

PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN NHIỄM HELICOBACTER PYLORI

BS CKII LÂM VÕ HÙNG

I/ ĐAI CƯƠNG :

Nhiễm *Helicobacter pylori* (H.p) vẫn còn là bệnh nhiễm khuẩn mạn tính ở người trên toàn cầu[2]. Hiện nay, Tổ chức y tế thế giới (WHO) xếp H.p là một trong những nguyên nhân chính gây viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày. H.p là loại vi khuẩn dễ thay đổi do đó dù hiện nay có nhiều phương pháp phát hiện nhưng cách nào cũng có mặt hạn chế của nó[5]. Trên thực tế chẩn đoán chính xác nhiễm H.p giúp ích rất nhiều cho công tác điều trị. Điều trị tiệt trừ H.p không những chữa lành bệnh mà còn phòng ngừa biến chứng của nó như loét hay ung thư dạ dày. Chuyên đề này chủ yếu trình bày những phương pháp tìm H.p thường dùng trên lâm sàng và đánh giá ưu, khuyết điểm của từng phương pháp.

II/ ĐẶC ĐIỂM VI KHUẨN HELICOBACTER PYLORI:

2.1.Lịch sử:

Từ hơn 100 năm trước đây, Gulio Bizzozero lần đầu tiên ghi nhận có sự hiện diện của một loại vi khuẩn sống ở dạ dày chó. Tiếp theo, nhiều nhà khoa học cũng tìm thấy một loại xoắn khuẩn hiện diện trong lớp nhầy của dạ dày nhưng lại thất bại trong việc nuôi cấy vi khuẩn[2]. Năm 1970, nhà giải phẫu bệnh Robin Warren nhận xét có mối liên hệ giữa viêm dạ dày mạn tính và một loại xoắn khuẩn trong niêm mạc dạ dày. Mãi đến năm 1982, Robin Warren và người học trò của mình là Barry Marshall đã thành công nuôi cấy vi khuẩn từ 11 bệnh nhân bị viêm dạ dày và Marshall đã chứng minh được những ảnh hưởng của vi khuẩn này đối với bệnh lý dạ dày. Họ đặt tên là *Campylobacter pylori* do dựa theo hình dạng và đặc tính tăng trưởng. Năm

1983, sự phát hiện vi khuẩn *Campylobacter pylori* và mối liên quan của nó với bệnh loét dạ dày tá tràng được công bố trên tạp chí Lancet. Và năm 2005, với phát hiện này, hai ông đã được trao tặng giải thưởng Nobel về Y học.

2.2.Đặc điểm vi trùng học:

Căn cứ vào hình dạng và đặc tính tăng trưởng, người ta đặt tên vi khuẩn là *Campylobacter pyloridis*, sau đó đổi thành *Campylobacter pylori*. Tuy nhiên dưới kính hiển vi điện tử, vi khuẩn không giống *Campylobacter* vì có cấu trúc chiên mao khác hẳn. Ngoài ra còn có những khác biệt lớn trong tính chất sinh hóa và cấu trúc chuỗi RNA do ribo thể 16S. do đó hiện nay vi khuẩn được đặt tên là *Helicobacter pylori*.

H. pylori là xoắn khuẩn gram âm, có dạng chữ S, thuộc loại hiếu khí . kích thước ngắn từ 0,2 – 0,5 μm , có từ 4 – 6 chiên mao, di động, có các men như men urease, oxidase, catalase, mucolytic, protease, lipase và phospholipase.



Hình 2.1.Hình ảnh vi khuẩn

H pylori tăng trưởng ở nhiệt độ 30-40 độ, chịu được môi trường pH từ 5-8,5 và sống ở phần sâu của lớp nhầy bao phủ niêm mạc dạ dày, giữa lớp nhầy với bề mặt của lớp tế bào biểu mô và ở các vùng nối giữa các tế bào này.

H pylori còn hiện diện ở thực quản và tá tràng khi có chuyển sản niêm mạc dạ dày ở vùng này. Sự tồn tại của nó trong môi trường acid dạ dày nhờ tác dụng bảo vệ của niêm mạc dạ dày cũng như nhờ men urease tạo ra môi trường kiềm xung quanh vi khuẩn. H.p có thể gặp ở dạng hình cầu và có thể chuyển thành dạng hoạt động trong điều kiện thích hợp. Đây là dạng biến thể kháng lại một phần chu trình sống của vi khuẩn và có vai trò quan trọng trong việc lây truyền bệnh. Goodwin gọi đây là dạng “ngủ” và nhờ nó H.p tồn tại lâu hơn ở môi trường bên ngoài trong điều kiện không thuận lợi[6]. Tạ Long và cộng sự nhận xét về đặc điểm siêu cấu trúc của H.p có thể ở dạng hình cầu hoặc hình oval, một đầu có chùm lông được quan sát dưới kính hiển vi điện tử[3].

2.3.Đặc điểm về tít di truyền:

Hiện nay, cấu tạo gen toàn bộ của 2 chủng H.p được biết là: HP 26695 được phân lập ở Anh vào năm 1987 và chủng HP 199 được phân lập ở Mỹ vào năm 1994.

Cấu trúc bộ gen của chúng bao gồm một cấu trúc nhiễm sắc thể vòng từ 1,64 đến 1,67 Mb mà 90,8 _ 91% được cấu tạo bởi vùng mã hóa. Khác nhau chủ yếu về bộ gen cả 2 chủng này là do ở số lượng và bản chất của đoạn chèn cũng như sự hiện diện hay không của gen mã hóa các men hạn chế. Vùng nhiễm sắc thể chủ yếu chứa các gen tham gia vào sự tổng hợp men urease, yếu tố độc tế bào VacA, kháng nguyên CagA và các tiêm mao. Đa số các chủng phân lập ở Đông Á có CagA và các allen gây độc tế bào của gen VacA, trong khi đó chỉ có 50% ở châu Âu và Mỹ là có các gen này. Sự khác biệt này có thể giải thích bởi nguồn gốc địa lý của cá chủng và hoặc bởi sự chọn lọc khác nhau của các chủng theo đặc điểm của ký chủ[4].

2.4. Dịch tế học:

Nhiễm H.p là một trong những nhiễm khuẩn mạn tính thường gặp nhất ở người. Tần suất nhiễm H.p thay đổi tùy theo tuổi, tình trạng kinh tế _ xã hội và chủng tộc. Người ta ước tính có hơn 50% dân số đã bị nhiễm H.p, chủ yếu ở các nước đang phát triển với tần số nhiễm rất cao từ 50 -90% ở lứa tuổi lớn hơn 20 và hầu hết trẻ em bị nhiễm ở độ tuổi từ 2 – 8. Việt Nam cũng là có tỉ lệ nhiễm H.p cao vào khoảng hơn 70% ở người lớn. Trong khi đó ở các nước đã phát triển, tuổi bị nhiễm thường lớn hơn 50, chiếm hơn 50% dân số. Tần suất này tăng thêm 10% mỗi năm.

Đường lây nhiễm chủ yếu là đường ăn uống (phân _ miệng) hoặc trực tiếp (miệng _ miệng) qua nước bọt. Ở những nơi có điều kiện vệ sinh kém, nước và thức ăn bị nhiễm là nguồn lây lan quan trọng ban đầu[2].

2.5. Đông lực:

2.5.1. Tính di động:

Nhờ hoạt động của các tiêm mao và cấu trúc hình xoắn, vi khuẩn di chuyển qua lớp niêm dịch vào lớp dưới niêm mạc dạ dày để tồn tại trong môi trường acid của dịch vị.

2.5.2. Men urease:

Men này giúp vi khuẩn thoát khỏi pH thấp của dịch vị bằng cách biến đổi urea thành amoniac và bicarbonate giúp giữ môi trường chung quanh vi khuẩn có pH bằng 7. Urease còn có vai trò quan trọng trong biến dưỡng và tránh được đáp ứng miễn dịch: tham gia tổng hợp protein bằng cách cung cấp ni tơ, biến đổi glutamate thành glutamine và kết hợp với kháng thể giúp ngăn chặn sự kết hợp với tế bào vì vậy ngăn chặn sự opsonin hóa.

2.5.3. Yếu tố chống tăng sinh:

Chất trích tinh của H.p làm ức chế sự tăng sinh tế bào niêm mạc dạ dày. Các protein này kích thích sự tăng trưởng của vi khuẩn và làm cho H.p dễ

khu trú vào niêm mạc dạ dày do hoạt động của men Cu-Zn superoxide dimutase và Mn superoxyde dimutase làm cho vi khuẩn dễ bám vào niêm mạc và đồng thời gia tốc tế bào theo chương trình.

2.5.4. *Yếu tố kết dính:*

Nhờ yếu tố kết dính giúp vi khuẩn kết dính vào biểu mô dạ dày. Nếu không có kết dính thì vi khuẩn sẽ bị đẩy vào lòng dạ dày dưới tác động của nhu động dạ dày và sự tái sinh của lớp biểu mô dạ dày.

2.5.5. *Sự kết dính hồng cầu:*

H.p có khả năng kết dính hồng cầu rất mạnh qua trung gian của thụ thể acid sialic giúp vi khuẩn tránh được sự thực bào. Các chủng H.p có khả năng kết dính hồng cầu cao làm gia tăng kháng lại thực bào. Điều này cho thấy thụ thể sialic bảo vệ vi khuẩn khỏi bị bao vây.

2.5.6. *Các adhesin giúp thu giữ sắt:*

H.p rất cần sắt để phát triển mà bình thường trong dạ dày rất ít sắt do đó các H.p tiết ra siderophore để bắt giữ sắt trong môi trường xung quanh, ngoài ra trên vách H.p còn có protein kết hợp lactoferine cũng giúp H.p thu giữ sắt từ môi trường xung quanh.

2.5.7. *Phospholipase và protease:*

Các men này thủy phân chất nhầy giúp vi khuẩn đi xuyên qua lớp nhầy niêm mạc.

2.5.8. *VacA (vacuolating cytoxin VacA) Độc tố tạo không bào:*

Là ngoại độc tố chính của vi khuẩn, độc tố gắn vào màng tế bào biểu mô và tạo thành một kênh phụ thuộc điện thế chọn lọc anion hexameric gây không bào biểu mô dạ dày làm ức chế sự hoạt hóa năng lượng do tổn thương ty lạp thể và làm tổn thương chu trình tế bào. VacA còn phóng thích cytochrome C và làm chết tế bào chương trình.

2.5.9. *CagA gen (cytotoxine associated gen A):*

Vi khuẩn H.p có gen này thì có độc tính cao hơn. Gen này là một chỉ điểm cho đoạn DNA 40kb tương ứng với 25 gen gọi là đảo sinh bệnh, gây tổn thương tế bào và thường phối hợp với loét và ung thư dạ dày. Sau khi vào tế bào CagA được phosphoryl hóa và kết hợp với SHP-2 tyrosine phosphatase tạo nên yếu tố đáp ứng phát triển tế bào (growth factor – like cellular) và sản xuất cytokine của tế bào ký chủ.

2.5.10. *Phản ứng của ký chủ đối với H.p:*

Đáp ứng viêm đối với H.p làm huy động bạch cầu đa nhân, lympho T và B, đại thực bào và tương bào gây ra tổn thương cục bộ do kết hợp với các phân tử MHC nhóm II trên niêm mạc dạ dày gây ra chết tế bào theo con đường tự tiêu (apoptosis). Ngoài ra, sự hoạt hóa bạch cầu đa nhân làm gia tăng tái sinh của tế bào niêm mạc và chết tế bào chương trình do tương tác với T giúp đỡ và interferon.

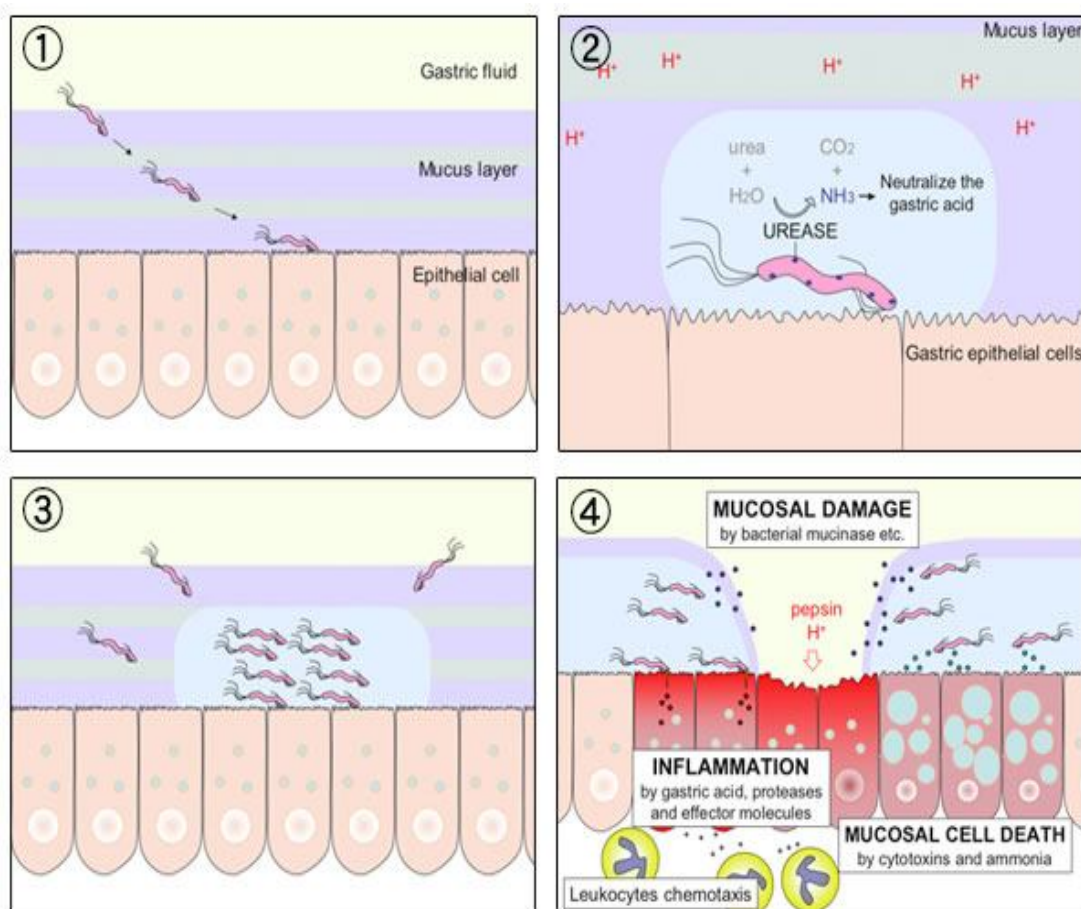
2.5.11. *Đáp ứng miễn dịch với H.p:*

H.p gây ra 3 loại phản ứng miễn dịch là cấp, mạn hoạt động và viêm teo dạ dày. Tiêu biểu trong giai đoạn cấp là sự khu trú của H.p vào niêm mạc và làm tăng pH quanh vi khuẩn, đồng thời phóng thích các chất hóa ứng động hoạt hóa bạch cầu đa nhân trung tính và hệ thống miễn dịch đưa đến thoái hóa và mất chất nhầy biểu mô dạ dày. Qua giai đoạn mạn pH dạ dày trở lại bình thường bằng 2, các kháng nguyên lạ của H.p tiếp tục gia tăng gây ra đáp ứng miễn dịch làm phóng thích nhiều cytokine. Các cytokine này kích thích bạch cầu lympho, eosinophil và monocyte đồng thời phóng thích nhiều kháng thể IgG và IgA vào dạ dày để opsonin hóa vi khuẩn, giai đoạn có thể kéo dài 10_20 năm và kết cục là gây ra loét dạ dày.

Nếu nhiễm trùng không được điều trị thì sau 10- 20 năm sẽ teo niêm mạc dạ dày, làm gia tăng pH dạ dày lên 6-8. Các tuyến tiết bị mất, viêm xuyên thành dạ dày và dị sản ruột, điều này có thể khởi đầu cho giai đoạn ác tính.

Những người nhiễm H.p có trường hợp có triệu chứng và cũng có trường hợp không triệu chứng. Lý do các chủng H.p có độc lực khác nhau.

Ngành sinh học phân tử đi sâu vào nghiên cứu đặc tính của *H pylori* và thấy rằng không phải tất cả vi khuẩn này đều có cấu trúc di truyền giống nhau. Loại vi khuẩn *H pylori* gây viêm loét, ung thư dạ dày có chứa 1 gen được đặt tên là CagA (Cytotoxin-associated gene A). Gen CagA hiện diện trong 60% *H pylori* gây bệnh viêm dạ dày.



Hình 2.2. Sơ đồ cơ chế gây tổn thương dạ dày của vi khuẩn.

Ở môi trường acid pH = 3 – 4,5, *H pylori* sao chép gen bình thường; pH < 2, *H pylori* vẫn tồn tại; pH > 7, *H pylori* ngưng hoạt động, trở thành cầu khuẩn và không di chuyển. *H pylori* với nhóm máu, *H pylori* dễ gắn lên bề mặt kháng nguyên Tewish, Tewish có trên biểu mô niêm mạc dạ dày có ái lực cao đối với *H pylori*, mà Tewish là đặc trưng cho cấu tạo nhóm máu O, vì vậy nhiễm *H pylori* trên người có máu nhóm O cao gấp 1,5 – 2 lần so với người có nhóm máu khác.

Hầu hết những người nhiễm *H pylori* đều bị viêm dạ dày với mức độ từ vừa đến trầm trọng. Trong khi đó, một số nhỏ viêm dạ dày tiến triển thành loét hay ung thư dạ dày. Sự tiến triển này tùy thuộc vào chủng của *H pylori* và đáp ứng của kí chủ[4].

III/ CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN NHIỄM HELICOBACTER PYLORI:

Kể từ khi H.p được tìm ra vào năm 1982, đến nay có nhiều phương pháp chẩn đoán nhiễm H.p.

Trong chẩn đoán, mỗi phương pháp có những ưu nhược điểm khác nhau và việc chọn lựa phương pháp còn tùy thuộc vào mục đích nghiên cứu hoặc ứng dụng trong thực hành và còn tùy thuộc vào giá thành của thử nghiệm. Điều quan trọng nhất là các thử nghiệm phải có độ nhạy và độ đặc hiệu cao để giúp cho chẩn đoán trước điều trị và theo dõi sau điều trị đạt hiệu quả tốt nhất.

Các phương pháp chẩn đoán H.p có thể chia thành hai nhóm[4],[6]:

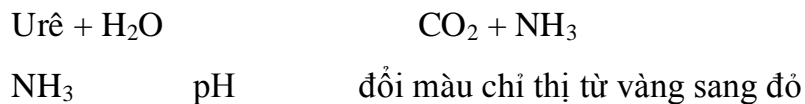
- _ Các thử nghiệm ít xâm hại được thực hiện qua nội soi dạ dày tá tràng.
- _ Các thử nghiệm không xâm hại.

Nguyên tắc khi chỉ định thử nghiệm là bệnh nhân không được uống các loại thuốc kháng tiết, các loại kháng sinh... và phải ngưng điều trị ít nhất 4 tuần[4],[6].

3.1. Các thử nghiệm ít xâm hại qua nội soi dạ dày tá tràng (invasive test):

3.1.1. Thử nghiệm urease[7]:

Test này xác định hoạt độ men urease của H.p bằng việc đặt mẫu mô dạ dày vào môi trường lỏng (test maison, CU test) hoặc bán đặc (CLOtest, HUT test) hoặc trên một cái màng gọi là Pyloritek có chứa urea và một chất chỉ thị màu theo pH. Nguyên tắc của thử nghiệm là nhằm phát hiện men urease của H.p, H.p gần như là loại vi khuẩn duy nhất trong dạ dày tiết men urease với khối lượng lớn (ngoại trừ một số rất ít bệnh nhân bị nhiễm *Helicobacter helmanii*). Men urase của H.p có trong mẫu mô dạ dày sẽ làm biến đổi urease thành amoniac (NH_3), NH_3 làm môi trường thuốc thử có pH kiềm, vì vậy làm thay đổi màu của chất chỉ thị và theo phản ứng sau:



Hình 3.1 Mẫu thử CLOtest

Độ nhạy thay đổi theo từng loại test và thời gian đọc kết quả, gia tăng khi được ủ ở $37\text{--}42^\circ\text{C}$, các test tốt đọc trong vòng 4 giờ cho độ nhạy cảm 85_90% và độ đặc hiệu từ 95_98%. Trong điều kiện hiện nay người ta thừa nhận ngưỡng phát hiện vi khuẩn là $10^4\text{--}10^5$ vi khuẩn/ml[4],[7].

Trong các loại test trên ở Việt Nam thường sử dụng CLOtest. CLO test là viết tắt của chữ Campylobacter Like Organism test. CLOtest sử dụng mẫu thử là hỗn hợp gồm: agar gel có chứa urea, chất chỉ thị đỏ phenol, chất kìm hãm vi khuẩn. Mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày lấy trong nội soi được vùi

vào đó. Thử nghiệm dương tính khi mẫu thử CLOtest đổi màu từ vàng sang màu đỏ tía.

CLOtest có thể đọc kết quả sau 5 phút, 20 phút, 1 giờ, 3 giờ, và 24 giờ[6]. Nếu chỉ đọc kết quả trong một giờ, độ nhạy của thử nghiệm sẽ giảm xuống vì phụ thuộc vào lượng men urease hoạt động cũng như số lượng vi khuẩn. Ở một số trường hợp, kết quả dương tính chỉ sau vài phút và khi mật độ vi khuẩn thấp kết quả có thể dương tính sau nhiều giờ liền, thậm chí âm tính giả có thể xảy ra.

Các trường hợp âm tính giả có thể do : mật độ vi khuẩn thấp (như trên), đang xuất huyết tiêu hóa, teo niêm mạc dạ dày, u MALT, mới vừa dùng kháng sinh hoặc PPIs[2]. Các trường hợp dương tính giả gặp trong nhiễm *H.heilmanii*, vi khuẩn này cũng sinh ra men urease và thường gặp trong dạ dày của chó, mèo, lợn. Khi độ toan dịch vị thấp, dương tính giả còn có thể gặp ở những trường hợp nhiễm vi khuẩn khác cũng sinh ra men urease như *Enterobacter* và *Pseudomonas.sp*[6].

Áp dụng và giá trị của thử nghiệm CLOtest:

_ Chẩn đoán nhiễm *H.p*: đây là một thử nghiệm nhanh chóng, rẻ tiền, đơn giản và hữu hiệu để phát hiện *H.p*. Độ nhạy và độ đặc hiệu trên 90% và nếu sinh thiết ở cả hai mẫu ở hang vị và thân vị thì độ nhạy sẽ tăng thêm 4,3% so với chỉ lấy một mẫu ở hang vị. Độ nhạy được các tác giả trình bày ở Bảng 3.1 và so sánh độ nhạy của CLOtest với những thử nghiệm urease khác ở Bảng 3.2.

Tại Việt Nam, thử nghiệm urease dương tính trong loét tá tràng là 64,7% đến 87,3% và trong loét dạ dày là 60% đến 100%.

Tác giả	Số Bệnh nhân	Độ nhạy
Logan(1991)	195	92
Vandenplas(1992)	95	100
Culter(1995)	228	89,6
Thijs(1996)	105	90,2
Lerang(1998)	351	85
Monteiro(1999)	104	88,6

Bảng 3.1. Độ nhạy của thử nghiệm urease

Tác giả	Tên thử nghiệm	Độ nhạy các thử nghiệm				
		½ giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	24 giờ
Yousfi(1996) n= 100	CLOtest/ Hp Fast	93	93	94	97	98,5
	Pyloritek	93	98,5	100	–	–
Laine (1996) n= 87	CLOtest	–	71	–	86	93
	Hp Fast	–	66	–	82	88
	Pyloritek	–	89	–	–	–

Bảng 3.2. Độ nhạy của thử nghiệm urease :

so sánh Pyloritek với CLOtest và Hp Fast

_ Đánh giá kết quả sau điều trị: dù sau điều trị diệt trừ H.p có thành công hay không, ngay cả khi thất bại, số lượng vi khuẩn có thể ở dưới ngưỡng phát hiện (10^4 đến 10^5 UFC/ml) nên test này không được khuyến cáo dùng để đánh giá kết quả sau điều trị.

Tuy nhiên, sau diệt trừ H.p bệnh nhân cần được nội soi đánh giá mức độ lành ổ loét và dùng chẩn đoán mô bệnh học để đánh giá những thay đổi của

niêm mạc dạ dày trước và sau điều trị, lúc này test urease vẫn cần thiết cho việc kết hợp đánh giá kết quả tiết trừ và có ý nghĩa khi H.p dương tính[6].

3.1.2. Nuôi cấy vi khuẩn:

Lấy mẫu mô niêm mạc dạ dày đem nhuộm Gram để tìm sự hiện diện của vi khuẩn [2]. Tuy nhiên, độ nhạy không cao. Để xác định chính xác nhiễm H.p về mặt phương diện vi trùng học cần phải nuôi cấy vi khuẩn.

3.1.2.1. Ý nghĩa:

Trong chẩn đoán nhiễm H.p, nuôi cấy là thử nghiệm đặc hiệu nhất và có thể nói đó là tiêu chuẩn vàng có độ đặc hiệu 100%[6]. Nuôi cấy còn cho biết mật độ của H.p, cấu trúc gen của các chủng H.p khác nhau. Nuôi cấy còn cho biết dạng hình cầu của H.p là hình thái thoái hóa của vi khuẩn.

Dù vậy, về mặt thực tiễn lâm sàng ít khi dùng phương pháp này vì có nhiều phương pháp khác đơn giản hơn, dễ áp dụng rộng rãi hơn. Tuy nhiên, trong trường hợp điều trị thất bại, nuôi cấy làm kháng sinh đồ vẫn là thử nghiệm có ích để hướng dẫn điều trị thích hợp và là một trong các phương pháp để đánh giá tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn đối với kháng sinh.

3.1.2.2. Cách thực hiện:

Yêu cầu dùng môi trường cấy thích hợp thuộc loại Portagerm pylori (bioMerieux) cho phép bảo quản mẫu sinh thiết 24 giờ với nhiệt độ bên ngoài. Đây là môi trường đặc, chọn lọc có chứa kháng sinh để ức chế sự phát triển của vi khuẩn ái khí đường hô hấp trên. Lấy mẫu mô dạ dày cấy vào môi trường này. Sau đó môi trường cấy được ủ ở 37⁰C trong môi trường vi ái khí bão hòa trong nước với 5% oxy và 5-10% CO₂. Thời gian mọc là 3 _ 7 ngày, nếu dùng kháng tiết trước thì thời gian mọc chậm hơn có thể đến 12 ngày.

Định danh vi khuẩn bằng nhuộm Gram phối hợp với sự hiện diện của men catalase, oxydasae và urease. Thông qua cấy sẽ làm luôn kháng sinh đồ. Độ đặc hiệu của cấy là 100% và độ nhạy thay đổi từ 70 _ 100% tùy theo

nghiên cứu và độ nhạy này phụ thuộc mật độ vi khuẩn, kỹ thuật cấy, bảo quản bệnh phẩm, sự vận chuyển mẫu sinh thiết, nếu sự vận chuyển < 4 giờ thì có thể giữ ở nhiệt độ thường, dưới 24 giờ thì nên bảo quản ở 4⁰C, nếu > 24 giờ nên bảo quản ở -70⁰C[4].

3.1.2.3. Giá trị chẩn đoán:

Mặc dù độ đặc hiệu của nuôi cấy đạt gần 100% nhưng độ nhạy thì rất khác nhau do ảnh hưởng của các yếu tố đã nêu trên. Sau đây là kết quả độ nhạy của một số nghiên cứu:

Tác giả	Số bệnh nhân	Độ nhạy
Logan (1991)	195	83
Olson (1995)	845	83
Soule (1995)	104	86
Thijs (1996)	105	98,4
Lerang (1998)	351	93
Monterio (1999)	104	100

Bảng 3.3 Độ nhạy của thử nghiệm nuôi cấy

Tại Việt Nam kết quả nuôi cấy chẩn đoán nhiễm H.p thấp hơn so với các thử nghiệm khác, nuôi cấy có kết quả dương tính từ 36,8% đến 68,7% [1],[3].

3.1.3. Xác định acid nhân của vi khuẩn (ADN):

Phản ứng khuếch đại gen cho phép phát hiện chuỗi ADN đặc hiệu của H.p trong mẫu sinh thiết dạ dày, trong dịch dạ dày, trong chất nhày hoặc trong nước bọt, trong mảng bám răng, trong phân. Phương pháp này có thể phát hiện mật độ vi khuẩn thấp < 10⁶ vi khuẩn trong 1 gam phân. Tuy nhiên không cho phép xác định sự hiện diện của vi khuẩn sống.

Lợi ích của nó là giúp phát hiện sự hiện diện của vi khuẩn với mật độ thấp (theo dõi sau điều trị). Kỹ thuật PCR cũng cho phép phát hiện vi khuẩn

từ mẫu sinh thiết dạ dày, với sự đột biến nhiễm sắc thể gây đề kháng với macrolides, cũng như sự hiện diện của các gen có tiềm năng gây bệnh như CagA và vacA.

Trước khi điều trị thì độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp này thay đổi từ 80 _ 97% và từ 83 _ 100%[4].

3.1.4. Chẩn đoán mô bệnh học:

Mô bệnh học được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán nhiễm H.p với các phương pháp nhuộm hematoxyline và eosin (HE), Giemsa, Warthin-Starry, nhuộm tím Cresyle, nhuộm bạc hoặc Acridin Orange, nhuộm bạc cho hình ảnh H.p rõ nhất[4],[6].

Việc phát hiện H.p tùy thuộc số lượng mẫu mô sinh thiết ở những vị trí khác nhau. Nên sinh thiết hai mẫu ở hang vị và thân vị theo phân loại viêm dạ dày hệ thống Sydney. Trong trường hợp điều trị với kháng sinh H.p có thể gặp dưới dạng hình cầu. Hơn nữa ngoài kháng sinh, việc dùng thuốc kháng tiết có thể làm giảm mật độ H.p ở niêm mạc dạ dày. Để tăng độ nhạy của thử nghiệm, ngoài các phương pháp nhuộm thông dụng nêu trên, có thể dùng nhuộm hóa mô miễn dịch và mẫu mô sinh thiết cần được lấy đủ kích thước. Phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch nhờ kháng thể kháng H.p đa dòng hoặc đơn dòng[4],[6].

Ý nghĩa của chẩn đoán mô bệnh học:

Chẩn đoán mô bệnh học có ý nghĩa quan trọng không chỉ nhằm xác định sự hiện diện của H.p mà còn để đánh giá những thương tổn kèm theo ở niêm mạc dạ dày như viêm cấp, viêm mạn tính hoạt động, viêm teo, chuyển sản, nghịch sản và carcinome dạ dày. Ngoài ra việc đánh giá những thay đổi mô bệnh học của niêm mạc dạ dày trước và sau điều trị diệt trừ H.p cũng cần thiết và không kém phần quan trọng. Sau điều trị diệt trừ H.p thành công số bệnh nhân có niêm mạc dạ dày bình thường tăng lên, viêm mạn và viêm teo

niêm mạc giảm xuống có ý nghĩa mà nhờ đó sẽ loại trừ khuynh hướng tự nhiên là loét tái phát. Riêng chuyển sản và nghịch sản ruột không có mấy thay đổi, những trường hợp này cần được theo dõi chặt chẽ lâu dài về sau.

Giá trị của chẩn đoán mô bệnh học:

Độ nhạy và độ đặc hiệu của việc phát hiện H.p là gần 90%_95%[3],[4].

<i>Tác giả</i>	<i>Số bệnh nhân</i>	<i>Độ nhạy (%)</i>
Logan (1991)	195	95
Vanderplas (1992)	95	100
Culter (1995)	228	93,1
Olson (1995)	845	99
Soule (1995)	104	100
Thijs (1996)	105	96,8
Monteiro (1999)	104	95,5

Bảng 3.4. Độ nhạy của chẩn đoán mô bệnh học

Tại Việt Nam chẩn đoán mô bệnh học phát hiện có H.p cho kết quả là 34,6 – 91,42%[1],[3].

Chẩn đoán mô bệnh học và mật độ nhiễm H.p:

Với kỹ thuật nhuộm HE hay nhuộm Giemsa cũng đủ cho chẩn đoán, nhuộm với Warthin-Starry thì phức tạp hơn. Các phương pháp nhuộm đặc biệt khác như phương pháp hóa mô miễn dịch thì ngoài việc giúp phát hiện nhiễm H.p còn giúp tìm dạng hình cầu của vi khuẩn. Để đánh giá chuyển sản ruột còn dùng phương pháp nhuộm Alcian Blue(AB, pH2,5) hoặc phương pháp PAS (Periodic Acid Schiff).

Để đánh giá mật độ nhiễm H.p thường sử dụng bảng phân loại cải biên của Robert, George và David (1994) theo bảng sau:

Độ	Ký hiệu	Trên toàn bộ quang trường
0	H.p âm tính	Không tìm thấy H.p
1	H.p (+)	H.p xếp rời rạc, thấy từng khúm nhỏ
2	H.p (++)	Ít hơn 5 khúm nhỏ hoặc một khúm lớn
3	H.p (+++)	Trên 5 khúm nhỏ hoặc 2 khúm lớn

Bảng 3.5. Mật độ nhiễm H.p trên phương pháp mô bệnh học

Mật độ nhiễm H.p có liên quan đến thương tổn mô bệnh học. Trong trường hợp nhiễm H.p với mật độ 2(+) hoặc 3(+) có thể thấy toàn bộ các tuyến ở niêm mạc dạ dày bị phá hủy. Ngoại trừ các tuyến môn vị ở sâu ít khi bị ảnh hưởng và chỉ bị khi mật độ nhiễm H.p nhiều 3(+).

Chẩn đoán mô bệnh học giúp khảo sát tình trạng niêm mạc dạ dày trước và sau khi điều trị diệt trừ H.p. Hình thái mô bệnh học niêm mạc dạ dày thường gặp là viêm niêm mạc mạn tính.

Theo Widgren, viêm dạ dày mạn tính hoạt động do H.p được đánh giá theo 3 tiêu chuẩn mô bệnh học sau đây:

- _ Mạn tính: đặc trưng của thâm nhập lympho bào.
- _ Hoạt động: hiện diện của bạch cầu đa nhân trung tính.
- _ Hình thái: vi khuẩn H.p được tìm thấy ở hang vị hoặc thân vị hoặc ở cả hang vị và thân vị.

Diễn tiến của viêm dạ dày mạn tính có thể tiến triển đến viêm teo dạ dày với việc một số các khe tuyến mà hậu quả là việc xuất hiện chuyển sản ruột trên bề mặt các tế bào biểu mô. WHO đã xếp H.p là nguyên nhân hàng đầu trong bệnh sinh ung thư dạ dày vì viêm dạ dày do H.p có thể là nguyên nhân chính trong lộ trình viêm teo niêm mạc – chuyển sản _ nghịch sản _ ung thư dạ dày.

Nghiên cứu của Nguyễn Cường Thịnh cho thấy tỉ lệ nhiễm H.p thuộc type I với CagA (+), VacA (+) trong các thể viêm dạ dày mạn có chuyển sản ruột là 66,7% cao hơn so với 39,4%viêm dạ dày mạn không có chuyển sản ruột ($P < 0,05$). Quan điểm hiện nay là viêm teo niêm mạc kết hợp với chuyển sản ruột được xem là dấu hiệu sớm duy nhất có thể dẫn đến ung thư dạ dày[3].

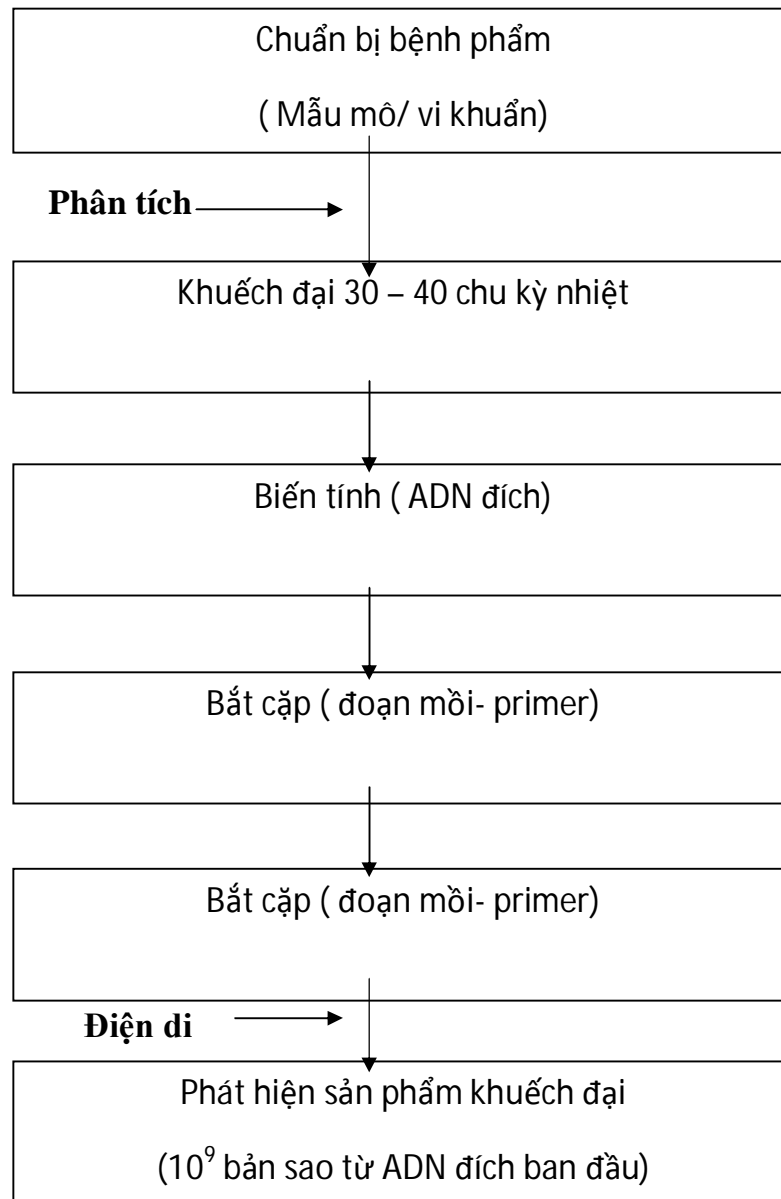
3.1.5. Phản ứng chuỗi Polymerase PCR (Polymerase Chained Reaction)[6],[8]:

3.1.5.1. Nguyên tắc:

PCR là một thử nghiệm cho phép khuếch đại chọn lọc một mẫu ADN đích thành một tỷ bản sao để sau đó có thể phát hiện được. Nhiễm H.p có thể được chẩn đoán bằng phương pháp này nhờ việc khuếch đại những chuỗi gen quan trọng. Mẫu bệnh phẩm (mô, vi khuẩn,..) được phân tích để lấy ADN đích, tiếp theo là bước khuếch đại từ những primer mồi hoặc là những ADN đơn được bắt cặp vào đoạn khởi đầu hay đoạn cuối của chuỗi ADN đích với sự tham gia xúc tác phản ứng tổng hợp của men Taq polymerase (là men chịu được nhiệt độ trích từ vi khuẩn *Thermus aquaticus*). Sự khuếch đại của thử nghiệm PCR dựa vào 30 _ 40 chu kỳ nhiệt theo 3 bước sau:

- _ Giai đoạn làm biến tính.
- _ Giai đoạn bắt cặp.
- _ Giai đoạn kéo dài.

Cuối cùng, những sản phẩm khuếch đại trên 10^9 bản sao từ ADN đích ban đầu sẽ được phát hiện bằng phương pháp điện di theo sơ đồ sau:



Hiện nay, PCR là một kỹ thuật chẩn đoán tiên tiến nhưng chưa được phổ biến rộng rãi ở Việt Nam trong chẩn đoán nhiễm H.p. Theo một số kết quả nghiên cứu thì PCR có độ nhạy khá cao. Mẫu bệnh phẩm có thể lấy từ mẫu sinh thiết dạ dày, dịch hút dạ dày, mảng cao răng, nước bọt hay từ phân. Kết quả một số nghiên cứu như sau:

Tác giả	Số bệnh nhân	Độ nhạy (%)
Soule (1995)	104	91
Thijs (1996)	105	96,7
Monteiro (1999)	104	93,2

Bảng 3.6. Kết quả của thử nghiệm PCR

Ưu điểm : ngoài việc chẩn đoán nhiễm H.p trước điều trị, PCR còn dùng để theo dõi sau điều trị tiệt trừ H.p. Hơn nữa, PCR có thể phân biệt được sự khác nhau giữa tái nhiễm và tái phát, hoặc là một nhiễm khuẩn khác kết hợp. Một áp dụng quan trọng khác trong khi nghiên cứu về bệnh sinh, PCR định ra được cấu trúc gen ở các chủng H.p có khả năng gây bệnh như CagA và hoặc là S1 VacA có liên quan đến bệnh loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày.

Kỹ thuật PCR cũng được dùng để đánh giá các yếu tố gây bệnh của H.p. Kết quả cho thấy cấu trúc di truyền VacA và CagA của H.p từ mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày bằng thử nghiệm PCR cũng tương tự với nuôi cấy khi dùng ADN của vi khuẩn H.p. Liên quan đến kháng thuốc, PCR còn giúp tìm ra gen đột biến tạo ra sự kháng thuốc của vi khuẩn ví dụ đề kháng Clarithromycine là do hiện tượng đột biến gen ở vị trí 23S RNA.

Riêng về phương diện dịch tễ học, PCR với phương pháp so sánh “dấu ấn di truyền” ADN có thể phân biệt sự khác nhau giữa các chủng H.p.

Khuyết điểm: do chi phí cao, máy đắt tiền, đòi hỏi nhân viên xét nghiệm lành nghề nên kỹ thuật này chưa thông dụng lắm ở Việt Nam nhất là ở vùng sâu, vùng xa.

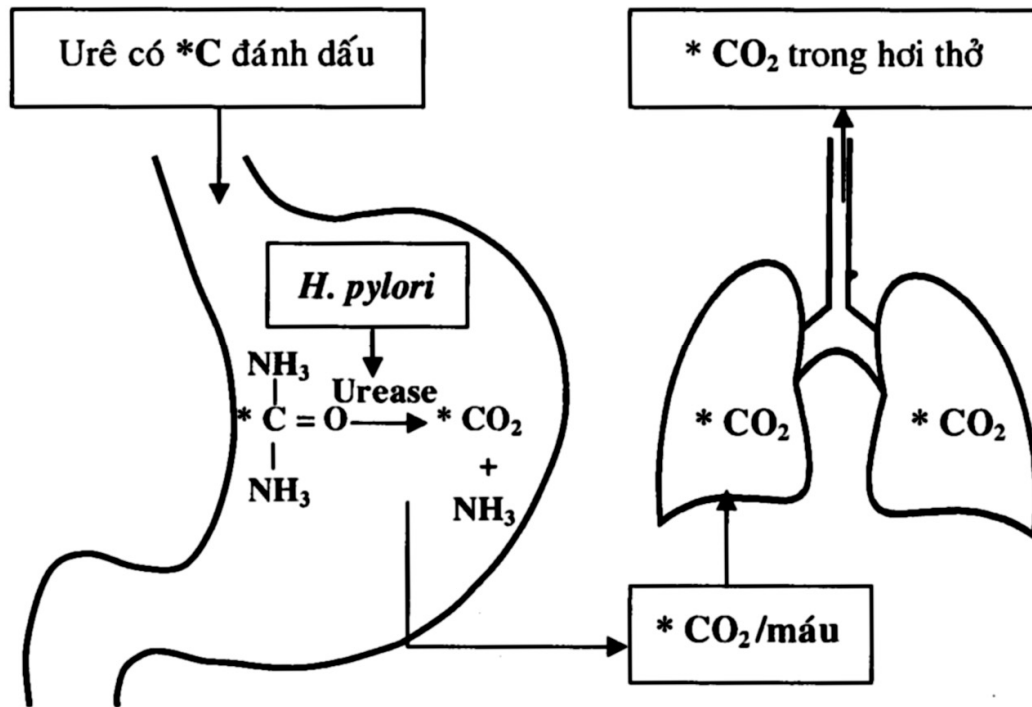
3.2. Các thử nghiệm không xâm hại (noninvasive test):

3.2.1. *Nghiệm pháp thở ^{13}C hoặc ^{14}C (UREA BREATH TEST=UBT)[6]:*

Nghiệm pháp thở UBT được tác giả Graham mô tả đầu tiên vào năm 1987 và tiếp theo vào năm 1988 Marshall và Surveyor mô tả nghiệm pháp thở ^{14}C . Cả hai nghiệm pháp này cho đến nay được xem là tiêu chuẩn vàng và đã trở thành một thử nghiệm phổ biến không xâm hại trong chẩn đoán và đánh giá kết quả tiết trừ H.p. Kết quả cả hai thử nghiệm thở ^{13}C và ^{14}C đều giống nhau và đều chính xác duy khác nhau ở chỗ ^{13}C là chất không gây phóng xạ còn ^{14}C là chất có hoạt tính phóng xạ. Do ^{14}C có hoạt tính phóng xạ nên không được dùng cho trẻ em và phụ nữ mang thai còn ^{13}C thì dùng được cho 2 đối tượng nêu trên[2]. Tuy nhiên, việc sử dụng test này còn hạn chế do giá thành cao và máy khá đắt[4].

3.2.1.1. Nguyên tắc:

Bệnh nhân được cho uống urea được đánh dấu ^{13}C hoặc ^{14}C . Nếu dùng ^{13}C thì không có điều kiện chăm sóc, theo dõi và chuyên chở đặc biệt nên ^{13}C UBT được dùng rộng rãi hơn. Sau khi uống, men urease từ vi khuẩn sẽ tác động lên urea được đánh dấu và giải phóng $^{13}\text{CO}_2$. Chất này đi vào máu và thải trừ qua phổi. Việc phát hiện trong hơi thở chất đồng vị được đánh dấu và hoặc là tỉ lệ $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ được đo bằng sắc ký hơi và quang phổ kế khối hoặc một hệ thống khác như quang phổ laser và hoặc quang phổ hồng ngoại.



Hình 3.2 Nguyên lý test thở $C^{13} - C^{14}$

Ohara và cs nghiên cứu trên 255 bệnh nhân so sánh hiệu quả của việc dùng thuốc dạng gói và dạng viên chứa 100mg ^{13}C -urea. Kết quả cho thấy về độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu không có sự khác biệt về cách uống thuốc trong thử nghiệm ^{13}C và không cần thiết phải súc rửa miệng sau khi uống thuốc. Nghiệm pháp hiện nay được coi là dương tính khi có ngưỡng 3 delta đối với 1000. Để tránh kết quả âm tính giả nên cho bệnh nhân ngưng thuốc PPIs ít nhất 2 tuần và thuốc kháng sinh ít nhất 4 tuần. Test hơi thở có độ chính xác hơn 95% và thường được dùng để đánh giá kết quả điều trị tiệt trừ H.p[2].

3.2.1.2. Giá trị chẩn đoán và áp dụng:

a/ Chẩn đoán nhiễm H.p:

Test UBT là phương pháp không xâm hại, đơn giản, dễ áp dụng, phương pháp này có độ nhạy và độ đặc hiệu cao và bệnh nhân dễ chịu ơn so với phương pháp chẩn đoán khác dựa vào nội soi. Vì vậy, phương pháp này rất thuận tiện cho chẩn đoán nhiễm H.p ở trẻ em. (bảng 3.7)

b/ Theo dõi sau điều trị:

Test UBT ngoài ứng dụng cho chẩn đoán nhiễm H.p còn dùng để theo dõi và đánh giá kết quả sau điều trị tịệt trừ H.p. Ứng dụng này rất hữu ích cho những nghiên cứu trong cộng đồng. So sánh kết quả UBT trước và sau điều trị cho thấy hiệu quả của phác đồ tịệt trừ H.p.

<i>Tác giả</i>	<i>Số bệnh nhân</i>	<i>Độ nhạy (%)</i>
Logan (1991)	195	98
Vandenplas (1992)	95	96
Culter (1995)	228	90,2
Olson (1995)	845	91
Soule (1995)	104	94
Thijs (1996)	105	100
Lerang (1998)	351	95
Monteiro (1999)	104	93,3

Bảng 3.7. Độ nhạy của UBT

Tác giả	Số bệnh nhân	Độ nhạy của thử nghiệm đánh giá tịệt trừ H.pylori (%)			
		¹³ C UBT	Mô BH	Nuôi cấy	PCR
Soule (1995)	104	97	95	76	81
Olson (1995)	634	89	97	81	–
Mégraud (1999)	97	87,5	95	90	67,7

Bảng 3.8. Kết quả tịệt trừ H.p: độ nhạy của nghiệm pháp thử ¹³C- UBT so với các nghiệm pháp khác

Nhược điểm: giá thành cao và trang thiết bị đắt tiền nên còn chưa phổ biến rộng rãi ở các tỉnh nhất là các tỉnh vùng sâu, vùng xa.

3.2.2. Chẩn đoán huyết thanh:

3.2.2.1. Nguyên tắc:

Chẩn đoán huyết thanh bằng phương pháp ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) để phát hiện kháng thể IgG kháng H.p. Đây là một xét nghiệm ít tốn kém và thích hợp cho nghiên cứu dịch tễ học với độ nhạy trên 90%.

Việc xác định nồng độ kháng thể IgG được sử dụng nhiều hơn các globuline miễn dịch khác như IgA và IgM. Hiện nay trên thị trường có nhiều bộ kit khác nhau dùng để chẩn đoán nhiễm H.p (trên 20 bộ kit). Độ nhạy và độ đặc hiệu cũng khác nhau tùy theo các bộ kit này[6].

Tên thử nghiệm	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Help test (Amrad)	98,4	93,3
Malakit (Biolab)	79,9	98,6
GAP IgG (Bio-Rad)	94,9	91,3
Pyloriset TMEIA_G(ORION	95,8	95,5
Helico G (Porton)	92,3	87,1
H.pylori IgG Kit (Radim)	81,6	90,7
Roche MTP (Roche)	99,3	86,5
Pylori-Sat (Whittaker)	92,9	89,4

Bảng 3.9. So sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của 8 bộ Kit khác nhau

3.2.2.2. Giá trị trong chẩn đoán và áp dụng:

a/ Chẩn đoán nhiễm H.p:

Tùy theo các tác giả và các bộ kit khác nhau, độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán huyết thanh được trình bày theo bảng 3.9.

b/ Theo dõi sau điều trị tiệt trừ H.p:

Ít có giá trị vì sau điều trị tiệt trừ H.p thành công vì kháng thể vẫn tồn tại và chẩn đoán vẫn còn dương tính từ 6 tháng đến hơn một năm[2],[6]. Hội nghị Châu Á Thái Bình Dương tháng 8/1997 khuyến cáo không nên dùng chẩn đoán huyết thanh để làm phương tiện xác định kết quả tiệt trừ H.p.

Tác giả	Số BN	Tên thử nghiệm	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Graham(1996)	551	Flexure	96	95.1
Moayyedi (1997)	114	Helisal	92	92
Enroth (1997)	144	BM test	96	83
Chen (1997)	86	CLO ser	95,7	72,5
Harrison (1998)	50	Accu Stat	89,5	93,5
Oksanen (1998)	207	Pyloriset Screen	95	94

Bảng 3.10. Độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán huyết thanh

Chẩn đoán huyết thanh trước khi điều trị tiệt trừ H.p là cần thiết và nếu cần thì nên kết hợp với những test khác để nâng cao khả năng chẩn đoán nhiễm H.p vì hai test thường dùng là test urease và mô bệnh học có tỉ lệ âm tính giả.

3.2.3. Test nhanh bằng huyết thanh (Doctor test):

Test nhanh bằng huyết thanh chủ yếu phục vụ cho các bác sĩ lâm sàng thực hành tại các cơ sở y tế, ít khi được áp dụng trong các nghiên cứu. Về nguyên tắc, huyết thanh hoặc máu của bệnh nhân được đặt trên một giải sắc ký có chứa sẵn những kháng nguyên đặc hiệu, phản ứng ngưng kết sẽ xảy ra trong vòng 2 – 3 phút và cho kết quả chẩn đoán dương tính.

3.2.4. Test huyết thanh phát hiện kháng thể kháng CagA:

Ở phương Tây, những chủng H.p biểu hiện với CagA (+) có liên quan đến bệnh sinh loét dạ dày tá tràng. Thử nghiệm ELISA phát hiện những

protein đặc hiệu của CagA hoặc là kháng thể kháng CagA. Tuy nhiên, ở phương Đông và Nam Mỹ, CagA (+) thấy ở hầu hết các đối tượng và không rõ sự khác biệt trong khả năng gây bệnh.

3.2.5. Tìm kháng thể kháng H.p trong nước tiểu:

Năm 1998, các nhà khoa học Nhật Bản tìm thấy kháng thể IgG kháng H.p trong nước tiểu của bệnh nhân. Từ đó mở ra khả năng một phương pháp mới để chẩn đoán nhiễm H.p.

3.2.6. Immunoblot:

Immunoblot là phương pháp nhằm nghiên cứu sự đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân kháng lại những kháng nguyên khác nhau của H.p.

Nguyên tắc: những kháng nguyên của vi khuẩn được phân tích bằng phương pháp điện di và được chuyển đến trên một màng nitrocellulose, tiếp theo được tiếp xúc với huyết thanh thử nghiệm. Thử nghiệm Immunoblot có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn nhiều so với chẩn đoán huyết thanh.

Giá trị thử nghiệm: dùng để chẩn đoán nhiễm H.p và theo dõi kết quả điều trị diệt trừ H.p. Tuy nhiên, thực tế chưa được sử dụng như là một xét nghiệm thường qui.

3.2.7. Dùng PCR chẩn đoán H.p trong phân:

Trên thực nghiệm người ta đã dùng kỹ thuật PCR để tìm H.p trong phân. Tuy nhiên, thử nghiệm này sẽ khó thực hiện nếu bệnh nhân có chế độ ăn nhiều chất xơ. Hiện nay, vẫn chưa có phương pháp nào đơn giản và hữu hiệu để giúp loại bỏ chất xơ này, vì vậy thử nghiệm này vẫn chưa được áp dụng rộng rãi.

3.2.8. Phát hiện kháng nguyên trong phân HpSA:

Đây là một test mới dùng kỹ thuật ELISA có tên là Premier platinum HpSA để phát hiện kháng nguyên của H.p trong phân.

Thử nghiệm này ngoài việc giúp chẩn đoán nhiễm H.p, nó còn giúp theo dõi điều trị diệt trừ H.p với độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

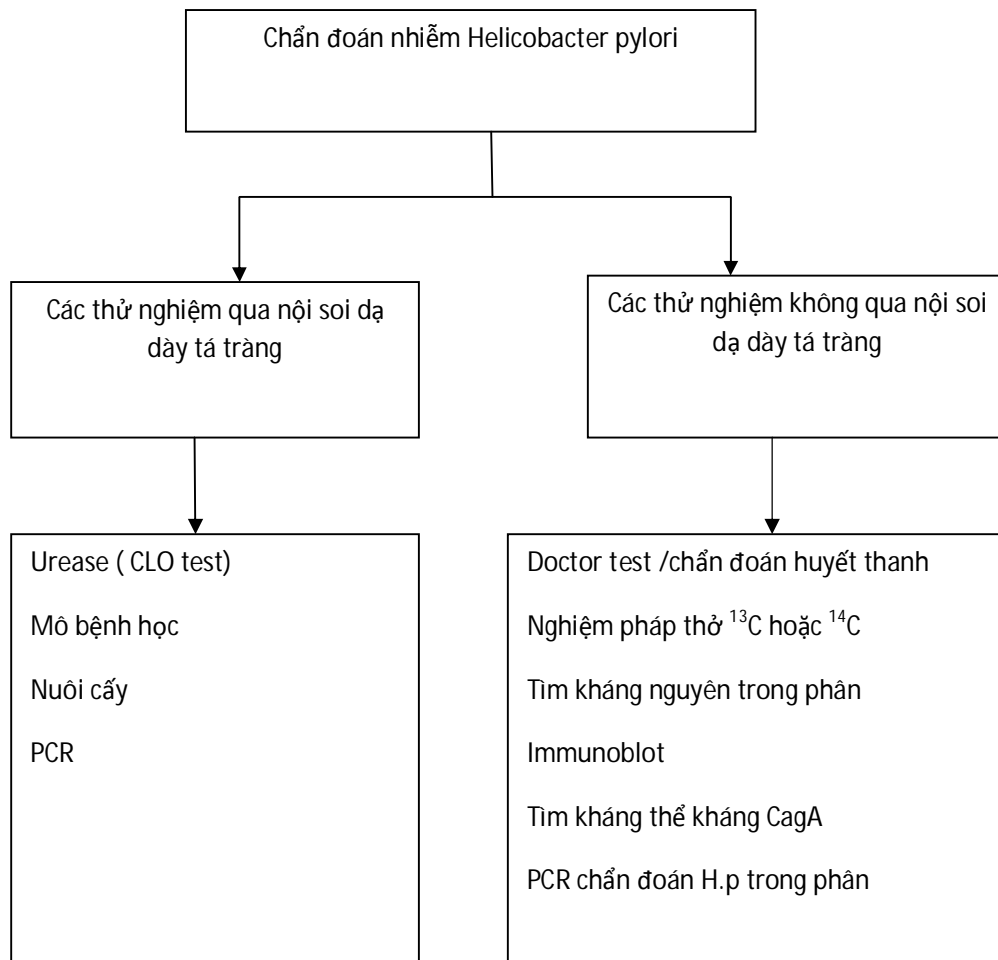
Đối với trẻ em, thử nghiệm HpSA rất có ích trong nghiên cứu dịch tễ học vì các thử nghiệm xâm lấn qua nội soi khó thực hiện. Hơn nữa, đối với trẻ em mới sinh ra và trong những năm đầu đời, chẩn đoán huyết thanh cũng khó đánh giá do còn kháng thể từ mẹ truyền sinh con vẫn còn tồn tại.

IV/ ỨNG DỤNG TRÊN LÂM SÀNG:

4.1. Ứng dụng trên chẩn đoán nhiễm Helicobacter pylori:

Như chúng ta đã biết có nhiều phương pháp dùng để chẩn đoán nhiễm H.p, nhưng dùng phương pháp nào cũng phải theo mục đích là hiệu quả chẩn đoán chính xác cao, nhanh chóng và tiện lợi. Tuy vậy cũng còn phụ thuộc vào giá thành của thử nghiệm, khả năng của phòng xét nghiệm, điều kiện, hoàn cảnh của địa phương. Ngoài ra còn phụ thuộc vào mục tiêu, đối tượng bệnh nhân nghiên cứu.

Trên lâm sàng có thể sử dụng sơ đồ sau:



Ngoài việc chẩn đoán nhiễm H.p, khảo sát tổn thương niêm mạc dạ dày rất quan trọng và cần thiết. Vì vậy, trên thực hành nên nội soi dạ dày tá tràng và làm các thử nghiệm ít xâm hại qua nội soi. Hiện nay, việc phát hiện và tầm soát ung thư dạ dày giai đoạn sớm là một chiến lược rất quan trọng mà muốn vậy phải nội soi cho bệnh nhân.

Các thử nghiệm không qua nội soi DD –TT ngoài ý nghĩa chẩn đoán còn thích hợp cho nghiên cứu dịch tễ học, cho các đối tượng bệnh nhân là trẻ em hoặc người lớn tuổi. Riêng chẩn đoán huyết thanh không được chỉ định đánh giá kết quả điều trị diệt trừ H.p nhưng có thể dùng để phát hiện nhiễm khuẩn H.p trên những bệnh nhân đã sử dụng các loại thuốc kháng tiết hoặc kháng sinh trước đó.

V/ KẾT LUẬN

Chẩn đoán nhiễm *Helicobacter pylori* có nhiều phương pháp chia thành hai nhóm chính: các thử nghiệm ít xâm hại (invasive test) và các thử nghiệm không xâm hại (noninvasive test). Mỗi một thử nghiệm đều có ưu, khuyết điểm của nó. Tùy theo mục đích, đối tượng thử nghiệm, hoàn cảnh cụ thể của địa phương,..., mà chúng ta chọn lựa thử nghiệm nào cho thích hợp. Việc vận dụng linh hoạt các thử nghiệm hiện có để đạt mục tiêu chẩn đoán và đánh giá sau điều trị tịệt trừ *Helicobacter pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Vo Thi My Dung, P. H. P. (1997). Danh gia thu nghiem huyet thanh chan doan nhiem *Helicobacter pylori*. *Y hoc thanh pho Ho Chi Minh*, 1, 35 - 40.
- 2 BUI HUU HOANG. (2009). Cap nhat thong tin ve *Helicobacter pylori*. *Tap chi khoa hoc Tieu hoa VIET NAM*, IV(17), 1109 _ 1112.
- 3 Ta Long. (2003). *Benh ly da day ta trang va vi khuan Helicobacter pylori*. NXB Y hoc: Ha Noi.
- 4 Hoang trong Thang. (2007). *Helicobacter pylori va benh ly lien quan den da day ta trang*. *TAP CHI KHOA HOC TIEU HOA VIET NAM*, II(6), 362 - 369.
- 5 Nguyen Van Thinh. (2009). Ty le nhiem *Helicobacter pylori* trong viem da day man tinh qua ket hop nhieu phuong phap phat hien. *Tap chi khoa hoc Tieu hoa Viet Nam*, IV(17), 1113 _ 1119.
- 6 Tran thien Trung. (2008). *Benh Da day-ta trang va nhiem Helicobacter pylori* (2 ed.). NXB Y hoc Ho chi Minh city.
- 7 Can, F., Karahan, C., Dolapci, I., Demirbilek, M., Tekeli, A. & Arslan, H. (2008). Urease activity and urea gene sequencing of coccoid forms of *H. pylori* induced by different factors. *Curr Microbiol*, 56(2), 150-155.
- 8 Koido, S., Odahara, S., Mitsunaga, M., Aizawa, M., Itoh, S., Uchiyama, K., et al. (2008). [Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: comparison with gold standard]. *Rinsho Byori*, 56(11), 1007-1013.