

Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* và mối liên quan với bệnh dạ dày tăng áp cửa ở bệnh nhân xơ gan

Helicobacter pylori infection and relationship with portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis

Dương Quang Huy, Hoàng Văn Quân,
Nguyễn Ngọc Khánh

Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) và mối liên quan với bệnh dạ dày tăng áp cửa ở bệnh nhân xơ gan. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 65 bệnh nhân xơ gan tại Khoa Nội Tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103. Chẩn đoán và phân loại mức độ bệnh dạ dày tăng áp cửa theo Hội nghị đồng thuận Baveno III. Chẩn đoán và đánh giá mức độ nhiễm *H. pylori* tại niêm mạc dạ dày theo phương pháp mô bệnh học. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh dạ dày tăng áp cửa là 67,7% và tỷ lệ nhiễm *H. pylori* là 47,7% ở bệnh nhân xơ gan trong đó chủ yếu nhiễm *H. pylori* mức độ nhẹ (22/31 = 71,0%). Không có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* với mức độ xơ gan theo thang điểm Child-Pugh, cũng như với sự xuất hiện và mức độ bệnh dạ dày tăng áp cửa. **Kết luận:** Nhiễm *H. pylori* là ít phổ biến và có lẽ không liên quan đến bệnh sinh bệnh dạ dày tăng áp cửa ở bệnh nhân xơ gan.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, xơ gan, bệnh dạ dày tăng áp cửa.

Summary

Objective: To determine the prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and evaluate relationship between *H. pylori* infection and portal hypertensive gastropathy (PHG) in cirrhotic patients. **Subject and method:** Prospective, cross-sectional descriptive study carried out on 65 patients with cirrhosis in Digestive Department of 103 Military Hospital. The diagnosis and determination of degree of PHG were based on the Baveno III consensus workshop. The severity of *H. pylori* infection was evaluated by histopathological method. **Result:** Prevalence of PHG and *H. pylori* infection in cirrhotic patients was 67.7% and 47.7%, respectively, in which mainly mild degree *H. pylori* infection (22/31 = 71.0%). There is insignificant association between *H. pylori* infection and the degree of liver dysfunction according to Child-Pugh classification, as well the occurrence and severity of PHG in patients with cirrhosis. **Conclusion:** *H. pylori* infection is unlikely to be involved in the pathogenesis of PHG.

Keywords: *Helicobacter pylori*, cirrhotic, portal hypertensive gastropathy.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 23/03/2018, ngày chấp nhận đăng: 28/03/2018

Người phản hồi: Dương Quang Huy,
Email: huyduonghvqy@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103

Xơ gan là bệnh lý khá phổ biến ở nhiều quốc gia trên thế giới trong đó có Việt Nam, nguyên nhân chủ yếu do nhiễm virus viêm gan B, C và lạm dụng rượu. Hiện bệnh đang có xu hướng gia tăng do tỷ lệ người nhiễm virus viêm gan còn rất cao cùng với tình trạng sử dụng quá mức rượu, bia [1].

Xơ gan tiến triển theo 2 giai đoạn từ giai đoạn còn bù thường không có triệu chứng lâm sàng rõ rệt đến giai đoạn mất bù với nhiều biến chứng của hội chứng suy gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa (TALTCM) như giãn vỡ tĩnh mạch thực quản (TMTQ), bệnh não gan, hội chứng gan thận, hội chứng gan phổi... Ngoài ra, cùng với sự phát triển của ngành nội soi tiêu hóa hơn 30 năm qua thì những ảnh hưởng của xơ gan lên niêm mạc đường tiêu hóa cũng ngày càng được ghi nhận, đó là bệnh dạ dày tăng áp cửa, giãn mạch máu vùng hang vị, vết loét niêm mạc, loét dạ dày - tá tràng..., trong đó bệnh dạ dày tăng áp cửa (BDDTAC) là bệnh lý khá hay gặp ở hơn 50% số bệnh nhân (BN) xơ gan, thường gây chảy máu niêm mạc dạ dày mạn tính, hậu quả là thiếu máu thiếu sắt và góp phần làm nặng thêm tình trạng bệnh xơ gan [6].

Một vấn đề đặt ra là xơ gan làm thay đổi cấu trúc niêm mạc dạ dày thì có ảnh hưởng đến khả năng cư trú của vi khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tại đây hay không? Đồng thời *H. pylori* có vai trò gì không trong cơ chế bệnh sinh của BDDTAC ở BN xơ gan? Những vấn đề này ở Việt Nam chưa thực sự được quan tâm nghiên cứu nhiều. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: *Xác định tỷ lệ nhiễm H. pylori tại niêm mạc dạ dày và mối liên quan với BDDTAC ở BN xơ gan.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 65 BN xơ gan được điều trị tại Khoa Nội Tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 9 năm 2016 đến tháng 6 năm 2017.

Chẩn đoán xơ gan khi lâm sàng và xét nghiệm có đủ các hội chứng: Suy chức năng gan, TALTCM và thay đổi hình thái gan.

Không đưa vào nghiên cứu các BN xơ gan đang chảy máu tiêu hóa hoặc đang dùng thuốc dự phòng vỡ giãn TMTQ, BN dùng kháng sinh hoặc thuốc giảm tiết trong vòng 4 tuần, BN từ chối hoặc có chống chỉ định nội soi,...

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Tất cả BN chọn vào nghiên cứu được khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết để xác định hội chứng suy chức năng gan và TALTCM (cổ trướng, lách to, tuần hoàn bàng hệ).

Phân loại mức độ xơ gan theo thang điểm Child - Pugh (1973).

Nội soi dạ dày được thực hiện tại Phòng Nội soi tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103 trên máy nội soi ống mềm Olympus EVIS EXTRA II CV180 do các bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa tiến hành. Định nghĩa và phân loại BDDTAC theo tiêu chuẩn của Hội nghị đồng thuận Baveno III năm 2000 [5]:

BDDTAC: Tổn thương là các hình đa giác dạng khảm được bao quanh bằng đường trắng mờ, phẳng.

BDDTAC mức độ nhẹ: Niêm mạc giữa các nướm dạng khảm không có màu đỏ.

BDDTAC mức độ nặng: Các nướm dạng khảm được bao phủ bởi niêm mạc màu đỏ hay xuất hiện bất kỳ dấu đỏ nào trên bề mặt niêm mạc dạ dày.

Sau khi xác định BDDTAC, tiến hành sinh thiết 2 mảnh niêm mạc dạ dày (1 mảnh từ hang vị và 1 mảnh từ thân vị). Các mảnh sinh thiết được cố định trong dung dịch formol 10%, gửi đến Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Quân y 103. Tại đây, mảnh sinh thiết được đúc trong sáp parafin, cắt lát với khoảng cách 3 - 5µm, ít nhất 4 tiêu bản/1 mẫu bệnh phẩm và nhuộm Giemsa,

đọc tiêu bản trên kính hiển vi quang học độ phóng đại 400 - 1000 lần để xác định tình trạng nhiễm *H. pylori*. Hình ảnh vi khuẩn *H. pylori* trên kính hiển vi quang học độ phóng đại 1000 lần là các phẩy khuẩn (hình chữ S hoặc chữ C), có 1 - 6 lông mảnh ở đầu, nằm trong lớp chất nhầy hoặc trong khe giữa các tế bào biểu mô niêm mạc dạ dày [8].

Đánh giá mức độ nhiễm *H. pylori* trên mô bệnh học theo Polat FR (2012) [8]:

Nhiễm *H. pylori* mức độ nhẹ (+): Khi có 1 - 10

H. pylori/1 vi trường.

Nhiễm *H. pylori* mức độ vừa (++) : Khi có 10 - 30 *H. pylori*/1 vi trường.

Nhiễm *H. pylori* mức độ nặng (+): Khi có > 30

H. pylori/1 vi trường.

Xử lý và phân tích số liệu: Bằng phần mềm thống kê y học SPSS 18.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới, mức độ xơ gan và một số triệu chứng TALTCM của đối tượng nghiên cứu

Chỉ tiêu		$\bar{X} \pm SD$ hoặc n (%)
Tuổi trung bình		55,0 $\pm$ 11,2
Giới	Nam	60 (92,3%)
	Nữ	5 (7,7%)
Mức độ xơ gan	Child-Pugh A	12 (18,5%)
	Child-Pugh B	26 (40,0%)
	Child-Pugh C	27 (41,5%)
Hội chứng TALTCM	Lách to	23 (67,6%)
	Cổ trướng	21 (61,8%)
	Giãn TMTQ	65 (100%)
	(F1/F2/F3)	(5,9%/38,2%/55,9%)

Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 55,0 $\pm$ 11,2, nam chiếm 92,3%.

61,8% BN có cổ trướng và 100% BN có giãn TMTQ trên nội soi, trong đó chủ yếu giãn độ 3 (55,9%) và giãn độ 2 (38,2%).

Xơ gan Child-Pugh B chiếm 40,0% và Child-Pugh C chiếm 41,5%.

Bảng 2. Tỷ lệ và mức độ bệnh dạ dày tăng áp cửa ở BN xơ gan

Bệnh dạ dày tăng áp cửa		Số lượng (n = 65)	Tỷ lệ %
Không có BDDTAC		21	32,3
Có BDDTAC		44	67,7
Mức độ BDDTAC (n = 44)	Nhẹ	32	72,7
	Nặng	12	37,3

67,7% BN xơ gan có BDDTAC phát hiện trên nội soi, trong đó BDDTAC mức độ nhẹ chiếm 72,7% và BDDTAC mức độ nặng chiếm 37,3%.

Bảng 3. Tỷ lệ và mức độ nhiễm *H. pylori* ở BN xơ gan

Nhiễm <i>H. pylori</i>		Số lượng (n = 65)	Tỷ lệ %
Không nhiễm		34	52,3
Có nhiễm		31	47,7
Mức độ nhiễm <i>H. pylori</i> (n = 31)	(+)	22	71,0
	(++)	5	16,1
	(+++)	4	12,9

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN xơ gan là 47,7%, trong đó nhiễm *H. pylori* mức độ nhẹ chiếm đa số (71,0%) và *H. pylori* mức độ nặng chiếm tỷ lệ thấp (12,9%).

Bảng 4. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* với mức độ xơ gan

Chỉ số	Không nhiễm <i>H. pylori</i> (n = 34)	Có nhiễm <i>H. pylori</i> (n = 31)	p
Child-Pugh A (n = 12)	7 (20,6)	5 (16,1)	>0,05
Child-Pugh B (n = 26)	13 (38,2)	13 (41,9)	
Child-Pugh C (n = 27)	14 (41,2)	13 (41,9)	

Không có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* với mức độ xơ gan.

Bảng 5. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* với BDDTAC

BDDTAC		Không nhiễm <i>H. pylori</i> (n = 34)	Có nhiễm <i>H. pylori</i> (n = 31)	p
BDDTAC	Không có (n = 21)	10 (47,6%)	11 (52,4%)	0,60
	Có BDDTAC (n = 44)	24 (54,5%)	20 (45,5%)	
Mức độ BDDTAC	Mức độ nhẹ (n = 32)	17 (53,1%)	15 (46,9%)	0,76
	Mức độ nặng (n = 12)	7 (58,3%)	5 (41,7%)	

Không có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* với sự xuất hiện cũng như mức độ BDDTAC ở nhóm bệnh nhân xơ gan nghiên cứu.

4. Bàn luận

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mức độ xơ gan nhóm BN nghiên cứu

65 BN nghiên cứu có tuổi trung bình $55,0 \pm 11,2$; nam chiếm đa số 92,3%. 61,8% BN có cổ trướng và 100% BN có giãn TMTQ trên nội soi, trong đó chủ yếu là giãn độ 3 (55,9%) và giãn độ 2 (38,2%). Mức độ xơ gan chủ yếu ở mức Child-Pugh B (40,0%) và Child-Pugh C (41,5%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết

quả của nhiều nghiên cứu trong nước cho thấy bệnh xơ gan thường gặp ở lứa tuổi trung niên, nam mắc bệnh nhiều hơn nữ và thường được nhập viện điều trị ở giai đoạn bệnh nặng, đã có biến chứng [1].

4.2. Tần xuất và mức độ BDDTAC ở BN xơ gan

Chúng tôi chẩn đoán xác định và phân loại BDDTAC theo tiêu chuẩn đề xuất tại Hội nghị đồng thuận Baveno III năm 2000, kết quả cho thấy tỷ lệ BDDTAC phát hiện trên nội soi là

67,7%, trong đó BDDTAC mức độ nhẹ chiếm 72,7% và BDDTAC mức độ nặng chiếm 37,3%. Thực tế đã có nhiều công trình nghiên cứu khác nhau trên thế giới về BDDTAC ở BN xơ gan, kết quả cho thấy tần xuất BDDTAC khá dao động từ 4% đến 98% (trung bình 53%), trong đó BDDTAC mức độ nhẹ chiếm đa số, dao động 20% đến 57% (trung bình 49%) còn BDDTAC mức độ nặng chiếm tỷ lệ thấp hơn từ 7% đến 41% (trung bình 14%) [6]. Sở dĩ có khác biệt lớn về tần xuất cũng như mức độ BDDTAC giữa các nghiên cứu là do không đồng nhất về nhóm đối tượng BN xơ gan được lựa chọn (khác biệt về mức độ suy gan, mức độ TALTCM, nguyên nhân xơ gan...) cũng như chưa có sự thống nhất giữa các nhà nghiên cứu trong cách chẩn đoán và phân loại mức độ BDDTAC trên nội soi [5], [6].

4.3. Tần xuất và mức độ nhiễm *H. pylori* ở BN xơ gan

47,7% BN xơ gan trong nghiên cứu phát hiện nhiễm *H. pylori* trên mô bệnh học, trong đó nhiễm *H. pylori* mức độ nhẹ chiếm đa số (71,0%) và nhiễm *H. pylori* mức độ nặng chiếm tỷ lệ thấp (12,9%). Các công trình nghiên cứu trên thế giới xác định tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN xơ gan cho kết quả khá khác biệt. Nghiên cứu của Abbas Z và cộng sự (CS) (2014) ở 140 BN xơ gan phát hiện tỷ lệ nhiễm *H. pylori* trên xét nghiệm mô bệnh học và PCR là 62,1% [2], trong khi nghiên cứu của Balan KK và CS (1996) ở 50 đối tượng xơ gan chỉ ghi nhận tỷ lệ nhiễm *H. pylori* là 40,0% [3]. Đánh giá nhiễm *H. pylori* bằng phương pháp huyết thanh học trên 140 BN xơ gan, Sathar SA và CS (2014) phát hiện tỷ lệ nhiễm là 35,7% [11], thấp hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của Tsai CJ (1998) là 76,2% [9]. Như vậy, tần xuất nhiễm *H. pylori* của các nghiên cứu khác nhau phụ thuộc vào đặc điểm từng nhóm đối tượng BN xơ gan và nhất là phương pháp xác định nhiễm *H. pylori* được sử dụng (phương pháp xâm nhập hay không xâm nhập).

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN xơ gan trong nghiên cứu của chúng tôi (47,7%) thấp hơn đáng kể so với tỷ lệ nhiễm ở người không xơ gan (66,5%) trong nghiên cứu của Nguyen TL và CS (2010) [7]. Kết quả này được nhiều tác giả giải thích là do xơ gan làm niêm mạc dạ dày phù nề xung huyết, có thể dẫn tới thiếu máu niêm mạc và làm tế bào biểu mô bị thoái hóa, hoại tử, đây là những yếu tố không phù hợp cho sự cư trú và phát triển của *H. pylori* [3], [10], [11].

4.4. Mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với mức độ xơ gan và BDDTAC

Đánh giá mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* với mức độ xơ gan, nghiên cứu của Safwat E và CS (2015) cho kết quả tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, đó là không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa giữa điểm Child-Pugh cũng như điểm MELD giữa nhóm xơ gan có và không nhiễm *H. pylori* ($8,6 \pm 1,7$ so với $8,5 \pm 1,0$ và $17,1 \pm 6,2$ so với $19,4 \pm 4,4$, theo thứ tự, $p > 0,05$) [10]. Trong khi, kết quả nghiên cứu của Abbas Z và CS (2014) lại nhận thấy khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ nhiễm *H. pylori* giữa các phân nhóm xơ gan theo Child-Pugh ($p = 0,002$) [2]. Cũng tương tự, đánh giá mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* với BDDTAC, các nghiên cứu cho kết quả chưa thống nhất. Nghiên cứu của Balan KK và CS (1996) và sau đó là nghiên cứu của Abbas Z và CS (2014) đều không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ nhiễm *H. pylori* giữa nhóm BN xơ gan không có hay có BDDTAC, cũng như giữa 2 nhóm xơ gan theo mức độ BDDTAC [2], [3] (phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi). Ngược lại, kết quả nghiên cứu của Sathar SA và CS (2014) lại cho thấy nhiễm *H. pylori* là một yếu tố dự báo xuất hiện BDDTAC ở BN xơ gan ($p = 0,034$, OR = 2,134, 95%CI: 1,052 - 4,327) [11], hay nghiên cứu của Batmanabane V và CS (2004) thấy tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN xơ gan có BDDTAC là 43% và tỷ lệ giảm dần theo mức độ BDDTAC [4]. Những kết quả còn nhiều tranh cãi nêu trên cho thấy cần thực hiện nghiên cứu với cỡ mẫu lớn để xác định chính xác mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với mức độ xơ gan và BDDTAC.

5. Kết luận

Nghiên cứu mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* (xác định bằng phương pháp mô bệnh học) với BDDTAC ở 65 BN xơ gan, chúng tôi nhận thấy:

Tỷ lệ BDDTAC ở bệnh nhân xơ gan là 67,7%, trong đó BDDTAC mức độ nhẹ chiếm 72,7%.

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN xơ gan là 47,7%, trong đó chủ yếu là nhiễm *H. pylori* mức độ nhẹ (22/31 = 71,0%) và không có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* với mức độ xơ gan theo thang điểm Child-Pugh.

Chưa xác định được mối liên quan có ý nghĩa giữa tình trạng nhiễm *H. pylori* với BDDTAC ở BN xơ gan.

Tài liệu tham khảo

1. Trần Phạm Chí (2014) *Nghiên cứu hiệu quả thất giãn tĩnh mạch thực quản kết hợp propranolol trong dự phòng xuất huyết tái phát và tác động lên bệnh dạ dày tăng áp cửa do xơ gan*. Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y được Huế.
2. Abbas Z, Yakoob J, Usman MW et al (2014) *Effect of Helicobacter pylori and its virulence factors on portal hypertensive gastropathy and interleukin (IL)-8, IL-10 and tumor necrosis factor-alpha levels*. Saudi J Gastroenterol 20(2): 120-127.
3. Balan KK, Jones AT, Roberts NB et al (1996) *The effects of Helicobacter pylori colonization on gastric function and the incidence of portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis of the liver*. Am J Gastroenterol 91: 1400-1406.
4. Batmanabane V, Kate V (2004) *Prevalence of Helicobacter pylori in patients with portal hypertensive gastropathy - a study from South India*. Med Sci Monit 10: 133-136.
5. de Franchis R (2000) *Updating consensus in portal hypertension: Report of Baveno III. Consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension*. Journal of Hepatology 33: 846-852.
6. Eleftheriadis E (2001) *Portal hypertensive gastropathy*. Annals of gastroenterology 14(3): 196-204.
7. [Nguyen TL](#), [Uchida T](#), [Tsukamoto Y](#) et al (2010) *Helicobacter pylori infection and gastroduodenal diseases in Vietnam: A cross-sectional, hospital-based study*. BMC Gastroenterol 10: 114.
8. Polat FR, Polat S (2012) *The effect of Helicobacter pylori on gastroesophageal reflux disease*. JSL 16(2): 260-263.
9. Tsai CJ (1998) *Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in cirrhosis*. Dig Dis Sci 43(6): 1219-1225.
10. Safwat E, Hussein H, Hakim SA (2015) *Helicobacter pylori in Egyptian with HCV-related liver cirrhosis and portal hypertensive gastropathy: Prevalence and relation to disease severity*. Life Science Journal 12(3): 168-172.
11. Sathar SA, Kunnathuparambil SG, Sreesh S et al (2014) *Helicobacter pylori infection in patients with liver cirrhosis: Prevalence and association with portal hypertensive gastropathy*. Annals of Gastroenterol 27: 48-52.