

CẬP NHẬT ĐỒNG THUẬN KHUYẾN CÁO VỀ CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM LOÉT DẠ - DÀY TÁ TRÀNG DO HELICOBACTER PYLORI Ở TRẺ EM DỰA TRÊN CÁC KHUYẾN CÁO QUỐC TẾ

Nguyễn Thị Việt Hà*, Nguyễn Gia Khánh**

* Bộ môn Nhi Đại học Y Hà Nội

** Văn phòng Hội Nhi khoa Việt Nam

Chẩn đoán và điều trị viêm loét DDTT do Helocobacter ở trẻ em tại Việt Nam đã được hội nghị đồng thuận các BS Tiêu hóa Nhi khoa thông qua 2013. Đồng thuận đã được thực hiện tại phần lớn các phòng khám và khoa tiêu hóa trẻ em trên toàn quốc. Với những kết quả nghiên cứu mới được công bố trong hội nghị EPSGHAN lần thứ 49 tại Hy Lạp. Chúng tôi cập nhật thêm bản đồng thuận này dựa trên các khuyến cáo quốc tế về chẩn đoán và điều trị VLDDTT do Helocobacter ở trẻ em.

1. MỤC TIÊU VÀ NỘI DUNG CÁC CẬP NHẬT TRONG ĐỒNG THUẬN

1.1. Mục tiêu: Cung cấp cho các bác sĩ chuyên khoa Nhi và chuyên khoa tiêu hóa nhi các kiến thức cập nhật về tiếp cận chẩn đoán và điều trị bệnh viêm, loét dạ dày - tá tràng do nhiễm *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ở trẻ em.

1.2. Nội dung trong cập nhật đồng thuận

1. Một số thuật ngữ sử dụng trong tiếp cận

bệnh nhân viêm, loét dạ dày - tá tràng.

2. Tiêu chuẩn xác định mức độ viêm - loét dạ dày - tá tràng.

3. Chỉ định xét nghiệm chẩn đoán và điều trị viêm, loét dạ dày - tá tràng do nhiễm *H. pylori* ở trẻ em.

2. CÁCH THỨC TIẾP CẬN THÔNG TIN

Mức độ mạnh của bằng chứng:

| Mức độ bằng chứng | Tiêu chuẩn |
|-------------------|---|
| Cao | Tiến hành thêm các nghiên cứu khác cũng không làm thay đổi sự chắc chắn của các ước tính |
| Trung bình | Nghiên cứu sâu hơn có thể có tác động quan trọng đến sự chắc chắn của các ước tính và có thể thay đổi ước tính |
| Thấp | Nghiên cứu sâu hơn có thể có tác động rất quan trọng đến sự chắc chắn của các ước tính và có thể thay đổi ước tính. |
| Rất thấp | Các ước tính không chắc chắn |

- Thăm khám lâm sàng: các nghiên cứu tiến cứu, có so sánh với các phương pháp được xem làm chuẩn vàng, nghiên cứu đa phân tích.

- Các xét nghiệm chẩn đoán: các nghiên cứu

tiến cứu, có so sánh với các phương pháp được xem làm chuẩn vàng, nghiên cứu đa phân tích.

- Điều trị: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng, nghiên cứu đa phân tích.

 Nhận bài: 15-3-2017; Phân biện: 5-4-2017

Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Gia Khánh

Địa chỉ: VP. Hội Nhi khoa Việt Nam

3. THUẬT NGỮ

- Viêm dạ dày (Gastritis): là những tổn thương vi thể của niêm mạc dạ dày (có sự xâm nhập của bạch cầu đa nhân và mono ở bề mặt biểu mô, tuyến hoặc lamina propria), thể hiện sự đáp ứng của niêm mạc dạ dày đối với các yếu tố tấn công.

- Viêm tá tràng (duodenitis): là tình trạng viêm vi thể của niêm mạc tá tràng (có sự xâm nhập của bạch cầu đa nhân và mono ở bề mặt biểu mô, tuyến hoặc lamina propria), có thể kèm theo hiện tượng cùn mòn các nhung mao.

- Loét dạ dày và tá tràng: là tình trạng tổn thương sâu làm mất tổ chức niêm mạc một cách có giới hạn ở phần ống tiêu hóa có bài tiết acid và pepsin.

- Nhiễm *H. pylori* (*H. pylori infection*) là tình trạng các test chẩn đoán nhiễm *H. pylori* dương tính.

- Tái nhiễm *H. pylori* (Recurrence of *H. pylori infection*): là tình trạng các test chẩn đoán nhiễm *H. pylori* đã âm tính ở thời điểm ≥ 4 tuần sau điều trị lại dương tính trở lại, *H. pylori* có thể khác hoặc cùng chủng với chủng vi khuẩn đã nhiễm từ trước khi điều trị.

- Kháng thuốc tiên phát (primary *H. pylori* resistance): Hiện tượng kháng thuốc xảy ra trước khi bắt đầu sử dụng các thuốc kháng sinh trong phác đồ phác đồ điều trị diệt *H. pylori*.

- Kháng thuốc thứ phát (secondary *H. pylori* resistance): hiện tượng kháng thuốc xuất hiện sau sử dụng các thuốc kháng sinh trong phác đồ điều trị diệt *H. pylori*.

4. TIÊU CHUẨN PHÂN LOẠI VÀ XÁC ĐỊNH MỨC ĐỘ VIÊM – LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG

4.1. Phân độ tổn thương trên nội soi theo tiêu chuẩn Sydney (tổn thương cơ bản)

- Phù nề, sung huyết, tiết dịch: Niêm mạc dạ dày mất tính nhẵn bóng, hơi lằn sần, có từng mảng sung huyết, dễ chảy máu khi chạm đèn soi.

- Trợt phẳng: Niêm mạc dạ dày có nhiều chỗ trợt nông trên có giả mạc bám hoặc những vết trợt nông trên niêm mạc.

- Trợt lõm: Có những mất nổi gồ lên trên bề mặt niêm mạc dạ dày, ở đỉnh hơi lõm xuống hoặc niêm mạc dạ dày phù nề phì đại trên có trợt.

- Nodule (hình hạt)

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

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

- Teo niêm mạc: Các nếp niêm mạc mỏng khi không bơm hơi căng và nhìn thấy các mạch máu. Có thể nhìn thấy dị sản ruột là những mảng màu trắng.

- Phì đại nếp niêm mạc: Niêm mạc mất tính nhẵn bóng, nếp niêm mạc nổi to và không xẹp khi bơm hơi.

4.2. Phân độ tổn thương trên tiêu bản mô bệnh học

- Mức độ:

+ Viêm cấp tính (Hoạt động)

+ Mạn tính

+ Mạn tính hoạt động

- Mức độ viêm và hoạt động:

+ Phân độ từ 0 (không viêm) đến 4 (viêm rất nặng).

+ Viêm mạn tính: có $\geq 2-5$ tế bào lympho, tương bào &/hoặc đại thực bào/vi trường.

+ Mức độ hoạt động: Có sự xuất hiện của bạch cầu đa nhân trên tiêu bản.

- Teo niêm mạc: tình trạng mất tổ chức tuyến

- Loạn sản ruột và các nang lympho: Mức độ teo niêm mạc và loạn sản ruột: đánh giá trên tất cả các tiêu bản mô bệnh học từ 0 (không teo/loạn sản) đến 4 (teo/loạn sản trên các tiêu bản mô bệnh học).

- Có *H. pylori* trên tiêu bản mô bệnh học:

+ Nhẹ: <25 vi khuẩn/vi trường

+ Vừa: 25 – 50 vi khuẩn/vi trường

+ Nặng: > 50 vi khuẩn/vi trường

5. CẬP NHẬT KHUYẾN CÁO CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ NHIỄM *H. PYLORI* Ở TRẺ EM CỦA ESPGHAN VÀ NASPGHAN 2016

5.1. Khuyến cáo 1

- Mục tiêu đầu tiên để chỉ định xét nghiệm trên các bệnh nhân có các triệu chứng dạ dày ruột là để xác định nguyên nhân gây ra các biểu hiện này

chứ không chỉ đơn thuần là xác định tình trạng nhiễm *H. pylori*.

- Đồng thuận: 100%

- Mức độ mạnh của bằng chứng: Không thích hợp.

5.2. Khuyến cáo 2A

- Chỉ nên tiến hành các xét nghiệm xâm nhập chẩn đoán tình trạng nhiễm *H. pylori* khi quyết định điều trị và có bằng chứng nhiễm vi khuẩn.

- Đồng thuận: 86%

- Mức độ mạnh của bằng chứng: chưa có nghiên cứu cụ thể nào khẳng định cho khuyến cáo này.

5.3. Khuyến cáo 2B: Phát hiện vi khuẩn tình cờ khi làm nội soi

- Nếu tình trạng nhiễm *H. pylori* được phát hiện tình cờ khi làm nội soi, việc điều trị cần cân nhắc kỹ sau khi đã thảo luận với cha mẹ trẻ.

- Đồng thuận: 86%

- Mức độ mạnh của bằng chứng: thấp

5.4. Khuyến cáo 2C: Test và điều trị

- Chiến lược "test và điều trị" không áp dụng cho trẻ em

- Đồng thuận: 100%

- Chất lượng của bằng chứng: thấp

- Khuyến cáo: mạnh

Bàn luận cho các khuyến cáo 1-2C

- Viêm dạ dày - tá tràng do nhiễm *H. pylori* mà không có loét hiếm khi gây ra các biểu hiện lâm sàng nặng ở trẻ em.

- Cần lấy mảnh sinh thiết và nuôi cấy vi khuẩn trước khi quyết định điều trị kháng sinh vì tình trạng kháng kháng sinh gia tăng trên toàn thế giới.

- Quyết định điều trị phụ thuộc vào:

+ Tuổi

+ Tiền sử gia đình

+ Chỉ định nội soi

+ Các biểu hiện lâm sàng

+ Quần thể

Điều trị diệt *H. pylori* không làm thay đổi triệu chứng lâm sàng ở trẻ em nhiễm *H. pylori* trừ loét dạ dày - tá tràng.

Cần thảo luận với cha mẹ và trẻ về các nguy cơ tiềm ẩn khi nhiễm khuẩn tiến triển (loét, ung

thư) ở giai đoạn sau này cũng như các nguy cơ của điều trị (thất bại điều trị, tác dụng phụ, rối loạn vi khuẩn chí ruột).

Có sự khác biệt về tình trạng giảm đáp ứng Th1 và Th17 khi nhiễm *H. pylori* khi so sánh trẻ em với người lớn. Khi tải lượng vi khuẩn là tương đương đáp ứng với tình trạng nhiễm *H. pylori* trẻ em có thể biểu hiện qua:

+ Giảm tình trạng viêm dạ dày, hiếm khi có loét.

+ Giảm đáp ứng Th1 và Th17

+ Tăng cường đáp ứng T điều hòa.

5.5. Khuyến cáo 3: Loét dạ dày - tá tràng

- Cần đánh giá tình trạng *H. pylori* trên bệnh nhân loét dạ dày - tá tràng. Nếu *H. pylori* dương tính, trẻ cần được điều trị và đánh giá lại tình trạng nhiễm khuẩn.

- Đồng thuận: 100%

- Chất lượng của bằng chứng: cao

- Khuyến cáo: mạnh

Bàn luận: Loét dạ dày - tá tràng được định nghĩa là tổn thương loét niêm mạc với đường kính ít nhất là 0,5cm. *H. pylori* được xem là tác nhân chính gây loét dạ dày - tá tràng ở người lớn. Tương tự như ở người lớn, trẻ em nhiễm *H. pylori* thường không có triệu chứng, chỉ có một phần nhỏ tiến triển thành loét. *H. pylori* được tìm thấy ở 90% bệnh nhi có loét dạ dày - tá tràng và mối quan hệ nhân quả giữa nhiễm *H. pylori* và loét dạ dày - tá tràng được chứng minh ở hiệu quả làm lành ổ loét sau khi điều trị nhiễm *H. pylori*.

5.6. Khuyến cáo 4: Đau bụng chức năng

- Không khuyến cáo đánh giá tình trạng nhiễm *H. pylori* ở trẻ đau bụng chức năng.

- Đồng thuận: 100%

- Chất lượng của bằng chứng: cao

- Khuyến cáo: mạnh

Bàn luận:

- Đau bụng tái diễn được định nghĩa là có ít nhất 3 cơn đau làm ảnh hưởng đến các hoạt động bình thường của trẻ, xuất hiện tái đi tái lại trong khoảng thời gian 3 tháng trong năm. Vai trò của nhiễm *H. pylori* và đau bụng tái diễn vẫn còn nhiều tranh cãi mặc dù có rất nhiều nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* và đau bụng tái diễn. Các kết quả nghiên cứu về mối

liên quan giữa nhiễm *H. pylori* và đau bụng tái diễn cho các kết quả trái ngược nhau. Vì các kết quả nghiên cứu còn chưa thống nhất, ESPGHAN đưa ra kết luận là chưa có các bằng chứng khoa học chứng minh mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* và đau bụng tái diễn.

- Trẻ em bị đau bụng tái diễn mà không có các dấu hiệu hay triệu chứng cảnh báo có thể bị đau bụng chức năng và biểu hiện đau bụng này không phụ thuộc vào tình trạng nhiễm *H. pylori*.

- Test không xâm nhập xác định có nhiễm *H. pylori* có thể gây lo lắng cho trẻ và cha mẹ trẻ dẫn đến các chỉ định nội soi không cần thiết cho trẻ.

5.7. Khuyến cáo 5: Thiếu máu thiếu sắt (IDA)

- Xét nghiệm xác định tình trạng nhiễm *H. pylori* không phải là chỉ định đầu tiên khi đánh giá một trẻ bị thiếu máu thiếu sắt.

+ Đồng thuận: 93%.

+ Khuyến cáo: mạnh

+ Mức độ mạnh của bằng chứng: trung bình

- Ở trẻ có thiếu máu thiếu sắt không xác định được nguyên nhân, nên làm xét nghiệm chẩn đoán nhiễm *H. pylori*.

+ Đồng thuận: 100%

+ Khuyến cáo: yếu

+ Mức độ mạnh của bằng chứng: thấp

Bàn luận: Mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* và thiếu máu thiếu sắt đã được chứng minh bằng sự cải thiện tình trạng thiếu máu thiếu sắt sau điều trị nhiễm *H. pylori*. Mặc dù cơ chế của thiếu máu thiếu sắt trong bệnh lý nhiễm *H. pylori* chưa rõ ràng, nhiều giả thuyết về việc tăng sử dụng sắt trong chuyển hóa của vi khuẩn *H. pylori* khi xâm nhập vào cơ thể vật chủ đã được đưa ra.

5.8. Khuyến cáo 6: Xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn mạn tính.

- Có thể cân nhắc làm xét nghiệm chẩn đoán nhiễm *H. pylori* khi tìm hiểu nguyên nhân xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát mạn tính.

+ Đồng thuận: 93%

+ Khuyến cáo: Yếu

+ Mức độ mạnh của bằng chứng: thấp

Bàn luận: Mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* và xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát lần đầu tiên được mô tả trên người lớn. Mối liên quan chặt

chẽ giữa nhiễm *H. pylori* và xuất huyết giảm tiểu cầu đã được xác nhận trong một đa phân tích trên người lớn. Sự bình thường hóa số lượng tiểu cầu sau điều trị nhiễm *H. pylori* cũng được thông báo trong nhiều nghiên cứu ở trẻ em. Maastricht IV-2007 Censensus Report đưa ra khuyến cáo là cần tìm hiểu và điều trị tình trạng nhiễm *H. pylori* ở những bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt mạn tính và xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn không tìm được nguyên nhân.

5.9. Khuyến cáo 7: Phát triển thể chất

- Không khuyến cáo làm xét nghiệm chẩn đoán nhiễm *H. pylori* khi tìm hiểu nguyên nhân chậm phát triển thể chất ở trẻ em.

+ Đồng thuận: 79%

+ Khuyến cáo: mạnh

+ Mức độ mạnh của bằng chứng: trung bình

Bàn luận: Mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* và tình trạng giảm dinh dưỡng và chiều cao ở trẻ em là vấn đề còn chưa được thống nhất do kết quả của các nghiên cứu còn trái ngược nhau. Các nghiên cứu dịch tễ, quan sát và bệnh chứng đều không tìm thấy mối quan hệ nhân quả giữa kém dinh dưỡng và nhiễm *H. pylori*. Chỉ có một nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên ghi nhận thấy mối quan hệ nhân quả này. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* và chậm phát triển thể chất cao ở các nước kém phát triển được cho là thứ phát do các bệnh lý nhiễm trùng ở đường tiêu hóa, tình trạng giảm tiết acid dẫn đến bệnh nhân kém ăn, từ đó có thể dẫn đến chậm tăng cân, giảm miễn dịch và nhiễm trùng tái phát tại ruột.

5.10. Khuyến cáo 8: Đánh giá tình trạng nhiễm *H. pylori* sau điều trị PPI và kháng sinh.

- Đánh giá tình trạng nhiễm *H. pylori* nên tiến hành sau khi ngừng PPI ≥ 2 tuần và ngừng kháng sinh ≥ 4 tuần.

+ Đồng thuận: 100%

+ Khuyến cáo: mạnh

+ Mức độ mạnh của bằng chứng: thấp

Bàn luận: Các xét nghiệm đáng tin cậy để đánh giá tình trạng nhiễm *H. pylori* dựa trên nguyên lý phát hiện men urease hoặc sự có mặt của vi khuẩn. Hoạt tính của men hoặc số lượng của vi khuẩn trong mảnh sinh thiết giảm khi sử dụng kháng sinh có tác dụng diệt *H. pylori* trong

vòng bốn tuần, PPI và thuốc kháng thụ thể H₂ trong vòng hai tuần trước khi làm xét nghiệm có thể dẫn đến hiện tượng âm tính giả.

5.11. Khuyến cáo 9A: Chẩn đoán tình trạng nhiễm *H. pylori*

- Chẩn đoán nhiễm *H. pylori* nên dựa vào:

+ Hình ảnh viêm dạ dày trên mô bệnh học và có nhiễm *H. pylori* với ≥ 1 xét nghiệm khác ngoài xét nghiệm dựa trên mảnh sinh thiết

+ Nuôi cấy vi khuẩn dương tính

- Đồng thuận: 100%

- Khuyến cáo: mạnh

- Mức độ mạnh của bằng chứng: cao

5.12. Khuyến cáo 9B: Chẩn đoán nhiễm *H. pylori* dựa trên mảnh sinh thiết dạ dày

- Cần lấy ≥ 6 mảnh sinh thiết dạ dày trong quá trình nội soi.

+ 2 mảnh từ thân vị và 2 mảnh từ hang vị để chẩn đoán theo tiêu chuẩn Sydney: viêm cấp/mạn tính, viêm teo, dị sản ruột, mức độ nhiễm *H. pylori*.

+ 2 mảnh (1 thân vị, 1 hang vị) để nuôi cấy vi khuẩn

+ 1 mảnh để làm test nhanh urease (RUT)

- Đồng thuận: 93%

- Khuyến cáo: mạnh

- Mức độ mạnh của bằng chứng: thấp

Bàn luận khuyến cáo 9A và 9B:

- Chẩn đoán viêm dạ dày tá tràng ở trẻ em cần dựa trên sự kết hợp nội soi dạ dày - tá tràng và mô bệnh học.

- Nhiễm *H. pylori* có thể được chẩn đoán bằng biện pháp có xâm nhập cần nội soi sinh thiết và không xâm nhập. Các phương pháp chẩn đoán có xâm nhập như test nhanh urease, mô bệnh học, nuôi cấy, khuếch đại chuỗi gen. Các biện pháp không xâm nhập như test phát hiện kháng nguyên trong phân, test thở.

- Nội soi dạ dày lấy mảnh sinh thiết được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán nhiễm *H. pylori* vì vi khuẩn có thể quan sát được trên mô bệnh học bằng một số phương pháp nội soi hoặc cấy từ mảnh sinh thiết. Nội soi được xem là chuẩn vàng duy nhất trong chẩn đoán loét dạ dày tá tràng ở trẻ em cũng như các bệnh lý đường tiêu hóa trên khác như luồng trào ngược dạ dày thực quản

(GERD) hay viêm thực quản do tăng bạch cầu ái toan. Mảnh sinh thiết dạ dày - tá tràng lấy từ quá trình nội soi được sử dụng để làm xét nghiệm mô bệnh học, nuôi cấy và kháng sinh đồ, các xét nghiệm này đóng vai trò quan trọng trong quá trình điều trị bệnh ở những trẻ em có các triệu chứng tiêu hóa.

- Mô bệnh học được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán nhiễm *H. pylori*. Mô bệnh học được sử dụng như là xét nghiệm quy chiếu để đánh giá giá trị chẩn đoán của các phương pháp khác. Tuy nhiên kết quả mô bệnh học phụ thuộc vào nhiều yếu tố như vị trí, số lượng và kích thước của mảnh sinh thiết cũng như kỹ thuật nhuộm và kinh nghiệm của người đọc. Ưu điểm của mô bệnh học so với các phương pháp chẩn đoán khác là vừa phát hiện được *H. pylori* vừa có khả năng đánh giá được tổn thương giải phẫu bệnh kèm theo như tổn thương viêm, teo viêm mạc, dị sản ruột, ung thư hóa.

5.13. Khuyến cáo 10

- Không sử dụng các test phát hiện kháng thể (IgG, IgA) kháng *H. pylori* trong máu, huyết thanh, nước tiểu và nước bọt trong chẩn đoán nhiễm *H. pylori* trên lâm sàng.

- Đồng thuận: 86%

- Mức độ khuyến cáo: mạnh

- Độ mạnh của bằng chứng: cao

Bàn luận: Đây là phương pháp phát hiện kháng thể đặc hiệu chống *H. pylori* theo cách định tính/định lượng nồng độ IgG trong huyết thanh bằng kỹ thuật ELISA. Kháng thể kháng *H. pylori* thường xuất hiện sau nhiễm 3 tuần và tồn tại kéo dài. Kháng thể còn tiếp tục tồn tại trong máu trong thời gian 6-12 tháng sau khi đã diệt trừ *H. pylori* thành công. Độ chính xác của test phụ thuộc nhiều vào kháng nguyên sử dụng làm test, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* tại cộng đồng và xét nghiệm tham chiếu để so sánh. Theo một nghiên cứu đa phân tích ở trẻ em, độ nhạy và độ đặc hiệu của các test huyết thanh dao động từ 79,2 đến 92,4%. Ưu điểm của các test huyết thanh là giá thành rẻ, độ chính xác khá cao, dễ áp dụng do đó các test này được sử dụng nhiều cho các nghiên cứu dịch tễ. Nhược điểm của test huyết thanh là không phân biệt được tình trạng nhiễm *H. pylori*

mới hay nhiễm từ trước. Âm tính giả có thể xảy ra nếu bệnh nhân mới nhiễm, lượng kháng thể tăng chưa đủ để phát hiện trong huyết thanh ngược lại dương tính giả có thể xảy ra ở những bệnh nhân sau điều trị vì lượng kháng thể trong cơ thể đòi hỏi một thời gian dài để có thể giảm đi trong máu.

5.14. Khuyến cáo 11

- Nên đánh giá tình trạng kháng kháng sinh trước điều trị và sử dụng thuốc diệt *H. pylori* theo tình trạng nhạy cảm kháng sinh.

- Đồng thuận: 86%
- Mức độ khuyến cáo: mạnh
- Mức độ mạnh của bằng chứng: thấp

5.15. Khuyến cáo 12

- Hiệu quả của phác đồ lựa chọn nên được đánh giá theo từng vùng, miền.

- Đồng thuận: 100%
- Mức độ khuyến cáo: mạnh
- Mức độ mạnh của bằng chứng: thấp

Bàn luận khuyến cáo 11-12:

- Do tình trạng kháng kháng sinh có xu hướng tăng dần trên toàn thế giới và có sự khác biệt về tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn *H. pylori* giữa các châu lục, vùng miền. Hiệu quả của các phác đồ điều trị diệt *H. pylori* phụ thuộc vào tình trạng kháng kháng sinh vì vậy trước khi quyết định dùng thuốc diệt *H. pylori* nên chỉ định làm các xét nghiệm đánh giá tình trạng nhạy cảm kháng sinh qua xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn hoặc PCR.

- Nuôi cấy vi khuẩn từ mảnh sinh thiết được đánh giá là phương pháp có độ đặc hiệu cao nhất mặc dù độ nhạy rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Do vi khuẩn phát triển chậm và đòi hỏi điều kiện nuôi cấy đặc biệt nên nuôi cấy là một quá trình phức tạp tốn thời gian. Tuy nhiên do độ đặc hiệu cao, khả năng đánh giá sự nhạy cảm kháng sinh và cho phép xác định chủng *H. pylori* gây bệnh nên nuôi cấy là phương pháp rất có giá trị. Gần đây do hiện tượng kháng kháng sinh gia tăng nên xét nghiệm nuôi cấy và làm kháng sinh đồ được chỉ định sớm hơn giúp lựa chọn kháng sinh phục vụ điều trị diệt trừ *H. pylori* có hiệu quả.

- Sử dụng kỹ thuật (Polymerase chain reaction - PCR) để chẩn đoán nhiễm *H. pylori* dựa trên

mảnh sinh thiết ở niêm mạc dạ dày lấy qua nội soi, là một phương pháp phát triển mạnh trong những năm gần đây. Một trong nhiều lợi điểm của kỹ thuật PCR trong chẩn đoán *H. pylori* là xác định được đột biến kháng kháng sinh của vi khuẩn. Trong những năm qua nhờ kỹ thuật PCR đã giúp phát hiện ra đột biến gen 23S rRNA kháng clarithromycin của *H. pylori*. Đây là kỹ thuật có độ chính xác cao và cho kết quả nhanh (trong vòng 24 giờ), vì vậy việc áp dụng các kỹ thuật sinh học phân tử trong xác định gen kháng thuốc sẽ giúp ích nhiều cho các nhà lâm sàng trong việc lựa chọn kháng sinh điều trị thích hợp và kịp thời.

5.16. Khuyến cáo 13

- Bác sĩ nên dành thời gian giải thích cho bệnh nhân và gia đình tuân thủ điều trị để làm gia tăng hiệu quả điều trị.

- Đồng thuận: 86%
- Mức độ khuyến cáo: mạnh
- Mức độ mạnh của bằng chứng: thấp

Bàn luận:

- Mục tiêu của điều trị diệt *H. pylori* là tỷ lệ diệt khuẩn cao ($\geq 90\%$). Giải thích cho bệnh nhân và gia đình tuân thủ điều trị nhằm các mục đích sau:

- Để có thể tránh
 - + Phác đồ sử dụng quá nhiều thuốc
 - + Lan truyền kháng thuốc
- Để có thể giảm
 - + Tác dụng phụ
 - + Tạo gánh nặng cho bệnh nhi và gia đình
 - + Tăng giá thành điều trị
- Yếu tố quyết định hiệu quả
 - + Giảm tiết acid
 - + Liều lượng kháng sinh
 - + Thời gian điều trị
 - + Số loại thuốc (kháng sinh)
 - + Kháng thuốc
 - + Chấp nhận điều trị (thông tin, tác dụng phụ, thời gian, giá thành)
 - + Loét dạ dày - tá tràng hay viêm đơn thuần

5.17. Khuyến cáo 14: lựa chọn 1 cho điều trị diệt *H. pylori*

PHẦN TỔNG QUAN

| Nhạy cảm kháng sinh | Phác đồ dự kiến |
|--|--|
| Nhạy cảm clarithromycin và metronidazole | PPI + Amoxicillin + Clarithromycin trong 14 ngày hoặc phác đồ trình tự trong 10 ngày |
| Nhạy cảm clarithromycin và kháng metronidazole | PPI + Amoxicillin + Clarithromycin trong 14 ngày hoặc phác đồ có bismuth |
| Nhạy cảm metronidazole và kháng clarithromycin | PPI + Amoxicillin + metronidazole trong 14 ngày hoặc phác đồ có bismuth |
| Kháng clarithromycin và metronidazole | Tăng liều PPI + Amoxicillin + metronidazole trong 14 ngày hoặc phác đồ có bismuth |
| Không biết tình trạng kháng thuốc | Tăng liều PPI + Amoxicillin + metronidazole trong 14 ngày hoặc phác đồ có bismuth |

- Đồng thuận: 100%
- Mức độ khuyến cáo: mạnh
- Mức độ mạnh của bằng chứng:
- + Trung bình cho phác đồ dự kiến
- + Thấp cho thời gian điều trị

Có sự thay đổi về liều lượng thuốc sử dụng trong các phác đồ điều trị diệt *H. pylori* ở trẻ em như sau:

+ Amoxicillin: 50mg/kg/ngày => 75 - 100 mg/kg/ngày.

+ Clarithromycin: 15mg/kg/ngày=>20 - 25mg/kg/ngày.

+ Metronidazole: 20mg/kg/ngày =>25 - 30mg/kg/ngày.

+ PPI: 1 mg/kg/ngày => 1.5 - 2mg/kg/ngày.

Bàn luận: So sánh sự khác biệt về dược động học giữa trẻ em và người lớn.

Ở trẻ em liều thuốc sử dụng được cho theo trọng lượng cơ thể.

Thời gian bán hủy của thuốc phụ thuộc vào độ tuổi của trẻ.

5.18. Khuyến cáo 15: đánh giá hiệu quả điều trị.

- Hiệu quả của phác đồ diệt *H. pylori* nên được đánh giá ≥4 tuần sau khi kết thúc điều trị

+ Đồng thuận: 100%.

+ Mức độ khuyến cáo: mạnh

+ Độ mạnh của bằng chứng: trung bình

- Đánh giá tình trạng sạch vi khuẩn nên bằng UBT hoặc test phát hiện KN trong phân sử dụng kháng thể đơn dòng

+ Đồng thuận: 93%

+ Mức độ khuyến cáo: mạnh

+ Độ mạnh của bằng chứng: cao

Bàn luận:

Test thở được dựa trên khả năng phân huỷ ure thành ammonia và CO₂ của *H.pylori*. Với độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao khoảng 96-99% dễ thực hiện và cho kết quả nhanh, test thở là test chẩn đoán không xâm nhập được lựa chọn hàng đầu trong chẩn đoán nhiễm và giúp kiểm tra hiệu quả điều trị diệt trừ *H. pylori*. Sử dụng kháng sinh có tác dụng diệt *H. pylori* trước bốn tuần, PPI và thuốc kháng thụ thể H2 hai tuần trước khi làm test thở có thể dẫn đến hiện tượng âm tính giả.

Các test phát hiện kháng nguyên trong phân có thể sử dụng kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng bằng kỹ thuật ELISA cho kết quả nhanh độ nhạy độ đặc hiệu cao 94-97%. Độ nhạy và độ đặc hiệu của test phát hiện kháng nguyên trong phân tương đương test thở do đó trong điều kiện không có test thở, test phân là một xét nghiệm có độ chính xác cao được Hiệp hội nghiên cứu Helicobacter khuyến cáo sử dụng để chẩn đoán và theo dõi điều trị cho bệnh nhân.

5.19. Khuyến cáo 16: Phác đồ cứu vãn

- Khi các phác đồ diệt *H. pylori* thất bại, phác đồ cứu vãn nên được cân nhắc theo từng cá thể, nhạy cảm kháng sinh, tuổi và sự sẵn có của các thuốc điều trị.

+ Đồng thuận: 93%

+ Mức độ khuyến cáo: mạnh

+ Độ mạnh của bằng chứng: thấp

- Phác đồ cứu vãn sau khi các phác đồ diệt *H. pylori* thất bại.

+ Amoxicillin + tetracyclin + bismuth + PPI

+ Levofloxacin + amoxicillin + PPI

+ Rifabutin+ amoxicillin + PPI

+ Furazolidone + amoxicillin + PPI

Bàn luận về khó khăn khi áp dụng phác đồ cứu vãn trong điều trị

- Không áp dụng tetracyclin cho trẻ dưới 8 tuổi

- Levofloxacin:

Thuộc nhóm fluoroquinolone là KS có phổ kháng khuẩn rộng trên cả các vi khuẩn Gram dương và Gram âm.

+ Phác đồ sử dụng levofloxacin có hiệu quả diệt *H. pylori* ở 80% trong các nghiên cứu trên người lớn.

+ Chưa có khuyến cáo áp dụng cho trẻ em do tác dụng phụ của thuốc là ảnh hưởng đến sự phát triển sụn, xương.

- Furazolidone

+ Là thuốc kháng nấm thuộc nhóm nitrofurantoin tổng hợp.

+ Hoạt tính kháng *H. pylori* cao ngay cả khi sử dụng đơn độc không kết hợp với các kháng sinh khác.

+Hiệu quả điều trị của furazolidone+ amoxicillin + PPI cao trong một đa phân tích trên người lớn.

• Lựa chọn đầu tiên thì hiệu quả điều trị là 86%

• Lựa chọn 2 đạt hiệu quả điều trị 76%

• Lựa chọn 3 đạt hiệu quả điều trị là 65%

+ Chưa có nghiên cứu và khuyến cáo sử dụng furazolidone trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở trẻ em

- Rifabutin

+ Có nguồn gốc từ rifamycin - một thuốc điều trị lao.

+ Được sử dụng điều trị nhiễm *H. pylori* ở người lớn kháng với các kháng sinh khác cho hiệu quả điều trị là 69%.

+ Sử dụng rifabutin vẫn còn là vấn đề cần xem xét vì:

• Giá thành điều trị cao

• Biến chứng giảm bạch cầu hạt và tiểu cầu nặng.

• Đa kháng kháng sinh của vi khuẩn lao là vấn đề cần được xem xét kỹ để tránh sự gia tăng kháng KS.

+ Nghiên cứu về việc sử dụng rifabutin trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở trẻ em > 8 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2000 Feb;30(2):207-13.

2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2016;0:1–25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288

3. Steffen Backert, Matthias Neddermann, Gunter Maubach and Michael Naumann, Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection, *Helicobacter*, 2016. DOI: 10.1111/hel.12335

4. Rowland M, Bourke B, Drumm B. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. Pediatric gastrointestinal disease 2008 Volume1: 139 -151

5. Sibylle Koletzko^{1*}, Nicola L. Jones^{2*}, Karen J. Goodman³ et al, (2011). Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children.

6. Rimbara, E, Fischbach, LA, and Graham, DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 8: 79–88

7. Carolina Serrano, Shelton W. Wright, Diane Bimczok, et al. Down-regulated Th17 Responses Are Associated with Reduced Gastritis in *Helicobacter pylori* - infected Children. Mucosal Immunol. 2014; 6(5): 950–959. doi: 10.1038/mi.2012.133

8. Thông tin cập nhật từ Hội nghị thường niên của Hội tiêu hoá, gan mật và dinh dưỡng châu Âu lần thứ 49 Athen Hy Lạp, 2016.

9. Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, et al. Role of Regulatory T-cells in Different Clinical Expressions of *Helicobacter pylori* Infection. Arch Med Res. 2016;47(4):245-54. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.07.013.