). HP cũng gây ra các tổn thương viêm dạ dày hiếm gặp khác như viêm dạ dày thể lympho, viêm dạ dày phì đại Menetrier, viêm teo vùng thân tự miễn do phản ứng miễn dịch kháng nguyên chéo của HP và tế bào thành có thể gây ra thiếu máu ác tính. Sự thoái triển viêm sau điều trị diệt căn HP là thường gặp, nhưng một số trường hợp sự biến đổi mô học vẫn tồn tại thậm chí còn tiến triển.

#### **8.4. Nhiễm HP và các bệnh lý tiêu hóa khác**

Sự phát triển của nhiễm trùng do HP đã qua nhiều thập kỷ và đã có nhiều diễn đạt khác nhau do phản ứng tương tác phức tạp giữa vi trùng và kí chủ vẫn chưa hoàn toàn biết rõ tùy thuộc vào yếu tố di truyền, môi trường và dinh dưỡng. Viêm dạ dày mạn do

HP thường là không có triệu chứng và hậu quả tổn thương thường ít (viêm dạ dày mạn vừ phải). Tiến triển đến bệnh dạ dày tá tràng phối hợp là không hằng định và do nhiều yếu tố, như loét dạ dày hay tá tràng, ung thư dạ dày, u lymphome dạ dày. Tiến triển này tùy thuộc vào độ nặng và vị trí của viêm niêm mạc cũng như sự biến đổi của sự tiết acid dạ dày, chất lượng dinh dưỡng khi còn trẻ (giai đoạn mắc bệnh) ghi nhận trên sự trưởng thành tiết acid của niêm mạc thân vị xác định bằng tít viem dạ dày, diễn tiến khác nhau giữa viêm dạ dày không biến chứng, loét tá tràng (phối hợp với tăng tiết) hoặc ung thư dạ dày (phối hợp với giảm tiết).

#### **8.4.1. Viêm loét dạ dày tá tràng do kháng viem không Steroide và HP**

Nhiễm HP được biết như một nguyên nhân chính (70 - 90%) của loét dạ dày và tá tràng. Điều trị tít căn HP làm dễ cho sự lành sẹo loét dạ dày tá tràng, ức chế tái phát chảy máu và tái phát ổ loét sau thời gian theo dõi 1 - 5 năm (trung bình là < 5%). Nguy cơ loét tái phát về lâu dài là thấp, nếu không dùng thuốc kháng viem không steroide hoặc nhiễm trùng HP tái phát là rất thấp ở các nước phát triển. Ở bệnh nhân điều trị loét tái phát thì điều trị tít căn HP là một chỉ định tốt cùng với điều trị kháng tiết. Vai trò của HP trong thủng do loét chưa được xác định.

Sự khám phá vai trò của HP trong loét dạ dày tá tràng đã cho phép xác định cơ chế và mối liên hệ mật thiết giữa những bất thường đã biết trước đây. Sự phát triển của viêm dạ dày lan toả nặng có thể chịu trách nhiệm cho việc làm biến đổi hàng rào niêm mạc làm dễ cho hoạt động gây hại của acid và của pepsine và đưa đến loét dạ dày.

Tiến triển đến viêm hang vị mà không có viêm đáng kể thân dạ dày do sự tiết acid trên giới hạn phát triển của HP ở vùng thân vị, gây ra sự rối loạn về điều hoà cơ chế thể dịch điều hoà tiết acid. Do

sự tăng tiết gastrine do giảm sản xuất somatostatine ở vùng hang vị. Có thể điều này gây ra sự tiết acid quá mức, làm tiền đề cho loét tá tràng, những cũng có thể thấy ở một số người tình nguyện khoẻ mạnh. Sự phát triển của loét tá tràng còn do sự tham gia của những yếu tố khác như môi trường, và cấu tạo đặc biệt là số lượng tế bào thành quá cao gây ra tiết quá nhiều acid dưới ảnh hưởng của gastrine. Một bất thường khác là diễn tiến đưa đến viêm tá tràng mạn do nhiễm HP liên quan đến sự phát triển của dị sản dạ dày vào niêm mạc tá tràng (do HP di thực vào). Bởi vì sự lan rộng của dị sản dạ dày (rất đề kháng với acid) trong vùng tá tràng gần (hành tá tràng) được làm dễ do sự gia tăng của lượng acid tá tràng và do nhiễm HP. Sự gia tăng độ toan ở niêm mạc tá tràng bị tổn thương do viêm cùng với sự giảm tiết bicarbonate ở tá tràng gây ra do HP đã làm dễ cho sự ăn mòn và loét tá tràng.

Sự can thiệp vào tiến trình bệnh sinh loét dạ dày tá tràng của các chủng HP độc tính cao đã được nêu ra. Đó là những chủng chính có đảo sinh bệnh Cag, đặc biệt mã hoá cho protein CagA. Dấu ấn này là bằng chứng trong 80% loét và chỉ có 50% trong hội chứng chậm tiêu cơ năng không có loét, và 30% ở bệnh nhân bị nhiễm trùng không có triệu chứng.

Các thuốc kháng viêm không steroide cũng là một nguyên nhân chính trong loét dạ dày. Vai trò làm dễ của viêm dạ dày do HP trong loét thứ phát do thuốc AINS vẫn còn bàn cãi, bởi lẽ do tính phức tạp của vấn đề cơ chế bệnh sinh cũng như kết quả khác nhau của các thử nghiệm lâm sàng trong việc đánh giá hiệu quả điều trị diệt HP. Điều này có thể có lợi trong việc ngăn ngừa loét ở người dùng thuốc kháng viêm, cũng như điều trị diệt HP dường như làm giảm hoạt động kháng loét của các thuốc ức chế bơm proton trong trường hợp loét xảy ra ở người dùng thuốc kháng viêm AINS lâu



dài. Cần những nghiên cứu thêm để xác định nhóm nguy cơ, ngưỡng có lợi để điều trị loét căn HP.

**Bảng 7. Chỉ định điều trị theo thể bệnh có AINS hay không**

<b>Loét hoạt động</b>	<b>Thuốc chỉ định</b>
Không dùng NSAID Đang dùng NSAID	Ức chế thụ thể H2 / PPI/PPI
Điều trị dự phòng	Misoprostol/PPI
Nhiễm HP	Diệt HP (khi đang loét hoặc trong tiền sử bị bệnh loét dạ dày tá tràng)

#### **8.4.2. U lymphome malt dạ dày (U MALT) và HP**

Nhiễm lympho là nguyên nhân chính gây ra phát triển u lymphome Malt dạ dày. Một số u lymphome dạ dày độ ác tính thấp dẫn xuất từ u Malt có thể gây ra do nhiễm HP. Thật vậy, u dạ dày tăng sinh hiếm gặp này 80% trường hợp biến mất sau điều trị loét căn HP. Tuy nhiên có nguy cơ tái phát đặc biệt liên quan đến mức độ lan rộng của tổn thương vào vách dạ dày. Vai trò của điều trị loét căn HP trong u Malt so với các phương tiện điều trị khác như phẫu thuật, xạ trị, hoá trị đang được đánh giá.

#### **8.4.3. Ung thư dạ dày và HP**

Có một sự phối hợp về mặt thống kê giữa HP, viêm dạ dày mạn và ung thư dạ dày typ ruột hoặc typ lan toả (không kể ung thư tâm vị dạ dày). Nguy cơ tương đối dạ dày thay đổi theo quần thể, nhưng tăng 2 - 4 lần ở người nhiễm HP, đặc biệt nhiễm từ khi còn nhỏ. Sự thay đổi này liên quan đến vấn đề di truyền và chủng tộc.

Nhiễm HP gây nên một quá trình bệnh lý kế tiếp nhau được chấp nhận hiện nay là: viêm dạ dày mạn - viêm teo - dị sản ruột - loạn sản và ung thư phát triển từ một dạ dày giảm tiết acide

clohydrid gây ra bởi viêm chủ yếu thân vị và được làm dễ do teo niêm mạc thân vị, đây dường như là yếu tố chính trong bệnh sinh ung thư dạ dày. HP tham gia vào quá trình teo mạn niêm mạc dạ dày nhưng vai trò của nó trong việc làm xuất hiện dị sản ruột đến nay vẫn chưa được chứng minh. Nhiễm HP làm giảm nồng độ vitamin C trong lòng dạ dày, tất cả điều đó làm kích thích tăng sinh tế bào niêm mạc. Độc lực của chủng HP (chủng CagA dương tính) có lẽ đóng vai trò quyết định tổn thương, nhưng sự phối hợp này chỉ thấy trong một số quần thể.

HP được tổ chức Y tế thế giới xếp vào nhóm I của bệnh sinh ung thư từ 1994. Những thử nghiệm điều trị có kiểm soát ở nhiều mức độ khác nhau đã bắt đầu cho phép chứng minh lợi ích của việc điều trị diệt HP trong ngăn ngừa ung thư dạ dày là loại ung thư gây tử vong đứng hàng thứ 2 trên thế giới hiện nay. Điều này cho phép thực hiện một điều trị diệt HP cho những người có nguy cơ cao hy vọng từ năm 2010 - 2020 sẽ có thuốc chủng phòng HP.

#### **8.4.4. Chậm tiêu cơ năng (*functional dyspepsia: FD*) và HP**

Chậm tiêu cơ năng là một thuật ngữ bệnh học không chuẩn xác lắm dùng để chỉ một tình trạng liên quan đến nhiều nguyên nhân khác nhau mà cho đến nay còn khó chọn được một sự thuần nhất giữa các bệnh nhân.

Tần suất nhiễm HP ở bệnh nhân chậm tiêu dường như cao hơn ở người không có triệu chứng. Về triệu chứng thì không hoàn toàn đặc trưng, nhưng nhóm FD thuộc tỳ loét thì dường như phối hợp với nhiễm HP mạn cho dù những thử nghiệm điều trị HP ở nhóm này cho kết quả tương phản nhau. Ngược lại, ở bệnh nhân thuộc tỳ vận động cho thấy một sự chậm với dạ dày không phối hợp với nhiễm HP. Sự hiện diện của một sự tăng tiết acid dịch vị có thể là

bằng chứng của một tình trạng tiền loét tá tràng hoặc một biến thể của loại bệnh này, nhưng đặc tính này không liên quan đến sự biến mất của triệu chứng chậm tiêu sau khi điều trị diệt HP. Một viêm dạ dày rất nặng chẳng hạn như nhiễm HP có CagA (+), có thể làm dễ xảy ra triệu chứng FD, nhưng chỉ có một nghiên cứu điều trị không đủ để khẳng định cho việc đánh giá cho việc điều trị tiết căn này. Kết quả của những nghiên cứu này có tỉ lệ đáp ứng phân tán từ 7 - 21%. Các bệnh nhân tuyển chọn vào 3 thử nghiệm này là khác nhau. Bất luận gì đi nữa thì lợi ích thấy được sau điều trị tiết căn HP chỉ liên quan đến 1/3 bệnh nhân. Chỉ một số nhỏ bệnh FD cải thiện rõ với điều trị diệt HP. Cũng cần chứng minh rằng nhiều bệnh nhân có triệu chứng kiểu loét có thể thuộc nhóm bệnh nhân loét.

- Điều trị chứng chậm tiêu cơ năng: Một chiến lược mới để điều trị chậm tiêu bất luận cơ năng hay thực thể đã được đề nghị ở các nước Anglo Saxon. Mục tiêu là làm giảm chi phí điều trị chứng chậm tiêu bằng cách làm giảm chi phí nội soi. Ở bệnh nhân trẻ <45 tuổi có nguy cơ ung thư dạ dày thấp và ở trong các nước phát triển. Việc phát hiện HP bằng phương pháp không xâm nhập bằng huyết thanh chẩn đoán hoặc bằng test thở được đề nghị trước khi nội soi. Lợi ích chính của điều trị tiết căn khi HP(+) là điều trị lành bệnh loét tiềm ẩn bên dưới. Ở người lớn hơn 45 tuổi hoặc ở người có triệu chứng cảnh báo (gầy, khó nuốt, chảy máu, khám thực thể bất thường...). Nguy cơ cao có ý nghĩa để phát hiện ung thư dạ dày hoặc một tổn thương khác cần phải nội soi. Một số nghiên cứu lâm sàng cho thấy lợi ích của việc tiếp cận này.

#### ***8.4.5. Trào ngược dạ dày thực quản và HP***

Nghiên cứu dịch tễ học không cho thấy sự phối hợp giữa nhiễm HP và trào ngược dạ dày thực quản không biến chứng, viêm thực quản ăn mòn do trào ngược và thực quản trong Barrett có phối

hợp hay không loạn sản hay ung thư thực quản. Ngược lại, một khuynh hướng ưu tiên cho rằng không có sự phối hợp gợi ý cho vai trò bảo vệ của HP. Hơn nữa một sự tiết trừ HP có thể làm dễ cho việc phát triển các triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản hoặc viêm thực quản thể vừa ở khoảng 1/4 bệnh nhân điều trị loét tá tràng. Tuy nhiên, tầm quan trọng của nguy cơ này cần được làm rõ. Sự hiện diện của viêm dạ dày toàn bộ với tổn thương viêm đáng kể thân vị có thể là yếu tố làm dễ. Ngược lại sự trào ngược dạ dày thực quản phối hợp với loét tá tràng có thể được cải thiện khi điều trị diệt HP, điều này gợi ý rằng vai trò thúc đẩy của nhiễm HP trên trào ngược dạ dày thực quản. Cơ chế gây bệnh có thể là tăng tiết acid gây ra bởi viêm hang vị. Hiện nay chưa có một dữ liệu nào về vai trò của HP trên việc dẫn tạm thời lên cơ vòng đoạn dưới thực quản liên quan đến sinh lý bệnh của trào ngược dạ dày thực quản. Những nghiên cứu bổ sung là cần thiết cho việc làm rõ vai trò của viêm dạ dày và sự rối loạn tiết dịch vị nhất là việc diệt HP dường như giảm hiệu lực của các thuốc giảm tiết.

### **8.5. Điều trị tiết căn nhiễm HP**

Nhiễm HP là khó điều trị cần tổng kết một phát đồ điều trị được chấp thuận. Lựa chọn thuốc là yếu tố quan trọng của loại nhiễm trùng này: Vị trí của nó trong lớp sâu của niêm mạc dạ dày và tính chất hoá lý của môi trường dạ dày làm biến đổi sự thâm nhập và hiệu quả của kháng sinh.

Điều trị 3 thứ thuốc chứng tỏ hơn 2 thứ và với 2 kháng sinh. Điều trị 3 thuốc với 2 kháng sinh + 1 kháng tiết đã thay thế cho điều trị 2 kháng sinh và 1 muối bismuth vừa ít hiệu quả hơn lại kém dung nạp hơn. Điều trị 4 thuốc trong vòng 7 ngày kết hợp với bộ 3 cổ điển: bismuth, tetracycline, metronidazole và kháng bơm proton (Omeprazole hoặc Lansoprazole) hoặc phối hợp Ranitidine,

Bismuth và 2 kháng sinh là hiệu quả hơn. Sự phối hợp thuốc bao gồm có bismuth không được chấp nhận ở Pháp. Điều trị loét dạ dày HP phải bao gồm 1 kháng tiết tác dụng giảm đau nhanh. Một chọn lựa ưu tiên bao gồm điều trị 3 thuốc trong 1-2 tuần phối hợp 1 kháng bơm proton và 2 kháng sinh.

Theo phát đồ của Pháp là: Kháng bơm proton liều gấp đôi + Clarithromycine 1g/ng + Amoxicilline 2g/ng hoặc kháng bơm proton liều gấp đôi + Clarithromycine 1g/ng + Imidazole 1g/ng hoặc Kháng bơm proton liều gấp đôi + Amoxicilline + Imidazole 1g/ng.

Ranitidine 30mgx2 + Clarithromycine 1g/ng + Imidazole 1g/ng hoặc thay Imidazole = Tetracycline 2g/ng.

Điều trị 3 thuốc: ức chế bơm proton - Amoxicilline- Nitro Imidazole cũng có thể dùng, gần đây dùng pantoprazole. Liều kháng tiết gấp đôi cải thiện được đau và tăng cường hiệu quả của kháng sinh. Các phát đồ 3 thuốc này được khuyến cáo trong hội nghị đồng thuận năm 1995 và được xác định vào năm 1999. Tuy nhiên, tỉ lệ loét dạ dày với 3 thuốc 2 kháng sinh + 1 kháng tiết mạnh đạt được 90%, nhưng hiện nay ở Pháp chỉ hiệu quả còn 70% do phát sinh các chủng HP kháng macrolide (10-15%) và với Nitro Imidazole (25-30%). Đề kháng với Amoxicilline và Tetracycline là rất hiếm. Để đảm bảo điều trị loét dạ dày cần một sự dung nạp tốt của bệnh nhân với điều trị và tuân thủ chặt chẽ các chế độ điều trị.

Trong trường hợp thất bại với điều trị loét dạ dày HP thì 2 nguyên nhân chính cần hướng đến là: một sự theo dõi điều trị không tốt hoặc là kháng với kháng sinh. Các tác dụng phụ thường gặp nhưng thường rất nhẹ. Đánh giá độ nhạy cảm với kháng sinh thì cần phải cấy vi trùng và làm kháng sinh đồ. Do thiếu kết quả kháng sinh đồ, trong trường hợp gợi ý đề kháng kháng sinh thì thay thuốc. Trong trường hợp đề kháng kép (Clarithromycine và Nitro-

Imidazole) thì cần sử dụng đến phác đồ 4 thuốc bao gồm cả Bismuth, và tăng liều kháng sinh như metronidazole dùng 1,5g/ng hoặc kéo dài thời gian điều trị 2 tuần thay vì 1 tuần. Nếu không rõ nguyên nhân thất bại có thể nghĩ đến tái nhiễm từ vợ chồng con cái.

## **9. ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG**

### **9.1. Điều trị nội khoa**

#### **9.1.1. Chế độ ăn uống nghỉ ngơi**

- Chế độ ăn uống: Trong cơn đau người bệnh cần tránh dùng các thức uống có nhiều cà phê, rượu, thuốc lá... Chế độ ăn toàn sữa không phù hợp vì khả năng trung hòa mạnh của sữa sau đó gây tăng tiết mạnh hơn cả cà phê và trà; tránh ăn phụ ban đêm hoặc trước khi đi ngủ gây tiết acid ban đêm.

- Chế độ nghỉ ngơi: Bệnh nhân cần được nghỉ ngơi tại giường nếu đau nhiều và hạn chế làm việc. Bệnh nhân cần được thư giãn, được giải thích để yên tâm và hợp tác trong điều trị; có thể chỉ định thuốc an thần giảm lo lắng trong trường hợp bệnh nhân quá căng thẳng, lo lắng.

#### **9.1.2. Thuốc điều trị loét**

- Thuốc trung hòa acid: Các trung hòa acid chứa aluminum và magnesium có tác dụng giảm các triệu chứng tạm thời trong bệnh loét dạ dày tá tràng. Các thuốc trung hòa acid có nhiều tương tác với các thuốc khác. Chúng làm giảm hấp thu kháng H<sub>2</sub>, metronidazol và các kháng sinh khác. Ngày nay, do các chế phẩm điều trị loét DDTT hiệu quả hơn nên thuốc trung hòa loét được chỉ định chủ yếu điều trị các rối loạn khó tiêu.

- Thuốc kháng tiết: Thuốc kháng tiết ức chế tác dụng histamin ở cơ quan thụ cảm H<sub>2</sub> của tế bào thành, làm giảm cả bài tiết acid khi ăn và acid cơ bản. Chúng không hiệu quả bằng PPI. Tác dụng

phụ của thuốc thường gặp là đau đầu, co giật, trầm cảm và ảo giác, ít gặp hơn là viêm gan, nhiễm độc máu.

- Thuốc ức chế bơm proton (PPI): Thuốc ức chế bơm proton tác động lên thụ thể cuối cùng của tế bào thành, ức chế bài tiết ion  $H^+$  vào dạ dày. PPI có tác dụng làm lành ổ loét dạ dày tá tràng nhanh hơn các thuốc kháng thụ thể  $H_2$ . Điều trị loét với sử dụng PPIs dài hạn đặc biệt ở liều cao làm tăng nguy cơ gãy xương, giảm hấp thu B12, viêm dạ dày ruột do *Clostridium difficile*. Thuốc dung nạp tốt và có thể xảy ra tình trạng tăng tiết acid dôi lại theo sau trị liệu PPIs ngắt quãng. Tác dụng phụ của PPIs thường gặp là đau đầu, buồn nôn, đau bụng táo bón, tiêu chảy. Suy gan có thể xảy ra.

- Thuốc bảo vệ niêm mạc:

+ Sucralfate: Là một phức hợp muối kim loại giữa sulfate sucrose và một muối nhôm. Thuốc mang điện tích dương gắn với các điện tích âm ở bề mặt ổ loét và tạo nên một hàng rào bảo vệ chống lại sự tấn công acid. Cơ chế tác dụng khác của thuốc là gia tăng mức prostaglandin niêm mạc, kích thích bài tiết nhầy và bicarbonate, liên kết các yếu tố phát triển biểu bì và tăng sinh mạch máu. Trong điều trị loét dạ dày tá tràng nó làm giảm đau nhanh và làm lành sẹo như cimetidin hoặc PPI. Do thuốc kết hợp với ổ loét ở pH < 3.5 nên thuốc nên uống trước bữa ăn từ 30 đến 60 phút;

+ Bismuth: Được dùng để điều trị tiêu chảy, khó tiêu và đau bụng hàng trăm năm qua. Hai chế phẩm phổ biến colloidal bismuth subcitrate và bismuth subsalicylate có hiệu quả làm lành ổ loét nhưng cơ chế chưa được biết rõ. Có lẽ phức hợp các muối này cùng với chất nhầy đóng vai trò như một chiếc áo phủ lên miệng ổ loét. Tác dụng kháng khuẩn đã được khẳng định khi kết hợp bismuth với tác nhân khác trong điều trị diệt HP. Thuốc bài tiết

chậm nên có nguy cơ tiềm tàng bệnh lý thần kinh đặc biệt ở người suy thận;

+ Prostaglandin E2: Prostaglandin E2 với biệt dược là Cytotec, Misoprostol có tác dụng điều hòa lưu lượng máu niêm mạc, tăng sinh tế bào biểu mô, phục hồi biểu mô, bài tiết chất nhầy và acid cơ bản. Vai trò tiên phát của prostaglandin E2 ngăn ngừa tổn thương dạ dày tá tràng do NSAID. Khoảng 20 đến 30% bệnh nhân bị tiêu chảy khi dùng prostaglandin E2 do tác dụng kích thích của AMP vòng và gây đau bụng do tăng co thắt cơ trơn ống tiêu hóa.

Một số thuốc điều trị loét dạ dày tá tràng.

## **9.2. Các phác đồ nghiên cứu về tiệt trừ *H. Pylori***

Trong 15 năm trở lại đây, nhiễm khuẩn HP là nguyên nhân chính của bệnh loét dạ dày tá tràng, đã dẫn đến sự thay đổi lớn trong điều trị bệnh loét. Việc tiệt trừ hết HP có nghĩa là làm lành vết loét, giảm tái phát và biến chứng. Điều trị căn nguyên đối với HP thành công làm giảm tỷ lệ tái phát loét tới dưới 5 % hàng năm.

### **9.2.1. Các nghiên cứu trong nước**

- Các Bác sỹ Bệnh viện An Bình và Bộ môn Nội đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh trong nghiên cứu – “Phác đồ Omeprazole + Amoxicillin + Levofloxacin so với Omeprazole + Amoxicillin + Clarithromycine trong điều trị diệt trừ helicobacter pylori ở bệnh nhân viêm - loét DDTT” tại Hội nghị Khoa học Tiêu hóa lần thứ 15 - 2009 nhận thấy rằng, hiệu quả tiệt trừ H.Pylori của phác đồ OAL hiệu quả hơn phác đồ OAC (82% so 68%) và tác dụng phụ ít hơn.

- Nghiên cứu của Trần Thiện Trung, Đỗ Trọng Hải, Quách Trọng Đức, Lý Kim Hương (2009), “*Hiệu quả của phác đồ đầu tay EAC và EAL trong triệt trừ H. Pylori*, Y Học thành phố Hồ Chí Minh”, Vol. 13 - Supplement of No 1 - 2009: 5 - 10, cho thấy



chưa có khác biệt trong hiệu quả diệt trừ *H.pylori* giữa 2 phác đồ EAC (Esomeprazole, Amoxicillin và Clarithromycin) và phác đồ EAL gồm (Esomeprazole, Amox và Levo) liều chuẩn x 2 lần ngày trong 7 ngày.

- Nghiên cứu của Phan Thị Minh Hương, Hoàng Trọng Thăng (2007), “Nghiên cứu hiệu quả liệu pháp kết hợp *Esomeprazole + Clari + Amox* trong điều trị loét DDTT có nhiễm *H. Pylori*”, Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam, 5:279-283, trên 77 bệnh nhân loét DDTT được điều trị bằng phác đồ EAC x 7 ngày, tỷ lệ lành sẹo ổ loét là 79,2%, trong đó tỷ lệ diệt trừ *H. Pylori* thành công đạt 90,9%.

- Nghiên cứu Nguyễn Khánh Trạch, Trần Kiều Miên, Lê Thành Lý (2003), “Đánh giá hiệu quả của 1 tuần điều trị kết hợp *Esomeprazole, Clari* và *Amox* trong diệt trừ *H. Pylori* và loét tá tràng”, Nội khoa, 4:24-32, nghiên cứu trên 90 bệnh nhân loét tá tràng điều trị bằng phác đồ EAC 7 ngày, tỷ lệ lành sẹo loét là 89% và tỷ lệ diệt trừ *H. Pylori* là 82,3%.

### **9.2.2. Các nghiên cứu nước ngoài**

Các phác đồ trị liệu đầu tiên 3 thuốc chuẩn thường được sử dụng hàng ngày trong thực hành lâm sàng đã giảm đáng kể hiệu quả xuống dưới 80% tỷ lệ diệt trừ trong các trường hợp ý định điều trị, được coi là mức tối thiểu được chấp nhận theo khuyến cáo của hướng dẫn Maastricht.

- Nghiên cứu của Buzas GM phân tích tổng hợp từ 303 bài báo từ năm 1998 đến 2010 cho thấy rằng tỉ lệ diệt trừ *H.Pylori* giảm dần đến nay <80% khi dùng phác đồ 3 thuốc chuẩn, tác giả đưa ra nhận định liệu phác đồ này đã lỗi thời cần xem xét phác đồ khác thay thế.

- Ở châu Á, một báo cáo tổng kết của tác giả Makoto Sasaki và các cộng sự tại Nhật Bản năm 2010, tỷ lệ diệt trừ *H.Pylori* khi

dùng phác đồ chuẩn trong vòng 12 năm (1997 đến 2008) giảm một cách rõ rệt từ 90,6% đến 80,2%, tiếp tục xuống 76% đến 74,8%, tỷ lệ nghịch với kháng thuốc Clari nguyên phát ngày càng tăng từ 8,7% đến 23,5%, tiếp tục tăng 26,7% đến 34,5%. Các tác giả này đã phân tích tổng hợp và kết luận sự kháng Clari từ năm 2003 là trên 20% để xem xét có nên cấy làm kháng sinh đồ trước khi điều trị hay không.

Từ đó, các tác giả đề nghị chúng ta nên thêm vào phác đồ chuẩn Bismuth và điều trị 14 ngày hoặc thay thế phác đồ 4 thuốc ngăn ngày được nghiên cứu vài năm gần đây.

- Phác đồ 4 thuốc ngăn ngày còn gọi là phác đồ nối tiếp gồm PPI liều chuẩn + Amox 1g 2 lần ngày x 5 ngày, tiếp theo dùng 5 ngày gồm PPI liều chuẩn + Clari 0.5g + Tini 0,5g (tất cả dùng 2 lần ngày) đang được xem xét để thay thế phác đồ 3 thuốc chuẩn.

- Nghiên cứu Vaira D và cộng sự khi dùng phác đồ 4 thuốc ngăn ngày dựa vào Pantoprazole, hiệu quả triệt trừ đạt 89% so 77% khi dùng phác đồ 3 thuốc chuẩn và cũng đạt 89% so với 29% khi chủng H.Pylori đã kháng với Clarithromycine.

- Theo Zullo A và cộng sự, nghiên cứu tổng hợp phân tích trên 1.800 bệnh nhân đã dùng phác đồ 4 thuốc ngăn ngày như trên thì hiệu quả triệt trừ trên 90%.

- Nghiên cứu tác giả Jafri tổng hợp từ 2.747 bệnh nhân thì đạt tỷ lệ thành công 93,4% đối với nhóm dùng phác đồ 4 thuốc ngăn ngày trên và tỷ lệ thành công chỉ đạt 76,9% đối với nhóm dùng phác đồ 3 thuốc chuẩn.

- Đối với những bệnh nhân có chỉ định dùng phác đồ 3 thuốc chuẩn, việc phối hợp thêm Bismuth và kéo dài thời gian điều trị kháng sinh 14 ngày tỏ ra hiệu quả. Do vậy, phác đồ 4 thuốc ngăn

ngày hoặc thêm Bismuth và kéo dài thời gian điều trị nhằm thay thế phác đồ đầu tiên.

Sau khi thất bại phác đồ chuẩn 3 thuốc gồm PPIs, Clari và Amoxi, liệu pháp 4 thuốc chuẩn bao gồm PPIs, Bismuth, Tetra và Metronidazole được xem như là phác đồ thứ hai được khuyến cáo sử dụng trong một vài hướng dẫn. Tuy nhiên, liệu pháp này tỷ lệ diệt *H. Pylori* cũng chỉ đạt dưới 80% hơn nữa nó cũng gây ra nhiều tác dụng phụ như ói mửa, buồn nôn, choáng váng, bỏ ăn, mất ngủ làm cho bệnh nhân bỏ thuốc. Điều này làm cho chúng ta khó xử khi lựa chọn liệu pháp này. Do vậy, phác đồ có chứa Levofloxacin có vai trò như một chiến lược điều trị dòng thứ hai thay thế phác đồ 4 thuốc chuẩn hay dùng như phác đồ cứu vãn. Thậm chí, hiện nay tình huống gia tăng đề kháng Clari, nhiều thử nghiệm đã xem xét việc dùng Levo thay thế cho Clari trong phác đồ bộ 3 tiêu chuẩn và phác đồ 4 thuốc ngắn ngày tuần tự.

- Theo nghiên cứu Molina-infante J, trong số bốn nhánh điều trị, tất cả trong thời gian 10 ngày, Levo luôn tốt hơn Clari trong liệu pháp tuần tự hoặc điều trị tiêu chuẩn với kết quả tốt nhất đến từ những nhánh liên tiếp có chứa Levo, trong đó tỷ lệ tiệt trừ theo phân tích theo ý định điều trị là 82,5%.

Theo tác giả Gisbert JP và cộng sự, thử nghiệm 10 ngày tại Tây Ban Nha trên 300 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ tiệt trừ là 81% theo protocol và 77% đối với phân tích theo ý định điều trị (ITT) cho liệu pháp dòng thứ hai dựa trên Levofloxacin.

Hiệu quả tiệt trừ *H. Pylori* phác đồ có chứa Levofloxacin đạt từ 81% - 85% theo các nghiên cứu.

**Bảng 8. Các thuốc kháng tiết điều trị loét dạ dày tá tràng**

<b>Thuốc</b>	<b>Liều lượng (mg/ngày)</b>	<b>Hàm lượng/viên</b>
<i>Thuốc trung hòa acid</i> Mylanta, Maalox	100-140 meq/L 1 đến 3 giờ sau ăn	
<i>Kháng thụ thể H2</i> Cimetidine (Tagamet) Famotidine (Pepcid) Nizatidine (Nizaxid) Ranitidine (Zantac)	400 - 800 20 - 40 20 - 40 150 - 300	200, 300, 400, 800 20 - 40 20 - 40 150 - 300
<i>Ức chế bơm proton</i> Esomeprazol (Nexium) Lanzoprazol (Prevacid) Omeprazol (Prilosec) Pantoprazol (Protonix) Rabenprazol (Aciphex)	20 - 40 15 - 30 20 - 40 20 - 40 20	20 - 40 15 - 30 20 - 40 20 - 40 20
<i>Các thuốc bảo vệ niêm mạc</i> Prostaglandin analog (Misoprostol) Sucralfate (Ulcars) Bismuth subsalicylate (Trymo)	400 - 600 4000 (4g)	100 - 200 1000 (1g)

- Thuốc diệt HP: HP là vi khuẩn sống trong môi trường acid, bám vào vào niêm mạc dạ dày nên vi khuẩn khó bị tiêu diệt vì một số thuốc

bị bất hoạt ở môi trường dịch vị. Vi khuẩn phát triển chậm đòi hỏi phải phối hợp thuốc. Các kháng sinh hiện còn nhạy cảm với HP:

+ Nhóm macrolide: Erythromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Clarithromycin;

+ Nhóm  $\beta$  lactamine: Ampicilin, Amoxicillin, các cephalosporin;

+ Nhóm quinolon: Ciprofloxacin, Levofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin;

+ Nhóm imidazol: Metronidazol, Tinidazol;

+ Cyclin: Tetracyclin, Doxycyclin, Monocyclin;

+ Muối bismuth: Peptobismol, Trymo;

+ Các thuốc khác: Rifabutin, Furazolidon.

### ***9.2.3. Lựa chọn các phác đồ diệt HP***

Điều trị diệt HP trong loét dạ dày tá tràng là một việc làm khó khăn phức tạp. Trước đây, có nhiều phác đồ phối hợp 3 thuốc như Ranitidin + Amoxilin + Metronidazol hoặc Omeprazole + Amoxilin + Tinidazol nhưng có hạn chế nhất định như thời gian dùng thuốc kéo dài, tỉ lệ sạch HP không cao. Điều trị bộ ba với Esomeprazole trong 1 tuần có tỷ lệ lành loét và diệt trừ HP tương tự liệu pháp bộ ba với Omeprazol trong ba tuần. Esomeprazole (Nexium) là một đồng phân quang học của Omeprazol, thuộc nhóm PPI, do vậy chúng có cùng cơ chế tác dụng. Tuy nhiên, Esomeprazol có tác dụng ức chế axit DD trong thời gian 24 giờ mạnh hơn và kéo dài, và ít có sự thay đổi về độ axit DD giữa các cá thể, do vậy có thể dự báo tác dụng lâm sàng của E. tốt hơn so với Omeprazol.

- Loét dạ dày tá tràng nhiễm HP với tỷ lệ từ 70 đến 90% vì vậy điều trị diệt HP có một ý nghĩa quan trọng không những làm

lành các ổ loét biến chứng hoặc không biến chứng mà còn phòng ngừa tái phát. Điều trị diệt HP cần được phối hợp nhiều loại thuốc; phác đồ điều trị từ 7 đến 10 ngày không mang lại hiệu quả bằng phác đồ điều trị 14 ngày.

Hiện nay, phác đồ hai thuốc không được sử dụng do tính hiệu quả thấp và dẫn đến sự kháng thuốc mạnh. Phác đồ 3 thuốc còn gọi là phác đồ cổ điển gồm có bismuth hoặc PPI kết hợp với hai kháng sinh là được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới. Ranitidin bismuth citrate có thể thay thế bismuth hoặc PPI nhưng không còn được chú ý ở Mỹ. Trường hợp vi khuẩn đề kháng với Clarithromycin hoặc Metronidazol, người ta chuyển sang phác đồ 4 thuốc (gồm hai kháng sinh cộng hai thuốc hỗ trợ).

Trong trường hợp thất bại điều trị do kháng kháng sinh của vi khuẩn trong phác đồ cổ điển hoặc 4 thuốc, người ta chỉ định phác đồ “cứu vãn” (rescue therapy) với các kháng sinh mới như Levofloxacin, Rifabutin, Furazolidon hoặc với Amoxicillin cộng PPI (omeprazol) liều cao mang lại kết quả khả quan.

Xét nghiệm không xâm nhập như test thở urea và xét nghiệm HP xâm nhập như nuôi cấy, mô bệnh học được dùng để theo dõi đánh giá điều trị diệt HP thành công hay thất bại. Việc dùng phối hợp thuốc kháng tiết trong điều trị diệt HP được xem như không cần thiết.

- Các phác đồ phối hợp thuốc diệt trừ H.Pylori

+ Phác đồ dòng đầu tiên - phác đồ 3 thuốc chuẩn: PPI + Clari+ Amox

+ Phác đồ 4 thuốc ngắn ngày liên tục thay thế:

- 5 ngày đầu : PPI + Amox;
- 5 ngày tiếp theo: PPI + Clari + Tini;

+ Phác đồ dòng hai - phác đồ 4 thuốc chuẩn: PPI + Tetra + Metro + Bismuth;

+ Phác đồ cứu vãn: đề nghị có chứa Levo, Rifabutin hoặc Furazolidone.

Trong những năm gần đây tình trạng kháng thuốc ngày một gia tăng nhanh chóng dẫn đến hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. Pylori* của các phác đồ mà trước đây vẫn thường được sử dụng có tỷ lệ tiệt trừ thất bại ngày càng cao.

Vì vậy, việc tìm kiếm các phác đồ có hiệu quả điều trị tiệt trừ cao như kéo dài thời gian điều trị lên 2 tuần, hoặc thêm một kháng sinh vào một trong các phác đồ kinh điển, hoặc thay đổi cách dùng thuốc, và hoặc sử dụng một kháng sinh mới như gatifloxacin hoặc moxifloxacin vẫn đang là giải pháp cần đặt ra trong điều trị tiệt trừ *H. Pylori*.

Các phác đồ có chứa Rifabutin và Furazolidone được đề xuất như là các phác đồ cứu nguy khi các phác đồ đã kiểm chứng không tiệt trừ được vi khuẩn. Tuy vậy, nên hạn chế sử dụng các phác đồ này, vì những thuốc Rifabutin có thể chọn lọc các chủng *Mycobacterium tuberculosis* kháng thuốc, đặc biệt độc tính nghiêm trọng trên tủy xương và tác dụng phụ bất lợi trên mắt đã được báo cáo trong quá trình sử dụng thuốc.

Các phác đồ ba thuốc hoặc bốn thuốc có chứa Furazolidone cũng đã được đề nghị để tiệt trừ *H. Pylori*. Furazolidone là một dẫn xuất Nitrofurantoin tổng hợp, có tác dụng kháng khuẩn và kháng nguyên bào, hiệu quả chống lại nhiều vi khuẩn gram âm đường ruột. Ưu điểm chính của thuốc này là giá rẻ. Tuy nhiên, số liệu hiện có về hiệu quả tỏ ra không nhất quán, cần nghiên cứu thêm cho phép đưa ra kết luận dứt khoát nào về các phác đồ chứa furazolidone.

Sự thất bại trong việc điều trị *H. Pylori* bên cạnh việc kháng thuốc còn do tác dụng phụ nhiều của phác đồ này làm cho bệnh nhân khó dung nạp gây dễ bỏ điều trị nếu chúng ta không giải thích trước và khuyên bệnh nhân tiếp tục điều trị. Ngoài ra, tỷ lệ diệt trừ *H.Pylori* còn phụ thuộc mức độ tiết axit, sự ức chế tiết axit của các thuốc ức chế bơm proton (PPI) tùy thuộc vào sự đa hình thái của gen CYP2C19. Các thuốc PPI được chuyển hóa bởi gen này tại gan có ảnh hưởng khác nhau trong việc tiết axit sẽ ảnh hưởng khác nhau khi phối hợp với kháng sinh để điều trị, điều này được thống kê, phân tích. Theo tác giả Nhật Bản Makoto Sasaki và cộng sự, Rabeprazole ít chịu ảnh hưởng bởi men này hơn là Ome và Lanzoprazole, bệnh nhân mà có *H.Pylori* kháng với Clari thì tỷ lệ triệt trừ bị ảnh hưởng rất rõ bởi đa hình dạng của gen này. Điều này cũng cho thấy rằng khả năng ức chế tiết axit của nhóm PPI bị giảm rõ khi dùng các thuốc như là Ome, Lanzoprazole trong khi đó Rabeprazole ít bị ảnh hưởng so với các thuốc trên. Ngoài ra, theo tác giả Kuo CH, Rabe vượt qua tác động ảnh hưởng của men này. Điều này giải thích tại sao trong nghiên cứu của tác giả Nhật Bản khi dùng Ome và Lanzo tỷ lệ triệt trừ giảm rõ rệt qua thời gian trong khi đó nhóm dùng Rabe không có giảm rõ ràng, từ đó sự chọn lựa loại thuốc PPI nào rất quan trọng trong phác đồ chuẩn đầu tiên cho bệnh nhân, điều này cần nghiên cứu thêm. Do vậy trong nghiên cứu này đã sử dụng Rabe để không bị ảnh hưởng bởi tác động của gen này gây ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

#### **9.2.4. Các nghiên cứu về phác đồ 4 thuốc R-A-L-T**

- Trong nước: Chưa có nghiên cứu nào báo cáo.

- Ngoài nước:

+ Tác giả Nista 2003 phác đồ R-A-L-T với Rabeprazole 20 mg/12 giờ, Levo 500 mg/24 giờ, Amox 1 g/12 giờ, Tini 500 mg/12 giờ sau khi thất bại phác đồ chuẩn 3 thuốc tỷ lệ triệt trừ đạt rất cao 90%.



+ Các nghiên cứu khác dùng phác đồ 4 thuốc với 3 kháng sinh tương đồng phác đồ này, hiện tại chúng tôi chưa thu thập được thêm tài liệu nghiên cứu liên quan đến đề tài đang thực hiện về hiệu quả của phác đồ này.

**Bảng 9. Một số phác đồ điều trị diệt HP trong loét dạ dày tá tràng**

<b>Phác đồ điều trị phối hợp</b>	<b>Tên thuốc</b>	<b>Hàm lượng (mg/viên)</b>	<b>Liều lượng</b>
<b>3 thuốc (Triple therapy)</b>			
BMT	Bismuth subsalicylate Metronidazol Tetracycline	250 500	2 viên x 4 lần/ngày 1 viên x 4 lần/ngày 1 viên/4 lần/ngày
RTC	Ranitidin Tetracycline Clarithromycine	150 500 500	1 viên x 2 lần/ ngày 1 viên x 2 lần/ngày 1 viên x 2 lần/ngày
OCM	Omeprazol Clarithromycin Metronidazol	20 500 500	1 viên x 2 lần/ ngày 1 viên x 2 lần/ngày 1 viên x 2 lần/ngày
LCM	Lanzorprazol Clarithromycin Metronidazol	30 500 500	1 viên x 2 lần/ ngày 1 viên x 2 lần/ngày 1 viên x 2 lần/ngày

OCA	Omeprazol	20	1 viên x 2
	Clarithromycin	500	lần/ ngày
	Amoxicillin	500	1 viên x 2 lần/ngày 2 viên x 2 lần/ngày
LCA	Lanzorprazol	20	1 viên x 2
	Clarithromycin	500	lần/ ngày
	Amoxicillin	500	1 viên x 2 lần/ngày 2 viên x 2 lần/ngày
<b>4 thuốc (Quadruple therapy)</b>			
OBMT	Omeprazol	20	1 viên x 1
	Bismuth subsalylate	250	lần/ ngày
	Metronidazol	500	2 viên x 4 lần/ngày
	Tetracycline		1 viên x 4 lần/ngày 1 viên x 4 lần/ngày
LBMT	Lanzorprazol	30	1 viên x 2
	Bismuth subsalylate	250	lần/ ngày
	Metronidazol	500	2 viên x 3 lần/ngày
	Tetracycline		1 viên x 3 lần/ngày 1 viên x 3 lần/ngày

### **9.3. Những vấn đề còn đặt ra trong điều trị loét dạ dày tá tràng và Helico bacter Pylori (H.P)**

Nhiễm Helicobacter pylori (HP) là một trong những bệnh nhiễm thường gặp nhất trên con người, và khoảng phân nửa dân số thế giới mang loại vi khuẩn này trong người.

- Từ khi được khám phá vào năm 1982 bởi Warren và Marshall, *H.pylori* đã được thừa nhận là một nguyên nhân quan trọng gây viêm loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày. Diệt *H. pylori* phải đồng thời sử dụng nhiều kháng sinh và đôi khi cần phải lặp lại liệu trình với những phối hợp kháng sinh khác nhau để diệt trừ *H.pylori*. Tuy vậy, sự diệt trừ *H.pylori* vẫn còn là một thách thức vì tỉ lệ lưu hành của các chủng đa kháng tăng nhanh trên thế giới.

- Trong những năm gần đây, nhiều thử nghiệm đã đưa ra những phác đồ và chiến lược điều trị mới đối với nhiễm khuẩn *H. pylori*. Bài tổng quan này đề cập đến các chiến lược trong nhiễm *H.pylori* và giúp nhận diện một phác đồ điều trị hữu hiệu nhất.

### **9.3.1. Tại sao phải điều trị nhiễm *H. pylori***

Nhiều bệnh trạng có sự liên kết với nhiễm *H.pylori*, và việc diệt trừ nhiễm khuẩn này đã được chứng minh là có lợi (xem bảng 10). Các tổng phân tích các thử nghiệm so sánh cho thấy, việc diệt trừ nhiễm khuẩn đem lại những lợi ích có ý nghĩa, so với không điều trị, về mặt lành vết loét dạ dày – tá tràng và đề phòng tái phát (Ford AC và cs, 2004). Diệt trừ nhiễm khuẩn cũng giúp đề phòng xuất huyết do loét dạ dày và ung thư dạ dày

Những nghiên cứu này cũng cho thấy rằng diệt trừ *H.pylori* làm lui bệnh lâu dài ở bệnh nhân lymphoma grade thấp ở mô bạch huyết niêm mạc, theo Zagari RM và cs (2008), diệt trừ *H.pylori* đem lại lợi ích có ý nghĩa cho bệnh nhân khó tiêu chưa được thăm dò và không có các đặc điểm báo động.

Sự kết hợp giữa ung thư dạ dày và nhiễm *H.pylori* được căn cứ vào các nghiên cứu dịch tễ học qui mô lớn, các tổng phân tích

các nghiên cứu bệnh chứng, và các mô hình thực nghiệm (Fuccio L và cs, 2007).

Một nghiên cứu ngẫu nhiên lớn, đối chứng với giả dược, cho thấy rằng trên các bệnh nhân không có các tổn thương tiền ung thư (teo, dị sản hoặc loạn sản ruột) khi nhận vào nghiên cứu, việc thanh toán *H.pylori* làm giảm rõ rệt sự phát triển của ung thư dạ dày so với giả dược (Wong BC và cs, 2004).

Các hướng dẫn của châu Âu đề nghị không những nên xem xét tiệt trừ *H.pylori* ở bệnh nhân đã bị ung thư dạ dày mà cả ở những người bị tăng nguy cơ phát triển ung thư dạ dày như thân nhân bậc một của bệnh nhân ung thư dạ dày (Malfertheiner P và cs, 2007). Hướng dẫn của Mỹ cho rằng có nguy cơ cao ung thư dạ dày là một chỉ định còn tranh cãi để chuẩn đoán và điều trị nhiễm *H.pylori* (Chey WD và Wong BCY, 2007). Hướng dẫn đồng thuận châu Á – Thái Bình Dương gần đây gợi ý nên tầm soát rộng rãi và điều trị tình trạng nhiễm *H.pylori* để giảm nguy cơ ung thư dạ dày ở các quần thể có nguy cơ cao (Fock KM và cs, 2008).

**Bảng 10. Lợi ích của điều trị diệt HP**

<b>Lợi ích của điều trị nhiễm H.pylori</b>		
<b>Loại bệnh</b>	<b>Lợi ích</b>	<b>Độ mạnh của chứng cứ</b>
Loét dạ dày	Lành ổ loét, đề phòng tái phát, Đề phòng xuất huyết tái phát	Các tổng phân tích, phân tích chi phí – hiệu quả.
Lymphoma mô bạch huyết niêm mạc dạ dày (grade thấp).	Lui bệnh lâu dài	Nghiên cứu quan sát tiền cứu không ngẫu nhiên
Khó tiêu chưa được thăm dò	Điều trị các triệu chứng khó tiêu	Tổng phân tích, phân tích chi phí – hiệu quả
Bệnh nhân tăng nguy cơ phát triển ung thư dạ dày ( thân nhân bậc một của bệnh nhân ung thư dạ dày, sau mổ cắt ung thư dạ dày).	Đề phòng sự phát triển hoặc tái phát ung thư dạ dày ngoài tâm vị.	Thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng, tổng quan có hệ thống, các hướng dẫn quốc tế.

*9.3.1.1. Các nguyên tắc điều trị*

- Yêu cầu của thuốc điều trị:

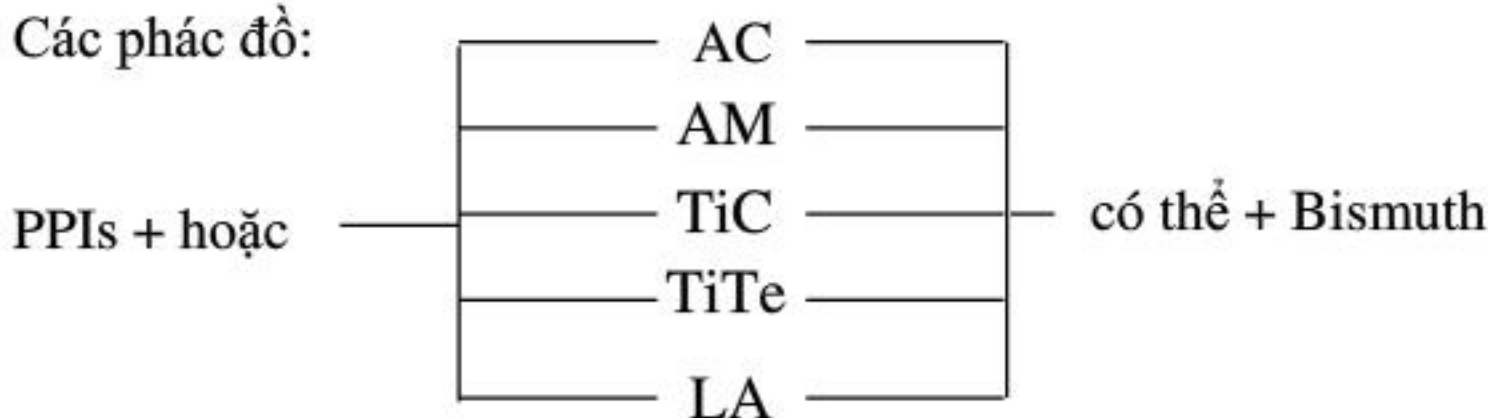
- + Phải diệt được HP > 80%;
- + Đơn giản, an toàn, ít tác dụng phụ trên lâm sàng và sinh hóa máu;
- + Dung nạp tốt, có tác dụng hợp đồng.
- Muốn đạt được hiệu quả cao cần lưu ý:
  - + Sử dụng thuốc có khả năng ức chế toan mạnh thông qua cơ chế thể dịch và thời gian bán hủy chậm để chuyển H.P từ dạng xoắn khuẩn hoạt động sang dạng cầu khuẩn ngưng hoạt động, nhóm ức chế PPI thường được lựa chọn;
    - + Kháng sinh chịu được môi trường acid, có tác dụng cộng hưởng tăng hiệu lực;
    - + Lưu kháng sinh ở dạ dày càng lâu càng tốt (chỉ dùng kháng sinh đường uống);
    - + Khả năng kháng thuốc với vi trùng ít nhất.

### 9.3.1.2. Các phối hợp diệt trừ H.P

- PPI + 2 Kháng sinh
- PPI + 2 kháng sinh Bismuth
- RBS + 2 kháng sinh

(RBS: Ranitidin Bismuth Subcitrat)

Các phác đồ:



**Sơ đồ 21. Sơ đồ kết hợp thuốc**

9.3.1.3. Các thuốc sử dụng và liều lượng

**Bảng 11. Thời gian và liều lượng của thuốc**

NHÓM	THUỐC VÀ SỐ LẦN UỐNG/NGÀY	THỜI GIAN (ngày)
A*	<b>BISMUTH</b> Ranitidine bismuth citrate (RBC) 400mg 2 lần Bismuth subsalicylate ( pepto Bismol) * 525mg ( 2tabs) 4 lần Bismuth subcitrate: 1 viên 4 lần	14 14 14
B	<b>PENICILLIN</b> Amoxicillin 1g 2 lần	7, 10 hoặc 14
C	<b>MACROLIDE</b> Clarithromycin 500mg 2 lần Josamycine 1000mg 2 lần	7, 10 hoặc 14 7
D	<b>NITROIMIDAZOLE</b> Metronidazole 500mg 4 lần Tinidazole 500mg 2 lần	7, 10 hoặc 14 7, 10 hoặc 14
E	<b>TETRACYCLINE</b> Tetracycline1 500mg 4 lần	14
F	<b>QUINOLONE</b> Ofloxacin 1000mg 1 lần Levofloxacin 500mg 2 lần	7, 10 hoặc 14 7, 10 hoặc 14

G	NITROFURANS Furazolidone (Furoxone) 100mg 4 lần	7, 10 hoặc 14
H	RIFAMYCIN Rifabutin (Mycobutin) 150mg 2 lần	14
I	Omeprazole 20mg 2 lần Esomeprazole 40mg 2 lần Lansoprazole 30mg 2 lần Pantoprazole 40mg 2 lần Rabeprazole 20mg 2 lần	

### ***9.3.2. Thời gian điều trị bao lâu và làm sao chọn phác đồ thích hợp hiệu quả nhất***

Thời gian tối ưu của liệu pháp 3 thuốc (7, 10, hoặc 14 ngày) được tranh luận khá nhiều. Ban đầu những phác đồ dựa vào thuốc ức chế bơm proton đề nghị dùng trong một tuần. Tuy nhiên, những hướng dẫn mới nhất của Âu Mỹ hiện giờ đề nghị thời gian tối ưu để diệt trừ *H. pylori* là 14 ngày (Malfertheiner P và cs, 2007; Chey WD và Wong BCY, 2007). Gần đây, một tổng phân tích các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng so sánh hiệu quả của các liệu trình khác nhau của liệu pháp 3 thuốc có chứa thuốc ức chế bơm proton đã nhận thấy kéo dài thời gian điều trị hơn 7 ngày chỉ làm tăng nhẹ tỉ lệ diệt trừ *H. pylori* (Fuccio L và cs, 2007). Kéo dài điều trị đến 10 ngày làm tăng thêm 4% tỉ lệ diệt trừ vi khuẩn, trong khi kéo dài điều trị tới 14 ngày làm tăng được 5%. Trong tương lai, nếu các kết quả này được khẳng định trong các nghiên cứu ngẫu nhiên qui mô lớn, có thiết kế tốt, mới có thể đề nghị những thời gian điều



trị khác nhau tùy theo bệnh trạng ban đầu, và tùy bệnh nhân bị khó tiêu không loét hay bị loét dạ dày.

### **9.3.3. Vấn đề đề kháng kháng sinh và các nghiên cứu về đề kháng kháng sinh**

Nhờ các phương pháp nuôi cấy và kỹ thuật sinh học phân tử PCR phát hiện sự kháng kháng sinh của *H.Pylori*, giải thích sự thất bại của các phác đồ tiết trừ và PCR phát hiện tình trạng kháng thuốc kiểu gen đạt tỷ lệ cao hơn kiểu hình.

- Các nghiên cứu trong nước: Chưa có nhiều công trình nghiên cứu và chưa có báo cáo tổng quan về vấn đề *H.Pylori* kháng thuốc ở nước ta, mặc dù từ năm 2003, Nguyễn Trọng Hiệp, “Áp dụng kỹ thuật PCR phát hiện tình trạng nhiễm *H. Pylori*”, Tạp chí Y Dược học quân sự, 1, 2003, tr. 36 - 40 cho thấy vai trò phát hiện *H.Pylori* của phương pháp này.

- Các nghiên cứu nước ngoài:

+ Hậu quả việc *H.Pylori* kháng Clari làm cho phác đồ chuẩn 3 thuốc đáng báo động như các báo nghiên cứu trên, tuy nhiên vài năm trở lại đây kháng Levo đã được báo cáo, là yếu tố mới xuất hiện;

+ Theo tác giả Perna F hiệu quả phác đồ chứa Levo trong tiết trừ *H.pylori* giảm đạt 72,7% do tình trạng kháng Levo;

+ Nghiên cứu của Jun Zullo A và cộng sự, 2010, tiết trừ *H.Pylori* với phác đồ chứa Levo chỉ đạt 76,4%;

+ Trong một nghiên cứu tại Đài Loan, sự gia tăng kháng Levo được quan sát thấy trong các mẫu phân lập thu thập sau năm 2004, nếu so sánh với các mẫu phân lập thu thập trước năm 2004 (16,3% so với 3,2%).

Mới đây theo Vincenzo De Francesco, 2010, đã nêu lên tổng quan về tình hình đề kháng kháng sinh tiên phát của *H.Pylori* trên thế giới gồm các nước thuộc châu Mỹ, châu Phi, châu Á và châu Âu từ 01/2006 đến 12/2009 (không thấy ở Việt Nam) cho thấy rằng:

+ Tỷ lệ kháng thuốc chung trên thế giới:

- Amox: 11,2% Clari: 17,2% Metro: 26,7%;
- Tetra : 5,9% Levo: 16,2% Đa kháng: 9,6%.

Trong đó nghiên cứu về Rifabutin và Furazolidone chưa nhiều, nên số liệu còn ít và kháng Rifabutin 1,4%.

+ Tỷ lệ kháng kháng sinh tiên phát:

- Amox: dao động từ 1%-36%, riêng ở Cameroon lên đến 85,6%;
- Clari: từ 11,1%-40,7%, cao nhất tại Nhật Bản 40,7%, cá biệt 2,1% ở Malaysia;
- Metro: từ 14%-49%, châu Á cao nhất Hàn Quốc 49%, cá biệt châu Phi kháng 92,4%;
- Levo: từ 2,8%-28%, cao nhất ở châu Âu;
- Tetra: từ 0,3-5,9% cá biệt ở Cameroon 43,9%;
- Rifabutin: chỉ có 2 nghiên cứu ở Đức, kháng từ 1,4% -6,6%;
- Đa đề kháng: từ 8,3%-15%, cao nhất ở châu Á và châu Mỹ.

- Kháng sinh đồ: Thử độ nhạy kháng sinh (kháng sinh đồ) được khuyến nghị để giúp điều trị cho thích hợp với từng bệnh nhân cụ thể. Cho đến nay trên thế giới chỉ có vài nghiên cứu để đánh giá vai trò này.

- Theo Neri M và cộng sự, 2003, nghiên cứu trên 242 bệnh nhân đã kết luận rằng điều trị bệnh nhân theo kháng sinh đồ trước khi sử dụng phác đồ chuẩn không làm tăng tỷ lệ diệt trừ vi khuẩn so

với nhóm điều trị theo kinh nghiệm dùng phác độ chuẩn Ome + Amox + Clari, cũng như theo L Fuccio và cộng sự kháng sinh đồ chỉ thực hiện khi điều trị thất bại.

- Tác giả Raomano M, 2003 và Toracchio, 2000, hai thử nghiệm với 259 bệnh nhân đã báo cáo một sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tiết trừ vi khuẩn ở nhóm điều trị kinh nghiệm với Ome 20mg + Clari 500mg + Metro 500mg đều 2 lần trong ngày, kết quả tiết trừ chỉ đạt 79,4% so với nhóm điều trị dựa vào kết quả của kháng sinh đồ đạt 97,3%.

#### ***9.3.4. Vấn đề chọn lựa các phác đồ điều trị hiện nay***

- Các liệu pháp dùng 2 thuốc - thường là một thuốc ức chế bơm proton (PPI) và một kháng sinh - luôn luôn đem lại những kết quả đáng thất vọng (Bazzoli F và cs, 1998; Zagari RM và cs, 2007).

- Một liệu pháp ba thuốc có hiệu quả cao - gồm omeprazole, tinidazole và clarithromycin - lần đầu tiên được báo cáo vào năm 1993 (Bazzoli F và cs, 1994). Không bao lâu sau một phác đồ ba thuốc tương tự, dùng amoxicillin thay cho nitroimidazole và cũng có tỉ lệ tiết trừ cao tương tự, được đề nghị (Lamouliatte H, 1995). Từ đó, phác đồ 3 thuốc gồm thuốc PPI, clarithromycin và amoxicillin hoặc metronidazole là phác đồ điều trị tiết trừ được khuyến dùng rộng rãi nhất.

#### ***9.3.5. Tại sao liệu pháp tiết trừ bị thất bại***

Hai yếu tố ảnh hưởng như nhau đến kết quả điều trị là nhiễm H.pylori kháng thuốc và sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Một tổng phân tích các thử nghiệm so sánh và một tổng quan có hệ thống đã nhận thấy kháng thuốc là yếu tố chính dự báo cho thất bại điều trị của liệu pháp 3 thuốc (thuốc PPI - clarithromycin - amoxicillin hoặc metronidazole (Fischbach LA và cs, 2004;

Megraud F, 2004). Kháng clarithromycin là yếu tố tiên đoán mạnh nhất của thất bại điều trị. Khi tỉ lệ kháng clarithromycin trong quần thể 10 - 15%, tỉ lệ tiết trừ của liệu pháp 3 thuốc chứa clarithromycin giảm xuống dưới mức khuyến nghị là 80%. Thậm chí tiết trừ thành công thấp chỉ đạt 40 - 75% đã được báo cáo ở nhiều nước như Ý, Thổ Nhĩ Kỳ, Pháp, Bỉ, Brazil, Nam Phi, Nhật, Trung Quốc (Altintas 2004, Perri F 2001, Bigard MA 1998, Eclissato C 2002, Lee JM 1999, Wong BCY 2000). Do đó, ở những vùng gia tăng tỉ lệ kháng clarithromycin (>15 - 20%), hoặc khi bệnh nhân trước đó đã dùng macrolide, không nên dùng liệu pháp 3 thuốc có chứa clarithromycin để điều trị nhiễm *H.pylori*.

*H.Pylory* kháng thuốc đối với Metronidazole ở châu Âu và châu Mỹ 20 - 40% châu Á 30 - 60%, đối với Clarithromycin ở châu Âu và châu Mỹ 4 - 22%, châu Á 5 - 13% (Megraud gut 2004). Do vậy phác đồ 3 thuốc có chứa Metronidazole không nên dùng ở vùng tỉ lệ kháng cao và chỉ định khi dị ứng Amoxicilline hoặc ở vùng kháng Metronidazole thấp. Ở những vùng có tỉ lệ kháng thuốc cao với clarithromycin, người ta đã đề nghị một phác đồ gồm thuốc PPI, Amoxicillin và Metronidazole. Một nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên ở Nhật Bản cho thấy, khi có sự hiện diện của các chủng vi khuẩn nhạy cảm với metronidazole, phác đồ này có hiệu quả cao (tỉ lệ tiết trừ vi khuẩn >90%) sau khi liệu pháp 3 thuốc có chứa clarithromycin bị thất bại (Murakami K và cs, 2008). Tuy nhiên, một tổng phân tích nhận thấy rằng, phác đồ này hiệu quả kém hơn đến 30% khi có sự hiện diện của kháng metronidazole (Fischbach L và Evans EL, 2007).

Sự gắn bó của bệnh nhân với phác đồ điều trị có vai trò then chốt trong việc tiết trừ *H.pylori* và nên tính đến yếu tố này khi cho dùng phác đồ gồm nhiều thuốc. Do đó, nên báo cho bệnh nhân biết

rằng sự thành công của liệu pháp tùy thuộc vào sự tuân trị của họ và giải thích tác dụng phụ của thuốc trước khi điều trị.

Hậu quả sau khi thất bại tiết trừ phác đồ chuẩn ban đầu gây ra kháng kháng sinh (KS) mắc phải hay thứ phát và nhiễm HP dai dẳng, nếu phác đồ ban đầu đạt tỷ lệ thành công cao là yếu tố quan trọng quyết định quyết định khả năng tiết trừ thành công HP vì khắc phục được tình trạng kháng KS tiên phát, phòng ngừa kháng KS thứ phát và giảm tỷ lệ tái nhiễm HP.

### ***9.3.6. Đã đến lúc xem xét dùng phác đồ nối tiếp (sequential regimen) để tiết trừ *H.pylori****

Trong những năm gần đây, một chiến lược điều trị thay thế được gọi là liệu pháp liên tiếp đã được đề nghị để tiết trừ *H.pylori*. Liệu pháp này gồm một thuốc PPI phối hợp với Amoxicillin trong 5 ngày, liên tiếp là thuốc PPI phối hợp với Clarithromycin và Nitroimidazole trong 5 ngày nữa (Vaira D và cs, 2007). Cho đến nay, chỉ có một nghiên cứu qui mô lớn, ngẫu nhiên mù đôi đối chứng giả được đã được công bố, nhận thấy phác đồ này tuy có chứa macrolide, đạt được tỉ lệ tiết trừ vi khuẩn cao (88,9%) trên các chủng kháng clarithromycin, so với phác đồ 3 thuốc chuẩn (28,6%), cả hai phác đồ đều đạt kết quả tương tự nhau trên các chủng nhạy clarithromycin (94%) (Vaira D và cs, 2007). Một tổng phân tích gần đây trên các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh liệu pháp liên tiếp đầu tay và các liệu pháp 3 thuốc chuẩn kết luận rằng liệu pháp liên tiếp ưu việt hơn liệu pháp 3 thuốc chuẩn (Jafri NS và cs, 2008). Hiện nay các chuyên gia tiêu hóa Mỹ và châu Âu xem xét như phác đồ đầu tay.

### ***9.3.7. Khi nào mới xét đến liệu pháp 4 thuốc***

Một nghiên cứu tổng phân tích các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng cho thấy liệu pháp 4 thuốc gồm thuốc PPI, bismuth,

metronidazole và tetracylin có thể đạt được tỉ lệ diệt trừ vi khuẩn tương tự như liệu pháp 3 thuốc có chứa clarithromycin ( $\geq 80\%$ ). Nó cũng cho thấy rằng, tuy tỉ lệ diệt trừ vi khuẩn của liệu pháp 3 thuốc giảm xuống khi tỉ lệ kháng clarithromycin tăng lên ( $>15 - 20\%$ ), nhưng trong tình huống này hiệu quả của liệu pháp 4 thuốc không chứa clarithromycin vẫn tăng trên 80% (Fischbach LA và cs, 2008), sử dụng phác đồ này 14 ngày diệt trừ đạt 95% trong nghiên cứu 118 bệnh nhân.

Do đó, có thể xem xét dùng liệu pháp 4 thuốc làm điều trị đầu tay ở những vùng có tỉ lệ kháng clarithromycin cao ( $>15 - 20\%$ ) hoặc ở bệnh nhân trước đó đã dùng macrolide. Một tổng phân tích các thử nghiệm so sánh cho thấy liệu pháp 4 thuốc có chứa thuốc PPI có hiệu quả cao hơn khoảng 6% (KTC 95%: 3% - 9%) khi được dùng kéo dài hơn 7 ngày (Fuccio L và cs, 2007), nhược điểm chính của phác đồ này là sự phức tạp của nó (phải uống rất nhiều viên thuốc mỗi ngày trong 7 - 14 ngày), có thể ảnh hưởng sự tuân trị của bệnh nhân. Nghiên cứu này cũng thấy rằng liệu pháp 4 thuốc có xuất độ tác dụng phụ tương tự như xuất độ được báo cáo với liệu pháp 3 thuốc có chứa clarithromycin. Các phân tích so sánh chi phí đều kết luận rằng chi phí trung bình của một liệu trình 10 ngày của phác đồ 4 thuốc tương tự chi phí của liệu trình 7 ngày hiện được khuyến nghị của phác đồ 3 thuốc (Taylor JL và cs, 1997).

### ***9.3.8. Xem xét dùng phác đồ có chứa levofloxacin khi nào***

Phác đồ này gồm thuốc PPI và levofloxacin phối hợp với amoxicillin dùng trong 10 ngày, đã được đề nghị sử dụng diệt trừ vi khuẩn đã thất bại ở trên. Hai tổng phân tích các thử nghiệm so sánh phác đồ có levofloxacin này với phác đồ 4 thuốc đã khẳng định hiệu quả cao của nó (Gisbert JP và Morena Fm, 2008; Saad RJ và cs, 2006). Tuy nhiên, hiệu quả của phác đồ này tỏ ra sút kém khi

*H.pylori* kháng với levofloxacin. Do đó, chỉ nên sử dụng cho những trường hợp chọn lọc, khi điều trị chuẩn không diệt trừ được vi khuẩn. Hơn nữa, cần tránh sự phát triển các chủng vi khuẩn kháng levofloxacin, vì kháng sinh này là thuốc chủ lực điều trị nhiễm khuẩn hô hấp. Hiện nay có một vài nghiên cứu dùng levofloxacin:

**Bảng 12. Tỷ lệ diệt trừ HP ở phác đồ có Levofloxacin**

Tác giả	Ngày	Cách dùng thuốc	Tỷ lệ diệt trừ %
Wong, 2003	7	Rabeprazole 20mg/24 giờ Rifabutin 300mg/24 giờ Levofloxacin 500mg/24 giờ	91
Nista, 2003	10	Rabeprazole 20mg/24 giờ Amoxicilin 100mg/12 giờ Levofloxacin 500mg/24 giờ Tinidazole 500mg/12giờ	90
Perri, 2003	7	Pantoprazole 20mg/24 giờ Amoxicilin 100mg/12 giờ Levofloxacin 500mg/24 giờ	85
Watanabe, 2003	7	Lansoprazole 30mg/12giờ Amoxicilin 100mg/12 giờ Levofloxacin 500mg/24 giờ	70
Bilardi, 2004	10	Panrtoprazole 20mg/24 giờ Amoxicilin 100mg/12 giờ Levofloxacin 500mg/24 giờ	70

### **9.3.9. Những phác đồ điều trị diệt HP hiện nay có chứa rifabutin và fuzazolidone**

Các phác đồ có chứa rifabutin và fuzazolidone được đề xuất như là các phác đồ cứu nguy khi các phác đồ thông dụng đã kiểm chứng không diệt trừ được vi khuẩn. Tuy vậy, nên hạn chế sử dụng các phác đồ này, vì những thuốc Rifabutin có thể chọn lọc các chủng *Mycobacterium tuberculosis* kháng thuốc.

Các phác đồ ba thuốc hoặc 4 thuốc có chứa furazolidone cũng đã được đề nghị để diệt trừ *H.pylori*. Ưu điểm chính của thuốc này là giá rẻ và không bị kháng thuốc. Tuy nhiên, số liệu hiện có về hiệu quả tỏ ra không nhất quán, cần nghiên cứu thêm cho phép đưa ra kết luận dứt khoát nào về các phác đồ chứa furazolidone.

### **9.3.10. Làm sao để khẳng định sự diệt trừ vi khuẩn**

Sau điều trị phải theo dõi bằng các test không xâm hại có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Các tổng quan có hệ thống đã kết luận rằng test urê hơi thở là test chọn lựa (Gisbert JP và Pajarres JM, 2004). Xét nghiệm kháng nguyên trong phân với độ nhạy và độ đặc hiệu trên 95% là một phương pháp thay thế tuy ít chính xác hơn test thở urê mang đồng vị phóng xạ. Chỉ nên sử dụng các phương pháp xét nghiệm thăm dò xâm nhập cho những trường hợp có chỉ định nội soi lặp lại nhiều lần (như loét dạ dày). Nên tránh dùng các kỹ thuật có độ nhạy thấp, như test urease nhanh, xét nghiệm mô học dựa trên việc lấy mẫu dạ dày nhiều lần là phương pháp được ưa chuộng. Nên khẳng định kết quả diệt trừ *H.pylori* ít nhất là 4 tuần sau khi kết thúc điều trị.

### **9.3.11. Có thể xảy ra tái nhiễm H- pylori hay không**

Tái nhiễm xảy ra khi bệnh nhân bị nhiễm một chủng *H.pylori* mới. Các nghiên cứu dịch tễ qui mô lớn cho thấy trình độ kinh tế -



xã hội của một nước và tỉ lệ lưu hành của *H.pylori* trong dân là những yếu tố nguy cơ tái nhiễm. Ở những nước công nghiệp, nguy cơ toàn bộ của tái nhiễm được ước tính là 3,4%/bệnh nhân/năm, nhưng tăng đến 8,7% ở các nước đang phát triển. Ở một số nước như Trung Quốc, Nam Phi, Ba Lan và Thổ Nhĩ Kỳ, tỉ lệ tái nhiễm thấp tuy tỉ lệ lưu hành cao. Tỉ lệ tái phát giảm theo thời gian và sau năm thứ nhất sẽ trở nên tương tự với tỉ lệ nhiễm *H.pylori* tự nhiên ở người lớn (0,5 - 2% mỗi năm). Tái nhiễm có thể xảy ra qua đường miệng (màng bám trên răng, lưỡi) và nội soi, tuy vậy cần có thêm nhiều nghiên cứu để xác định ý nghĩa lâm sàng của những nguồn tái nhiễm tiềm năng này.

Tóm lại, có nhiều phác đồ điều trị thay thế đã được đề nghị để diệt trừ *H.pylori*. Chiến lược xử lý ban đầu phải căn cứ vào tỉ lệ kháng thuốc - đặc biệt là kháng clarithromycin, giải thích các tác dụng phụ có thể xảy ra để bệnh nhân tuân thủ điều trị, đồng thời phải theo các trình bày đã được chuẩn hóa có thể làm giảm tỉ lệ thất bại trong điều trị (Rokkas và cs, 2007). Dựa trên hướng dẫn hội Tiêu hóa Mỹ và châu Âu, chúng ta tóm tắt các bước diệt trừ *H.pylori*:

1/ Phác đồ 3 thuốc chuẩn ban đầu:

PPI+Clarithromycin+Amoxicillin

2/ Phác đồ 4 thuốc gói đầu liên tục (phác đồ nối tiếp):

- 5 ngày đầu: PPI+Amoxicilin;

- 5 ngày tiếp theo: PPI+Clarithromycin +Tinidazole.

3/ Phác đồ 4 thuốc chuẩn:

PPI + tetracyclin + Metronidazole +Bismuth

4/ Phác đồ cứu vãn đề nghị sau đây khi thất bại các phác đồ trên:

PPI-levofloxacin-amoxicillin

PPI-rifabutin-levofloxacin

PPI-rifabutin-amoxicillin

PPI-bismuth-tetracycline-  
amoxicillin

PPI-furazolidone-amoxicillin

PPI-bismuth-doxycycline-  
amoxicillin

PPI-amoxicillin (liều cao 1g 3lần/ngày)

PPI-bismuth-tetracycline-  
furazolidone

\* *Lưu ý:*

- Phác đồ 1 không nên dùng cho bệnh nhân đã dùng Macrolide hoặc vùng đề kháng với Clarithromycin cao lúc đó nên phác đồ 2 hoặc 3.

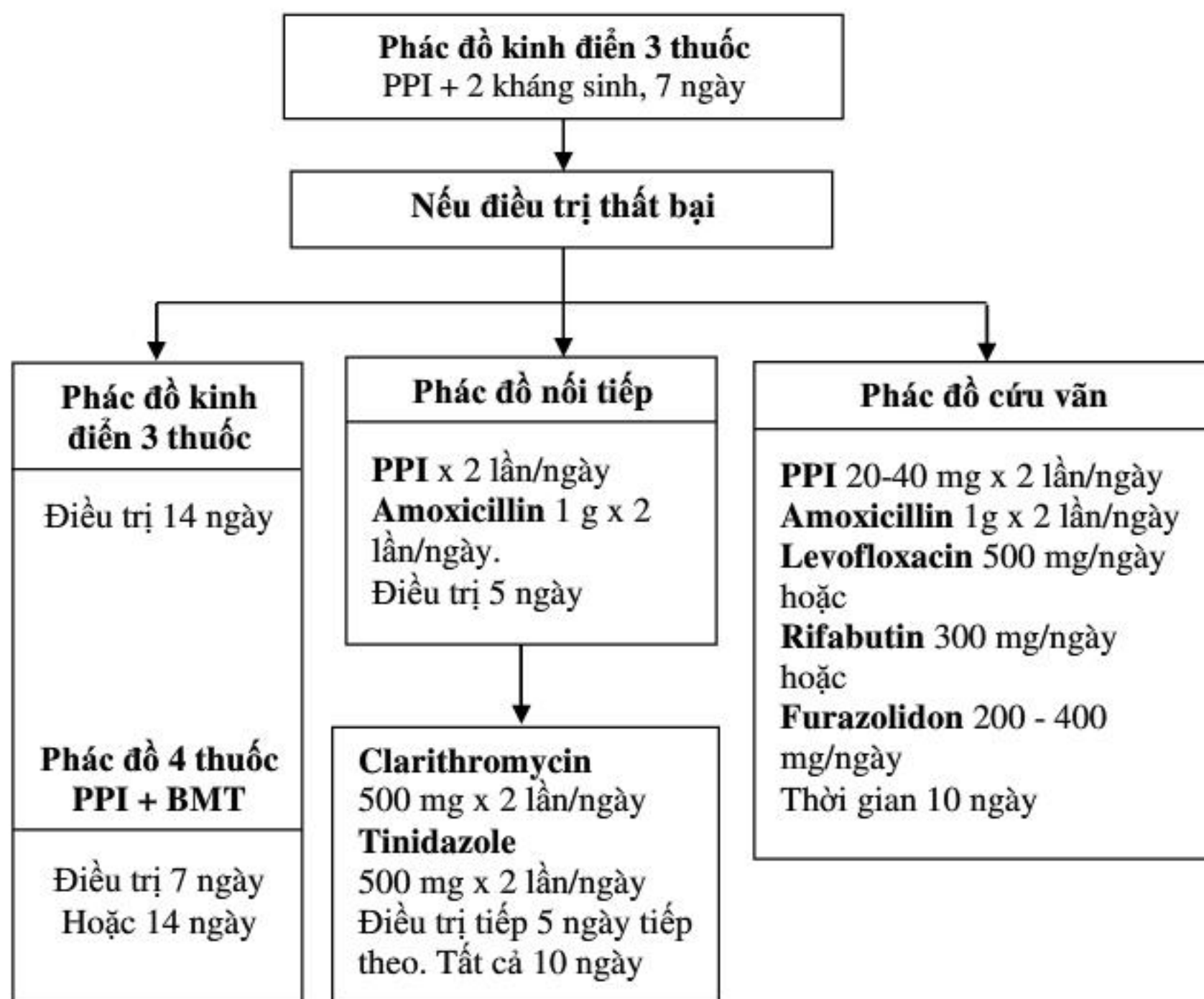
- Khi bệnh nhân di ứng với Amoxicilin, nên chọn phác đồ 3.

- Thất bại phác đồ 1, 2 và 3 nên xem xét phác đồ cứu vãn, tuy nhiên nơi có điều kiện nên cấy và làm kháng sinh đồ để xác định kháng sinh chọn lựa trước điều trị.

### **9.3.12. Phác đồ cứu vãn (*rescue therapy*)**

Đây là phác đồ điều trị được dùng trong trường hợp điều trị thất bại với phác đồ 3 thuốc kinh điển hoặc với 4 thuốc do HP đề kháng thuốc. Phác đồ này sử dụng một trong các kháng sinh mới như Furazolidone (200 - 400mg/ngày), Levofloxacin (500 - 100 mg/ngày), Rifabutin (300 - 600mg/ngày) phối hợp với PPI (40mg/ngày) và Amoxicillin (2g/ngày). Thời gian điều trị 10 ngày.

Tổng hợp các phác đồ điều trị diệt HP, Hội nghị “Tuần lễ bệnh tiêu hóa châu Âu lần thứ 15 đã khuyến cáo theo sơ đồ tóm tắt sau:



**Sơ đồ 22. Phác đồ điều trị diệt HP**

### 9.3.13. Điều trị loét dạ dày tá tràng do NSAID

Mục tiêu điều trị loét DDTT do NSAID nhằm làm lành ổ loét đang tiến triển và dự phòng tổn thương trong tương lai. Cần khuyến cáo bệnh nhân ngừng dùng các thuốc NSAID và nên bắt đầu với thuốc kháng tiết (ức chế thụ thể H<sub>2</sub>, PPI). Trường hợp bệnh nhân bị loét nhưng vẫn tiếp tục NSAID do yêu cầu của bệnh, các PPI chứng minh là hiệu quả hơn thuốc ức chế thụ thể H<sub>2</sub> và misoprostol.

Bệnh nhân không có nguy cơ biến chứng tim mạch không sử dụng aspirin và không có nguy cơ biến chứng loét dạ dày tá tràng có thể tiếp nhận NSAID mà không kèm bảo vệ niêm mạc. Ngược

lại những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch và loét dạ dày tá tràng cần xem xét điều trị không có NSAID. Tuy nhiên, nếu không có lựa chọn buộc phải sử dụng NSAID thì cần dùng thuốc bảo vệ dạ dày như kháng bơm proton hoặc prostagladine E2.

Theo dõi bệnh loét dạ dày tá tràng: Do phác đồ và thời gian điều trị là khác nhau ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có hoặc không có hiện diện HP trong mẫu sinh thiết và do một tần số bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có nguy cơ biến chứng ung thư hóa, vì vậy cần phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân thông qua nội soi như là chỉ định bắt buộc. Khi ổ loét đã lành sẹo, có quan điểm cho rằng không cần điều trị duy trì. Tuy nhiên, có quan điểm khuyến cáo tiếp tục điều trị với các thuốc kháng thụ thể H<sub>2</sub>, ức chế bơm proton nhưng liều lượng và cách dùng giảm 1/3 hoặc 1/4 liều tấn công. Thời gian duy trì từ 6 tháng đến vài năm. Trong trường hợp ổ loét đang chảy máu cần tiến hành cầm máu bằng các thuốc kháng thụ thể H<sub>2</sub> hoặc ức chế bơm proton loại tiêm. Khi đã ngừng xuất huyết chuyển sang dùng thuốc đường uống.

#### ***9.3.14. Một số nghiên cứu hiệu quả điều trị phối hợp 3 thuốc của chúng tôi***

##### **a. Tiến hành nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện trên 82 bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có HP (+). Phát hiện HP bằng test nhanh urease. Nội soi được tiến hành 2 lần trước và 4 tuần sau khi ngưng điều trị.

- Xét nghiệm mô bệnh học: Mật độ nhiễm HP được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn phân loại cải biên của Robert, George và David (1994):

+ Độ 0 (ký hiệu HP -): Không tìm thấy VK HP;

+ Độ 1 (ký hiệu HP+): Nhiễm HP nhẹ, HP xếp rời rạc, thấy 1 khóm nhỏ;

+ Độ 2 (ký hiệu HP<sup>++</sup>): Nhiễm HP vừa, ít hơn 5 khóm nhỏ hoặc 1 khóm lớn;

+ Độ 3 (ký hiệu HP<sup>+++</sup>): Nhiễm HP nặng, có trên 5 khóm nhỏ hoặc 2 khóm lớn.

- Thực hiện PĐ điều trị 3 thuốc EAC và theo dõi bệnh nhân: Esomeprazole (Nexium): viên 20mg x 2 lần/ngày + Amoxicilline: 500mg x 4 viên/ngày, chia 2 lần + Clarithromycine: 500mg x 2 viên/ngày, chia 2 lần trong 1 tuần.

- Đánh giá sự lành sẹo ổ loét sau điều trị: Tốt khi ổ loét lành sẹo hoàn toàn; vừa khi ổ loét nhỏ lại; không đáp ứng khi ổ loét như cũ hoặc lớn thêm.

- Đánh giá tình trạng sạch HP:

+ Sạch HP: Cả 2 XN mô bệnh học và test urease đều (-);

+ Chưa sạch HP: Khi cả 2 XN đều còn HP hoặc 1 trong 2 XN còn HP.

b. Kết quả

- Kết quả lành sẹo ổ loét:

+ Tỷ lệ lành sẹo ổ loét sau 4 tuần điều trị là 79.2%. Trong nhóm LTT có tỷ lệ lành sẹo ổ loét cao 83.3%. Nhóm LDD tỷ lệ lành loét khá cao 66.7% và loét dạ dày tá tràng là 80%;

+ Tỷ lệ lành sẹo ổ loét có liên quan đến mức độ nhiễm HP nặng nhẹ trước điều trị, kích thước ổ loét và tỷ lệ diệt trừ HP ( $p < 0.01$ ).

- Kết quả diệt trừ *H.pylori*:

+ Tỷ lệ diệt trừ HP là 90.9%. Không có sự khác nhau giữa các nhóm bệnh LDD, LTT, LDDTT ( $p > 0.05$ );

+ Tỷ lệ sạch HP có liên quan với mức độ nhiễm HP trước điều trị ( $P < 0.05$ ).

- Hiệu quả đáp ứng lâm sàng:

+ Liệu pháp 3 thuốc EAC 1 tuần/điều trị LDDTT có HP (+) cũng cho thấy có sự cải thiện về triệu chứng lâm sàng sau 1 tuần điều trị và tiếp tục cải thiện sau 4 tuần tiếp theo;

+ Tỷ lệ cắt cơn đau sau đợt điều trị là 88,3%, trong đó bệnh nhân cắt cơn đau trong tuần 1 là 50,6%.

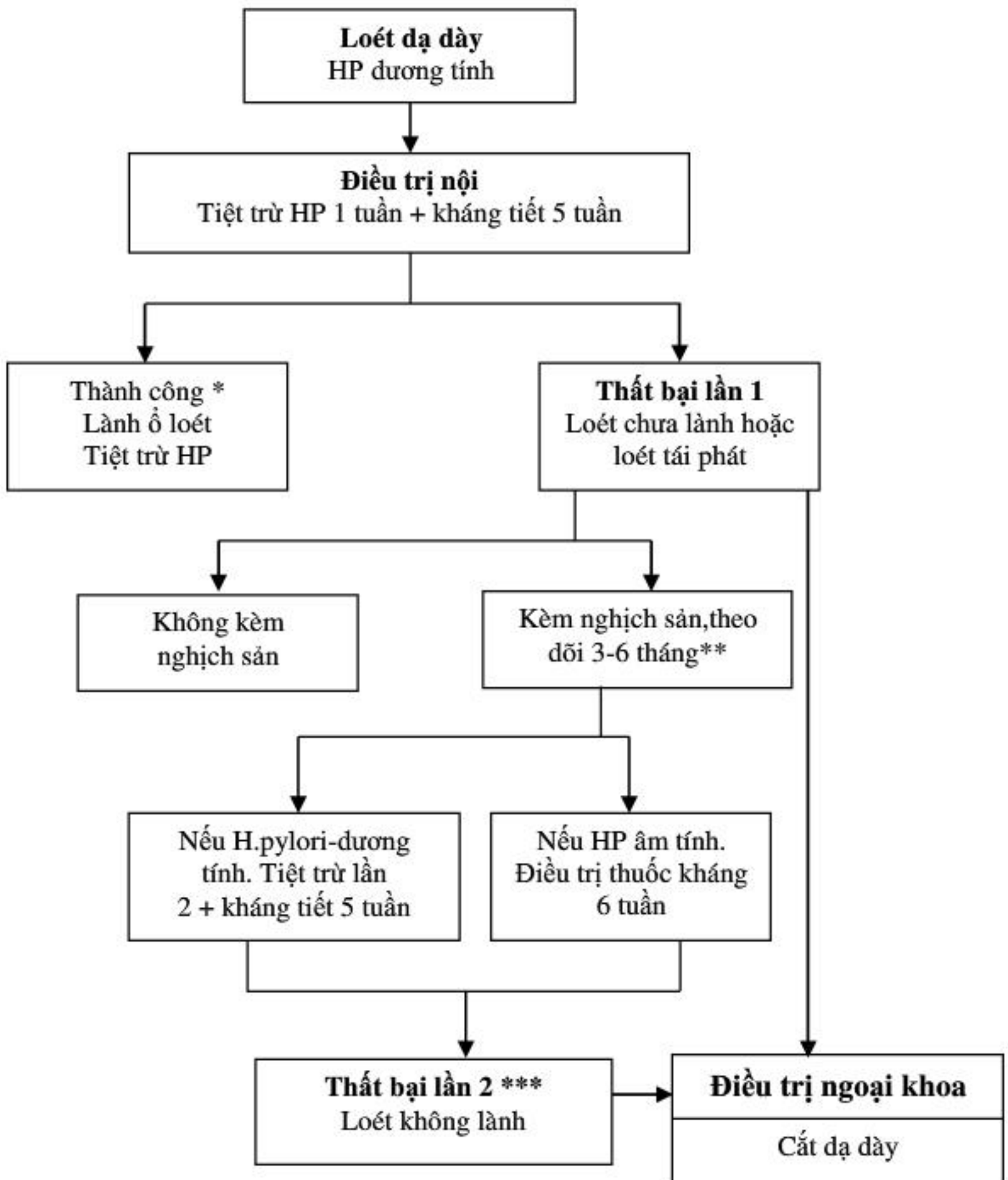
Như vậy, phác đồ ĐT 1 tuần với EAC có thể áp dụng ĐT diệt trừ HP và lành LDDTT có HP (+) với kích thước ổ loét từ 0,5cm đến 1,5cm và làm giảm triệu chứng một cách có hiệu quả mà không cần duy trì đơn trị liệu 3 tuần bằng PPI.

#### **9.4. Điều trị phẫu thuật**

Nguyên tắc chung là điều trị nội khoa trước một cách tích cực, đầy đủ và kiên trì. Can thiệp phẫu thuật được sử dụng trong bệnh loét tái phát, có biến chứng liên quan đến loét. Biến chứng xuất huyết, hẹp môn vị, thủng là thường được chỉ định can thiệp phẫu thuật. Việc phát hiện trực khuẩn HP đã mở ra một cách nhìn khác về điều trị bệnh loét dạ dày tá tràng về phương diện ngoại khoa là giảm can thiệp phẫu thuật so với trước đây.

##### **9.4.1. Chỉ định phẫu thuật đối với loét dạ dày**

Chỉ định đặt ra trong những trường hợp loét dạ dày khó chữa, các biến chứng của loét, loét tiến triển ở người lớn tuổi với ổ loét to, ổ loét có loạn sản nghi ngờ ung thư.



**Sơ đồ 23. Tóm tắt chỉ định điều trị ngoại khoa loét dạ dày**

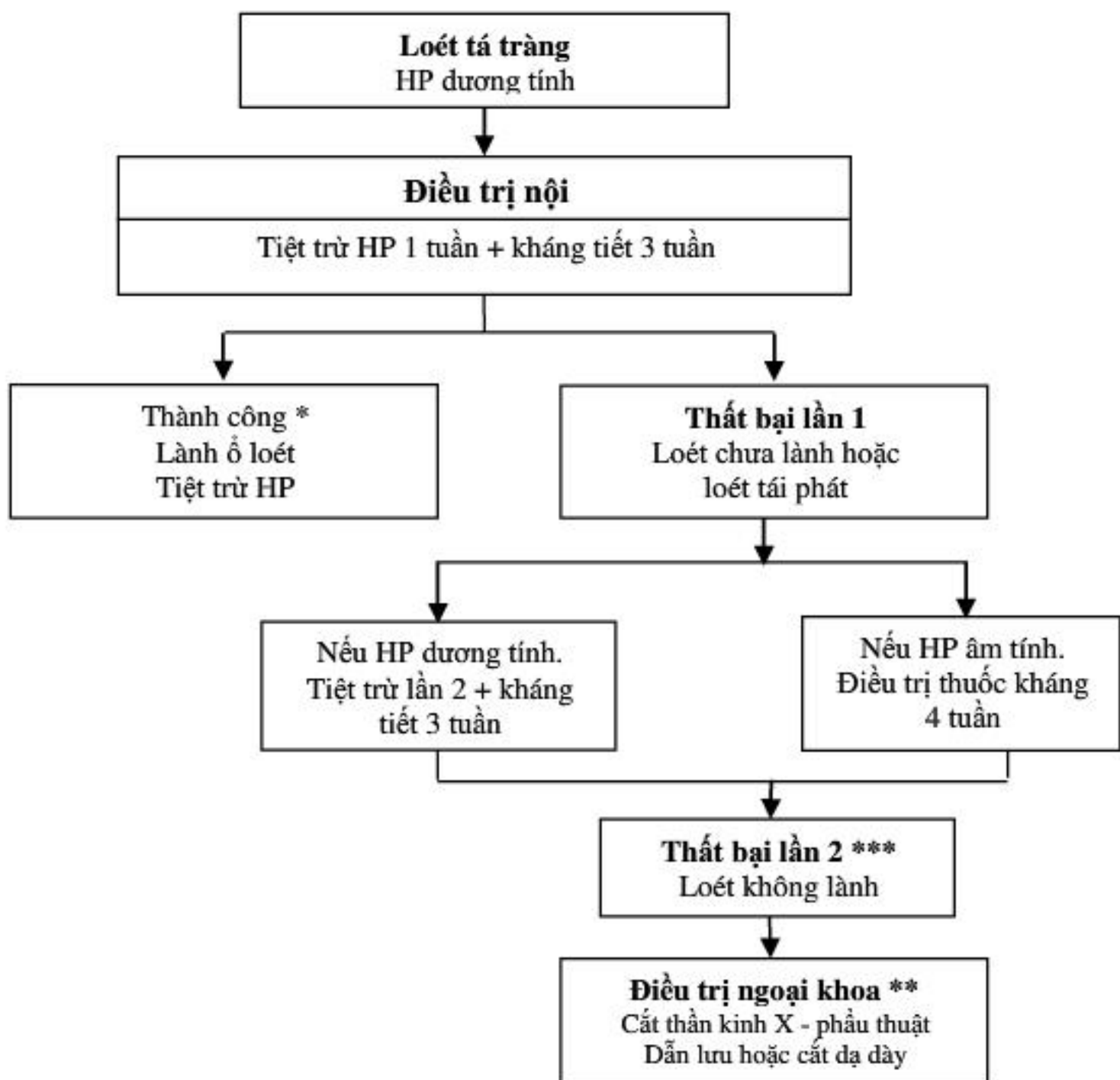
#### 9.4.2. Chỉ định phẫu thuật đối với loét tá tràng

Can thiệp phẫu thuật nhằm giảm tiết acid. Ngày nay, chỉ định can thiệp phẫu thuật đối với loét tá tràng bị thu hẹp và hạn chế chỉ

dùng cho loét khó chữa và gần như không thật sự cần thiết; chỉ định trong trường hợp loét thủng, hẹp môn vị hoặc sau can thiệp nội soi cầm máu tích cực không hiệu quả.

Các phẫu thuật thông thường nhất được thực hiện bao gồm:

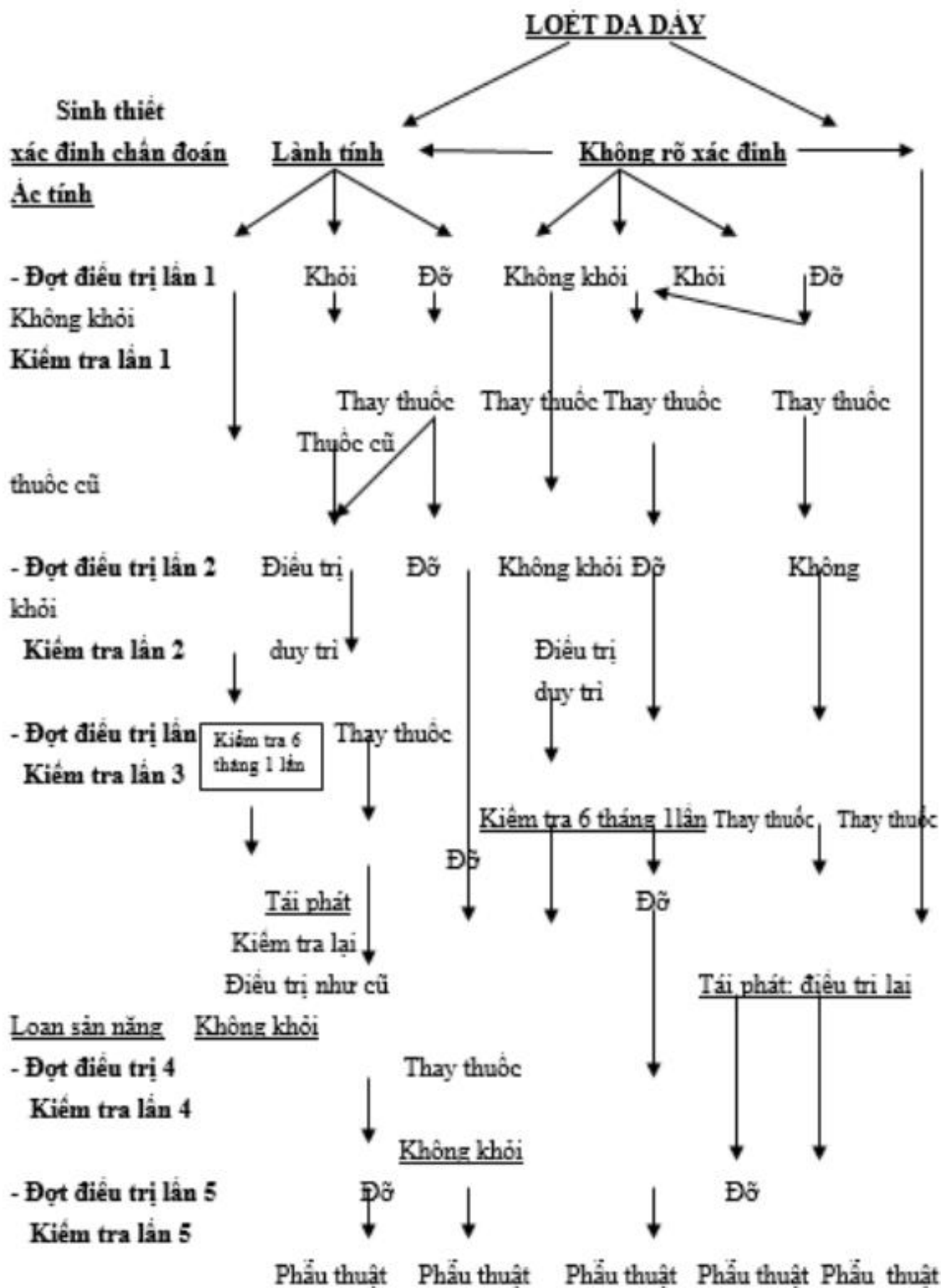
- Cắt dây thần kinh phế vị và dẫn lưu (tái tạo môn vị, mở thông dạ dày ruột tá, mở thông dạ dày hồng tràng);
- Cắt dây thần kinh phế vị siêu chọn lọc;
- Cắt dây thần kinh phế vị kèm cắt hang vị;



**Sơ đồ 24. Tóm tắt chỉ định điều trị ngoại khoa loét tá tràng**

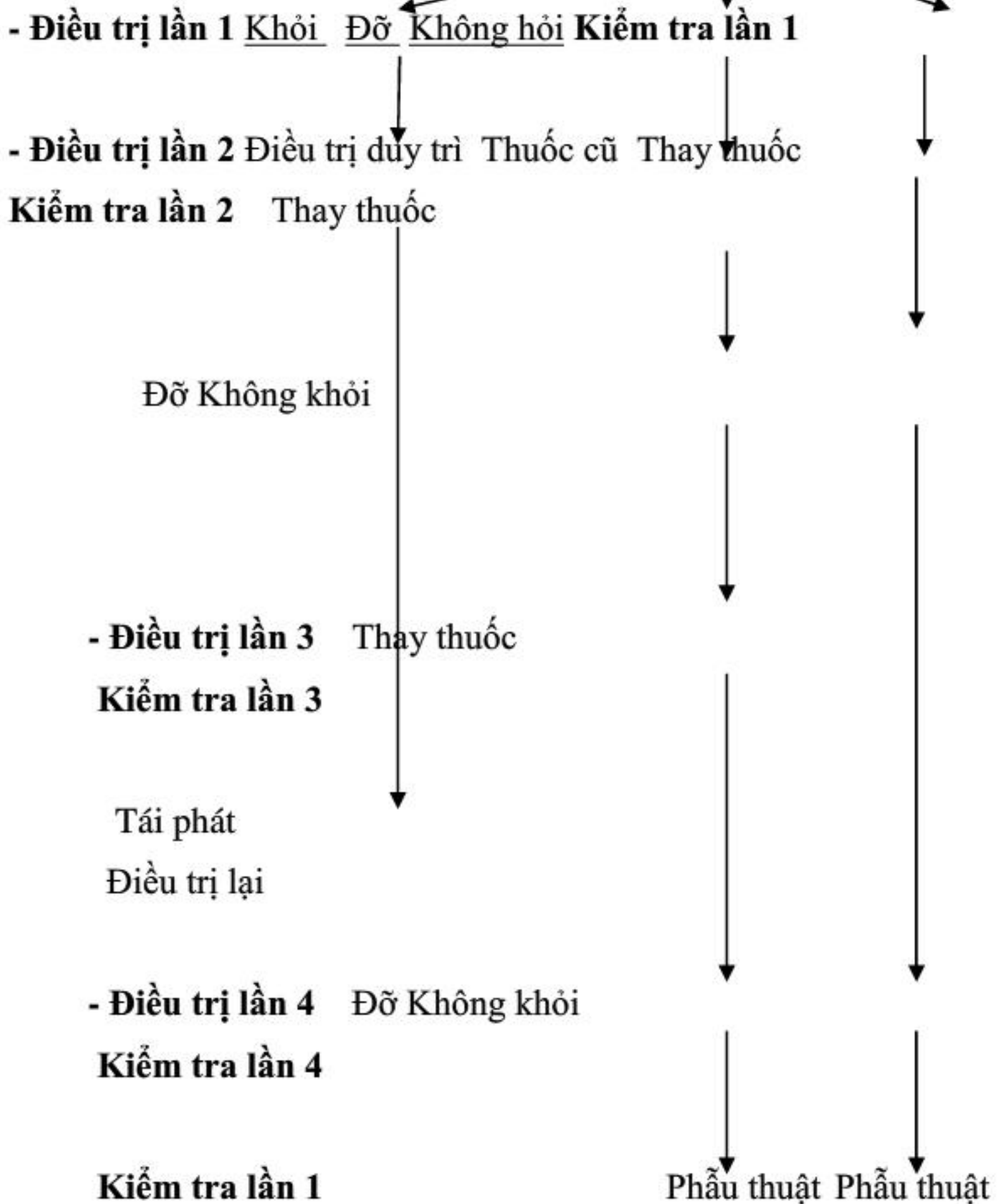
Tác giả Nguyễn Khánh Trạch đề xuất sơ đồ theo dõi điều trị đối với loét dạ dày và tá tràng như sau:





**Sơ đồ 25. Sơ đồ theo dõi điều trị loét dạ dày**

## LOÉT HÀNH TÁ TRÀNG



Sơ đồ 26. Theo dõi điều trị loét tá tràng

## **9.5. Các chỉ định điều trị diệt HP khác ngoài loét dạ dày - tá tràng**

- Điều trị diệt HP không được chỉ định đối với bệnh nhân rối loạn khó tiêu chức năng nhưng việc điều trị diệt HP có thể được xem xét trong trường hợp bệnh nhân có các biểu hiện đau thượng vị dai dẳng theo sau một đợt trị liệu triệu chứng bằng sự sử dụng các thuốc ức chế bơm proton và/hoặc các tác nhân đồng vận.

- Đối với tất cả bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có HP đang có tình trạng loét hoạt đang hoạt động hoặc không triệu chứng bao gồm những trường loét có hoặc không có biến chứng.

- Điều trị bệnh nhân loét tá tràng nhưng không thủng dạ dày.

- Đối với bệnh nhân đã hoàn thành trị liệu với NSAID, diệt HP sẽ đi theo sau ở những bệnh nhân có tiền sử loét hoặc ở người phát triển loét trong giai đoạn sử dụng NSAID.

- Đối với các bệnh nhân dùng liều thấp aspirin và COXIB sẽ chỉ định diệt HP ở những bệnh nhân với những yếu tố nguy cơ như có tiền sử loét trước đây hoặc chảy máu dạ dày.

- Chỉ định ở bệnh nhân viêm dạ dày chuyển sản ruột đi kèm hình ảnh nguy cơ cao tổ chức học.

- Có thể chỉ định diệt HP ở bệnh nhân viêm dạ dày lympho và bệnh Ménétrier

- Đối với bệnh nhân ung thư dạ dày phải phẫu thuật cắt dạ dày toàn phần, diệt HP được chỉ định cũng như áp dụng đối với những bệnh nhân thân thích thể hệ thứ nhất của bệnh nhân ung thư.

- Điều trị diệt HP ở tất cả bệnh nhân lympho MALT HP (+) mức độ thấp, giai đoạn IE-1, các dạng lympho MALT còn lại nên bổ sung diệt HP.

Ngoài các chỉ định trên, HP còn được chỉ định tiết trừ trong trường hợp:

- Xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn;
- Thiếu máu thiếu sắt.

Tại Hội nghị đồng thuận Maastricht III (2005) đã đánh giá và đưa ra các khuyến cáo điều trị tiết trừ HP dựa trên Báo cáo đồng thuận Maastricht II (2000) với các nội dung liên quan mức độ của bằng chứng khoa học và cấp độ chỉ định tương ứng:

**Bảng 13. Cấp độ và mức bằng chứng chỉ định**

<b>Cấp độ chỉ định</b>	<b>Mức độ bằng chứng</b>	<b>Hình thức nghiên cứu</b>
A	1a	Tổng hợp hệ thống các thử nghiệm lâm sàng
	1b	Thử nghiệm lâm sàng cá nhân
	1c	Hiệu quả được chỉ ra bằng thực hành lâm sàng hơn là thử nghiệm
B	2a	Tổng hợp nghiên cứu hệ thống
	2b	Nghiên cứu mang tính cá nhân
	2c	Nghiên cứu hiệu quả lâm sàng
	3a	Tổng hợp nghiên cứu hệ thống (đối chứng)
	3b	Nghiên cứu cá nhân
C	4	Nghiên cứu một số trường hợp
D	5	Quan điểm của chuyên gia

Theo tác giả Phạm Quang Cử, các mức chỉ định A, B, C dựa trên cơ sở sau:

- A: Có bằng chứng khoa học khẳng định;
- B: Có bằng chứng khoa học vừa phải;
- C: Theo kinh nghiệm và không có chống chỉ định.

**Bảng 14. Chỉ định tiệt trừ HP theo mức bằng chứng**

Chỉ định (HP dương tính)	Mức bằng chứng
Loét dạ dày tá tràng (đang tiến triển hoặc không bao gồm loét biến chứng)	1
U lympho MALT	2
Viêm dạ dày teo	2
Sau cắt ung thư dạ dày	3
Các bệnh nhân thuộc thể hệ thứ nhất liên quan bệnh nhân ung thư dạ dày	3
Các bệnh nhân mong muốn (sau khi đã tư vấn)	4

- Các chống chỉ định diệt HP:

+ Không chỉ định diệt HP ở bệnh nhân có biểu hiện nhiễm HP ngoài dạ dày tá tràng;

+ Diệt HP không được chỉ định ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính.

### **9.6. Thời gian điều trị tiệt căn *Helicobacter pylori***

Thời gian cho phác đồ điều trị diệt HP còn nhiều tranh luận. Ở châu Âu phác đồ trị liệu 1 tuần được sử dụng, trong khi đó các hướng dẫn của Mỹ là 10 ngày hoặc kéo dài hơn.

Mặc dù các phác đồ mà trong đó các thuốc được sử dụng hai lần hàng ngày, trong 10 ngày so với 14 ngày cho hiệu quả tương tự và được FDA công nhận nhưng phác đồ 14 ngày được khuyến cáo vì điều trị thời gian kéo dài thuận lợi cho việc diệt trừ thành công HP, ngay cả trong trường hợp bệnh tái phát. Các thử nghiệm châu Âu khuyến cáo trị liệu 7 ngày mang lại kết quả diệt HP 85% nhưng những kết quả nghiên cứu đã thực hiện ở Mỹ thì ít được thuyết phục hơn. Do đó phác đồ diệt 7 ngày không được khuyến cáo.

Phác đồ sử dụng PPI kéo dài 2 đến 4 tuần đã không cải thiện diệt HP hoặc làm tăng tỷ lệ lành loét dạ dày tá tràng.

Có những bằng chứng tăng lên khuyến cáo trị liệu ba thuộc tiêu chuẩn có lẽ không còn là điều trị đầu tiên hiệu quả nhất ở một số khu vực. Trị liệu hai tuần có lẽ hiệu quả hơn một tuần nhưng cũng không vượt qua đề kháng HP. Trị liệu nối tiếp được xem như một thay thế hiệu quả.

### **9.7. Cách tiếp cận phác đồ điều trị tệt trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét DDTT**

Kể từ khi Waren và Marshall phát hiện ra trực khuẩn HP liên quan đến viêm dạ dày, loét dạ dày và tá tràng và ung thư dạ dày, hơn hai thập niên qua, các nghiên cứu trên thế giới đã có gần 22.000 kết quả đi vào lĩnh vực này. Có rất nhiều cách tiếp cận nghiên cứu về HP.

Ở các góc độ khác nhau và đối với điều trị cũng có nhiều cách tiếp cận khác nhau trên thế giới. Mục tiêu của điều trị là hoàn thành diệt HP. Phác đồ kháng sinh lý tưởng có tỷ lệ diệt trên 80% (phân tích theo ý định điều trị) và 90% (phân tích theo đề cương nghiên cứu) đi kèm không có tác dụng phụ chính và giảm thiểu đề kháng vi khuẩn. Phác đồ điều trị HP được chỉ định bao gồm sự kết

hợp của hai hay nhiều hơn các tác nhân kháng khuẩn. Việc sử dụng đa kháng sinh làm tăng lên tỷ lệ diệt và giảm nguy cơ kháng thuốc. Liều lượng sử dụng thông thường cao hơn đối với các nhiễm trùng không đe dọa mạng sống; điều này là cần thiết để đạt được một nồng độ cao hơn của thuốc trong lớp niêm mạc nơi mà HP đang cư trú. Một ức chế bơm proton và ức chế thụ thể histamine được kết hợp với các kháng sinh để ngăn cản giảm tác dụng của chúng ở môi trường pH acid bởi vì PPI và ức chế thụ cảm histamin không thể tăng pH dạ dày lên 7 trong đa số người nên các kháng sinh được sử dụng để điều trị HP cần hoạt động trong một môi trường acid tối thiểu.

Từ hướng dẫn quản lý nhiễm HP đầu tiên tháng hai năm 1994 đến nay đã có những khuyến cáo tiếp cận điều trị liên tục được thay đổi cập nhật phù hợp theo từng khu vực trên thế giới. Tuy nhiên các phác đồ điều trị được chia thành ba loại: trị liệu đầu tiên, trị liệu thứ hai và trị liệu cứu vãn thứ ba.

### ***9.7.1. Trị liệu đầu tiên (first-line therapy)***

Trị liệu một hoặc hai thuốc (PPI hoặc ranitidine bismuth citrate) với một kháng sinh không còn được chỉ định và không khuyến cáo dùng vì kết quả không cao và không hằng định. Có hai dạng của trị liệu đầu tiên là trị liệu ba thuốc có PPI và trị liệu ba thuốc có bismuth.

- Trị liệu ba thuốc có PPI:

+ Các phác đồ này bao gồm 500mg clarithromycin hai lần một ngày, 1g amoxicillin hai lần ngày và PPI một hoặc hai lần ngày. Thời gian điều trị kéo dài từ 7 đến 14 ngày. Các PPI được sử dụng thông thường nhất là omeprazole 20mg hai lần mỗi ngày, lansoprazole 30mg hai hoặc ba lần mỗi ngày và esomeprazole

40mg một lần mỗi ngày nhưng chưa có nghiên cứu cho thấy liều lượng PPI lớn hơn mang lại hiệu quả hơn. Các phác đồ ba thuốc này hiệu quả hơn phác đồ kết hợp amoxicillin và metronidazole.

+ Các phác đồ 3 thuốc có PPI trong 7 ngày được khuyến cáo, tuy nhiên ít nhất 20% không thể diệt HP. Tỷ lệ thất bại khá cao này phản ánh cần phải cập nhật và xem xét lại các phác đồ điều trị HP:

**Bảng 15. Kết quả trị liệu 3 thuốc (có PPI)**

Phác đồ	Thời gian	Bệnh nhân	Tỷ lệ diệt (%)
PPI-CA	7	812	72
PPI-CA	7	890	77
PPI-CA	7	507	74
PPI-CA	7 hoặc 10	458	76

+ Các thử nghiệm châu Âu khuyến cáo clarithromycin liều 250mg hiệu quả như 500mg một ngày, tuy nhiên điều này không được xác nhận trong thử nghiệm ở Mỹ. Do đó liều clarithromycin cao hơn được khuyến cáo trong phác đồ hai và ba thuốc. Trong khi đó liều khuyến cáo sử dụng 500mg x 2 lần/ngày hoặc 250mg 4 lần/ngày, mặc dù liều cao hơn cũng có thể được sử dụng.

+ Azithromycin cho kết quả tốt trên chống HP trên *in vitro* nhưng các nghiên cứu *in vivo* mang lại kết quả đáng thất vọng. Thuốc này được cho liều 750mg/ngày nhưng những phác đồ này cần được thử nghiệm đánh giá, cho đến nay azithromycin không nằm trong phác đồ ba thuốc.

+ Furazolidone và fluoroquinolones không được sử dụng như một thành phần trong trị liệu đầu tiên nhưng có lẽ hữu ích ở bệnh nhân dị ứng hoặc không dung nạp các kháng sinh trong trị liệu



đầu tiên, hoặc trong đề kháng metronidazole và clarithromycin. Khuyến cáo của Hội nghị đồng thuận về quản lý nhiễm HP tại Trung Quốc năm 1994 đã xếp furazolidone trong phác đồ trị liệu đầu tiên 3 thuốc. Đồng quan điểm đó, khuyến cáo Hội nghị Maastricht III (2005) xếp furazolidone vào trị liệu thứ hai 4 thuốc có bismuth.

+ Việc duy trì phác đồ này ở quần thể với ít hơn 15 – 20% tỷ lệ hiện mắc kháng clarithromycin. Ở quần thể với tỷ lệ ít hơn 40% kháng metronidazole thì một PPI kết hợp clarithromycin và metronidazole là thích hợp hơn. Trong các chủng nhạy cảm, sự kết hợp này dẫn đến tỷ lệ diệt tốt hơn sự kết hợp PPI, clarithromycin và amoxicillin là 97% so với 88%.

- Phác đồ điều trị ba thuốc có bismuth: Phối hợp này thông dụng nhất gồm có bismuth subcitrate: 525mg, metronidazole: 250mg, tetracycline: 500mg; tất cả uống 4 lần một ngày cộng với một ức chế thụ thể H2 hai lần một ngày trong 14 ngày. Tỷ lệ diệt với phác đồ này ở Mỹ gần đến 82% trong khi ở châu Âu là 95%.

**Bảng 16. Tỷ lệ diệt trong các nghiên cứu ở Mỹ**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Phác đồ</b>	<b>Thời gian điều trị (ngày)</b>	<b>Tỷ lệ diệt (%)</b>
Laine và cộng sự	EAC	10	78
	OAC	10	88
	OBMT	10	83
Laine và cộng sự	OAC	10	75

Fennerty và cộng sự	LAC	10	81
	LAC	10	82
Bochenek và cộng sự	PAC	7	65
	PCM	7	77
Vakil và cộng sự	RAC	7	77
	RAC	10	78
	OAC	10	73

*Ghi chú: A: Amoxicillin, B: Bismuth, C: Clarithromycin, E: Esomeprazole, L: Lansoprazole, M: Metronidazole, O: Omeprazole, P: Pantoprazole, R: Rabeprazole, T: Tetracycline.*

Trong bối cảnh HP kháng thuốc ngày càng tăng lên trong thập niên qua, hiệu quả của phác đồ điều trị ba thuốc tiêu chuẩn được đánh giá lại. Phác đồ nối tiếp và phác đồ dựa trên kháng sinh nhóm quinolone có khả năng thay thế một cách hứa hẹn. Levofloxacin đã và đang chứng minh rất hiệu quả trong điều trị loét dạ dày HP. Tại Italy, phác đồ ba thuốc dựa vào levofloxacin như là trị liệu đầu tiên có nghĩa cao hơn trị liệu ba thuốc tiêu chuẩn. Phác đồ bốn thuốc gồm PPI, metronidazole, tetracycline, và bismuth là giải pháp điều trị ba thuốc thay thế có hiệu quả được áp dụng ở những khu vực có đề kháng với kháng sinh cao.

**Bảng 17. Hiệu quả phác đồ điều trị đầu tiên tiệt trừ HP**

Quốc gia	Phác đồ (hai lần/ngày)	Thời gian điều trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ diệt	
				ITT (%)	PP
Italy	CAE	7	100	75	79
	CME	7	100	72	77
	CLE	7	100	87	91
Italy	CRE	7	24	58	84
	LRE	7	24	42	
Đức	CAE	7	31	84	93
	LEA	7	30	87	89
Tây Ban Nha	BAL	10	64	84	95
Italy	EBMT	10	95	91	77
Tây ban Nha	CAO	7	171	86	83
	OBMT	7	168	89	

**9.7.2. Trị liệu thứ hai (second-line therapy)**

- Phác đồ bốn thuốc: Được chỉ định trong trường hợp thất bại với phác đồ 3 thuốc có PPI hoặc kháng thụ thể H2.

Phác đồ này với sự phối hợp PPI với trị liệu ba thuốc có bismuth là phác đồ thay thế trị liệu đầu tiên ở những khu vực đề kháng kháng sinh cao. Tỷ lệ diệt đạt gần 80%. Tuy nhiên, bismuth không sẵn có ở một số quốc gia vì được cho là có độc tính.

- Phác đồ ba thuốc dựa vào levofloxacin: Thời gian điều trị là 10 ngày đang được khuyến khích trong trị liệu thứ hai và mang tính chiến lược vì tính dung nạp tốt và ít tác dụng phụ. Richard và cộng sự đã phân tích các nghiên cứu trên thế giới so sánh phác đồ ba

thuốc 10 ngày dựa vào levofloxacin (levofloxacin-amoxicillin-PPI) với phác đồ bốn thuốc dựa vào bismuth (bismuth-tetracyclin-metronidazol-PPI) hiệu quả và dung nạp tốt hơn phác đồ bốn thuốc dựa vào bismuth trong điều trị diệt HP dai dẳng.

**Bảng 18. Tỷ lệ diệt trị liệu thứ hai sau trị liệu thứ nhất thất bại**

Tác giả	Trị liệu thứ hai	Thời gian điều trị	Tỷ lệ diệt (%) (% 95 CI)
Peit và cs	PPI-BS-TC-MTC	7	68
Michopoulos và cs	PPI-BS-TC-MTC	7	76
Georgopolos và cs	PPI-BS-TC-MTC	7	84
Gomollon và cs	PPI-BS-TC-MTC	7	95
Lamouliatte và cs	PPI-AMX-MTZ	14	69
Pilotto và cs	PPI-AMX-MTZ	7	85
Nagahara và cs	PPI-AMX-MTZ	10	91
Miwa và cs	PPI-AMX-MTZ	10	92

*Ghi chú: AMX: Amoxicillin, B: Bismuth salt, M: metronidazole, PPI: Proton pump inhibitor, T: Tetracycline.*

- Phác đồ nối tiếp: Phác đồ này là trị liệu kép đơn giản bao gồm một PPI cộng với amoxicillin 1g (hai lần/ngày) được cho trong 5 ngày đầu, sau đó là trị liệu 3 thuốc gồm PPI, clarithromycin 500mg và tinidazole (tất cả hai lần/ngày) trong 5 ngày còn lại. Ưu điểm của phác đồ nối tiếp là sử dụng amoxicillin đầu tiên trong 5 ngày tạo thuận lợi cho diệt HP và phòng ngừa kháng clarithromycin thứ phát chọn lọc. Một thống kê các nghiên cứu phác đồ nối tiếp Ý của tác giả Zullo và cộng sự

cho thấy tỷ lệ diệt HP chung là 93,5% (1687/1805) ở phân tích ITT.

**Bảng 19. Tỷ lệ diệt HP trong phác đồ điều trị nối tiếp**

<b>Tác giả</b>	<b>Năm</b>	<b>Số trung tâm nghiên cứu liên quan</b>	<b>Bệnh nhân (n)</b>	<b>Bệnh nhân chữa khỏi</b>	<b>ITT (%)</b>
Zullo và cộng sự	2000	1	52	51	98
De Francesco	2001	2	63	61	93,8
Focaresta	2002	1	94	90	95,7
Zullo	2003	8	522	481	92
Hassan	2003	1	152	142	93,4
Focaresta	2003	1	174	166	95,4
De Francesco	2004	1	162	151	93,2
De Francesco	2004	2	45	43	95,5
De Francesco	2004	2	116	110	94,8
Francavilla	2005	1	38	36	94,7
Zullo	2005	3	89	84	94,4
Zullo	2005	1	40	38	95
Scaccianoce	2005	2	72	68	94,4
Francavilla	2006	1	40	33	82,5
Vaira	2007	2	146	133	91,1
			1805	1687	93,5

So sánh tỷ lệ diệt trừ HP giữa phác đồ nối tiếp và phác đồ ba thuốc 7 ngày trong 8 thử nghiệm cho thấy có sự khác biệt một cách ý nghĩa (93,7% so với 79,6%,  $p < 0.001$ ). Đồng thời so sánh phác đồ ba thuốc 10 ngày ở 4 thử nghiệm thấy sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê (93,4% so với 79,6%,  $p < 0.001$ ).

**Bảng 19. Nghiên cứu so sánh trị liệu nối và trị liệu tiêu chuẩn diệt trừ HP của các phác đồ đầu tiên**

Số bệnh nhân	Năm	Trị liệu nối tiếp	Trị liệu ba thuốc
300	2007	89%	77%
213	2006	94%	76% (7 ngày) 82% (10 ngày)
179	2005	94%	80%
342	2004	94%	71% (7 ngày) 80%

### **9.7.3. Tình hình HP kháng thuốc và trị liệu thứ ba cứu vãn**

Điều trị diệt HP là khó khăn do sự phát triển kháng thuốc nhanh chóng đặc biệt đối với nitroimidazoles như metronidazole và tinidazole và clarithromycin. Đề kháng kháng sinh là nguyên nhân chính của thất bại trong điều trị. Tỷ lệ hiện mắc kháng các tác nhân kháng khuẩn thay đổi theo di truyền, nhóm chủng tộc và nguồn gốc quốc gia. Tỷ lệ kháng kháng sinh của HP toàn cầu: Clarithromycin (5 - 25%), Metronidazole (50 - 70%), Tetracycline (0 - 5%), Amoxicillin (0 - 1%).

Có sự tăng lên liên quan đáng chú ý đến tình trạng trực khuẩn kháng kháng sinh. Một quyết định quan trọng thành công trị liệu

diệt HP là không có hiện diện đề kháng kháng sinh trước đó. Đề kháng với tetracycline và amoxicillin đã được báo cáo nhưng không phổ biến. Sự đề kháng mắc phải đối với metronidazole và clarithromycin là một vấn đề quan trọng. Đề kháng metronidazole thường gặp nhất (10% đến 60%) nhưng thay đổi phụ thuộc lạm dụng kháng sinh và khu vực địa lý. Sự đề kháng thứ phát đối với trị liệu thất bại cao hơn (80%), đặc biệt ở phụ nữ. Tuy nhiên, phác đồ điều trị bốn thuốc có bismuth bao gồm tetracycline, metronidazole được cho là hiệu quả ngay cả đối với chủng kháng metronidazole.

#### a. HP kháng metronidazole

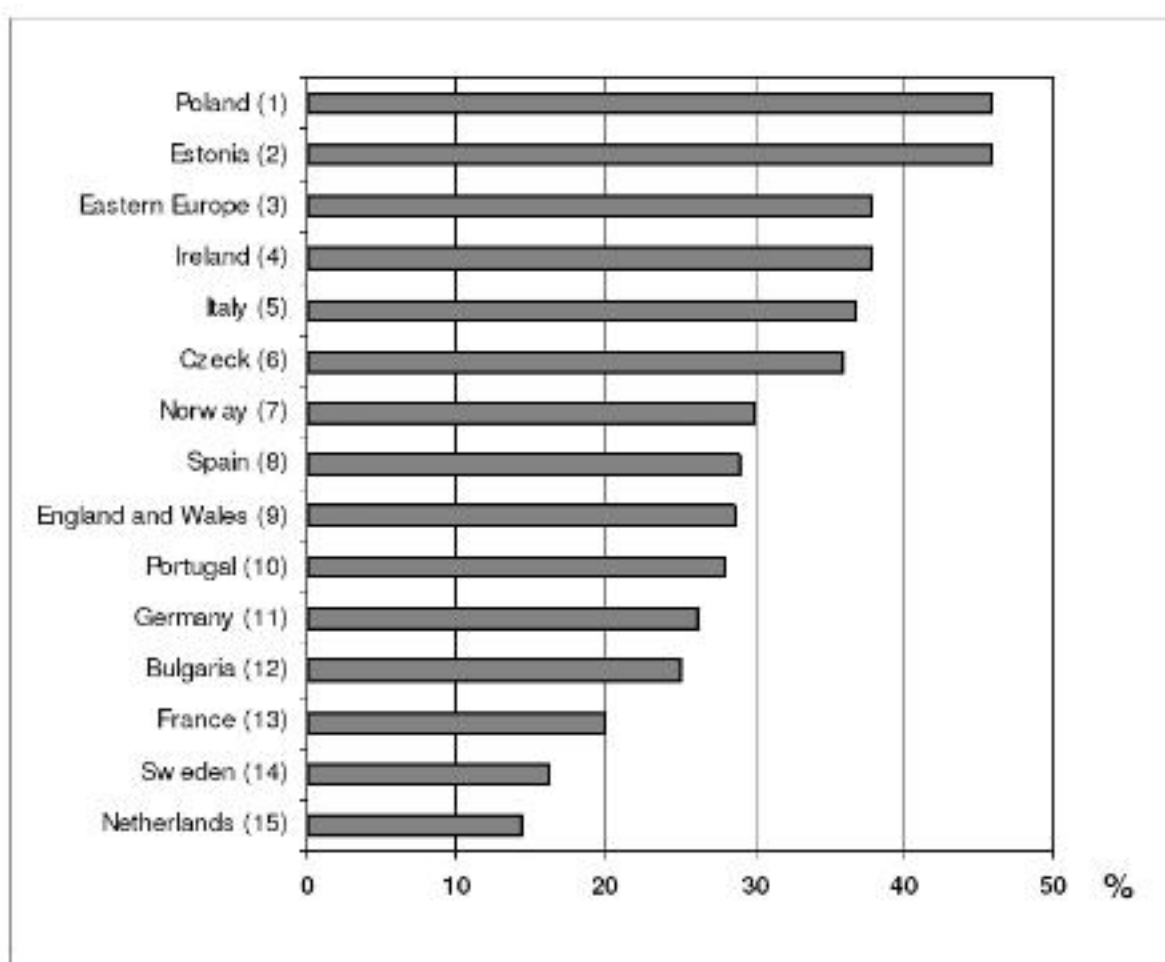
Metronidazole là kháng sinh được dùng trong nhiều phác đồ ba thuốc và bốn thuốc điều trị loét dạ dày HP. Vì vậy, tình trạng kháng với metronidazole là một vấn đề được nghiên cứu nhiều nhất.

Trở ngại lớn nhất đầu tiên của phác đồ có metronidazole là sử dụng nạp kém và tác dụng phụ của thuốc. Tác dụng phụ từ 24% đến 25%. Trở ngại thứ hai là tình trạng kháng với metronidazole. Cơ chế kháng Metronidazole còn chưa được hiểu đầy đủ. Theo Mesgraud, nhóm nitro của vòng imidazole có khả năng xuyên màng tế bào và làm giảm sự chuyển dạng của hydroxylamine. Chính cơ chế giảm hydroxylamine được xem là nguyên nhân làm hư hại DNA và như vậy sẽ giết chết tế bào. Theo O'Moarin, hiện nay cơ chế kháng metronidazole có liên quan đến sự giảm hoạt động của nhóm nitro.

Cơ chế di truyền được giải thích là do hiện tượng nhiễm đột biến gen oxy hóa khử (rdx A) và rdx A phụ thuộc vào NADPH. Mặc dù không phải là tất cả nhưng các chủng HP kháng lại metronidazole đều có sự đột biến gen rdx A. Điều trị loét dạ dày HP là khi thuốc tác động lên men oxygen intensitive NADPH

nitroreductase (men này liên quan đến gen rdx A) và trong trường hợp gen đột biến, hiện tượng kháng metronidazole sẽ xảy ra.

Tỷ lệ kháng metronidazole ở các nước đang phát triển là 80% đến 90% so với 10% đến 50% ở châu Âu. Tại Pháp, vào năm 1997, tỷ lệ kháng metronidazole là 25,3%. Ở Việt Nam, tại thành phố Hồ Chí Minh, theo Lục Thị Vân Bích nghiên cứu trên *in vitro* thấy nồng độ mức chế tối thiểu đối với 5 chủng HP là 6,25ug/ml đến 25ug/ml. Tác giả kết luận metronidazole có tỷ lệ kháng thuốc cao là 93%. Trong khi đó, Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108-Hà Nội, theo Phan Quốc Hoàn, Tạ Long và cs trên 163 bệnh nhân loét tá tràng, qua nuôi cấy, tỷ lệ kháng metronidazole từ 7,01% năm 1996 tăng lên 25% năm 1998.



### Sơ đồ 27. Tỷ lệ HP kháng metronidazole ở châu Âu

- Các yếu tố nguy cơ kháng nitroimidazole ở HP:

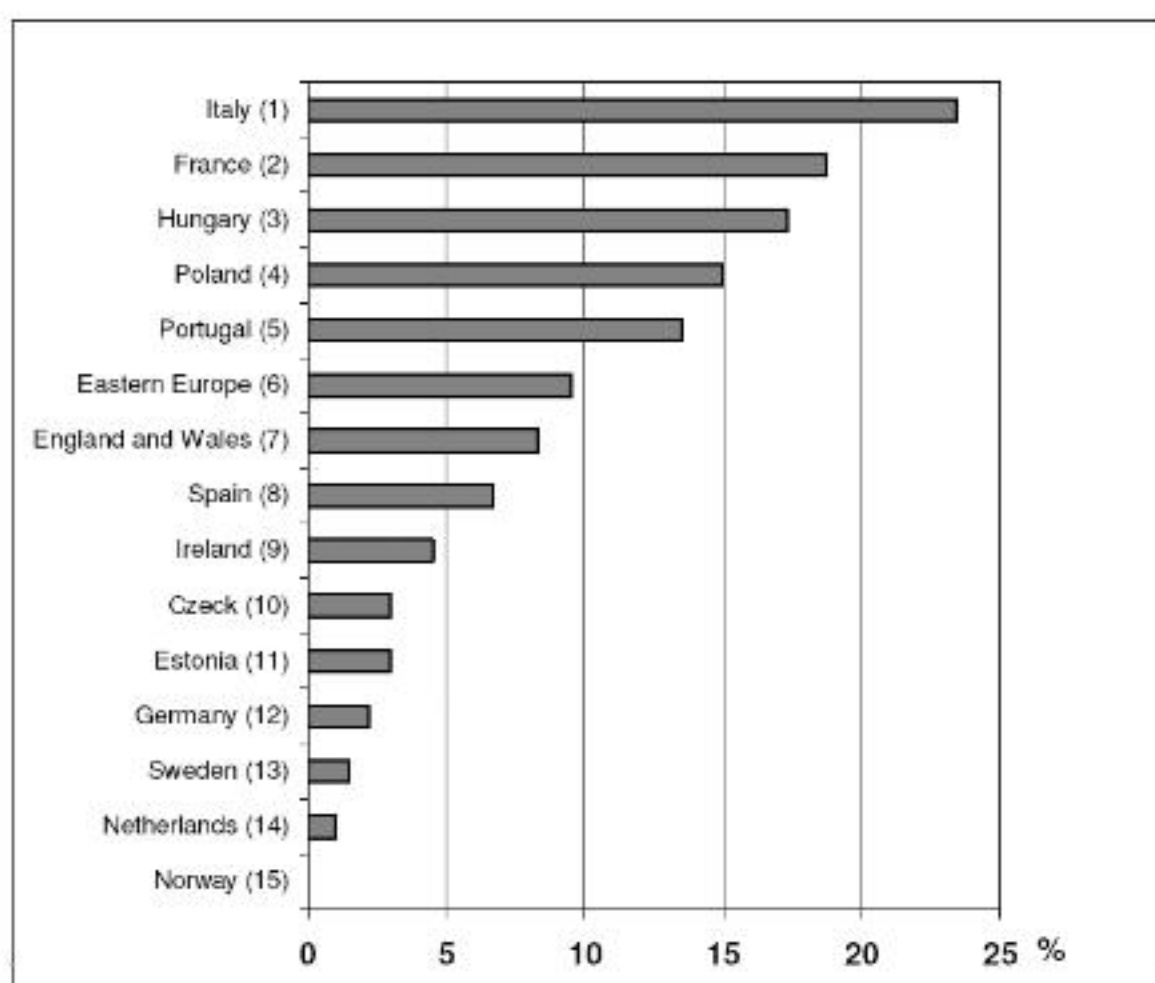
+ Sử dụng nitroimidazole trước đó (trong tiêu chảy nhiễm trùng, nhiễm trùng tiết niệu sinh dục);



- + Diệt HP bị thất bại ở phác đồ có nitroimidazole;
- + Các khu vực ngoại ô hoặc nội thị;
- + Các bệnh nhân sinh ra ở các quốc gia di cư.

#### b. HP kháng clarithromycin

Đề kháng đối với các kháng sinh nhóm macrolid là thường gặp nhất được gây ra do đột biến ở 3 điểm ở vùng peptidyltransferase của gen 23S rRNA, đa số đột biến A 2143G hoặc A 2142G. Kháng clarithromycin thường thấy ít hơn kháng metronidazole. Tuy nhiên, kháng clarithromycin có một tác động lớn hơn về hiệu quả điều trị hơn kháng nitroimidazole. Tỷ lệ HP kháng ở châu Âu có sự khác nhau theo từng quốc gia. Có sự khác nhau về tỷ lệ kháng khu vực Bắc Âu và Nam Âu. Nguyên nhân chính là do sử dụng macrolides trước đó.



#### Sơ đồ 28. Tỷ lệ HP kháng metronidazole ở châu Âu

Đề kháng tiên phát clarithromycin thấp hơn (5% đến 10%) metronidazol nhưng lại có ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng. Đề

kháng thứ phát xảy ra trên hai phần ba thất bại điều trị. Khi fluoroquinolones được sử dụng như các tác nhân duy nhất diệt HP, một sự đề kháng thứ phát được nhận thấy. Khi kháng sinh đồ không sẵn có, các bệnh nhân bị thất bại với metronidazole và clarithromycin thì việc điều trị lại với phác đồ thay thế mà không bao gồm các thuốc này. Tại Mỹ, tỷ lệ kháng clarithromycin từ 10 - 12.5%, trong khi đó tại Canada là dưới 4%.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Lưu Thị Vân Bích cho thấy có hiện tượng kháng clarithromycin trên *in vitro*.

#### c. HP kháng amoxicillin

Hiện nay kháng amoxicillin đã được ghi nhận. Tình hình kháng HP hiện còn thấp, chưa phải là một vấn đề báo động. Khoảng 10%, HP kháng amoxicillin; cơ chế là do đột biến gen mã hóa protein kết nối penicillin.

Trong một nghiên cứu ở Ý kháng thuốc trước điều trị với amoxicillin là 31%. Theo Dore, tỷ lệ diệt HP thành công ở chủng nhạy cảm so với 33% ở chủng kháng amoxicillin.

#### **9.7.4. Phác đồ điều trị thứ ba cứu vãn (*third-line rescue therapy*)**

Sau khi đã thất bại hai lần điều trị với phác đồ ba thuốc (nói chung bao gồm clarithromycin và metronidazole), một phác đồ thứ ba cứu vãn có thể khuyến cáo khi không thể nuôi cấy trước.

Trị liệu thứ ba nên tránh dùng metronidazole và clarithromycin nhằm tránh đề kháng kháng sinh của HP. Hiện tại, sự thống nhất đối với trị liệu thứ ba vẫn chưa đạt được sự thống nhất. Tuy nhiên, các phác đồ trị liệu thứ ba mang tính kinh nghiệm dựa vào các kháng sinh như levofloxacin, rifabutin, furazolidone, và doxycycline.

#### a. Phác đồ dựa vào Levofloxacin

Levofloxacin là kháng sinh nhóm fluoroquinolone kháng trực khuẩn Gram + và Gram-. Nó ức chế tổng hợp DNA, hấp thu tốt đường uống và dung nạp tốt, cộng lực với PPI. Đề kháng nguyên phát đối với levofloxacin xếp giữa 8 đến 31% ở các vùng và quốc gia khác nhau. Tỷ lệ HP kháng levofloxacin nguyên phát ở Ý là 19.1%, 22.1% ở Đức, 16.8% ở Bỉ, 21.5% ở Hàn Quốc, 15% ở Nhật Bản, 18% ở Hồng Kông.

Một nghiên cứu gần đây của Zullo và cộng sự đánh giá hiệu quả phác đồ levofloxacin-amoxicillin-PPI ở những bệnh nhân thất bại sau hai hoặc nhiều hơn các lần điều trị có tỷ lệ diệt HP là 83%. Gatta và cộng sự đề nghị phác đồ điều trị bao gồm PPI (hai lần/ngày), levofloxacin (250mg, hai lần/ngày), amoxicillin (1g, hai lần/ngày), thời gian 10 ngày. Tỷ lệ diệt theo ITT là 76.2% và theo PP là 84.6%.

Trị liệu dựa vào levofloxacin thiết lập một chiến lược điều trị cứu vãn mang tính kinh nghiệm sau các thất bại điều trị trước đó với các kháng sinh chủ yếu (như amoxicillin, clarithromycin, metronidazole và tetracycline).

Các nghiên cứu cập nhật gần đây cho thấy rằng trị liệu ba thuốc dựa vào levofloxacin hứa hẹn như một sự chọn lựa thay thế đối với điều trị nhiễm HP. Hiệu quả tin cậy của phác đồ mang lại được đánh giá như chiến lược diệt HP và có lẽ chỉ khoảng 2% bệnh nhân cần đến kháng sinh đồ. Phác đồ này cung cấp một mô hình điều trị dành cho các thầy thuốc thực hành chăm sóc ban đầu.

#### b. Phác đồ dựa vào Rifabutin

Rifabutin là kháng sinh nhóm rifamycin, một kháng sinh điều trị lao, giá thành đắt và không có sẵn ở nhiều nước. HP nhạy

cảm in vitro đối với rifabutin và không có các chủng đề kháng nào được phân lập từ những bệnh nhân đã điều trị hoặc chưa điều trị nhiễm HP. Nó ổn định ở môi trường pH biên độ rộng. Các thử nghiệm lâm sàng dự trên trị liệu ba thuốc gồm rifabutin (300mg, một lần/ngày hoặc 150mg, 2 lần/ngày), amoxicillin (1g x 2 lần/ngày) và PPI liều tiêu chuẩn (2 lần/ngày) là nằm trong chiến lược điều trị, đạt tỷ lệ diệt HP ít nhất 70%. Borody và cộng sự tiến hành trị liệu 14 ngày với phác đồ rifabutin liều thấp (150mg/ngày), kết hợp amoxicillin 1g (3 lần/ngày) và pantoprazole (80 mg x 3 lần/ngày) đạt tỷ lệ diệt 92,1% ở bệnh nhân bị đề kháng metronidazole và 95,7% ở bệnh nhân bị kháng clarithromycin.

Vấn đề quan tâm trong sử dụng rifabutin trong phác đồ thứ ba cứu vãn do HP kháng thuốc là giá thuốc đắt; thêm vào đó là tác dụng phụ của thuốc gây giảm bạch cầu và tiểu cầu vì sự nhiễm độc tủy xương. Tuy nhiên tác dụng đó sẽ bình thường trở lại 15 ngày sau ngừng điều trị. Bên cạnh đó, sử dụng rộng rãi một kháng sinh thành phần trong điều trị lao một cách rộng rãi dễ tạo cơ hội cho vi trùng lao kháng thuốc. Chính vì vậy, hiện nay rifabutin được xem như phương tiện cuối cùng và được chỉ định nghiêm ngặt ở bệnh nhân điều trị HP kháng thuốc sau vài lần thất bại kể cả với levofloxacin.

Borody và cộng sự nghiên cứu trên 130 bệnh nhân bị thất bại với điều trị clarithromycin, amoxicillin và omeprazole một hoặc nhiều lần bằng phác đồ 12 ngày rifabutin 150mg/ngày, amoxicillin 1g hoặc 1.5g, 3 lần/ngày và pantoprazol 80mg, 3 lần/ngày cho hiệu quả cao và dung nạp tốt, tỷ lệ diệt HP là 96.6%.

Những nghiên cứu gần đây cho thấy rifaximin, một rifamycin bán tổng hợp hứa hẹn là một kết kháng sinh mới trong điều trị diệt HP trong bối cảnh kháng thuốc rộng rãi của HP hiện nay.

### c. Phác đồ dựa vào furazolidone

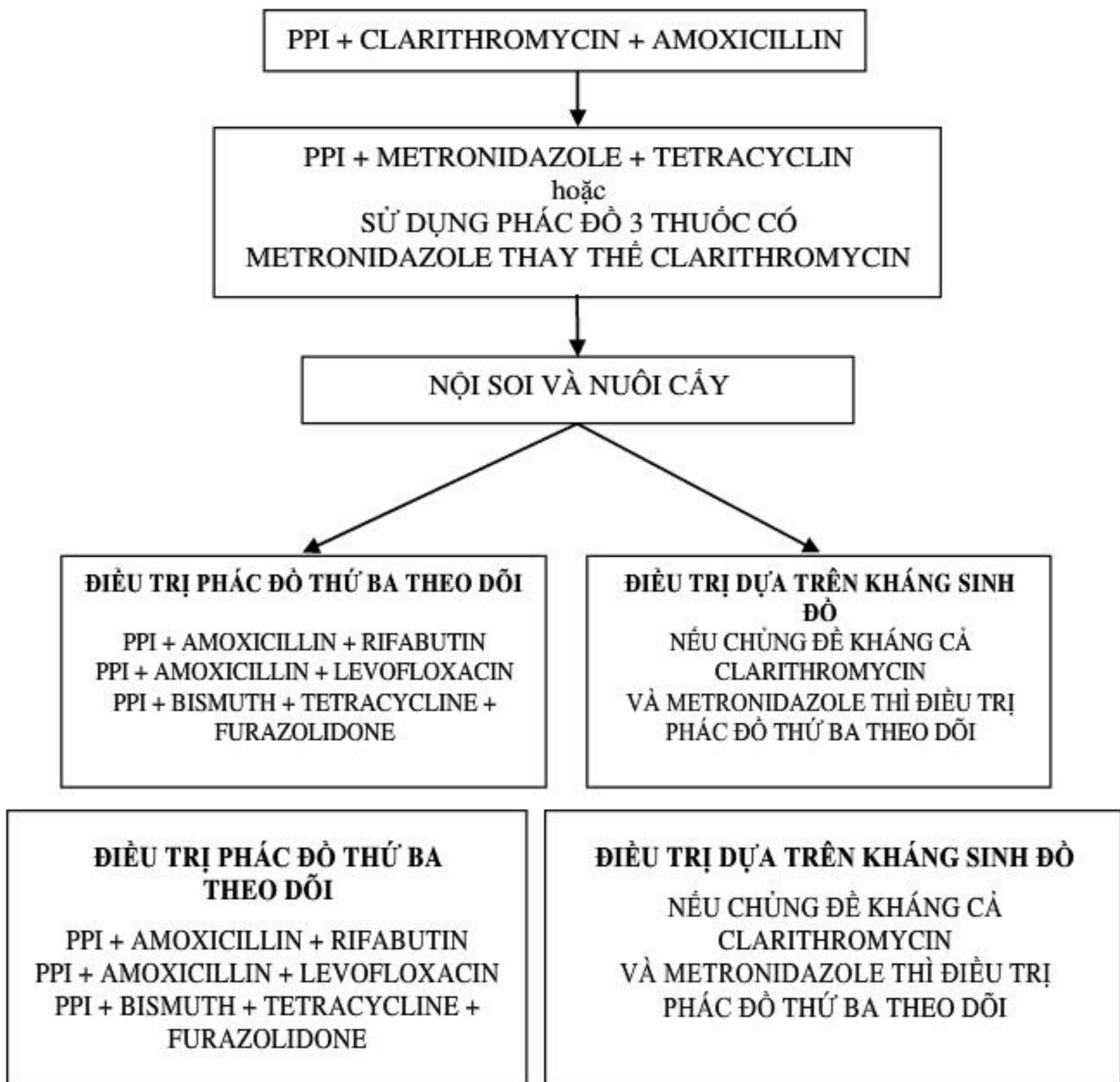
Furazolidone thuộc nhóm nitrofuran, chống trực khuẩn Gram+, Gram - và ký sinh trùng nhờ ức các enzyme trực khuẩn. Nó được sử dụng rộng rãi vì giá rẻ. Furazolidone ít bị đề kháng bởi HP và tiềm năng phát triển đề kháng thấp như bismuth và amoxicillin, không có đề kháng chéo đối với metronidazole; đồng thời hiệu quả ở quần thể có tỷ lệ cao kháng metronidazole. Lưu ý thuốc này thường có tác dụng phụ ở da và viêm gan.

Kết quả nghiên cứu của Treiber và cộng sự với phác đồ bốn thuốc có furazolidone ở bệnh nhân sau thất bại phác đồ ba thuốc đầu tiên (Clarithromycin-metronidazole ± amoxicillin) và phác đồ thứ ba (PPI-bismuth-tetracyclin-metronidazole) có tỷ lệ diệt trên 90%.

Ở các nước đang phát triển nơi có đề kháng với metronidazole rất cao, furazolidone kết hợp tetracycline, bismuth và PPI là rất hiệu quả, an toàn và được xem như phác đồ thay thế hứa hẹn sau các phác đồ liên tục thất bại.

### d. Phác đồ dựa vào Doxycycline

Doxycycline là kháng sinh nhóm cyclin được sử dụng rộng rãi trong các nhiễm trùng sinh dục tiết niệu, liều dùng hai viên một ngày để hoàn thành trị liệu diệt; Heep và cộng sự chưa thấy một sự đề kháng thứ phát đối với doxycycline ở HP phân lập từ những bệnh nhân thất bại một hoặc nhiều hơn trị liệu diệt. Phác đồ bốn thuốc kết hợp doxycycline (100mg, 2 lần/ngày), amoxicillin (1g, 2 lần/ngày), omeprazole (20mg, 2 lần/ngày), và bismuth (120mg, 2 viên x 2 lần/ngày) đã chứng minh là một trị liệu thứ ba cứu vãn với tỷ lệ diệt 91% ở bệnh nhân chịu sự đề kháng của HP đối với metronidazole và clarithromycin. Phác đồ cho thấy tỷ lệ hoàn thành trị liệu một cách hoàn hảo (99%) và tác dụng phụ trung bình.



### Sơ đồ 29. Kế hoạch điều trị bậc thang nhiễm HP

#### 9.8. Điều trị Helicobacter Pylori ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng mang các kiểu gen CagA, VacA

Helicobacter pylori xâm nhập dạ dày người cư trú lâu dài dẫn đến viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày. Tiến trình nhiễm HP tự nhiên gây ra các bệnh lý ở người là do các kháng nguyên và yếu tố độc của nó như CagA, VacA, iceA.

### **9.8.1. Gen CagA**

CagA là một protein có trọng lượng phân tử cao 120 - 140 kDa. Kháng nguyên kết hợp độc tố tế bào là một yếu tố độc quan trọng của HP nằm trên tiểu đảo sinh bệnh cagPAI. CagA được xác định như một kháng nguyên ưu thế miễn dịch nằm trên bề mặt trực khuẩn vì có tính kháng nguyên mạnh và liên quan đến khả năng gây độc tố tế bào. CagA tuy độc lập với VacA nhưng thường xuất hiện với VacA và làm tăng cường độc lực của VacA. Những chủng *H. pylori* có CagA đi kèm với VacA thường gây viêm dạ dày nặng và loét tá tràng. Ngoài ra, sự xuất hiện của CagA còn làm cho những trường hợp viêm dạ dày mạn tính có tỉ lệ cao dẫn đến viêm teo niêm mạc dạ dày và nguy cơ cao dẫn đến ung thư.

### **9.8.2. Gen VacA**

VacA là độc tố cơ bản của HP có liên quan đến loét dạ dày tá tràng, làm thoái hóa lớp nhầy của niêm mạc, có hoạt tính độc gây tổn thương thoái hóa tế bào dạng hốc. Độc tố VacA được mã hóa bởi gen vacA. VacA khi hình thành có trọng lượng toàn bộ khoảng 140kDa, trong đó phần chế tiết gây độc khi điện di phát hiện thấy khoảng 90kDa. Cơ chế tác động của VacA mang đặc điểm của độc tố hai thành phần, thành phần 58kDa bám vào những điểm bám đặc hiệu trên tế bào, sau đó thành phần 37kDa biểu hiện tính độc gây ra những không bào trong tế bào đích.

Một số nghiên cứu khác gần đây phát hiện ra trong cấu trúc của gen VacA có 2 đoạn được phân lập: Vùng tín hiệu s và vùng giữa m. Chuỗi tín hiệu s còn chia ra s1 và s2. Trong typ s1 chia ra s1a và s1b. Vùng m chia ra m1 và m2. Typ m1 chia thêm m1a và m1b. Ở các khu vực địa lý khác nhau có sự xuất hiện của các chủng mang các cấu trúc tái tổ hợp khác nhau giữa s1, s2 với m1

và m2. Trong đó những chủng mang cấu trúc m1 và s2 có độc lực cao, còn những chủng mang cấu trúc m2 và s1 thường ở dạng “ôn hòa”. Typ s1/m1 VacA gây ra tổn thương tế bào biểu mô nhiều hơn typ s1/m2, trong khi đó typ s2/m2 và s2/m1 gần như không độc.

Sarus và cộng sự nghiên cứu 184 bệnh nhân với 127 bệnh nhân mang CagA (+) và 57 CagA (-) cho thấy nhóm CagA (+) có tỷ lệ diệt cao hơn nhóm CagA (-) một cách ý nghĩa là 87.4% so với 71.9% (P = 0.019). Nhóm CagA (-) là yếu tố nguy cơ thất bại điều trị.

Theo nghiên cứu của van Doorn ở 121 bệnh nhân (loét tá tràng: 54 bệnh nhân, loét dạ dày: 14 bệnh nhân và khó tiêu chức năng: 53 bệnh nhân) được chia thành hai nhóm; nhóm 1 có 46 bệnh nhân (33 bệnh nhân loét dạ dày tá tràng, 13 bệnh nhân bị khó tiêu chức năng) và nhóm hai là 75 bệnh nhân (35 loét dạ dày tá tràng, 40 bệnh nhân khó tiêu chức năng); tác giả thấy rằng tổ hợp tần suất kiểu gen CagA và VacA theo bảng dưới đây:

**Bảng 21. Các kiểu gen CagA, VacA**

Kiểu gen VacA	Loét tá tràng (n = 54)		Loét dạ dày (n = 14)		Khó tiêu chức năng (n = 53)		Toàn bộ
	CagA (+)	CagA (-)	CagA (+)	CagA (-)	CagA (+)	CagA (-)	
Nhóm 1							
s1/m1	7	1	2	-	1	2	13 (28,3%)
s1/m2	9	4	2	2	2	1	20 (43,3%)
s2/m2	-	1	-	1	-	5	7 (15,2%)
Nhiều kiểu gen	4	-	-	-	1		6 (13,0%)



Nhóm 2	9	-	3	1	11	1	25 (33,3%)
s1/m1	11	1	2	-	8	4	26 (34,6%)
s1/m2	-	3	-	1	-	13	17 (22,7%)
s2/m2	4	-	9			1	7 (9,3%)
Nhiều kiểu gen							
Toàn bộ	44	10	9	5	25	28	121

Theo van Doorn có một sự liên hệ chặt chẽ giữa tình trạng CagA và VacA với bệnh loét dạ dày tá tràng. Tỷ lệ khởi bệnh ở nhóm bệnh nhân CagA(+)/s1 ở bệnh nhân loét cao hơn ở nhóm bệnh nhân khó tiêu chức năng. Vì vậy các nghiên cứu điều trị nên đòi hỏi phân bậc đối với loét cũng như với các kiểu gen HP.

**Bảng 22. Mối liên hệ giữa tỷ lệ diệt HP với CagA, VacA**

Lâm sàng	Số trường hợp	Tỷ lệ diệt	CagA	Tỷ lệ diệt	VacA	Tỷ lệ diệt
Loét dạ dày tá tràng	54	79.6% (43/54)	(+): 39 (-) : 15	87.2% (34/39)  60% (9/15)	s1:39 s2: 0 s1:9 s2:6	86,1% (34/39) - 44,4% (4/9) 83,3% (5/6)
Khó tiêu không loét	43	55.8% (24/43)	(+): 20 (-): 23	70% (14/20)  43.5% (10/23)	s1:20 s2:0 s1:7 s2:16	70% (14/20) 57,1% (4/7) 37,5% (6/16)

Theo Wolle và Malfertheiner, đáp ứng điều trị ở bệnh nhân khác nhau theo bệnh dạ dày ruột mang HP khác nhau có lẽ do các yếu tố độc lực của trực khuẩn và vật chủ đối với mức độ viêm. Các nghiên cứu chỉ ra rằng, các chủng CagA dương tính nhạy cảm và tiết trừ cao hơn chủng CagA âm tính.

### ***9.8.3. Các yếu tố liên quan đến thất bại điều trị***

Có ba yếu tố liên quan đến thất bại điều trị:

- Thứ nhất, HP phát triển sự đề kháng là do đột biến nhiễm sắc thể. Hoàn thành liệu trình điều trị có một ảnh hưởng ý nghĩa trong việc diệt HP và là yếu tố quan trọng duy nhất ảnh hưởng đến trị liệu thành công. Hoàn thành trị liệu giảm xuống khi bệnh nhân uống nhiều thuốc, thời gian điều trị kéo dài, có nhiều tác dụng phụ không dung nạp. Kháng thuốc của trực khuẩn và không hoàn thành thời gian trị liệu của bệnh nhân nghèo được nghĩ đến là những yếu tố tiên phát trong điều trị HP thất bại. Do vậy, các bệnh nhân cần hoàn thành ít nhất 80 đến 90% tất cả các loại thuốc trong suốt thời kỳ điều trị để giảm kháng thuốc.

- Thứ hai, nồng độ kháng sinh không đầy đủ ở vị trí nhiễm trùng góp phần phát sinh lan truyền chủng đề kháng.

- Thứ ba, các thầy thuốc thực hành đa khoa thường không tuân thủ đúng các hướng dẫn phác đồ điều trị.

Bên cạnh đó, Borody và cộng sự khuyến cáo rằng thiếu hụt IL-4 tham gia trong đáp ứng miễn dịch của vật chủ chống HP là một yếu tố dẫn đến thất bại điều trị. Cytochrome P450, isoenzyme và interleukin 1  $\beta$  can thiệp sự bài tiết acid và có vai trò như tác nhân kháng khuẩn.

Các yếu tố mang tính kinh tế xã hội: thói quen hút thuốc lá, địa dư, di truyền, thay đổi mô học cũng ảnh hưởng đến thành công

diệt HP. Sự xuất hiện xơ hóa mô bệnh và tổn thương biểu mô lympho dẫn đến tỷ lệ diệt thấp...

Hút thuốc lá là một nguy cơ độc lập đối với thất bại điều trị HP. Trong một nghiên cứu ở Phần Lan, thuốc lá và uống cà phê đã làm giảm hiệu lực điều trị. Ngược lại sử dụng rượu thúc đẩy sự loại trừ nhiễm HP ở người lớn. Một số nghiên cứu đã cho thấy một tác động dương tính của rượu trên sự thành công của trị liệu diệt HP. Trong một nghiên cứu ở Ba Lan ở đối tượng không hút thuốc lá uống rượu có một tỷ lệ diệt HP là 92% so với trị liệu ba thuốc tiêu chuẩn.

Sự thuận lợi và dung nạp thuốc đã trở nên sự quan tâm xem xét trong quá trình chọn lựa một kế hoạch điều trị.

### **9.9. Sự dung nạp thuốc trong phác đồ điều trị Helicobacter Pylori**

Các tác dụng phụ trong phác đồ 3 thuốc như buồn nôn, tiêu chảy, rối loạn cảm giác vị giác. Zulo và cộng sự đã thống kê phân tích 1800 bệnh nhân và đưa ra tần suất bệnh nhân bị các tác dụng phụ của thuốc khi điều trị theo phác đồ nối tiếp:

<b>Tác dụng phụ</b>	<b>Tần suất (%)</b>
Tiêu chảy	1.2-8.3
Đau bụng và thượng vị	1.6-5.5
Viêm lưỡi	0.4-3.2
Buồn nôn	0.6-3.7
Nôn mửa	0.2-1.4
Ngứa	1.2-1.6

Dung nạp thuốc thay đổi với các phác đồ khác nhau. Các tác dụng phụ xảy ra trên 70% bệnh nhân tiếp nhận phác đồ 4 thuốc chứa bismuth, 15 đến 65% bệnh nhân tiếp nhận phác đồ hai thuốc và ít hơn 30% bệnh nhân với phác đồ 3 thuốc chứa PPI. Phác đồ

chứa metronidazole tăng lên tần suất tác dụng phụ (đặc biệt khi liều >1g/ngày) và góp phần dẫn đến phản ứng giống disulfiram với ethanol. Các tác dụng phụ bao gồm rối loạn cảm giác vị giác (metronidazole và clarithromycin), buồn nôn, nôn mửa, đau bụng và tiêu chảy. Viêm đại tràng kháng sinh là một biến chứng nặng xảy ra không thường xuyên.

Bochenek và cộng sự nhận thấy các biểu hiện tác dụng phụ trên bệnh nhân gần như giống nhau trong hầu hết phác đồ nghiên cứu như giảm vị giác (13%), tiêu chảy (9%), đau bụng (7%), đau đầu (7%), khó tiêu (6%) và buồn nôn (5%) [Wieslo].

### **9.10. HP và điều trị phòng ngừa ung thư dạ dày**

Ung thư dạ dày là một vấn đề rất lớn đối với sức khỏe cộng đồng và mang tính toàn cầu, đặc biệt ở những nước đang phát triển. HP được Tổ chức y tế thế giới xếp vào nhóm một các yếu tố nguy cơ gây ung thư dạ dày. Nhiễm HP là nguyên nhân chính của viêm dạ dày mà đó chính là điều kiện khởi đầu dẫn đến viêm teo dạ dày, loạn sản và bất sản và hậu quả là gây ra ung thư dạ dày. Các chủng mang CagA+ gia tăng nguy cơ ung thư dạ dày. Theo nghiên cứu của tác giả Trần Thị Phương Thảo tỷ lệ CagA+ ở bệnh nhân ung thư dạ dày là trên 60%.

Điều trị triệt trừ HP phòng ngừa được sự phát triển những thay đổi tiền ung thư như viêm teo dạ dày, loạn sản ruột trên niêm mạc dạ dày. Các nghiên cứu cho thấy triệt trừ HP có thể làm giảm nguy cơ ung thư dạ dày và đây cũng nằm trong chiến lược toàn cầu về phòng ngừa ung thư dạ dày thông qua các trị liệu kháng sinh mới.

## **9.11. Triển vọng phát triển các thuốc mới điều trị và vaccin phòng ngừa *Helicobacter pylori***

### ***9.11.1. Triển vọng phát triển các phân tử mới điều trị *Helicobacter pylori****

Trong hơn nửa thập niên qua, nhiều thành phần kháng sinh mới được thử nghiệm diệt HP đã mang lại kết quả khả quan. Trong số này quinolones chiếm chủ yếu các thuốc được khảo sát nghiên cứu. Người ta quan sát thấy rằng sparfloxacin và tosulfloxacin trình diễn một tác dụng diệt khuẩn trên in vitro chống HP ở cả những chủng đề kháng metronidazole và clarithromycin với cùng nồng độ tối thiểu của levofloxacin. Hiệu quả của gemifloxacin chống lại một vài chủng HP đã được thử nghiệm in vitro. Bên cạnh đó, một floquinolone mới (Y-904) đã được tìm thấy mang đến một hoạt lực kháng khuẩn in vitro tương tự như clarithromycin, tác dụng ở pH 5,5 và 7.

Các thử nghiệm in vitro với mupirocin, quinupristin/dalfopristin, linezolid, eperezolid cho thấy chỉ có mupirocin là rất hoạt hóa ở các pH 7,4 và 5,4 với MIC<sub>90</sub> 0,25 và 0,12mg/L.

Các nghiên cứu cho thấy một dòng kháng sinh thiên nhiên mới (poloricidin A, B và C) có khả năng diệt khuẩn chọn lọc chống HP với MIC<sub>90</sub> 0,013 mg/L. Một dẫn xuất mới của benzamid (BAS-118) cũng chứng minh được tính kháng khuẩn với HP.

Sản xuất urease đóng vai trò sống còn của HP trong môi trường dạ dày. Dựa trên đặc điểm sinh học này, người ta sản xuất các plasmid có khả năng làm mất hoạt động của gen UrêA đã được sản xuất. Các kháng thể kháng urease và kháng nguyên lông thu được từ những tế bào được miễn dịch đã được chứng minh. Các

kháng thể này cho thấy hiệu quả diệt HP kết dính niêm mạc dạ dày và ngăn chặn khởi phát viêm dạ dày ở mẫu động vật thực nghiệm.

Tình trạng kháng thuốc của HP đòi hỏi phải phát triển các hướng điều trị thay thế mới. Trị liệu hỗ trợ với các probiotic, bovine lactoferrin, và curcumin đã và đang được nghiên cứu những năm gần đây. Một probiotic được định nghĩa như là những vi sinh vật đang sống mà khi tiếp nhận sẽ có một tác dụng tích cực trên hệ sinh thái vi khuẩn đường ruột và cải thiện những điều kiện sức khỏe. Các probiotic được đi sâu nghiên cứu nhất là các trực khuẩn sản xuất acid lactic, đặc biệt trực khuẩn *Lactobacillus*. Probiotics đóng vai trò ổn định chức năng hàng rào niêm mạc dạ dày và làm giảm viêm niêm mạc. Một vài loại như lactobacilli và bifidobacteria giải phóng bacteriocins có thể ức chế tăng trưởng và kết dính của HP đến tế bào biểu mô dạ dày. Bovine lactoferrin là một glycoprotein gắn sắt được tìm thấy trong huyết tương và chất tiết của người và bò. Nó có khả năng kìm và diệt khuẩn. Nó ức chế bám dính và tiêu thụ sắt của HP. Một số nghiên cứu so sánh trị liệu ba thuốc có hoặc không có trị liệu bổ sung bovine lactoferrin cho thấy tỷ lệ diệt có thể có hoặc không thay đổi nhưng các biểu hiện tác dụng như tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa, rối loạn vị giác được giảm đi một cách nghĩa.

**Bảng 23. Vai trò của các trị liệu bổ sung đối với tác dụng phụ của thuốc điều trị HP**

Phác đồ	Trị liệu bổ sung	Tỷ lệ diệt (%)		Giảm tác dụng phụ	Hoàn thành	Tham khảo
		Giả dược	Bổ sung			
CAE	bLF và Pbs	73	89	Tiêu chảy $p=.001$ Buồn nôn $p=.005$	Không khác nhau	37
EBATi	Lactoferrin	89	94	Tổng thể $p=.05$	Không khác nhau	41
CTiE	Lactoferrin	77	90	Không ý nghĩa	Không khác nhau	42
CTiR	Lactobacillus	80	76	Vị giác $p=.0027$	Không khác nhau	43
	Saccharomyces bouladii	80	81			
	Lactobacillus và bifidobacterias	80	86	Tiêu chảy $p=.018$		
CAR	Bacillus clausii	71	72	Tổng thể $p=.05$		44

Ghi chú: C: Clarithromycin; E: Esomeprazole; A: Amoxicillin; T: tinidazole; R: rabeprazole.

Nhiễm HP lan rộng khắp thế giới, gây ra nhiều bệnh dạ dày tá tràng đe dọa sinh mạng con người. Việc phát hiện mới các nhóm thuốc, hoạt chất mới diệt HP có tầm quan trọng đặc biệt trong chăm sóc sức khỏe ban đầu và sẽ có thêm những thành tựu khoa học mới về lĩnh vực này trong tương lai.

### **9.11.2. Chiến lược vaccin phòng ngừa *Helicobacter Pylori***

Phát triển vaccin là một tiêu quan trọng nhưng vẫn còn nhiều thách thức bởi vì điều trị kháng sinh là phức tạp, tốn kém và ít hiệu quả ở các nước mà tỷ lệ tái nhiễm còn cao và có lẽ là quá trễ để thay đổi tình trạng bệnh và ngăn ngừa lây nhiễm ở trẻ em. Bên cạnh đó nhiễm tự nhiên ở dạ dày không mang lại một đáp ứng bài tiết IgA đối với nhiễm trùng. Tiêm chủng làm thay đổi điều này và một đáp ứng miễn dịch biểu mô đối với một trong các protein bề mặt của HP dẫn đến dự phòng và điều trị nhiễm tiến triển. Các mô hình thử nghiệm động vật đã và đang được tiến hành để phát triển vaccin để xác định các kháng nguyên thích hợp như kháng nguyên bám dính, urease, vacA, protein sốc nhiệt. Các cách tiếp cận mới theo khảo sát là sự chuyển giao các kháng nguyên của HP bằng DNA, vectơ sống như làm yếu đi salmonella và các đường thay thế vaccin. Hiệu quả của tiêm chủng DNA ở chuột đã được xác định, tiểu đơn vị urease B vẫn còn đang thử nghiệm.

Pioneering nghiên cứu trong những năm trước 1990 đã đưa ra những cơ sở mà tiêm chủng chống lại nhiễm HP. Các tác nhân khác nhau bao gồm độc tố tả và E.coli đã được sử dụng trong liên kết với kháng nguyên đặc hiệu HP (như urease) mang đến thành công khác nhau. Các vaccin sống giảm độc gồm các chủng salmonella được sử dụng trong các kháng nguyên HP cho thấy một sự hứa hẹn. Bên cạnh đó người ta cũng quan tâm đến đường tiếp nhận vaccin ở người nhằm đảm bảo tính an toàn, tiện lợi và tránh tác dụng phụ sau tiêm chủng.



**Bảng 24. Các thí nghiệm và thử nghiệm vaccin HP với Salmonella**

<b>Chủng Salmonella giảm độc</b>	<b>Kháng nguyên HP</b>	<b>Đường tiếp nhận</b>	<b>Năm</b>	<b>Thí nghiệm hoặc thực nghiệm</b>
S.enterica Typhimurium X4072	Vùng bám dính AB bảo tồn	Miệng	2004	Trên chuột
S.enterica Typhimurium <i>phoPc</i>	Tiểu đơn vị urease A và B	Mũi	1998	Chuột
S.enterica Typhimurium SL3261	Tiểu đơn vị urease B	Miệng	2002	Chuột
S.enterica Typhi	Urease	Miệng	2000	Lâm sàng
S.enterica Typhimurium	Tiểu đơn vị urease A và B	Miệng	1997	Chuột
S.enterica Typhimurium	Urease A và B	Miệng	2002	Lâm sàng
S.enterica Typhimurium	Urease	Miệng	2000	Lâm sàng
S.enterica Typhimurium	Urease	Miệng	2005	Chuột
S.enterica Typhimurium	UreB và IL-2	Miệng	2007	Chuột
S.enterica Typhimurium	Catalase	Miệng	2003	Chuột

Việc điều chế vaccin trên người cần có thời gian thực nghiệm nghiên cứu trên động vật thực nghiệm nhằm đạt được tính hiệu quả

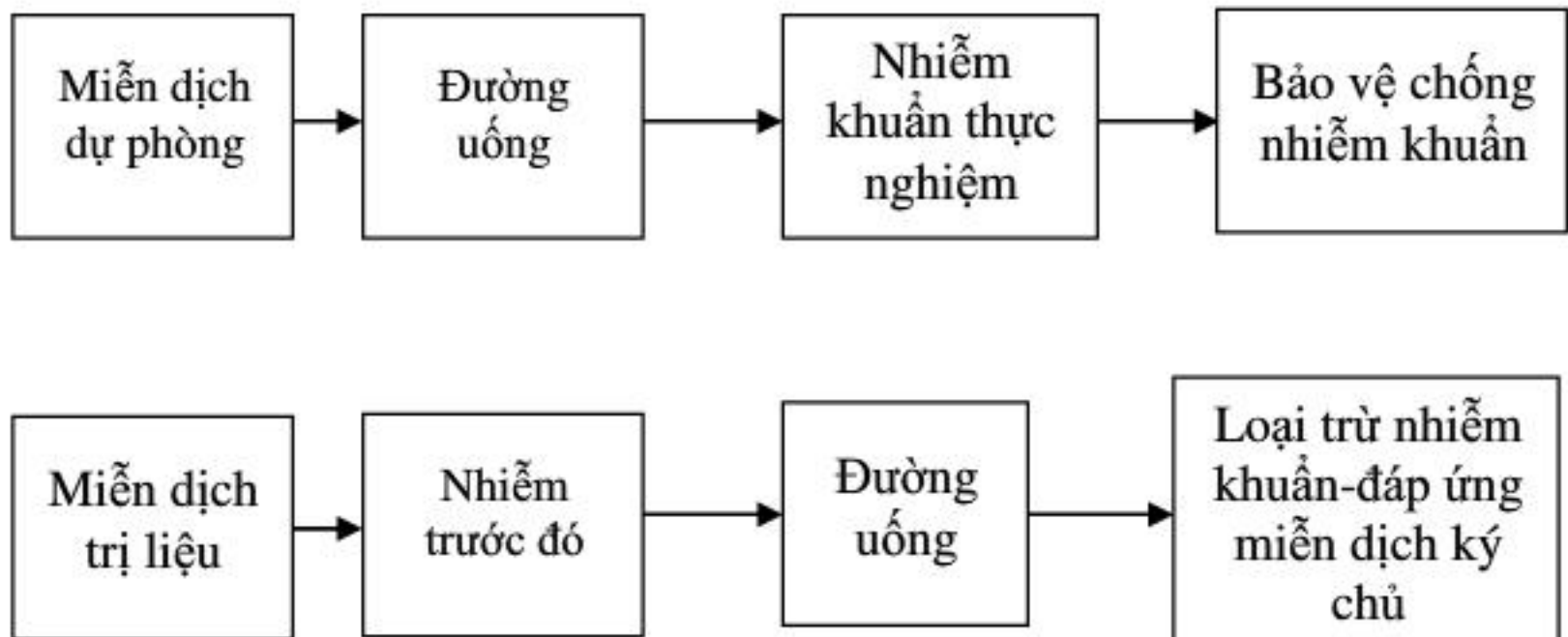
và an toàn. Dự tính thời gian sản xuất vaccin phòng ngừa trên ngừa khoản 8 năm.

**Bảng 25. Các giai đoạn thử nghiệm vắc xin**

Các giai đoạn thử nghiệm	Thời gian (năm)
<i>Chọn lọc chất bổ trợ</i>	1
<i>Giai đoạn 1</i> (tính an toàn trên những người lớn không bị nhiễm HP)	1
<i>Giai đoạn 2</i> (tính tạo miễn dịch, liều lượng nhiễm khuẩn ở người lớn không có triệu chứng)	1
<i>Giai đoạn 3</i> (tác dụng của vaccin trên bệnh nhân loét tá tràng do nhiễm HP)	3
<i>Chỉnh lý quy tắc</i>	2
<b>Tổng cộng</b>	8

Chiến lược điều trị vaccin khác nhau theo vùng dịch tễ. Ở các nước đang phát triển, xuất độ nhiễm HP cao và nhiễm khuẩn xảy ra hầu hết và rất sớm ở trẻ em. Vì vậy, việc sử dụng vaccin cho trẻ em được coi như là ột chiến lược phòng ngừa trong tương lai và thời gian chủng ngừa tốt nhất vào khoảng 5 tuổi trước khi trẻ đến trường. Trị liệu bằng vaccin cũng đặt ra cho người lớn và thanh thiếu niên từ 15 đến 20 tuổi vì vaccin có khả năng gián tiếp ngăn ngừa sự phát triển thành ung thư dạ dày. Ở những nước phát triển ví dụ như Úc, điều kiện sống và vệ sinh gan phải trị liệu vaccin cho trẻ em có thể không thật sự cần. Tuy nhiên, trị liệu vaccin vẫn cần thiết cho những bệnh nhân loét DD-TT có HP-dương tính, kể cả những bệnh nhân có chứng rối loạn tiêu hóa không loét và nói chung cho tất cả những người bị nhiễm HP.

Trong tương lai, trị liệu miễn dịch bằng vaccin có thể được coi là phương pháp được chọn lựa đầu tiên và có thể được coi là một phương pháp điều trị khi mà các phác đồ điều trị tệt trừ HP thất bại do gia tăng tình trạng kháng thuốc với các kháng sinh. Hơn nữa, trị liệu miễn dịch còn đưa đến đáp ứng miễn dịch và có thể tránh được tái nhiễm HP. Như vậy, vaccin có nghĩa trong dự phòng lây nhiễm cũng như tái nhiễm HP.



### Sơ đồ 30. Tóm tắt trị liệu miễn dịch hay trị liệu bằng vaccin chống HP

#### 9.12. Các khuyến cáo về điều trị loét dạ dày – tá tràng và *Helicobacter pylori* trên thế giới và trong nước

- Hội nghị châu Á Thái Bình Dương (1998):

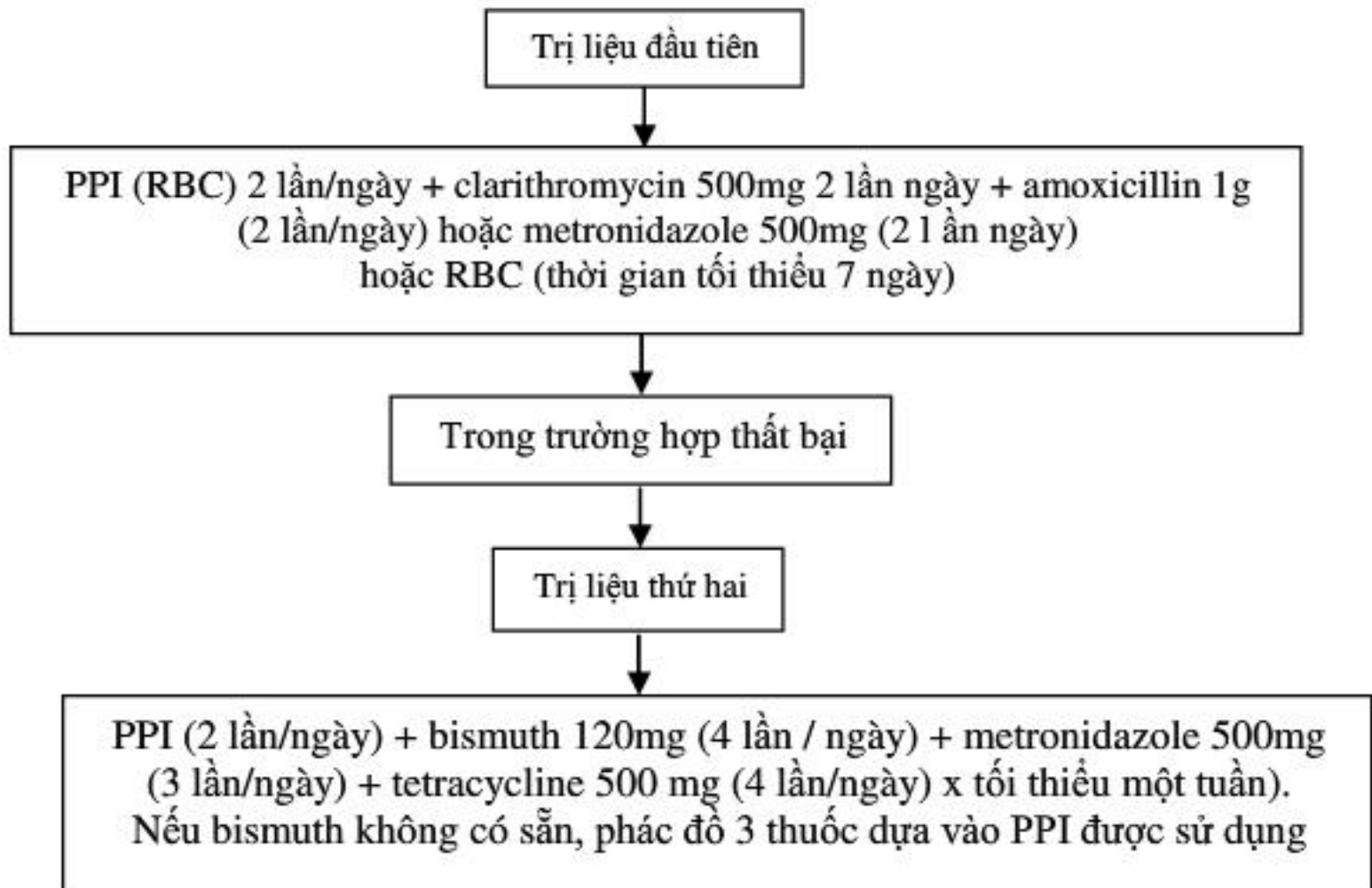
+ Trị liệu đầu tiên 7 ngày:

- PPI + clarithromycin + amoxicillin;
- PPI + clarithromycin + metronidazole (tinidazole thay thế);
- RBC + clarithromycin + amoxicillin;
- RBC + clarithromycin + amoxicillin.

+ Nếu clarithromycin không có sẵn:

- PPI + clarithromycin + metronidazole (7 ngày);
- Bismuth + metronidazole + tetracyclin (14 ngày).

- Hội nghị đồng thuận Maastricht (2000): Hội nghị đồng thuận II Brazil (2004) về nhiễm HP



### **Sơ đồ 31. Khuyến cáo phác điều trị theo hội nghị đồng thuận Maastricht (2000)**

- Hội nghị đồng thuận II Brazil (2004):

+ PPI + clarithromycin 500 + amoxicillin 1g, 2 lần/ngày x 7 ngày;

+ PPI + clarithromycin 500 + furazolidone 200, 2 lần/ngày x 7 ngày;

+ PPI (một lần/ngày) + furazolidone 200 (3 lần/ngày) + tetracycline 500 (4 lần/ngày) x 7 ngày.

- Hội nghị đồng thuận II Tây Ban Nha (2005):

+ Trị liệu đầu tiên: PPI + clarithromycin + amoxicillin.

+ Trị liệu thứ hai:

- PPI + bismuth + tetracycline + metronidazole;
- RBC + tetracycline + metronidazole.

+ Trị liệu cứu vãn (sau nội soi và kháng sinh đồ xác định metronidazole, clarithromycin nhạy và kháng):

- RBC + metronidazole + tetracycline (hoặc amoxicillin);
- RBC + clarithromycin + tetracycline (hoặc amoxicillin);
- PPI + amoxicillin + rifabutin;
- PPI + amoxicillin + levofloxacin;
- PPI + bismuth + tetracycline + furazolidone.

- Hội nghị đồng thuận Maastricht III (2005):

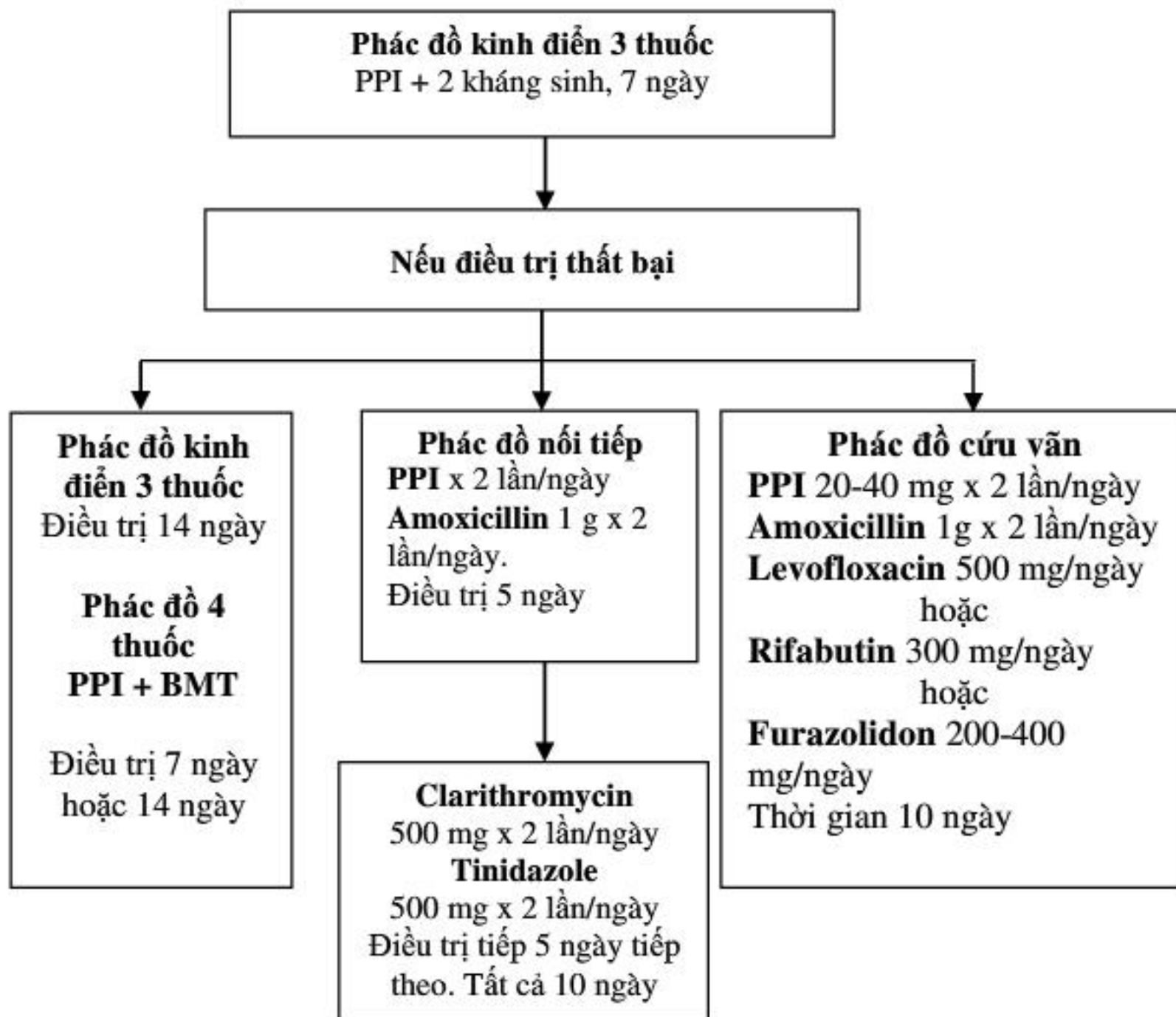
+ Trị liệu đầu tiên:

- PPI + clarithromycin + amoxicillin (nếu < 20% tỷ lệ hiện mắc kháng clarithromycin);
- PPI + clarithromycin + metronidazole (nếu tỷ lệ hiện mắc kháng < 40% metronidazole);
- Phác đồ 4 thuốc: PPI + bismuth + tetracycline + metronidazole hoặc trị liệu dựa vào furazolidone (nếu bismuth có sẵn);

+ Trị liệu thứ hai:

- Phác đồ thứ hai tốt nhất (nếu bismuth có sẵn): Phác đồ 4 thuốc dựa vào bismuth;
- Phác đồ thứ hai (bismuth không có sẵn): PPI + (amoxicillin hoặc tetracyclin) + metronidazole.

- Trị liệu cứu vãn: Các phác đồ cứu vãn có lẽ không dựa trên test kháng sinh nhạy cảm vì nó không luôn luôn có ở các nước đang phát triển.



**Sơ đồ 32. Khuyến cáo điều trị diệt HP theo Hội nghị Tuần lễ Tiêu hóa châu Âu**

# **KHUYẾN CÁO VỀ ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG VÀ DIỆT HP CỦA HỘI KHOA HỌC TIÊU HÓA VIỆT NAM 2013**

## **1. CHỈ ĐỊNH LÀM XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN**

### **1.1. Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm *Helicobacter pylori* lần đầu**

**KHUYẾN CÁO 1.** *Không nên chỉ định làm xét nghiệm chẩn đoán nhiễm *Helicobacter pylori* một cách thường quy khi kiểm tra sức khỏe định kỳ:*

*Đồng ý: 93%; được khuyến cáo mạnh.*

Việt Nam hiện chưa có số liệu chính xác về tình hình nhiễm Hp trong cộng đồng. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm chung trên thế giới cũng đã chiếm hơn 50% dân số, do đó ước tính tỷ lệ nhiễm thực tế trong cộng đồng tại Việt Nam có thể sẽ còn cao hơn con số này. Do phần lớn các trường hợp nhiễm Hp không gây các bệnh cảnh lâm sàng, Hội đồng Chuyên gia cho rằng, xét nghiệm tầm soát rộng rãi cho toàn thể cộng đồng hiện chưa phù hợp với tình hình hiện tại ở nước ta. Trên thực tế có nhiều trường hợp kiểm tra sức khỏe tổng quát, không có tiêu sử hoặc triệu chứng gợi ý bệnh dạ dày - tá tràng nhưng vẫn được chỉ định làm xét nghiệm Hp để tầm soát. Hội đồng Chuyên gia cho rằng, điều này là không cần thiết vì làm tăng gánh nặng điều trị cho ngành y tế và gây lo lắng quá mức cho người đi khám.

**KHUYẾN CÁO 2.** *Trong thực hành lâm sàng, chỉ nên làm xét nghiệm chẩn đoán *Helicobacter pylori* khi có ý định điều trị diệt trừ vi khuẩn nếu kết quả xét nghiệm dương tính:*

*Đồng ý: 86%; được khuyến cáo.*

Chiến lược “xét nghiệm chẩn đoán Hp và điều trị diệt trừ nếu xét nghiệm dương tính” (test and treat) nhằm chẩn đoán nhiễm Hp

trong các tình huống bệnh lý và nếu Hp (+) thì cần điều trị diệt Hp với các phác đồ thích hợp.

**KHUYẾN CÁO 3. Các trường hợp có chỉ định làm xét nghiệm chẩn đoán *Helicobacter pylori*:**

Phần lớn các hướng dẫn thực hành của thế giới về chẩn đoán và điều trị Hp đều chưa có chuyên mục đề cập cụ thể đến các tình huống cần được chỉ định làm xét nghiệm chẩn đoán Hp. Dựa trên các bằng chứng y học thế giới và khu vực, kết hợp với kinh nghiệm thực tế tại Việt Nam, Hội đồng Chuyên gia đề xuất nên chỉ định xét nghiệm chẩn đoán Hp trong các trường hợp sau:

**\* Rối loạn tiêu hóa(dyspepsia):**

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Tiền sử loét DD-TT nhưng chưa từng được xét nghiệm để chẩn đoán tình trạng nhiễm *Helicobacter pylori*:**

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Sau phẫu thuật để điều trị ung thư dạ dày:**

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Có hình ảnh viêm DD - TT, loét DD - TT trên nội soi:**

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Có cha mẹ hoặc anh chị em ruột bị ung thư dạ dày:**

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Cần điều trị lâu dài với các thuốc thuộc nhóm kháng viêm không steroid (NSAIDg):**

*Đồng ý: 93%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Cần điều trị aspirin lâu dài ở bệnh nhân có nguy cơ cao bị loét và biến chứng do loét DD - TT:**



*Đồng ý: 93%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản cần điều trị duy trì kéo dài bằng nhóm thuốc ức chế bơm proton:**

*Đồng ý: 93%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Thiếu máu thiếu sắt không giải thích được nguyên nhân:**

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn:**

*Đồng ý: 90%; được khuyến cáo mạnh*

**\* Bệnh nhân mong muốn được điều trị (sau khi đã được thầy thuốc tư vấn):**

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

**KHUYẾN CÁO 4. Nên tầm soát nhiễm *Helicobacter pylori* trong gia đình của bệnh nhân bị nhiễm *Helicobacter pylori* đã diệt trừ thành công nhằm hạn chế tình trạng tái lây nhiễm:**

*Đồng ý: 83%; được khuyến cáo.*

Cho đến hiện nay, nguồn lây nhiễm Hp chính xác vẫn chưa được biết rõ. Do đó rất khó đưa ra khuyến cáo về cách phòng chống nhiễm trùng. Bên cạnh việc rửa tay sạch trước khi ăn, dùng các thức ăn vệ sinh và nguồn nước sạch; cũng cần đặt ra vấn đề tầm soát nhiễm Hp trong gia đình của bệnh nhân nhiễm Hp nhằm hạn chế tình trạng tái lây nhiễm sau khi đã diệt trừ thành công.

**KHUYẾN CÁO 5. Các bệnh nghiệm đoán *Helicobacter pylori* và có kèm triệu chứng báo động (xem phụ lục 2) nên được chỉ định nội soi dạ dày và chẩn đoán nhiễm *Helicobacter pylori* bằng các phương pháp xét nghiệm dựa trên mẫu mô sinh thiết:**

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

Các bệnh nhân có một trong những biểu hiện thuộc nhóm triệu chứng báo động cần được nội soi dạ dày sớm nhằm loại trừ

bệnh ác tính hoặc bệnh thực thể đường tiêu hóa trên có thể đã gây ra các biến chứng nặng... Khuyến cáo của Hội Tiêu hóa Mỹ đề xuất mốc tuổi khởi phát triệu chứng được xếp vào nhóm báo động là từ 55 trở lên. Theo Đồng thuận Maastricht IV thì mốc tuổi có thể tùy theo từng quốc gia. Hội đồng Chuyên gia khuyến cáo bắt đầu tầm soát từ lứa tuổi 40 trở lên vì nhiều nghiên cứu trong nước cho thấy ung thư dạ dày thường gặp ở tuổi từ 40 trở lên.

**KHUYẾN CÁO 6.** *Đối với các bệnh nhân có chỉ định làm xét nghiệm chẩn đoán Helicobacter pylori mà không kèm triệu chứng báo động: có thể sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán không dựa trên nội soi:*

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

Đối với nhóm bệnh nhân không có triệu chứng báo động, việc nội soi dạ dày chẩn đoán nhằm quan sát và xác định tổn thương, ít có khả năng thay đổi chiến lược điều trị trên lâm sàng. Sử dụng chiến lược “xét nghiệm chẩn đoán Hp và điều trị diệt trừ nếu xét nghiệm dương tính”, phù hợp với những vùng có dịch tễ nhiễm Hp cao trong đó có Việt Nam.

**KHUYẾN CÁO 7.** *Huyết thanh chẩn đoán Helicobacter pylori là xét nghiệm kém chính xác, không nên ưu tiên chọn lựa nếu có các phương pháp chẩn đoán Helicobacter pylori khác:*

*Đồng ý: 89%; được khuyến cáo.*

Độ chính xác của xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán vào khoảng 64%, thấp nhất trong các xét nghiệm chẩn đoán nhiễm HP hiện nay. Độ chính xác của xét nghiệm cũng thay đổi rất khác biệt tùy thuộc vào từng loại chế phẩm của mỗi công ty.

**KHUYẾN CÁO 8.** *Trong trường hợp không có phương tiện chẩn đoán Helicobacter pylori nào khác, xét nghiệm huyết thanh*

***dương tính có thể được xem là dương tính thật, tuy nhiên nếu xét nghiệm âm tính thì có khả năng âm tính giả cao:***

*Đồng ý: 93%; được khuyến cáo mạnh.*

Với cùng một xét nghiệm chẩn đoán Hp có độ nhạy và độ đặc hiệu như nhau, giá trị tiên đoán dương tính của xét nghiệm sẽ cao hơn khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán ở vùng có tần suất bệnh lưu hành cao. Nghiên cứu tại Việt Nam so sánh giá trị của huyết thanh chẩn đoán với xét nghiệm Urease dựa trên mẫu mô sinh thiết (đọc trong vòng 60 phút) và xét nghiệm hơi thở  $^{13}\text{C}$  cũng cho thấy tỷ lệ âm tính giả của xét nghiệm huyết thanh trên 50%, trong khi đó tỷ lệ dương tính giả vào khoảng 8,1 - 12,8%.

***KHUYẾN CÁO 9. Đối với các bệnh nhân có chỉ định làm xét nghiệm chẩn đoán nhiễm Helicobacter pylori không kèm triệu chứng báo động, Ưu tiên chọn lựa xét nghiệm hơi thở ( $^{13}\text{C}$  và  $^{14}\text{C}$ ) do xét nghiệm này có độ nhạy và độ đặc hiệu cao tương đương với xét nghiệm Urease nhanh:***

*Đồng ý: 93%; được khuyến cáo mạnh.*

Nghiên cứu của thế giới cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm hơi thở dựa trên  $^{13}\text{C}$  và  $^{14}\text{C}$  đều đạt hơn 95% và tương đương với xét nghiệm Urease dựa trên mẫu mô sinh thiết. Các nghiên cứu trong nước cho thấy xét nghiệm  $^{13}\text{C}$  và  $^{14}\text{C}$  và xét nghiệm Urease sản xuất tại chỗ cho kết quả tương hợp với nhau trong 88,2% - 97% trường hợp.

***KHUYẾN CÁO 10. Giá trị của xét nghiệm tìm kháng nguyên trong phân trong chẩn đoán Helicobacter pylori tại Việt Nam hiện tại chưa đồng nhất và không cao, nên dè dặt khi phân tích kết quả:***

*Đồng ý: 86%; được khuyến cáo.*

Các đồng thuận thế giới khuyến cáo độ chính xác của xét nghiệm tìm kháng nguyên trong phân để chẩn đoán Hp tương đương với xét nghiệm hơi thở khi sử dụng kỹ thuật đơn dòng.

Hiện tại, trong nước chỉ mới có nghiên cứu bước đầu với cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ. Do đó, Hội đồng Chuyên gia cho rằng, xét nghiệm chẩn đoán Hp dựa trên kháng nguyên trong phân có tiềm năng ứng dụng tốt nhưng cần được nghiên cứu đánh giá thêm.

**KHUYẾN CÁO 11.** *Xét nghiệm Urease dựa trên mẫu mô sinh thiết được sản xuất tại chỗ tương đối rẻ tiền, cho kết quả nhanh chóng, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao (nếu sản xuất đúng quy trình kỹ thuật:)*

*Đồng ý: 93%; được khuyến cáo mạnh.*

Nhiều nghiên cứu trong nước cho thấy các chế phẩm để thực hiện xét nghiệm Urease dựa trên mẫu mô sinh thiết được sản xuất tại chỗ có giá trị chẩn đoán tương đương với các chế phẩm thương mại quốc tế đã qua kiểm chứng như CLO test (Delta West Bentley, WA, Australia) và Pyloritek (Serim Laboratories, Elkhart, IN).

**KHUYẾN CÁO 12.** *Có thể phổ biến công thức làm xét nghiệm Urease nhanh trên mẫu mô sinh thiết cho các bệnh viện tuyến trung ương và tuyến tỉnh để tổ chức sản xuất theo đúng quy trình kỹ thuật và cung cấp tại chỗ:*

*Đồng ý: 86%; được khuyến cáo.*

Sau khi nghe trình bày của các chuyên gia chuyên ngành vi sinh học, Hội đồng Chuyên gia thống nhất rằng nên phổ biến công thức làm xét nghiệm Urease, tuy nhiên các chế phẩm cần phải được kiểm định giá trị chẩn đoán trước khi đưa vào áp dụng trên lâm sàng.

**KHUYẾN CÁO 13.** *Khuyến cáo về vị trí lấy mẫu sinh thiết làm xét nghiệm Urease: xét nghiệm chẩn đoán có độ nhạy cao*

*hơn khi: (i) lấy mẫu mô sinh thiết ở vùng thân vị phía bờ cong lớn, cách ranh giới giữa thân vị và hang vị khoảng 2 cm; hoặc (ii) lấy đồng thời hai mẫu mô sinh thiết, một ở vùng hang vị và một ở vùng thân vị (có thể cho chung vào cùng một hồ thử):*

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

Độ nhạy của phương pháp Urease nhanh dựa trên mẫu mô sinh thiết thay đổi tùy thuộc vào vị trí lấy mẫu mô sinh thiết. Sinh thiết đồng thời 2 mẫu mô ở vùng hang vị và vùng thân vị cho vào cùng hồ thử Urease sẽ giúp làm tăng độ nhạy chẩn đoán thêm 13% nhưng giá thành của xét nghiệm không đổi. Trong trường hợp chỉ lấy một mẫu mô sinh thiết, vị trí lấy mẫu cho độ nhạy chẩn đoán tốt nhất là vùng thân vị phía bờ cong lớn, cách ranh giới giữa thân - hang vị khoảng 2cm.

**KHUYẾN CÁO 14.** *Trước khi làm các xét nghiệm chẩn đoán Hp, cần xác định chắc chắn rằng bệnh nhân đã ngưng uống toàn bộ kháng sinh và Bismuth ít nhất 4 tuần; ngưng các thuốc thuộc nhóm ức chế bơm proton và kháng thụ thể H2 ít nhất 2 tuần:*

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

Các phương pháp chẩn đoán Hp (xét nghiệm hơi thở, xét nghiệm Urease, tìm kháng nguyên trong phân) có thể bị âm tính giả khi bệnh nhân mới vừa sử dụng các thuốc kháng sinh, kháng tiết acid và Bismuth. Cần lưu ý rằng kháng sinh sử dụng để điều trị nhiễm trùng của các cơ quan khác vẫn có thể làm cho xét nghiệm âm tính giả. Việc đánh giá tình trạng nhiễm Hp dựa trên các phương pháp nêu trên chỉ nên đặt ra sau khi đã ngưng tất cả các thuốc có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm ít nhất là 4 tuần tính từ liều thuốc sử dụng cuối cùng.

**KHUYẾN CÁO 15.** *Khi bệnh nhân đang bị xuất huyết tiêu hóa trên, xét nghiệm Urease và mô bệnh học có thể âm tính giả.*

***Để chẩn đoán nhiễm Helicobacter pylori trong trường hợp các xét nghiệm nêu trên âm tính, cần làm thêm:***

**\*Huyết thanh chẩn đoán (nếu chưa từng được điều trị diệt trừ Helicobacter pylori trước đây):**

*Đồng ý: 90%; được khuyến cáo mạnh.*

**\*Xét nghiệm hơi thở (sau khi đã ngưng các thuốc ảnh hưởng tới kết quả xét nghiệm Helicobacter pylori như đã đề cập ở trên):**

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

Nhiễm Hp là nguyên nhân hàng đầu gây tái phát xuất huyết tiêu hóa do viêm loét DD – TT. Trong trường hợp xét nghiệm Urease và mô bệnh học được thực hiện trong đợt xuất huyết tiêu hóa cho kết quả âm tính nhưng vẫn còn nghi ngờ đến khả năng nhiễm Hp, cần kiểm tra thêm bằng các phương pháp chẩn đoán Hp khác như trình bày ở trên.

***KHUYẾN CÁO 16. Trong trường hợp bệnh nhân có chỉ định nội soi dạ dày có nên làm xét nghiệm PCR (trên mẫu mô sinh thiết) để chẩn đoán nhiễm Helicobacter pylori thay thế cho xét nghiệm Urease?***

*Đồng ý: 62%; không khuyến cáo.*

Phương pháp xét nghiệm PCR dựa trên mẫu mô sinh thiết hiện vẫn còn chưa phổ biến. Việc sử dụng PCR để chẩn đoán Hp cần thời gian chờ đợi kết quả lâu hơn so với các phương pháp chẩn đoán khác như xét nghiệm hơi thở  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  và xét nghiệm Urease. Thêm vào đó, mặc dù các yếu tố độc lực của Hp có liên quan đến nguy cơ hình thành ung thư dạ dày trong tương lai, cho đến hiện tại vẫn chưa có dấu ấn sinh học nào của Hp được khuyến cáo sử dụng trong thực hành lâm sàng nhằm nhận diện đối tượng bệnh nhân có

nguy cơ cao. Chỉ có 62% chuyên gia đồng thuận với ý kiến sử dụng xét nghiệm này nên vấn đề không được thông qua. Hội đồng Chuyên gia không khuyến cáo sử dụng rộng rãi xét nghiệm PCR trong thực hành lâm sàng.

## **1.2. Xét nghiệm kiểm tra hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori***

**KHUYẾN CÁO 17.** *Cần làm xét nghiệm kiểm tra hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* cho tất cả bệnh nhân đã được điều trị diệt trừ trước đó, dù là với các thuốc chính gốc hay không chính gốc:*

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

Nên kiểm tra tình trạng Hp cho tất cả các bệnh nhân đã được điều trị diệt trừ trước đó. Đặc biệt là ở các bệnh nhân có tiền căn loét DD - TT, bị rối loạn tiêu hóa (dyspepsia) đã được xử trí theo chiến lược "chẩn đoán nhiễm Hp và điều trị diệt trừ", bị u MALT lymphoma, và sau phẫu thuật ung thư dạ dày.

**KHUYẾN CÁO 18.** *Không nên chỉ định xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán để kiểm tra hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* do xét nghiệm vẫn còn dương tính một thời gian dài sau khi đã diệt trừ thành công*

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

Phương pháp chẩn đoán huyết thanh học dựa trên cơ sở phát hiện kháng thể chống Hp lưu hành trong máu và tồn tại kéo dài ít nhất 6 tháng. Do đó không nên sử dụng xét nghiệm để đánh giá hiệu quả diệt trừ.

**KHUYẾN CÁO 19.** *Nên thực hiện nội soi trong trường hợp cần đánh giá lại tổn thương trên nội soi hoặc giải phẫu bệnh:*

**\*Loét dạ dày:**

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Loét tá tràng:**

*Đồng ý: 76%; được khuyến cáo.*

**\* Viêm dạ dày mạn teo:**

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Dị sản ruột ở dạ dày:**

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

**\* Loạn sản ở dạ dày:**

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

Loét dạ dày từ lâu đã được khuyến cáo là cần đánh giá bằng nội soi để loại trừ các trường hợp ung thư dạ dày dạng loét. Trong trường hợp điều trị loét dạ dày có nhiễm Hp thì việc kiểm tra bằng nội soi có thể giải quyết cả hai vấn đề lâm sàng là kiểm tra hiệu quả lành loét và diệt trừ Hp.

Loét tá tràng có nhiễm Hp là một bệnh phổ biến ở Việt Nam. Do thực tế hiếm khi gặp ung thư ở tá tràng nên việc kiểm tra nội soi là không thực sự cần thiết và có thể sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán Hp không xâm lấn. Tuy vậy, do phương pháp xét nghiệm  $^{13}\text{C}$  và  $^{14}\text{C}$  qua hơi thở chỉ mới tập trung ở một số các trung tâm y tế tại các thành phố lớn; Hội đồng Chuyên gia khuyến cáo có thể lựa chọn nội soi dạ dày để kiểm tra sau điều trị. Trên thực tế cũng đó một số trường hợp loét tá tràng đã liên sẹo nhưng Hp vẫn còn (+), do đó cần tiếp tục điều trị diệt trừ.

Các tổn thương tiền ung thư dạ dày (viêm dạ dày mạn teo, dị sản ruột và loạn sản ở dạ dày) hiện đã được khuyến cáo là cần phải được theo dõi bằng nội soi. Tuy nhiên, thời hạn cần nội soi dạ dày lại và sinh thiết để tầm soát sự tiến triển của các tổn thương này, cần phải được nghiên cứu thêm, không nằm trong phạm vi của đồng thuận hướng dẫn này và sẽ được Hội Khoa học Tiêu Hóa



Việt Nam khuyến cáo trong một đồng thuận riêng.

**KHUYẾN CÁO 20.** *Xét nghiệm hơi thở ( $^{13}\text{C}$  và  $^{14}\text{C}$ ) có thể dùng để kiểm tra hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* khi bệnh nhân không có chỉ định kiểm tra lại bằng nội soi dạ dày:*

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

Các nghiên cứu trong nước cho thấy xét nghiệm hơi thở  $^{13}\text{C}$  và  $^{14}\text{C}$  có giá trị chẩn đoán tương đương với xét nghiệm Urease nhanh dựa trên mẫu mô sinh thiết. Do đó, nên ưu tiên chọn lựa xét nghiệm hơi thở nếu cơ sở y tế có trang thiết bị và không nhất thiết nội soi dạ dày kiểm tra. Các đồng thuận cập nhật của thế giới cũng đưa ra các khuyến cáo tương tự.

## **2. ĐIỀU TRỊ DIỆT TRỪ HELICOBACTER PYLORI**

**KHUYẾN CÁO 21.** *Các chỉ định điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* được Hội Khoa Học Tiêu hóa Việt Nam khuyến cáo thực hiện dựa trên cơ sở Đồng thuận vùng châu Á - Thái Bình Dương năm 2009, Đồng thuận Maastricht IV và Hướng dẫn về xử trí nhiễm *Helicobacter pylori* của Hội Tiêu hóa Thế giới:*

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

Dựa trên các chứng cứ y học thế giới và khuyến cáo của khu vực và thế giới. Hội đồng Chuyên gia đã thảo luận và đưa ra bảng hướng dẫn tóm tắt các chỉ định cần điều trị diệt trừ Hp.

**KHUYẾN CÁO 22.** *Đối với bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý DD - TT dưới 40 tuổi và không có triệu chứng báo động, không nên điều trị Hp và điều trị”:*

*Đồng ý: 89%; được khuyến cáo.*

Các bằng chứng y khoa hiện tại đã đủ để khẳng định chiến

lược xét nghiệm chẩn đoán Hp và điều trị diệt trừ có lợi ích cao, đặc biệt ở những vùng có tần suất nhiễm Hp cao. Tuy nhiên, chiến lược này chỉ nên dùng cho bệnh nhân không có triệu chứng báo động và ở một ngưỡng tuổi cho phép (thay đổi tùy theo nguy cơ ung thư dạ dày ở mỗi vùng). Hội đồng Chuyên gia chọn ngưỡng tuổi < 40 do các nghiên cứu trong nước cho thấy đa số các trường hợp ung thư dạ dày tại Việt Nam gặp ở bệnh nhân từ 40 tuổi trở lên.

**KHUYẾN CÁO 23.** *Không tuân thủ điều trị là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến điều trị diệt trừ thất bại. Dành thời gian để tư vấn, giải thích cách sử dụng thuốc và các tác dụng phụ có thể gặp cho người bệnh sẽ giúp làm tăng tỷ lệ tuân thủ và tỷ lệ diệt trừ thành công:*

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

Phác đồ diệt trừ Hp gồm ít nhất 3 loại thuốc với thời điểm sử dụng thuốc khác nhau (thuốc ức chế bơm proton uống trước ăn 30 - 60 phút, trong khi thuốc kháng sinh nên uống sau ăn). Ngoài ra phác đồ diệt trừ cũng thường kèm nhiều tác dụng phụ do đó cần đầu tư thời gian giải thích cho người bệnh. Không tuân thủ điều trị có thể làm giảm tỷ lệ diệt trừ thành công của cùng một phác đồ điều trị đến hơn 20%.

**KHUYẾN CÁO 24.** *Khuyến bệnh nhân nên tạm ngưng hút thuốc lá và không uống rượu bia trong thời gian điều trị diệt trừ Helicobacter pylori vì có thể làm giảm hiệu quả diệt trừ:*

*Đồng ý: 90%; được khuyến cáo mạnh.*

Bằng chứng từ nghiên cứu gộp cho thấy hút thuốc lá trong thời gian đang điều trị phác đồ diệt trừ Hp có thể làm giảm hiệu quả diệt trừ của cùng một phác đồ đến 8,4% mặc dù cơ chế chưa được hiểu rõ chính xác. Bằng chứng về việc uống rượu, bia cũng đã được

đề cập là làm giảm hiệu quả diệt trừ Hp. Tuy nhiên, mức độ chứng cứ chỉ mới dựa trên một số nghiên cứu đơn lẻ. Việc uống nhiều rượu, bia có thể dẫn đến quên liều thuốc, gián tiếp ảnh hưởng xấu kết quả điều trị diệt trừ Hp. Do đó, nên khuyên bệnh nhân ngưng hút thuốc lá và không uống rượu, bia trong suốt thời gian điều trị.

**KHUYẾN CÁO 25. Phác đồ diệt trừ *Helicobacter pylori* lần đầu:**

a. Ở miền Trung và miền Bắc: có thể sử dụng phác đồ PPI + A + C trong 10 - 14 ngày.

*Đồng ý: 76%; được khuyến cáo.*

b. Ở miền Nam: phác đồ PPI + A + C tỏ ra kém hiệu quả. Nên sử dụng phác đồ nối tiếp hoặc phác đồ 4 thuốc (có/không có Bismuth) sử dụng đồng thời.

*Đồng ý: 83%; được khuyến cáo.*

Nghiên cứu về tỷ lệ đề kháng Clarithromycine nguyên phát tại miền Bắc năm 2004 là 5,5% và tại miền Nam năm 2006 đã là 30,4%. Yêu cầu của một phác đồ điều trị diệt trừ Hp lần đầu là cần phải đạt hiệu quả diệt trừ Hp từ 80% trở lên. Kết quả các nghiên cứu gần đây dựa trên các phác đồ 3 thuốc kết hợp thuốc ức chế bơm proton (PPI), Clarithromycine và Amoxicilline cho thấy tỷ lệ diệt trừ thành công tại miền Bắc hơn 90%. Tại miền Trung 84 - 90%, trong khi tại miền Nam là 62,5 - 68,5%. Kết quả của phác đồ nối tiếp cho thấy thành công cao hơn phác đồ 3 thuốc (tỷ lệ thành công đạt 86,1% khi bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt). Phác đồ 4 thuốc không chứa Bismuth tuy chưa có kết quả nghiên cứu tại miền Nam nhưng kết quả bước đầu khi điều trị tại miền Trung đạt tỷ lệ thành công 88,7%.

**KHUYẾN CÁO 26. Phác đồ diệt trừ *Helicobacter pylori* lần thứ hai:**

a. Sử dụng phác đồ 4 thuốc có Bismuth, nếu trước đó chưa dùng phác đồ điều trị này.

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

b. Sử dụng phác đồ PPI+A+L nếu trước đó đã dùng phác đồ 4 thuốc có Bismuth thất bại.

*Đồng ý: 93%; được khuyến cáo mạnh.*

Kết quả điều trị diệt trừ Hp bằng phác đồ lần 2 với PPI kết hợp 3 kháng sinh Tetracycline, Metronidazole và Bismuth tại miền Bắc và miền Nam cho thấy tỷ lệ thành công đạt từ 86,7 - 95,7%. Kết quả nghiên cứu dựa trên PPI kết hợp với 2 kháng sinh Levofloxacin và Amoxicillin cho kết quả thành công 83,2% tại miền Trung và 58,8% tại miền Nam. Do đó, Hội đồng Chuyên gia khuyến cáo nên ưu tiên sử dụng phác đồ 4 thuốc có Bismuth hơn là phác đồ bộ ba chứa Levofloxacin.

**KHUYẾN CÁO 27. Không dùng lại kháng sinh đã sử dụng trong phác đồ điều trị bị thất bại trước đó, đặc biệt là *Clarithromycin* (ngoại trừ *Amoxicillin*) vì tỷ lệ kháng thuốc thứ phát rất cao:**

*Đồng ý: 93%; được khuyến cáo mạnh.*

Nghiên cứu trong nước cho thấy tỷ lệ Hp kháng *Clarithromycin* thứ phát tăng cao từ 5,5% (trước điều trị) lên đến 70% sau khi đã điều trị với phác đồ bộ ba chứa *Clarithromycin* và bị thất bại. Tỷ lệ kháng *Amoxicillin* thứ phát rất thấp.

**KHUYẾN CÁO 28. Phác đồ điều trị cứu vãn: Trong trường hợp vẫn diệt trừ thất bại sau hai lần điều trị, cần nuôi cấy vi khuẩn và làm kháng sinh đồ để chọn kháng sinh phù hợp:**

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

Y văn trong nước hiện còn rất thiếu các báo cáo về hiệu quả của các phác đồ điều trị cứu vãn. Kinh nghiệm của các chuyên gia cho thấy trong một số trường hợp, vi khuẩn vẫn còn nhạy cảm với một số kháng sinh đã được sử dụng trước đó. Hội đồng Chuyên gia đề xuất cần làm xét nghiệm nuôi cấy Hp và kháng sinh đồ để chọn lựa kháng sinh thích hợp nếu đã điều trị thất bại 2 lần, tương tự như khuyến cáo của Đồng thuận Maastricht IV.

**KHUYẾN CÁO 29.** *Tính đa hình về CYP2C19 có thể ảnh hưởng đến kết quả diệt trừ Helicobacter pylori. Chọn nhóm thuốc ức chế bơm proton ít chuyển hóa qua CYP2C19, hoặc dùng thuốc ức chế bơm proton ở liều cao, 2 lần mỗi ngày giúp làm tăng hiệu quả diệt trừ:*

*Đồng ý: 93%; được khuyến cáo mạnh.*

Hiện tại đã có bằng chứng cho thấy tính đa hình CYP2C19 có ảnh hưởng đến kết quả diệt trừ Hp với tỷ lệ diệt trừ thấp hơn khi người bệnh có kiểu gen chuyển hóa PPI nhanh qua hệ thống men CYP2C19 khi điều trị với cùng một phác đồ. Có thể làm tăng hiệu quả điều trị diệt trừ Hp bằng cách sử dụng nhóm PPI ít chuyển hóa qua CYP2C19 (Rabeprazole) hoặc sử dụng nhóm PPI khác nhưng ở liều cao gấp đôi so với liều tiêu chuẩn được khuyến cáo trong các phác đồ diệt trừ Hp trước đây.

**KHUYẾN CÁO 30.** *Không nên dùng các chế phẩm chứa PPI + Clarithromycine + Tinidazole trong điều trị Helicobacter pylori do hiệu quả chưa được chứng minh đặc biệt là các chế phẩm có hàm lượng Clarithromycine thấp có thể làm tăng nguy cơ đề kháng kháng sinh:*

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

Các chế phẩm bộ ba (gồm thuốc ức chế bơm proton, Clarithromycine và Tinidazole) hiện đang được sử dụng rộng rãi trên thị trường. Đây cũng là một trong những điểm đặc thù riêng của nước ta, do đó không được nhắc đến trong các hội nghị đồng thuận quốc tế. Tất cả thành viên của Hội đồng Chuyên gia đều thông qua khuyến cáo này với các lý do như sau: (1) hàm lượng Clarithromycine trong các chế phẩm này thấp hơn liều chuẩn được khuyến cáo sử dụng trong các đồng thuận quốc tế; (2) cách uống thuốc ức chế bơm proton thường phải là trước ăn trong khi các kháng sinh cần phải được sử dụng sau ăn, nhằm làm tăng hiệu quả và giảm tác dụng phụ của phác đồ điều trị. Như vậy chế phẩm bộ ba có thể gây cho bệnh nhân nhầm lẫn ở khâu này; (3) một số khu vực có tỷ lệ kháng Clarithromycine cao không phù hợp với việc sử dụng phác đồ bộ 3, và quan trọng hơn hết là hiện tại chưa có nghiên cứu nào trong nước đánh giá về hiệu quả điều trị của phác đồ dựa trên các chế phẩm bộ ba này.

***KHUYẾN CÁO 31. Cần cân nhắc thận trọng khi quyết định sử dụng phác đồ diệt trừ chứa Rifabutin do tình hình lao kháng thuốc tại Việt Nam còn phức tạp:***

*Đồng ý: 100%; được khuyến cáo mạnh.*

Rifabutin hiện chưa có mặt tại thị trường Việt Nam. Tuy nhiên, cũng tương tự với các thuốc kháng lao khác, Hội đồng Chuyên gia khuyến cáo không nên chọn lựa phác đồ chứa kháng sinh này do có thể làm phức tạp thêm tình trạng lao kháng thuốc nếu sử dụng rộng rãi trong điều trị diệt trừ Hp.

***KHUYẾN CÁO 32. Ở bệnh nhón có tiền sử loét hoặc biến chứng loét DD - TT còn điều trị với các thuốc kháng viêm giảm đau không steroid dài ngày, diệt trừ Helicobacter pylori đơn***

*thuần không ngừa được nguy cơ loét DD - TT tái phát và các biến chứng do loét:*

*Đồng ý: 97%; được khuyến cáo mạnh.*

Việc kiểm tra tình trạng Hp và diệt trừ nếu có là yêu cầu bắt buộc ở những bệnh nhân có tiền sử loét DD - TT. Điều này giúp làm giảm tỷ lệ loét DD - TT tái phát và biến chứng do loét. Trong trường hợp bệnh nhân đã dùng các thuốc kháng viêm không steroid trong thời gian khá dài trước khi được diệt trừ Hp, sau khi diệt trừ thành công vẫn cần phải tiếp tục điều trị duy trì với PPI để phòng ngừa biến chứng.

### **KẾT LUẬN CỦA HỘI ĐỒNG KHUYẾN CÁO**

Hội nghị đồng thuận đã nhất trí cao với những điểm chính trong văn bản nêu trên và thống nhất các vấn đề: “Cần khởi động lại việc chẩn đoán Hp” một cách rộng rãi và chính xác đối với bệnh lý DD - TT, rối loạn tiêu hóa (dyspepsia), thiếu máu nhược sắt không rõ nguyên nhân, ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn...

Các xét nghiệm để chẩn đoán Hp hiện đang có ở Việt Nam đều có thể tiến hành ở nơi có điều kiện, nhưng cần nâng cao tính chính xác của các quy trình kỹ thuật sản xuất và thực hiện. **Xét nghiệm có thể áp dụng rộng rãi, thuận tiện, rẻ tiền, có độ chính xác cao là xét nghiệm Urease nhanh với quy trình kỹ thuật sản xuất đúng công thức và thực hiện đúng cách.** Khuyến cáo các cơ sở có trang bị phương tiện nội soi tiêu hóa trên áp dụng xét nghiệm này không giới hạn chỉ định, sử dụng các xét nghiệm do các cơ sở trung tâm sản xuất cung cấp theo yêu cầu hoặc tự mình có thể sản xuất chế phẩm để xét nghiệm theo quy trình kỹ thuật sẽ được Hội Khoa học Tiêu hóa phổ biến.

Việc điều trị diệt Hp được hướng dẫn theo các khuyến cáo

trong bản đồng thuận. Tuy nhiên, điều quan trọng là sau điều trị dù với thuốc nào, phác đồ nào cũng cần kiểm tra đánh giá kết quả diệt trừ. Như vậy mới có thể lựa chọn thích hợp phác đồ tiếp theo trong trường hợp diệt trừ thất bại. Hiện nay tình hình kháng Metronidazole, Clarithromycine khá cao ở một số vùng, miền của nước ta, đòi hỏi có sự giám sát chặt chẽ và kịp thời thông báo cho các bác sĩ điều trị.

Bản đồng thuận này sẽ được phổ biến rộng rãi trên cả nước, sau 4 - 5 năm sẽ sửa đổi hoặc bổ sung cho phù hợp tình hình trong nước và thế giới.

Chúng tôi kêu gọi các nhà lâm sàng, các nhà nghiên cứu ở các phòng xét nghiệm, viện nghiên cứu, trường đại học cộng tác chặt chẽ với nhau để có được những nghiên cứu có thiết kế tốt về vấn đề chẩn đoán Hp trong các bệnh lý DD - TT trong cộng đồng và đánh giá kết quả điều trị các phác đồ một cách khoa học.

## **TÓM LƯỢC CÁC ĐIỂM CHÍNH CỦA ĐỒNG THUẬN**

### **I- CHẨN ĐOÁN HELICOBACTER PYLORI (HP)**

**1- Tỷ lệ nhiễm Hp** hiện vẫn còn khá cao trong cộng đồng và trong nhiều thể bệnh lý dạ dày - tá tràng ở Việt Nam. Vì vậy khuyến cáo nên chẩn đoán tình trạng nhiễm Hp cho các thể bệnh lý ở dạ dày tá tràng, rối loạn tiêu hóa mà nội soi không thấy loét. Nếu Hp (+) thì nên điều trị diệt Hp.

**2- Các trường hợp khác** nên làm xét nghiệm chẩn đoán và điều trị Hp:

- Bị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản cần điều trị dài hạn với PPI.
- Cần điều trị aspirin liều thấp dài hạn.
- Khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc kháng viêm không steroid (nsaids) hoặc cần điều trị nsaids dài hạn, đặc biệt khi họ đã có



tiền sử loét, và/hoặc biến chứng do loét dạ dày - tá tràng.

- Bệnh thiếu máu thiếu sắt không rõ nguyên nhân.
- Bị bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn.
- Sau phẫu thuật ung thư dạ dày.
- Có cha mẹ, anh chị em ruột bị ung thư dạ dày.
- Mong muốn được điều trị, sau khi được tư vấn.

**3- Xét nghiệm** được khuyến cáo rộng rãi là Urease nhanh (qua nội soi, sinh thiết mẫu mô). Có thể tự sản xuất mẫu thử này với quy trình sản xuất đúng công thức.

**4-** Khi không nội soi và sinh thiết, có thể chẩn đoán Hp bằng xét nghiệm hơi thở ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ) vì có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Xét nghiệm tìm kháng nguyên trong phân để chẩn đoán Hp hiện chưa có kết quả cao ở Việt Nam. Xét nghiệm huyết thanh hiện còn kém chính xác.

**5-** Trước khi làm các xét nghiệm (Urease nhanh, hơi thở...), bệnh nhân cần ngừng các thuốc kháng sinh và Bismuth ít nhất 4 tuần, ngừng các thuốc PPI và antiH2 ít nhất 2 tuần.

**6- Cần làm lại xét nghiệm** để kiểm tra kết quả điều trị diệt Hp dù với phác đồ điều trị nào, với thuốc chính gốc hay không chính gốc. Có thể dùng xét nghiệm hơi thở  $^{13}\text{C}$  hay  $^{14}\text{C}$  để kiểm tra khi không nội soi sinh thiết, nhưng không nên dùng xét nghiệm huyết thanh.

**7- Nên định kỳ nội soi** để đánh giá lại tổn thương hoặc xét nghiệm giải phẫu bệnh trong các thể bệnh: loét dạ dày, viêm dạ dày mạn teo, dị sản ruột, loạn sản ở dạ dày (độ cao); với loét tá tràng (nếu trước đã liền sẹo nay đau lại).

## II. ĐIỀU TRỊ NHIỄM HÈLICOBACTER PYLORI

**8-** Ở bệnh nhân dưới 40 tuổi, có biểu hiện bệnh lý dạ dày - tá tràng mà không có triệu chứng báo động (nuốt nghẹn, thiếu máu, sụt cân, nôn kéo dài, nôn máu, ỉa phân đen, có khối u vùng bụng trên), nên nội soi, làm xét nghiệm chẩn đoán Hp và điều trị. Không nên điều trị thử bằng các thuốc kháng tiết acid.

**9-** Các phác đồ điều trị diệt Helicobacter pylori.

a. Điều trị lần đầu tiên: Phác đồ 3 thuốc dựa trên PPI chuẩn trong 7 - 14 ngày

- PPI+Amoxicilline 1g + Clarithromycine 500mg: 2 lần/ngày;

- PPI+ Metronidazole 500mg + Clarithromycine 500mg: 2 lần/ngày;

- PPI+ Amoxicilline 1g + Metronidazole 500mg: 2 lần /ngày ở miền Trung và miền Bắc: PPI+A+C trong 14 ngày. Ở miền Nam: Không nên dùng phác đồ PPI+A+C vì kém hiệu quả. Nên dùng phác đồ nối tiếp: PPI+Amoxicilline trong 5 ngày đầu, sau đó PPI + Amoxicilline + Tinidazole trong 5 ngày tiếp theo.

**Có thể dùng lần đầu tiên:**

- Phác đồ 4 thuốc có Bismuth (PPI-BTM): 7-14 ngày.

PPI 2 lần/ngày + Bismuth 240mg 2 lần/ngày + Tetracycline 500mg 2 - 3lần/ngày + Metronidazole 500mg (hoặc Tinidazole 500mg): 2 lần/ngày.

- Hoặc phác đồ 4 thuốc không có Bismuth (PPI - ACM/T): 10 ngày PPI 2 lần/ngày + Amoxicilline 1g/2 lần/ngày + Clarithromycine 500mg/2lần/ngày + Metronidazole/ Tinidazole 1g/2lần/ngày.

b. Nếu phác đồ lần đầu thất bại có thể dùng phác đồ lần thứ 2 như sau:

- Dùng phác đồ 4 thuốc có Bismuth, nếu trước đó chưa dùng phác đồ này;
- Dùng phác đồ 3 thuốc có Levofloxacin 10 ngày: PPI+L+A (nếu trước đó dùng phác đồ 4 thuốc có Bismuth thất bại);

PPI + Amoxicilline 1g + Levofloxacin 250mg - 500mg:  
2 lần/ngày.

Hiện nay ở Việt Nam tình hình lao kháng thuốc còn phức tạp, nên chưa khuyến cáo dùng phác đồ có Rifabutin.

### c. Phác đồ cứu vãn để diệt Hp:

Khi diệt trừ Hp vẫn thất bại sau 2 lần điều trị: Nên nuôi cấy và làm kháng sinh đồ để chọn kháng sinh phù hợp. Không dùng lại kháng sinh đã dùng trong phác đồ trước đó bị thất bại đặc biệt là Clarithromycine (trừ Amoxicilline có thể dùng lại), vì tỷ lệ kháng thuốc rất cao. Có thể dùng các phác đồ sau:

- (I) Phác đồ 3 thuốc chuẩn chua từng được dùng;
- (II) Phác đồ 4 thuốc có Bismuth;
- (III) Phác đồ 3 thuốc có Levofloxacin.

**10-** Kiểu gen CYP2C19 có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ diệt Hp trong phác đồ 3 thuốc dựa trên PPI. Chọn loại PPI ít chuyển hóa qua CYP2C19, hoặc tăng liều dùng PPI là cách tiếp cận thực tế trên lâm sàng hơn là xác định kiểu gen CYP2C19 trong bối cảnh điều trị cứu vãn.

**11-** Hút thuốc lá và uống rượu bia ảnh hưởng xấu đến kết quả điều trị diệt trừ Hp. Bệnh nhân cần tuân thủ liều điều trị, cách uống thuốc, không hút thuốc lá, uống rượu bia trong đợt điều trị.

## KẾT LUẬN

Điều trị tiệt trừ *H. pylori* trước đây được chỉ định đối với các trường hợp viêm dạ dày, loét dạ dày-tá tràng và các biến chứng như chảy máu, thủng, và mới đây kể cả cho bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn sớm sau cắt niêm mạc qua nội soi, và sau phẫu thuật cắt bán phần dưới dạ dày, nạo hạch có *H. pylori*-dương tính...

Hiệu quả tiệt trừ *H. pylori* phụ thuộc vào liều lượng và thời gian điều trị, loại kháng sinh sử dụng nhưng chủ yếu là dựa vào tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn đối với các loại kháng sinh. Ngoài ra còn phụ thuộc vào cách phối hợp thuốc trong từng phác đồ với những kết quả khác nhau dựa trên sự dung nạp, chấp thuận điều trị mà còn là do tác động tương hỗ và hiệp đồng giữa các thuốc. Phác đồ 3 thuốc (thuốc kháng tiết phối hợp với 2 kháng sinh điều trị trong một tuần), đã có kết quả tiệt trừ *H. pylori* khá tốt trong một thời gian dài sau hơn 10 năm điều trị. Phác đồ 4 thuốc có hiệu quả tiệt trừ thành công cao và nên dành cho những trường hợp thất bại của điều trị lần đầu với phác đồ 3 thuốc.

Trong những năm gần đây tình trạng kháng thuốc ngày một gia tăng nhanh chóng dẫn đến hiệu quả điều trị tiệt trừ *H. pylori* của các phác đồ mà trước đây vẫn thường được sử dụng có tỷ lệ tiệt trừ thất bại ngày càng cao. Vì vậy việc tìm kiếm các phác đồ có hiệu quả điều trị tiệt trừ cao như kéo dài thời gian điều trị lên 2 tuần, hoặc thêm một kháng sinh vào một trong các phác đồ kinh điển, hoặc thay đổi cách dùng thuốc, và hoặc sử dụng một kháng sinh mới,... vẫn đang là giải pháp tình thế trong điều trị tiệt trừ *H. pylori*.

Cùng với các khuyến cáo điều trị hiện nay trên thế giới, và qua nghiên cứu của chúng tôi, cả hai phác đồ PPI-AL và phác đồ

4 thuốc PPI-BMT nên được coi là chọn lựa thứ hai hoặc thứ ba sau điều trị thất bại lần đầu với các phác đồ bộ ba khác trong thực tế điều trị hiện nay ở nước ta.

Hiện nay, việc nghiên cứu điều chế vaccin phòng ngừa lây nhiễm *H. pylori* còn chưa hoàn tất. Hy vọng trong một tương lai gần, vaccin có thể giúp phòng ngừa được lây nhiễm và có thể giúp tránh tái nhiễm sau điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công. Trong khi chờ đợi có được vaccin, việc hướng dẫn người bệnh ăn chín uống sạch cũng như thay đổi tập quán, thói quen trong khi ăn uống để phòng tránh lây nhiễm vi khuẩn *H. pylori* vẫn là điều quan trọng và cần thiết nên làm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### TIẾNG VIỆT

1. Lục Thị Vân Bích, Đặng Chi Mai (1997). "*So sánh CLO test với test urê nhanh tự chế dùng chẩn đoán Helicobacter pylori*" Y học thành phố Hồ Chí Minh 4(1): 56 - 59.
2. Phạm Quang Cử (2004). "*Hai thập kỷ vi khuẩn Helicobacter Pylori*", Nhà xuất bản Y học, tr 9, 15-16, 33.
3. Quách Trọng Đức, Trần Kiều Miên (2007). "*Vị trí sinh thiết dạ dày thích hợp trong chẩn đoán nhiễm Helicobacter pylori bằng thử nghiệm Urease nhanh*" Y học thành phố Hồ Chí Minh 11 (1 (phụ bản số 1, chuyên đề Nội khoa)): 141 - 146.
4. Quách Trọng Đức, Trần Kiều Miên (2008). "*So sánh giá trị chẩn đoán hiệu quả diệt trừ Helicobacter pylori của xét nghiệm <sup>14</sup>C hơi thở và Urease nhanh sản xuất tại chỗ*", Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam 3(11): 659 - 663.
5. Phan Thị Minh Hương, Hoàng Trọng Thắng (2007). "*Nghiên cứu hiệu quả liệu pháp kết hợp Esomeprazol - Clarithromycine và Amoxicilline trong điều trị loét dạ dày tá tràng có nhiễm Helicobacter pylori*", Tạp chí Khoa học Tiêu Hóa Việt Nam 2(5): 279 - 283.
6. Bùi Hữu Hoàng (2011). "*Hiệu quả của phác đồ nối tiếp trong diệt trừ Helicobacter pylori ở bệnh nhân viêm loét dạ dày-tá tràng*", Y học Thành Phố Hồ Chí Minh 15 (Phụ bản số 1, chuyên đề Nội khoa).
7. Vĩnh Khánh, Phạm Ngọc Doanh, Trần Văn Huy (2011). "*Nghiên cứu hiệu quả điều trị của phác đồ Rabeprazole-Amoxicillin-Clarithromycin-Metronidazole ở bệnh nhân loét dạ dày có Helicobacter pylori*", Tạp chí Y dược học(5): 88 - 99.

8. Tạ Long (1999), *Tỷ lệ nhiễm Helico bacter trong loét dạ dày*, Y học Việt Nam, số đặc biệt, tr.253-258.

9. Tạ Long (2003), *"Bệnh lý dạ dày tá tràng và vi khuẩn Helicobacter Pylori"*, Nhà xuất bản Y học, tr 22, 25, 26, 28-29, 98, 101-105, 123-125.

10. Vũ Thị Lựu (2011). *"Phác đồ Esomeprazol (Nexium) + Amoxicillin + Levofloxacin so với Esomeprazol + Amoxicillin + Metronidazol trong điều trị loét dạ dày tá tràng có Helicobacter pylori dương tính"* Y học thực hành 6(771): 25 - 28.

11. Lê Đình Minh Nhân, Đặng Chi Mai (2006). *"Tính đề kháng kháng sinh của Helicobacter pylori trong bệnh viêm loét dạ dày - tá tràng"*, Y học thành phố Hồ Chí Minh 10 (Phụ bản số 1): 73 - 75.

12. Đào Hữu Ngôi, Nguyễn Công Kiểm, Nguyễn Thị Thanh Tâm (2009). *"Phác đồ OAL so với phác đồ OAC trong điều trị loét dạ dày tá tràng"* Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam 4 (16): 1051 - 1056.

13. Lê Văn Nho, Hoàng Trọng Thắng, Trần Văn Huy (2011). *"Đáp ứng lâm sàng và hình ảnh nội soi qua sử dụng phác đồ Esomeprazol - Amoxicillin - Clarithromycin (EAC) ở bệnh nhân loét tá tràng có Helicobacter pylori dương tính"*, Y học thực hành 9(783): 130 - 133.

14. Trần Ngọc Lưu Phương (2004). *"Nâng cao giá trị của thử nghiệm Urease trong chẩn đoán nhiễm H. pylori trên bệnh nhân loét dạ dày tá tràng bằng sinh thiết 2 mẫu mô"*, Y học thành phố Hồ Chí Minh 8(3): 157 - 160.

15. Nguyễn Thị Tân (1996), *Mối liên quan giữa Helicobacter với bệnh lý dạ dày tá tràng và điều trị diệt Helico bacter Pylori*, Nội khoa, 2, tr. 20-27.

16. Nguyễn Văn Toại, Trần Văn Hợp (2001), “*Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học của viêm dạ dày mạn có Helicobacter pylori và mối liên quan giữa chúng*”, Tạp chí Y học thực hành, Bộ Y tế xuất bản, số 4 (396), tr 16-19.

17. Nguyễn Khánh Trạch (2001), *Sơ lược sự phát triển nội soi tiêu hóa ống mềm ở nước ta*, Nội soi tiêu hóa, Nhà xuất bản Y học, tr 7-15.

18. Nguyễn Thị Tân (2002), *Nghiên cứu hiệu quả điều trị loét tá tràng có Helicobacter dương tính của hai công thức thuốc giảm tiết dịch vị có và không phối hợp kháng sinh*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y khoa Hà nội.

19. Nguyễn Khánh Trạch, Trần thị kiều Miên, Lê Thành Lý (2003), “*Đánh giá hiệu quả của một tuần điều trị kết hợp Nexium (Esomeprazol) và Clarithromycin và Amoxilin trong diệt trừ Helicobacter Pylori và loét tá tràng*”, Nội khoa, 4, tr. 24-32.

20. Hoàng Trọng Thăng (2007), “*HP và bệnh lý liên quan đến dạ dày tá tràng*”, Bồ túc sau đại học, Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam, Tập II số 6, tr 362-369.

21. Hoàng Trọng Thăng. (2008), *Giáo trình Nội tiêu hóa: Loét dạ dày tá tràng*, tr 45-51.

22. Nguyễn Hữu Thịnh, Nguyễn Thị Nguyệt, Vũ Thị Quyên (2008). “*Tình hình kháng thuốc của Helicobacter pylori tại bệnh viện bưu điện Hà Nội từ 08/2006 - 03/2007*”, Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam 3(9): 536 - 540.

23. Trần Huy Tiếp, Trịnh Tuấn Dũng, Lê Danh Hòa (2008). “*Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ kết hợp Rabeprazole với Amoxicilline và Clarithromycine trong điều trị loét dạ dày tá tràng có nhiễm Helicobacter pylori*” Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam 3(11): 664.



24. Bùi Xuân Trường (2008), "*Nhiễm Helicobacter pylori và tình hình ung thư tại miền Bắc và miền Nam Việt Nam*", Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam, Tập III số 13, tr 822-823.

25. Trần Thiện Trung, Quách Trọng Đức, Lý Kim Hương (2008). "*Hiệu quả của phác đồ EAL và EBMT trong tiệt trừ Helicobacter pylori sau điều trị thất bại lần đầu*", Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam 3(12): 730 -735.

26. Trần Thiện Trung, Quách Trọng Đức (2009). "*So sánh giá trị của thử nghiệm hơi thở  $^{13}C$ , thử nghiệm Urease và huyết thanh trong chẩn đoán nhiễm Helicobacter pylori*", Y học thành phố Hồ Chí Minh 13 (1 (phụ bản của tập 13, chuyên đề Nội khoa)): tr19 - 23.

27. Trần Thiện Trung, Đỗ Trọng Hải, Quách Trọng Đức (2009). "*Hiệu quả của phác đồ đầu tay EAC và EAL trong tiệt trừ Helicobacter pylori*" Y học thành phố Hồ Chí Minh 13 (1 (phụ bản của tập 13, chuyên đề Nội khoa)): 5 - 10.

28. Lê Minh Tuất (2010), "*Đặc điểm hình ảnh nội soi, mô bệnh học và tỉ lệ nhiễm H.pylori của viêm dạ dày mạn tính ở người lớn tuổi*", Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam, Tập V số 18, tr 1203 - 1212.

29. Nguyễn Thúy Vinh (2011). "*Đánh giá độ chính xác của test tìm kháng nguyên trong phân (HPSA) để chẩn đoán Helicobacter pylori*", y học thực hành 764(5): 43 - 45.

30. Nguyễn Thúy Vinh (2011). "*Đánh giá hiệu quả diệt Helicobacter pylori của phác đồ cứu vãn EAL*", y học thực hành.

31. Nguyễn Thúy Vinh (2011). "*Nghiên cứu độ chính xác của test urease nhanh tự tạo để chẩn đoán Helicobacter pylori*", Y học thực hành 778(8): 3 - 5.

32. Nguyễn Thúy Vinh (2011). "Nghiên cứu hiệu quả điều trị diệt *Helicobacter pylori* lần hai của phác đồ EAC và EBTM", tóm tắt các báo cáo - Hội nghị Khoa học Tiêu hóa toàn quốc lần 17 - Đà Nẵng: 19.

33. Ngô Thị Yến (2006), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn tuổi trung niên*, Luận văn Thạc sỹ Y khoa, Học Viện Quân Y.

### **TIẾNG ANH**

34. Abraham N. (1994): "*Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastritis ulceration", *Annals*, 120(12), pp. 977-981.

35. Altintas E. and al. (2004), "*Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating HP*", *World Journal Gastroenterol*, 10(11), pp. 1656-1658).

36. Beales I.L., Watts T.(2002). "*Management of Helicobacter pylori infection*", *BMJ*, 324, pp. 614-618.

37. Bilardi, C, Dulbecco, P, Zentilin, P, et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:997.

38. Boixeda D, and al (2003), "*Seven day proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin triple therapy factors that influence HP eradications success*", *Rev Esp Enferm Dig*, 95(3), pp206-209.

39. Chey W. D. and Wong B. C. (2007). "American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection." *Am J Gastroenterol* 102(8): 1808-1825.

40. F. Maire, J. Ch. Delchier (1998), *Helicobacter Pylori* et adenocarcinome gastrique, *Hepato Gastro*. Vol. 5, N6. p433-444.

41. Fock K. M., Talley N., Moayyedi P., et al. (2008). "Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention." *J Gastroenterol Hepatol* 23(3): 351-365.

42. Fock K. M., Talley N. J., Fass R., et al. (2008). "Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update." *J Gastroenterol Hepatol* 23(1): 8-22.

43. Fock K. M., Katelaris P., Sugano K., et al. (2009). "Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection." *J Gastroenterol Hepatol* 24(10): 1587-1600.

44. Fischbach, LA, van Zanten, S, Dickason, J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1071.

45. G. Dobrilla, S. Benevuti, S. Amplatz (1995), *Helicobacter Pylori*, gastrite chronique, métaplasie intestinale, dysplasie et cancer gastrique, *Hepato gastro*. Vol 2, N2, p151-166.

46. Faundz G, Troncoso M, Figueroa G (2002), "cagA and vacA in strains of *Helicobacter pylori* from ulcer and non-ulcerative dyspepsia patients", *BMC Gastroenterology*, <http://www.biomedcentral.com>.

47. Gatta, L, Zullo, A, Perna, F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:45.

48. Gisbert, JP, Gonzalez, L, Calvet, X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2005; 10:157.

49. Graham, DY, Hammoud, F, El-Zimaity, HM, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1229.

50. Grino P., Pascual S., Such J., et al. (2001). "Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding." *Scand J Gastroenterol* 36(12): 1254-1258.

51. Gisbert J. P. and Abaira V. (2006). "Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis." *Am J Gastroenterol* 101(4): 848-863.

52. Hunt R., Xiao S., Megraud F. and al e. (2010). *Helicobacter pylori* in developing countries: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/11\\_helicobacter\\_pylori\\_developing\\_countries\\_en.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/11_helicobacter_pylori_developing_countries_en.pdf).

53. I. Sobhani, D. Pospai, M. Mignon (2003), *Helicobacter Pylori: Epidemiologie, mecanisme d'alteration de la muquese gastrique et diagnostic bacteriologique*, *Traite de gastroenterologie*, p301-323.

54. I. D. Korwin, A. Lozniewski (2002), *Helicobacter Pylori: notions fondamentales et perspectives*, *Encyclopedie Medico-Chirurgicale*, 9.000. B-60.

55. Nguyen L. T., Uchida T., Tsukamoto Y., et al. (2010). "Evaluation of rapid urine test for the detection of *Helicobacter pylori* infection in the Vietnamese population." *Dig Dis Sci* 55(1): 89-93.

56. Nguyen Thuy Vinh (2004). "*The prevalence of primary and secondary antibiotic resistance by Helicobacter pylori and their impaction on the outcome of twice-daily and triple therapies (OAC, OAM, OMC) in patients with gastro-duodenal ulcer.*" *Resume des communications - 5èmes Journées de gastroentérologie des pays d'asie du sud-est*: 3.

57. Talley N. J. and Vakil N. (2005). "*Guidelines for the management of dyspepsia.*" *American J Gastroenterol* 100(10): 2324-2337.

58. J. Cutlan (2004), *Helicobacter Pylori causing adenocarcinoma*, *Gastroenterology*, Yamada, p1824-1839.

59. J. Ch. Delchier, M. Ebert (1998), *Helicobacter Pylori in gastric lymphoma and carcinoma*, *Current opinion in Gastro enterology*, pS41-S45.

60. Jafari F, et al (2008), "*vacA genotypes of Helicobacter pylori in relation to cagA status clinical outcomes in Iranian populations*", *Jpn J Infect. Dis*, 290-293.

61. Jafri, NS, Hornung, CA, Howden, CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148:923.

62. J. D. Valle (2006), *Peptic ulcer and related disorders*, *Principle of internal medicine*, Harrison 16<sup>th</sup> editin, p 1739-1753.

63. K. L.Goh, N. Parasakthi, PL. Cheah (2000), Helicobacter Pylori infection and gastric mucosal lesion, Journal of Gastroenterology and hepatology N15, p910-914.

64. Mesihovic R. (2003), "*Helicobacter pylori infection, history, diagnosis and therapy*", *Med Arch*, 57, pp. 77-80.

65. M. Brian (1994), Helicobacter Pylori, Arch Intern Med/ Vol 154, Apr 11, pp. 721-725.

66. M. Stolte, A. Meining (1998), Helicobacter Pylogy and gastric cancer, The Oncology, Vol. 3, N2, pp. 124-18.

67. Molaei M, et al (2009), "*Helicobacter pylori cagA status, vacA subtypes and Histopathologic finding in Iranian with patients chronic gastritis*", Iranian journal of pathology, 4 (1), pp. 19-25.

68. Ortis Godoy A.P, et al (2003), "*Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in Helicobacter pylori isolates*", *BMC Gastroenterology* 3:20, <http://www.biomedcentral.com>.

69. Qasim, A, Sebastian, S, Thornton, O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based Helicobacter pylori eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:91.

39. Rekha T, et al (2003), "*Genetic structure analysis of Helicobacter pylori isolates before and after treatment*", *Indian Journal of Medical Microbiology* 21(3), pp. 166-171.

70. Ryoko Kanada. et al. (2008), "*Genotyping of the CagA gene of Helicobacter pylori on immunohistochemistry with East Asian CagA – specific antibody*", *Pathology International*, 58, pp. 218-223.

71. Rudi Jochen, Reuther Susanne, Sieg Andreas, Hoerner Martin (2001), "Relevance of underlying disease and bacterial

vacA and cagA status on the efficacy of Helicobacter pylori eradication”, *Digestion*; 65, pp. 11-15.

72. S. Takahashi (2002), Long-term helicobacter Pylori infection and the development of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan, *Journal of gastroenterology*, pp. 24-27.

73. S. Suerbaum, P. Michetti (2002), Helicobacter infection, *The New England Journal of Medicine*, Vol.347, pp. 1175-86.

74. Soll A.H (2003), “*Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice parameters committee of the American college of Gastroenterology*”, *Jama & Archives*, 138, pp. 795-806.

75. Suzuki et al (2006), “*Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful of Hlicobacter pylori infection*”, *Alimentary pharmacology & Therapeutics* 24, pp. 273-280.

76. Van Doorn L J et al. (2000), “*The efficacy of laboratory diagnosis of Helicobacter pylori infections in gastric biopsy specimens is related to bacterial density and vacA, cagA, iceA genotypes*”, *Journal of clinical Microbiology*, pp. 13-17.

77. W. K. Chang, H. Y. Kim, D. J. Kim (2001), Association between Helicobacter Pylori infection and the risk of gastric cancer in Korean population, *Journal of Gastroenterology*, pp. 816-822.

78. WU C.C, et al (2005), “*Clinical relevance of the vacA, iceA, cagA and flaA genes of Helicobacter pylori strains isolated in Eastern Taiwan*”, *Journal of clinical microbiology*, pp. 2913-2915.

**NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC HUẾ**

07 Hà Nội, Huế - Điện thoại: 054.3834486; Fax: 054.3819886

---

**Chịu trách nhiệm xuất bản**

Giám đốc: Nguyễn Thanh Hà

Tổng biên tập: Hoàng Đức Khoa

**Biên tập nội dung**

PGS.TS. Lê Lộc

**Biên tập kỹ - mỹ thuật**

Bình Tuyên

**Trình bày bìa**

Minh Hoàng

**Chế bản vi tính**

Quỳnh Chi

---

**BỆNH**

**LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG**

In 500 bản khổ 16x24 cm tại Công ty Cổ phần in và sản xuất bao bì Huế: số 02 Sóng Hồng, phường Phú Bài, thị xã Hương Thủy, tỉnh Thừa Thiên Huế. Số đăng ký xuất bản: 1735 - 2014/CXB/02 - 31/ĐHH. Quyết định xuất bản số: 88/QĐ/ĐHH- NXB, cấp ngày 27/08/2014. In xong và nộp lưu chiểu tháng Quý III năm 2014.