



**VIÊM DẠ DÀY Ở TRẺ EM**

**NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI*  
Ở TRẺ EM**



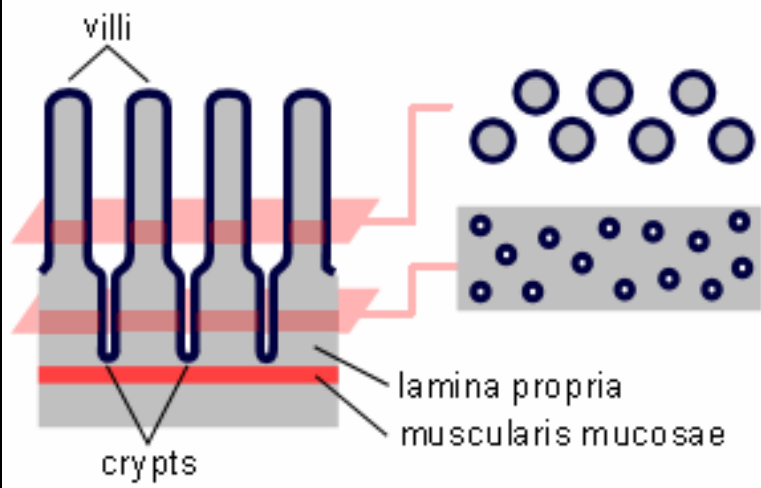
**TS. BS. NGUYỄN ANH TUẤN**

# Viêm dạ dày theo nguyên nhân

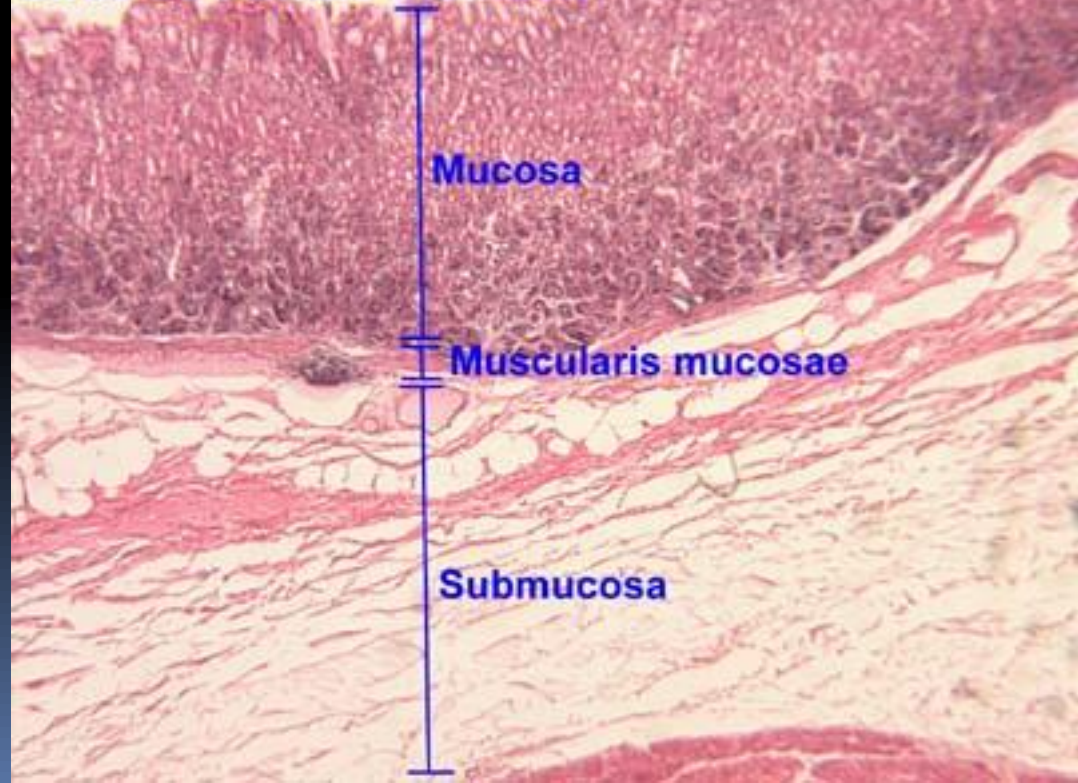
Nội sinh	Ngoại sinh
Stress	HP
Trào ngược tá tràng – dạ dày	Nhiễm trùng khác
Bệnh Crohn	Thuốc và độc chất
Viêm dạ dày tự miễn	Chất ăn mòn
	Dị ứng thức ăn

# Định nghĩa

- **VDD (gastritis):** có bằng chứng viêm trên mẫu sinh thiết dạ dày. Biểu hiện đa dạng từ nhẹ đến nặng.
- **VTT (duodenitis):** hiện diện tế bào đa nhân ở lamina propria, vùng hốc, biểu mô bề mặt và tăng số lượng tế bào đơn nhân.
- **Loét DD-TT (peptic ulcers):** sang thương sâu làm phá vỡ lớp áo cơ (muscularis mucosa) của thành DD hay TT.
- **Viêm chợt (peptic erosions):** sang thương nông, không phá vỡ lớp áo cơ.

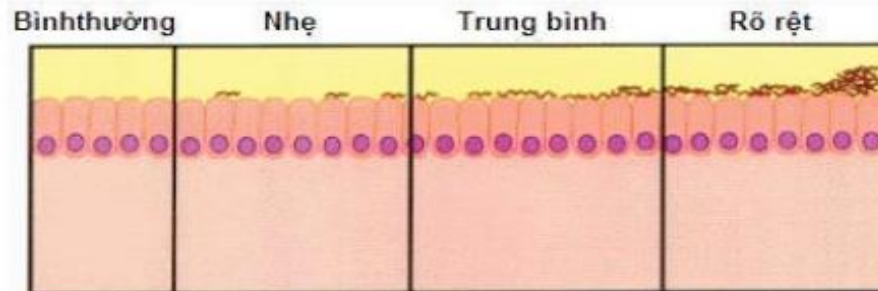


### Slide 50 Fundic stomach

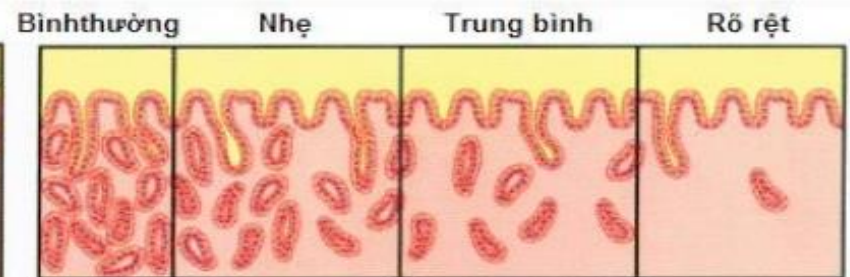


# Vài đặc điểm

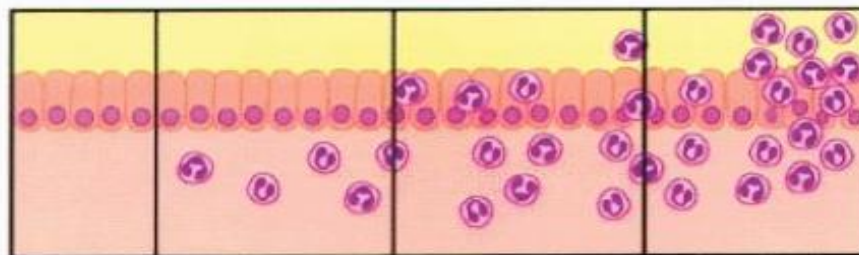
- Loét DD-TT: loét DD phần lớn ở vùng bờ cong nhỏ, loét TT 90% tập trung ở hành tá tràng.
- Viêm loét DD-TT
  - nguyên phát: phần lớn do HP
  - thứ phát



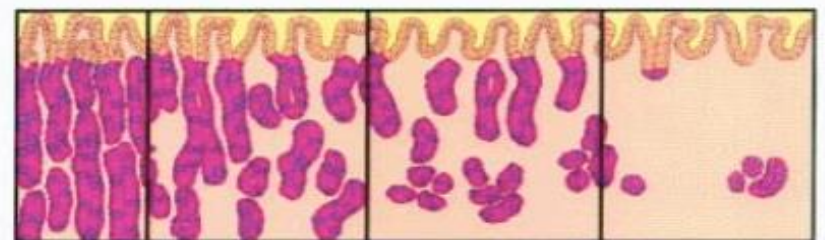
*Helicobacter pylori*



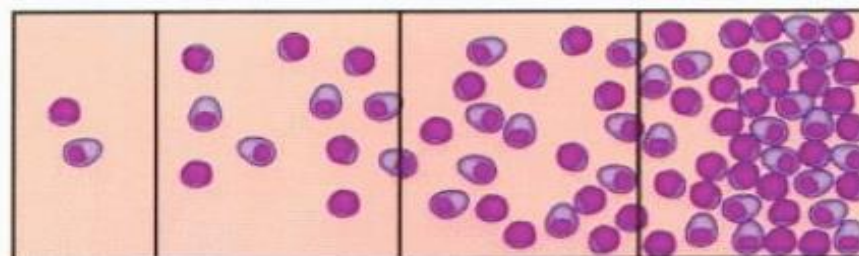
Teo niêm mạc : Hang vị



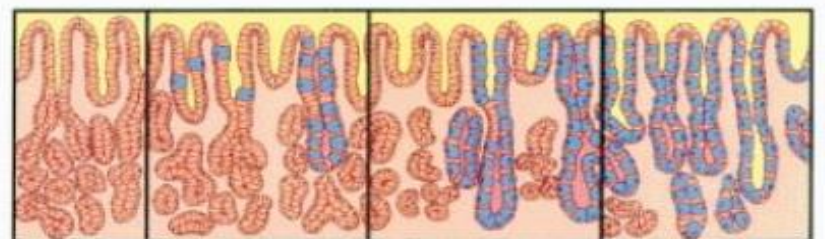
Neutrophil



Teo niêm mạc : Thân vị



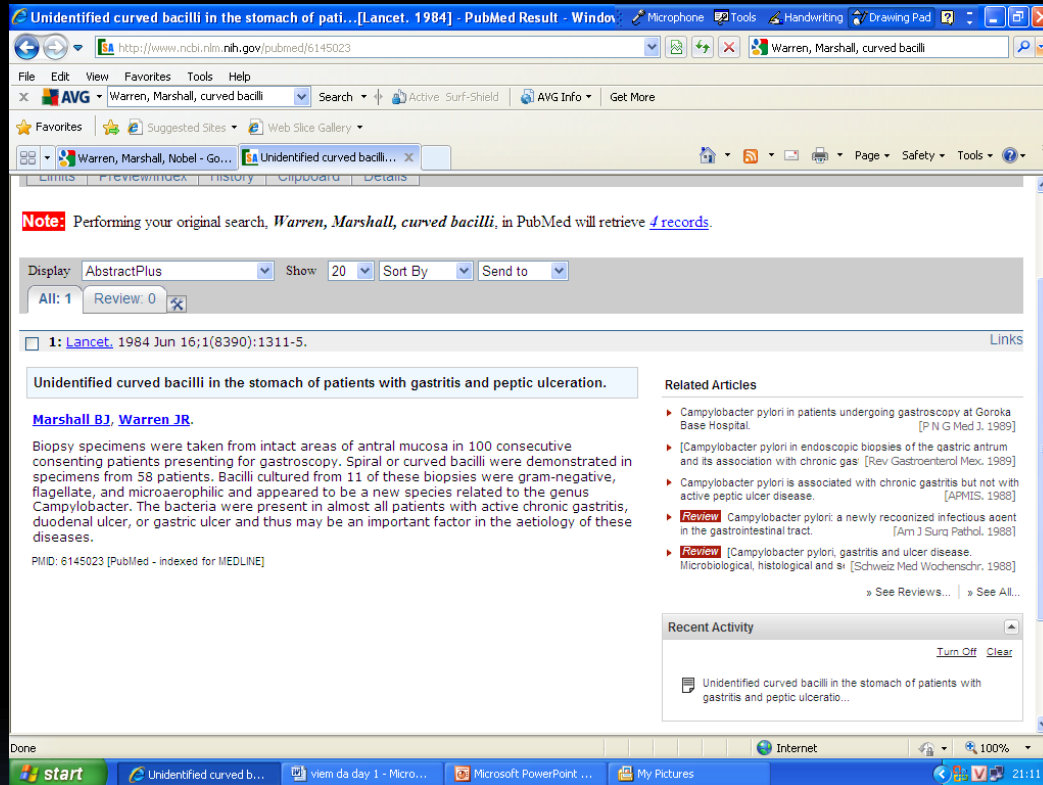
Tế bào đơn nhân



Chuyển sản ruột



# Lịch sử

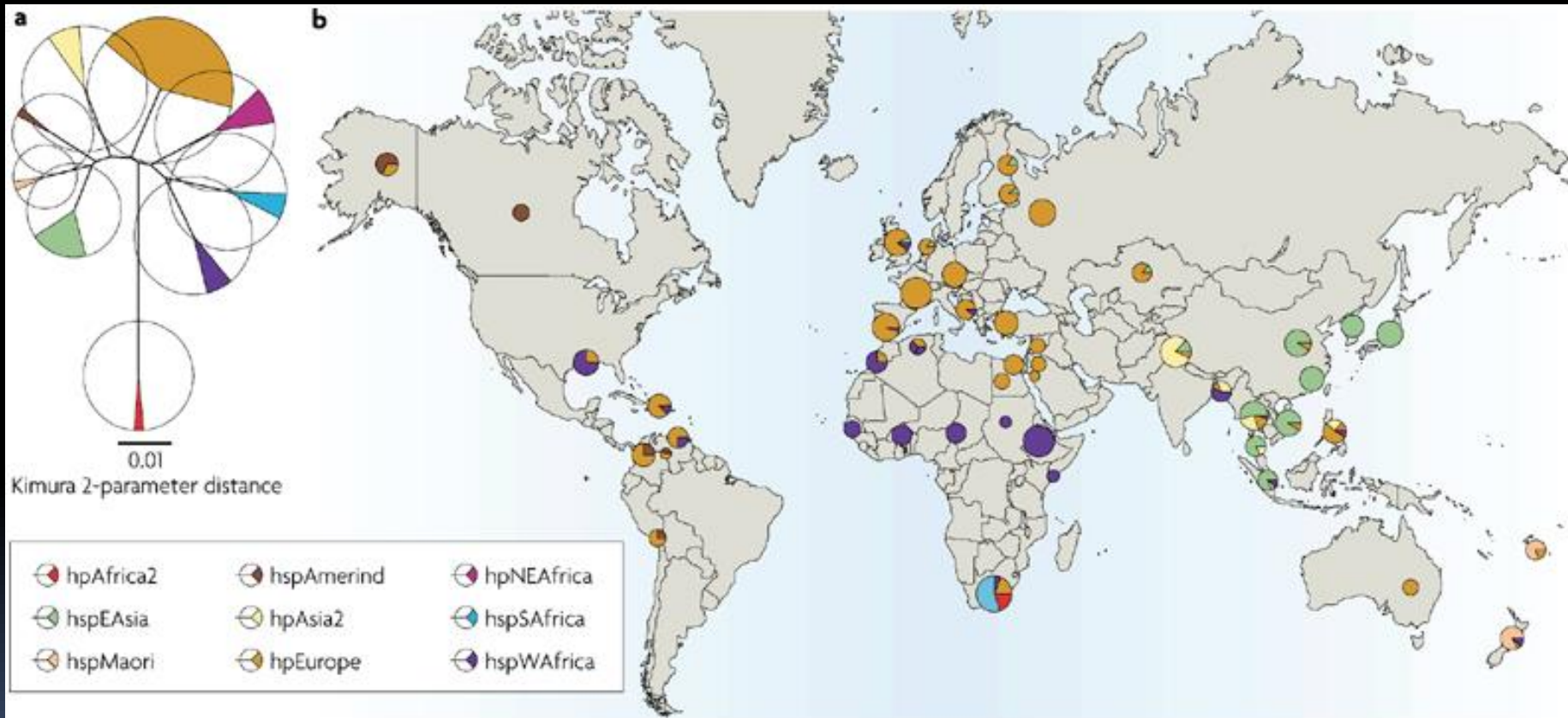


1984: vai trò trong viêm dạ dày

1997: bộ gen HP được giải mã

2005: Nobel Prize

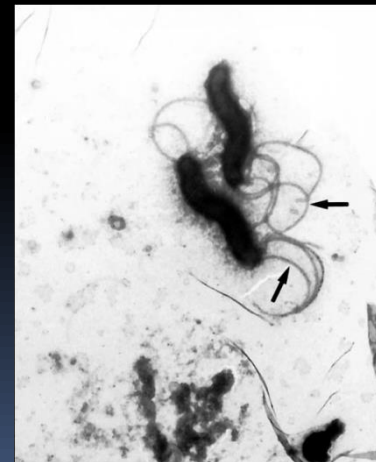
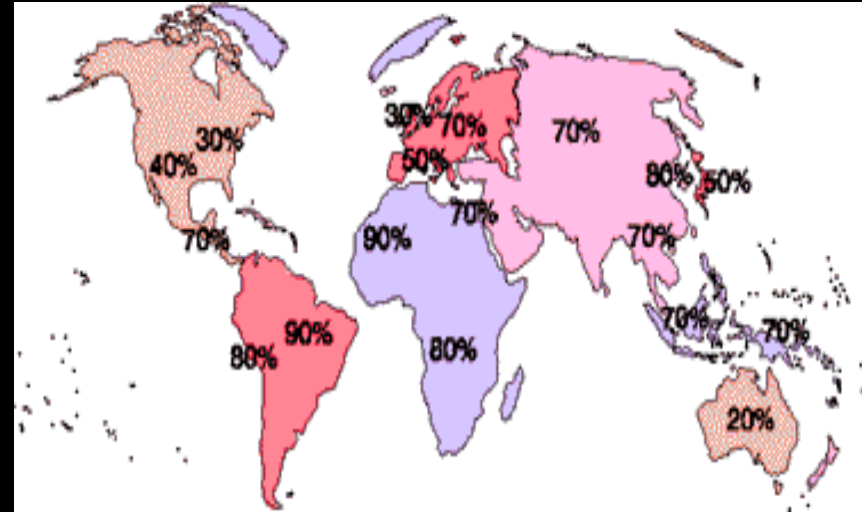
# Sự phân bố HP





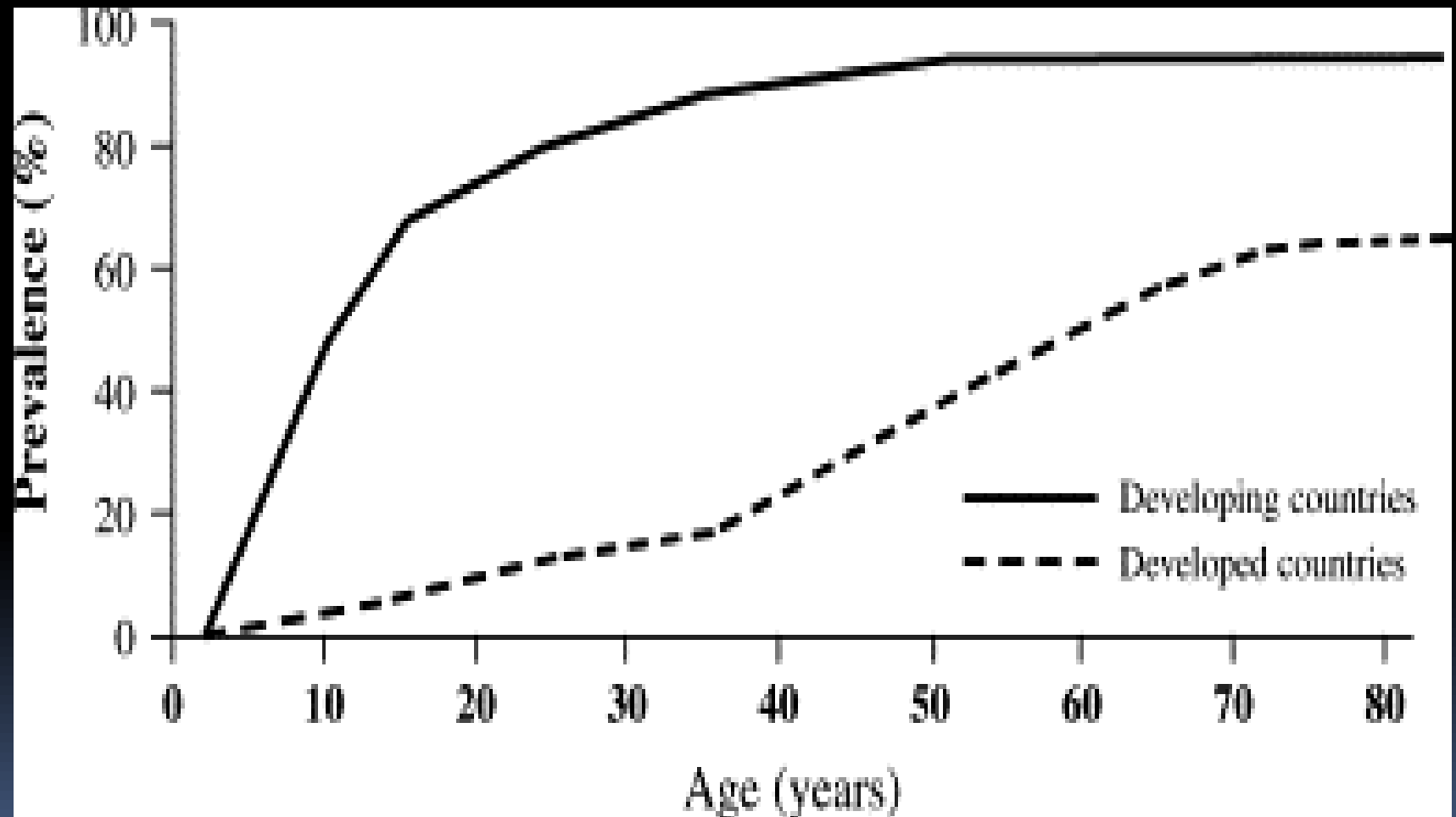
# Dịch tễ học HP

- Bắt đầu nhiễm: 2-4 tuổi
- <1 tuổi: KT từ mẹ
- Không điều trị: nhiễm suốt đời (có tự thoái lui)
- Nam # Nữ
- Nước **đang phát triển**: 80% trẻ <10 tuổi nhiễm HP
- Nước **đã phát triển**: tỷ lệ chung là 10% (vùng kém phát triển → 50%)
- Tỷ lệ nhiễm tăng theo tuổi: 10% lúc 10t, 60% ở tuổi 60.



(Nguồn: Pediatric Gastrointestinal Diseases, 2004)

# Nhiễm *H. pylori* trên thế giới



Source: Steven J 2005

# Lây truyền

- Person-to-person
- Ổ chứa: dạ dày
- Người lớn → trẻ? Trẻ → trẻ? Trẻ lớn → Trẻ nhỏ?  
Mẹ → con? Cha → con

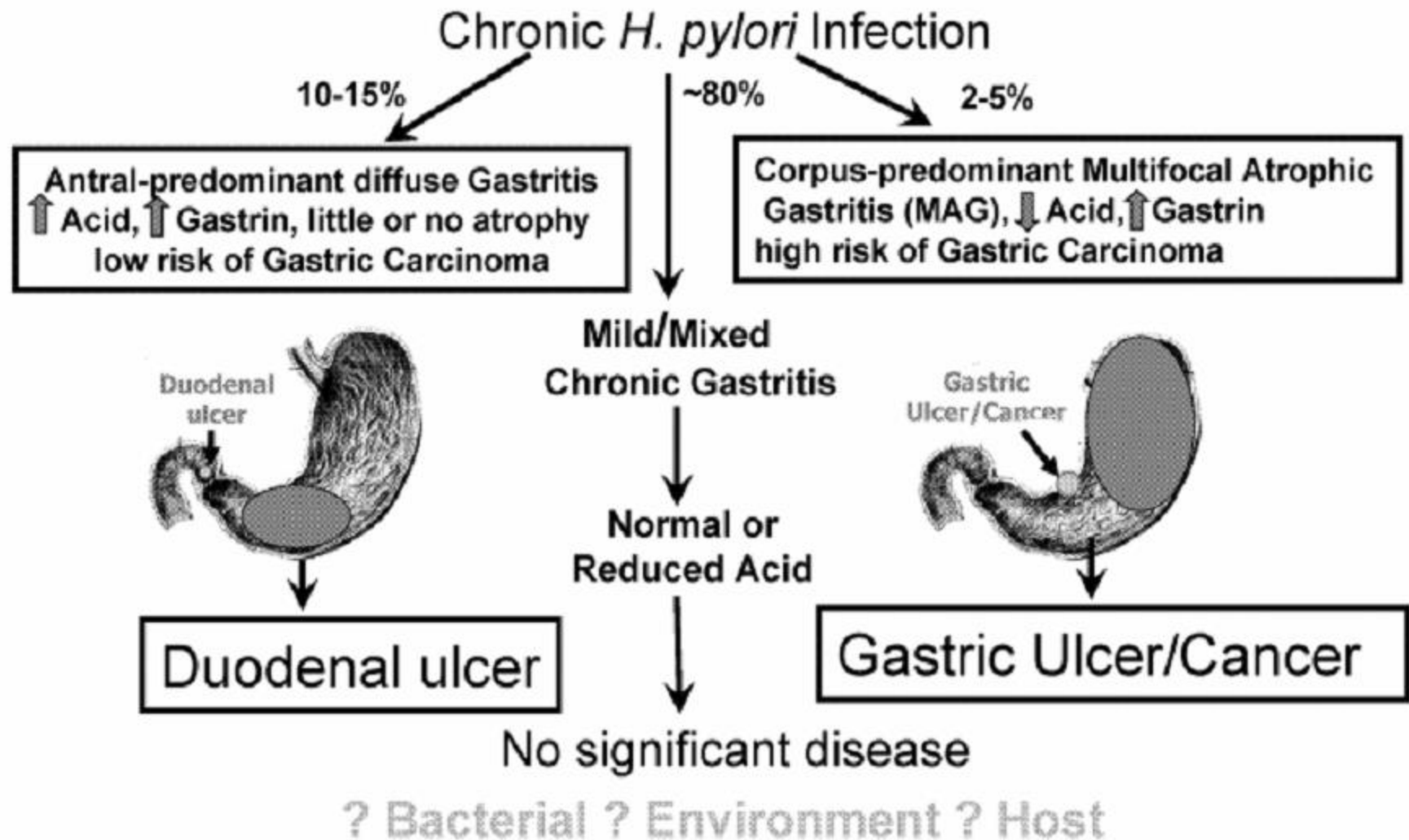
# Đường lây truyền

- fecal-oral:  $\pm$  cấy HP (+) trong phân
- oral-oral:
  - (+): tìm thấy HP trong nước bọt, răng giả.
  - (-): tỷ lệ không tăng ở tuổi teen, HP không lây giữa couples, tỷ lệ tăng ở BS tiêu hóa nhưng ko tăng ở nha sĩ.
- gastric-oral: trẻ em hay trào ngược/ nôn trớ. Cấy HP (+) trong chất nôn.
- Waterborne, vector (ruồi), ...

# Nhiễm HP và viêm loét DD-TT ở trẻ em

- Đa số nhiễm HP gây viêm dạ dày mạn, nhưng phần lớn không triệu chứng lâm sàng.
- 15% phát triển thành bệnh loét dạ dày và 1-5% phát triển thành K dạ dày sau này

# Nhiễm *Helicobacter pylori*





# Tái nhiễm

## Người lớn:

- Thấp ở các nước phát triển (1%/ năm).
- Cao tại các nước đang phát triển (13%/ năm tại Bangladesh).

## Trẻ em tại các nước phát triển (>5 tuổi):

- Khoảng 2%/ năm
- Bất chấp có yếu tố phơi nhiễm trong gia đình (65% trẻ lớn hơn và 85% cha mẹ bị nhiễm)

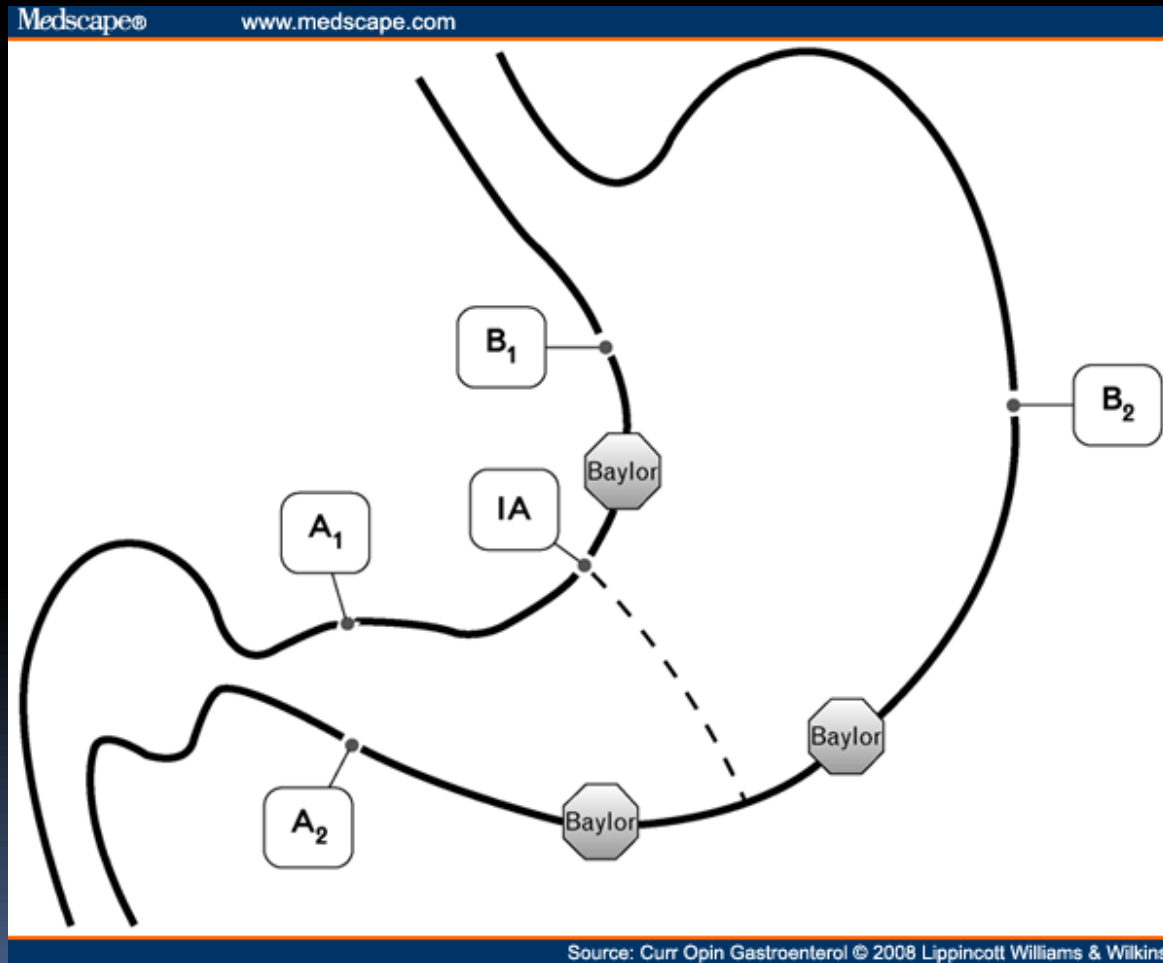
# Triệu chứng: VDD

- Không có bằng chứng rằng VDD do HP mà không kèm loét TT có thể gây triệu chứng ở trẻ em.
- Nhiễm HP thường không triệu chứng.
- Tiệt trừ HP liên hệ chặt chẽ với cải thiện triệu chứng ở trẻ có loét TT.
- Đau bụng thường thấy ở trẻ không nhiễm HP hơn là có nhiễm HP.
- Không có sự liên quan giữa đau bụng tái diễn (recurrent abdominal pain, RAP) và nhiễm HP.

# Triệu chứng: Loét TT

- Mạn, tái diễn
- Đau thượng vị, kèm nôn, thức giấc ban đêm
- Không điển hình như người lớn (50% đau liên quan bữa ăn)
- Ói máu + đau bụng mạn → gợi ý loét TT nguyên phát
- Trước kia: loét ở trẻ em → kéo dài ở người lớn.
- Nay: HP → thay đổi quan niệm: diệt trừ HP → lành vết loét kéo dài và hết triệu chứng.

# Các vị trí sinh thiết được khuyến cáo



# Các phương pháp chẩn đoán HP

- Mô học
- Nuôi cấy
- Urease test
- Urease breath test (UBT)
- HP trong phân
- PCR

## 3.2. Who Should Be Tested?

**Recommendation 1** The primary goal of clinical investigation of gastrointestinal symptoms is to determine the underlying cause of the symptoms and not solely the presence of *H pylori* infection.

Agree: 100% (A+ 92%, A 8%). Grade of evidence: not applicable.

**Recommendation 2** Diagnostic testing for *H pylori* infection is not recommended in children with functional abdominal pain.

Agree: 92% (A+ 54%, A 23%, A- 15%, D- 8%). Grade of evidence: high.

**Recommendation 3** In children with first-degree relatives with gastric cancer, testing for *H pylori* may be considered.

Agree: 93% (A+ 29%, A 50%, A- 14%, D 7%). Grade of evidence: low.



**Recommendation 4** In children with refractory iron-deficiency anemia in which other causes have been ruled out, testing for *H pylori* infection may be considered.

Agree: 100% (A+ 36%, A 36%, A– 28%). Grade of evidence: low.

**Recommendation 5** There is insufficient evidence that *H pylori* infection is causally related to otitis media, upper respiratory tract infections, periodontal disease, food allergy, SIDS, idiopathic thrombocytopenic purpura, and short stature.

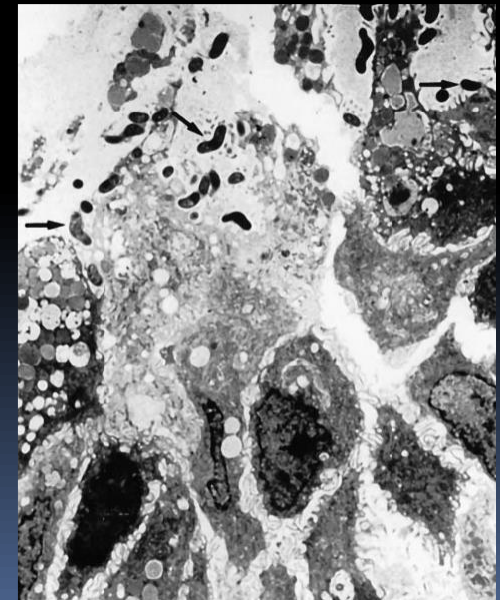
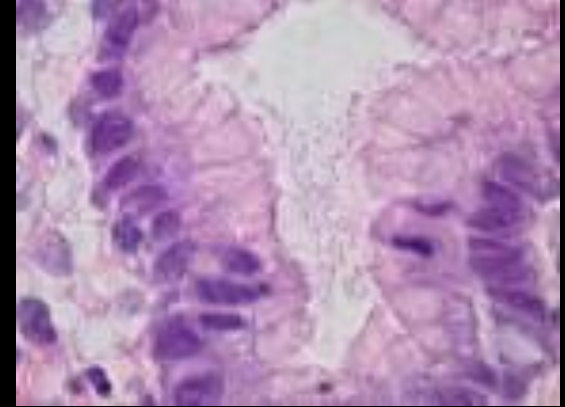
Agree: 100% (A+ 36%, A 28%, A–, 36%). Grade of evidence: low.

# Cây

- Đĩa thạch chứa acid nalidixic hoặc vancomycine để ức chế vi trùng thường trú hầu họng.
- 5-7 ngày (trẻ em cần lâu hơn)
- *H. pylori*: (+) urease, catalase, oxidase  
(-) thủy phân hippurate, nitrate reduction
- Điều kiện trữ và vận chuyển mẫu: quan trọng
  - . chuyển phòng XN < 1 giờ
  - . dùng chất vận chuyển phù hợp
  - . bỏ ngay vào chất vận chuyển, không để lâu trong không khí
- **Tiêu chuẩn vàng**
- Cho phép xác định độ nhạy cảm kháng sinh và genome của các chủng *H. pylori*

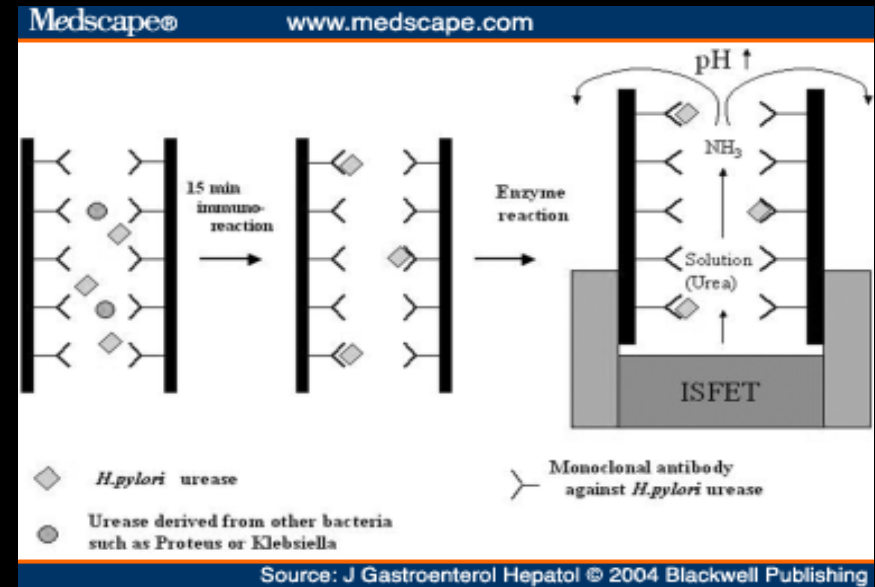
# Mô học

- Xoắn khuẩn gram âm
- 0,5-5 micromet
- 4-6 lông roi
- Điều kiện không thuận lợi → hình cầu
- Ngay dưới lớp nhày thân và hang vị
- HP/ mô học + ureae test (+) → tiêu chuẩn vàng
- Nhược điểm: độ chính xác phụ thuộc vào số lượng vi khuẩn trong mảnh sinh thiết, vị trí sinh thiết và kinh nghiệm của các nhà mô bệnh học



# Urease test

- HP → urease → phân hủy urea → biến màu môi trường từ **vàng** sang **đỏ**
- 30p → 24 giờ
- Không nhạy như người lớn
- Độ nhạy bị ảnh hưởng bởi:
  - Lượng vi khuẩn trong mảnh sinh thiết
  - Sử dụng các thuốc ức chế men Urease: kháng sinh, PPIs và bismuth



# Urease breath test (UBT)

- Nhịn 2 giờ
- Thổi → tỷ số  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  (base line)
- Uống  $^{13}\text{C}$ -urea (nhẹ, không ngậm, 5-10ml dịch)
- 30p sau: thổi lần 2 → tỷ số  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$
- Hiệu số  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C} - ^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  (delta)
- Delta > 5: dương tính



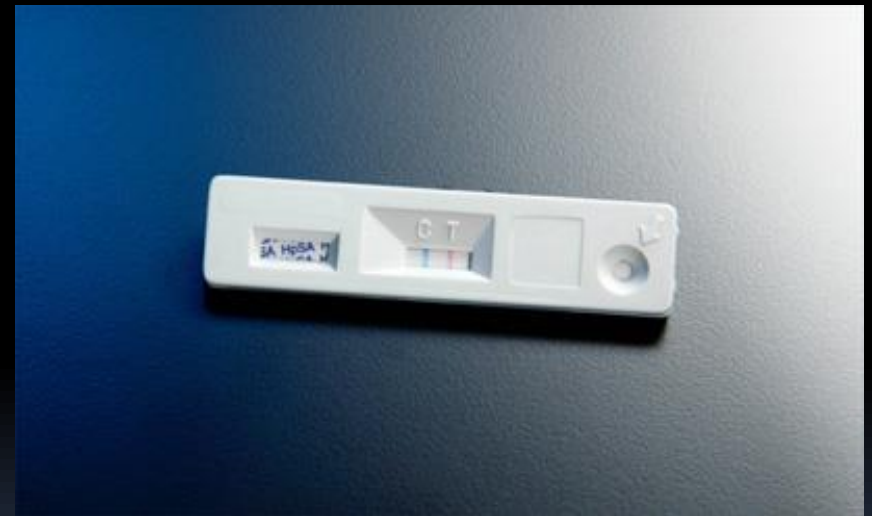
# Huyết thanh chẩn đoán

- IgG chuyên biệt
- Kháng thể ở trẻ nhỏ < người lớn → test kit của người lớn dùng cho trẻ em → cẩn thận khi diễn giải kết quả.
- IgA, IgM: không tin cậy
- Độ nhạy: 83 – 99%
- Độ đặc hiệu: 79,2% - 92,4%
- Ưu điểm:
  - Giá thành thấp
  - Cho phép tiến hành các nghiên cứu dịch tễ
- Nhược điểm: không phân biệt được nhiễm *H. pylori* mới hay nhiễm từ trước đó



# Kháng nguyên HP trong phân

- Trước đây: polyclonal antibody.
- Nay: monoclonal → chính xác hơn
- ELISA hoặc test nhanh
- Không xâm nhập, có thể tự lấy mẫu tại nhà



# Phản ứng khuếch đại chuỗi gen (PCR)

- PCR phát hiện vi khuẩn ở mảnh sinh thiết dạ dày, dịch dạ dày, mảng bám răng, nước bọt, phân
- Áp dụng PCR khi:
  - Nhiễm cùng các vi khuẩn khác => khó phân lập
  - Vi khuẩn chuyển dạng do điều kiện nuôi cấy không thích hợp
- Độ nhạy 85% - 100%
- Độ đặc hiệu: 100%
- Ưu điểm:
  - Phát hiện vi khuẩn ở nước bọt, dịch dạ dày, phân
  - Xác định được genome của vi khuẩn
- Nhược điểm: kỹ thuật, trang thiết bị hiện đại và tốn kém

# Tóm tắt các p.p chẩn đoán

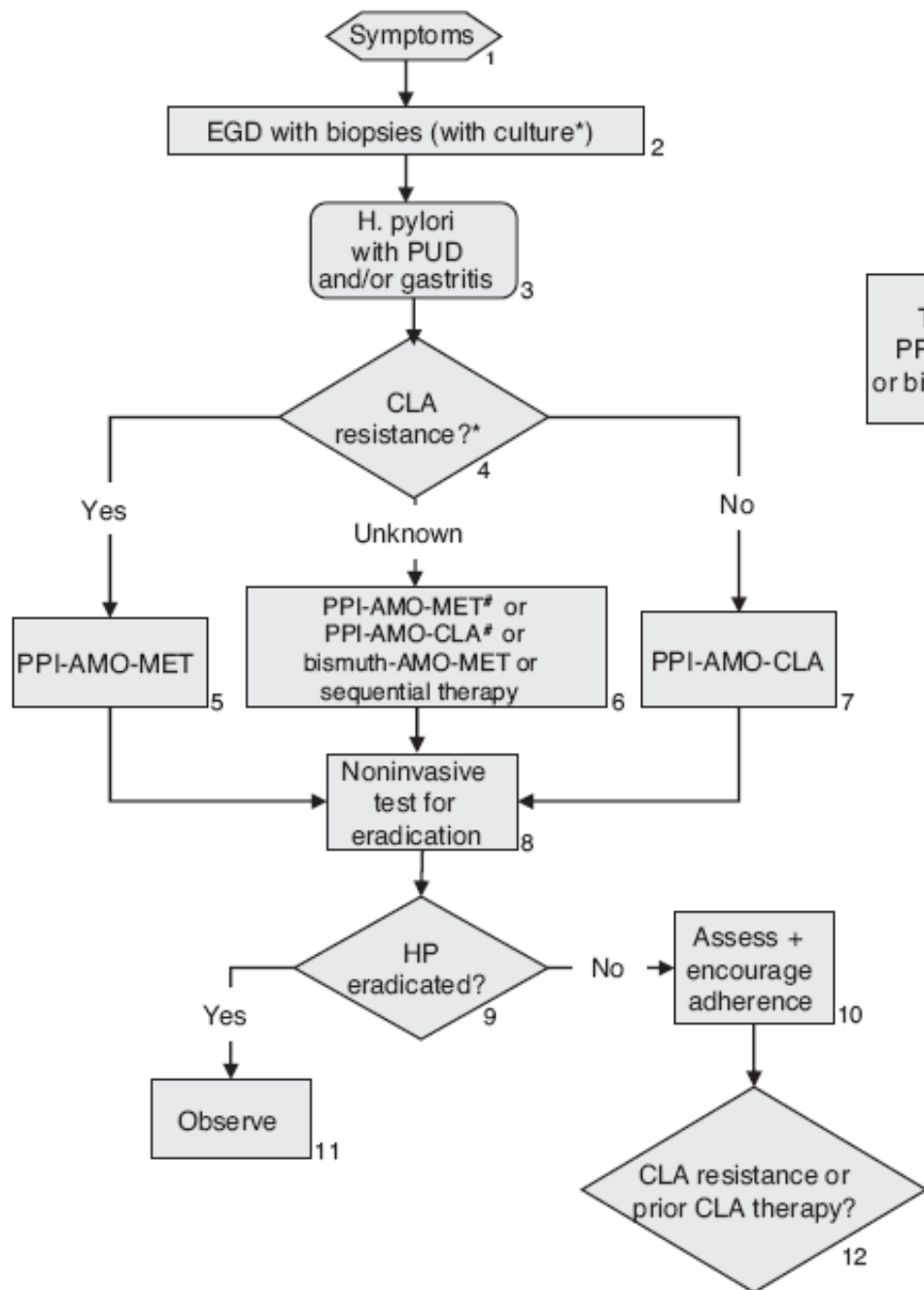
P.P	T.c vàng	Nhạy	Đặc hiệu	Đặc điểm
Cấy	✓			Xâm nhập
Mô học	✓			Xâm nhập
Urease test		# 100%		Xâm nhập
UBT		100%	92%	Theo dõi ĐT (sau 1 tháng ngưng thuốc), nhạy và đặc hiệu #100%
Huyết thanh		thấp		
K.N/ phân		98%	99%	Hứa hẹn
PCR				Đòi hỏi kỹ thuật

# Điều trị

- Không có chỉ định tầm soát HP.
- Điều trị HP khi có loét DD-TT.
- Tuy nhiên, phần lớn trẻ em nhiễm HP không có loét và không triệu chứng.
- Không có bằng chứng rõ ràng về sự liên hệ giữa viêm DD do HP và đau bụng, ngoại trừ trẻ có loét.
- Chọn lựa kháng sinh dựa vào khuyến cáo tại địa phương.
- Đáp ứng: HP và neutrophils mất rất nhanh.
- Nếu HP mất nhưng còn neutrophils trên mô học → thất bại điều trị.

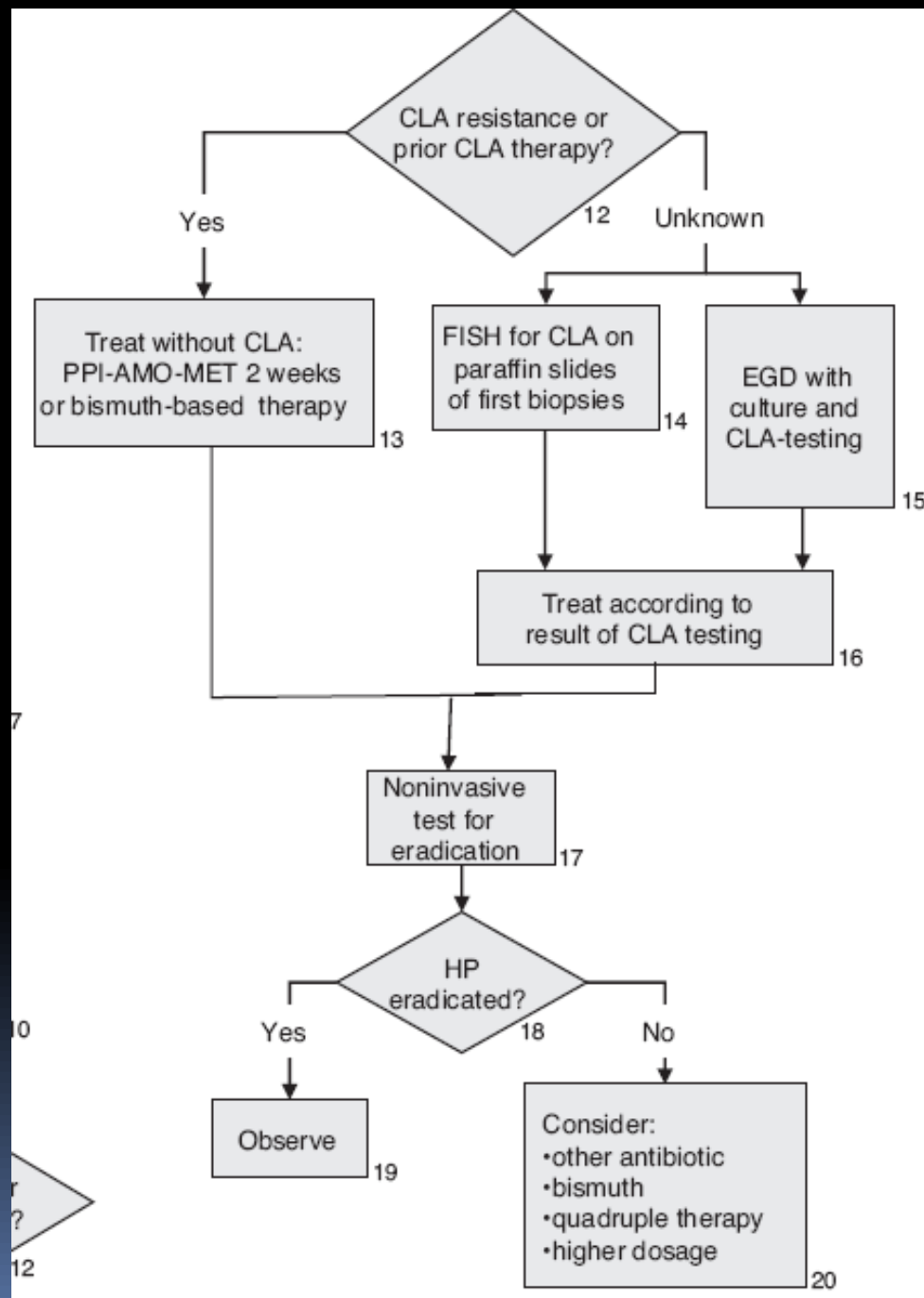
# Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* Infection in Children

\*Sibylle Koletzko, <sup>†</sup>Nicola L. Jones, <sup>‡</sup>Karen J. Goodman, <sup>§</sup>Benjamin Gold, <sup>||</sup>Marion Rowland,  
<sup>¶</sup>Samy Cadranel, <sup>#</sup>Sonny Chong, <sup>\*\*</sup>Richard B. Colletti, <sup>††</sup>Thomas Casswall,  
<sup>§§</sup>Jeannette Guarner, <sup>||||</sup>Nicolas Kalach, <sup>¶¶</sup>Armando Madrazo, <sup>##</sup>Francis Megraud, and  
<sup>\*\*\*</sup>Giuseppina Oderda, on Behalf of the *H pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN



Tr  
PPI  
or bis





# Chỉ định điều trị nhiễm *H. pylori* ở trẻ em

Xác định có *H. pylori* dương tính bằng các xét nghiệm đáng tin cậy trên trẻ:

- Có các triệu chứng tiêu hóa và có tổn thương trên nội soi/mô bệnh học
- Thiếu máu thiếu sắt không tìm thấy nguyên nhân
- Xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn không tìm thấy nguyên nhân

# Điều trị *H. pylori* ở trẻ em

- Lựa chọn đầu tiên để điều trị nhiễm *H. pylori* là phác đồ kết hợp 3 thuốc trong đó gồm 2 kháng sinh và PPI, sử dụng hai lần/ngày
- Thời gian điều trị 14 ngày
- Cấy vi khuẩn và kháng sinh đồ nên được làm nhất là ở các cộng đồng có tỷ lệ kháng kháng sinh cao, và các trường hợp điều trị thất bại

# Phác đồ lựa chọn thứ 1

TABLE 1. First-line treatment recommendations for *H pylori* eradication in children

PPI ( $1-2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) + amoxicillin ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) + metronidazole ( $20 \text{ mg kg day}^{-1}$ )\*

PPI ( $1-2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) + amoxicillin ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) + clarithromycin ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ )\*

Bismuth salts (bismuth subsalicylate or subcitrate  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) + amoxicillin ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) + metronidazole ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ )\*

PPI ( $1-2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) + amoxicillin ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) for 5 days then PPI ( $1-2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) + clarithromycin ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) + metronidazole ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) for 5 days

Maximum daily dose for amoxicillin 2000 mg, for metronidazole 1000 mg, for clarithromycin 1000 mg/day. PPI = proton pump inhibitor.

\* Administered twice daily for 10 to 14 days.

# Phác đồ lựa chọn thứ 2

- **Bốn loại:** PPI + Amoxicillin + Metronidazole + Bismuth
- **Ba loại:** PPI + Levofloxacin (Moxifloxacin) + Amoxicillin
- Khuyến cáo 14 ngày.
- Clarithromycin chỉ dùng khi có bằng chứng còn nhạy.

# Đánh giá hiệu quả diệt *H. pylori*

Tiệt trừ *H. pylori* được định nghĩa là diệt hết vi khuẩn xác định bởi một trong các phương pháp chẩn đoán có độ tin cậy cao sau khi kết thúc điều trị  $\geq 4 - 8$  tuần

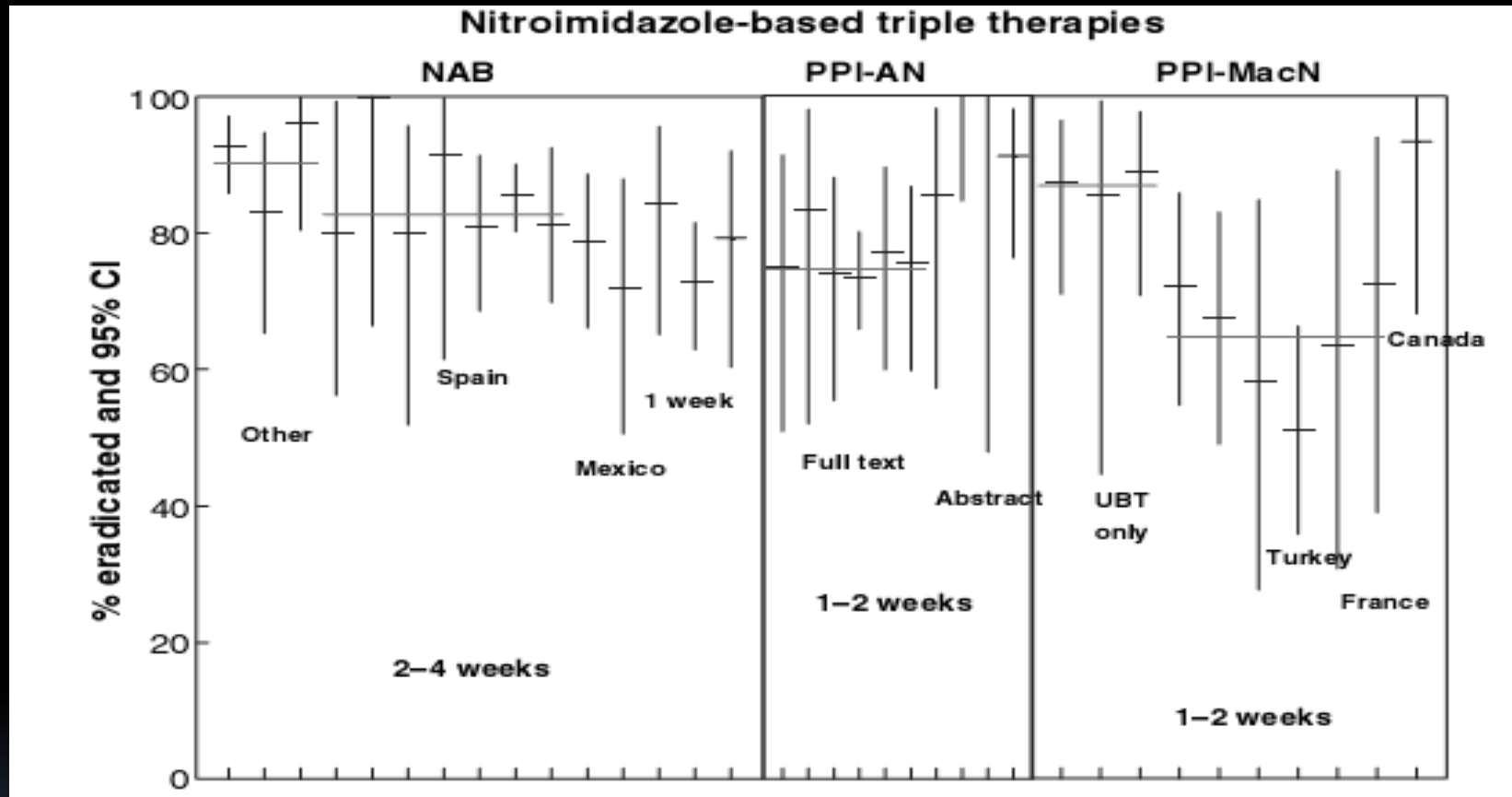
- Tests xâm nhập: một số trường hợp đặc biệt (VDD tăng eosinophil, bệnh Crohn, ...)
- Test không xâm nhập được tin tưởng:
  - . Test hơi thở
  - . Test phát hiện kháng nguyên trong phân (KT đơn dòng)

1111



Khurana et al 2007

# Hiệu quả điều trị và CI 95%



NAB: Nitroimidazole + Amoxicillin + Bismuth

PPI-AN: Proton pump inhibitor + amoxicillin + Nitroimidazole

PPI-MacN: Proton pump inhibitor + macrolid + Nitroimidazole

Khurana et al 2007



# Yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị diệt *H. pylori* ở trẻ em

- Tình trạng kháng kháng sinh
- Sự tuân thủ điều trị
  - Thời gian
  - Liệu trình điều trị
  - Dạng thuốc sử dụng
  - Chi phí điều trị
  - Tác dụng phụ của thuốc
- Vi khuẩn:
  - Mức độ nhiễm vi khuẩn
  - Chủng vi khuẩn độc lực

# Lựa chọn thuốc khi thất bại cả 2 lựa chọn 1 & 2

- Amoxicillin + tetracyclin + bismuth + PPI
- Levofloxacin + amoxicillin + PPI
- Rifabutin+ amoxicillin + PPI
- Furazolidone + amoxicillin + PPI

# Khó khăn khi áp dụng điều trị

- Không áp dụng Tetracyclin cho trẻ dưới 8 tuổi
- **Levofloxacin:**
  - Thuộc nhóm fluoroquinolone là KS có phổ kháng khuẩn rộng trừ cả các vi khuẩn gram dương và gram âm
  - Phác đồ sử dụng levofloxacin có hiệu quả diệt HP 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

# Khó khăn khi áp dụng điều trị

## Furazolidone

- Là thuốc kháng nấm thuộc nhóm nitrofuran 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

# Khó khăn khi áp dụng điều trị

## 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
- Chưa có nghiên cứu và khuyến cáo về việc sử dụng rifabutin trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở trẻ em

# Kháng thuốc

	Amoxicilline (%)	Metronidazole (%)	Clarithromycine (%)
Áo	0	25	-
Bỉ	0	18	17
Pháp	0	43	21
Đức	0	32	22
Bồ Đào Nha	0	19	45
Tây Ban Nha	0	23	21
Đông Âu	0.9	31	9.5
Nhật	0	24	29
Bắc Mỹ	4.6	-	41
Mexico	15.7	-	22

# Kháng metronidazole

- Giảm hiệu quả điều trị ở người lớn lẫn trẻ em
- Đột biến ở gen *rdxA*, *frxA*, *fdxB*.
- 33% ở châu Âu, 20-50% ở Mỹ, 70% ở các nước đang phát triển.
- Thường thấy ở phụ nữ, nước đang phát triển (do dùng trong bệnh phụ khoa hay tiêu chảy?)

# Kháng clarithromycine

- Đột biến ở gen tạo ribosome của HP.
- Kháng thuốc nguyên phát ở người lớn ít hơn metronidazole (10-15%).
- Kháng tăng dần ở trẻ em (sử dụng rộng rãi)
- Nhặt: 30%





# Kháng amoxicilline

- Không nhiều
- 

# Tỷ lệ diệt trùng

	Số ca	Số trung tâm	Số ca HP (-)	% diệt trùng	95% CI
OMC	18	7	17	94.4	73-100
LAM	26	3	16	61.5	40-80
BCM	42	2	31	73.8	58-86
BAM	50	5	39	78	64-89
OAM	60	15	46	66.7	54-78
OAC	157	19	95	60.5	53-68

O: omeprazole

M: metronidazole

C: clarithromycine

L: lanzoprazole

A: amoxicilline

B: bismuth

(Nguồn: *Helicobacter*, 2007; 12(2):150-6)



# Cám ơn

- TS. BS. Trần Thị Thanh Tâm
  - BS. Nguyễn Cẩm Tú
- 



# Back up slides

# Phác đồ thay thế

- Bismuth subsalicylate: viên 262mg, 262mg/15ml, 525mg/15ml
  - . 3-6t: 5ml (88mg) hay 1/3 viên x 4 lần
  - . 6-9t: 10ml (175mg) hay 2/3 viên x 4 lần
  - . 9-12t: 15ml (262mg) hay 1 viên x 4 lần
- O
- M
- Tetracycline: 50mg/kg/ngày chia 4 (>12 tuổi)
- 3 tuần
- Tác dụng phụ: encephalopathy, STC: chưa được báo cáo trong điều trị VDD hay loét DD-TT do HP ở trẻ em.