

TÌM HIỂU MỐI LIÊN QUAN GIỮA SỐ LƯỢNG VI KHUẨN VỚI BIỂU HIỆN LÂM SÀNG, NỘI SOI VÀ MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN VIÊM, LOÉT DẠ DÀY Tá TRÀNG DO *H. PYLORI*

NGUYỄN THỊ VIỆT HÀ - Đại học Y Hà Nội

PHAN THỊ THANH BÌNH - Bệnh viện Đa khoa Đức Giang, Hà Nội

TÓM TẮT

Helicobacter pylori là nguyên nhân chính gây viêm, loét và ung thư dạ dày tá tràng. Mục tiêu: tìm hiểu mối liên quan giữa số lượng vi khuẩn với các triệu chứng lâm sàng, tổn thương trên nội soi và mô bệnh học của các bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng mạn tính do *H. pylori*. Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu trên 143 bệnh nhân được xác định có viêm dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* dựa vào nội soi, mô bệnh học, nuôi cấy vi khuẩn và test phát hiện kháng nguyên trong phân. Kết quả: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các biểu hiện lâm sàng giữa ba nhóm nhiễm vi khuẩn mức độ nhẹ, vừa và nặng. Tỷ lệ trẻ có các tổn thương trên nội soi như phù nề niêm mạc, loét và các tổn thương khác như trợt phẳng, trợt lõm, tăng sinh mạch và dễ chảy máu ở nhóm nhiễm vi khuẩn nặng và trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nhiễm vi khuẩn nhẹ. Tỷ lệ trẻ có các tổn thương trên tiêu bản mô bệnh học như: trợt biểu mô, niêm mạc phù nề xung huyết, tăng sinh bạch cầu đa nhân, tổn thương viêm nặng, tổn thương ở dạng hoạt động và nhiễm *H. pylori* trên vi trường ở mức độ nặng và trung bình cao hơn khi so sánh với nhóm nhiễm vi khuẩn nhẹ ($p < 0,05$). Kết luận: Không có mối liên quan giữa số lượng vi khuẩn và các biểu hiện lâm sàng nhưng có mối liên quan giữa số lượng vi khuẩn và mức độ tổn thương trên nội soi và mô bệnh học.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, viêm, loét và ung thư dạ dày tá tràng.

SUMMARY

Helicobacter pylori is associated with chronic gastritis and peptic ulcer in adults and in children. The purpose of the present study was to analyze the association the relationship between the number of *H. pylori* in histology with the clinical signs, endoscopy findings and histology in gastritis children. Materials and methods: In a prospective study, 143 patients were diagnosed gastritis and peptic ulcer based on gastroscopy, RUT, *H. pylori* culture and antigen-in-stool test. Results: No significant difference in clinical manifestations in three group of bacteria < 25, 25-50 and >50. The rates of mucosal edema, peptic ulcer, gland degeneration, polymorphonuclear proliferation, severe inflammatory lesions were significant higher in the groups of bacteria >50, 25-50 when comparing to group of <25. ($p < 0,05$). Conclusion: No correlation between number of *H. pylori* in histology and the clinical signs, but high number of *H. pylori* in histology was associated with increased mucosal damage and changes in gastric mucosa.

Keywords: *H. pylori*, gastritis, peptic ulcer, endoscopy, histology, antigen-in-stool

ĐẶT VẤN ĐỀ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) là xoắn khuẩn gram âm khu trú ở niêm mạc dạ dày có thể gây viêm, loét dạ dày tá tràng mạn tính ở trẻ em (1). Nhiễm *H. pylori* thường xảy ra trong thời kỳ niên thiếu, tỷ lệ nhiễm tăng dần theo tuổi và tồn tại suốt đời nếu không được điều trị (2). Phần lớn trẻ nhiễm *H. pylori* không có triệu chứng thậm chí khi vi khuẩn đã xâm nhập và gây ra tình trạng viêm ở niêm mạc dạ dày tá tràng (1, 3). Quá trình tổn thương niêm mạc dạ dày tá tràng phụ thuộc vào vật chủ, yếu tố độc lực của vi khuẩn cũng như tải lượng vi khuẩn trong dạ dày (4). Mối liên quan giữa mức độ nhiễm vi khuẩn và tổn thương dạ dày tá tràng trên nội soi, mô bệnh học đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu (4). Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu tìm hiểu mối liên quan giữa số lượng vi khuẩn với biểu hiện lâm sàng, tổn thương trên nội soi và mô bệnh học của các bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng mạn tính do *H. pylori*.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tất cả các bệnh nhân tuổi từ 3 đến 15 tuổi đến khám vì đau bụng, nôn, buồn nôn, thiếu máu, đi ngoài phân đen.... được làm nội soi tiêu hóa tại Đơn vị nội soi tiêu hóa Bệnh viện Nhi Trung ương từ 05.2005 đến 02.2007. 240 bệnh nhân có Urease test dương tính được lấy ba mảnh sinh thiết hai mảnh ở hang vị và một mảnh ở thân vị. Một mảnh làm Urease test sau đó làm mô bệnh học, mảnh còn lại ở hang vị và một mảnh ở thân vị để nuôi cấy vi khuẩn. *H. pylori* được xác định là vi khuẩn Gram âm có sản sinh catalase, urease and oxidase.

Mô bệnh học được tiến hành tại bộ môn Giải Phẫu Bệnh trường Đại học Y Hà Nội. Các đặc điểm của quá trình viêm và tổn thương niêm mạc hang vị được đánh giá dựa vào sự xâm nhập của tế bào viêm như bạch cầu đa nhân trung tính, lympho.... Căn cứ vào mức độ tổn thương và quá trình viêm, các bác sỹ chuyên khoa giải phẫu bệnh chia các tổn thương thành các mức độ hoạt động nhẹ, vừa và nặng. Các mức độ tổn thương cũng được chia thành tổn thương nhẹ, vừa và nặng. Mức độ nhiễm *H. pylori* trên tiêu bản cũng được chia thành các mức độ nhiễm *H. pylori* nặng khi đếm được > 50 vi khuẩn/vi trường, trung bình khi có 25-50 vi khuẩn/vi trường và nhẹ khi có < 25 vi khuẩn/vi trường.

Những bệnh nhân tham gia nghiên cứu cũng được lấy phân làm xét nghiệm. Xét nghiệm nuôi cấy và phân được tiến hành tại Khoa Vi sinh học lâm sàng, Viện

Karolinska, Stockholm, Thụy Điển. Test phân sử dụng trong nghiên cứu (Premier Platinum HpSA PLUS, Meridian Bioscience Inc, Mỹ), sử dụng kháng thể đơn dòng, được xử lý và phân tích theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Khi nồng độ HpSA # 0,14 là test dương tính. Bệnh nhân được xác định là có nhiễm *H. pylori* nếu cả 4 test RUT, nuôi cấy vi khuẩn, có vi khuẩn trên tiêu bản mô bệnh học và test phát hiện kháng nguyên trong phân dương tính.

Phương pháp thống kê: Các nhóm được so sánh bằng test khi bình phương và Mann-Whitney U sum rank test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Y đức: Nghiên cứu này đã được thông qua hội đồng y đức của Trường Đại học Y Hà Nội.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Kết quả phân tích dựa trên 143 bệnh nhân được xác định có nhiễm *H. pylori* bằng cả 4 xét nghiệm test nhanh urease, nuôi cấy vi khuẩn, mô bệnh học và test phát hiện kháng nguyên trong phân theo tiêu chuẩn đề ra của nghiên cứu. Tuổi trung bình mắc bệnh của 143 bệnh nhân là $8,3 \pm 3,6$ tuổi trong đó 49,7% là trẻ gái và 50,3% là trẻ trai.

1. Các triệu chứng lâm sàng của viêm, loét dạ dày tá tràng

1.1. Liên quan giữa số lượng vi khuẩn *H. pylori* trên vi trường của tiêu bản môn bệnh học và các biểu hiện lâm sàng

Bảng 1. Liên quan giữa số lượng vi khuẩn *H. pylori* trên vi trường của tiêu bản môn bệnh học và các biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng	>50 VK/VT (N=16) n (%)	25-50 VK/VT (N=45) n (%)	<25 VK/VT (N=82) n (%)	p
Đau bụng	14 (87,5)	41 (91,1)	78 (95,6)	0,38
Chán ăn	11 (68,8)	27 (60,0)	46 (56,7)	0,65
Khó tiêu	7 (43,8)	23 (51,1)	28 (34,4)	0,17
Ợ hơi ợ chua	7 (43,8)	22 (48,9)	34 (42,2)	0,76
Rất bỏng thượng vị	5 (31,2)	11 (24,4)	10 (12,2)	0,07
Thiếu máu	3 (18,8)	6 (13,3)	4 (4,4)	0,07
Nôn máu	1 (6,2)	4 (8,9)	1 (1,1)	0,08
Đi ngoài phân đen	2 (12,5)	3 (6,7)	6 (6,8)	0,07
Nôn, buồn nôn	7 (43,8)	24 (53,3)	49 (60,0)	0,43

Nhận xét:

Tỷ lệ trẻ có các biểu hiện rất bỏng vùng thượng vị, thiếu máu và đi ngoài phân đen cao hơn ở nhóm trẻ có lượng vi khuẩn trên vi trường >50 so với hai nhóm nhiễm nhẹ hoặc trung bình ($p > 0,05$).

Tỷ lệ trẻ có biểu hiện đau bụng ở nhóm có lượng vi khuẩn trên vi trường >50 thấp hơn so với hai nhóm hai nhóm nhiễm nhẹ hoặc trung bình ($p > 0,05$).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ đau bụng, thời gian đau bụng, vị trí đau bụng và tần suất phát một hoặc nhiều biểu hiện lâm sàng trong các triệu chứng trên ở hai ba nhóm có lượng vi khuẩn khác nhau.

1.2. Liên quan giữa số lượng vi khuẩn *H. pylori* trên vi trường của tiêu bản môn bệnh học và các tổn thương trên nội soi

Bảng 2. Liên quan giữa số lượng vi khuẩn *H. pylori* trên vi trường của tiêu bản môn bệnh học và các tổn thương trên nội soi

Các tổn thương trên nội soi	>50 VK/VT (N=16) n (%)	25-50 VK/VT (N=45) n (%)	<25 VK/VT (N=82) n (%)	p
Tổn thương hang vi	15 (93,8)	42 (93,3)	67 (74,4)	0,04
Tổn thương tá tràng	4 (25,0)	14 (31,1)	22 (24,4)	0,86
Phù nề niêm mạc	15 (93,8)	42 (93,3)	60 (73,1)	0,02
Xung huyết niêm mạc	11 (68,8)	28 (62,2)	57 (63,3)	0,9
Niêm mạc dễ chảy máu	2 (12,5)	8 (17,8)	8 (8,9)	0,36
Tăng tiết dịch nhầy	2 (12,5)	5 (11,1)	5 (5,6)	0,37
Loét dạ dày tá tràng	6 (37,5)	9 (20,0)	8 (8,9)	0,05
Triệu chứng khác □	4 (25,0)	1 (2,2)	1 (1,2)	0,03

Biểu hiện khác □ : trợt phẳng, trợt lõ, phì đại niêm mạc, teo niêm mạc, tăng sinh mạch và điểm chảy máu

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ có các biểu hiện có các biểu hiện tổn thương tại hang vi, phù nề niêm mạc, loét dạ dày tá tràng và các biểu hiện mạn tính khác như trợt phẳng, trợt lõ, phì đại niêm mạc, teo niêm mạc, tăng sinh mạch và điểm chảy máu ở nhóm có lượng vi khuẩn >50/vi trường, 25-50 vi khuẩn/vi trường cao hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm có lượng vi khuẩn <25/vi trường

1.3. Liên quan giữa số lượng vi khuẩn *H. pylori* trên vi trường của tiêu bản môn bệnh học và các tổn thương trên mô bệnh học

Bảng 3. Liên quan giữa số lượng vi khuẩn *H. pylori* trên vi trường của tiêu bản môn bệnh học và các tổn thương trên mô bệnh học

Các tổn thương trên mô bệnh học	>50 VK/VT (N=16) n (%)	25-50 VK/VT (N=45) n (%)	<25 VK/VT (N=82) n (%)	p
Trợt biểu mô	8 (50,0)	23 (51,1)	30 (36,5)	0,05
Tăng chế tiết	5 (31,2)	8 (17,7)	17 (20,7)	0,06
Phù xung huyết	15 (93,8)	39 (86,6)	44 (53,6)	0,03
Teo tuyến	2 (12,5)	0	3 (3,6)	0,35
Tăng sinh xơ	3 (18,8)	6 (13,3)	13 (17,1)	0,27
Thoái hóa tuyến	8 (50,0)	12 (26,6)	5 (6,1)	0,02
Xâm nhập BCĐN	10 (62,5)	16 (35,5)	32 (39,1)	0,07
Xâm nhập BCL	15 (93,8)	39 (86,6)	77 (93,9)	0,28
Viêm teo	0 (0)	9 (20,0)	4 (4,4)	0,16
Mức độ tổn thương trên mô bệnh học				
Nặng	3 (18,8)	6 (13,3)	36 (43,9)	0,07
Vừa	8 (50,0)	31 (68,8)	44 (53,6)	
Nhẹ	5 (31,2)	8 (18,1)	10 (2,5)	
Mức độ hoạt động của quá trình viêm				
Manh	9 (56,3)	31 (68,8)	44 (53,6)	0,04
Vừa	6 (37,5)	10 (22,2)	15 (18,2)	
Nhẹ	1 (6,2)	4 (9,0)	23 (28,2)	

Tỷ lệ trẻ có phù nề xung huyết và thoái hóa tuyến tăng cao ở nhóm trẻ có lượng vi khuẩn trên vi trường >50 và 25-50 so với nhóm có lượng vi khuẩn dưới 25 ($p < 0,05$).

Không có mối liên quan giữa mức độ tổn thương nhẹ, vừa và nặng với lượng vi khuẩn trên vi trường ($p > 0,05$).

Tỷ lệ trẻ có mức độ hoạt động của quá trình viêm là nhẹ tăng cao một cách có ý nghĩa thống kê ở nhóm trẻ nhiễm *H. pylori* mức độ nhẹ ($p < 0,05$)

BÀN LUẬN

Mối tương quan giữa số lượng lớn vi khuẩn với mức độ hoạt động và mức độ nặng của tổn thương viêm được công bố đầu tiên vào năm 1990 bởi Khulusi và cộng sự (5). Hơn thế nữa, Khulusi còn nhận thấy có sự vượt trội về tải lượng vi khuẩn ở vùng hang vị trên nhóm bệnh nhân loét tá tràng so với nhóm bệnh nhân viêm dạ dày tá tràng không kèm theo loét. Phát hiện này đưa ra gợi ý phải chăng số lượng vi khuẩn cư trú trong dạ dày có ảnh hưởng đến các biểu hiện trên lâm sàng. Số lượng vi khuẩn *H. pylori* đếm được trên tiêu bản được sử dụng để đánh giá tải lượng vi khuẩn trong cơ thể. Khi tìm hiểu mối liên quan giữa lượng vi khuẩn trên tiêu bản mô bệnh học với các triệu chứng lâm sàng, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ trẻ có các biểu hiện rất bóng vùng thượng vị, thiếu máu và đi ngoài phân đen có xu hướng cao hơn ở nhóm trẻ có lượng vi khuẩn trên vi trường >50 so với hai nhóm nhiễm nhẹ hoặc trung bình trong khi đó biểu hiện đau bụng ở nhóm có tải lượng vi khuẩn trên 50/vi trường lại gặp với tỷ lệ thấp hơn so với hai nhóm nhiễm nhẹ và trung bình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ đau bụng, thời gian đau bụng, vị trí đau bụng và tần suất gặp một hoặc nhiều biểu hiện lâm sàng trong các triệu chứng trên ở hai ba nhóm có lượng vi khuẩn khác nhau. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa đau bụng và mức độ nhiễm *H. pylori*. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của các nghiên cứu trước đây về mối liên quan giữa đau bụng tái diễn và mức độ nhiễm *H. pylori*.

Khi tìm hiểu mối liên quan giữa lượng vi khuẩn trên tiêu bản mô bệnh học với các tổn thương trên nội soi ở những trẻ được phát hiện thấy có vi khuẩn trên tiêu bản, ở bảng 2 chúng tôi nhận thấy tỷ lệ trẻ có các biểu hiện có các biểu hiện tổn thương tại hang vị, phù nề niêm mạc, loét dạ dày tá tràng và các biểu hiện mạn tính khác như trợt phẳng, trợt lõm, phì đại niêm mạc, teo niêm mạc, tăng sinh mạch và điểm chảy máu ở nhóm có lượng vi khuẩn >50/vi trường, 25-50 vi khuẩn/vi trường cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm có lượng vi khuẩn <25/vi trường. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như ghi nhận của Khulusi và cộng sự về mối tương quan giữa tải lượng vi khuẩn và các tổn thương viêm ở vùng hang vị và thân vị (5). Một nghiên cứu khác được tiến hành bởi Tummala (6), cho thấy số lượng vi khuẩn ở vùng hang vị trong bệnh nhân loét tá tràng vượt trội hơn hẳn so với viêm dạ dày không kèm theo loét. Về vai trò của *H. pylori* trong viêm teo mạn tính, Fareed đã chỉ ra mức độ viêm teo niêm mạc trong bệnh lý viêm dạ dày mạn tính do *H. pylori* phụ thuộc vào mức độ nhiễm *H. pylori* và tuổi của bệnh nhi mắc viêm dạ dày tá tràng (7). Trong một nghiên cứu tiến hành trên 100 bệnh nhi, Lynch ghi nhận thấy tỷ lệ nhiễm *H. pylori* cũng cao hơn rõ rệt ở nhóm có mức độ hoạt động nặng và vừa khi so sánh với nhóm hoạt động nhẹ và không hoạt động (8).

Stolte và cộng sự khi áp dụng phân loại Sydney, cho thấy vai trò của thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu mono trong đánh giá các tổn thương là cấp tính hay mạn tính (9). Kết quả của nhiều

nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy có sự tương quan chặt chẽ giữa lượng vi khuẩn đếm được trên vi trường với sự có mặt của bạch cầu đa nhân và mono. Trong nghiên cứu của chúng tôi 40,3% có xâm nhập bạch cầu đa nhân trên tiêu bản. Tỷ lệ trẻ có phù nề xung huyết và thoái hóa tuyến tăng cao ở nhóm trẻ có lượng vi khuẩn trên vi trường >50 và 25-50 so với nhóm có lượng vi khuẩn dưới 25. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ trẻ có tổn thương dạng trợt biểu mô, tăng chế tiết và xâm nhập bạch cầu đa nhân ở nhóm trẻ có lượng vi khuẩn >50/vi trường cao hơn nhóm có lượng vi khuẩn trung bình và thấp. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Xu hướng tăng bạch cầu lympho thấy ở các trẻ có lượng *H. pylori* dưới 25 vi khuẩn /vi trường. Không có mối liên quan giữa mức độ tổn thương nhẹ, vừa và nặng với lượng vi khuẩn trên vi trường. Tỷ lệ trẻ có tổn thương ở dạng đang hoạt động ở nhóm có lượng vi khuẩn cao và thấp có xu hướng cao hơn nhóm có nhiễm vi khuẩn mức độ vừa, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ trẻ có mức độ hoạt động của quá trình viêm là nhẹ tăng cao một cách có ý nghĩa thống kê ở nhóm trẻ nhiễm *H. pylori* mức độ nhẹ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như những ghi nhận của các tác giả trên thế giới, nhiễm *H. pylori* càng nặng thì mức độ tổn thương và mức độ hoạt động của quá trình viêm càng mạnh.

KẾT LUẬN

Không có mối liên quan giữa số lượng vi khuẩn trên tiêu bản mô bệnh học với các biểu hiện lâm sàng, nhưng có mối liên quan số lượng vi khuẩn và một số tổn thương trên nội soi và trên mô bệnh học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. (2000). *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 30(2):207-13.
2. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. (2011). Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 53(2):230-43
3. Gold BD, Colletti RB, Abbott M et al. (2000). *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 31(5):490-7.
4. Varbanova M, Malfertheiner P. (2011). Bacterial load and degree of gastric mucosal inflammation in *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis. 29(6):592-9.
5. Khulusi S, Mendall MA, Patel P, et al. (1995). *Helicobacter pylori* infection density and gastric inflammation in duodenal ulcer and non-ulcer subjects. Gut. 37(3):319-24.
6. Tummala S, Sheth SG, Goldsmith JD, et al. (2007) Quantifying gastric *Helicobacter pylori* infection: a comparison of quantitative culture, urease breath testing, and histology. Digestive diseases and sciences. 52(2):396-401.
7. Fareed R, Abbas Z, Shah MA. (2000). Effect of *Helicobacter pylori* density on inflammatory activity in stomach. J Pak Med Assoc. 50(5):148-51.
8. Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, et al. (1999). Correlation between epithelial cell proliferation and

histological grading in gastric mucosa. Journal of clinical pathology. 52(5):367-71.

9. Stolte M, Stadelmann O, Bethke B, et al. (1995). Relationships between the degree of Helicobacter pylori

colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 33(2):89-93.