

# HẬU QUẢ NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI* Ở TRẺ EM

## Mở đầu

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là một trong những tác nhân gây nhiễm khuẩn mạn tính phổ biến nhất trên thế giới, và ước tính hiện nay có khoảng phân nửa dân số thế giới nhiễm loại vi khuẩn này. Tuy vậy, tỉ lệ lưu hành của *H. pylori* không đồng đều giữa các nước.

Nhiễm *H. pylori* thường được cho là yếu tố căn nguyên chính của viêm dạ dày và loét tiêu hóa (Suerbaum S & Michetti P, 2002). Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng tình trạng viêm nhiễm do *H. pylori* gây ra có thể góp phần phát triển adenocarcinoma dạ dày; hơn nữa, nó còn can dự vào sự phát triển lymphoma tế bào B grade thấp ở loại mô bạch huyết niêm mạc (MALT) (Suerbaum S & Michetti P, 2002; Atherton JC, 2006). Gần đây, vai trò tiềm năng của nhiễm *H. pylori* trong các bệnh tiêu hóa khác (bệnh trào ngược dạ dày-thực quản) cũng như các bệnh ngoài ruột (thiếu máu thiếu sắt, chậm tăng trưởng, ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, hen và các rối loạn dị ứng) đã được nêu ra (Pellicano R và cs, 2009). Vai trò của *H. pylori* trong cơ chế bệnh sinh của các biểu hiện ngoài tiêu hóa được đề xuất dựa trên các sự kiện sau: (1) viêm cục bộ có ảnh hưởng toàn thân; (2) nhiễm *H. pylori* ở dạ dày là một quá trình mạn tính kéo dài nhiều chục năm; và (3) nhiễm khuẩn dai dẳng gây nên các đáp ứng viêm mạn tính và đáp ứng miễn dịch có khả năng dẫn đến những tổn thương tại chỗ hoặc ở xa vị trí nhiễm khuẩn ban đầu (Realdi G và cs, 1999).

Bài này là một tổng quan y văn hiện có về các biểu hiện tiêu hóa và ngoài tiêu hóa của nhiễm *H. pylori* ở trẻ em. Thông tin được lấy từ các nghiên cứu trong hai thập kỷ qua, qua việc tìm kiếm trên MEDLINE.

## Viêm dạ dày và loét dạ dày – tá tràng

Ở trẻ em, nhiễm *H. pylori* chủ yếu gây viêm hang vị dạ dày và loét tá tràng. Loét dạ dày ở trẻ em ít gặp hơn so với người lớn (Macarthur C và cs, 1995).

Một phân tích gộp những báo cáo đầu tiên (1983-1994) cho thấy tỉ số tỉ lệ (rate ratio) của viêm dạ dày hang vị ở trẻ em nhiễm *H. pylori* (so với trẻ không bị nhiễm) dao động từ 1,9 đến 71,0 (trung vị: 4,6) (Macarthur C và cs, 1995). Theo đó, tỉ lệ nhiễm *H. pylori* ở trẻ em bị loét tá tràng khá cao (từ 33%-100%; trung vị: 92%) so với trẻ loét dạ dày (tỉ lệ từ 11%-75%; trung vị: 25%). Như vậy, có bằng chứng

vững vàng về sự kết hợp giữa nhiễm *H. pylori* và viêm hang vị dạ dày và loét tá tràng ở trẻ em; còn bằng chứng về sự kết hợp với loét dạ dày thì kém thuyết phục hơn. Mặc dù vậy, một nghiên cứu hồi cứu trong giai đoạn sau đó (1995-2001) ở Nhật Bản khẳng định tỉ lệ nhiễm *H. pylori* là rất cao trong viêm hang vị dạ dày và loét tá tràng (theo thứ tự là 98,5% và 83%), và còn chứng minh rằng *H. pylori* là yếu tố nguy cơ xác định của sự phát triển loét dạ dày, mặc dù tỉ lệ nhiễm không đạt đến 50% (Kato S và cs, 2004).

Gần đây, tỉ lệ loét dạ dày-tá tràng có *H. pylori* dương tính ở người lớn được nhận thấy đang gia tăng cùng với giảm tỉ lệ nhiễm (Arents NL và cs, 2004). Ở trẻ em, trong y văn còn ít số liệu nghiên cứu xu hướng tăng giảm của tỉ lệ nhiễm *H. pylori* trong loét dạ dày-tá tràng. Trong một nghiên cứu đa trung tâm tiền cứu ở châu Âu về xuất độ loét dạ dày và tá tràng ở trẻ em, Kalach và cs (2007) nhận thấy loét xảy ra ở 10,6% số trường hợp, nhưng chỉ có 26,7% số này bị nhiễm *H. pylori*. Từ tháng 1/2001 đến tháng 12/2002, có 518 trẻ được thu thập thông tin trong một nghiên cứu về điều trị *H. pylori* ở châu Âu (Oderda G và cs, 2007). Khi nội soi, 454 trẻ bị viêm dạ dày kết hợp với *H. pylori* và 64 trẻ có loét (12,9%). Tuy nhiên, lô bệnh nhân này bao gồm cả trẻ em ở Nga, và chúng có tỉ lệ loét tiêu hóa cao hơn rõ rệt (35% so với 6,7% ở trẻ em thuộc phần còn lại của châu Âu,  $P < 0,0001$ ). Như vậy, rõ ràng tỉ lệ loét có *H. pylori* dương tính ở trẻ em khác nhau giữa các nước, và điều này không thể giải thích hoàn toàn bằng tỉ lệ nhiễm trong quần thể được nghiên cứu (Oderda G và cs, 2009). Trong một tổng quan hồi cứu (1998-2006) gồm 619 trẻ em Trung Hoa được nội soi đường tiêu hóa trên để thăm khám các triệu chứng tiêu hóa trên, Tam và cs (2009) nhận thấy 43 trẻ (6,9%) có loét tiêu hóa. Trong số 43 bệnh nhân này, có 37 trẻ bị loét tá tràng và 6 trẻ loét dạ dày. Tỉ lệ nhiễm *H. pylori* là 56,8% ở trẻ loét tá tràng và 33,3% ở trẻ loét dạ dày.

## Bệnh dạ dày ác tính

Về bệnh dạ dày ác tính kết hợp với *H. pylori* ở trẻ em, chỉ có một ít trường hợp lymphoma MALT dạ dày được ghi nhận (Blecker U, 1997; Blecker U và cs, 1995; Ohno Y và cs, 2006), nhưng không có báo cáo nào về adenocarcinoma.

Bảng 1. Tỷ lệ teo dạ dày ở trẻ em

Tác giả (năm)/Nước	Hệ thống Sydney cập nhật	Tuổi trung bình (giới hạn, năm)	Số bệnh nhân		Teo dạ dày và/hoặc chuyển sản ruột (%)	
			<i>H. pylori</i> +	<i>H. pylori</i> -	<i>H. pylori</i> +	<i>H. pylori</i> -
Whitney và cs (2000)/Mỹ	Có	10,7 (1-21)	42	0	Hang vị: 16,6/0 Đáy vị: 2,3/0	-/-
Kolho và cs (2000)/Phần Lan	Không báo cáo	9,5 (2-16)	71	0	0/0	-/-
Campbell và cs (2001)/Gambia	Có	1,4 (-/-)	21	16	0/0	0/0
Guiraldes và cs (2002)/Chile	Không	12,2 (5-17)	59	14	0/0	0/0
Oztürk và cs (2003)/TNK	Có	12,2 (6-16)	18	9	Hang vị: 72,2/77,7	11,1/0
Guarner và cs (2003)/Mỹ	Có	- (1-17)	19	45	Hang vị: 52,6/15,7 Đáy vị: 0/5,2	22,2/0 0/0
Usta và cs (2004)/TNK	Có	11,8 (4-17)	175	0	2,2/1,1	-/-
Levine và cs (2004)/Israel	Không báo cáo	14,2 (-/-)	55	40	0/0	2,5/0
Ricuarte và cs (2005)/Colombia, Hàn Quốc	Không	12,0 (4-18) 14,0 (8-18)	97 10	18 48	16,4 0	* 0
Kato và cs (2006)/Nhật Bản	Có	11,3 (1-16)	131	65	Hang vị: 51,9/4,6 Đáy vị: 34,8/0	10,8/4,6 8,3/4,2
Tutar và cs (2009)/TNK	Có	1,3 (0,1-2,0)	40	112	2,5/0	0/0
Kalach và cs (2009)/Pháp	Có	5,3 (0,1-17,7)	66	553	0/0	0,2/0,2

\*Teo niêm mạc, 31% là chuyển sản ruột; 63% là chuyển sản giả môn vị; 6% là cả hai dạng. *H. pylori* = *Helicobacter pylori*; TNK = Thổ Nhĩ Kỳ

Có bằng chứng ủng hộ cho sự kết hợp giữa nhiễm *H. pylori* lâu ngày và teo dạ dày, và chuyển sản ruột với sự phát triển của adenocarcinoma ruột và không biệt hóa ở người lớn (Suerbaum S & Michetti P, 2002). Có ý kiến cho rằng viêm dạ dày mạn tính, teo dạ dày, chuyển sản ruột và ung thư dạ dày phát triển tăng tiến từng bước qua hàng chục năm, trên những người bị nhiễm *H. pylori* sẵn có các yếu tố bẩm (Correa P và cs, 1990). Tuy vậy, teo dạ dày và chuyển sản ruột cũng đã được mô tả ở trẻ em sống tại những nước có xuất độ ung thư dạ dày cao (Ricuarte O và cs, 2005), và đôi khi được tìm thấy ở trẻ rất nhỏ. Những phát hiện này ủng hộ giả thiết cho rằng các yếu tố di truyền của ký chủ ảnh hưởng đến đáp ứng viêm và miễn dịch với *H. pylori* có thể quyết định tại sao một số đối tượng bị nhiễm vi khuẩn này lại phát triển các tổn thương tiền ung thư và ung thư dạ dày, trong khi các đối tượng khác không bị (Machado JC và cs, 2003; Dimitrov G & Gottrand F, 2006). Như vậy, rất có thể tỉ lệ teo dạ dày và chuyển sản ruột thay đổi tùy theo các yếu tố địa lý/di truyền và môi trường, như trình bày trong Bảng 1. Tuy vậy, vẫn có vấn đề trong việc chọn mẫu nghiên cứu. Thật vậy, việc truy tìm không có tính hệ thống khi nội soi ở trẻ em để xác định những tình trạng mô học này có thể che lấp tỉ lệ thật

sự của chúng (Machado JC và cs, 2003). Phần lớn các nghiên cứu báo cáo đặc điểm mô học của nhiễm *H. pylori* trên trẻ em đều dùng các mẫu sinh thiết ngẫu nhiên hoặc một số nhỏ là sinh thiết có mục tiêu, được lấy chủ yếu ở hang vị (Guarner J và cs, 2003; Ozen H và cs, 2001). Trong đa số nghiên cứu, việc xác định teo thường tập trung vào sự hiện diện của chuyển sản ruột hoặc không được định nghĩa rõ ràng (Guarner J và cs, 2003).

Trong thực hành lâm sàng, hệ thống Sydney cập nhật đã được sử dụng rộng rãi để phân độ kết quả giải phẫu bệnh dạ dày (mật độ vi khuẩn *H. pylori*, viêm cấp và mạn, teo và chuyển sản ruột) (Dixon MF và cs, 1996). Mặc dù hệ thống này đã được thẩm định trên bệnh nhân người lớn, nhưng độ biến thiên giữa các quan sát viên vẫn còn là một vấn đề, chủ yếu là trong việc đánh giá teo niêm mạc. Vì vậy, cần thẩm định thêm các thông số về teo từ các mẫu sinh thiết trên trẻ em. Trái lại, biểu mô chuyển sản dễ dàng được bác sĩ giải phẫu bệnh phát hiện, do sự hiện diện của các tế bào hình ly tiết chất nhầy (Dimitrov G & Gottrand F, 2006).

Sinh thiết trên người lớn được khuyến nghị lấy 5 mẫu (2 hang vị, 2 thân vị, và 1 ở khuyết góc [incisura angulus]) (Dixon MF và cs, 1996), nhưng hiện không có sự đồng thuận về số mẫu và vị trí

sinh thiết dạ dày tối ưu trên trẻ em. Thực hành lâm sàng trong lĩnh vực này còn nhiều điểm dị biệt, có thể phần nào giải thích cho những tỉ lệ khác nhau của viêm teo dạ dày ở trẻ em (Dimitrov G & Gottrand F, 2006). Trong một nghiên cứu gồm 173 trẻ từ những nước có xuất độ cao ung thư dạ dày, Ricuarte và cs (2005) đã nhấn mạnh tầm quan trọng của vị trí sinh thiết trong việc xác định sự hiện diện của teo thân vị. Ở trẻ em, teo chỉ được nhận diện trên các mẫu sinh thiết được lấy gần chỗ nối hang vị-thân vị bình thường, phù hợp với quan niệm cho rằng teo tiến triển như một đường biên hang-thân vị tiến dần lên (Ricuarte O và cs, 2005). Do đó, cần nhận diện và mô tả các đặc trưng của diễn biến tự nhiên của viêm dạ dày do *H. pylori*, bên cạnh việc sinh thiết tập trung vào hang vị và tâm vị, các mẫu sinh thiết có mục tiêu phải bao gồm bờ cong nhỏ và bờ cong lớn của thân vị. Đáng tiếc là các vị trí được khuyến nghị trong hệ thống Sydney cập nhật chỉ có thể nhận diện teo thân vị nếu nó lan rộng.

Nghiên cứu từ những năm 1990 đã chứng minh sự phát triển của lymphoma MALT dạ dày grade thấp có sự kết hợp chặt chẽ với viêm dạ dày mạn do *H. pylori*. Trên hai lô lớn bệnh nhân người lớn, *H. pylori* được phát hiện bằng khảo sát mô học ở 92% và 100% số bệnh nhân lymphoma MALT dạ dày (Wotherspoon AC và cs, 1991; Eidt S và cs, 1004). Sự đáp ứng của lymphoma MALT với điều trị kháng sinh thanh toán *H. pylori* đã thay đổi cách tiếp cận điều trị bệnh này. Tỉ lệ lui bệnh trong y văn thay đổi từ 60% đến 80%, mặc dù tái phát xảy ra ở 5% số trường hợp (Fischbach W và cs, 2004; Thiede C và cs, 1997). Lymphoma MALT thường xảy ra ở người trung niên và cao niên; chỉ một số ít trường hợp được báo cáo ở trẻ em. Vài báo cáo ca bệnh cho thấy sự thoái triển của lymphoma MALT sau khi điều trị thanh toán *H. pylori* đơn thuần (Blecker U và cs, 1995; Ohno Y và cs, 2006).

### Khó tiêu cơ năng

Vai trò của nhiễm *H. pylori* như là một nguyên nhân của khó tiêu không loét hoặc khó tiêu cơ năng là một trong những đề tài có nhiều ý kiến trái ngược nhau trong y giới từ khi khám phá ra vi khuẩn này.

Khó tiêu rất phổ biến ở trẻ em bị đau bụng mạn tính hoặc tái diễn, với 80% số trẻ có triệu chứng này (Perez ME & Youssef NN, 2007). Sự liên quan giữa đau bụng tái diễn ở tuổi nhỏ và nhiễm *H. pylori* không được biết rõ. Các nghiên cứu trên trẻ em bị hạn chế do không có một định nghĩa rõ ràng về đau bụng tái diễn hoặc do sử dụng những tiêu chí

chẩn đoán không đặc hiệu đối với đau bụng mạn tính. Một phân tích gộp các báo cáo ban đầu (1983-1994) cho thấy tỉ lệ của nhiễm *H. pylori* ở trẻ có đau bụng tái diễn không nhất quán (dao động từ 0%-81%; trung vị: 22%), với tỉ lệ thấp hơn (từ 0%-9%; trung vị: 6%), ở trẻ hội đủ các tiêu chí Apley (tức là có ít nhất 3 đợt đau bụng riêng biệt đủ nặng để gây gián đoạn sinh hoạt hàng ngày, xảy ra trong một thời gian  $\geq 3$  tháng) (Macarthur C và cs, 1995).

Trên người lớn, một số nghiên cứu đối chứng cho thấy một sự liên kết mơ hồ giữa sự trú đóng của *H. pylori* và các triệu chứng khó tiêu (Talley NJ và cs, 1999). Trên trẻ em, có rất ít các nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng về điều trị. Kết quả của hai thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng cho thấy sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng sau điều trị nhiễm *H. pylori* (Frank F và cs, 2000; Uc A & Chong SK, 2002). Tuy vậy, nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược của Ashorn và cs (2004) gợi ý rằng đau bụng tái diễn không phải là một chỉ định để xét nghiệm và điều trị nhiễm *H. pylori* ở trẻ em. Thật vậy, trong nghiên cứu ấy, sau 52 tuần các triệu chứng khó tiêu được cải thiện ở cùng một mức độ như nhau trên nhóm trẻ được điều trị và nhóm dùng giả dược, bất kể viêm dạ dày có lành hay không (một kết điểm đạt tỉ lệ cao ở nhóm được điều trị thanh toán vi khuẩn). Nhưng do số bệnh nhân được thu nhận quá ít, nên cần thận trọng khi lý giải kết quả của nghiên cứu này. Cần có những nghiên cứu đa trung tâm qui mô lớn trên trẻ em để trả lời dứt khoát câu hỏi liệu có tồn tại một mối liên kết giữa nhiễm *H. pylori* và đau bụng tái diễn hay không.

Dựa trên một tổng phân tích gồm 38 nghiên cứu từ năm 1966 đến 2009, Spee và cs (2010) không tìm thấy một sự kết hợp nào giữa đau bụng tái diễn (hội đủ các tiêu chí Apley) và nhiễm *H. pylori* ở trẻ em. Tuy nhiên, các tác giả đã chứng minh rằng trẻ em được gửi khám chuyên khoa tiêu hóa vì đau bụng không đặc hiệu (tức bao gồm cả những trẻ không hội đủ các tiêu chí Apley) hoặc đau vùng thượng vị có nguy cơ nhiễm *H. pylori* cao gấp 2-3 lần so với trẻ không có những triệu chứng này.

### Trào ngược dạ dày-thực quản

Sự tương tác giữa nhiễm *H. pylori* và bệnh trào ngược dạ dày-thực quản đã được tranh cãi rộng rãi trong y văn suốt thập niên vừa qua, và giả thiết cho rằng thanh toán *H. pylori* dẫn đến tăng trào ngược dạ dày-thực quản là đề tài của nhiều bài báo với những kết luận mâu thuẫn nhau trên trẻ em cũng như trên người lớn (Labenz J và cs, 1997; Vakil N

và cs, 2000; Fallone CA và cs, 2000; Wu JC và cs, 2000; Richter JE, 2004). Có ít số liệu trên trẻ em vì tỉ lệ nhiễm *H. pylori* thấp và không có nghiên cứu ngẫu nhiên nào được thực hiện; do vậy, ảnh hưởng của việc thanh toán *H. pylori* đối với bệnh trào ngược dạ dày-thực quản cần được rút ra từ những nghiên cứu trên người lớn.

*H. pylori* được nhận thấy có tương quan nghịch với tỉ lệ lưu hành bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, và một số nghiên cứu cho thấy sự tăng nặng của viêm thực quản sau khi thanh toán vi khuẩn (Richter JE, 2004; Laine L & Sugg J, 2002; Schwizer W và cs, 2001). Các cơ chế được đề xuất bao gồm sự hiện diện của viêm thân vị thể teo hoặc lan rộng dẫn đến tăng xuất lượng acid sau khi thanh toán vi khuẩn; giảm tác dụng đệm do tiết trừ *H. pylori*, vốn sản xuất ra ammoniac thông qua urease của vi khuẩn; trào ngược bị che lấp bởi các thuốc trung hòa acid dùng cho bệnh liên quan với *H. pylori*; và tăng cảm giác thèm ăn với trào ngược qua trung gian tăng cân. Có nhiều ý kiến phản đối những kết quả quan sát này, vì một số nghiên cứu không tìm thấy sự kết hợp giữa việc thanh toán *H. pylori* và bệnh trào ngược (Levine A và cs, 2004; Moayyedi P và cs, 2001; Rosioru C và cs, 1993; McColl KE và cs, 2000).

Phần lớn các nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của thanh toán *H. pylori* trên trào ngược ở người lớn đều sử dụng những quần thể chọn lọc như bệnh nhân loét tá tràng hoặc bệnh nhân trào ngược dạ dày-thực quản trước khi thanh toán. Những yếu tố nguy cơ được tìm thấy trên người lớn, như viêm teo dạ dày, loét tá tràng, hoặc viêm thực quản, có thể ảnh hưởng đến kết cục của nghiên cứu. Những yếu tố này ít gặp ở trẻ em, do đó những kết quả ấy có thể không có ý nghĩa đối với việc quyết định thanh toán *H. pylori* nếu tìm thấy trên trẻ em (Levine A và cs, 2004).

Dent (2001) cho rằng việc chọn quần thể nghiên cứu có thể góp phần quyết định ảnh hưởng của thanh toán *H. pylori* trên bệnh trào ngược dạ dày-thực quản. Trong viêm hang vị dạ dày với niêm mạc thân vị được bảo toàn, sự phân tiết acid là một đáp ứng gia tăng, vì vậy làm tăng hư tổn tá tràng hoặc thực quản. Trên những bệnh nhân này, việc thanh toán vi khuẩn sẽ cải thiện hoặc không ảnh hưởng bệnh trào ngược dạ dày-thực quản. Giả thiết này phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác cho thấy sự cải thiện triệu chứng trào ngược trên bệnh nhân loét tá tràng (McColl KE và cs, 2000; Moayyedi P và cs, 2000). Tuy nhiên, trên bệnh

nhân viêm teo dạ dày hoặc viêm thân vị nặng, thanh toán *H. pylori* có thể làm tăng phân tiết acid. Trẻ em và thiếu niên có nhiều khả năng đáp ứng như nhóm thứ nhất với viêm dạ dày chủ yếu là ở hang vị (Levine A và cs, 2004).

Nguy cơ và lợi ích của việc thanh toán *H. pylori* không được xác định rõ trên bệnh nhân viêm dạ dày đơn thuần, và thay đổi tùy theo độ nặng và loại hình viêm dạ dày (Dent J, 2001). Mặc dù đây là nhóm bệnh nhân có nhiều khả năng phát triển viêm thực quản trào ngược, nhưng nguy cơ của bệnh này không trội bằng nguy cơ của nhiễm *H. pylori* liên tục. Viêm thực quản trào ngược sau thanh toán *H. pylori* được cho là ẩn chứa nguy cơ nhỏ hơn, và đặc biệt là không dẫn đến chuyển sản ruột. Trái lại, nguy cơ của nhiễm *H. pylori* liên tục tương đối cao trên bệnh nhân đã có loét tá tràng, dạ dày hoặc loét dạ dày-tá tràng mạn tính (Dent J, 2001). Điều chắc chắn là *H. pylori* là một yếu tố nguy cơ quan trọng của adenocarcinoma dạ dày ngoài tâm vị, và trẻ em nhiễm *H. pylori* có nguy cơ phát triển tân sản dạ dày cao ít nhất gấp 5 lần về sau này. Nguy cơ này có nhiều khả năng đảo ngược khi thanh toán *H. pylori* (Moayyedi P và cs, 2001). Trong một nghiên cứu trên người lớn có nguy cơ cao, nguy cơ ung thư dạ dày không giảm khi kết thúc 7,5 năm theo dõi ở người có *H. pylori* mà trước đó đã dùng liệu pháp thanh toán vi khuẩn (Wong BC và cs, 2004). Tuy vậy, trong một phân tích trên một phân nhóm bệnh nhân không có tổn thương tiền ung thư lúc ban đầu, nguy cơ ung thư giảm rõ rệt. Có những nghiên cứu khác gợi ý rằng có thể đề phòng ung thư dạ dày trên người bị nhiễm vi khuẩn nhưng không có tổn thương tiền ung thư (Leung WK và cs, 2004; Ley C và cs, 2004). Do đó, trẻ em có thể là các đối tượng đích trong nỗ lực đề phòng sự phát triển ung thư dạ dày về sau.

### Thiếu máu thiếu sắt

Ngoài những nguyên nhân đã biết của thiếu máu thiếu sắt, sự kết hợp giữa *H. pylori* và thiếu máu thiếu sắt ở trẻ em đã được nhận thấy trong hơn 20 năm qua (Baggett HC và cs, 2006; Baysoy G và cs, 2004; Blecker U và cs, 1999; Choe YH và cs, 1999; Dufour C và cs, 1993). Tuy vậy, vẫn còn nhiều ý kiến khác nhau về vấn đề nhiễm *H. pylori* có quan hệ nhân-quả với thiếu máu thiếu sắt ở trẻ em hay không và liệu điều trị thanh toán *H. pylori* có cải thiện được dự trữ sắt hoặc chấm dứt thiếu máu thiếu sắt hay không. Năm 1991, Blecker U và cs đã mô tả sự kết hợp giữa nhiễm *H. pylori* và thiếu máu thiếu

**Bảng 2. Các thử nghiệm ngẫu nhiên về thanh toán *Helicobacter pylori* trong thiếu máu thiếu sắt và thiếu sắt ở trẻ em**

Tác giả (năm)/Nước	Số trẻ thiếu máu thiếu sắt/ <i>H. pylori</i>	Theo dõi (Số trẻ)	Kết cục	
			Thiếu máu thiếu sắt	Thiếu sắt
Choe và cs (1999) /Hàn Quốc	43/25	8 tuần (18)	Tăng Hb với: điều trị thanh toán + sắt, điều trị thanh toán + giả dược so với sắt + giả dược ( $P = 0,0086$ )	Khác biệt không có ý nghĩa về nồng độ sắt hoặc ferritin huyết thanh
Sarker và cs (2008)/ Bangladesh	260/200	3 tháng (260)	Tỉ lệ TMTS dai dẳng với: điều trị thanh toán + sắt: 11%; điều trị thanh toán đơn độc: 33%; sắt đơn độc: 0%; giả dược: 45%	Tỉ lệ TS dai dẳng với: điều trị thanh toán + sắt: 19%; điều trị thanh toán đơn độc: 65%; sắt đơn độc: 7%; giả dược: 78%
Gessner và cs (2006)/ Alaska	219/219	14 tháng (201)	Tỉ lệ TMTS dai dẳng với: điều trị thanh toán + sắt: 22%; sắt đơn độc: 14%	Tỉ lệ TS dai dẳng với: điều trị thanh toán + sắt: 65%; sắt đơn độc: 72%
Fagan và cs (2009)/ Alaska	219/219	40 tháng (176)	Tỉ lệ TMTS dai dẳng với: điều trị thanh toán + sắt: 5%; sắt đơn độc: 19%	Tỉ lệ TS dai dẳng với: điều trị thanh toán + sắt: 52%; sắt đơn độc: 58%

Hb = hemoglobin; TMTS = thiếu máu thiếu sắt; TS = thiếu sắt; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*.

sắt do mất máu vi thể trên một bé gái 15 tuổi bị viêm dạ dày xuất huyết mạn tính dương tính với *H. pylori*, nhưng không có triệu chứng dạ dày-ruột. Hai năm sau, Dufour và cs báo cáo một em bé 7 tuổi bị viêm hang vị mạn tính kết hợp với *H. pylori* nhưng không có bằng chứng xuất huyết hoặc triệu chứng lâm sàng nào ngoài thiếu máu thiếu sắt, tình trạng này không chữa được bằng các chế phẩm sắt dạng uống và chỉ thuyên giảm sau khi thanh toán *H. pylori*. Sau những báo cáo ấy, có những nghiên cứu nhận thấy sự kết hợp giữa nhiễm *H. pylori* và thiếu máu thiếu sắt trẻ em không rõ nguyên nhân hoặc khó trị, và cho thấy sự cải thiện của dự trữ sắt và chứng thiếu máu sau khi thanh toán *H. pylori* thành công (Ashorn M và cs, 2001; Barabino A và cs, 1999; Carnicer J và cs, 1997; Kostaki M và cs, 2003). Thế nhưng, một số bác sĩ nhi khoa cho rằng *H. pylori* là nguyên nhân của thiếu máu thiếu sắt kháng trị với chế phẩm sắt dạng uống (Barabino A và cs, 1999; Russo-Mancuso G và cs, 2003). Như vậy, những nghiên cứu trên ủng hộ cho một ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng của nhiễm *H. pylori* trên dự trữ sắt toàn thân và đã dẫn đến khuyến nghị thanh toán *H. pylori* trên người bị nhiễm có thiếu máu thiếu sắt không rõ nguyên nhân (Malferttheiner P và cs, 2007; Rowland M và cs, 1999). Tuy nhiên, cỡ mẫu nhỏ, thiếu nhóm chứng, và các vấn đề khác trong phương pháp nghiên cứu, kể cả việc sử dụng các test được kiểm chứng liên quan với sinh thiết để đánh giá tình trạng nhiễm *H. pylori*, là các yếu tố đã hạn chế việc lý giải và khái quát hóa các kết quả của những nghiên cứu này trên trẻ em.

Chỉ có bốn thử nghiệm ngẫu nhiên trong dân số về ảnh hưởng của điều trị nhiễm *H. pylori* trên thiếu

máu thiếu sắt được thực hiện trên trẻ em (Choe YH và cs, 1999; Fagan RP và cs, 2009; Gessner BD và cs, 2006; Sarker SA và cs, 2008), và được trình bày trong Bảng 2. Ba nghiên cứu trong số này không có nhóm giả dược thật sự. Choe và cs (1999) đã chứng minh một ảnh hưởng có lợi của liệu pháp thanh toán *H. pylori* cộng với sắt hoặc giả dược trong việc làm tăng nồng độ hemoglobin. Tuy vậy, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm nghiên cứu về nồng độ sắt huyết thanh, khả năng gắn sắt toàn phần, và nồng độ ferritin khi tái khám sau 8 tuần. Trên một thuần tập tương đối lớn gồm những trẻ em ở Bangladesh bị thiếu máu thiếu sắt, Sarker và cs (2008) đã chứng minh một sự cải thiện tương tự của tình trạng thiếu máu và thiếu sắt, với liệu pháp chống *H. pylori* cộng với sắt, so với liệu pháp sắt đơn độc. Do vậy, sự cải thiện tình trạng chất sắt ở trẻ em được dùng liệu pháp phối hợp có thể qui cho tác dụng của sắt hơn là của liệu pháp chống *H. pylori*. Kết quả trên trẻ em Bangladesh đã củng cố các kết quả của nghiên cứu ở vùng nông thôn Alaska, cho thấy điều trị và giải quyết tình trạng nhiễm *H. pylori* không làm giảm đáng kể mức độ thiếu sắt hoặc thiếu máu nhẹ sau khi khởi trị 14 tháng, mặc dù tỉ lệ tái nhiễm tương đối thấp sau khi đã điều trị dứt điểm nhiễm khuẩn ban đầu (Gessner BD và cs, 2006). Sau khi khởi trị 40 tháng, đánh giá theo dõi thêm cho thấy việc giải quyết tình trạng nhiễm *H. pylori* đã làm giảm đáng kể tỉ lệ thiếu máu thiếu sắt nhẹ nhưng chỉ cải thiện tình trạng sắt ở mức khiêm tốn (Fagan RP và cs, 2009).

Làm thế nào viêm dạ dày do *H. pylori* có thể gây thiếu máu thiếu sắt? Một số cơ chế lý thuyết đã được đề xuất để giải thích mối quan hệ có thể có

giữa nhiễm *H. pylori* và giảm dự trữ sắt. Rõ ràng là mất máu dạ dày-ruột mạn tính không phải là thủ phạm, vì phần lớn các báo cáo từng ca và hàng loạt ca bệnh không tìm thấy tổn thương xuất huyết nào khi nội soi, và kết quả xét nghiệm phân tìm máu ẩn đều âm tính (DuBois S & Kearney DJ, 2005). Một cách giải thích khác cho mối quan hệ giữa nhiễm *H. pylori* và thiếu máu thiếu sắt là ảnh hưởng có thể có của viêm dạ dày do *H. pylori* trên sự phân tiết acid dạ dày và sự hấp thu sắt. Sắt ngoài cấu trúc heme (nonheme iron) chiếm 80% lượng sắt trong chế độ ăn ở các nước công nghiệp. Điều kiện để loại sắt này được hấp thu hữu hiệu là hàm lượng acid hydrochloric trong dịch vị. Phản ứng khử sắt hóa trị ba (sắt tam) thành sắt hóa trị hai (sắt nhị) phụ thuộc vào pH dịch vị, và dạng sắt nhị được dễ dàng vận chuyển qua màng tế bào (Lombard M và cs, 1997). Một yếu tố quan trọng thúc đẩy sự hấp thu sắt là acid ascorbic, chất này tác động bằng hai cách: thúc đẩy phản ứng khử thành dạng sắt nhị, và hình thành một phức hợp phân tử có thể hấp thu được với sắt tam, vốn không tan ở pH >5 (Charlton RW & Bothwell TH, 1983). Nhiễm *H. pylori* mạn tính gây teo biểu mô tuyến và niêm mạc dạ dày có thể làm giảm tiết acid dạ dày. Người ta đã chứng minh rằng bệnh nhân người lớn bị thiếu máu thiếu sắt và nhiễm *H. pylori* có nhiều khả năng bị viêm thân vị dạ dày, với giảm phân tiết acid dạ dày và tăng pH dạ dày, làm giảm hấp thu sắt (Capurso G và cs, 2001). Không có số liệu tương tự ở trẻ em.

Một cơ chế giả định khác là *H. pylori* có thể dẫn đến thiếu máu thiếu sắt do chúng chiếm giữ và sử dụng sắt, cạnh tranh với ký chủ người (DuBois S & Kearney DJ, 2005). Như nhiều vi khuẩn khác, *H. pylori* cần đến sắt như là một yếu tố tăng trưởng, và vi khuẩn có một protein 19-kDa gắn sắt giống như ferritin, được xem là có vai trò quan trọng trong việc dự trữ sắt thừa được vi khuẩn chiếm giữ (Doig P và cs, 1993). Một cơ chế khác của thiếu máu thiếu sắt trên người bị nhiễm *H. pylori* có thể là sự giam hãm sắt trong lactoferrin ở niêm mạc dạ dày, và sự thu nạp sắt bởi *H. pylori*. Lactoferrin là một glycoprotein gắn sắt được tìm thấy trong các dịch cơ thể, và sự phân tiết chất này ở niêm mạc dạ dày dường như chịu ảnh hưởng của một số tín hiệu từ *H. pylori* (Choe YH và cs, 2003). Có vẻ như *H. pylori* hấp thu sắt từ lactoferrin qua một protein gắn lactoferrin chuyên biệt được *H. pylori* biểu hiện (DuBois S & Kearney DJ, 2005). Nồng độ lactoferrin trong niêm mạc dạ dày của bệnh nhân nhiễm *H. pylori* bị thiếu máu thiếu sắt cao hơn một

cách có ý nghĩa so với bệnh nhân không thiếu máu *H. pylori* âm tính, bệnh nhân không thiếu máu *H. pylori* dương tính, và bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt có *H. pylori* âm tính (Choe YH và cs, 2003).

Lĩnh vực này cần được nghiên cứu thêm trong tương lai, với các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược để đánh giá tác dụng dài hạn của việc thanh toán *H. pylori* trên trẻ em thiếu máu thiếu sắt. Ngoài ra, những nghiên cứu ấy cần đánh giá tác dụng của điều trị *H. pylori* trên những quần thể trẻ em khác nhau, như trẻ có và không có các triệu chứng tiêu hóa đi kèm, và trẻ có bệnh thiếu máu thiếu sắt ở những độ nặng khác nhau.

Dựa trên kiến thức hiện thời, trẻ bị thiếu máu thiếu sắt lần đầu và không có biến chứng cần được điều trị từ đầu với bổ sung sắt đơn thuần, bất kể có nhiễm *H. pylori* hay không. Có thể xem xét thanh toán *H. pylori* trong những trường hợp kháng trị với bổ sung sắt và trong trường hợp hay có những đợt tái phát, giả sử rằng đã loại trừ những nguyên nhân khác như bệnh tiêu chảy phân mỡ và viêm đường ruột. Một công trình nghiên cứu đáng quan tâm của Memeo và cs (2005) đã cho thấy xuất độ khá phổ biến của sự bành trướng tế bào lymphô trong biểu mô tá tràng trên bệnh nhân viêm dạ dày do *H. pylori*, và sự trùng lặp đáng kể về số tế bào lymphô trong biểu mô cũng như hình thức phân bố tế bào đã mô tả trong bệnh tiêu chảy phân mỡ và các bệnh khác ở ruột non.

### Chậm tăng trưởng

Bằng chứng hiện có về nhiễm *H. pylori* và ảnh hưởng của nó trên sự tăng trưởng ở trẻ em còn nhiều mâu thuẫn. Bảng 3 trình bày các nghiên cứu cắt ngang cung cấp bằng chứng ủng hộ hoặc bác bỏ sự kết hợp này.

Nghiên cứu cắt ngang của Perri và cs (1997) ở Ý gợi ý rằng nhiễm *H. pylori* (được chẩn đoán bằng test urê hơi thở) kết hợp với chậm tăng trưởng ở những trẻ lớn, thuộc tầng lớp nghèo, và gia đình đông người. Kết quả của nghiên cứu này phù hợp với giả thiết cho rằng nhiễm *H. pylori* là một trong những yếu tố môi trường có khả năng ảnh hưởng đến sự tăng trưởng. Nghiên cứu cắt ngang của Richter và cs (2001) trên một số lớn trẻ em 5-7 tuổi ở Đức gợi ý nhiễm *H. pylori* (được chẩn đoán bằng test urê hơi thở) kết hợp với chậm tăng trưởng, mặc dù điều kiện kinh tế-xã hội tương tự nhau giữa trẻ có *H. pylori* và trẻ không có *H. pylori*. Tương tự, Ertem và cs (2002) cũng cho thấy *H. pylori* kết hợp với hiện tượng chậm lớn thông qua các cơ chế độ

**Bảng 3. Các nghiên cứu cắt ngang về sự kết hợp giữa nhiễm *Helicobacter pylori* và chậm tăng trưởng**

Tác giả (năm)/Nước	Tổng số BN ( <i>H. pylori</i> +)	Tuổi (giới hạn, năm)	Test chẩn đoán	Kết luận
Perri và cs (1997)/Ý	216 (49)	3-14	Test urê hơi thở	Nhiễm <i>H. pylori</i> kết hợp với chậm tăng trưởng và tình trạng kinh tế-xã hội kém
Oderda và cs (1998)/Ý	134 thấp bé (27) 134 đối chứng (18)	5-13 5-13	Huyết thanh học	Không kết hợp với vóc người thấp bé
Quiñonez và cs (1999)/ Guatemala	211 (107)	5-10	Huyết thanh học	Không kết hợp với chiều cao theo tuổi và tình trạng dinh dưỡng
Choe và cs (2000)/ Hàn Quốc	375 (63)	10-15	Huyết thanh học	Nhiễm <i>H. pylori</i> đi kèm với TMTS kết hợp với dậy thì muộn (nhiều hơn là bản thân nhiễm <i>H. pylori</i> )
Richter và cs (2001)/ Đức	3315 (213)	5-7	Test urê hơi thở	Nhiễm <i>H. pylori</i> kết hợp với chậm tăng trưởng
Ertem và cs (2002)/ Thổ Nhĩ Kỳ	327 (162)	3-12	Test urê hơi thở	Nhiễm <i>H. pylori</i> kết hợp với chậm tăng trưởng một cách độc lập với điều kiện sinh sống thiếu thốn
Sood và cs (2005)/ Vương quốc Anh	257 (97)	-	Test urê hơi thở	Không kết hợp với chỉ số z của chiều cao và cân nặng, sau khi hiệu chỉnh tình trạng kinh tế-xã hội và chủng tộc
Süoglu và cs (2007)/ Thổ Nhĩ Kỳ	70 (35)	4-16	Nội soi	Nhiễm <i>H. pylori</i> và TMTS có ảnh hưởng trên chỉ số z của chiều cao sau khi hiệu chỉnh với tình trạng kinh tế-xã hội
Mohammad và cs (2008)/ Ai Cập	286 (208)	6-15	Test urê hơi thở	Nhiễm <i>H. pylori</i> ảnh hưởng cân nặng và chiều cao
Soylu và cs (2008)/ Thổ Nhĩ Kỳ	108 có khó tiêu (57)	7-17	Nội soi	Không kết hợp với số đo nhân trắc. Nhưng trẻ khó tiêu có tình trạng dinh dưỡng kém hơn so với 50 trẻ đối chứng khỏe mạnh từ 8-17 tuổi, bất kể tình trạng nhiễm <i>H. pylori</i>
Cherian và cs (2009)/ Úc	182 (149)	< 16	Kháng nguyên trong phân	Không kết hợp với BMI hoặc các số đo nhân trắc khác
Gulcan và cs (2010)/ Thổ Nhĩ Kỳ	181 có đau bụng tái diễn (121)	6-15	Huyết thanh học, 139	Đau bụng tái diễn kết hợp với hư tổn niêm mạc dạ dày có ảnh hưởng tiêu cực trên BMI một cách độc lập với nhiễm <i>H. pylori</i>
	309 không triệu chứng (110)	6-15		Đau bụng tái diễn do nhiễm <i>H. pylori</i> ảnh hưởng đến BMI và sự tăng trưởng tuyến tính

BMI = chỉ số thân khối; TMTS = thiếu máu thiếu sắt; *H. pylori* = *Helicobacter pylori*

lập với điều kiện sống thiếu thốn.

Các tác giả khác gợi ý rằng sự kìm hãm tăng trưởng được báo cáo ở trẻ nhiễm *H. pylori* có thể do các yếu tố kinh tế-xã hội, di truyền và môi trường. Trong một tổng quan hồi cứu hồ sơ bệnh án của trẻ có chứng khó tiêu tại một trung tâm chuyên khoa tiêu hóa nhi ở Vương quốc Anh, Sood và cs (2005) nhận thấy trẻ có chứng khó tiêu và nhiễm *H. pylori* (được chẩn đoán bằng test urê hơi thở) lùn hơn và nhẹ cân hơn so với bệnh nhi có triệu chứng tương tự nhưng không nhiễm *H. pylori*. Các tác giả kết luận rằng sự khác biệt của số đo nhân trắc có thể do các yếu tố kinh tế-xã hội và chủng tộc hơn là do nhiễm *H. pylori*. Thế nhưng, trong một nghiên cứu cắt ngang được thực hiện ở trẻ em Thổ Nhĩ Kỳ có chứng khó tiêu được nội soi sinh thiết dạ dày để chẩn đoán nhiễm *H. pylori*, và một nhóm chứng tương xứng về tuổi và giới tính, Soyulu và Ozturk (2008) nhận thấy trẻ bị khó tiêu có hoặc không có nhiễm *H. pylori* đều ở tình trạng dinh dưỡng kém hơn so với trẻ đối chứng khỏe mạnh. Các tác giả kết luận rằng nhiễm

*H. pylori*, với tính cách là một nguyên nhân quan trọng của chứng khó tiêu, có thể gây suy dinh dưỡng thứ phát sau giảm thu nạp năng lượng vì khó tiêu.

Trong một nghiên cứu bệnh-chứng ở trẻ em từ 5-13 tuổi có chiều cao dưới bách phân vị thứ ba, được ghép cặp với trẻ cùng tuổi và cùng giới có chiều cao trên bách phân vị thứ 25, Oderda và cs (1998) nhận thấy nhiễm *H. pylori* (được chẩn đoán bằng phương pháp huyết thanh học) không phải là một yếu tố nguy cơ của vóc người thấp bé, và chiều cao thấp có liên quan với các yếu tố di truyền như chiều cao của cha mẹ và các yếu tố hỗn hợp di truyền-môi trường như cân nặng lúc sinh. Mức sống thấp cũng là một yếu tố có ý nghĩa. Trong một nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trên trẻ em 5-10 tuổi tại một trường nữ tiểu học công lập ở Guatemala City, Quiñonez và cs (1999) đã khảo sát ảnh hưởng của nhiễm *H. pylori* (được chẩn đoán bằng phương pháp huyết thanh học) trên các thông số nhân trắc dinh dưỡng (cân nặng so với chiều cao và chiều cao so với tuổi). Sau khi hiệu chỉnh các biến số xã hội-nhân khẩu học, các tác giả

không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa nào trong các thông số dinh dưỡng giữa trẻ bị nhiễm và trẻ không bị nhiễm *H. pylori*. Trong một nghiên cứu cắt ngang khác trên trẻ em Thổ Nhĩ Kỳ từ 4-16 tuổi, được nội soi đường tiêu hóa trên vì đau bụng tái diễn và khó tiêu, Süoglu và cs (2007) nhận thấy ảnh hưởng của nhiễm *H. pylori* trên độ lệch chuẩn của chiều cao trung bình theo tuổi không khác biệt có ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh tình trạng bú mẹ, thiếu máu thiếu sắt và tầng lớp kinh tế-xã hội. Trái lại, ngay cả sau khi hiệu chỉnh với tầng lớp kinh tế-xã hội, nhiễm *H. pylori* vẫn là biến số duy nhất và quan trọng nhất có ảnh hưởng trên độ lệch chuẩn của cân nặng trung bình. Trên trẻ có *H. pylori* dương tính cũng như trẻ có *H. pylori* âm tính, thiếu máu thiếu sắt không có ảnh hưởng có ý nghĩa trên các số đo nhân trắc (Süoglu OD và cs, 2007). Tuy nhiên, khi có sự hiện diện của *H. pylori* và thiếu máu thiếu sắt, cân nặng trung bình tỏ ra thấp hơn có ý nghĩa so với trẻ không bị thiếu máu thiếu sắt không nhiễm *H. pylori*.

Cũng có những nghiên cứu dọc ủng hộ giả thiết cho rằng nhiễm *H. pylori* có thể ảnh hưởng tốc độ tăng trưởng của trẻ em. Thomas và cs (2004) đã thực hiện liên tiếp hai nghiên cứu dọc thuần tập tiền cứu ở Gambia, và thấy rằng, trong cả hai thuần tập, trẻ em sớm bị nhiễm *H. pylori* có các trị số Z của chiều cao theo tuổi và cân nặng theo tuổi ở cuối thời kỳ nhũ nhi thấp hơn so với trẻ đồng trang lứa. Không tìm thấy biến số kinh tế-xã hội hoặc nhân khẩu học gây nhiễu nào để giải thích cho kết quả này, và sự thiếu cân không còn phát hiện được nữa khi trẻ được 5-8 tuổi. Các tác giả kết luận rằng sự trú đóng *H. pylori* ở tuổi dễ bị tổn thương nhất có thể dẫn đến suy dinh dưỡng và chậm tăng trưởng ở trẻ còn bú tại những nước như Gambia (Thomas JE và cs, 2004). Trong nghiên cứu dọc của Bravo và cs (2003), trẻ em thuộc tầng lớp trung lưu dưới ở Colombia, từ 1-5 tuổi, có sức khỏe tốt, xét nghiệm âm tính với test urê hơi thở lúc ban đầu, được theo dõi suốt 2,5 năm sau bằng các số đo nhân trắc mỗi 2 tháng, và làm test urê hơi thở mỗi 4 tháng. Kết quả cho thấy tốc độ tăng trưởng giảm rõ rệt ở trẻ nhiễm *H. pylori*, độc lập với các biến số kinh tế-xã hội hoặc điều kiện sống đông đúc. Tương tự, trong một nghiên cứu tiền cứu trên trẻ em Colombia từ 1-5 tuổi, có sức khỏe tốt, Mera và cs (2006) đã khảo sát xem việc mới nhiễm *H. pylori* có ảnh hưởng đến chiều cao và cân nặng của trẻ hay không trong vòng 16 tháng, bằng cách thử test urê hơi thở và đo đặc nhân trắc mỗi 2-4 tháng. Các tác giả nhận thấy ảnh hưởng rõ rệt của việc mới nhiễm trên tốc độ tăng

trưởng chiều cao ngay sau khi được chẩn đoán và tiếp tục có ý nghĩa kéo dài đến 6 tháng sau nhiễm, và đạt mức có ý nghĩa giáp biên lúc 8 tháng sau nhiễm. Trẻ bị nhiễm không có sự tăng trưởng bắt kịp, và tình trạng sinh sống chật chội làm giảm tốc độ tăng trưởng tuyến tính. So với trẻ không bị nhiễm, trẻ mới nhiễm cũng bị giảm cân khi tái khám lần đầu, nhưng không đạt mức có ý nghĩa thống kê lúc tái khám 4 tháng sau nhiễm. Cân nặng của trẻ không có sự tăng trưởng bắt kịp. Các tác giả kết luận rằng *H. pylori* có ảnh hưởng tiêu cực không phải nhất thời trên chiều cao và cân nặng ở trẻ bị nhiễm, bất kể tuổi và thời điểm nhiễm khuẩn.

Gộp chung lại, những nghiên cứu nhằm xác định có hay không có sự kết hợp giữa *H. pylori* và tăng trưởng nói trên có những hạn chế tiềm năng. Trước tiên, phần lớn là nghiên cứu cắt ngang hoặc hồi cứu và vì vậy không thể đánh giá ảnh hưởng của nhiễm khuẩn mới trên tốc độ tăng trưởng. Thứ hai, định nghĩa tình trạng kinh tế-xã hội là khá phức tạp và trong phần lớn các nghiên cứu không có bộ thông số nào được mô tả đầy đủ. Thứ ba, một số nghiên cứu đã sử dụng phương pháp huyết thanh học để chẩn đoán nhiễm *H. pylori*. Tuy nhiên, huyết thanh học không cho biết là nhiễm khuẩn đang hoạt động hay là nhiễm khuẩn cũ. Ngay cả trên bệnh nhân được điều trị và chữa khỏi tình trạng nhiễm *H. pylori*, kháng thể IgG vẫn tồn tại trong nhiều tháng và có thể nhiều năm. Các xét nghiệm huyết thanh học có độ nhạy và độ đặc hiệu ở nhiều mức khác nhau khi được dùng trên những quần thể khác nhau, đặc biệt là trẻ em (Khanna B và cs, 1998). Thứ tư, trong các nghiên cứu trong cộng đồng, ví dụ nghiên cứu có lấy máu xét nghiệm, tỉ lệ tham gia hiếm khi cao hơn 50% (Quiñonez JM và cs, 1999; Begue RE và cs, 1995). Đây cũng có thể là trường hợp của các nghiên cứu có nội soi tiêu hóa. Như vậy chúng ta không có thông tin nào về số trẻ không tham gia trong một số nghiên cứu nói trên; và vì thế không thể ước lượng nếu có sai số hệ thống trong kết quả hoặc suy rộng kết quả cho các quần thể khác.

Trong tương lai, cần có những nghiên cứu trong lĩnh vực này để làm sáng tỏ tầm quan trọng của các yếu tố vừa kể. Hy vọng rằng nếu nhiễm *H. pylori* là nguyên nhân chính kìm hãm sự tăng trưởng thì tốc độ tăng trưởng sẽ được cải thiện sau khi thanh toán *H. pylori*.

### Ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP) là một bệnh tự miễn, với số lượng tiểu cầu trong máu



thấp do sự phá hủy những tiểu cầu nhạy cảm kháng thể trong hệ lưới nội mô (Blanchette VS & Price V, 2003). Cơ chế chậm ngời sản xuất các tự kháng thể tiểu cầu vẫn chưa được hiểu rõ. Thiếu tiểu cầu dai dẳng >6 tháng là một thể mạn tính của rối loạn này (cITP), có thể cải thiện khi thanh toán *H. pylori* trong niêm mạc dạ dày.

Một số nghiên cứu trên người lớn đã báo cáo số lượng tiểu cầu được cải thiện trên bệnh nhân có *H. pylori* dương tính sau khi dùng liệu pháp chuẩn ba thuốc để thanh toán *H. pylori* (Ando K và cs, 2003; Emilia G và cs, 2001; Gasbarrini A và cs, 1998; Hino M và cs, 2003; Veneri D và cs, 2002). Một tổng phân tích gồm 13 nghiên cứu thuần tập trên người lớn bị cITP, với số liệu từ 193 bệnh nhân, cho thấy 52% số bệnh nhân có đáp ứng sau khi điều trị thanh toán *H. pylori* (Jackson S và cs, 2005). Một tổng quan có hệ thống gần đây gồm 24 nghiên cứu, với số liệu từ 696 bệnh nhân người lớn bị cITP, cho thấy 50,3% số bệnh nhân có đáp ứng về số lượng tiểu cầu sau khi thanh toán *H. pylori* (Stasi R và cs, 2009). Các thuần tập ở Nhật Bản và Ý có tỉ lệ đáp ứng cao hơn so với các nước khác (Jarque I và cs, 2001; Michel M và cs, 2004). Có vài thuyết được đề xuất để giải thích sự đáp ứng của tiểu cầu với liệu pháp chống *H. pylori*: sự giống nhau về mặt kháng nguyên giữa *H. pylori* *cagA* và các kháng nguyên glycoprotein tiểu cầu, sự kết gắn của *H. pylori* với yếu tố von Willebrand, và tác dụng điều biến miễn dịch của các kháng sinh (ví dụ macrolide) được dùng để thanh toán *H. pylori*. Có ý kiến cho rằng các tự kháng thể tiểu cầu được sản xuất bởi dòng tế bào B tự phản ứng do sự kích thích mạn tính của *H. pylori* (Jackson S và cs, 2005; Franchini M & Veneri D, 2004). Độc tính tương đối của liệu pháp ba thuốc so với liệu pháp ITP chuẩn khiến cho nó trở thành một lựa chọn hấp dẫn và nói chung là an toàn ở người lớn. Tuy nhiên, cần có những thử nghiệm lâm sàng lớn trên bệnh nhân người lớn thuộc nhiều sắc dân khác nhau để xác định tỉ lệ đáp ứng và cơ chế đáp ứng của tiểu cầu với liệu pháp thanh toán *H. pylori*.

Ở trẻ em, diễn biến tự nhiên của cITP khác hẳn với người lớn. Sự hồi phục tự nhiên xảy ra ở một phần ba số trẻ bị cITP từ vài tháng đến nhiều năm sau khi được chẩn đoán, trong khi đó chỉ 5% số bệnh nhân người lớn hồi phục (George JN và cs, 1996). Như vậy, ảnh hưởng của việc thanh toán *H. pylori* trên cITP ở trẻ em sẽ khác với người lớn. Đề tài này chỉ được một số ít nghiên cứu khảo sát với cỡ mẫu nhỏ và kết quả trái ngược nhau. Mặt khác, khó so sánh kết quả của

những nghiên cứu trên trẻ em vì tỉ lệ nhiễm *H. pylori* và phương pháp chẩn đoán rất khác nhau (Kühne T & Michaels LA, 2008). Đáng lưu ý là trên trẻ em có cITP, không có nghiên cứu nào đánh giá tình trạng nhiễm *H. pylori* bằng nội soi tiêu hóa khi khám lần đầu cũng như tái khám theo dõi.

Trong một nghiên cứu ở Đài Loan, Jaing và cs (2003) đã đánh giá 22 trẻ có cITP, trong đó có 9 trẻ nhiễm *H. pylori* và được điều trị với liệu pháp ba thuốc (gồm clarithromycin, amoxicillin, và thuốc ức chế bơm proton) trong một tuần. Có 5/9 bệnh nhi (55,6%) lui bệnh một phần hoặc hoàn toàn trong một thời gian theo dõi trung vị là 16 tháng, 4 trẻ còn lại không cải thiện về số lượng tiểu cầu trong 8-19 tháng theo dõi. Trong một nghiên cứu ở Hà Lan, Neefjes và cs (2007) đã đánh giá 47 trẻ có cITP, trong đó có 3 trường hợp nhiễm *H. pylori* và được điều trị liệu pháp ba thuốc nói trên trong 2 tuần. Qua 6 tháng theo dõi, cả ba đều có lui bệnh một phần hoặc hoàn toàn. Trong một nghiên cứu ở Iran, Hamidieh và cs (2008) đã đánh giá 31 trẻ có cITP, trong đó có 4 trường hợp nhiễm *H. pylori* và được điều trị liệu pháp ba thuốc trong 2 tuần. Không có trường hợp nào đạt được sự lui bệnh sau khi thanh toán *H. pylori*. Trong một nghiên cứu ở Nhật Bản, Hayashi và cs (2005) đã đánh giá 10 trẻ có cITP, trong đó có một trẻ nhiễm *H. pylori* và được điều trị với liệu pháp ba thuốc trong 1 tuần. Bệnh nhi này lui bệnh hoàn toàn qua hơn 1 năm theo dõi. Trong một nghiên cứu ở Ý, Bisogno và cs (2008) đã đánh giá 25 trẻ có cITP, trong đó có 9 em bị nhiễm *H. pylori* và được thanh toán *H. pylori* sau 1-2 liệu trình với liệu pháp ba thuốc dùng trong 2 tuần. Qua 6 tháng theo dõi, có 3/9 bệnh nhi tăng số lượng tiểu cầu, với 1 trường hợp lui bệnh hoàn toàn và 2 trường hợp lui bệnh tạm thời rồi tái phát vài tháng sau đó. Trên 6 trẻ còn lại, không thấy sự cải thiện có ý nghĩa của số lượng tiểu cầu. Cũng trong nghiên cứu này, các tác giả báo cáo sự đáp ứng tiểu cầu ở 16 bệnh nhi cITP nhưng không nhiễm *H. pylori*. Khi tái khám sau 6 tháng, 2 trên 16 bệnh nhi này đạt được sự lui bệnh một phần mà không cần điều trị đặc hiệu. Đồng thời, có 4 bệnh nhi cITP không nhiễm *H. pylori* có sự lui bệnh tự nhiên 1 năm sau chẩn đoán loại trừ nhiễm *H. pylori*. Trong lần tái khám sau cùng, 10 trẻ có *H. pylori* âm tính còn lại có số lượng tiểu cầu  $> 50 \times 10^9/L$  mà không cần điều trị gì. Trong một nghiên cứu khác ở Ý, Loffredo và cs (2007) đã đánh giá 39 trẻ có cITP, trong đó có 8 trường hợp nhiễm *H. pylori* và được điều trị bằng liệu pháp ba thuốc từ 1-3 đợt, mỗi đợt 2 tuần. Qua 1 năm theo dõi, không có trường hợp nào lui bệnh, dù là lui bệnh một phần.

Gần đây, Treepongkaruna và cs (2009) đã báo cáo một nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng đa trung tâm về thanh toán *H. pylori* ở 55 trẻ có cITP. Trong số 16 trẻ (29,1%) có cITP và nhiễm *H. pylori*, 7 em được điều trị ngẫu nhiên với liệu pháp ba thuốc, trong khi 9 trẻ kia không được điều trị đặc hiệu. Mặc dù *H. pylori* được thanh toán thành công ở tất cả các bệnh nhi ở nhóm điều trị, nhưng tỉ lệ phục hồi tiêu cầu không khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm điều trị *H. pylori* và nhóm chứng trong 6 tháng theo dõi.

Từ những điều đã trình bày, vấn đề có nên xem xét dùng liệu pháp kháng sinh cho nhiễm *H. pylori* ở trẻ có cITP hay không vẫn chưa có giải đáp. Để kết luận, dựa trên chứng cứ được công bố về trẻ em có cITP và lợi ích thất thường của việc thanh toán *H. pylori* trên đáp ứng tiêu cầu, mối quan hệ giữa *H. pylori* và cITP ở trẻ em cần được nghiên cứu thêm với những thử nghiệm ngẫu nhiên qui mô lớn, có đủ độ mạnh và được thực hiện với cỡ mẫu thỏa đáng trên nhiều nhóm dân số khác nhau.

### Hen và các rối loạn dị ứng

Ở các nước công nghiệp, tỉ lệ bệnh hen, đặc biệt là hen trẻ em, đã tăng lên trong những năm gần đây (Eder W và cs, 2006); trái lại, tỉ lệ nhiễm *H. pylori* đã giảm rõ rệt ở các nước phát triển (Suerbaum S & Michetti P, 2002; Atherton JC, 2006). Sự không phối nhiễm sớm với *H. pylori* được cho là một yếu tố quan trọng đối với nguy cơ hen ở trẻ em (Cover TL & Blaser MJ, 2009). Trong một nghiên cứu hồi cứu cắt ngang, sử dụng số liệu của 3327 đối tượng từ 3-19 tuổi, tỉ lệ huyết thanh dương tính với *H. pylori* được nhận thấy có kết hợp ngược với khởi phát bệnh hen trước 5 tuổi và bệnh hen hiện thời ở trẻ em từ 3-13 tuổi (Chen Y & Blaser MJ, 2008).

Các bệnh dị ứng và hen là do tăng đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T trợ thủ-2 (Th2) ở những người dễ cảm nhiễm (Umetsu DT & DeKruyff RH, 2006). Một số nghiên cứu gần đây đã cho thấy các tế bào T điều hòa (Treg) giữ vai trò quan trọng trong việc kiểm soát các đáp ứng Th2 như vậy. Giảm hoạt động của các Treg tự nhiên và/hoặc thích ứng được cho là căn nguyên dẫn đến sự phát triển dị ứng và hen. Tăng số lượng Treg đã được tìm thấy trong niêm mạc dạ dày người bị nhiễm *H. pylori* (Lundgren A và cs, 2005; Robinson K và cs, 2008). Như vậy, việc không phối nhiễm sớm với *H. pylori* có thể làm mất đi thành phần lymphoid có hoạt tính chuyển hóa trong dạ dày, trong đó có Treg, mà về sau có thể ảnh hưởng đến

hoạt động của các tế bào T hiện diện trong niêm mạc và mô da ở những nơi khác (Robinson K và cs, 2008). Mặc dù rõ ràng đây là một thuyết đáng quan tâm, nhưng cần có các nghiên cứu dọc tiền cứu để kiểm định độ mạnh của sự kết hợp giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* và nguy cơ hen ở trẻ em.

### Kết luận

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh nhiễm *H. pylori* không gây ra các triệu chứng đặc hiệu ở trẻ em. Do đó, không thể nhận diện những trẻ bị viêm dạ dày do *H. pylori* dựa trên bệnh cảnh lâm sàng đơn thuần. Căn cứ vào những bằng chứng tốt nhất hiện có, nên xét nghiệm (và điều trị) nhiễm *H. pylori* ở trẻ em có bằng chứng nội soi của loét tà tràng. Bằng chứng từ các nghiên cứu trên người lớn ủng hộ khuyến nghị nên xét nghiệm *H. pylori* ở trẻ em bị loét dạ dày. Nội soi và sinh thiết cũng được khuyến nghị đối với trẻ có triệu chứng dai dẳng.

Việc theo dõi *H. pylori* ở trẻ không có triệu chứng cần được chỉ định cho những bệnh nhi tăng nguy cơ ung thư dạ dày, ví dụ có thân nhân bậc một bị ung thư dạ dày, và cần được cá biệt hóa trên những quần thể bị tăng nguy cơ ung thư dạ dày, có xét đến các bệnh đồng hành. Nghiên cứu gợi ý rằng không thể đề phòng ung thư dạ dày trên người bị nhiễm *H. pylori* mà không có tổn thương tiền ung thư. Do đó, trẻ em là nhóm đối tượng đích tốt nhất để tập trung các nỗ lực đề phòng sự phát triển ung thư dạ dày trong tương lai.

Mặc dù chứng khó tiêu và nhiễm *H. pylori* khá phổ biến trong dân số chung, nhưng số liệu về mối quan hệ nhân-quả giữa viêm dạ dày do *H. pylori* và chứng khó tiêu vẫn còn mâu thuẫn. Không rõ liệu thanh toán nhiễm khuẩn có dẫn đến sự cải thiện triệu chứng hay không. Vì vậy, cần có những nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, với phương pháp nghiên cứu chặt chẽ và số đo kết cục được chuẩn hóa và kiểm chứng đầy đủ.

Không có bằng chứng thuyết phục để ủng hộ việc xét nghiệm thường qui trên trẻ em có cITP, kém tăng trưởng, và có bệnh trào ngược dạ dày-thực quản. Trên trẻ em thiếu máu thiếu sắt kháng trị, khi đã loại trừ được những nguyên nhân khác, có thể xét đến việc xét nghiệm (và điều trị) nhiễm *H. pylori*. Cần có các nghiên cứu dọc tiền cứu để kiểm định độ mạnh của sự kết hợp giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* và nguy cơ hen ở trẻ em. Khi chưa có những nghiên cứu này, khó có thể bỏ qua không điều trị nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân hen và dị ứng. Thanh toán *H. pylori* có lẽ sẽ rất có lợi để chữa dứt điểm loét tiêu hóa và lymphoma dạ dày và để dự phòng ung thư dạ dày, và cần được thực hiện trên bệnh nhân nhiễm *H. pylori* dù họ có bị hen hay không.

BS Nguyễn Triền dịch theo Lucia Pacifico và cs, *World J Gastroenterol* 2010, 16(41): 5181-5194