

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

PHAN THỊ THANH BÌNH

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN
QUAN ĐẾN NHIỄM HELICOBACTER PYLORI Ở TRẺ EM
VÀ CÁC THÀNH VIÊN TRONG GIA ĐÌNH
CỦA HAI NHÓM DÂN TỘC TÀY VÀ MƯỜNG**

Chuyên ngành: Dịch tễ học

Mã số: 62 72 10 17

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS. TS. Nguyễn Thị Việt Hà**
Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Hà Nội
- 2. GS. TS. Vũ Sinh Nam**
Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Hà Nội, 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

PHAN THỊ THANH BÌNH

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN
ĐẾN NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI* Ở TRẺ EM
VÀ CÁC THÀNH VIÊN TRONG GIA ĐÌNH
CỦA HAI NHÓM DÂN TỘC TÀY VÀ MƯỜNG**

Chuyên ngành: Dịch tễ học

Mã số: 62 72 10 17

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS. TS. Nguyễn Thị Việt Hà**
Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Hà Nội
- 2. GS. TS. Vũ Sinh Nam**
Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Hà Nội, 2019

LỜI CAM ĐOAN

Tôi cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu và kết quả trong đề tài là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Tác giả

Phan Thị Thanh Bình

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc nhất tới PGS.TS. Nguyễn Thị Việt Hà và GS.TS. Vũ Sinh Nam là những người thầy đã trực tiếp hướng dẫn, động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân trọng cảm ơn Lãnh đạo Viện, các phòng, khoa và các thầy cô giáo của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi hoàn thành chương trình học.

Tôi xin trân trọng cảm ơn chính quyền, các cơ quan y tế tỉnh, huyện, xã tại Lạng Sơn và Hoà Bình, các anh chị cộng tác viên và thành viên nhóm nghiên cứu đã tạo điều kiện, giúp đỡ và nhiệt tình tham gia quá trình thu thập số liệu điều tra thực hiện đề tài. Đặc biệt, tôi cũng xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến tất cả các thành viên của các hộ gia đình dân tộc Tày và Mường đã đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tôi xin chân trọng cảm ơn Lãnh đạo bệnh viện, khoa Nhi và các phòng ban Bệnh viện Đa khoa Đức Giang, cảm ơn gia đình, bạn bè đã tạo điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập.

Tôi luôn ghi nhớ và biết ơn sâu sắc tới mọi thành viên trong gia đình, những người thân, bạn bè và đồng nghiệp đã luôn động viên chia sẻ về mọi mặt để tôi vượt qua mọi khó khăn trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án này.

Xin chân thành cảm ơn.

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Phan Thị Thanh Bình

MỤC LỤC

<u>DANH MỤC CÁC BẢNG</u>	11
<u>DANH MỤC CÁC HÌNH</u>	14
<u>DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ</u>	14
<u>ĐẶT VẤN ĐỀ</u>	1
<u>Chương 1 - TỔNG QUAN</u>	3
<u>1.1. Lịch sử nghiên cứu Helicobacter pylori</u>	3
<u>1.2. Đặc điểm hình thái, khả năng gây bệnh của Helicobacter pylori</u>	4
<u>1.2.1. Đặc điểm hình thái học của Helicobacter pylori</u>	4
<u>1.2.2. Đặc điểm sinh thái học của Helicobacter pylori</u>	5
<u>1.2.3. Đặc điểm sinh miễn dịch của Helicobacter pylori</u>	6
<u>1.3. Dịch tễ học nhiễm Helicobacter pylori</u>	8
<u>1.3.1. Tình hình nhiễm Helicobacter pylori trên thế giới</u>	8
<u>1.3.2. Tình hình nhiễm mới, thoái nhiễm và tái nhiễm</u>	11
<u>1.3.3. Xu hướng nhiễm Helicobacter pylori trên thế giới</u>	13
<u>1.3.4. Tình hình nhiễm Helicobacter pylori ở Việt Nam</u>	13
<u>1.4. Cơ chế lây truyền và các yếu tố liên quan</u>	14
<u>1.4.1. Lây truyền từ người sang người</u>	14
<u>1.4.2. Ô chứa ngoài cơ thể và vai trò của các yếu tố môi trường trong lây truyền Helicobacter pylori</u>	18
<u>1.5. Các yếu tố nguy cơ nhiễm Helicobacter pylori</u>	21
<u>1.5.1. Yếu tố sinh học</u>	21
<u>1.5.2. Yếu tố kinh tế - xã hội</u>	26
<u>1.5.3. Điều kiện sống đông đúc, điều kiện và hành vi vệ sinh</u>	28
<u>1.5.4. Điều kiện vệ sinh môi trường</u>	29
<u>1.5.5. Tập quán vệ sinh, lối sống</u>	30
<u>1.5.6. Sống chung với người nhiễm Helicobacter pylori hoặc những người bị bệnh do Helicobacter pylori</u>	31
<u>1.6. Mối liên quan giữa HLA và nhiễm Helicobacter pylori</u>	32
<u>1.6.1. Liên quan giữa HLA-DRB1 và nhiễm Helicobacter pylori</u>	32
<u>1.6.2. Liên quan giữa HLA-DQB1 và nhiễm Helicobacter pylori</u>	34
<u>1.6.3. Liên quan giữa tình trạng mang alen HLA-DQA1 và nhiễm Helicobacter pylori</u>	34
<u>1.7. Bệnh lý do Helicobacter pylori</u>	35
<u>1.7.1. Viêm dạ dày</u>	36
<u>1.7.2. Loét dạ dày - tá tràng</u>	36
<u>1.7.3. Ung thư dạ dày</u>	36
<u>1.7.4. Đau bụng tái diễn</u>	37
<u>1.7.5. Trào ngược dạ dày thực quản</u>	37
<u>1.7.6. Các biểu hiện ngoài đường tiêu hoá</u>	37

<u>Chương 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</u>	38
<u>2.1. Địa điểm nghiên cứu</u>	38
<u>2.2. Thời gian nghiên cứu</u>	39
<u>2.3. Đối tượng nghiên cứu</u>	39
<u>2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn</u>	40
<u>2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ</u>	40
<u>2.4. Phương pháp nghiên cứu</u>	40
<u>2.4.1. Thiết kế nghiên cứu</u>	40
<u>2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu</u>	41
<u>2.4.3. Cách chọn mẫu vào nhóm nghiên cứu</u>	41
<u>2.4.4. Thu thập số liệu điều tra dịch tễ học</u>	44
<u>2.4.5. Công cụ và kỹ thuật thu thập thông tin</u>	44
<u>2.4.6. Thu thập, bảo quản và vận chuyển mẫu</u>	45
<u>2.4.7. Kỹ thuật xét nghiệm mẫu huyết thanh</u>	45
<u>2.4.8. Kỹ thuật sinh học phân tử xác định kiểu gen HLA</u>	48
<u>2.4.9. Phân tích và xử lý kết quả</u>	48
<u>2.4.10. Hạn chế sai số</u>	49
<u>2.4.11. Đạo đức trong nghiên cứu</u>	49
<u>Chương 3 – KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</u>	51
<u>3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu</u>	51
<u>3.2. Tình trạng nhiễm Helicobacter pylori của đối tượng nghiên cứu</u>	52
<u>3.2.1. Tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori chung trên đối tượng nghiên cứu</u>	52
<u>3.2.2. Tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ em và các thành viên hộ gia đình theo nhóm tuổi và giới tính</u>	53
<u>3.2.3. Mối liên quan giữa nhiễm Helicobacter pylori với các thành viên hộ gia đình, tiền sử bệnh tật và dùng kháng sinh</u>	55
<u>3.2.4. Mối liên quan giữa nhiễm Helicobacter pylori với thói quen ăn uống và vệ sinh</u>	59
<u>3.2.5. Mối liên quan giữa nhiễm Helicobacter pylori với tình trạng vệ sinh môi trường</u>	62
<u>3.3. Mối liên quan giữa kiểu gen HLA-DQB1 và tình trạng nhiễm Helicobacter pylori</u>	66
<u>4.1. Tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ em và các thành viên hộ gia đình</u>	69
<u>4.2. Một số yếu tố liên quan đến nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ em và các thành viên hộ gia đình</u>	70
<u>4.2.1. Mối liên quan giữa nhiễm Helicobacter pylori với tuổi và giới tính</u>	70
<u>4.2.3. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm Helicobacter pylori và chủng tộc</u>	72
<u>4.2.4. Mối liên quan giữa nhiễm Helicobacter pylori và đặc điểm kinh tế - xã hội</u>	75
<u>4.2.5. Mối liên quan giữa nhiễm Helicobacter pylori với thu nhập của gia đình</u>	76
<u>4.2.6. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm Helicobacter pylori với trình độ học vấn</u>	77
<u>4.2.7. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ với nghề nghiệp của bố/mẹ</u>	79
<u>4.2.8. Mối liên quan giữa nhiễm Helicobacter pylori với tập quán, thói quen ăn uống và vệ sinh</u>	80

<u>4.2.9. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở trẻ em và bú mẹ</u>	82
<u>4.2.10. Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> với tình trạng vệ sinh môi trường</u>	84
<u>4.2.11. Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> với tình trạng nuôi súc vật</u> ..	87
<u>4.2.12. Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở trẻ em với điều kiện sống đông đúc</u>	87
<u>4.2.13. Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở trẻ với tình trạng nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của các thành viên hộ gia đình</u>	89
<u>4.2.14. Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở trẻ với tình trạng sử dụng kháng sinh</u>	94
<u>4.2.15. Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở trẻ với tiền sử mắc bệnh tiêu hoá</u>	94
<u>4.2.16. Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở trẻ với tiền sử mắc bệnh dị ứng</u>	95
<u>4.3. Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> với kiểu gen kháng nguyên bạch cầu người nhóm DQB1 (HLA-DQB1)</u>	95
<u>4.4. Những ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu</u>	97
<u>KIẾN NGHỊ</u>	100
<u>DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ</u>	
<u>TÀI LIỆU THAM KHẢO</u>	
<u>PHỤ LỤC</u>	

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Giải nghĩa
ADN	Acid Deoxyribo Nucleic
BP	Cặp base (base pair)
DD	Dạ dày
DDTT	Dạ dày-tá tràng
ELISA	Phản ứng hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
HLA	Kháng nguyên bạch cầu người (Human Leukocyte Antigen)
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
KT-XH	Kinh tế - xã hội
MHC	Phức hệ tương thích mô chính (Major Histocompatibility Complex)
PBS	Dung dịch đệm Photphat muối (Phosphate Bufer Salin)
PCR	Chuỗi phản ứng trùng hợp (Polimerase chain reaction)
TNDDTQ	Trào ngược dạ dày thực quản
THCS	Trung học cơ sở
THPT	Trung học phổ thông

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng	Nội dung	Trang
1.1	Đặc tính sinh học của <i>Helicobacter pylori</i>	8
1.2	Tỷ lệ nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở trẻ em các nước phát triển	11
1.3	Tỷ lệ nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở trẻ em các nước đang phát triển	12
1.4	Tần suất nhiễm mới qua các nghiên cứu	13
1.5	Tỷ lệ tái nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở các nước	14
3.1	Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi và giới	57
3.2	Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi	57
3.3	Tỷ lệ nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> theo giới tính	58
3.4	Tỷ lệ nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của trẻ em theo nhóm tuổi	59
3.5	Tỷ lệ nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở người trưởng thành theo nhóm tuổi	59
3.6	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của trẻ em với tình trạng nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của các thành viên gia đình	60
3.7	Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> với vợ/chồng	60
3.8	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của trẻ em với tình trạng bệnh tật	61
3.9	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở người trưởng thành với tình trạng bệnh tật	62

3.10	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của trẻ em với tiền sử dùng kháng sinh	63
3.11	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở người trưởng thành với tiền sử dùng kháng sinh	63
3.12	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của trẻ em Tày với thói quen ăn uống, vệ sinh	64
3.13	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của trẻ em Mường với thói quen ăn uống, vệ sinh	64
3.14	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của người Tày trưởng thành với thói quen ăn uống, vệ sinh	65
3.15	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của người Mường trưởng thành với thói quen ăn uống, vệ sinh	66
3.16	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của trẻ em với tình trạng vệ sinh môi trường	68
3.17	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở người trưởng thành với tình trạng vệ sinh môi trường	69
3.18	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> trẻ em với điều kiện kinh tế - xã hội	70
3.19	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở người trưởng thành với điều kiện kinh tế - xã hội	71
3.20	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> của trẻ em với điều kiện sống đông đúc	72
3.21	Mối liên quan giữa nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở người trưởng thành với điều kiện sống đông đúc	73

3.22	Phân bố alen HLA-DQB1 theo giới tính và tiền sử bệnh lý dạ dày - tá tràng	74
3.23	Phân bố alen HLA-DQB1 ở trẻ em nhiễm và không nhiễm <i>Helicobacter pylori</i>	74
3.24	Mối liên quan giữa các nhóm alen mã hoá kháng nguyên và alen đặc hiệu của HLA-DQB1 với tình trạng nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> ở trẻ em	75

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình	Nội dung	Trang
1.1	Vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i> trên kính hiển vi điện tử	3

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

Số	Tên sơ đồ, biểu đồ	Trang
1.1	Tỷ lệ nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> toàn cầu	9
3.1	Tình hình nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> chung trên địa bàn nghiên cứu	58
3.2	Tỷ lệ nhiễm <i>Helicobacter pylori</i> theo nhóm đối tượng	58

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế hiện đã xếp *Helicobacter pylori* (HP) vào nhóm nguy cơ loại I gây ung thư dạ dày, dù vậy cơ chế HP gây ung thư vẫn chưa được tìm hiểu rõ (IARC, 1994). Là một trong ba tác nhân vi sinh gây ung thư, vi khuẩn HP có vai trò đặc biệt vì có tỷ lệ nhiễm rất cao (hơn một nửa nhân loại trên hành tinh, chủ yếu tại các nước đang phát triển nhiễm vi khuẩn này) [51]. Bên cạnh gây ung thư dạ dày, HP còn là tác nhân chủ yếu gây viêm dạ dày mạn tính ở người lớn, trẻ em và là nguyên nhân chính gây loét dạ dày-tá tràng dẫn đến nhiều hậu quả nghiêm trọng đến sức khỏe, chất lượng sống. Mặc dù những thông tin về đặc điểm sinh học, vai trò sinh lý và gây bệnh của HP đã được nghiên cứu rất nhiều, các kiến thức được cập nhật thường xuyên tạo ra cơ sở cho các phương pháp chẩn đoán mới, những chiến lược điều trị hiệu quả, tình trạng bệnh lý và những hậu quả do nhiễm HP vẫn đang là thách thức toàn cầu. Vì vậy, để không chế tác nhân gây bệnh phổ biến và nguy hiểm này, từng quốc gia phải thiết lập chính sách và biện pháp chăm sóc sức khỏe ban đầu riêng của mình, dựa vào bản đồ dịch tễ học nhiễm HP và các đặc điểm kinh tế - xã hội, tập quán-lối sống cũng như đáp ứng sinh học riêng của từng quần thể (tộc người) trên lãnh thổ nước đó. Bản đồ dịch tễ ở mỗi vùng địa lý, mỗi quốc gia, mỗi khu vực là điều tối quan trọng cần phải được thiết lập như những mảnh ghép chi tiết tạo nên bản đồ dịch tễ toàn cầu.

Các nghiên cứu huyết thanh học trên thế giới đã cho thấy tỷ lệ nhiễm HP khác biệt giữa các dân tộc ở các nước phát triển và các nước đang phát triển như Iran, Mỹ, Bỉ... [67], [74]. Việt Nam là một cộng đồng đa dân tộc (với 54 dân tộc khác nhau chung sống) trong đó dân tộc Kinh chiếm 85,7%, Tày 1,9%, Thái 1,8%, Mường 1,5%, Khmer 1,5%, Hoa 0,96%, Nùng 1,1%, H'mong 1,2% và các dân tộc còn lại chiếm 4,34% (theo điều tra dân số năm 2009). Nghiên cứu về nhiễm HP ở Việt Nam được tiến hành rải rác từ đầu những năm 2000. Những nghiên cứu này chưa được thực hiện đầy đủ ở các dân tộc tại Việt Nam và phần lớn trên đối tượng người trưởng thành. Các số liệu hiện có thu thập tại cộng đồng người Kinh, Thái, Khmer, Ede, Nùng và H'mong [1-8] nhưng chưa có nghiên cứu nào trên đối tượng người Tày, Mường. Ở các nước đang phát triển, trẻ em bị nhiễm HP từ rất sớm, có những trường hợp bệnh nhân sơ sinh. Kháng nguyên bạch cầu người (HLA) là hệ thống quyết định những đáp ứng của vật chủ khi có sự xâm nhập của các yếu tố vi sinh [18]. Tính đa hình của HLA đóng vai trò quan trọng cho sự

thay đổi đáp ứng miễn dịch của từng cá thể với các kháng nguyên khác nhau, góp phần vào sự nhạy cảm hoặc kháng bệnh nhất định. Mối liên quan giữa các lớp allen HLA đặc biệt là HLA-DQ với tính cảm nhiễm vi khuẩn cũng như hiệu quả điều trị nhiễm *HP* đã được xác định trong nhiều nghiên cứu trên thế giới. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào tìm hiểu về mối liên quan này. Trong đề tài nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành xác định tỷ lệ nhiễm *HP* và các yếu tố liên quan đến sự lây nhiễm *HP* ở hai dân tộc chiếm tỷ lệ dân số lớn sau dân tộc Kinh là dân tộc Tày và Mường trên đối tượng trẻ em và các thành viên hộ gia đình. Kết quả nghiên cứu góp phần cung cấp thông tin để xây dựng bản đồ dịch tễ học tình hình nhiễm *HP* nước ta. Ngoài ra, kết quả này còn là cơ sở để giúp các nhà hoạch định chính sách có chiến lược bảo vệ sức khỏe cho các dân tộc thiểu số, một vấn đề mà Đảng và Nhà nước rất quan tâm nhằm đảm bảo công bằng xã hội trong công tác chăm sóc sức khỏe.

Đề tài “***Đặc điểm dịch tễ học và một số yếu tố liên quan đến nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ em và các thành viên trong gia đình của hai nhóm dân tộc Tày và Mường***” được tiến hành nghiên cứu với 3 mục tiêu:

(1) *Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ từ 6 tháng đến 18 tuổi cùng các thành viên trong gia đình của hai nhóm dân tộc Tày và Mường tại Lạng Sơn và Hoà Bình năm 2013-2014,*

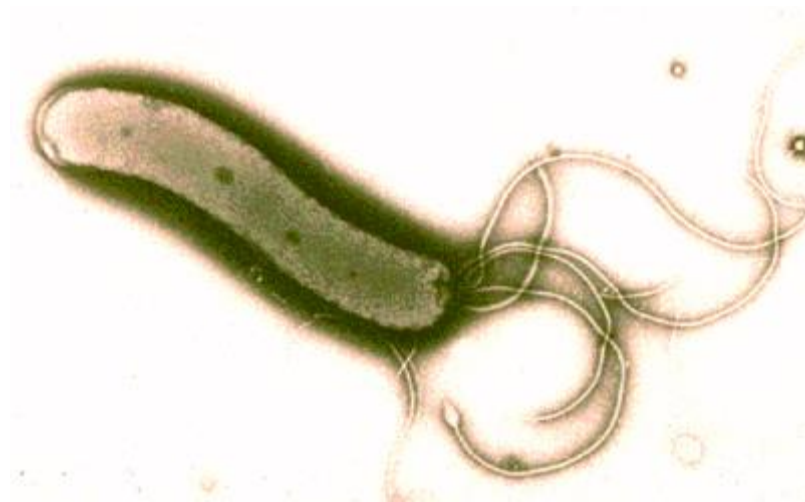
(2) *Xác định một số yếu tố liên quan đến tình trạng nhiễm Helicobacter pylori trên các nhóm đối tượng nghiên cứu,*

(3) *Mô tả phân bố kiểu gen kháng nguyên bạch cầu người nhóm DQB1 (HLA-DQB1) liên quan đến nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ 6 tháng đến 18 tuổi.*

Chương 1 - TỔNG QUAN

1.1. Lịch sử nghiên cứu *Helicobacter pylori*

Xoắn khuẩn *HP* đã được tìm thấy trong niêm mạc dạ dày của người và động vật từ năm 1875 nhưng mối liên quan giữa vi khuẩn này và các bệnh lý ở dạ dày-tá tràng chưa được xác định [100].



Hình 1.1. Vi khuẩn *Helicobacter pylori* trên kính hiển vi điện tử

(Nguồn: <http://microbewiki.kenyon.edu/images/thumb/2/24/H.pylori.gif>)

Khi mới phân lập vi khuẩn này được đặt tên là *Campylobacter pyloridis* căn cứ vào vị trí khu trú và một số đặc điểm giống *Campylobacter jejuni* [114]. Sự khác biệt giữa *Campylobacter pyloridis* và các chủng *Campylobacter* được Goodwin và cộng sự xác định vào năm 1989, từ đó *Campylobacter pyloridis* được đổi tên thành *Helicobacter* [73]. Tên *Helicobacter* phản ánh hai đặc điểm hình thái của vi khuẩn: dạng hình gậy và hình xoắn trên *in vivo*.

Năm 1983, Warren và Marshall cùng cộng sự xác định được mối liên quan giữa vi khuẩn này với bệnh lý dạ dày [114]. Tuy nhiên, quan niệm thời đó khó chấp nhận sự tồn tại cũng như vai trò của vi khuẩn trong môi trường rất axit của dạ dày. Để chứng minh cho phát hiện của mình, tiến sĩ Marshall đã uống một lượng lớn vi khuẩn sống *HP*. Sau đó, ông có các triệu chứng của viêm dạ dày cấp tính và thực hiện nội soi xác định sự có mặt của *HP* bằng phương pháp mô bệnh học từ bệnh phẩm sinh thiết dạ dày. Cùng với nghiên cứu này còn có một nghiên cứu khác của tiến sĩ Morris, người cũng tự gây nhiễm *HP* cho bản thân. Cuối cùng, sau những nỗ lực của các nhóm nghiên cứu, Hội đồng khoa

học đã bị thuyết phục về sự có mặt của vi khuẩn gây viêm loét dạ dày [48]. Viện Nghiên cứu sức khỏe Hoa Kỳ đã công bố vi khuẩn *Helicobacter pylori* có khả năng gây viêm loét dạ dày-tá tràng và khuyến cáo dùng kháng sinh để điều trị nhiễm trùng này [52]. Warren và Marshal đã giành được giải thưởng Nobel Sinh lý học và Y học vào năm 2005.

1.2. Đặc điểm hình thái, khả năng gây bệnh của *Helicobacter pylori*

Helicobacter đã được xác định gồm trên 18 loài cư trú ở người và các loài động vật có vú khác nhau. Tuy nhiên, chỉ có *HP* và *H. heilmannii* là có khả năng cư trú ở dạ dày người và là nguyên nhân chính gây bệnh tại dạ dày-tá tràng. *H. heilmannii* có hình thể giống với *HP* nhưng dài gấp 3 lần và đặc biệt là có 12 lông ở một đầu. Các nhà nghiên cứu đã ghi nhận thấy có sự khác nhau về gen của các chủng *H. heilmannii* phân lập được trong mảnh sinh thiết dạ dày. *H. heilmannii* chỉ cư trú ở tế bào thành niêm mạc dạ dày. Trong dạ dày của một bệnh nhân có thể gặp đồng thời cả *H. heilmannii* và *HP* với xác suất gặp khoảng 8% [49].

1.2.1. Đặc điểm hình thái học của *Helicobacter pylori*

Về hình thể, *HP* có hình dạng mỏng mảnh, cong xoắn hoặc hình chữ S, bắt màu Gram âm, dài 1,5-5µm và dày 0,3-1µm, với 4 đến 7 lông có vỏ bọc mọc ra từ một đầu [13]. Nhờ cấu trúc hình xoắn và các lông này, vi khuẩn di chuyển dễ dàng trong lớp nhầy của dạ dày. Các lông roi đều có vỏ là lớp liên tục với màng ngoài vi khuẩn, chính lớp vỏ này bảo vệ cho các sợi và chất sợi trong lông không bị môi trường axit khử cực và làm mất chất sợi, đảm bảo cho hoạt động di chuyển của vi khuẩn [142].

Hình thái điển hình của *HP* chỉ gặp khi soi tươi hoặc nhuộm mô bệnh học các mẫu sinh thiết. Trong môi trường nuôi cấy, người ta gặp các hình thái *HP* dài hơn và có độ xoắn thấp hơn. Ngoài ra, trong môi trường nuôi cấy để lâu hoặc môi trường ngoài, *HP* thường chuyển thành dạng hình cầu với nhiều kích thước khác nhau [1]. Dựa vào đặc điểm hình thái học, người ta có thể phát hiện trực tiếp vi khuẩn *HP* theo phương pháp tế bào học bằng cách nhuộm Gram hoặc soi kính hiển vi đối quang phân kỳ (phase contrast microscopy) từ các mẫu bệnh phẩm sinh thiết dạ dày và theo phương pháp mô bệnh học.

1.2.2. Đặc điểm sinh thái học của *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori là vi khuẩn thích nghi được với môi trường dạ dày người, nơi có nồng độ axit chlohydric rất cao. Việc *HP* qua được hàng rào dịch vị để sống và gây bệnh trong môi trường dạ dày là một điều rất khó giải thích trong nhiều năm qua [13]. Ngoài *HP*, chỉ có *H. heilmannii* và *H. felis* có khả năng này. Các đặc điểm sau đây giúp *HP* thích ứng được tại dạ dày để tồn tại, phát triển và gây bệnh:

Enzyme urease của *Helicobacter pylori*

Duy trì pH < 2 bằng sự tiết thường xuyên axit chlorhydric làm cho các loại vi khuẩn không thể sống sót được là hàng rào bảo vệ rất hiệu quả của dạ dày người. Để có thể tồn tại trong dạ dày, *HP* cần có các vũ khí đặc biệt, một trong số đó chính là enzyme urease. Khác với hệ enzyme urease có trong các vi khuẩn cư trú tại ruột dùng để sử dụng Nitơ từ Urea, ngay khi xâm nhập vào dạ dày, *HP* chui vào trong dịch vị rất toan nhưng có chứa ít Urea từ dạ dày khuếch tán đến. Bằng chính hệ enzyme urease đặc biệt của mình từ nội bào đưa ra ngoài, *HP* sử dụng Urea này để chuyển thành 2 chất có đặc tính kiềm là Ammoniac và Bicarbonate tạo ra đám mây kiềm bao bọc quanh nó để thoát chết và chui sâu xuống cư trú ở lớp nhầy kiềm hơn, ngay trên lớp biểu mô niêm mạc dạ dày [32].

Urease



Lông và sự di chuyển của *Helicobacter pylori*

Khả năng di chuyển cực kỳ nhanh của chúng so với các vi khuẩn di động khác cũng là một đặc tính sinh học quan trọng giúp *HP* thoát khỏi môi trường có độ toan rất cao của dịch vị. Khả năng này có được là nhờ cấu trúc tế bào hình xoắn và bộ lông roi có năng lượng cao như đã mô tả trên [136], [76].

Đặc điểm cư trú chọn lọc của *Helicobacter pylori*

Một đặc điểm quan trọng khác của *HP* là chỉ cư trú tại dạ dày, mà đặc biệt là vùng hang vị. Quan sát qua kính hiển vi điện tử cho thấy vi khuẩn này bám vào vùng tế bào thành hang vị giống như cách bám của *E.coli* bám vào tế bào ruột. *HP* chỉ có mặt ở tá tràng nếu có sự loạn sản dạ dày tại đó và vi khuẩn bám vào các tiểu đảo tế bào dạng dạ dày ở tá tràng [182].

Các yếu tố dính của *Helicobacter pylori*

HP có khả năng bám vào mô đích để gây bệnh là nhờ có các chất dính đặc hiệu với mô ấy (tissue specific adhesines). Chất được phát hiện đầu tiên là N-acetyl-neureminyl-lactose, một trong những hemagglutinines giúp *HP* gắn kết với hồng cầu. Một đặc điểm quan trọng nữa là *HP* lại gắn được với tế bào HEp2 khi vi khuẩn này phát triển trong bất cứ môi trường nào, trong khi hemagglutinine thường chỉ có ở các vi khuẩn phát triển được trong môi trường bán lỏng [31].

1.2.3. Đặc điểm sinh miễn dịch của *Helicobacter pylori*

Nhìn chung, nhiễm *HP* tại dạ dày gây nên một đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ của cơ thể vật chủ. Các yếu tố gây miễn dịch của vi khuẩn còn chưa được làm rõ, có thể do một số yếu tố gây miễn dịch chỉ thể hiện khi vi khuẩn sống trong cơ thể người hoặc cần điều kiện nuôi cấy đặc biệt. Sự đáp ứng kháng thể cũng không giống nhau ở từng cá thể nhiễm *HP*. Đáp ứng miễn dịch của vật chủ không tiêu diệt được vi khuẩn mà ngược lại góp phần gây tổn thương niêm mạc dạ dày vật chủ [79]. Ngày nay, nhiều thành phần mang tính kháng nguyên của *HP* đã được xác định và thậm chí đã được tái tổ hợp. Trong đó đáng chú ý là CagA (Cytotoxin Associated Gene: độc tố gây độc tế bào), VacA (Vacuolating Cytotoxin: độc tố gây rỗng tế bào) là những kháng nguyên mang độc tính đóng vai trò chủ yếu gây loét và ung thư dạ dày.

Đến nay, vẫn chưa thể xác định chắc chắn kháng nguyên nào của *HP* có tính sinh miễn dịch quan trọng nhất, đặc trưng nhất cho nhiễm *HP*. Việc khẳng định kháng nguyên nào có thể sinh miễn dịch có tính bảo vệ và khả năng dự trữ kháng nguyên của các chủng *HP* có giống nhau hay không còn chưa được rõ ràng. Đây cũng chính là yếu tố gây khó khăn cho việc nghiên cứu sản xuất vắc xin đặc hiệu phòng nhiễm *HP*.

Đề kháng của *Helicobacter pylori* chống lại đáp ứng miễn dịch của cơ thể

Qua thực nghiệm, các nhà khoa học thấy rõ hiện tượng *HP* chống lại được hiện tượng thực bào và các quá trình diệt khuẩn. Có thể quá trình thực bào bị ảnh hưởng bởi môi trường toan của dạ dày, nhưng chủ yếu là do vi khuẩn đã tìm được cách làm mất tác dụng của thực bào. Sau khi bị thực bào, *HP* đã dùng hệ enzyme phong phú như catalase, các superoxyd dismutase để phá hủy các chất diệt khuẩn và dùng urease để kiềm hóa hệ enzyme của lysosym trong tế bào thực bào. Kháng thể kháng *HP* cũng không phát huy được tác dụng do bị gắn với các sản phẩm mà vi khuẩn sản xuất ra rất

hiều hoặc bị môi trường toan dạ dày phá hủy. Hơn nữa, cũng như các vi khuẩn ngoại bào khác, *HP* có thể biến đổi kháng nguyên nhanh chóng làm cho các kháng thể sản xuất ra không còn tác dụng [139].

Đặc điểm sinh học liên quan đến tính gây bệnh của *Helicobacter pylori*

Trong những đặc điểm sinh học mà *HP* có được thông qua quá trình thích nghi trong môi trường dạ dày, có một số đặc tính liên quan đến sự gây bệnh của vi khuẩn này đối với nơi mà nó cư trú như trong bảng sau [146]

Bảng 1.1. Đặc tính sinh học của *Helicobacter pylori*

TT	Yếu tố sinh học	Đặc tính sinh học
1	Cấu trúc hình xoắn	Di chuyển nhanh, xuyên qua lớp nhầy để khu
2	Lông	trú dưới lớp nhầy, vùng trên biểu mô
3	Urease (Ure A và B)	Lôi kéo đại thực bào, monocyte làm tăng các phản ứng viêm. Thúc đẩy quá trình chết tế bào
4	Các chất bám dính (<i>H. pylori</i> , Lewis b, BabA2, Alp A, Alp B, Ure I)	Cho phép vi khuẩn bám vào tế bào biểu mô niêm mạc dạ dày để tồn tại, phát triển và sinh bệnh
5	Các Lipopolysaccharid (LPS; Fruc T mã hóa kháng nguyên Lewis: Lea, Leb, Lex, Ley	Hoạt hóa hệ miễn dịch, kích thích đại thực bào, monocyte và các tế bào khác sinh cytokine (IL1,6,8; TNF- α) gây tổn thương niêm mạc
6	<i>HP</i> -Nap (<i>H. pylori</i> neutrophil-activating protein)	Yếu tố hóa hướng động của bạch cầu đa nhân (nhưng đồng thời của cả monocyte) Tăng độ bám dính bạch cầu đa nhân lên biểu mô dạ dày
7	<i>Vac A</i> , <i>Cag A</i> và <i>cag Pal</i> (tiểu đảo <i>cag</i> sinh bệnh: <i>cag</i> pathogenicity island)	Độc tính đóng vai trò chủ yếu gây loét, MALT và ung thư dạ dày
8	Protein sốc nhiệt (Hsp A và B)	Giúp vi khuẩn tồn tại trong điều kiện không thuận lợi, chưa rõ vai trò sinh bệnh
9	Protein 26kDa (P26) hay <i>H. Pyloric</i>	Tránh cho vi khuẩn khỏi bị tác động của peroxide hữu cơ
10	Gen <i>Pig A</i> và <i>Pig B</i>	Kích thích tế bào biểu mô dạ dày tiết các chất trung gian lôi kéo và hoạt hóa các tế bào viêm
11	Gen <i>Ice A</i>	Luôn có trong người loét tá tràng có mang <i>HP</i> Chưa rõ chức năng và vai trò gây bệnh
12	Hệ thống điều hòa hóa hướng động 2 thành phần (Che Y1 và Che A)	Điều chỉnh hoá hướng động, di chuyển, tính gây bệnh và khả năng tiêu hủy mucin của <i>HP</i>

1.3. Dịch tễ học nhiễm *Helicobacter pylori*

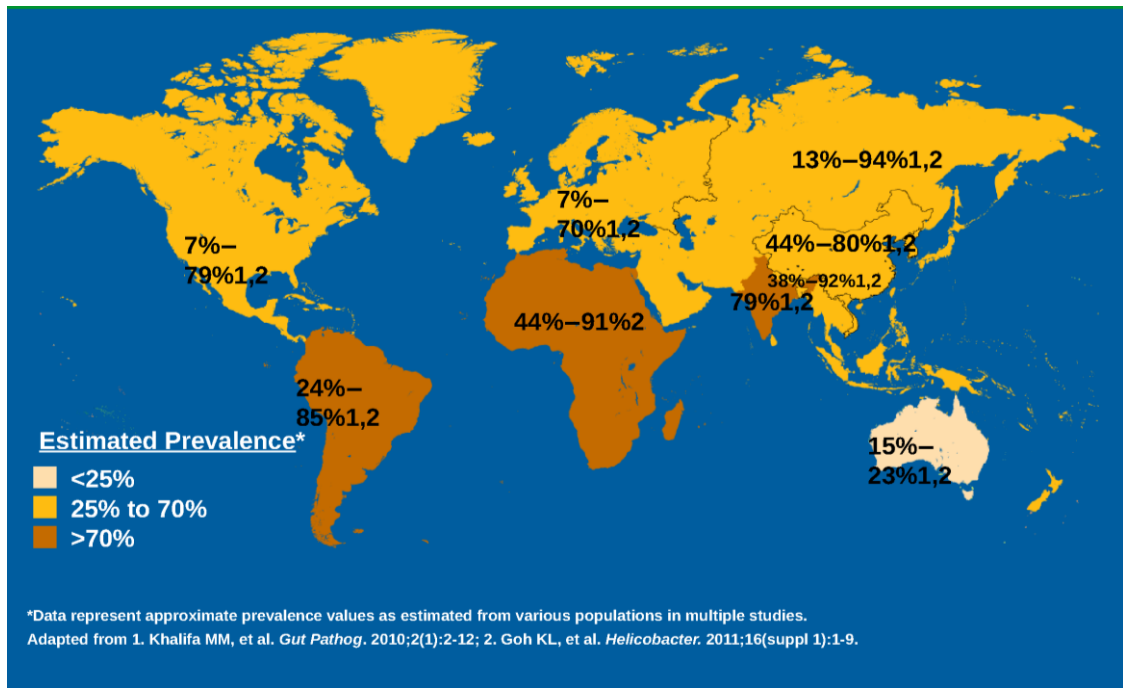
1.3.1. Tình hình nhiễm *Helicobacter pylori* trên thế giới

Năm 2010, nhóm tác giả do Hunt (Canada) đứng đầu cùng các nhà nghiên cứu trên thế giới đã tiến hành phân tích tổng hợp trên quy mô toàn cầu về tỷ lệ nhiễm *HP*. Kết quả nghiên cứu đăng tải trên World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (2010) cho thấy: Tỷ lệ nhiễm *HP* toàn cầu là hơn 50%, trong đó tỷ lệ này thay đổi giữa các quốc gia và giữa các vùng khác nhau trong một quốc gia. Trong phân tích tổng hợp này, các nhà nghiên cứu nhận thấy tỷ lệ huyết thanh dương tính với *HP* tăng dần theo tuổi, tỷ lệ nhiễm ở trẻ em thuộc các nước đang phát triển cao hơn đáng kể so với các nước phát triển. Tuổi, dân tộc, giới tính, địa lý và tình trạng kinh tế xã hội là những yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc và nhiễm *HP* [83]. Theo nghiên cứu tổng hợp của Mohammed và cộng sự [94]; nghiên cứu của Goh và cộng sự (2011) [70], tỷ lệ nhiễm trên toàn cầu có thể chia thành 3 nhóm: nhóm các nước có tỷ lệ nhiễm thấp (dưới 25%), nhóm có tỷ lệ nhiễm trung bình (25%-70%) và nhóm có tỷ lệ nhiễm cao (trên 70%) được thể hiện trong bản đồ dịch tễ toàn cầu (Bản đồ 1.1). Trong đó, tỷ lệ nhiễm *HP* ở các nước đang phát triển cao hơn nhiều so với các nước phát triển (Bảng 1.2 và 1.3).

Ở các nước đang phát triển, tỷ lệ nhiễm *HP* ở độ tuổi dưới 40 là 20%, tăng dần khoảng 0,3-0,5%/năm tuổi và đạt mức 40-50% ở độ tuổi trên 60. Nghiên cứu tại các quốc gia phát triển cho thấy tỷ lệ huyết thanh có kháng thể dương tính với *HP* là 10-20% ở trẻ em dưới 10 tuổi. Tỷ lệ này tăng dần theo tuổi với khoảng gia tăng trung bình là 0,5-1%/tuổi.

Tình hình nhiễm *Helicobacter pylori* tại các nước phát triển

- Trẻ em là đối tượng dễ bị nhiễm *HP* và tỷ lệ nhiễm tăng dần theo tuổi. Điều này phản ánh hiệu ứng thuần tập nghĩa là tuổi càng lớn nguy cơ nhiễm *HP* càng cao. Trẻ em dưới 10 tuổi, tỷ lệ nhiễm thấp (3-5% trước 10 tuổi) tăng nhanh tới 18-45% tùy theo từng khu vực ở lứa tuổi vị thành niên.
- Tỷ lệ miễn nhiễm *HP* ở người lớn tăng dần theo tuổi, dao động trong khoảng 15-43% đối với dân bản địa và 45-70% với dân nhập cư [70], [94].



Bản đồ 1.1. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* toàn cầu

Dịch tễ học nhiễm *HP* tại các nước phát triển được chia làm 3 khu vực chính:

- Khu vực Bắc Âu: Là vùng có tỷ lệ nhiễm thấp nhất (2-8% ở trẻ em, 8-18% ở người lớn), ít biểu hiện hiệu ứng quần thể, tỷ lệ nhiễm cao hơn rõ rệt ở người nhập cư
- Khu vực Tây-Trung Âu: Là khu vực đại diện cho tình hình nhiễm *HP* của các nước đang phát triển. Tỷ lệ nhiễm ở trẻ em thấp (5-15%), tăng dần đến độ tuổi 40-50 (25-45% ở người bản địa và 45-70% ở người nhập cư) rồi giảm nhẹ ở độ tuổi trên 60. Khu vực này có tỷ lệ hiệu ứng quần thể thường xuyên nhưng không nổi bật
- Khu vực các nước phát triển mạnh: chủ yếu là Nhật Bản và Mỹ với đặc điểm tỷ lệ nhiễm thấp (10-18%) ở trẻ em (ngoại trừ người da đen nghèo đói và người mới nhập cư có thể lên đến 30-45%), tăng dần theo tuổi và có tỷ lệ nhiễm tích lũy khá cao ở độ tuổi trung niên và người già (50-85%), với hiệu ứng quần thể rõ rệt nhất.

Bên cạnh đó, khu vực Đông nam châu Âu từ Hy Lạp, Thổ Nhĩ Kỳ đến Nga và toàn bộ các nước Đông Âu tuy nằm trong khối các nước phát triển nhưng có đặc điểm dịch tễ học nhiễm *HP* giống như các nước đang phát triển.

Các nghiên cứu miễn dịch trên trẻ em tại các nước phát triển cho thấy tình hình nhiễm *HP* ở trẻ em như trong bảng sau:

Bảng 1.2. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em các nước phát triển

Nước	Cỡ mẫu	Tuổi (năm)	Phương pháp	Tỷ lệ nhiễm (%)
Úc	151	1-4	ELISA (IgG)	4
	150	5-9		6
	301	10-14		8,3
	300	15-19		10
Bỉ	883	0-17	ELISA (IgG)	8,2
	516	12-25	Test thở C ¹³	11
Phân Lan	337	0-20	ELISA (IgG)	5,6
Pháp	623	1-15	ELISA (IgG)	15,8
Đức	824	9-13	ELISA (IgG)	19,8
Nhật Bản	454	0-15	ELISA (IgG)	12,2
Cộng Séc	1545	0-15	Xác định kháng nguyên trong phân	7
	385	5-14	Test thở C ¹³	4,9
Thụy Sĩ	432	5-7	ELISA (IgG)	6,5
Mỹ	797	0,5-18	ELISA (IgG)	12,2
Ý	2810	5-16	ELISA (IgG)	22
Bồ Đào Nha	1312	13	ELISA (IgG)	66,2

Tình hình nhiễm *Helicobacter pylori* tại các nước đang phát triển

Tỷ lệ nhiễm *HP* ở các nước đang phát triển cao hơn hẳn các nước phát triển. Trẻ em bị nhiễm từ rất sớm, tỷ lệ nhiễm ở trẻ 5 tuổi là 5% và có thể tăng lên đến 70-90% ở người trưởng thành. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm không giống nhau ở các nước.

Tỷ lệ huyết thanh dương tính với *HP* ở trẻ em Cameroon là 37,5% ở lứa tuổi 0-3 tuổi và lên đến 71% khi 10 tuổi và ở người lớn 40-49 tuổi đạt tới 92%. Ở Iran, trẻ từ 1-15 tuổi có thể lên đến 82%. Trong khi đó ở Malaysia trẻ từ 0,5-17 tuổi, tỷ lệ nhiễm rất thấp, khoảng 10,3%. Tại Trung Quốc, tỷ lệ nhiễm là 31,7% trên trẻ em 8-15 tuổi. Ngay trong cùng một quốc gia, tỷ lệ huyết thanh dương tính với *HP* có thể khác nhau tùy theo từng khu vực và đối tượng. Nghiên cứu ở Việt Nam cho thấy ở khu vực miền Trung, tỷ lệ nhiễm ở lứa tuổi 0,5-15 là 34%, nhưng ở địa phương khác lại lên đến gần 70% ở lứa tuổi tương tự (Bảng 1.3).

Bảng 1.3. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em các nước đang phát triển

Nước	Cỡ mẫu	Tuổi (năm)	Phương pháp	Tỷ lệ nhiễm (%)
Brazin	303	0,5 - 12	Xác định kháng nguyên trong phân	38
Bolivia	424	5 - 8	Test thở C ¹³	74
Trung Quốc	1036	8 - 15	Xác định kháng nguyên trong phân	31,7
Thổ Nhĩ Kỳ	275	1 - 15	ELISA (IgG)	23,6
Việt Nam	30	0 - 4	ELISA (IgG)	33,3
	59	5 - 9		49,2
	52	10 - 14		69,2
	83	15 - 19		78,3
Iran	194	1 - 15	ELISA (IgG)	50,5
Iran (Kurdistan)	458	0,3 - 15	Xét nghiệm kháng thể trong máu	64,2
Pakistan (Karachi)	540	1 - 15	ELISA (IgG)	47,2
Liban	414	0 - 3	Xác định kháng nguyên trong phân	28,7
		4 - 9		34,5
		10 - 17		36,8
Nam Phi	104	0,25 - 2	ELISA (IgG)	13,5
	103	2 - 5		48,5
	104	5 - 10		67,3
	101	10 - 15		84,2
Tunisia	1055	6 - 7	ELISA (IgG)	51,4
Bahamas (Nassau)	96	6 - 12	Test thở C ¹³	54,2
Nigeria (Uyo)	230	0,5 - 15	Xác định kháng nguyên trong phân	30,9
Uganda (Kampala)	427	0 - 12	Xác định kháng nguyên trong phân	44,3

1.3.2. Tình hình nhiễm mới, thoái nhiễm và tái nhiễm

Bằng phương pháp nghiên cứu thuần tập, một số tác giả đã đưa ra số liệu về tỷ lệ mắc mới HP ở trẻ em (Bảng 1.4).

Bảng 1.4. Tần suất nhiễm mới qua các nghiên cứu

Nước	Phương pháp	Tuổi	Tỷ lệ mới mắc (%/năm)
Peru	Thuần tập	6-30 tháng	24-31
Israel	Thuần tập	0-2 tuổi	5
Phần Lan	Thuần tập	0-1 tuổi	1,5
	Thuần tập	1-2 tuổi	3,7
	Thuần tập	3-12 tuổi	1,6
Nhật	Thuần tập	6 tuổi	1,1
Mỹ	Thuần tập	7-9 tuổi	1,9

Nhìn chung tỷ lệ nhiễm mới ở trẻ em nằm trong khoảng 1-5%/năm nhưng có thể lên đến hơn 20%/năm đối với các nước đang phát triển có tỷ suất nhiễm mới cao. Theo nghiên cứu của Goodman (2005), tỷ lệ mắc mới đặc trưng theo tuổi trong quần thể sinh sống dọc theo biên giới Mỹ-Mexico được xác định là 1,1%/tháng (95%CI:0,77-1,6) ở trẻ 1-6 tháng tuổi; 2,1%/tháng (95%CI:1,6-2,8) ở trẻ 6-12 tháng tuổi; 1,6%/tháng (95%CI:1,1-2,4) ở trẻ 12-18 tháng tuổi và 2,1%/tháng (95%CI:1,4-3,1) ở trẻ 18-24 tháng tuổi [71]. Trong một nghiên cứu thuần tập trên 195 trẻ em Phần Lan, tỷ lệ mới mắc là 0,13%/tháng ở trẻ 12 tháng tuổi và 0,31%/tháng ở trẻ 24 tháng tuổi [21]. Tỷ lệ mắc mới *HP* giảm dần theo tuổi. Theo kết quả từ một nghiên cứu khác tại Mỹ, tỷ lệ mắc mới giảm đều qua tuổi (2,1%/năm trong nhóm 4-5 tuổi, 1,5%/năm trong nhóm 7-9 tuổi, 1%/năm trong nhóm 13-15 tuổi và 0,3%/năm trong nhóm 21-23 tuổi) [110]. Ở Ireland, tỷ lệ mắc cao nhất quan sát được ở trẻ từ 2 đến 3 tuổi (5,1%/năm) [152]. Tỷ lệ mới mắc/năm giảm một cách ổn định trong ba nhóm tuổi tiếp theo nghiên cứu, sau đó dao động quanh 0% hay nói cách khác là gần như không có mắc mới (4,2% trong nhóm 3-4 tuổi; 2,1% trong nhóm 4-5 tuổi; 0% ở nhóm 5-6 tuổi; 0,68% ở nhóm 6-7 tuổi và 0% trong 7-8 tuổi). Trong những nghiên cứu này, tỷ lệ nhiễm *HP* đạt mức cao nhất trong nhóm 2-3 tuổi và suy giảm sau đó.

Bảng 1.5. Tỷ lệ tái nhiễm *Helicobacter pylori* ở các nước

Nước	Tuổi	Phương pháp	Tỷ lệ (%)
Các nước phát triển			
Hàn Quốc	12	Nội soi, C ¹³	4,1
Tây Ban Nha	12	Nội soi	2,3
Newzeland	16	Test thở C ¹³	6,0
Mỹ	80	Test thở C ¹³	1,0
Đức	9-15	Test thở C ¹³	2,3
Các nước đang phát triển			
Việt Nam	3-15	Test phân	25,2
Iran	5-17	Test thở C13	14,7
Pakistan	18-77	Test thở C13	6,0
Mỹ Latinh	15-66	Test thở C13	11,5
Bangladesh	8-25	Test thở C13	5,0

Nhìn chung hiện tượng tái nhiễm sau khi điều trị diệt trừ *HP* thấp ở các nước phát triển và cao ở các nước đang phát triển. Tỷ lệ này lên đến 25% ở Việt Nam, tức là có

đến 1/4 số trẻ em được điều trị tiết trừ thành công sẽ bị nhiễm lại. Tại các nước phát triển tỷ lệ này chỉ khoảng 1%/người/năm (0,33-2,1), tỷ lệ tự khỏi cũng tương đương (1,8% ở trẻ em và 1,5% ở người lớn) nhưng tỷ lệ mắc tích lũy vẫn tăng dần chứng tỏ tỷ lệ tái nhiễm thay đổi và rất thường xuyên.

1.3.3. Xu hướng nhiễm *Helicobacter pylori* trên thế giới

Hiện nay, tình hình nhiễm *HP* đang có xu hướng giảm. Trong một phân tích tổng hợp dựa trên kết quả của các nghiên cứu từ 19 quốc gia khác nhau (châu Á, châu Âu, châu Mỹ và châu Phi) [34], Michael nhận thấy tỷ lệ nhiễm *HP* đang giảm ở nhiều nước do cải thiện điều kiện vệ sinh môi trường và mức sống. Nhìn chung, tỷ lệ nhiễm *HP* dao động từ 1% lên mức cao nhất là 69%. Tỷ lệ nhiễm ở trẻ em từ 1-5 tuổi giảm 11,4% (30,8% năm 1993 xuống còn 19,4% vào năm 2003). Tại Nhật Bản, tỷ lệ nhiễm *HP* hiệu chỉnh theo tuổi đã giảm từ 68,4% năm 1993 xuống còn 52,5% vào năm 2002 ($p < 0,01$). Một nghiên cứu tổng hợp khác tóm tắt các tài liệu được công bố từ tháng 4/2009 đến tháng 3/2010 liên quan đến dịch tễ học của *HP* cũng như những tác động y tế công cộng phát sinh do nhiễm vi khuẩn [63]. Tỷ lệ trong nghiên cứu châu Âu thay đổi từ 7% đến 33% và Nam Mỹ là 48% đến 78%, châu Á từ 37,5% đến 66%. So sánh với các nghiên cứu trước đó cũng cho thấy xu hướng giảm dần của tình trạng nhiễm.

1.3.4. Tình hình nhiễm *Helicobacter pylori* ở Việt Nam

Việt Nam nằm trong khu vực có tỷ lệ nhiễm khá cao và khá khác nhau ở những địa bàn khác nhau. Tỷ lệ nhiễm *HP* trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Bàng và cộng sự (2004) trên 824 trẻ 6 tháng đến 15 tuổi, không có các triệu chứng của bệnh đường tiêu hoá nằm điều trị tại khoa Nhi bệnh viện Bạch Mai là 34% [2]. Tỷ lệ nhiễm *HP* trong các nghiên cứu tại cộng đồng nông thôn của Nguyễn Văn Bàng và cộng sự cho kết quả như sau: trên 188 trẻ 6 tháng đến 18 tuổi tại Hà Tây (2006) là 41% [24]; trên 384 trẻ từ 6 tháng đến 18 tuổi tại Nghệ An (2007) là 55,5% [3] và trên 408 trẻ từ 6 tháng đến 18 tuổi tại Lào Cai (2007) là 26,7% [4]. Kết quả nghiên cứu của Hoàng Thị Thu Hà và cộng sự trước đó (2005) trên trẻ 6-18 tuổi cho thấy tỷ lệ nhiễm là 37,6% [78]. Nghiên cứu của Lê Thọ trên địa bàn các tỉnh Tây Nguyên (2012) cho kết quả tỷ lệ nhiễm chung của trẻ em trên địa bàn này là 41,51%, trong đó trẻ dân tộc Kinh là 35,3%; K'ho là 35,9%; Ê đê là 47,64% và Gia Rai là 47,15%. Nhóm trẻ từ 10-15 tuổi có tỷ lệ nhiễm cao nhất (51,87%). Những yếu tố liên quan đến tỷ lệ nhiễm sau khi phân tích đa biến bao gồm,

dân tộc, tình trạng nhiễm của mẹ và tuổi của đối tượng nghiên cứu [171]. Nghiên cứu gần đây của Nguyễn Thị Anh Xuân (2015) cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* chung ở Điện Biên là 42,61%, trong đó tỷ lệ nhiễm ở người lớn là 42,5%, trẻ em là 42,75%; tỷ lệ nhiễm *HP* chung tại Trà Vinh là 36,7% trong đó tỷ lệ nhiễm người lớn là 40,2% và trẻ em là 32% [170], [169].

1.4. Cơ chế lây truyền và các yếu tố liên quan

Cho đến nay, nguồn bệnh và các con đường lây truyền của *HP* chưa được hiểu biết một cách đầy đủ. Trước đó, theo báo cáo của Megraud năm 2000, nguồn nhiễm *HP* chỉ được biết đến duy nhất là dạ dày người [119]. Gần đây, trong một phạm vi hẹp và chưa thống nhất, lây truyền *HP* được cho là hậu quả của lây truyền trực tiếp từ người sang người và từ môi trường sang người, tức là có ổ chứa ngoài cơ thể người. Có khá nhiều bằng chứng để chứng minh giả thuyết lây truyền từ người sang người qua đường dạ dày-miệng, miệng-miệng và phân-miệng tuy nhiên lại thiếu những dữ liệu để kết luận trong những con đường đó, con đường nào là phổ biến nhất [102], [22]. Trong khi những bằng chứng về việc lây truyền từ môi trường sang người và vai trò của các yếu tố đó còn chưa thống nhất và thiếu chắc chắn, có thể nói lây truyền từ người sang người qua đường dạ dày-miệng, miệng-miệng, phân-miệng, lây truyền qua sữa mẹ và lây truyền qua dụng cụ y tế hay có ít nhất ba vector được xem là ổ chứa của vi khuẩn là nước, thức ăn và động vật là những chứng cứ được xem là thuyết phục nhất hiện nay.

1.4.1. Lây truyền từ người sang người

Lây truyền từ người sang người có thể được chia thành hai loại chính: truyền theo chiều dọc và truyền theo chiều ngang. Việc lây truyền dọc là lây từ thế hệ trước sang các thế hệ sau trong cùng một gia đình, trong khi lây truyền ngang liên quan đến việc tiếp xúc với các cá nhân bên ngoài gia đình hoặc ô nhiễm môi trường [155]. Lây truyền trong gia đình từ lâu đã được cho là một cơ chế lây truyền chính. Weyermann và cộng sự xác định vai trò độc lập giữa nhiễm *HP* trong thời thơ ấu của trẻ với tình trạng nhiễm *HP* của người mẹ, cha và anh chị em trong các gia đình ở Đức. So với các thành viên khác trong gia đình, tình trạng nhiễm *HP* của bà mẹ có liên quan chặt chẽ hơn với tình trạng nhiễm *HP* của con và cũng như liên quan chặt chẽ hơn với một số yếu tố nguy cơ khác như tình trạng vệ sinh của hộ gia đình [186]. Nghiên cứu cắt ngang ở Brazil đã chứng minh rằng các bà mẹ bị nhiễm *HP* thì con có nguy cơ bị nhiễm cao hơn gần 20

lần, đặc biệt là các bà mẹ bị nhiễm *HP* có CagA dương tính [37]. Một số nghiên cứu đã xem xét sự lây lan của nhiễm *HP* giữa anh chị em. Trong nghiên cứu thuần tập của Muhsen và cộng sự, trẻ em từ 3-5 tuổi tại ba ngôi làng ở miền bắc Israel đã được theo dõi trong 3-4 năm. Có anh chị em bị nhiễm *HP* được xác định là một yếu tố nguy cơ độc lập cho cả nhiễm *HP* lần đầu, nhiễm *HP* mạn tính cũng như tái nhiễm *HP* [125]. Trong một nghiên cứu khác, Cervantes và cộng sự nhận định rằng anh, chị nhiễm *HP* luôn là yếu tố tiền đề trong nguy cơ nhiễm của đối tượng nghiên cứu, đặc biệt khi khoảng cách tuổi giữa anh, chị em đó là nhỏ hơn 3 tuổi [39].

Đã có một số nghiên cứu ở mức độ sinh học phân tử đánh giá sự đồng chủng *HP* của các thành viên trong gia đình thông qua xác định kiểu gen của vi khuẩn *HP* được thực hiện tại Nhật Bản, Bangladesh và Peru [65], [98]. Phù hợp kiểu gen *HP* giữa các cặp mẹ-con lần lượt là 69%, 46% và 30%. Kivi và một số tác giả khác cũng phát hiện ra có sự tương đồng về kiểu gen của chủng *HP* lưu hành trong các thành viên trong cùng một gia đình [96], cụ thể là giữa mẹ và con. Các kết quả nghiên cứu về mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *HP* của trẻ em và các thành viên trong gia đình cho thấy phương thức lây truyền từ mẹ sang con chiếm ưu thế trong phương thức lây truyền nhiễm *HP* ở cả các nước phát triển và các nước đang phát triển, như một hệ quả của điều kiện sống khác nhau. Trong một nghiên cứu được tiến hành ở Nam Phi, Vương quốc Anh, Hoa Kỳ, Hàn Quốc và Columbia cho thấy sự thay đổi về chủng *HP* trong các thành viên của một gia đình cao hơn trong nhóm gia đình sống ở nông thôn khi so sánh với các gia đình sống ở thành thị. Nói cách khác, các gia đình ở nông thôn có nhiều khả năng bị nhiễm theo phương thức truyền ngang trong khi các gia đình thành thị có xu hướng truyền dọc trong nội bộ gia đình [155].

Các nghiên cứu cũng đã đề cập đến vai trò của vợ/chồng với tình trạng nhiễm *HP*. Trong một nghiên cứu gần đây ở Đức, tỷ lệ nhiễm là 34,9% ở những phụ nữ có bạn tình đã nhiễm *HP* trong khi đó tỷ lệ này chỉ là 14,5% khi các bạn tình không nhiễm [33]. Malaty cũng ghi nhận tỷ lệ nhiễm *HP* là 68% ở người vợ có người chồng bị nhiễm vi khuẩn trong khi tỷ lệ này chỉ là 9% nếu đối tác không nhiễm [110]. Tỷ lệ nhiễm khuẩn tăng theo thời gian sống cùng vợ/chồng bị nhiễm khuẩn. Có 42% số người nhiễm *HP* khi sống cùng vợ/chồng bị nhiễm vi khuẩn trong khi tỷ lệ này chỉ là 7% nếu sống cùng đối tác không bị nhiễm bệnh [33]. Những kết quả này ủng hộ cho giả thuyết về vai trò

quan trọng của vợ/chồng trong việc lây truyền *HP* và tiếp xúc liên tục là cần thiết cho khả năng lây nhiễm sang nhau.

Việc lây truyền từ người sang người có thể xảy ra qua các con đường sau đây:

Đường lây truyền dạ dày - miệng

Đường lây dạ dày-miệng được xem xét từ năm 1999 khi Leung và cộng sự lần đầu tiên phân lập thành công vi khuẩn *HP* trong chất nôn của trẻ em 6 tuổi và 18 tháng tuổi như giả thuyết mà Axon đã đưa ra năm 1995 [103]. Galal và cộng sự đã nuôi cấy *HP* thành công từ dịch dạ dày ở 62% trong số 21 bệnh nhân 2 giờ sau khi lấy bệnh phẩm, 42% sau 6 giờ và 10% sau 24 giờ. Một số nghiên cứu tại Brazil liên tục cho thấy mối liên quan giữa nhiễm *HP* trong dạ dày và sự hiện diện của vi khuẩn này trong khoang miệng [146], [161]. Mối liên quan đó cũng đã được khẳng định trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp gần đây. Kết quả cho thấy tỷ lệ tìm thấy *HP* trong khoang miệng ở bệnh nhân viêm dạ dày *HP* dương tính cao hơn đáng kể (45%) so với ở những bệnh nhân viêm dạ dày có *HP* dạ dày âm tính (23,9%) (OR=3,61; $p<0,0001$). Ngoài ra, nghiên cứu còn chỉ ra rằng khi dùng thuốc, tỷ lệ diệt trừ *HP* trong dạ dày (85,8%) cao hơn nhiều so với từ khoang miệng (5,7%) (OR=55,59; $p<0,00001$), dẫn lên quan ngại rằng *HP* trong khoang miệng có thể là nguồn gốc của tái nhiễm sau khi diệt trừ tại dạ dày thành công [198].

Như vậy, lây truyền qua đường dạ dày-miệng là rất phổ biến, đặc biệt là trong thời thơ ấu, cộng thêm với thực hành vệ sinh kém trong ăn uống, bú, mớm và chất nôn đóng vai trò như là phương tiện vận chuyển vi khuẩn làm lây truyền bệnh.

Đường lây truyền miệng - miệng

Đường lây truyền miệng-miệng được đề ý đến khi có những nghiên cứu phát hiện thấy *HP* ở mảng bám răng và ở cả nước bọt của những bệnh nhân nhiễm *HP* trên cả các mẫu bệnh phẩm bằng kỹ thuật nuôi cấy và PCR [36], [162]. *HP* cũng đã được nuôi cấy trực tiếp từ nước bọt [141]. Căn cứ vào các bằng chứng trên, miệng có thể là một ổ chứa của *HP*. Dựa trên các kết quả nghiên cứu gần đây, một số loại vi khuẩn đã được phân lập từ nước bọt và chất nôn, mô hạch lympho cũng như trong thực quản [103], [141] là những bằng chứng có giá trị cho giả thuyết về sự lây truyền qua đường miệng-miệng của nhiễm *HP* [59]. Một số nghiên cứu có thể cho ta hình dung là vi khuẩn từ dạ dày theo chất nôn hay chất trào ngược lên khoang miệng. Miệng trở thành ổ chứa, còn nước

bọt trở thành môi trường vận chuyển, lây truyền. Tuy nhiên, liệu *HP* có thực sự lây nhiễm qua đường miệng-miệng hay không vẫn còn là vấn đề chưa thống nhất khi Parsonet và cộng sự không ghi nhận thấy sự tăng lên của *HP* sau khi nôn và số lượng của *HP* trong nước bọt có xu hướng thấp [141]. Tương tự, các nghiên cứu khác cho thấy không thể được phân lập *HP* từ nước bọt hoặc mảng bám răng ở bệnh nhân đã được nuôi cấy thành công từ mảnh sinh thiết dạ dày [43]. Các nha sĩ là người thường xuyên tiếp xúc với nước bọt, tuy nhiên tỷ lệ nhiễm không cao hơn so với người khác cũng như không tìm thấy sự lây truyền từ những bạn tình chung sống lâu năm. Lập luận khác chống lại giả thuyết về đường truyền miệng-miệng là không tìm thấy sự lây nhiễm đồng chủng *HP* giữa các cặp vợ chồng, trong khi các nghiên cứu khác lại chứng minh được sự hiện diện của chủng đồng nhất lây nhiễm cho các cặp vợ chồng [96]. Những phát hiện này cho thấy mặc dù nước bọt có thể là một phương tiện vận chuyển vi khuẩn nhưng cách thức lây truyền miệng-miệng không phải là hình thức lây truyền chính của *HP*, ít nhất là ở người lớn.

Đường lây truyền phân-miệng

Về mặt lý thuyết, *HP* có thể bị ức chế bởi muối mật, do đó sự sống sót của *HP* sau khi qua ruột được coi là rất hiếm hoi. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã phát hiện ADN của *HP* trong phân người [144], [156]. Việc nuôi cấy được *HP* từ phân là một trong những bằng chứng chứng minh đường lây nhiễm *HP* qua phân. Tóm lại, đã có một số nghiên cứu chứng minh được việc lây nhiễm *HP* theo đường phân-miệng, đặc biệt là khi các điều kiện vệ sinh kém. Năm 1999, Dore và cộng sự đã tìm được phương pháp trung hòa muối mật trong phân và phân lập thành công *HP* từ phân [45].

Cơ chế lây nhiễm có thể là từ phân, vi khuẩn lây nhiễm cho người theo nhiều đường khác nhau: nước, thức ăn, rau quả, trung gian truyền bệnh như ruồi, nhặng, qua súc vật trong nhà hoặc trực tiếp qua tay lên miệng nếu như đối tượng có thói quen vệ sinh không tốt, đặc biệt là trẻ em. Nghiên cứu của Luzza năm 1997 đã chứng minh được vi khuẩn *HP* dạng hạt (cocci) sống được hàng năm và dạng xoắn thông thường sống được 10 ngày trong nước sông. Có thể khẳng định việc nhiễm *HP* do nước bẩn khi những người sử dụng nước ô nhiễm dẫn về từ thành phố có tỷ lệ nhiễm cao gấp 3 lần so với những người sử dụng nước từ giếng đào trong gia đình ở Peru [106]. Ngoài ra người ta còn phát hiện được tỷ lệ huyết thanh dương tính với *HP* ở người ăn rau sống cao hơn nhiều

lần so với những người không hoặc ít ăn rau sống ở Columbia. Từ những kết quả đó, người ta đã khẳng định được con đường lây truyền phân-miệng nhưng câu hỏi vì sao *HP* có thể luân chuyển qua môi trường có muối mật ở ruột vẫn còn là bí ẩn.

Lây truyền từ mẹ sang con qua sữa mẹ (cho con bú)

Thông qua việc phát hiện ADN của *HP* trong sữa mẹ bằng kỹ thuật PCR, Kitagawa và cộng sự đã đưa ra khả năng cho con bú là một đường lây [95]. Ông đã phát hiện thấy ADN của *HP* trong 6,1% (4/66) các mẫu sữa thu thập từ những bà mẹ nhiễm *HP*. Tuy nhiên, nghiên cứu của Azevedo và cộng sự lại lý giải sự có mặt của vi khuẩn *HP* trong sữa có thể do nhiễm vi khuẩn từ núm vú hoặc ngón tay [22]. Về mối liên quan giữa sữa mẹ và *HP*, nghiên cứu của Rothenbacher và cộng sự nhận thấy trẻ bú mẹ có tỷ lệ nhiễm *HP* cao hơn so với những trẻ không bú mẹ [150]. Trong khi đó, các nghiên cứu trước đó cho rằng mẹ nhiễm *HP* không phải là yếu tố nguy cơ cho trẻ. Các nghiên cứu của các tác giả: Nguyen và cộng sự [130]; Ueda và cộng sự [179]; Rodrigues và cộng sự [148] đều cho rằng không có sự khác biệt đáng kể trong tỷ lệ nhiễm *HP* và tiền sử cho con bú ở trẻ sơ sinh. Thậm chí các nghiên cứu còn gợi ý rằng cho con bú trong hơn 6 tháng và cho trẻ ăn sữa chua có thể làm giảm lây nhiễm *HP*. Trong thực tế, một vài nghiên cứu đề cập đến cho con bú là một thực hành bảo vệ chống lại các vi sinh vật lây truyền cho con [54], [110]. Một nghiên cứu do Thomas thực hiện trên trẻ em ở Gambia ghi nhận con của các bà mẹ có nồng độ IgA trong sữa cao bị nhiễm *HP* chậm hơn so với con các bà mẹ có nồng độ IgA thấp trong sữa. Từ đó, ông nhận định rằng IgA đặc hiệu trong sữa mẹ có vai trò bảo vệ chống lại *HP* [172]. Như vậy, vai trò bảo vệ của sữa mẹ với tình trạng nhiễm *HP* ở trẻ em vẫn còn là vấn đề đang bàn cãi.

1.4.2. Ổ chứa ngoài cơ thể và vai trò của các yếu tố môi trường trong lây truyền

Helicobacter pylori

Một số nhà nghiên cứu cho rằng ngoài những ổ chứa tại hệ tiêu hóa và các sản phẩm khác trong cơ thể còn có ổ chứa trong thiên nhiên. Hai ổ chứa ngoài được đề cập đến là thực phẩm (bao gồm cả nước uống) và đường tiêu hóa của động vật [68], [143]. Bằng chứng ủng hộ giả thuyết lây truyền *HP* do nước chủ yếu do hai nhóm nghiên cứu phát hiện: (1) nghiên cứu dịch tễ học cho thấy mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *HP* và nguồn nước; (2) nghiên cứu phát hiện hoặc phân lập *HP* từ nguồn nước. Giả thuyết nước là nguồn lây truyền *HP* đã nhận được sự ủng hộ của các nghiên cứu dịch tễ học khi đã

quan sát thấy tỷ lệ nhiễm *HP* cao hơn [119] với tốc độ nhanh hơn [140] ở các nước đang phát triển, nơi thường có những vấn đề về việc cung cấp và điều kiện vệ sinh của nước.

Năm 1991, Klein và cộng sự phát hiện những trẻ em ở Peru sử dụng nguồn nước uống bên ngoài gia đình có khả năng bị nhiễm *HP* nhiều hơn trẻ em sử dụng nguồn nước máy hoặc nước giếng trong gia đình [97]. Sau đó, *HP* được phát hiện trong nguồn nước cấp cho một thành phố gần Lima, Peru vào năm 1996; trong nước cấp, nước thải đã xử lý và nước giếng tại Thụy Điển vào năm 1998. Năm 2002, Nurgalieva và cộng sự lưu ý rằng uống nước sông là một yếu tố nguy cơ cao gây nhiễm *HP* ở Kazakstan [135]. Shahamat và cộng sự đưa ra giả thuyết có một dạng *HP* sống trong nước nhưng không nuôi cấy được (*viable but nonculturable*) [157]. Tuy nhiên, có những nhà nghiên cứu không ủng hộ giả thuyết *HP* có thể sống trong môi trường nước và họ đã thực hiện các thí nghiệm để chứng minh quan điểm của mình. Janzon và cộng sự đã báo cáo thất bại của họ trong việc phát hiện ADN của *HP* trong nước kể cả khi sử dụng kỹ thuật xét nghiệm real-time PCR có độ nhạy rất cao và áp dụng một loạt các mẫu chứng trong nghiên cứu [89]. Trong một nghiên cứu tiến hành tại một khu ổ chuột Bangladesh, nơi có đến 60% trẻ em bị nhiễm *HP* [124] ở 2 tuổi, các nhà nghiên cứu đã thu thập mẫu nước uống và nước môi trường để thực hiện xét nghiệm bằng kỹ thuật PCR nhưng đã không phát hiện được ADN của *HP* trong bất kỳ mẫu nào [89]. Có thể nói *HP* có thể tồn tại trong nước hay không là một tranh luận chưa có hồi kết vì nó có thể liên quan đến sự khác nhau về số lượng vi khuẩn có trong các mẫu nước nghiên cứu. Janzon cho rằng việc khẳng định vai trò của nguồn nước trong lây nhiễm *HP* là thách thức lớn [89] và nếu có thể khẳng định nước là một ổ chứa *HP* thì nguồn nước rất có thể là một con đường lây truyền thứ cấp. Mặc dù đã có bằng chứng tích lũy, vẫn cần phải tiếp tục xem xét để khẳng định nước bị ô nhiễm là một trong những nguy cơ lớn gây lây nhiễm *HP* và triển khai những biện pháp can thiệp vệ sinh các nguồn nước để khống chế lây truyền *HP* trong cộng đồng.

Vai trò của thực phẩm

Khi nước có chứa *HP* thì thực phẩm cũng có thể bị nhiễm trong quá trình xử lý, đặc biệt là trong điều kiện vệ sinh kém. Begue và cộng sự điều tra một nhóm bệnh nhân nội soi đường tiêu hóa ở Peru cho thấy sử dụng thực phẩm đường phố làm tăng nguy cơ

nhiễm *HP* [29]. Tuy nhiên, Van Duynhoven và De Jonge (2001) lại cho rằng thực phẩm có thể đóng vai trò như một phương tiện truyền bệnh chứ không phải là một ổ chứa. Mặc dù không chắc chắn rằng *HP* có thể phát triển trên thực phẩm, nó có thể ở dạng tồn tại nhưng không nuôi cấy được [181]. Các thực phẩm cũng có thể là phương tiện vận chuyển vi khuẩn khi bố mẹ nhai, mớm thức ăn cho con [101].

Vai trò của sữa, thịt, rau và các thực phẩm khác

Nghiên cứu của Quaglia và cộng sự (2007) đã chứng minh *HP* có thể tồn tại trong sữa trong một thời gian ngắn [143]. Tuy nhiên, những nghiên cứu của Turutoglu cho thấy không phải lúc nào cũng phân lập được *HP* trong sữa tươi. Ví dụ, một nghiên cứu trên 440 mẫu sữa cừu đã không có bất kỳ một mẫu nào dương tính với *HP* [178].

Ngoài nghiên cứu về sự tồn tại của *HP* trong sữa, có rất ít nghiên cứu trên các thực phẩm khác. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu cũng đã có những bằng chứng về mối liên quan giữa thực phẩm và nguy cơ nhiễm *HP*. Nghiên cứu của Goodman (1996) và Chen (2005) đều cho rằng những người ăn rau sống có nguy cơ bị nhiễm *HP* cao hơn so với các đối tượng còn lại [72]. Mối liên quan giữa nhiễm *HP* và việc ăn rau sống là một bằng chứng gián tiếp chứng tỏ sự tồn tại của *HP* trong nước tưới rau [117]. Bằng chứng về khả năng tồn tại của *HP* trong thực phẩm đã củng cố giả thuyết rằng bản thân thực phẩm nhiễm vi khuẩn (ổ chứa động vật) hoặc bị nhiễm khuẩn do con người xử lý phân không đảm bảo vệ sinh (ổ chứa là người) có thể là một phương tiện lây truyền *HP* [143].

Ổ chứa động vật

Trong lịch sử, lợn là một trong những động vật đầu tiên bị nghi ngờ là ổ chứa *HP*. Những năm 1990, Jones và Eldridge đã phân lập một chủng vi khuẩn nghi ngờ là *HP* từ dạ dày lợn. Chủng này đã được nghiên cứu sâu hơn và được xác nhận là một chủng *HP* thực sự. Các tác giả đã cho rằng lợn có thể là một ổ chứa *HP*. Tuy nhiên, gần đây, các kỹ thuật hiện đại, chính xác hơn đã xác định loại vi khuẩn này ở lợn không thực sự là *HP* mà là *Candidatus Helicobacter suis* [42]. Có những chứng cứ khác cho thấy *H. heilmannii* có thể lây từ lợn sang người. Tần xuất của nhiễm trùng này ở người là thấp nhưng không phải là không có. Mèo cũng được cho là đối tượng có liên quan đến nhiễm *HP* khi có tác giả cũng đã phân lập được *HP* từ dịch dạ dày, nước bọt và phân của mèo. Kháng thể IgG và IgA kháng *HP* cũng hiện diện trong nước bọt mèo [64]. Tuy nhiên, cho đến năm 1999 không có nghiên cứu nào phát hiện ra kết quả tương tự nữa. Trong

các nghiên cứu dịch tễ học, có nghiên cứu đã khẳng định mèo nhà không phải là yếu tố nguy cơ lây truyền *HP* cho người [118]. Với giả thuyết *HP* có ở trong phân thì ruồi có thể đóng vai trò vận chuyển *HP* từ phân vào thức ăn. Giả thuyết này phù hợp với tình hình nhiễm *HP* trên thế giới, tức là có một tỷ lệ rất cao ở các nước đang phát triển, nơi nhà tiêu không hợp vệ sinh là phổ biến, trong khi ở các nước phát triển có rất ít nhà tiêu không hợp vệ sinh thì tỷ lệ này thấp hơn. Một nhóm nghiên cứu đã sử dụng phương pháp phát hiện *HP* trên ruồi bằng kỹ thuật PCR. Kết quả là họ đã phát hiện *HP* trên ruồi ở tất cả các quốc gia [75]. Tuy nhiên một nghiên cứu cho ruồi tiếp xúc 24 giờ với phân tươi của người nhiễm hoặc không nhiễm *HP* đã không phát hiện dấu tích của *HP* trên bất kỳ con ruồi nào. Ngoài ra cừu cũng được đưa vào nghiên cứu ở Sardinia năm 1999 [141] cho thấy những người chăn cừu có tỷ lệ nhiễm *HP* rất cao. Trong các nghiên cứu sâu hơn, các tác giả đã phát hiện ADN của *HP* trong 6% mẫu sữa cừu thu thập được từ các đàn cừu khác nhau ở miền Bắc Sardinia. Họ đã sử dụng kỹ thuật PCR để khuếch đại một đoạn đặc hiệu 500bp của 16S rADN cho thấy kết quả là ADN trùng đến 99% với *HP* [45]. Kết quả này gợi ý rằng *HP* sống trong dạ dày cừu được thải ra ngoài qua phân và sau đó sẽ làm ô nhiễm sữa trong quá trình vắt sữa. Một loài động vật gần gũi với con người là khỉ cũng mang các loài *Helicobacter* trong dạ dày của chúng nhưng dường như nó gần gũi với *H. heilmannii* hơn.

Mặc dù đã có nhiều nỗ lực xác định các loài động là ổ chứa *HP* nhưng ổ chứa đã được chứng minh một cách rõ ràng chỉ là dạ dày người. Động vật dường như không đóng vai trò quan trọng, nếu không muốn nói là không có bất kỳ vai trò nào. Việc phân lập được vi khuẩn trong một loại động vật hoặc trong môi trường không đủ căn cứ để kết luận đó là một ổ chứa.

1.5. Các yếu tố nguy cơ nhiễm *Helicobacter pylori*

1.5.1. Yếu tố sinh học

Mối liên quan giữa tuổi với nguy cơ nhiễm *Helicobacter pylori*

Tuổi là một trong những yếu tố quan trọng quyết định mức độ nhiễm *HP* trong hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học. Trẻ em được coi là đối tượng dễ bị nhiễm *HP*, mức độ

lưu hành ở người lớn phản ánh tỷ lệ nhiễm trong thời thơ ấu của họ. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy, ở trẻ em, đặc biệt là trẻ nhỏ chưa đi học có tỷ lệ mắc cao hơn hẳn trẻ lớn trong cùng điều kiện địa lý và kinh tế - xã hội [86]. Mối liên quan giữa tình trạng huyết thanh dương tính và tuổi đã được quan sát thấy ở rất nhiều nghiên cứu trên thế giới [107], [136], [142], [122], [193], [88]. Nhìn chung, nhiễm *HP* xảy ra sớm ở cả nước đang phát triển cũng như nước phát triển và tỷ lệ tăng dần theo tuổi. Tuy nhiên độ tuổi tăng tỷ lệ nhiễm cao nhất là trong khoảng từ 2-6 tuổi, tùy theo từng điều kiện khu vực, từng nghiên cứu khác nhau. Tại các nước đang phát triển, nhiễm *HP* bắt đầu từ rất sớm, ngay từ sơ sinh và tăng nhanh trong những năm đầu đời, đặc biệt là ở lứa tuổi từ 2-4 tuổi. Hiện tượng tự thoái lui và tái nhiễm nhiều lần và đạt đến 40-80% lúc 4-6 tuổi và tới 60-85% cuối niên thiếu (15-18 tuổi). Theo nghiên cứu của Glynn tại Bolivia, tỷ lệ nhiễm *HP* tăng nhanh nhất từ 2 tuổi (10%) đến 3 tuổi (30%) [69]. Tỷ lệ trẻ nhiễm *HP* sớm cũng được ghi nhận bởi Thomas và cộng sự tại Gambia với 19% trẻ ở độ tuổi 3 tháng và 84% trẻ 30 tháng tuổi có nhiễm *HP* [172]. Hiện tượng nhiễm sớm cũng được xác nhận ở Trung Cận Đông và Đông Nam Á [122].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy trẻ em các nước phát triển nhiễm *HP* nhanh nhất vào độ tuổi từ 2-4 tuổi. Malaty đã theo dõi 224 trẻ tại Mỹ trong 21 năm, tỷ lệ nhiễm mới cao nhất lúc 4-5 tuổi: 2,1%/năm so với 1,5% lúc 7-9 tuổi và 0,3% lúc 21-23 tuổi [110]. Tại Đài Loan, Lin thấy rằng tỷ lệ nhiễm *HP* chung là 8,1% nhưng tỷ lệ nhiễm ở trẻ 5 tuổi là 9,4% và trẻ 6 tuổi là 11,7%. Tác giả cũng thấy rằng tỷ lệ nhiễm *HP* tăng nhanh nhất lúc 6 tuổi.

Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu lại cho thấy tuổi không liên quan đến nguy cơ nhiễm *HP*. Leonardo và cộng sự đã tìm kiếm dữ liệu trên Medline và PubMed từ giai đoạn tháng 4/2013 đến tháng 3/2014 về các nghiên cứu dịch tễ nhiễm *HP* ở cả châu Âu, Canada, Mỹ Latinh, châu Á và châu Phi. Trong các nghiên cứu này, tuổi không liên quan với nguy cơ tăng lây nhiễm *HP*, đặc biệt là ở người trưởng thành [46], [10], [30], [80], [114].

Từ rất sớm nghiên cứu của Megraud đã chỉ ra các xu hướng khác nhau về độ tuổi và tỷ lệ nhiễm *HP*. Trong đó, tỷ lệ nhiễm tăng theo tuổi ở các lứa tuổi nhỏ, giảm nhẹ trong quần thể trên 60 tuổi ở Pháp và trên 50 tuổi ở các nước khác (Việt Nam, Algeria và Bờ Biển Ngà) [119]. Tỷ lệ nhiễm *HP* cao nhất ở 40-49 tuổi, sau đó giảm trong các

nghiên cứu ở miền Nam Brazil và Bắc Ấn Độ [154]. Ngoài ra, tỷ lệ đạt đỉnh ở lứa tuổi 45-64 và giảm sau 65 tuổi ở Chile và Cộng hòa Séc [60]. Theo nghiên cứu ở Ankara (Thổ Nhĩ Kỳ) năm 1998, tỷ lệ hiện nhiễm là 58,4% cho các lứa tuổi 15-19; 62,6% cho các lứa tuổi 20-29; 67,6% cho các lứa tuổi 30-39; 81,3% cho các lứa tuổi 40-49 và 66,3% ở lứa tuổi trên 50 tuổi. Tại Ấn Độ, tỷ lệ tăng đến 100% ở lứa tuổi 60 sau đó giảm đến 80% ở lứa tuổi 70. Ở Hy Lạp, trong khi tỷ lệ hiện nhiễm đã tăng từ 14,2% trong độ tuổi từ 15- 24 lên 67,4% ở lứa tuổi 55-64 và lại giảm xuống còn 57,9% ở người từ 65 tuổi trở lên [17].

Nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho thấy những xu hướng không đồng nhất. Nghiên cứu của Hoàng Thị Thu Hà năm 2005 cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* có tăng theo độ tuổi. Các nhóm tuổi: 0-4; 5-9; 10-14; 15-19 có tỷ lệ nhiễm lần lượt là 33,3%; 49,2%; 69,2%; 78,3%) [78]. Nghiên cứu của Lê Thọ cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* tăng dần theo các nhóm tuổi (<3, 3-6, 6-10, 10-15 tuổi) [171]. Trong khi đó, nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân lại không cho thấy điều này [170], [169].

Mặc dù nhiễm *HP* có thể xảy ra ở bất cứ tuổi nào, chúng ta nhận thấy rằng nó thường xảy ra trong những năm đầu tiên của cuộc đời, đặc biệt là trong các cộng đồng nghèo. Sự gia tăng tỷ lệ hiện nhiễm theo tuổi dường như có liên quan đến nguy cơ lây nhiễm liên tục trong suốt cuộc đời, qua đó có thể xác định tỷ lệ hiện nhiễm cao ở các độ tuổi cao như là kết quả của một hiệu ứng quần thể.

Mối liên quan giữa giới tính với nguy cơ nhiễm *Helicobacter pylori*

Giới tính cũng được đề cập như một yếu tố có liên quan đến nguy cơ nhiễm *HP* nhưng kết quả từ nhiều nghiên cứu cho những kết quả không tương đồng, thậm chí là trái ngược nhau.

Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ không cho thấy mối liên quan giữa giới tính và nguy cơ nhiễm *HP* cả ở người lớn [10], [180], [182] và trẻ em [112], [28], [67]. Nhiều nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho kết luận tương tự. Các nghiên cứu của Nguyễn Văn Bàng, Nguyễn Gia Khánh, Hoàng Thị Thu Hà, Lê Thọ, Nguyễn Thị Anh Xuân đều có chung kết luận nhiễm *HP* không liên quan đến giới tính [24], [171], [26], [170], [169].

Tuy nhiên, có những nghiên cứu báo cáo sự khác biệt tỷ lệ nhiễm theo giới tính, trong đó chủ yếu khẳng định giới tính nam như là một yếu tố nguy cơ. Một nghiên cứu ở Anh kết luận nam giới là yếu tố nguy cơ nhiễm *HP* [85], tương tự như nghiên cứu ở

Thỏ Nhĩ Kỳ của Replogle. Nghiên cứu tại New Zealand của Fawcett và cộng sự cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* ở các bé trai cao hơn ở các bé gái gấp 3 lần [58]. Lý do cho sự khác biệt giới tính không rõ ràng nhưng có thể liên quan đến lối sống như các chàng trai trẻ có thói quen vệ sinh kém hơn so với các cô gái trẻ. Hơn nữa, đàn ông có xu hướng tham gia nhiều hơn vào các hành vi nguy cơ như hút thuốc, uống rượu (những yếu tố có thể được cho là nguy cơ).

Mối liên quan giữa nhóm máu với nguy cơ nhiễm *Helicobacter pylori*

Các nhà nghiên cứu từ rất sớm đã tìm hiểu mối liên quan giữa nhóm máu với nguy cơ nhiễm *HP* bởi trước đó, nhiều nghiên cứu dịch tễ học cũng ghi nhận một số thành phần kháng nguyên nhóm máu ABO và những người có nhóm máu O hay bị ung thư dạ dày hơn những người có nhóm máu khác. Tuy nhiên, cho đến nay vai trò của nhóm máu với nguy cơ lây nhiễm vẫn còn nhiều tranh cãi. Nhiều nhà nghiên cứu đã tập trung phân tích mối liên quan giữa các kháng nguyên nhóm máu ABO với nhiễm *HP* và một số tác giả thấy có sự liên quan giữa nhóm máu O với sự tăng nhiễm [87], [91], [84]. Tuy nhiên, một số tác giả khác đã không tìm thấy sự liên quan này [197], [20]. Nghiên cứu của Jaff cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm theo nhóm máu hệ ABO trong đó người nhóm máu O có nguy cơ cao nhất [87]. Tương tự vậy, Kanbay và cộng sự cho thấy bệnh nhân có nhóm máu A và O có nguy cơ cao hơn các nhóm máu còn lại và người có nhóm máu AB thì thấp hơn so với toàn bộ các nhóm máu khác ($p < 0,05$) [91]. Nghiên cứu của Hwaid và Marjan (2014) cho thấy nhóm máu AB lại là nhóm máu có tỷ lệ nhiễm cao nhất, sau đó là nhóm máu O [84]. Trong khi đó những nghiên cứu của tác giả khác lại không tìm thấy mối liên quan giữa nhóm máu và tỷ lệ nhiễm *HP* [197], [20]. Những nghiên cứu tại Việt Nam do Nguyễn Văn Bằng và Nguyễn Thị Anh Xuân tiến hành cho thấy: có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm theo nhóm máu ở cả hai địa bàn nghiên cứu là Trà Vinh và Điện Biên. Ở Điện Biên, nhóm máu O có tỷ lệ nhiễm thấp nhất, trong khi ở Trà Vinh là nhóm máu B. Nhóm máu có tỷ lệ nhiễm cao nhất ở Điện Biên là nhóm máu AB, trong khi ở Trà Vinh là nhóm máu A [170], [169]. Điều này cho thấy bên cạnh nhóm máu ABO, chắc chắn còn nhiều yếu tố khác ở vật chủ (đối tượng nghiên cứu) tác động phối hợp lên sự lây nhiễm *HP* mà hiện nay các nhà nghiên cứu đang cố gắng tìm kiếm.

Mối liên quan giữa chủng tộc với nguy cơ nhiễm *Helicobacter pylori*

Đã có nhiều nghiên cứu dịch tễ được tiến hành nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa yếu tố chủng tộc và tỷ lệ nhiễm *HP*. Hiện tượng nghịch thường về tình trạng nhiễm *HP* tại các quốc gia châu Á với tỷ lệ ung thư dạ dày cao tại quốc gia có tỷ lệ nhiễm *HP* thấp hơn (Nhật Bản) và tỷ lệ ung thư thấp hơn tại các nước có tỷ lệ nhiễm *HP* cao (Thái Lan, Việt Nam, Trung Quốc...). Điều này có thể liên quan đến các yếu tố khác nhau trong quá trình phát triển bệnh và lây nhiễm như độc lực của vi khuẩn, mức độ nhiễm, các yếu tố môi trường, tính nhạy cảm và đáp ứng miễn dịch của chủ thể [62].

Trong phạm vi một quốc gia, có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *HP* giữa các vùng địa lý khác nhau và các dân tộc khác nhau đã được ghi nhận. Theo nghiên cứu của Windsor và cộng sự tại Úc, tỷ lệ nhiễm *HP* ở người Anglo-Celtic thấp hơn so với các thổ dân (38% so với 68%) [187]. Ở Malaysia, theo nghiên cứu của Goh và Parasakthi (2001) trong ba dân tộc sinh sống, tỷ lệ nhiễm *HP* thấp nhất ở người Mã Lai (11,9%-29,2%) so với Trung Quốc (26,7%-57,5%) và Ấn Độ (49,4% đến 52,3%) [70]. Tại Singapore, nghiên cứu của Ang và cộng sự (2005) cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* tương tự giữa người gốc Trung Quốc (46,3%) và Ấn Độ (48,1%) nhưng thấp hơn đáng kể ở những người gốc Mã Lai (27,9%) [15]. Nghiên cứu ở Mỹ của Grad, Lipsitch và Aiello (2012) cho thấy tỷ lệ người da đen không phải gốc Tây Ban Nha và người Mỹ gốc Mexico có nguy cơ cao gấp từ 3,4 (2,46-3,94) lần và 3,0 (2,10-4,44) lần so với người da trắng không phải gốc Tây Ban Nha [74]. Các nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa chủng tộc và tình trạng nhiễm *HP* tại Việt Nam cũng đã được tiến hành. Nhóm tác giả Trịnh Xuân Long và Nguyễn Văn Bằng (2007) tiến hành nghiên cứu tại miền núi phía Bắc (huyện Bát Xát, tỉnh Lào Cai) thấy tỷ lệ nhiễm *HP* chung ở trẻ <18 tuổi theo các dân tộc là 26,7% và khác nhau có ý nghĩa ở các dân tộc khác nhau: H'mông 16,1%; Tày 16,7%; Dao 20,3%; Dáy: 38,5% và Kinh 41,1% ($p < 0,001$) [4]. Trong khi nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân không tìm thấy sự khác biệt theo dân tộc giữa người Thái và người Kinh cũng như người Khmer và người Kinh cả trên đối tượng trẻ em và người trưởng thành khi họ sống trên cùng một địa bàn [170], [169].

Các yếu tố khác

Một số yếu tố như cơ địa, tình trạng miễn dịch, việc sử dụng kháng sinh để điều trị bệnh khác trước đó cũng có thể ảnh hưởng đến tình trạng nhiễm *HP* của đối tượng tại thời điểm nghiên cứu.

1.5.2. Yếu tố kinh tế - xã hội

Nhiều nghiên cứu dịch tễ đã xác định, tình trạng kinh tế - xã hội đóng một vai trò lớn trong lây nhiễm *HP*. Các yếu tố kinh tế - xã hội bao gồm trình độ học vấn của đối tượng (người lớn), của người nuôi dưỡng (trẻ em), nghề nghiệp, điều kiện kinh tế, nhà ở, tình trạng thất nghiệp... đã được chỉ ra như là các yếu tố liên quan đến lây nhiễm *HP*. Tuy nhiên, để đánh giá độc lập từng yếu tố là điều rất khó khăn bởi các yếu tố này thường có mối quan hệ, ràng buộc lẫn nhau mà các nghiên cứu dịch tễ cắt ngang khó có thể xác định được yếu tố quan trọng nhất. Các yếu tố thuộc về tình trạng kinh tế - xã hội đã được thống nhất là những yếu tố liên quan, nhưng yếu tố nào đóng vai trò quan trọng nhất thì dường như chưa được làm sáng tỏ.

Mối liên quan giữa thu nhập của gia đình với tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori*

Rất nhiều các nghiên cứu đã tập trung phân tích các yếu tố điều kiện kinh tế trong mối liên quan với tình trạng nhiễm *HP*. Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* ở các nước phát triển thấp hơn nhiều so với các nước đang hoặc kém phát triển. Ngay trong một quốc gia, hầu hết các kết luận đưa ra cho rằng thu nhập gia đình liên quan đến nguy cơ nhiễm *HP* theo xu hướng thu nhập gia đình càng thấp thì nguy cơ nhiễm *HP* càng cao. Hầu hết các nghiên cứu trước khi xem xét đến điều kiện thời thơ ấu đều cho thấy tồn tại mối liên quan nghịch giữa tỷ lệ nhiễm *HP* và điều kiện kinh tế và từ đó có giả thuyết rằng điều kiện kinh tế là một yếu tố quan trọng quyết định nguy cơ nhiễm *HP* trong quần thể [54], [129], [41]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại không phát hiện mối liên quan giữa thu nhập và nguy cơ nhiễm *HP* như nghiên cứu của Chi và cộng sự tại Đài Loan [40], Oliveira và cộng sự tại Minas Gerais [136]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân, nhóm trẻ sống trong hộ gia đình có thu nhập cao nhất thì có tỷ lệ nhiễm thấp nhất cả ở hai địa bàn. Nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [170], [169]. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Lê Thọ [171]. Có thể lập luận rằng, ở các nước nghèo, thu nhập thấp có thể ảnh hưởng trực tiếp đến các điều kiện sinh sống, vệ sinh, hành vi nên có ảnh hưởng nhiều hơn so với các nước phát triển khi mà dù có thu nhập thấp (trong bối cảnh nước đó) cũng không ảnh hưởng nhiều đến điều kiện sống như vệ sinh, ăn uống... nên ảnh hưởng sẽ giảm đi hoặc không còn rõ ràng.

Mối liên quan giữa trình độ học vấn với tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori*

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng học vấn là một yếu tố liên quan với nguy cơ nhiễm *HP*. Xu hướng trình độ giáo dục càng thấp thì nguy cơ nhiễm *HP* càng cao. Trong dữ

liệu của Moreira, mối liên quan với thu nhập gia đình không còn rõ ràng khi phân tích đa biến nhưng giáo dục- một thành phần của tình trạng kinh tế xã hội vẫn liên quan đáng kể với nhiễm *HP* sau khi điều chỉnh bằng phân tích đa biến [123]. Một nghiên cứu của nhóm tác giả châu Âu cho thấy mức độ lây nhiễm *HP* tỷ lệ nghịch với trình độ học vấn: các đối tượng học tiểu học có tỷ lệ nhiễm là 61,6%, nhóm có trình độ phổ thông cơ sở là 46,9% và trình độ học vấn từ trung học phổ thông trở lên là 34,1% [168]. Redlinger và cộng sự nghiên cứu trên trẻ em sống ở biên giới Mỹ và Mexico đã cho thấy nguy cơ cao hơn 2,22 lần đối với nhiễm *HP* trong số những đứa trẻ mà mẹ đã không thể hoàn thành bậc tiểu học (95%CI:1-5,2) [147]. Một nghiên cứu được tiến hành trên người lớn ở Brazil cho thấy người có trình độ giáo dục thấp có tỷ lệ nhiễm *HP* cao hơn hẳn (có ý nghĩa thống kê) so với những cá nhân có mức độ học vấn cao. Đối với trẻ em, mối liên quan giữa học vấn của cha, mẹ với nguy cơ nhiễm *HP* như nghiên cứu ở Pakistan [87], nghiên cứu của Syskora ở Cộng hoà Séc, nghiên cứu của Oya Yucel và cộng sự tại Thổ Nhĩ Kỳ [191] cho thấy trình độ giáo dục của cha/mẹ thấp là nguy cơ đối với nhiễm *HP* ngay cả sau khi phân tích đa biến [165]. Tuy nhiên một số nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan, hoặc mối liên quan không rõ ràng hay khó có thể tách rời từng yếu tố trong mối liên quan hữu cơ giữa chúng. Một nghiên cứu trên sinh viên đại học Thổ Nhĩ Kỳ cho thấy ít có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *HP* với trình độ học vấn của cha mẹ, số lượng thành viên gia đình và mức thu nhập [192]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân, học vấn của bố/mẹ tại Điện Biên không có liên quan đến tỷ lệ nhiễm của các con nhưng ở Trà Vinh học vấn của bố/mẹ càng thấp, tỷ lệ nhiễm của con càng cao và mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trẻ có mẹ học dưới trung học phổ thông (THPT) có nguy cơ nhiễm *HP* cao gấp 1,75 lần so với trẻ có mẹ học trên THPT [170], [169]. Trong khi đó một nghiên cứu mới của Lê Thọ trên địa bàn Tây Nguyên cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm theo học vấn của cả bố và mẹ [171]. Như vậy, biến số học vấn có thể khó đánh giá một cách độc lập trong mối liên hệ hữu cơ với những yếu tố kinh tế - xã hội khác.

Mối liên quan giữa nghề nghiệp với tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori*

Lây truyền *HP* có thể xảy ra qua các dụng cụ y tế, do đó một số giả thuyết cho rằng nghề tiếp xúc với người bệnh và các dụng cụ y khoa có thể là yếu tố nguy cơ. Trong một nghiên cứu đánh giá nguy cơ nghề nghiệp của các nhân viên y tế làm công việc nội soi

tiêu hóa nói riêng và nhân viên y tế nói chung, Matysiak-Budnik và cộng sự cho thấy mối liên quan với phơi nhiễm nghề nghiệp và tăng nguy cơ lây nhiễm [116]. De Schryver và Magalhaes Queiroz đã tìm thấy mối liên quan giữa nghề nghiệp và lây nhiễm *HP* trên nhóm đối tượng nghiên cứu là nhân viên y tế làm việc tại các khoa nội soi tiêu hóa [109]. Tại Ghana, người chăn nuôi trong nông nghiệp có tỷ lệ lây nhiễm lên đến 91,7% cho thấy có thể có đường truyền từ động vật sang người [19]. Tuy vậy, lại có nghiên cứu cho thấy không có mối liên quan giữa nghề nghiệp và nguy cơ nhiễm *HP* như nghiên cứu trên công nhân Thụy Sĩ [177], nghiên cứu của Lê Thọ tại Việt Nam cũng không thấy mối liên quan giữa nghề nghiệp và nguy cơ nhiễm *HP* [171].

1.5.3. Điều kiện sống đông đúc, điều kiện và hành vi vệ sinh

Mối liên quan với điều kiện sống đông đúc chính là bằng chứng cho sự lây truyền từ người sang người thông qua những sinh hoạt chung như vui chơi (trẻ chơi chung đồ chơi), ăn uống (chung dụng cụ), ngủ (chung giường)... Phương thức lây truyền liên quan đến điều kiện sống đông đúc có thể là truyền dọc trong gia đình từ thế hệ trước cho con cháu được xem xét qua các yếu tố như quy mô hộ gia đình, số người/điện tích nhà ở, ngủ chung giường thời thơ ấu... cũng có thể là một bằng chứng cho truyền ngang bên ngoài gia đình thông qua các yếu tố như thời gian sống tập thể, lây truyền trong lớp học. Điều kiện sống đông đúc trong thời thơ ấu đã được coi như là một yếu tố nguy cơ nhiễm *HP*, liên quan đến phương thức lây truyền từ người sang người hoặc chung nguồn truyền nhiễm thông qua nhiều nghiên cứu. Fialho và cộng sự chứng minh số lượng người trong một phòng và số lượng trẻ em trong mỗi gia đình là yếu tố nguy cơ độc lập đối với nhiễm *HP* [31]. Sử dụng một mô hình suy luận thống kê, Strebel và cộng sự tìm thấy "nhiều hơn ba trẻ em sống trong các hộ gia đình", "nhiều người sống trong mỗi m² so với trung bình", "nhà nằm ở đường chính" và "sử dụng nước giếng" có liên quan chặt chẽ với nguy cơ nhiễm *HP* [164]. Trong một nghiên cứu từ Brazil, Dattoli và cộng sự phát hiện nguy cơ nhiễm *HP* tăng cao hơn ở những gia đình đông con, ở những khu không có đường lát hoặc bê tông và không có nhà vệ sinh thể hiện cho thấy điều kiện sống khó khăn [41]. Nghiên cứu tại Israel và Thổ Nhĩ Kỳ đã đưa quy mô gia đình vào để phân tích đa biến: so sánh cho thấy số người trong gia đình lớn hơn 5 người là yếu tố nguy cơ của nhiễm *HP* [166], [160]. Tuy nhiên, có không ít nghiên cứu dịch tễ học lại chứng minh rằng các yếu tố này ít hoặc không liên quan đến nguy cơ nhiễm *HP* hoặc

chỉ là biểu hiện của các yếu tố nhiều trong nhóm yếu tố điều kiện kinh tế - xã hội chung. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân cho thấy địa bàn Trà Vinh không có khác biệt cả ở 3 mức độ, trong khi đó ở Điện Biên, tỷ lệ nhiễm ở trẻ sống trong điều kiện nhà rộng rãi $>20\text{m}^2/\text{người}$ có tỷ lệ cao nhất và cao gấp 2 lần so với trẻ sống trong điều kiện chật chội $<10\text{m}^2/\text{người}$, khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên khi phân tích đa biến sự khác biệt này không còn chứng tỏ có thể là do yếu tố nhiều. Đối với quy mô hộ gia đình cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa nào được ghi nhận trên cả hai địa bàn [170], [169]. Kết quả này tương đồng với kết luận của Lê Thọ khi nghiên cứu ở Tây Nguyên [171], hay nghiên cứu trước đó của cùng tác giả khi nghiên cứu ở Nghệ An [3].

1.5.4. Điều kiện vệ sinh môi trường

Mối liên quan giữa nhiễm *HP* với các điều kiện vệ sinh môi trường cũng như tập quán sinh hoạt ăn uống chính là những bằng chứng gián tiếp cho lý thuyết về các con đường lây truyền của vi khuẩn này như lây truyền miệng-miệng, phân- miệng hay dĩa dĩa-miệng, cũng như khả năng tồn tại ổ chứa vi khuẩn ngoài môi trường. Các yếu tố như nguồn nước và mối liên quan với nhiễm *HP* đã được đề cập [97], [65], [54]. Tuy nhiên lại có những nghiên cứu chống lại những lập luận này. Nghiên cứu hiện tại không chứng minh được sự hiện diện ADN của *HP* trong mẫu nước [89]. Nghiên cứu của Nato Tarkhashvili Neli Chakvetadze ở Georgia cho thấy không có mối liên quan nào dù là nước máy, nước giếng hay nước đóng chai thậm chí nước sông. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân không tìm thấy sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm *HP* trong mối tương quan với nguồn nước [170], [169]. Kết quả này phù hợp với kết quả của Lê Thọ, Nguyễn Văn Bằng và nghiên cứu của chính tác giả này trên địa bàn Nghệ An năm 2007 [3], [171]. Bên cạnh đó những nghiên cứu chỉ ra nguy cơ nhiễm *HP* gia tăng khi hộ gia đình không có nhà vệ sinh đạt chất lượng như nghiên cứu tại Brazil của tác giả Dattoli [41], nghiên cứu tại Kazakstan [135]. Trong dữ liệu của Moreira chỉ số tiếp xúc nước thải là yếu tố nguy cơ làm gia tăng nguy cơ nhiễm *HP* gần gấp ba lần, tuy nhiên bị triệt tiêu khi phân tích đa biến. Người ta có thể lập luận rằng những khó khăn trong việc đo độ tiếp xúc có thể dẫn đến phân loại sai, dẫn tới sự suy giảm hoặc không phát hiện được mối liên quan này với tình trạng nhiễm *HP*.

1.5.5. Tập quán vệ sinh, lối sống

Những nghiên cứu tìm hiểu nguy cơ từ những tập quán vệ sinh bàn tay trong sinh hoạt cũng như trong ăn uống đã được đề cập nhiều như những bằng chứng củng cố cho lý thuyết về đường truyền cũng như ổ chứa *HP* trong phân, trong nước và trong thực phẩm hằng ngày. Một nghiên cứu ở nông thôn Guatemala tìm thấy ADN của *HP* ở dưới móng tay của các đối tượng bị nhiễm bệnh, cho thấy rằng bàn tay có thể đóng một vai trò trong lây truyền [47]. Trong một nghiên cứu khác của Brown tại Trung Quốc, trẻ em ít rửa tay trước ăn có tỷ lệ nhiễm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trẻ có thói quen tốt này (OR=1,7; 95%CI:1-3; tỷ lệ 74,4% so với 66,1%), trẻ không bao giờ rửa tay trước khi ăn có tỷ lệ nhiễm là 87,5% cao hơn so với trẻ luôn luôn rửa tay trước ăn là 66,1% (OR=3,8; 95%CI:0,5-31). Trẻ giặt/tắm trong ao hoặc nương tự nhiên có nguy cơ cao hơn trẻ dùng nước giếng hoặc nước máy (OR=1,5; 95%CI:1-2,4) [34]. Nghiên cứu tại Australia cho thấy người nhập cư Trung Quốc có sử dụng đũa trong ăn uống có nguy cơ cao gấp 2,5 lần các đối tượng còn lại. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân cho thấy thói quen rửa tay trước ăn và rửa tay sau khi đi vệ sinh là yếu tố bảo vệ. Những khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [170], [169]. Những kết quả này khá tương đồng với những nghiên cứu trên địa bàn châu Á, nơi có những thói quen gần giống Việt Nam. Nghiên cứu của chính tác giả này vào năm 2007 cũng chỉ ra trẻ không rửa tay sau khi đại tiện có nguy cơ cao gấp 1,9 lần ($p < 0,05$) so với trẻ có thói quen này [3]. Tuy nhiên, có nhiều nghiên cứu lại không cho thấy điều này. Nghiên cứu của Lê Thọ trên địa bàn Tây Nguyên cũng cho thấy kết quả tương tự, không có mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *HP* với thói quen rửa tay sau vệ sinh, rửa tay sau khi đi đại tiện [171]. Như vậy vai trò lây nhiễm qua tay vẫn còn là câu hỏi chưa có câu trả lời thỏa đáng. Ngoài ra các thói quen khác được chỉ ra như yếu tố nguy cơ gồm ăn bốc như tác giả Tayfun Yucel tại Thổ Nhĩ Kỳ [192] của Chun Di Xu tại Trung Quốc [189], nhai bòn khi còn nhỏ như nghiên cứu tại Iran [158], tại Bangladesh [105]. Một số thói quen sinh hoạt khác được nghiên cứu mối liên quan với nguy cơ nhiễm *HP* như các thói quen hút thuốc lá và uống rượu đã cho thấy kết quả trái ngược nhau [44], [138], [80].

1.5.6. Sống chung với người nhiễm *Helicobacter pylori* hoặc những người bị bệnh do *Helicobacter pylori*

Weyermann và cộng sự xác định vai trò như biến độc lập của các bà mẹ, những người cha và anh chị em trong các gia đình ở Đức trong nguy cơ nhiễm *HP* ở thời thơ ấu. Theo đó sống chung với người mang *HP* được coi như một yếu tố nguy cơ cho lây nhiễm. Yếu tố này đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu trên thế giới trong đó vai trò của người mẹ sang con được ghi nhận là quan trọng [96], [55], [151], [72]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân, tỷ lệ nhiễm *HP* của trẻ không liên quan đến tình trạng nhiễm của bố ở cả hai địa bàn. Trong khi đó tình trạng nhiễm *HP* của mẹ ảnh hưởng đến tỷ lệ nhiễm của trẻ khá rõ ràng [170], [169]. Nghiên cứu của Lê Thọ cho thấy cả bố và mẹ dương tính nguy cơ của con cao gấp 4,62 lần so với trẻ có bố mẹ âm tính với *HP*. Nguy cơ nhiễm *HP* ở các trẻ em trong gia đình có con thứ nhất hoặc mẹ bị nhiễm *HP* cao gấp 2,09 hay 3,2 lần so với trường hợp con thứ nhất hoặc mẹ không nhiễm *HP* trong khi tình trạng nhiễm *HP* của bố thì không tìm được mối liên quan [171]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Bàng và Nguyễn Thị Anh Xuân (2007) trên địa bàn Nghệ An cũng cho thấy mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *HP* của trẻ với tình trạng nhiễm *HP* của mẹ khi phân tích đa biến còn của bố thì không có mối liên quan nào được phát hiện cũng cho thấy vai trò của mẹ trong việc gia tăng nguy cơ lây nhiễm *HP* ở trẻ em [25].

Vai trò của vợ/chồng hay bạn tình cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu như đã trình bày ở trên [33], [110]. Ngoài ra vai trò anh/chị, em cũng được ghi nhận [41], [50], [120], [63]. Cần lưu ý rằng dường như tình trạng nhiễm trong những gia đình lớn thì phổ biến hơn và tình trạng nhiễm của người mẹ có một mối liên quan mạnh hơn với tình trạng lây nhiễm của đối tượng khi so với các yếu tố khác như tình trạng nhiễm *HP* của các thành viên khác trong gia đình, vệ sinh hộ gia đình và các yếu tố nguy cơ khác. Tất cả những nghiên cứu này kết luận rằng nhiễm *HP* lây lan từ người này sang người khác mà có vẻ xảy ra chủ yếu trong gia đình và có thể các bà mẹ là nguyên nhân chủ yếu nhất so với các thành viên còn lại. Những lý giải cho sự khác biệt về vai trò của bố/mẹ/anh/chị/em lên nguy cơ lây nhiễm ở trẻ là rất khác nhau, ngoài những yếu tố như di truyền, chức năng sinh sản và lây nhiễm trong thời kỳ thai nghén hay bú mớm, có thể đến từ tập quán sinh hoạt và vai trò của các thành viên trong gia đình. Tại Việt Nam, đối

với hầu hết trẻ từ 0-3 tuổi, mẹ là người chăm sóc chính, từ ăn uống, tắm, giặt, dạy dỗ cho đến việc ngủ cùng với trẻ nên có vai trò đặc biệt lên sự lây nhiễm của trẻ. Sau đó khi lớn lên một chút, người anh/chị có trách nhiệm chăm sóc em thay mẹ và trên thực tế việc anh/chị chăm em, ăn, uống cùng nhau, mặc lại quần áo của nhau và ngủ cùng nhau nhiều hơn với bố là điều rất phổ biến, do đó vai trò của bố trong lây nhiễm có thể thấp hơn cả vai trò của anh/chị.

1.6. Mối liên quan giữa HLA và nhiễm *Helicobacter pylori*

Phức hệ tương thích mô chính (*Major Histocompatibility Complex*, MHC) là một nhóm gen mã hoá cho các protein trình diện kháng nguyên trên bề mặt tế bào của đa số động vật có xương sống. Những protein này đóng vai trò quan trọng trong tổ chức miễn dịch của cơ thể cũng như những cơ chế tương tác giữa các tế bào. Phức hệ tương thích mô chính ở người được gọi là hệ thống kháng nguyên bạch cầu người (Human Leucocyte Antigen, HLA).

Hệ thống MHC rất đa dạng về kiểu hình nhưng nhìn chung có thể chia làm hai nhóm chính: MHC loại I trình diện kháng nguyên cho lympho T CD8 và loại II cho tế bào T CD4. Tuy khác nhau về đối tượng hoạt động, hai loại MHC có cấu trúc phân tử gần giống nhau (đều là các loại glycoprotein màng).

Kháng nguyên bạch cầu người có thể đóng vai trò đặc biệt trong cơ thể vật chủ đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên vi khuẩn. Các nghiên cứu hiện nay thường tập trung vào đánh giá vai trò của HLA lớp II trong mối liên quan với nguy cơ lây nhiễm *HP*. Tuy thế, do tính đa hình của hệ HLA, các nghiên cứu chưa thể đề cập hết vai trò của từng kiểu hình và do đó gây những khó khăn cho việc đánh giá vai trò một cách toàn bộ hệ thống này. Các kiểu gen lớp II thường được nghiên cứu chủ yếu là HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DQA1.

1.6.1. Liên quan giữa HLA-DRB1 và nhiễm *Helicobacter pylori*

HLA lớp II từ lâu đã được chú ý như là yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ lây nhiễm *HP* trong đó có HLA-DRB1. Để phân tích mối liên hệ giữa tần số của HLA-DRB1 và tính nhạy cảm hay đề kháng với nhiễm *HP* ở trẻ em dân tộc Yi tại Côn Minh-Trung Quốc, nhóm nghiên cứu Huang, Wen và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trong một trường tiểu học ở thành phố Côn Minh. Kết quả cho thấy tần số gen HLA-DRB1*12 ở trẻ em có *HP* âm tính cao hơn trong nhóm có *HP* dương tính (42,31% so với 14,52%,

$p < 0,001$; $p < 0,012$); Tuy nhiên, tần số alen HLA-DRB1*11 trong nhóm *HP* âm tính thì thấp hơn so với các nhóm nhiễm *HP* (3,85%, so với 12,9%, $p < 0,05$; $p > 0,05$). Từ đó nhóm nghiên cứu đã đưa ra kết luận rằng: alen HLA-DRB1*12 có thể là yếu tố bảo vệ chống lại nhiễm *HP* ở trẻ em dân tộc Yi trong khi đó HLA-DRB1*11 là yếu tố làm tăng nguy cơ lây nhiễm *HP* [82]. Nhóm tác giả này cũng đã tiến hành nghiên cứu trên dân tộc Hán ở Côn Minh. Kết quả cho thấy tần số alen HLA-DRB1*0901 trong nhóm nhiễm *HP* thấp hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tần số các alen còn lại. Điều này gợi ý rằng HLA-DRB1*0901 là yếu tố di truyền, có chức năng bảo vệ, ngăn chặn nhiễm *HP* ở người dân tộc Hán tại Côn Minh [185]. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của nhóm tác giả Gao, Li khi đưa ra kết luận HLA-DRB1*12 có thể có vai trò trong việc bảo vệ hiệu quả chống lại nhiễm *HP* [66].

Tại châu Âu, các tác giả cũng đã đề cập đến mối liên quan giữa hệ HLA-DRB1 và tỷ lệ nhiễm *HP* trong nhiều nghiên cứu. Một nghiên cứu của nhóm tác giả Kunstmann, Erdmuteda tại Đức cho thấy không có mối liên quan nào giữa tính đa hình của HLA với tình trạng nhiễm *HP* trong các nhóm đối tượng nghiên cứu [100]. Trái lại, nhóm tác giả Nizhevich và Shcherbakov đã nghiên cứu trên trẻ em Nga cho thấy tần số xuất hiện của HLA-DRB1*17 là cao hơn ở những bệnh nhân loét dạ dày có *HP* dương tính so với nhóm chứng không bị nhiễm *HP* ($\chi^2 = 3,69$; $p = 0,027$). Alen HLA-DRB1*17 có thể là yếu tố làm tăng nguy cơ hình thành loét dạ dày-tá tràng ở những trẻ nhiễm vi khuẩn *HP* [133].

Do những kết quả không đồng nhất về vai trò của HLA-DRB qua các nghiên cứu, một nghiên cứu phân tích tổng hợp với quy mô lớn do nhóm tác giả Jingqiu Wang, Quan Zhang và cộng sự tiến hành năm 2014 nhằm đánh giá mối liên quan giữa các kiểu hình của HLA-II với nguy cơ nhiễm *HP* tại châu Á và châu Âu đã được tiến hành [90]. Tổng cộng đã có 21 nghiên cứu từ 1998-2013 đủ tiêu chuẩn được đưa vào phân tích tổng hợp, bao gồm 12 nghiên cứu ở Trung Quốc, 7 nghiên cứu ở Anh, 1 nghiên cứu ở Tây Ban Nha và 1 ở Nhật Bản. Kết quả cho thấy DRB1*04 không liên quan với sự nhạy cảm của *HP* ($p > 0,05$). Tuy nhiên, các phân tích phân nhóm theo dân tộc cho thấy alen DRB*04 là yếu tố tăng nguy cơ nhiễm *HP* ở nhóm dân số châu Á ($OR = 1,81$; 95%CI:1,06-3,08; $p = 0,03$). Nhưng không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ở nhóm dân số châu Âu ($OR = 0,99$; 95%CI:0,63-1,57; $p = 0,98$) [90].

1.6.2. Liên quan giữa HLA-DQB1 và nhiễm *Helicobacter pylori*

Mối liên quan giữa HLA lớp II HLA-DQB1 với tình trạng nhiễm *HP* cũng được tìm hiểu trong nhiều nghiên cứu. Nhóm tác giả Nhật Bản Sakai, Aoyama, Satonaka và cộng sự đưa kết quả tần số alen DQB1*0401 cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh tiến triển so với nhóm chưa tiến triển và nhóm chứng không bị nhiễm *HP*. Kết quả này gợi ý rằng DQB1*0401 là một dấu hiệu hữu ích để xác định tính nhạy cảm của viêm loét dạ dày tá tràng với tình trạng nhiễm *HP* [153]. Nghiên cứu của Nizhevich, Shcherbakov và cộng sự trên trẻ em Nga cũng cho thấy tần số của DQB1*03 ở bệnh nhân dương tính với *HP* cao hơn so với bệnh nhân âm tính. Ngoài ra, tần số của các kiểu gen có alen HLA-DQB1*07 ở trẻ em *HP* dương tính (chỉ với loét dạ dày/viêm dạ dày mãn tính) là thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng *HP* âm tính. Như vậy HLA-DQB1*03 được xem là yếu tố làm tăng nguy cơ lây nhiễm *HP* trong khi alen HLA-DQB1*07 có thể được gắn với yếu tố bảo vệ chống lại nhiễm *HP* [133]. Trong khi nghiên cứu của Wen và cộng sự trên tộc Hán ở Côn Minh- Trung quốc cho thấy tần số alen HLA-DQB1*03.032 trong nhóm nhiễm *HP* thấp hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tần số các alen còn lại. Kết quả này gợi ý rằng DQB1*03.032 có thể là yếu tố di truyền có tính bảo vệ cơ thể, làm giảm nguy cơ nhiễm *HP* [185]. Kết quả nghiên cứu của Yang Zhao, Jingwen Wang và cộng sự tại Mataram, Lombok Island, Indonesia cho thấy người có kiểu gen HLA-DQB1*0401 có nguy cơ nhiễm *HP* cao hơn so với người mang kiểu gen HLA-DQB1*0301 (OR=5,24; 95%CI:1,25-21,91); không có haplotype nào trong số DQA1 hoặc DQB1 có liên quan đến nguy cơ lây nhiễm *HP*. Kiểu gen HLA- DQB1*0401 đã được ghi nhận là một yếu tố gia tăng nguy cơ nhiễm *HP* khi so với những người có kiểu gen HLA-DQB1*0301. Kiểu gen của DQA1 hoặc DQB1 không liên quan đến nhiễm *HP*. Tần suất phân bố của alen HLA-DQA1 và HLA-DQB1 phát hiện trong người Indonesia tại nghiên cứu này có thể một phần giải thích tỷ lệ thấp nhiễm *HP* rất thấp ở địa bàn này so với các nơi khác trong khu vực có cùng điều kiện như Việt Nam, Thái Lan [196].

1.6.3. Liên quan giữa tình trạng mang alen HLA-DQA1 và nhiễm *Helicobacter pylori*

Nghiên cứu của nhóm tác giả Meifen Wang, Yongkun Huang và cộng sự trên trẻ em dân tộc Bai ở Côn Minh, Trung Quốc cho thấy tần số của HLA-DQA1*010401 hoặc *0402 thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở trẻ em nhiễm *HP* so với trẻ em không nhiễm (OR=1,172; 95%CI: 1,062-1,294; p=0,001). Kết quả này cho thấy HLA-DQA1*010.401 hoặc *0402 có thể là gen kháng nhiễm *HP* ở trẻ em [183]. Nghiên cứu

tại Việt Nam và Trung Quốc của nhóm tác giả Wang, Tran và cộng sự trên trẻ em dân tộc Zhuang, Mulan Trung Quốc và dân tộc Kinh ở Việt Nam cho thấy không khác biệt đáng kể về sự phân bố HLA-DQA1 giữa 3 nhóm dân tộc. Tần số của HLA-DQA1*0104 cao hơn đáng kể ở trẻ em nhiễm *HP* so với trẻ không nhiễm ở 3 nhóm ($p < 0,01$). Hay nói cách khác ở cả ba dân tộc, trẻ có kiểu gen HLA-DQA1*0104 có nguy cơ nhiễm *HP* cao hơn trẻ không có sự hiện diện gen này [184]. Phân tích tổng hợp của nhóm tác giả Zhang Tie-min; Zhang Tian-zhe và cộng sự trên 11 nghiên cứu đủ tiêu chuẩn thực hiện tại Trung Quốc từ năm 1995 đến 2015 cho kết quả: Các allele HLA-DQA1*0103 và HLA-DQA1*0301 là những yếu tố nguy cơ lây nhiễm *HP*, các giá trị của tỷ suất chênh cộng gộp lần lượt là 1,77 và 1,80. Như vậy, những người có 2 gen này có nguy cơ nhiễm cao gần gấp đôi những người không có. Trong khi đó, allele HLA-DQA1*0302 là yếu tố bảo vệ, ngăn chặn nhiễm *HP* ($OR=0,50$; $95\%CI:0,26-0,98$; $p=0,04$). Allele HLA-DQA1*0104 là những yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm *HP* trong các dân tộc thiểu số ($OR=2,15$; $95\%CI:2,13-3,77$; $p=0,007$). Từ đó, nhóm tác giả đã đưa ra kết luận nhiễm *HP* liên quan với các đa hình gen HLA-DQA1*0103, *0301 ở trẻ em Trung Quốc trong khi không có mối liên quan với các locus khác [194]. Trong phân tích tổng hợp khác Jingqiu Wang, Quan Zhang và cộng sự cho thấy HLA-DQA1*0103 đóng vai trò như các gen dễ bị nhiễm *HP* ($p < 0,05$), OR cộng gộp là 1,43 ($95\%CI:1,02-2,02$). Các phân tích phân nhóm theo dân tộc cho thấy allele DQA1*0103 có liên quan với việc tăng nguy cơ lây nhiễm *HP* ở nhóm dân cư châu Á nhóm dân số ($OR=1,64$; $95\%CI:1,16-2,33$; $p=0,005$) nhưng không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ở nhóm dân số châu Âu ($OR=0,72$; $95\%CI:0,36-1,43$; $p=0,35$). Đối với HLA-DQA1*0301 đóng vai trò như gen dễ bị nhiễm *HP* với $OR=1,70$ ($95\%CI:1,11-2,62$; $p < 0,05$). Các phân tích phân nhóm theo dân tộc cho thấy allele DQA1*0301 có liên quan với tăng nguy cơ nhiễm *HP* ở châu Á ($OR=2,03$; $95\%CI:1,2-3,44$; $p=0,008$) nhưng không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ở nhóm dân số châu Âu ($OR=1,12$; $95\%CI:0,58-2,13$; $p=0,74$). HLA-DQA1*0501 là các gen dễ bị nhiễm *HP* với $OR=1,39$ ($95\%CI:1,01-1,92$; $p=0,04$). Các phân tích phân nhóm theo dân tộc cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *HP* DQA1*0501 trong nhóm dân số Châu Á ($OR=1,52$; $95\%CI:1-2,3$; $p=0,05$) và cũng không có sự khác biệt trong nhóm dân số châu Âu ($OR=1,21$; $95\%CI:0,73-2,02$; $p=0,46$) [90].

1.7. Bệnh lý do *Helicobacter pylori*

1.7.1. Viêm dạ dày

HP đã được chứng minh có liên quan đến viêm dạ dày mạn tính. Mối liên quan này được Warren và Marshall lần đầu tiên mô tả các triệu chứng lâm sàng xuất hiện sau khi tự mình uống dung dịch nuôi cấy *HP*. Sau khi dùng thuốc diệt *HP* thấy có sự phục hồi niêm mạc dạ dày bị viêm. *HP* cư trú chủ yếu là ở vùng hang vị và thân vị của dạ dày làm gia tăng sự xâm nhập của các bạch cầu đa nhân, đơn nhân dẫn đến quá trình viêm và loét. Mặc dù *HP* đã được xác nhận là nguyên nhân dẫn đến viêm dạ dày ở trẻ em nhưng chỉ một số ít trường hợp nhiễm là có triệu chứng điển hình [6], [7], [174].

1.7.2. Loét dạ dày - tá tràng

Loét dạ dày được định nghĩa là hiện tượng tổn thương niêm mạc với đường kính tối thiểu là 0,5cm và xuyên qua toàn bộ chiều dày của lớp niêm mạc [102]. Nhiễm *HP* là nguyên nhân chủ yếu trong cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày ở người lớn, 95% bệnh nhân loét tá tràng và 85% bệnh nhân loét dạ dày dương tính với *HP*. Nhiễm *HP* dẫn đến viêm niêm mạc dạ dày, quá trình này nếu không được điều trị sẽ diễn biến ngày càng nặng. Trên cơ sở niêm mạc bị viêm, hàng rào bảo vệ niêm mạc bị phá hủy, kết hợp với sự tấn công của axit HCl và pepsin dẫn đến trượt rồi loét [6], [5], [7], [8], [9], [102], [32]. Các tổn thương viêm nhiễm do *HP* làm cho chức năng của tế bào D bị giảm, dẫn tới giảm tiết somatostatin là chất ức chế tiết gastrin và kiểm soát tiết HCl dẫn đến tăng tiết axit HCl quá mức. Đây là yếu tố tấn công quan trọng nhất gây loét dạ dày [9], [5], [8].

Giống như người lớn, đa số trẻ nhiễm *HP* không có triệu chứng, chỉ một phần nhỏ bị loét dạ dày, *HP* được tìm thấy ở 90% trẻ loét dạ dày. Vì những số liệu về loét dạ dày ở trẻ em còn ít nên rất khó đánh giá tần suất gặp của bệnh, ước đoán loét dạ dày là bệnh hiếm gặp với tần suất từ 2-6,8% ở những trẻ có hội chứng dạ dày. Sự liên quan giữa *HP* và loét dạ dày đã được chứng minh vì thấy có sự cải thiện bệnh sau khi diệt trừ *HP* [6], [9].

1.7.3. Ung thư dạ dày

Helicobacter pylori đã được chứng minh có liên quan đến ung thư dạ dày và u lympho niêm mạc dạ dày. Theo báo cáo của EUROGAST thì những người nhiễm *HP* có nguy cơ ung thư dạ dày cao gấp 4-6 lần so với người không nhiễm [174]. Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế đã xếp *HP* vào nhóm nguy cơ thứ nhất gây carcinoma dạ dày, tuy nhiên cơ chế *HP* gây ung thư vẫn chưa được tìm hiểu rõ. *HP* được chứng minh

có liên quan đến u lympho niêm mạc dạ dày, có hiện tượng thoái triển các u lympho sau khi diệt trừ *HP* [140]. Do ung thư dạ dày ít gặp ở những người dưới 40 tuổi cho nên có thể coi như không bị ung thư dạ dày do nhiễm *HP* ở trẻ em.

1.7.4. Đau bụng tái diễn

Đau bụng tái diễn được định nghĩa là có ít nhất 3 cơn đau đủ để gây ảnh hưởng đến những hoạt động hàng ngày và kéo dài trong thời gian ít nhất 3 tháng [174]. Vai trò của *HP* trong đau bụng kéo dài hiện vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi. Một số nghiên cứu cho thấy có sự liên quan giữa *HP* và đau bụng tái diễn. Những trẻ bị đau bụng tái diễn có tỷ lệ mắc *HP* cao hơn so với những trẻ không có triệu chứng. Có một số bằng chứng cho thấy đau bụng tái diễn có cải thiện sau khi diệt trừ *HP* [126]. Tuy nhiên cũng có một số nghiên cứu không cho thấy sự liên quan giữa đau bụng tái diễn và nhiễm *HP* [108], [115].

1.7.5. Trào ngược dạ dày thực quản

Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu về lĩnh vực này, tuy nhiên sự liên quan giữa nhiễm *HP* và bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản ở trẻ em vẫn chưa rõ ràng [111], [139], [163]. Khi bị viêm hang vị, lượng axit bài tiết ở dạ dày sẽ tăng cao, có thể dẫn đến hiện tượng trào ngược. Việc diệt vi khuẩn *HP* có thể làm giảm lượng axit trong dạ dày, dẫn đến giảm hiện tượng trào ngược. Ngược lại, có một số nghiên cứu khác công bố tỷ lệ trào ngược dạ dày thực quản tăng sau điều trị diệt *HP*. Một nghiên cứu tổng hợp trên 27 nghiên cứu đã kết luận với những bằng chứng hiện tại không ủng hộ giả thuyết diệt trừ *HP* sẽ gây ra bệnh lý này. Hơn nữa diệt trừ *HP* cũng không làm trầm trọng thêm triệu chứng ở những bệnh nhân có bệnh lý này từ trước [145].

1.7.6. Các biểu hiện ngoài đường tiêu hoá

Khi nhiễm *HP*, ngoài những triệu chứng ở đường tiêu hoá còn xuất hiện các triệu chứng ngoài đường tiêu hoá như thiếu máu do thiếu sắt, giảm tiểu cầu và suy dinh dưỡng [21]. Theo khuyến cáo điều trị của Hiệp hội Nghiên cứu *HP* (Maastricht V-2016) những bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu do thiếu sắt, xuất huyết giảm tiểu cầu không tìm được nguyên nhân cần làm các xét nghiệm để chẩn đoán và điều trị diệt *HP* nếu bị nhiễm [111].

Chương 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm nghiên cứu

Chọn chủ đích một quần thể dân cư tại 4 xã Chiến Thắng, Hoan Trung, Hương Cốc, Vũ Sơn của huyện Bắc Sơn, tỉnh Lạng Sơn là nơi có tỷ lệ người Tày cao nhất trong cả nước và một quần thể dân cư tại thị trấn Kỳ Sơn và xã Dân Hạ thuộc huyện Kỳ Sơn, tỉnh Hoà Bình là nơi tập trung đông người Mường nhất.

Lạng Sơn là một tỉnh miền núi Đông Bắc Việt Nam; giáp tỉnh Cao Bằng ở phía bắc, giáp Sùng Tả (Quảng Tây, Trung Quốc) phía đông bắc, giáp tỉnh Bắc Giang phía nam, giáp tỉnh Quảng Ninh phía đông, giáp tỉnh Bắc Kạn phía tây và giáp tỉnh Thái Nguyên phía tây nam. Tổng diện tích đất tự nhiên của tỉnh là 8.323,78km² chiếm 2,52% tổng diện tích tự nhiên của Việt Nam. Đồi núi chiếm hơn 80% diện tích cả tỉnh, dạng địa hình phổ biến ở Lạng Sơn là núi thấp và đồi, độ cao trung bình 252m so với mặt nước biển. Mật độ sông suối của Lạng Sơn thuộc loại trung bình đến khá dày với 7 con sông chính: sông Kỳ Cùng, sông Bản Thái, sông Bắc Giang, sông Bắc Khê, sông Thương, sông Hoà và sông Trung với tổng độ dài 702km, tổng diện tích lưu vực là 18.746km². Lạng Sơn có 1 thành phố và 10 huyện, 207 xã, 5 phường và 14 thị trấn. Với dân số 831.887 người (điều tra dân số năm 2009), Lạng Sơn có 7 dân tộc sinh sống, trong đó người Nùng chiếm 42,97%, Tày chiếm 35,92%, Kinh 16,5%, còn lại là các dân tộc Dao, Hoa, Sán Chay, H'Mông... Thu nhập bình quân đầu người năm 2015 đạt 1.620USD (tương đương 36,7 triệu đồng).

Hòa Bình là một tỉnh miền núi thuộc vùng Tây Bắc Việt Nam, phía bắc giáp với tỉnh Phú Thọ; phía nam giáp với các tỉnh Hà Nam, Ninh Bình; phía đông và đông bắc giáp với thủ đô Hà Nội, phía tây, tây bắc, tây nam giáp với các tỉnh Sơn La, Thanh Hóa. Hòa Bình hiện có 1 thành phố và 10 Huyện, 11 thị trấn, 8 phường và 191 xã. Diện tích tự nhiên toàn tỉnh là 4.662,5km², chiếm 1,41% tổng diện tích tự nhiên của cả nước. Hòa Bình có địa hình núi trung bình, chia cắt phức tạp, độ dốc lớn và theo hướng tây bắc-đông nam, phân chia thành 2 vùng: vùng núi cao nằm về phía tây bắc có độ cao trung bình từ 600-700m, địa hình hiểm trở, diện tích 212.740ha, chiếm 44,8% diện tích toàn vùng; vùng núi thấp nằm ở phía đông nam, diện tích 262.202ha, chiếm 55,2% diện tích toàn tỉnh, địa hình gồm các dải núi thấp, ít bị chia cắt, độ dốc trung bình từ 20-250m, độ cao trung bình từ 100-200m. Bên cạnh đó, hệ thống sông ngòi trên địa bàn tỉnh phân bố

tương đối đồng đều với các sông lớn như sông Đà, sông Bưởi, sông Lạng, sông Bù... Hòa Bình có 832.543 dân (theo điều tra dân số năm 2009), trên địa bàn tỉnh có 6 dân tộc sinh sống, đông nhất là người Mường chiếm 63,3%; người Kinh chiếm 27,73%; người Thái chiếm 3,9%; người Tày chiếm 2,7%; người Dao chiếm 1,7%; người Mông chiếm 0,52%; ngoài ra còn có người Hoa sống rải rác ở các địa phương trong tỉnh. Thu nhập bình quân đầu người năm 2015 là 1.500USD (tương đương 34 triệu đồng).

2.2. Thời gian nghiên cứu

Quá trình điều tra và lấy mẫu nghiên cứu được tiến hành trong thời gian từ tháng 2 năm 2013 đến tháng 10 năm 2014.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của đề tài là người Tày ở Lạng Sơn và người Mường ở Hòa Bình. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng tham gia ở Lạng Sơn và Hòa Bình là phải khác nhau về yếu tố dân tộc. Việc xác định dân tộc của đối tượng nghiên cứu dựa trên chứng minh thư nhân dân, sổ hộ khẩu của gia đình, thực tế sống chung khi phỏng vấn trực tiếp và xác nhận nhân khẩu của chính quyền địa phương.

Dân tộc Tày, theo tổng điều tra dân số và nhà ở năm 2009, có 1.626.392 người, là dân tộc có dân số lớn thứ hai sau dân tộc Kinh. Người Tày có mặt trên tất cả 63 tỉnh, thành phố. Người Tày có ngôn ngữ riêng là tiếng Tày hay còn gọi là tiếng Thổ. Họ theo các tôn giáo như Vật linh, Phật giáo hay Đạo giáo. Người Tày cư trú tập trung tại các tỉnh: Lạng Sơn (259.532 người chiếm 35,4% dân số toàn tỉnh và 31,5% tổng số người Tày tại Việt Nam), Cao Bằng (207.805 người chiếm 41% dân số toàn tỉnh và 25,2% tổng số người Tày tại Việt Nam), Tuyên Quang (185.464 người, chiếm 25,6% dân số toàn tỉnh và 22,5% tổng số người Tày tại Việt Nam), Hà Giang (168.719 người, chiếm 23,3% dân số toàn tỉnh và 20,5% tổng số người Tày tại Việt Nam) và các tỉnh khác trên cả nước với tỷ lệ thấp hơn. Người Tày sống dựa chủ yếu vào sản xuất nông nghiệp, họ trồng lúa, ngô, khoai lang, rau củ theo mùa... Về tổ chức cộng đồng, người Tày sống thành các Bản thường ở chân núi hay ven suối. Tên Bản thường gọi theo tên của đồi núi, đồng ruộng hay tên sông. Mỗi bản có từ 15 đến 20 nhà, Bản lớn thì thường chia ra nhiều xóm nhỏ.

Dân tộc Mường, theo điều tra dân số năm 2009 có 1.268.963 người. Người Mường cư trú ở nhiều tỉnh phía Bắc chủ yếu trong các thung lũng có núi đá vôi bao bọc, tập

trung đông nhất ở Hoà Bình và một số huyện miền núi của tỉnh Thanh Hoá. Riêng ở tỉnh Hoà Bình, dân tộc Mường chiếm 62,8% dân số. Trong tỉnh, các huyện Lạc Thủy, Tân Lạc, Lạc Sơn, Kim Bôi, Kỳ Sơn, Cao Phong là những huyện có mật độ dân Mường sinh sống dày đặc. Dân tộc Mường quen cư trú thành từng xóm, quê, nhiều xóm, quê gộp lại thành một Mường. Nhà cửa, xóm làng của người Mường thường dựng dưới chân đồi, chân núi, nơi tiếp giáp đồng ruộng. Nhà của người Mường khác các dân tộc khác là hay nằm sát nhau và có chung hàng rào. Xã hội Mường là một tổ chức quy củ với những vị trí, cấp bậc khác nhau. Tầng lớp được kính trọng nhất là thầy cúng, thầy mo và các cụ lớn tuổi, đây được coi là những con người còn giữ được những nét văn hoá truyền thống của dân tộc.

2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Trẻ em từ 6 tháng đến dưới 18 tuổi sống trong địa điểm nghiên cứu
- Toàn bộ các thành viên trong gia đình có trẻ là đối tượng nghiên cứu. Các thành viên hộ gia đình gồm ông, bà, bố, mẹ, anh chị em sống cùng trong một nhà được xác định theo hộ khẩu.

2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ em dưới 6 tháng tuổi do có thể còn kháng thể kháng *HP* từ mẹ truyền sang
- Những hộ gia đình dùng thuốc diệt *HP* để điều trị bệnh viêm loét dạ dày-tá tràng trong vòng 1 năm trước thời điểm nghiên cứu
- Các đối tượng đang dùng thuốc ức chế miễn dịch trong một số bệnh hội chứng thận hư, hen phế quản.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang (đánh giá đặc điểm dịch tễ học) dựa vào biến phụ thuộc là tình trạng nhiễm *HP* (ELISA dương tính hoặc âm tính)
- Công cụ nghiên cứu: bộ câu hỏi phỏng vấn, bộ xét nghiệm và nguyên vật liệu chẩn đoán huyết thanh học, PCR.

Đây là phương pháp nghiên cứu vừa thực tế, tương đối ít tốn kém để đảm bảo tính khả thi của đề tài vừa đảm bảo tính khoa học mà hiện nay các nghiên cứu dịch tễ trên thế giới thường sử dụng, đảm bảo khả năng có thể so sánh và phân tích kết quả thu được so với các nghiên cứu trong khu vực và trên thế giới.

2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu để ước lượng một tỷ lệ trong quần thể nghiên cứu:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1-P}{\varepsilon^2 P}$$

Trong đó:

p: ước lượng tỷ lệ nhiễm HP của đối tượng nghiên cứu, theo Nguyễn Văn Bàng, Trịnh Xuân Long (2007), ước lượng 35% trẻ dương tính HP, chọn $p=0,35$

ε : sai số tương đối cho phép giữa tỷ lệ thu được từ mẫu và tỷ lệ của quần thể (lấy ε là 10%)

Từ công thức trên ta có: $n=714$, để đảm bảo an toàn trong việc điều tra số liệu, chúng tôi làm tròn lên 800 trẻ để đề phòng trường hợp không hợp tác nghiên cứu. Thực tế nghiên cứu thu thập số liệu trên 805 trẻ em và 1207 người lớn tại hai dân tộc điều tra. Số lượng người trưởng thành (các thành viên ông bà bố mẹ anh chị em trong cùng hộ gia đình với trẻ em) tham gia nghiên cứu tùy thuộc vào tình hình thực tế. Theo số liệu của các điều tra trước đây, ước tính là 2.000 người. Thực tế nghiên cứu thu thập số liệu trên 805 trẻ em và 1207 người lớn tại hai dân tộc điều tra.

2.4.3. Cách chọn mẫu vào nhóm nghiên cứu

Lập danh sách hộ gia đình có trẻ em từ 6 tháng đến 18 tuổi trên các địa bàn nghiên cứu ở cả hai dân tộc.

Áp dụng phương pháp chọn mẫu chủ đích cho mỗi quần thể. Trong từng quần thể sẽ lấy mẫu thuận tiện bằng cách lấy các “hộ liền kề”. Tất cả các thành viên của các thế hệ trong hộ gia đình có trẻ từ 6 tháng đến dưới 18 tuổi đều được nghiên cứu, lấy mẫu máu làm ELISA, nhóm máu và xác định các yếu tố làm tăng nguy cơ tăng lây nhiễm HP từ người lớn sang trẻ và giữa các con trong cùng hộ gia đình.

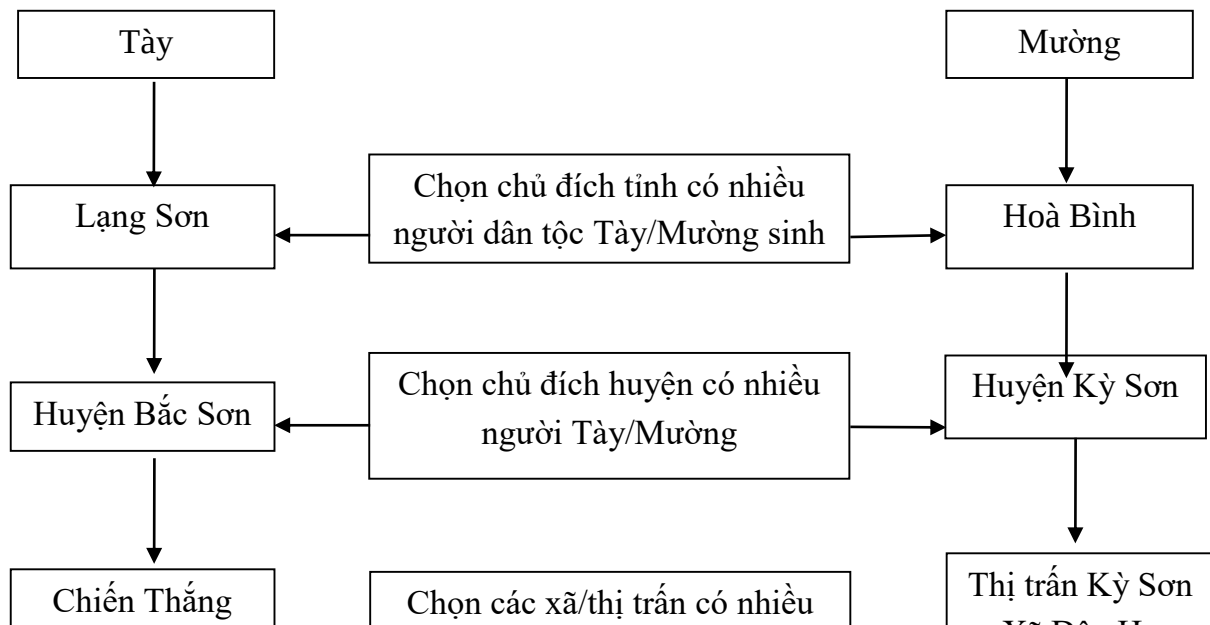
Tại xã, nhóm nghiên cứu làm việc với chủ tịch xã, cán bộ phụ trách hộ khẩu và cán bộ của trạm y tế để chọn ra hộ gia đình đạt tiêu chuẩn nghiên cứu. Theo danh sách hộ gia đình của quần thể đã chọn, tiến hành nghiên cứu từ hộ gia đình đầu tiên rồi tiếp tục

theo phương pháp “hộ liên kê” đến khi đủ mẫu trẻ em ở mỗi địa điểm. Số lượng người lớn tham gia sẽ tùy thuộc vào tình hình thực tế.

Mô tả tóm tắt nghiên cứu

- Đây là một nghiên cứu cắt ngang mô tả có định hướng về tình hình nhiễm *HP* trong các quần thể.
- Xác định mức độ lây nhiễm, tỷ lệ nhiễm *HP* và các yếu tố liên quan trong quần thể nghiên cứu theo các nhóm tuổi (<3, 3-<6, 6-<10, 10-<15, 15-<18, 18-<40, 40-<60 và ≥60)
- Các mẫu huyết thanh được xét nghiệm kháng thể kháng *HP* theo phương pháp ELISA (dự kiến khoảng 40-50% mẫu máu cho kết quả ELISA dương tính với *HP*)
- Chọn ngẫu nhiên 30 mẫu *HP* dương tính và 30 mẫu âm tính để xác định kiểu gen HLA-DQB1 bằng kỹ thuật PCR
- Tiến hành điều tra hộ gia đình bằng bộ câu hỏi để xác định các yếu tố liên quan đến sự lây nhiễm *HP*
- Phân tích mối liên quan giữa nhiễm *HP* ở con với bố mẹ, giữa trẻ em với người khác trong gia đình và giữa trẻ trong cùng gia đình với nhau
- Phân tích mối liên quan giữa nhiễm *HP* với tình trạng bệnh tật, thói quen ăn uống, sinh hoạt.

Sơ đồ chọn mẫu



Biến số nghiên cứu

Biến phụ thuộc: Tỷ lệ nhiễm: Là tỷ lệ đối tượng có phản ứng huyết thanh dương tính với kháng nguyên *HP* qua phản ứng ELISA.

Các biến độc lập (liên quan đến tỷ lệ nhiễm, kể cả các yếu tố nguy cơ) cho từng dân tộc Tày hay Mường trong nghiên cứu được mô tả theo bảng dưới đây:

Biến số	Định nghĩa, khái niệm
Tuổi	Tính theo năm và được làm tròn đến 0,5 với trẻ < 3 tuổi
Giới	Xác định giới tính của đối tượng (nam, nữ)
Dân tộc	Mường, Tày
Trình độ học vấn	Theo cấp học hoặc mù chữ
Nghề nghiệp	Nông dân, công nhân, nội trợ, cán bộ
Thu nhập bình quân trong gia đình	Tính theo số tiền/người/tháng
Diện tích nhà ở bình quân/người	Số m ² bình quân cho một người trên tổng diện tích nhà
Nguồn nước sinh hoạt	Nước máy, giếng, ao, sông, hồ, khe
Nhà vệ sinh	Hố xí tự hoại, thùng, không có nhà vệ sinh
Tình trạng gia súc, vật nuôi trong nhà	Có nuôi hay không nuôi lợn, chó, mèo trong nhà
Rửa tay trước ăn	- Thường xuyên: rửa tay trên 3/4 các bữa ăn trong ngày - Thỉnh thoảng: rửa tay 1/2 số bữa ăn trong ngày
Rửa tay sau khi đại tiện	- Thường xuyên: rửa tay trên 3/4 số lần đại tiện trong ngày - Không thường xuyên: rửa tay 1/2 số lần đại tiện trong ngày - Ít khi: rửa tay dưới 1/4 số lần đại tiện trong ngày
Ăn thức ăn nhai sún	Trẻ được mẹ băm nhỏ cơm cho ăn
Dùng nước uống trong gia đình	Hàng ngày như nước đun sôi, nước mưa
Thời gian bú mẹ	Tính từ lúc mới sinh đến khi thôi bú
Thời gian bắt đầu sống tập thể	Tính từ khi trẻ đi nhà trẻ, mẫu giáo hoặc đi học
Số người ngủ trong một giường	Số người thường xuyên ngủ trong một giường
Số người trong một gia đình	Tất cả các đối tượng trong một gia đình
Tiền sử có người đi khám, điều trị bệnh dạ dày	Các đối tượng có tiền sử dạ dày

Biến số	Định nghĩa, khái niệm
Tiền sử dùng kháng sinh	Có hay không dùng kháng sinh trong 1 tháng trở lại, trong 12 tháng trước
Tiền sử bệnh lý đường tiêu hóa khác	Đau bụng, rối loạn tiêu hóa, viêm đại tràng

2.4.4. Thu thập số liệu điều tra dịch tễ học

Điều tra các đặc điểm dịch tễ học nhiễm *HP* ở trẻ em và các thành viên trong từng hộ gia đình của 2 cộng đồng dân tộc Tày và Mường. Các điều tra viên trong nhóm nghiên cứu là bác sỹ hoặc điều dưỡng, đã được tập huấn kỹ lưỡng về phương pháp điều tra, lấy mẫu, bảo quản và vận chuyển mẫu về phòng xét nghiệm. Sử dụng bộ câu hỏi điều tra đã được dùng để nghiên cứu tại các quần thể trước đây. Bộ câu hỏi chứa đựng các nội dung bao phủ các khía cạnh cần nghiên cứu, bao gồm: đặc điểm dân số học, bệnh tiêu hoá có liên quan (viêm, loét dạ dày-tá tràng), đặc điểm về kinh tế - xã hội, về vệ sinh cá nhân và môi trường, về lối sống và tập quán (ăn, ở, sinh hoạt, sống tập thể, bú mẹ và cho con bú). Mỗi phiếu điều tra giành riêng cho một hộ gia đình. Người được hỏi (người cung cấp thông tin về hộ gia đình) là chủ gia đình (bố hoặc mẹ). Người thu thập thông tin là các thành viên của nhóm nghiên cứu đã có nhiều kinh nghiệm nghiên cứu trong lĩnh vực này trong nhiều năm qua. Mỗi thành viên đều được một người địa phương, thạo tiếng dân tộc đó (giáo viên, y tá, nhân viên y tế thôn bản...) hỗ trợ để đảm bảo tính chính xác câu trả lời của người được hỏi.

2.4.5. Công cụ và kỹ thuật thu thập thông tin

- Công cụ: Bộ câu hỏi bán cấu trúc gồm 22 biến (xem Phụ lục 1). Bộ câu hỏi nhằm xác định mối liên quan giữa các yếu tố đối với tình trạng mang *HP* của trẻ. Bộ công cụ đã được chỉnh sửa dựa trên góp ý của Hội đồng đánh giá đề cương nghiên cứu.
- Kỹ thuật tiến hành: Hỏi kết hợp quan sát, nghiên cứu viên chú ý cách hỏi sao cho người dân tộc có thể hiểu đúng các câu hỏi.

2.4.6. Thu thập, bảo quản và vận chuyển mẫu

Tổ chức điều tra thực địa tại từng hộ gia đình và lấy mẫu máu toàn bộ các thành viên những gia đình đã tự nguyện tham gia nghiên cứu. Cán bộ lấy mẫu là bác sỹ và kỹ thuật viên xét nghiệm của Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Mỗi đối tượng lấy 5ml mẫu máu. Trên ống máu ghi rõ ràng các thông tin về tên, mã số gia đình, địa điểm, dân tộc.
- Ly tâm mẫu máu để tách huyết tương ngay sau khi lấy mẫu, giữ lạnh trong bình đựng vắc xin, đảm bảo nhiệt độ từ 2-8°C.
- Sau mỗi ngày, mẫu huyết tương sẽ được cất giữ trong tủ -20°C cho đến khi được vận chuyển đến nơi xét nghiệm trong điều kiện bảo quản lạnh, ít nhất là -4°C trong quá trình vận chuyển.
- Mẫu máu được cất giữ trong nhiệt độ từ -20 đến -40°C cho đến khi hoàn thành đề tài nghiên cứu.

2.4.7. Kỹ thuật xét nghiệm mẫu huyết thanh

Chẩn đoán nhiễm *HP* bằng xét nghiệm huyết thanh học, dùng kỹ thuật ELISA của Viện Y học Karolinska đã chuẩn hóa tại Việt Nam. Mẫu được xác định là dương tính với *HP* khi kết quả đọc ELISA mẫu huyết thanh $\geq 0,18$ đơn vị độ đục. Độ nhạy và độ đặc hiệu của kỹ thuật ELISA phát hiện kháng thể IgG của *HP* sử dụng trong nghiên cứu lần lượt là 91% và 95%. Xét nghiệm được thực hiện tại phòng xét nghiệm các Vi khuẩn đặc biệt, khoa Vi khuẩn, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

Phương pháp chẩn đoán huyết thanh học: Kỹ thuật ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

Hấp phụ miễn dịch liên kết enzyme (ELISA) là kỹ thuật thông dụng nhất trong chẩn đoán huyết thanh học bệnh nhiễm trùng nói chung cũng như đối với nhiễm *HP*.

Nguyên lý của kỹ thuật: Kháng nguyên *HP* đã được gắn sẵn lên các giếng của phiến nhựa để làm phản ứng. Sau khi cho huyết thanh bệnh nhân vào các giếng và ủ lần thứ nhất, kháng thể kháng *HP* có trong huyết thanh sẽ gắn với các kháng nguyên đặc hiệu. Phức hợp kháng nguyên-kháng thể sẽ được gắn với cộng hợp enzyme (kháng thể

dê kháng TgG người gắn với Peroxydase). Sau khi rửa, kháng thể người có gắn enzyme peroxylase được đưa vào sẽ gắn với phức hợp kháng nguyên- kháng thể kháng *HP* (nếu có) ở lần ủ thứ hai. Cho thêm cơ chất của enzyme, nếu có phức hợp kháng nguyên *HP* – kháng thể kháng *HP* gắn với kháng thể người gắn enzyme peroxidase thì phản ứng sẽ hiện màu, tức là dương tính.

Thực hiện kỹ thuật ELISA

- Lấy mẫu: lấy 5ml máu tĩnh mạch vào ống nghiệm không có chất chống đông, sau đó ly tâm tách huyết thanh ở tốc độ 2000 vòng/phút. Huyết thanh được giữ ở -20°C
- Nguyên liệu:
 - + Phiến nhựa 96 giếng đáy tròn (NUNC, Đan Mạch)
 - + Máy đọc ELISA, sử dụng bước sóng 405nm (Biotech, Mỹ)
 - + Pipetteman loại 10µl, 20µl, 200µl, 1000µl và 5000µl (Gilson, Pháp)
 - + Kháng nguyên tổng hợp dùng với hàm lượng 5µg/ml (*HP*), 70µg/ml (*Campylobacter jejuni*)
 - + Cộng hợp kháng thể dê kháng IgG người gắn Peroxydase
 - + Huyết thanh người
 - + Dung dịch Phosphate muối pH7,4 (phosphate buffered saline - PBS)
 - + Albumin huyết thanh bò (Bovine serum albumin - BSA) 1% (Sigma, Mỹ)
 - + Tween 20, viên cơ chất
- Chuẩn bị xét nghiệm:
 - + Chuẩn bị kháng nguyên: Kháng nguyên *HP* và *Campylobacter jejuni* sử dụng trong nghiên cứu này là kháng nguyên toàn tế bào được bất hoạt bằng phương pháp siêu âm. Kháng nguyên cơ bản dựa trên việc nuôi cấy 5 chủng vi khuẩn (với kháng nguyên *Campylobacter jejuni*), 7 chủng vi khuẩn (kháng nguyên *HP*) được phân lập từ bệnh nhân (người Việt Nam) và chủng quốc tế NCTC 11438.

+ Chuẩn bị phiến ELISA: Pha loãng kháng nguyên *HP* trong PBS pH7,4 với nồng độ 5µg/ml. Nhỏ 100µl dung dịch huyết thanh đã pha loãng vào từng giếng của phiến ELISA. Phủ kín bản bằng giấy bạc và giữ ở nhiệt độ phòng qua đêm

+ Chuẩn bị các dung dịch đệm:

- Dung dịch gắn bản: PBS pH7,4
- Dung dịch pha loãng huyết thanh: PBS-BSA 1% - Tween 20; PBS-BSA 1% - Tween 20 và Kháng nguyên *Campylobacter jejuni*
- Dung dịch rửa bản: PBS - Tween 20
- Dung dịch cơ chất: Chỉ chuẩn bị trước khi dùng 5 phút theo tỷ lệ 1 viên cơ chất trong 5ml dung dịch cơ chất

- Tiến hành xét nghiệm:

- + Huyết thanh được pha loãng 1:100 trong dung dịch đệm PBS-BSA 1%-Tween20, sau đó tiếp tục pha loãng 1:100 trong PBS bao gồm 70µg/ml kháng nguyên *Campylobacter jejuni* để tránh sự phản ứng chéo giữa các kháng thể
- + Nhỏ 100µl dung dịch huyết thanh đã pha loãng vào từng giếng của phiến nhựa đã gắn kháng nguyên *HP*, ủ phiến nhựa 1 giờ ở 37°C.
- + Sử dụng 2 chứng dương và 2 chứng âm. Mỗi mẫu huyết thanh được lặp lại 2 lần trên một phiến nhựa.
- + Rửa phiến nhựa 3 lần bằng dung dịch BS-Tween 20 pH7,4.
- + Nhỏ 100µl dung dịch kháng thể dê kháng IgG người đã được pha loãng theo tỷ lệ 1:2500 vào từng giếng trên phiến nhựa. Tiếp tục ủ 1 giờ ở 37°C.
- + Rửa phiến nhựa 3 lần bằng PBS-Tween 20 pH7,4.
- + Nhỏ 100µl dung dịch cơ chất vào từng phiến nhựa. Hàng đầu tiên của phiến chỉ nhỏ dung dịch cơ chất để làm đối chứng cho phản ứng trong ngày. Tiếp tục ủ phiến trong 14 phút ở 37°C hoặc 30 phút ở nhiệt độ phòng.

+ Đọc kết quả phản ứng bằng máy đọc ELISA với bước sóng 405nm.

2.4.8. Kỹ thuật sinh học phân tử xác định kiểu gen HLA

Xét nghiệm HLA được thực hiện dựa trên nguyên lý của kỹ thuật sinh học phân tử, các đoạn gen trên ADN quy định mã hóa kháng nguyên HLA của đối tượng được khuếch đại nhờ các mồi đặc hiệu, nhuộm Redsafe và được nhận biết dưới ánh sáng UV. Sử dụng phần mềm HLA fusion theo hướng dẫn của nhà sản xuất cho ra kết quả HLA DQB1*xxyy trong đó HLA DQB1: Tên locus trên vùng gen HLA, * là dấu ngăn cách, xx: nhóm allel mã hóa cho kháng nguyên và yy: allel đặc hiệu (dưới nhóm).

Phương pháp khuếch đại gen hay còn gọi là phản ứng chuỗi trùng hợp (polymerase chain reaction – PCR) là một kỹ thuật sinh học phân tử để khuếch đại một hoặc một vài bản sao của một đoạn ADN, tạo ra hàng ngàn, hàng triệu bản sao của đoạn ADN có trình tự cụ thể. Hiện nay, PCR trở thành một trong những kỹ thuật sinh học phân tử được sử dụng rộng rãi trong y tế, phòng thí nghiệm sinh học và nhiều ứng dụng khác vì nó cho kết quả nhanh, chi phí rẻ và đơn giản. Kỹ thuật này cho phép khuếch đại một đoạn ADN xác định ngay cả khi số lượng nucleotit trong đoạn ADN đích rất thấp.

Kiểu gen HLA là yếu tố di truyền, không chịu ảnh hưởng của kinh tế xã hội, điều kiện sống, môi trường và không thay đổi trong quá trình phát triển của con người. Trong khuôn khổ đề tài luận án này, với điều kiện giới hạn về kinh phí, chúng tôi tiến hành nghiên cứu kiểu gen HLA và mối liên quan với nhiễm *HP* trước tiên trên đối tượng trẻ em.

2.4.9. Phân tích và xử lý kết quả

Các số liệu thu thập được kiểm tra và đảm bảo tính đầy đủ của thông tin sau đó được nhập liệu vào máy tính với phần mềm SPSS 16.0 để phân tích. Việc đánh giá liên quan lây nhiễm *HP* được tính toán riêng rẽ cho từng yếu tố bằng thuật toán hồi quy đơn biến. Các số liệu về tỷ lệ nhiễm *HP* được xử lý bằng thuật toán thống kê mô tả bao gồm tính tỷ lệ phần trăm các biến định tính. Áp dụng các thuật toán thống kê suy luận bao gồm thuật toán hồi quy đơn biến để so sánh sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *HP* với từng yếu tố riêng rẽ. Các tính toán này được thực hiện trong phần mềm SPSS 16.0. Tất cả các thuật toán kiểm định thống kê được sử dụng trong luận án đều áp dụng mức ý nghĩa thống kê 5% và kiểm định 2 phía. Một yếu tố khác biệt chỉ được coi là có ý nghĩa khi

$p < 0,05$ và một yếu tố chỉ coi là yếu tố liên quan thực sự rõ rệt khi cả hai giá trị trên và dưới của khoảng tin cậy 95% của tỷ suất chênh OR (viết tắt là 95%CI) của nó vượt ra ngoài khoảng OR của thông số tham chiếu. Tuy nhiên, để không bỏ sót những thông số dịch tễ có khả năng là yếu tố liên quan khi tương tác với các yếu tố khác, khi xét vai trò của chúng bằng cách sử dụng thuật toán hồi quy đa biến để xác định những yếu tố liên quan chặt chẽ với sự tăng lây nhiễm *HP* và loại bỏ các yếu tố nhiễu, chúng tôi đưa vào các mẫu phân tích tất cả những tham số nào có $p < 0,05$ hoặc OR (95%CI) có ý nghĩa, theo phương pháp nghiên cứu dịch tễ học về bệnh nhiễm *HP* đã sử dụng.

2.4.10. Hạn chế sai số

Số liệu được làm sạch, nhập bằng phần mềm Epidata có sử dụng file check để hạn chế sai số trong quá trình nhập liệu.

Không chế yếu tố nhiễu với:

- Các đối tượng nghiên cứu đều phải được điều tra đầy đủ về các biến số độc lập.
- Các thành viên trong gia đình phải được nghiên cứu tối đa.
- Chú ý loại bỏ các hộ gia đình có đối tượng không đúng theo tiêu chuẩn (có người dùng thuốc tiêu diệt *HP* để điều trị bệnh viêm loét dạ dày-tá tràng trong vòng 1 năm qua, có người dùng thuốc ức chế miễn dịch như hen, thận hư...).
- Bộ câu hỏi điều tra dịch tễ học hộ gia đình được soạn thảo thích hợp với trình độ văn hoá và ngôn ngữ của quần thể, điều tra thử để điều chỉnh bộ câu hỏi, có ý kiến chuyên gia, người của dân tộc đó.

2.4.11. Đạo đức trong nghiên cứu

- Đề tài đã được Hội đồng khoa học và y đức Đại học Y Hà Nội phê duyệt theo quyết định số 133g/HĐĐĐĐHYHN và được sự nhất trí của lãnh đạo Sở Y tế tỉnh Lạng Sơn và Hoà Bình, sự chấp thuận và tham gia nghiên cứu của trung tâm Y tế huyện Kỳ Sơn và Bắc Sơn cũng như sự chấp thuận của trung tâm Y tế xã và chính quyền xã.
- Nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý tự nguyện tham gia của các thành viên trong gia đình và của bố mẹ các cháu nhỏ <18 tuổi, sự nhất trí của lãnh đạo y tế và chính quyền xã cũng như sự chấp thuận của trung tâm y tế huyện.

- Các biện pháp đảm bảo an toàn cho các đối tượng tham gia nghiên cứu trong quá trình lấy các mẫu máu cũng như đảm bảo bí mật các thông tin được chuẩn bị kỹ càng khi lấy mẫu và tuân thủ nghiêm ngặt trong quá trình nghiên cứu.
- Đối tượng nghiên cứu hiểu rõ mục tiêu nghiên cứu và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu, có quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào.
- Nghiên cứu này chỉ nhằm phục vụ cho việc nâng cao chất lượng chăm sóc sức khoẻ ban đầu cho người dân, ngoài ra không có mục đích nào khác.
- Các số liệu trong nghiên cứu trung thực, chính xác.
- Các trường hợp có kết quả xét nghiệm dương tính với *HP* được thông báo về Trung tâm y tế huyện. Từ đó, trung tâm y tế huyện sẽ thông báo xuống xã mời những đối tượng đó đến khám, nội soi và chỉ định điều trị.

Chương 3 – KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi và giới

Tỉnh	Số hộ (hộ)	Số đối tượng	Người lớn n (%)	Trẻ em n (%)	Nam n (%)	Nữ n (%)
Tày	131	1094	618(56,5)	476(43,5)	481(44)	613(56)
Mường	219	918	589(64,16)	329(35,84)	398(43,3)	520(56,7)
Tổng	350	2012	1207(60)	805(40)	879(43,7)	1133(56,3)

Có 2012 đối tượng trong 131 hộ gia đình người Tày và 219 hộ gia đình người Mường đã được lấy máu để điều tra. Số người trên 18 tuổi chiếm 60%; trẻ em chiếm 40% tổng đối tượng nghiên cứu.

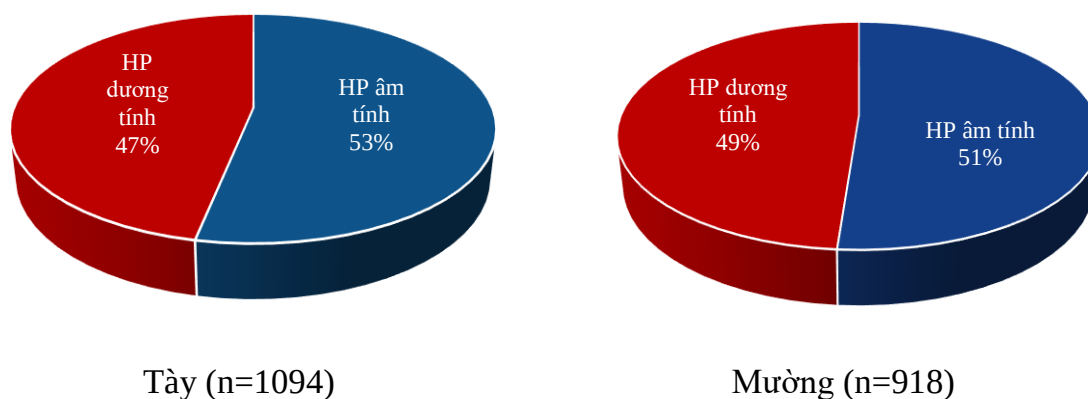
Bảng 3.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Tày		Mường	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<3	55	5,0	52	5,7
3-<6	83	7,6	54	5,9
6-<10	153	14,0	82	8,9
10-<15	121	11,1	80	8,7
15-<18	64	5,9	61	6,6
18-<30	120	11,0	117	1,7
30-<40	229	20,9	201	21,9
40-<50	101	9,2	118	12,9
50-<60	100	9,1	83	9,0
≥60	68	6,2	70	7,6

Đối tượng nghiên cứu được chia thành các nhóm người lớn (từ 18 tuổi trở lên) và trẻ em (dưới 18 tuổi). Trong mỗi nhóm tuổi lại được chia thành 5 nhóm nhỏ theo đặc điểm sinh lý lứa tuổi. Phân bố tuổi trong các nhóm khá tương đồng ở cả hai dân tộc Tày và Mường. Nhóm trẻ em chiếm tỷ lệ cao nhất là trong độ tuổi từ 6 đến dưới 10 (8,9% ở dân tộc Mường và 14% ở dân tộc Tày). Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất ở người trưởng thành là 30-<40 tuổi, nhóm này chiếm 20,9% ở dân tộc Tày và 21,9% ở dân tộc Mường.

3.2. Tình trạng nhiễm *Helicobacter pylori* của đối tượng nghiên cứu

3.2.1. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* chung trên đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* chung trên địa bàn nghiên cứu

Tỷ lệ người Tày nhiễm *HP* là 46,8% và người Mường là 48,6%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm *HP* chung giữa hai nhóm đối tượng này.

Bảng 3.3. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo nhóm đối tượng

Giới tính	Tày			Mường			p ⁽¹⁾
	N	HP(+) n(%)	OR(95%CI)	N	HP(+) n(%)	OR(95%CI)	
Trẻ em	476	197(41,4)	1	329	141(42,9)	1	0,678
Người lớn	618	304(49,2)	1,37(1,08-1,75)	589	307(51,2)	1,45(1,11-1,91)	0,309

p⁽¹⁾: phân tích sự khác biệt tỷ lệ nhiễm *HP* giữa Tày và Mường

Đối với dân tộc Tày, tỷ lệ trẻ em nhiễm *HP* là 41,4%, người lớn là 49,2%. Tỷ lệ này ở dân tộc Mường lần lượt là 42,9% và 52,1%. Tỷ lệ nhiễm *HP* của trẻ em thấp hơn rõ rệt so với người lớn. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê trên cả hai dân tộc với tỷ suất chênh lần lượt là: Tày OR=0,667 (95%CI:0,52-0,85) và Mường OR=0,68 (95%CI:0,52-0,9). Khi so sánh hai dân tộc, tỷ lệ nhiễm *HP* ở người lớn hay trẻ em đều không có sự khác biệt giữa Tày và Mường (p=0,309 và p=0,678).

3.2.2. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em và các thành viên hộ gia đình theo nhóm tuổi và giới tính

Bảng 3.4. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo giới tính

Giới tính		Tày			Mường			P ⁽¹⁾
		N	HP(+) n(%)	OR(95%CI)	N	HP(+) n(%)	OR(95%CI)	
Người lớn	Nam	244	127(52,0)	1,1(0,88-1,21)	246	121(49,2)	0,81(0,58-1,13)	0,526
	Nữ	374	188(50,3)	1	343	186(54,2)	1	0,289
Trẻ em	Nam	237	104(43,9)	1,2(0,91-1,39)	152	70(46,1)	1,27(0,82 -1,97)	0,674
	Nữ	239	93 (38,9)	1	177	71(40,1)	1	0,804
Chung	Nam	481	251(48,0)	1,04(0,92-1,19)	398	191(48,0)	0,94(0,72-1,23)	0,992
	Nữ	613	281(45,8)	1	520	257(49,4)	1	0,229

p⁽¹⁾: phân tích sự khác biệt tỷ lệ nhiễm HP giữa Tày và Mường

Ở dân tộc Tày tỷ lệ HP dương tính ở nam là 48% và ở nữ là 45,8%. Tỷ lệ này ở dân tộc Mường tương ứng là 48% và 49,4%. Không tìm thấy bất kỳ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào trong mối quan hệ giữa tỷ lệ nhiễm HP và giới tính trên cả hai dân tộc Tày và Mường mặc dù với dân tộc Tày, tỷ lệ nhiễm ở nam cao hơn nữ và ngược lại ở dân tộc Mường nữ cao hơn nam. Đối với từng nhóm người lớn và trẻ em, cũng không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm HP giữa trẻ nam và nữ, mặc dù trẻ nam có tỷ lệ nhiễm cao hơn so với trẻ em gái trên cả hai địa bàn nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.5. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Tày			Mường			P ⁽¹⁾
	N	HP(+) n(%)	OR(95%CI)	N	HP(+) n(%)	OR(95%CI)	
0,5-<3	55	17(30,9)	1	52	17(32,7)	1	0,843
3-<6	83	31(37,3)	1,33(0,64-2,75)	54	22(40,7)	1,45(0,64-3,13)	0,69
6-<10	153	65(42,5)	1,65(0,85-3,18)	82	38(46,3)	1,77(0,81-3,48)	0,57
10-<15	121	50(41,3)	1,57(0,8-3,09)	80	36(45,0)	1,68(0,81-3,48)	0,606

15-<18	64	34(53,1)	1,59(1,09-2,32)	61	28(45,9)	1,74(0,81-3,76)	0,419
--------	----	----------	-----------------	----	----------	-----------------	-------

$p^{(1)}$: phân tích sự khác biệt tỷ lệ nhiễm HP giữa Tày và Mường

Tỷ lệ nhiễm tăng theo tuổi khá rõ nét ở dân tộc Tày: trẻ trong độ tuổi 15-<18 có tỷ lệ nhiễm cao nhất (53,1%), trẻ từ 6 tháng đến trước 3 tuổi có tỷ lệ thấp nhất (30,9%), khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR=1,59 (95%CI:1,09-2,32). Có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm HP ở các nhóm tuổi 3-<6; 6-<10; 10-<15 và 15-<18 so với trẻ từ 6 tháng đến trước 3 tuổi tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó ở cộng đồng dân tộc Mường, trẻ em từ 6 tháng đến trước 3 tuổi cũng có tỷ lệ thấp nhất (30,9%) nhưng nhóm có tỷ lệ nhiễm cao nhất là nhóm 6-<10 tuổi (46,3%) và không có sự khác biệt nào có ý nghĩa được ghi nhận. Khi so sánh hai dân tộc, không có sự khác nhau về tỷ lệ nhiễm HP ở nhóm tuổi nào của trẻ em có sự khác biệt giữa Tày và Mường.

Bảng 3.6. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở người trưởng thành theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Tày			Mường			P
	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI)*	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI)	
18-<30	120	65(54,2)	1	117	59(50,4)	1	0,564
30-<40	229	107(46,7)	0,78(0,5-1,2)	201	101(50,2)	0,99(0,62-1,56)	0,466
40-<50	101	45(44,5)	0,74(0,43-1,27)	118	61(51,7)	1,05(0,63-1,75)	0,292
50-<60	100	64(64,0)	1,52(0,85-2,7)	83	48(57,8)	1,34(0,76-2,37)	0,394
≥60	68	33(48,5)	0,78(0,44-1,44)	70	38(54,3)	1,16(0,64-2,11)	0,499

p : phân tích sự khác biệt tỷ lệ nhiễm HP giữa Tày và Mường

Đối với người trưởng thành, không thấy sự khác biệt ở tất cả các nhóm tuổi ở cả hai dân tộc mặc dù nhóm tuổi 50-60 có tỷ lệ nhiễm khá cao so với nhóm còn lại, tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ nhiễm HP các nhóm tuổi không có sự khác biệt giữa hai dân tộc Tày và Mường.

Bảng 3.7. Xu hướng nhiễm *Helicobacter pylori* theo nhóm tuổi ở mỗi dân tộc

Nhóm tuổi	Tày			Mường		
	N	HP(+)n(%)	ptrend	N	HP(+)n(%)	ptrend
0,5-<3	55	17(30,9)		52	17(32,7)	

3-<6	83	31(37,3)		54	22(40,7)	
6-<10	153	65(42,5)		82	38(46,3)	
10-<15	121	50(41,3)		80	36(45,0)	
15-<18	64	34(53,1)		61	28(45,9)	
18-<30	120	65(54,2)	0,000225	117	59(50,4)	0,001543
30-<40	229	107(46,7)		201	101(50,2)	
40-<50	101	45(44,5)		118	61(51,7)	
50-<60	100	64(64,0)		83	48(57,8)	
≥60	68	33(48,5)		70	38(54,3)	

ptrend: phân tích xu hướng nhiễm HP theo nhóm tuổi

Phân tích xu hướng gộp cả hai nhóm người lớn và trẻ em bằng test kiểm định thống kê xu hướng. Ở dân tộc Tày, tỷ lệ nhiễm HP có xu hướng tăng lên có ý nghĩa thống kê theo nhóm tuổi ($ptrend=0,000225$). Xu hướng này cũng được ghi nhận ở dân tộc Mường với $p=0,001543$.

3.2.3. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* với các thành viên hộ gia đình, tiền sử bệnh tật và dùng kháng sinh

Bảng 3.8. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em với tình trạng nhiễm *Helicobacter pylori* của các thành viên gia đình

Tình trạng nhiễm HP		Tày			Mường		
		N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
Mẹ	(-)	154	45(29,2)	1	144	61(42,4)	1
	(+)	124	78(62,9)	4,04(2,42-6,75)	141	66(46,8)	1,19(0,74-1,92)
Bố	(-)	123	42(34,1)	1	121	52(43,0)	1
	(+)	91	42(46,15)	1,68(0,95-2,9)	121	57(47,1)	1,13(0,67-1,90)
Bố, mẹ	(-/-)	71	22(30,9)	1	56	28(50,0)	1
	(+/-)	58	21(36,2)	1,12(0,52-2,41)	104	42(40,4)	0,68(0,35-1,31)
	(+/+)	40	23(57,5)	1,68(1,1-2,5)	65	36(55,0)	1,04(0,71-1,51)

Anh/ chị/em	(-)	85	22(25,9)	1	122	44(36,1)	1
	(+)	63	39(61,9)	4,64(2,26-9,52)	91	45(49,5)	1,7(1,09-2,01)
Ông	(-)	15	6(40,0)	1	30	16(53,3)	1
	(+)	27	22(75,8)	11,1(1,71-72,3)	34	19(55,9)	1,05(0,38-2,95)
Bà	(-)	57	13(22,8)	1	65	33(50,8)	1
	(+)	29	22(75,8)	11,6(3,82-35,1)	31	19(61,3)	0,63(0,26-1,52)

OR(95%CI)^(a): Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Ở dân tộc Tày, trẻ có người thân (bố, mẹ, ông, bà, anh chị em) nhiễm *HP* thì có tỷ lệ nhiễm *HP* cao hơn trẻ có người thân không nhiễm. Trẻ có mẹ nhiễm *HP* có nguy cơ nhiễm cao hơn 4,04 lần so với trẻ có mẹ không nhiễm (95%CI:2,42-6,75; tỷ lệ 62,9% so với 29,2%); trẻ có anh/chị/em *HP*(+) có nguy cơ nhiễm *HP* cao gấp 4,64 lần (95%CI:2,26-9,52; tỷ lệ 61,9% so với 25,9%); trẻ có ông, bà nhiễm *HP* có nguy cơ nhiễm cao hơn 11,1 và 11,6 lần so với trẻ có ông, bà âm tính với *HP* (95%CI:1,71-72,3 và 95%CI:3,82-35,1). Với dân tộc Mường, trẻ có bố, mẹ, ông/bà nhiễm *HP* có tỷ lệ nhiễm cao hơn trẻ có mẹ, ông/bà không nhiễm nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê; trẻ có anh/chị/em *HP*(+) có nguy cơ nhiễm *HP* 1,7 lần (95%CI:1,09-2,01; tỷ lệ 49,5% so với 36,1%).

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em với tình trạng bệnh tật

Tình trạng bệnh tật		Tày			Mường		
		N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
Tiền sử tiêu hoá	(-)	218	86(39,4)	1	413	170(41,2)	1
	(+)	62	31(50,0)	1,53(0,87-2,7)	31	13(41,9)	1,03(0,49-2,16)
Bệnh tiêu hoá	(-)	255	89(34,9)	1	424	172(40,6)	1
	(+)	54	29(53,7)	1,77(0,97-3,22)	43	20(46,5)	1,27(0,67-2,39)
Tiền sử dị ứng	(-)	223	89(39,9)	1	387	159(41,1)	1
	(+)	73	34(46,6)	1,31(0,77-2,23)	64	27(42,2)	1,04(0,61-1,78)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Ở cả hai dân tộc trẻ có tiền sử bệnh tiêu hóa, đang có bệnh tiêu hóa và có tiền sử dị ứng có tỷ lệ nhiễm cao hơn trẻ không có những đặc điểm này, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở người trưởng thành với tình trạng nhiễm HP của vợ/chồng

Vợ hoặc chồng	Tày			Mường		
	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
HP(-)	132	61(46,2)	1	134	57(42,2)	1
HP(+)	138	80(58,0)	1,6(0,99-2,57)	162	99(61,1)	2,12(1,3-3,38)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Có mối liên quan giữa nhiễm HP của đối tượng nghiên cứu với tình trạng nhiễm HP của vợ hoặc chồng: Người có vợ hoặc chồng dương tính với HP thì có nguy cơ nhiễm cao hơn so với người có vợ hoặc chồng không nhiễm (58% với 46,2% ở người Tày và 61,1% với 42,2% ở người Mường). Tuy nhiên khác biệt này chỉ có ý nghĩa thống kê ở dân tộc Mường với tỷ suất chênh là 2,12 lần (95%CI:1,3-3,38).

Bảng 3.11. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở người trưởng thành với tình trạng bệnh tật

Tình trạng bệnh tật		Tây			Mường		
		N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
Tiền sử tiêu hoá	(-)	341	183(53,7)	1	246	137(55,7)	1
	(+)	177	88(49,7)	0,92(0,77-1,1)	252	125(49,6)	0,89(0,75-1,05)
Bệnh tiêu hoá	(-)	388	197(50,8)	1	298	163(54,7)	1
	(+)	185	97(52,4)	1,03(0,87-1,22)	196	95(48,5)	0,88(0,74-1,04)
Tiền sử dị ứng	(-)	440	233(53,0)	1	361	198(54,8)	1
	(+)	100	52(52,0)	0,98(0,79-1,2)	144	68(47,2)	0,86(0,7-1,04)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi xem xét mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm HP với tiền sử bệnh tiêu hóa, tình trạng bệnh tiêu hóa hiện tại và tiền sử dị ứng trên đối tượng người trưởng thành ở cả hai địa bàn.

Bảng 3.12. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em với tiền sử dùng kháng sinh

Sử dụng kháng sinh		Tây			Mường		
		N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
1 tháng trở lại	Không	315	137(43,5)	1	179	77(43)	1
	Có	142	50(35,2)	0,74(0,46-1,65)	127	47(37)	0,82(0,54-1,87)
12 tháng trước	Không	188	85(45,2)	1	73	33(45,2)	1
	Có	249	96(38,6)	0,86(0,55-1,2)	238	104(43,7)	0,95(0,44-1,42)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Trẻ có sử dụng kháng sinh trong vòng 1 tháng trở lại đây hay 12 tháng trước thời điểm nghiên cứu đều có tỷ lệ nhiễm thấp hơn so với trẻ không sử dụng kháng sinh, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.13. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở người trưởng thành với tiền sử dùng kháng sinh

Sử dụng kháng sinh		Tây			Mường		
		N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
1 tháng trước	Không	365	195(53,4)	1	338	168(49,7)	1
	Có	191	92(48,2)	0,91(0,73-1,22)	201	99(49,3)	0,98(0,62-1,2)
12 tháng trước	Không	245	142(58,0)	1	182	95(52,2)	1
	Có	238	142(59,6)	0,73(0,51-1,03)	307	157(51,1)	0,95(0,66-1,38)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Không ghi nhận có mối liên quan có ý nghĩa thống kê nào giữa tình trạng nhiễm HP ở người trưởng thành với tiền sử sử dụng kháng sinh trong vòng một tháng hay một năm qua đối với cả hai dân tộc.

3.2.4. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* với thói quen ăn uống và vệ sinh

Bảng 3.14. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em và thói quen ăn uống, vệ sinh

Hành vi sinh hoạt vệ sinh		Tây			Mường		
		N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
Ăn bốc	Không	218	85(39)	1	122	18(14,8)	1
	TT	169	72(42,6)	1,1(0,85-1,4)	153	103(67,3)	4,56(2,9-7,0)
	LL	76	34(44,7)	1,14(0,85-1,55)	42	13(31,0)	2,09(1,12-3,9)
Ăn chung	Không	240	109(45,4)	1	193	80(41,5)	1
	Có	218	82(37,6)	0,82(0,66-1,03)	131	57(43,5)	1,03(0,79-1,34)
Rửa tay trước khi ăn	LL	27	15(55,6)	1	51	18(35,3)	1
	TX	260	103(39,6)	0,52(0,23-1,16)	92	14(15,2)	0,43(0,23-0,79)
	TT	83	34(41,0)	0,55(0,23-1,33)	39	13(33,3)	0,94(0,52-1,68)
	Không	38	16(42,1)	0,75(0,45-1,25)	97	79(81,4)	2,3(1,57-3,38)
Rửa tay sau đi vệ sinh	Có	145	50(34,5)	1	120	52(43,3)	1
	Không	323	140(43,3)	1,25(0,97-1,62)	195	82(42,1)	1,03(0,79-1,3)
	Chùi	369	155(42,0)	1	138	55(39,9)	1

Vệ sinh sau khi đi đại tiểu tiện	Rửa	58	21(36,2)	0,86(0,60-1,23)	115	47(40,9)	1,02(0,76-1,38)
	Rửa-chùi	40	16(40,0)	0,64(0,64-1,41)	44	18(40,9)	1,0(0,65-1,51)
Bú mẹ	≥12 tháng	366	138(37,7)	1	208	91(43,8)	1
	<12 tháng	76	32(42,1)	1,2(0,72-2,01)	120	50(41,7)	0,89(0,56-1,42)
Nhai bón	Không	170	63(37,0)	1	214	80(37,4)	1
	Có	272	115(42,3)	1,3(0,72-1,65)	114	61(53,5)	2,0(1,76-2,32)

OR(95%CI)⁽²⁾ Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính
(K: không, TT: thỉnh thoảng, TX: thường xuyên, LL: luôn luôn, C: có)

Ở trẻ em Tày không tìm thấy mối liên quan nào giữa tình trạng nhiễm *HP* của trẻ với những hành vi và thói quen sinh hoạt như ăn bốc, ăn chung, rửa tay trước ăn, thời gian bú mẹ khi các khác biệt về tỷ lệ nhiễm đều không có ý nghĩa thống kê. Với trẻ em Mường, có mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *HP* với các yếu tố: nhai bón (trẻ được nhai bón có nguy cơ nhiễm *HP* cao gấp đôi trẻ không được nhai bón (95%CI:1,76-2,32; tỷ lệ 53,5% so với 37,4%)); ăn bốc (trẻ luôn và thỉnh thoảng ăn bốc có nguy cơ lần lượt cao gấp 2,09 và 4,56 lần trẻ không có thói quen này (95%CI:1,12-3,9 và 95%CI:2,9-7); trẻ không rửa tay trước khi ăn có nguy cơ nhiễm *HP* cao hơn gấp 2,3 lần so với trẻ luôn rửa tay trước ăn (95%CI:1,57-3,38).

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở người trưởng thành với thói quen ăn uống, vệ sinh

Hành vi sinh hoạt vệ sinh		Tày			Mường		
		N	HP(+) n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+) n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
Ăn bốc	K	327	169(51,7)	1	369	190(51,5)	1
	C	234	122(52,1)	1,05(0,86-1,19)	191	95(49,7)	0,97(0,68-1,45)
Ăn chung	K	247	130(52,6)	1	332	166(50,0)	1
	C	297	159(53,5)	1,01(0,86-1,29)	243	129(53,1)	1,13(0,71-1,33)
	LL	32	11(34,4)	1	127	65(51,2)	1

Rửa tay trước khi ăn	TX	366	197(53,8)	1,56(1,04-4,74)	118	79(43,6)	0,85(0,67-1,08)
	TT	109	51(46,8)	1,36(0,81-2,28)	56	15(26,8)	0,52(0,32-0,83)
	K	28	17(60,7)	1,76(1,0-3,1)	130	111(85,4)	1,6(1,38-2,0)
Rửa tay sau đi vệ sinh	C	143	64(44,8)	1	227	79(35)	1
	K	431	228(52,9)	1,18(0,96-1,44)	315	205(65,1)	1,86(1,53-2,26)
Vệ sinh sau khi đi đại tiểu tiện	Chùi	492	268(54,5)	1	326	169(51,8)	1
	Rửa	51	14(27,5)	0,50(0,32-0,79)	107	52(48,6)	0,93(0,75-1,17)
	Rửa-Chùi	12	4(30,8)	0,56(0,24-1,20)	73	36(49,3)	0,95(0,73-1,22)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính
 (K: không, TT: thỉnh thoảng, TX: thường xuyên, LL: luôn luôn, C: có)

Không tìm thấy bất kì mối liên quan nào giữa tình trạng nhiễm *HP* của đối tượng nghiên cứu với những hành vi và thói quen sinh hoạt được đưa vào nghiên cứu như ăn bốc, ăn chung, rửa tay trước khi ăn hay rửa tay sau khi đi vệ sinh ở dân tộc Tày. Đối với việc vệ sinh sau khi đi đại tiểu tiện, người có thói quen rửa có nguy cơ nhiễm *HP* thấp hơn bằng một nửa so với thói quen chùi (95%CI:0,32-0,79). Ở dân tộc Mường, có mối liên quan giữa hành vi rửa tay trước khi ăn và rửa tay sau khi đi vệ sinh với tỷ lệ nhiễm *HP* ở người trưởng thành (người không rửa tay có nguy cơ nhiễm lớn hơn gấp 1,6 và 1,86 lần so với người luôn luôn rửa tay trước khi ăn và có rửa tay sau khi đi vệ sinh (95%CI:1,38-2,0; 95%CI:1,53-2,26). Các thói quen ăn bốc, ăn chung hay cách vệ sinh sau khi đi đại tiểu tiện của người trưởng thành không có mối liên quan với tỷ lệ nhiễm *HP* ở dân tộc Mường.

3.2.5. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* với tình trạng vệ sinh môi trường

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em với tình trạng vệ sinh môi trường

Vệ sinh môi trường		Tày			Mường		
		N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
Nguồn nước	Máy/giếng	52	11(21,2)	1	75	25(33,3)	1
	Sông/ngòi	424	186(43,9)	2,07(1,21-3,54)	242	109(45)	1,35(0,95-1,91)
Nhà vệ sinh	Tốt	59	26(44,1)	1	177	76(42,9)	1
	Không	407	168(41,3)	0,9(0,51-1,57)	123	53(43,1)	0,99(0,62 -1,59)
Loại nhà	Nền lát	50	24(48,0)	1	106	47(44,8)	1
	Nền đất	94	51(54,3)	1,13 (0,80-1,59)	6	5(83,3)	1,87 (1,23-2,8)
	Nhà sàn	146	52(35,6)	0,74 (0,51-1,06)	1	1(100)	2,25 (1,82-2,79)
Nuôi lợn	Không	167	61(36,5)	1	145	55(37,9)	1
	Có	290	127(43,8)	1,19(0,94-1,52)	148	55(38,5)	1,01(0,75-1,35)
Nuôi chó	Không	142	62(43,7)	1	80	32(40,0)	1
	Có	317	127(40,0)	0,91(0,72-1,15)	214	81(37,9)	0,94(0,68-1,3)
Nuôi mèo	Không	166	71(42,7)	1	139	53(38,1)	1
	Có	293	118(40,3)	0,94(0,75-1,17)	155	60(38,7)	1,01(0,76-1,35)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Không có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *HP* ở trẻ với tình trạng nuôi súc vật trong hộ gia đình hay điều kiện của nhà vệ sinh trên cả hai địa bàn nghiên cứu. Đối với mối liên quan với nguồn nước hộ gia đình đang sử dụng, hộ gia đình sử dụng nguồn nước bên ngoài như giếng đào chung, nước sông, nước suối thì trẻ có tỷ lệ nhiễm cao hơn hộ gia đình sử dụng nguồn nước máy hoặc nước giếng xây trong gia đình (43,9% so với 21,2% ở dân tộc Tày và 45% so với 33,3% ở dân tộc Mường). Tuy nhiên, khác biệt có ý nghĩa thống kê được tìm thấy ở cộng đồng người Tày với OR=2,07 (95%CI:1,21-3,54), còn với người Mường, khác biệt đó không có ý nghĩa thống kê. Ở dân tộc Mường có mối liên quan giữa loại nhà ở với tình trạng nhiễm *HP* của trẻ: trẻ ở trong nhà nền đất có nguy cơ nhiễm cao hơn gấp 1,87 lần so với trẻ ở nhà được lát nền (95%CI:1,23-2,8; tỷ lệ 83,3% so với 44,8%).

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở người trưởng thành với tình trạng vệ sinh môi trường

Vệ sinh môi trường		Tây			Mường		
		N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
Nguồn nước	Máy/giếng	75	23(30,7)	1	118	60(50,8)	1
	Sông/ngòi	516	281(54,5)	1,77(1,25-2,51)	424	224(52,8)	1,03(0,85-1,26)
Nhà vệ sinh	Tốt	104	61(58,7)	1	353	183(51,8)	1
	Không	476	238(50)	0,7(0,45-1,08)	180	95(52,8)	1,03(0,72-1,5)
Loại nhà	Nền lát	70	35(50)	1	186	103(55,4)	1
	Nền đất	107	62(57,9)	1,15(0,87-1,54)	7	6(85,7)	1,54(0,57-40,7)
	Nhà sàn	159	71(44,7)	0,89 (0,66-1,19)	4	2(50,0)	0,90 (0,33-2,42)
Nuôi lợn	Không	209	121(57,9)	1	212	108(50,9)	1
	Có	361	174(48,2)	0,83(0,71-0,97)	247	131(53,0)	0,97(0,82-1,1)
Nuôi chó	Không	144	76(52,8)	1	125	62(49,6)	1
	Có	428	220(51,4)	0,97(0,81-1,16)	339	180(53,1)	1,07(0,87-1,31)
Nuôi mèo	Không	169	80(47,3)	1	201	105(52,2)	1
	Có	403	216(53,6)	1,13(0,94-1,36)	260	135(51,9)	0,99(0,83-1,18)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Ở dân tộc Tây, có mối liên quan giữa nhiễm *HP* của người trưởng thành với nguồn nước sử dụng và việc nuôi lợn trong gia đình. Người sử dụng nguồn nước bên ngoài có nguy cơ nhiễm *HP* 1,77 lần so với người dùng máy hoặc nước giếng của hộ gia đình (95%CI:1,25-2,51, tỷ lệ 54,5% so với 30,7%). Hộ có nuôi lợn có nguy cơ nhiễm chỉ bằng 0,83 lần hộ không nuôi lợn (95%CI:0,71-0,97). Không tìm thấy mối liên quan giữa nhiễm *HP* ở người trưởng thành với tình trạng vệ sinh môi trường ở cộng đồng người Mường.

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em với điều kiện kinh tế - xã hội

Kinh tế-xã hội		Tây			Mường		
		N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
Thu nhập bình quân	>1triệu	209	86 (41,1)	1	138	68 (49,3)	1
	≤1triệu	235	99 (42,1)	1,02(0,82-1,2)	151	57 (37,7)	0,62(0,39-0,99)

Nghề mẹ	Nông dân	268	120 (44,8)	1	107	42 (39,3)	1
	Khác	33	12 (36,4)	0,75(0,35-1,6)	189	78 (41,3)	1,14(0,69-1,86)
Nghề bố	Nông dân	225	82 (36,4)	1	112	51 (45,5)	1
	Khác	14	10 (71,4)	4,2(1,26-14)	175	57 (32,6)	0,59(0,36-0,98)
Học vấn mẹ	Hết THPT	61	26 (42,6)	1	186	63 (33,8)	1
	Dưới THPT	242	109 (45,0)	1(0,57-1,8)	142	78 (54,1)	2,61(1,61-4,31)
Học vấn bố	Hết THPT	51	17 (33,3)	1	135	56 (41,5)	1
	Dưới THPT	178	71 (39,9)	1,28(0,7-2,2)	148	47 (31,8)	0,65(0,40-1,07)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Với người Mường, trẻ sống trong gia đình có thu nhập thấp hơn có nguy cơ nhiễm *HP* thấp hơn với tỷ suất chênh OR=0,62 (95%CI:0,39-0,99; tỷ lệ 37,7% so với 49,3%), trong khi ở dân tộc Tày không thấy điều này. Tương tự, trình độ học vấn của mẹ là yếu tố bảo vệ trẻ chỉ được ghi nhận ở người Mường: trẻ có mẹ học chưa hết cấp 3 có nguy cơ nhiễm cao hơn 2,61 lần trẻ có mẹ học hết cấp 3 (95%CI:1,61-4,31; tỷ lệ 54,1% so với 33,8%). Trẻ em Mường có bố làm các nghề khác có nguy cơ nhiễm *HP* thấp chỉ bằng 0,59 lần so với trẻ có bố là nông dân. Ngược lại, trẻ em Tày có bố làm nghề khác lại có nguy cơ nhiễm cao gấp 4,2 lần so với trẻ có bố là nông dân (95%CI:1,26-14; tỷ lệ 42,6% so với 71,4%). Không có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *HP* của trẻ với trình độ học vấn của bố hay nghề nghiệp của mẹ trên cả hai địa bàn.

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở người trưởng thành với điều kiện kinh tế - xã hội

Kinh tế - xã hội	Tày			Mường		
	N	HP(+) n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+) n (%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
>1triệu	273	142(52,0)	1	227	131(57,7)	1

Thu nhập bình quân	≤1triệu	282	143(50,7)	0,97(0,82-1,14)	255	125(49,0)	0,84(0,71-1,0)
Nghề	Nông dân	356	126(35,4)	1	530	272(51,3)	1
	Khác	233	181(77,7)	0,94(0,8-1,09)	61	32(52,5)	1,01(0,79-1,31)
Học vấn	Hết THPT	239	119(49,8)	1	92	53(57,6)	1
	Dưới THPT	305	163(53,4)	1,07(0,91-1,26)	480	246(51,2)	0,89(0,73-1,08)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Đối với dân tộc Tày, không có mối liên quan giữa các yếu tố kinh tế - xã hội của hộ gia đình với nguy cơ nhiễm *HP* ở người trưởng thành. Trong khi đó ở dân tộc Mường có ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm *HP* của hộ nghèo-cận nghèo (thu nhập dưới 1triệu/tháng) và hộ có thu nhập cao hơn (trên 1 triệu/tháng). Theo đó người ở gia đình có thu nhập thấp hơn thì có nguy cơ nhiễm bằng 0,84 lần (95%CI:0,71-1,0; tỷ lệ 49% so với 57,7%).

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em với điều kiện sống đông đúc

Kinh tế - xã hội	Tày				Mường		
		N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
Diện tích nhà ở (m ² /người)	<20	143	54(37,8)	0,84(0,57-1,23)	127	51(40,2)	1,25(0,69-1,43)
	≥20	284	120(42,3)	1	148	67(45,3)	1
Số người trong hộ	>3	78	32(41,0)	0,98(0,71-1,31)	87	45(51,7)	1,36(1,04 -1,77)
	≤3	396	165(41,7)	1	224	85(37,9)	1
Ngủ chung	≤3	321	140(43,6)	1	177	67(37,9)	1
	>3	132	52(39,4)	0,9(0,7-1,15)	124	64(51,6)	1,36(1,05-1,75)
Sống tập thể (năm)	1-5	38	19(50,0)	1	145	61(42,1)	1
	>5	344	147(42,7)	0,83(0,41-1,64)	92	36(39,1)	0,91(0,53-1,56)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Ở người Mường, trẻ sống trong gia đình có từ 4 người trở lên có nguy cơ nhiễm *HP* cao hơn 1,36 lần so với trẻ sống trong gia đình có 2 hoặc 3 thành viên (95%CI:1,04-1,77; tỷ lệ 51,7% so với 37,9%). Không có mối liên quan giữa các điều kiện khác như

diện tích nhà ở, số người ngủ chung và thời gian sống tập thể với tình trạng nhiễm của trẻ ở cả hai cộng đồng.

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở người trưởng thành với điều kiện sống đông đúc

Kinh tế - xã hội		Tày			Mường		
		N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽¹⁾ ₂₎	N	HP(+)n(%)	OR(95%CI) ⁽²⁾
Diện tích nhà ở (m ² /người)	<20	262	123(46,9)	0,72(0,51-1,02)	217	123(56,7)	1,2(0,84-1,7)
	≥20	273	150(54,9)	1	273	142(52,0)	1
Số người trong hộ	≤3	449	233(51,9)	1	352	184(52,3)	1
	>3	142	71(50,0)	0,96(0,79-1,16)	184	97(52,7)	1,0(0,85-1,19)
Ngủ chung	≤3	431	132(30,6)	1	354	194(54,8)	1
	>3	123	62(50,4)	0,87(0,58-1,3)	167	74(44,3)	0,63(0,4-0,9)

OR(95%CI)⁽²⁾: Đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính

Không có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HP ở người trưởng thành với điều kiện sống đông đúc ở dân tộc Tày. Ở dân tộc Mường, có mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm với số người ngủ chung: người trong gia đình có từ 4 người ngủ chung trở lên có nguy cơ nhiễm chỉ bằng 0,63 lần người trong gia đình chỉ có 2 hoặc 3 người ngủ chung (95%CI:0,4-0,9; tỷ lệ 44,3% so với 54,8%).

3.3. Mối liên quan giữa kiểu gen HLA-DQB1 và tình trạng nhiễm *Helicobacter pylori*

Bảng 3.22. Phân bố alen HLA-DQB1 ở trẻ em theo giới tính và tiền sử bệnh lý dạ dày - tá tràng của cha/mẹ trong gia đình

Đặc điểm	n	Tần suất alen HLA-DQB1*								
		0201	0301	0303	0401	0402	0403	0501	0601	0602
Giới tính										
Nam	37	5	7	2	2	1	4	34	6	6

Nữ	23	0	10	8	1	1	7	10	6	4
Tiền sử gia đình có cha/mẹ mắc bệnh lý dạ dày - tá tràng										
Có	13	2	5	1	1	1	1	4	1	1
Không	47	3	12	9	2	1	10	44	9	9

Tỷ lệ trẻ trai mang alen HLA-DQB1*0501 cao hơn trẻ em gái (91,9% so với 43,5%) trong khi HLA-DQB1 halotype 0301 và 0303 thấp hơn so với nhóm trẻ gái (18,9% và 5,4% so với 43,5% và 34,8%). Tần suất gặp alen HLA-DQB1 halotype 0301, 0303, 0403, 0501, 0601 và 0602 ở nhóm trẻ trong gia đình có cha/mẹ mắc bệnh lý dạ dày-tá tràng thấp hơn hẳn so với nhóm không có tiền sử mắc bệnh. Tất cả các khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.23. Phân bố alen HLA-DQB1 ở trẻ em nhiễm và không nhiễm *Helicobacter pylori*

Alen HLA-DQB1	HP (+)N=30		HP (-)N=30		OR (95% CI)
	n	%	n	%	
0201	3	10,0	2	6,7	1,5(0,5-2,7)
0301	17	56,7	20	66,7	0,85(0,4-1,95)
0303	4	13,3	6	20,0	0,56(0,3-1,76)
0401	3	10,0	0	0	-
0402	2	6,7	0	0	-
0403	4	13,3	7	23,3	0,6(0,24-1,95)
0501	22	73,3	22	73,3	1
0601	5	16,7	7	23,3	0,67(0,33-2,93)
0602	4	13,3	6	20,0	0,56(0,3-1,76)

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tần suất alen HLA-DQB1 halotype 0301 và 0501 giữa hai nhóm nhiễm và không nhiễm HP. Tần suất gặp alen HLA-DQB1 halotype 0401 và 0402 có xu hướng cao hơn ở nhóm có nhiễm HP trong khi tần suất gặp alen HLA-DQB1 halotype 0403, 0601 và 0602 lại thấp hơn ở nhóm nhiễm HP. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa các nhóm alen mã hoá kháng nguyên và alen đặc hiệu của HLA-DQB1 với tình trạng nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em

Tần suất gặp alen HLA-DQB1 halotype 0501/0501 và 0301/0501 chiếm tỷ lệ cao

Alen HLA-DQB1	HP(+)N=30		HP (-)N=30		OR (95%CI)
	n	%	n	%	
DQB1*05:01//DQB1*05:01	4	12,5	9	32	0,3(0,15-0,7)
DQB1*03:01//DQB1*03:01	3	9,4	4	14	0,87(0,3-1,65)
DQB1*03:01//DQB1*05:01	10	31,3	3	11	2,56(1,04-4,76)
DQB1*03:01//DQB1*04:03	1	3,1	0	0	-
DQB1*02:01//DQB1*05:01	2	6,3	0	0	-
DQB1*03:01//DQB1*06:01/02	1	3,3	5	16,7	0,4(0,14-1,95)
DQB1*03:01//DQB1*03:02	1	3,3	0	0	-
DQB1*05:01//DQB1*06:01/02	1	3,3	0	0	-
DQB1*03:03//DQB1*05:01	1	3,3	0	0	-
DQB1*02:01//DQB1*03:01	1	3,3	1	3,1	0,98(0,76-2,87)
DQB1*02:01//DQB1*03:03/04:03	0	0	2	7	-
DQB1*03:01//DQB1*03:03/04:03	0	0	1	3,3	-
DQB1*03:01/04:03//DQB1*06:01/02	0	0	2	6,7	-
DQB1*03:03//DQB1*04:01/03	2	6,7	0	0	-
DQB1*03:01//DQB1*04:01/02	1	3,1	0	0	-
DQB1*03:03/04:03//DQB1*05:01	0	0	1	3,3	-
DQB1*06:01//DQB1*06:02	1	3,3	1	3,3	0,98(0,76-2,87)
DQB1*03:03//DQB1*04:03	0	0	1	3,3	-
DQB1*04:001/02//DQB1*04:01/03	1	3,1	0	0	-

nhất (21,7%). Halotype 0301/0301 và 0301/0601/02 chiếm tỷ lệ lần lượt là 11,7% và 10%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tần suất alen HLA-DQB1 halotype 0501/0501 và 0301/0501 giữa hai nhóm nhiễm và không nhiễm HP.

Chương 4 - BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em và các thành viên hộ gia đình

Các nghiên cứu trên quy mô lớn đã đưa ra kết luận là tỷ lệ nhiễm ở các nước thuộc nhóm đang phát triển cao hơn so với nhóm các nước phát triển. Tỷ lệ nhiễm *HP* chung toàn cầu là hơn 50% trong đó tỷ lệ này thay đổi đáng kể giữa các quốc gia khác nhau và giữa các vùng khác nhau trong một quốc gia [83]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhiễm *HP* ở người Tày tại Lạng Sơn là 46,8% và người Mường tại Hoà Bình là 48,6% (Bảng 3.3), tương đương với tỷ lệ nhiễm *HP* chung toàn cầu. Tỷ lệ này thấp hơn một số quốc gia nằm trong vùng có tỷ lệ nhiễm cao như châu Phi (Ethiopia >95%, Nigeria 91%), Trung Mỹ (Guatemala 65%, Mexico từ 70-90%), Nam Mỹ (Brazil 82%, Chile từ 70-90%), Trung Đông (Ai Cập 90%, Libia 94%; Ả Rập Sê Út 80%), châu Á (Bangladesh 90%) nhưng cao hơn nhiều so với các nước phát triển như Canada 23,1%, Thụy Điển 26,6%, Australia 20%, Iceland 36% và tương đương với các nước như Cộng hoà Séc 42,1%, Đài Loan 45,2% [83]. Trong nước nghiên cứu mới nhất của Nguyễn Thị Anh Xuân và Nguyễn Văn Bằng trên hai địa bàn Điện Biên và Trà Vinh cũng cho kết quả thấp hơn không đáng kể so với nghiên cứu của chúng tôi (Điện Biên 43,2%, Trà Vinh: 40,4%) [170], [169].

Đối với trẻ em, kết quả cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* ở trẻ em Mường là 42,9%, trẻ em Tày là 41,4%. Tỷ lệ này cao hơn nhiều so với các nước phát triển như Mỹ (trẻ từ 0,5 tuổi-18 tuổi là 12,2%) [137], Nhật Bản (0-15 tuổi là 12,2%) [92], Đức (9-13 tuổi là 19,8%) [32], đặc biệt cao hơn rất nhiều so với các nước được đánh giá có tỷ lệ nhiễm thấp như Phần Lan (0-20 tuổi là 5,6%) [148]. Đối với trẻ từ 6 tháng đến dưới 3 tuổi, tỷ lệ nhiễm trong nghiên cứu của chúng tôi là 30,9% và 32,7%, cao hơn rất nhiều so với các nước phát triển như Úc (1-4 tuổi là 4%) [127] và Thụy Sĩ (5-7 tuổi là 6,5%). So với các nước đang phát triển khác, tỷ lệ nhiễm trong nghiên cứu của chúng tôi cũng khá cao như Trung Quốc [193] (8-15 tuổi là 31,7%) và Thổ Nhĩ Kỳ (1-15 tuổi là 23,6%) [37] nhưng thấp hơn ở một số nước như Iran (0,75-15 tuổi là 64,2%) [86], Tunisia (6-7 tuổi là 51,4%) [160] và Pakistan (0-15 tuổi là 47%) [88]. Tỷ lệ nhiễm *HP* ở trẻ trong các nghiên cứu trong nước cho thấy với nhóm trẻ từ 6 tháng đến 18 tuổi không có triệu chứng tiêu hoá điều trị tại khoa Nhi bệnh viện Bạch Mai vì các bệnh lý nhiễm khuẩn hô hấp hay các bệnh lý cấp tính khác là 34% [2], tại cộng đồng nông thôn Hà Tây (2006)

là 41% [26]; Nghệ An (2007) là 55,5% [3] và tại Lào Cai (2007) là 26,7% [4]. Nghiên cứu của Hoàng Thị Thu Hà (năm 2005) trên trẻ 6-18 tuổi cho thấy tỷ lệ nhiễm là 37,6% [78]. Nghiên cứu của Lê Thọ trên địa bàn các tỉnh Tây Nguyên (2012) là 41,51%, trong đó trẻ dân tộc Kinh là 35,3%, K'ho 35,9%, Ê đê 47,64% và Gia Rai là 47,15%. Nghiên cứu gần đây nhất của Nguyễn Thị Anh Xuân ở Điện Biên cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* ở trẻ em là 42,75% và tại Trà Vinh là 32% [170], [169]. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương tỷ lệ trên quần thể người Kinh và người Thái tại Điện Biên (42,8%) và cao hơn tỷ lệ trên quần thể người Khmer tại Trà Vinh (32,1%) của tác giả Nguyễn Thị Anh Xuân năm 2015 và tương đương với tỷ lệ nhiễm *HP* trong các kết quả nghiên cứu khác ở người Kinh tại Hà Nội và ở các dân tộc sống tại Tây Nguyên [78], [130], [170], [171], [169].

4.2. Một số yếu tố liên quan đến nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em và các thành viên hộ gia đình

4.2.1. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* với tuổi và giới tính

Trong hầu hết tất cả các nghiên cứu dịch tễ học, tuổi được đề cập đến như là một trong những yếu tố quan trọng quyết định mức độ nhiễm *HP*. Trẻ em được coi là đối tượng dễ bị nhiễm, mức độ lưu hành ở người lớn phản ánh tỷ lệ nhiễm trong thời thơ ấu của họ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi của người trưởng thành được chia thành 5 nhóm: 18-<30, 30-<40, 40-<50, 50-<60 và từ 60 tuổi trở lên. Kết quả cho thấy: nhóm có tỷ lệ nhiễm cao nhất là nhóm 50-<60 tuổi trên cả hai địa bàn, tuy vậy không phát hiện khác biệt nào có ý nghĩa thống kê ở tất cả các nhóm tuổi của cả hai dân tộc Tày và Mường (Bảng 3.6). Phân tích xu hướng gộp cả hai nhóm người lớn và trẻ em bằng test kiểm định thống kê xu hướng cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* có xu hướng tăng lên có ý nghĩa thống kê theo nhóm tuổi ở cả hai dân tộc Tày (ptrend=0,000225) và Mường (p=0,001543) (Bảng 3.7). Xu hướng tỷ lệ nhiễm *HP* tăng dần theo tuổi không được tìm thấy trong nhiều nghiên cứu khác tiến hành cùng thời gian với kết luận tuổi không liên quan đến nguy cơ nhiễm *HP* [56]. Đặc biệt tuổi không liên quan trong các đối tượng là người lớn đã được báo cáo trong các nghiên cứu của Adlekha, Benberin, Dorji, Hanafi [10], [30], [80], [46], [170]. Tuy nhiên, các nghiên cứu tiến hành ở cuối thế kỷ XX, đầu thế kỷ XXI đã chỉ ra xu hướng khác về mối liên quan giữa tuổi và tình trạng nhiễm *HP* ở các nước khác nhau trên thế giới. Theo đó, tỷ lệ nhiễm *HP* tăng theo tuổi ở các lứa

tuổi nhỏ, giảm nhẹ ở tuổi trưởng thành, đạt đỉnh trong quần thể trung niên (cho đến 60 tuổi) và giảm sau 65 tuổi [154], [17]. Chỉ có ở dân cư Beninese (2005) không tìm thấy giữa tỷ lệ nhiễm và tuổi [11].

Khi tìm hiểu về mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *HP* và giới tính, trong nghiên cứu này chúng tôi không phát hiện khác biệt có ý nghĩa nào khi so sánh tỷ lệ nhiễm theo giới tính mặc dù phụ nữ Mường tỷ lệ nhiễm *HP* có xu hướng cao hơn nam giới trong khi với người Tày thì nam có tỷ lệ nhiễm cao hơn. Với trẻ em ở cả hai dân tộc thì tỷ lệ nhiễm ở trẻ trai có xu hướng cao hơn trẻ gái, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.3). Kết quả này tương đồng với hầu hết các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước khác đã chỉ ra nhiễm *HP* thường không có liên quan đến giới tính ở cả người lớn và trẻ em như nghiên cứu của Oya Yucel tại Thổ Nhĩ Kỳ [191], Zhang Y [195] và Chun Di Xu tại Trung Quốc [190]. Tương tự ở Việt Nam qua các nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng, Nguyễn Gia Khánh, Hoàng Thị Thu Hà, Lê Thọ, Nguyễn Thị Anh Xuân đều có chung kết luận là nhiễm *HP* không liên quan đến giới tính [24], [26], [171], [169], [170].

Chúng tôi phân chia tuổi trẻ em thành 5 nhóm dựa vào đặc điểm phát triển về tâm sinh lý và thể chất của trẻ qua các thời kỳ và giai đoạn trẻ bắt đầu cuộc sống tập thể. Kết quả cho thấy nhiễm *HP* ở trẻ bắt đầu từ rất sớm, tỷ lệ nhiễm cao ở nhóm trẻ từ 6 tháng đến 3 tuổi (30,9% ở người Tày; 32,7% ở người Mường) và thay đổi theo xu hướng trẻ càng lớn tỷ lệ nhiễm càng cao (Bảng 3.5). Phân tích xu hướng bằng test kiểm định thống kê đã chứng minh nhận định về tỷ lệ nhiễm *HP* tăng có ý nghĩa thống kê theo độ tuổi ở cả trẻ em và người lớn, tại cả hai dân tộc Tày và Mường ($p < 0,05$). Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với ghi nhận của các tác giả trong nước và quốc tế. Tại các nước đang phát triển, nhiễm *HP* xuất hiện rất sớm, ngay từ trẻ sơ sinh và tăng nhanh trong những năm đầu, đặc biệt là ở trẻ 2-4 tuổi. Hiện tượng tự thoái lui và tái nhiễm nhiều lần và đạt đến tỷ lệ 40-80% lúc 4-6 tuổi và tới 60-85% cuối niên thiếu (15-18 tuổi). Tại Bolivia, Glynn (2002) nhận thấy nhiễm *HP* tăng nhanh nhất từ 2 tuổi (10%) đến 3 tuổi (30%) [69]. Một số nghiên cứu ở Ai Cập ghi nhận tỷ lệ đáng kể trẻ dưới 1 tháng nhiễm *HP*. Đặc biệt, ở Ethiopia, Lindkvist (1996) còn đưa ra kết quả 60% trẻ 4 tuổi nhiễm *HP*, đến 12 tuổi là 100% trẻ có kết quả ELISA *HP* dương tính [105]. Tại Columbia, Goodman (1996) đánh giá tình trạng nhiễm *HP* ở trẻ em tại Columbia, nhận thấy 53%

trẻ nhiễm *HP* vào lúc 2 tuổi [72]. Tại Ai Cập, nơi mà 88% bà mẹ mang thai nhiễm *HP*, Bassilly (1999) công bố tỷ lệ nhiễm *HP* là 13% ở trẻ 6-9 tháng và 25% trẻ nhiễm lúc 18 tháng [27]. Nghiên cứu của Pelsler (1997) tại Nam Phi cho thấy xu hướng gia tăng lây nhiễm theo tuổi rất rõ rệt, tỷ lệ nhiễm của trẻ từ 0,25-2; 2-5; 5-10 và 10-15 tuổi lần lượt là 33,3%; 49,2%; 69,2% và 78,3% [142]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu của Hoàng Thị Thu Hà năm 2005 (độ tuổi 0-4; 5-9; 10-14; 15-19) [78] và của Lê Thọ (độ tuổi <3, 3-6, 6-10, 10-15 tuổi) [171] cũng cho kết quả tương tự. Trong khi đó có những nghiên cứu lại không cho thấy xu hướng này, thậm chí có độ tuổi tỷ lệ nhiễm *HP* có xu hướng giảm đi [170], [169] chứng tỏ luôn có hiện tượng nhiễm tích lũy, thoái nhiễm và tái nhiễm ở các lứa tuổi tạo nên bản chất động của hiện tượng nhiễm *HP* trong cộng đồng trẻ em. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có hiện tượng này dù rằng sự giảm đó là không đáng kể và không có ý nghĩa thống kê (với dân tộc Mường: 46,3% ở trẻ 6-10 tuổi và 45% ở 10-15 tuổi).

4.2.3. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *Helicobacter pylori* và chủng tộc

Sự khác biệt huyết thanh học nhiễm *HP* được quan sát giữa các nhóm dân tộc và các chủng tộc khác nhau. Có thể có nhiều yếu tố liên quan như các yếu tố lây nhiễm vi khuẩn, các yếu tố môi trường, nhạy cảm và đáp ứng miễn dịch của chủ thể [62]. Trên thế giới, sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *HP* giữa các nhóm chủng tộc và dân tộc đã được mô tả nhiều trong các nghiên cứu tại Úc, Malaysia, Singapore và Mỹ [187], [74]. Tuy nhiên, vẫn chưa có nhiều nghiên cứu chứng minh một cách rõ ràng những khác biệt đó là do chủng tộc hoặc tách biệt hoàn toàn ra khỏi mối liên quan với các yếu tố kinh tế xã hội và các yếu tố nguy cơ khác. Để đánh giá mức độ ảnh hưởng của chủng tộc lên nhiễm *HP* một cách độc lập hơn, một số tác giả đã tiến hành so sánh sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *HP* giữa các quần thể dân bản địa và dân nhập cư. Trong một nghiên cứu khác được thực hiện tại Mỹ bởi Tsai và cộng sự ghi nhận tỷ lệ nhiễm *HP* trong quần thể người dân gốc Tây Ban Nha có xu hướng giảm rõ rệt theo sự tăng của thế hệ tại Mỹ, tức là người nhập cư có tỷ lệ nhiễm cao nhất, người thế hệ đầu tiên tỷ lệ giảm đi và người thế hệ thứ hai được sinh ra tại Mỹ có tỷ lệ thấp nhất [176]. Một nghiên cứu tại Mỹ do Epplein và cộng sự (2011) tiến hành trên 689 người Mỹ gốc Phi và người da trắng làm tham khảo. Bằng thuật toán hồi quy đa biến, hiệu chỉnh các biến theo tuổi, giới, tình trạng hút thuốc lá, chỉ số khối cơ thể (BMI), trình độ văn hoá, tỷ lệ người Mỹ gốc Phi nhiễm *HP* cao

gấp 2-6 lần so với người da trắng [53]. Tại châu Âu, các nghiên cứu cũng cho thấy khác biệt về tỷ lệ nhiễm giữa người bản địa và người nhập cư. Một nghiên cứu trên phụ nữ được thực hiện tại thành phố Rotterdam, một thành phố đa sắc tộc tại Hà Lan giữa tháng tư năm 2002 và tháng một năm 2006, sau khi phân tích đa biến cho thấy người gốc Marocco có tỷ lệ nhiễm *HP* cao gấp 19,4 lần, người gốc Cape Verdian cao gấp 7,6 lần so với phụ nữ người gốc Hà Lan. Bên cạnh đó các tác giả còn ghi nhận thấy có sự khác biệt về tỷ lệ CagA dương tính trong nhóm nhiễm *HP* theo chủng tộc [44]. Sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *HP* ở trẻ em theo chủng tộc cũng được ghi nhận trên nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu của Rothenbacher và cộng sự tại Đức cho thấy có sự khác biệt lớn tỷ lệ nhiễm *HP* ở trẻ em có nguồn gốc khác nhau sống trong cùng một vùng địa lý, trong cùng một quốc gia. Tỷ lệ nhiễm *HP* thấp nhất ở nhóm trẻ có nguồn gốc Đức và cao nhất ở nhóm trẻ gốc Thổ Nhĩ Kỳ. Tỷ lệ trẻ có nguồn gốc Đức sống ở nước khác trong năm đầu tiên trước khi định cư tại Đức là 40% cao hơn so với nhóm trẻ sống ở Đức ngay từ khi sinh (4,8%). Trong nhóm trẻ Thổ Nhĩ Kỳ, nếu sống ở Đức năm đầu sau sinh nguy cơ nhiễm cũng thấp hơn sống ở nước khác, tỷ lệ tương ứng 42,7% so với 66,7%. Tương tự vậy đối với trẻ là người thuộc những nước châu Âu và ngoài châu Âu khác, tỷ lệ nhiễm của các trẻ sống tại Đức ngay sau sinh đều thấp hơn đáng kể khi sống ở nước khác [93], [167].

Tuy nhiên có những nghiên cứu lại đưa ra những bằng chứng cho thấy chủng tộc không phải là yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng nhiễm *HP*. Một nghiên cứu cắt ngang được tiến hành trên đối tượng nghiên cứu là các cặp song sinh tại Thụy Điển nhằm tìm hiểu về tác động của yếu tố môi trường sống và các yếu tố khác ngoài gen lên nguy cơ nhiễm *HP*. Ba trăm cặp song sinh gồm cả đồng trứng và khác trứng đã được lựa chọn. Tình trạng nhiễm *HP* được đánh giá bằng xét nghiệm huyết thanh. Điều kiện kinh tế, địa vị xã hội trong thời thơ ấu được đánh giá trên cơ sở tình hình kinh tế của gia đình nuôi cặp song sinh thông qua chỉ số tổng hợp thu nhập và giáo dục. Chế độ ăn uống đã được nghiên cứu bao gồm các yếu tố: chất béo, lượng chất xơ và tiêu thụ. Điều kiện sống trong gia đình của các cặp song sinh từ thời thơ ấu có liên quan đáng kể với việc nhiễm *HP*. Trong số các cặp song sinh cùng trứng, những trẻ được nuôi trong điều kiện kinh tế xã hội kém hơn thì tỷ lệ nhiễm cao hơn so những trẻ được sống trong điều kiện kinh tế tốt. Ngoài ra, trẻ tiêu thụ nhiều axit ascorbic hơn thì nhiễm nhiều hơn so với

người còn lại. Phát hiện về liên quan của tình trạng kinh tế xã hội trong thời thơ ấu và tình trạng nhiễm *HP* trong cặp song sinh đã khẳng định giả thuyết về ảnh hưởng của điều kiện sống và thực hành vệ sinh tới tình trạng nhiễm *HP* mặc dù kiểu gen và chủng tộc giống nhau [110].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhiễm *HP* của người Tày tại Lạng Sơn là 46,8%, người Mường tại Hòa Bình là 48,6% (Hình 3.1). Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm *HP* giữa người Tày và người Mường. Kết quả này tương tự như nhiều nghiên cứu tại Việt Nam như của Nguyễn Thị Anh Xuân (2015) khi tình trạng nhiễm chung quần thể người Kinh ở Điện Biên có tỷ lệ nhiễm cao hơn, trong khi ở Trà Vinh tỷ lệ nhiễm của người Kinh lại thấp hơn nhóm chủng tộc Khmer, tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [170], [169]. Cũng tương đồng với nghiên cứu dựa vào cộng đồng của Nguyễn Văn Bàng và cộng sự trước đó năm 2007 trên 784 thành viên của 245 hộ gia đình của dân tộc Kinh và 4 dân tộc thiểu số (Dáy, Mông, Tày, Dao) sống trong một khu vực miền núi biên giới phía Bắc, không có sự khác biệt đáng kể trong *HP* tỷ lệ huyết thanh dương tính giữa người Kinh 41,0% (16/39) và người Dáy 38,1% (52/135) sống tương đối gần nhau trên một địa bàn. Điều thú vị là các tỷ lệ này cao hơn hẳn so với người Dao 20,3% (15/74) và người Tày 16,7% (6/36) cũng như người H'mong 16,1% (20/124) những người sống ở vùng sâu vùng xa, hoàn toàn tách biệt khỏi nhóm Kinh và người Dáy ($p < 0,001$) [4]. Hay trong một nghiên cứu dựa vào cộng đồng gần đây đã thực hiện tại Tây Nguyên trên 1.968 thành viên của 498 hộ gia đình, trong đó có 782 người lớn và 1.186 trẻ em dưới 15 tuổi (Kinh, K'ho, Êđê, Raglai). Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ huyết thanh dương tính giữa trẻ em người Kinh (35,3%) và những người thiểu số K'ho (36,0%) sống chung với nhau trên các vùng miền núi, thị trấn lân cận Đà Lạt. Đáng ngạc nhiên, *HP* dương tính ở trẻ em dân tộc thiểu số của hai dân tộc sống ở các khu vực miền núi xa xôi cao hơn so với người Kinh và người K'ho (47,6% ở Ede và 47,2% ở Raglai) ($p < 0,01$) [171]. Bởi vì không có sự khác biệt lớn về tỷ lệ nhiễm *HP* liên quan với các biến số kinh tế xã hội, thói quen và lối sống và dữ liệu về bản chất của vi khuẩn cũng như về di truyền của đối tượng cũng chưa được nghiên cứu nên không thể đưa ra những giả thuyết nào thêm về tỷ lệ nhiễm tại Việt Nam.

Ngoài ra, do truyền thống lâu đời, những tập tục, thói quen trong sinh hoạt, lao động và vận hành cuộc sống chắc chắn có nhiều khác biệt với nhau. Tuy nhiên, thực tế

kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng kể nào trong tỷ lệ nhiễm *HP* giữa hai dân tộc này, qua đó cho thấy vai trò quan trọng của yếu tố điều kiện kinh tế xã hội cũng như sự giao thoa văn hóa, lối sống và điều kiện sống tự nhiên mà họ đã chia sẻ trong suốt thế kỷ dài của quá trình chung sống. Trong thực tế, thật khó có thể khẳng định một cách chính xác mức độ chủng tộc/dân tộc của đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu dựa vào cộng đồng của chúng tôi khi yếu tố này chỉ được ghi nhận thông qua thông tin hành chính. Việc kết hôn giữa các dân tộc đã diễn ra trong nhiều thế kỷ. Dòng máu, nguồn gen đã có thể được pha trộn, hỗn hợp nhiều lần trong quá trình chung sống nên việc xác định chính xác chủng tộc hay dân tộc đôi khi gặp khó khăn. Đó cũng một phần nào giải thích cho kết quả như nhau giữa hai dân tộc khác nhau trên hai địa bàn Trà Vinh và Điện Biên. Một hạn chế của nghiên cứu này là hai dân tộc ở hai địa bàn khác nhau nên các yếu tố về địa dư, khí hậu... khiến cho việc so sánh phần nào bị ảnh hưởng.

4.2.4. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* và đặc điểm kinh tế - xã hội

Tình trạng kinh tế - xã hội đóng một vai trò lớn trong sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *HP*. Các yếu tố bao gồm trình độ, nghề nghiệp, kinh tế, nhà ở, tình trạng thất nghiệp đã được nhiều nghiên cứu chỉ ra như là các yếu tố liên quan đến nguy cơ lây nhiễm *HP* ở người trưởng thành [34], [99], [121]. Tuy nhiên, còn một số nghiên cứu cho thấy các mối liên quan trên đến tỷ lệ nhiễm *HP* không rõ ràng và khó có thể tách rời từng yếu tố một trong mối liên quan hữu cơ giữa chúng. Trong nghiên cứu này, điều kiện kinh tế - xã hội bao gồm thu nhập gia đình, nghề nghiệp và học vấn được đưa vào phân tích để xem xét mối liên hệ cả ở người trưởng thành và trẻ em trong hộ gia đình. Đối với người trưởng thành, kết quả không ghi nhận sự khác biệt nào về nguy cơ nhiễm *HP* với nghề nghiệp cũng như học vấn của đối tượng nghiên cứu (Bảng 3.19). Có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm ở trẻ em với nghề nghiệp của bố trên hai dân tộc; mối liên quan với thu nhập gia đình và học vấn mẹ chỉ thể hiện ở người Mường (Bảng 3.18). Học vấn cao của mẹ là yếu tố bảo vệ trẻ chỉ được ghi nhận ở người Mường mà không thấy ở người Tày. Với người Tày, bố là nông dân thì con có tỷ lệ nhiễm thấp hơn. Ngược lại, bố Mường là nông dân lại là yếu tố nguy cơ của trẻ. Ngoài ra tất cả các yếu tố khác như điều kiện kinh tế, học vấn bố, học vấn của mẹ đều không có liên quan đến nguy cơ nhiễm *HP* ở trẻ.

4.2.5. *Mối liên quan giữa nhiễm Helicobacter pylori với thu nhập của gia đình*

Không có sự tương đồng về mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *HP* ở cả trẻ em và người lớn với thu nhập gia đình trên hai địa bàn. Đối tượng sống trong gia đình có điều kiện tốt hơn thì có nguy cơ nhiễm *HP* cao hơn so với đối tượng sống trong gia đình điều kiện kinh tế khó khăn ở cộng đồng người Mường trong khi ở quần thể người Tày không thấy điều này. Trẻ em dân tộc Mường sống trong gia đình có điều kiện tốt hơn thì có nguy cơ nhiễm *HP* cao hơn so với trẻ sống trong gia đình điều kiện kinh tế khó khăn, trong khi ở người Tày vấn đề này không được ghi nhận. Trên thế giới hầu hết các nghiên cứu trước khi xem xét đến điều kiện thời thơ ấu đều cho thấy tồn tại mối liên quan nghịch giữa tỷ lệ nhiễm *HP* và điều kiện kinh tế, từ đó có giả thuyết rằng điều kiện kinh tế là một yếu tố quan trọng quyết định nguy cơ nhiễm *HP* trong quần thể. Kết quả nghiên cứu của Naous tại Lebanon [129], nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ của Deniz Ertem [54], nghiên cứu của Kori tại Israel [99], của Dattoli tại Brazil đều chỉ ra rằng gia đình thu nhập thấp, điều kiện sống nghèo (được xác định theo tiêu chuẩn của nước đó) là yếu tố làm tăng nguy cơ lây nhiễm ở trẻ em trong hộ gia đình đó. Tuy nhiên một số nghiên cứu trong và ngoài nước lại có kết quả như chúng tôi: nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân, nghiên cứu của Lê Thọ khi các tác giả này cũng không thấy sự liên quan giữa bình quân thu nhập với tỷ lệ nhiễm [171], [169], [170]. Một nghiên cứu ở Mỹ không thấy mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *HP* với mức thu nhập bình quân khi chia thu nhập thành 2 mức trên 30.000USD/năm và dưới 30.000USD/năm (OR=1) [176]. Oliveira và cộng sự nghiên cứu ở Belo Horizonte, thủ phủ của bang Minas Gerais cho thấy người thu nhập thấp thì có tỷ lệ nhiễm cao hơn nhưng khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê [136]. Có thể lập luận rằng người lớn bị nhiễm *HP* từ thời thơ ấu trong khi điều kiện kinh tế đang xét ở thời điểm hiện tại nên có thể bị nhiễu hoặc không thấy mối liên quan này. Hơn nữa ở các nước nghèo, thu nhập thấp có thể ảnh hưởng trực tiếp đến các điều kiện sinh sống, vệ sinh, hành vi so với các nước phát triển khi mà dù có thu nhập thấp (trong bối cảnh nước đó) cũng không ảnh hưởng nhiều đến điều kiện sống như vệ sinh, ăn uống... hoặc ảnh hưởng không rõ ràng. Trên thực tế, do các yếu tố về văn hóa, việc có được thông tin chính xác về thu nhập của người dân, đặc biệt là người dân nông thôn Việt Nam không có thu nhập thường xuyên và ổn định là điều rất khó khăn. Ngoài ra, việc chia nhóm thu nhập khác nhau ở các nghiên cứu khác nhau cũng là

lý do có thể dẫn đến những sự bất tương đồng về kết quả nghiên cứu. Tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu là nghiên cứu mô tả cắt ngang trong đó tình trạng nhiễm *HP* được xác định ở tình trạng kinh tế - xã hội hiện tại nên không thể phân biệt được đối tượng bị nhiễm *HP* trong quá khứ hay tại thời điểm nghiên cứu do đó mối liên quan giữa điều kiện kinh tế với tỷ lệ nhiễm *HP* là không rõ ràng. Hơn nữa, nghiên cứu cắt ngang dựa vào cộng đồng trên thực tế khó có thể đánh giá một cách xác đáng những ảnh hưởng độc lập của một yếu tố thuộc nhóm các điều kiện kinh tế - xã hội bởi các yếu tố này liên quan mật thiết với nhau trong tác động một cách cơ hữu lên nhau như học vấn liên quan đến nghề nghiệp, nghề nghiệp quyết định kinh tế, kinh tế ảnh hưởng đến điều kiện sống, điều kiện vệ sinh, những yếu tố này lại tác động lên hành vi, thói quen, thậm chí làm thay đổi cả tập quán. Do đó, trong khuôn khổ một nghiên cứu cắt ngang khó có thể có đầy đủ những bằng chứng thực sự thuyết phục cho các kết quả đôi khi trái ngược nhau hoặc không tương đồng với những nghiên cứu khác.

4.2.6. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm Helicobacter pylori với trình độ học vấn

Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *HP* ở người trưởng thành với trình độ học vấn không được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, học vấn là một yếu tố liên quan với nguy cơ nhiễm *HP* với xu hướng mức giáo dục càng thấp thì nguy cơ nhiễm càng cao. Một nghiên cứu được tiến hành với người lớn ở Brazil cho thấy người có giáo dục thấp có tỷ lệ nhiễm *HP* cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những cá nhân có mức độ học vấn cao [136]. Nghiên cứu của Mohammad trên trẻ em Ai Cập cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* cao nhất ở trẻ em tại những nơi trẻ em ít được đi học hoặc việc học bị gián đoạn [121]. Một nghiên cứu ở Trung Quốc trên 1457 đối tượng xác định được một số yếu tố như trình độ giáo dục thấp, thu nhập gia đình thấp và không làm sạch cốc uống nước sau khi sử dụng là những yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ nhiễm *HP* [159]. Trong đó trình độ giáo dục thấp được kiểm chứng qua phân tích đa biến. Nghiên cứu của Bakka và cộng sự tiến hành ở Libya cũng cho thấy những người mù chữ có tỷ lệ nhiễm *HP* cao hơn hẳn những người có trình độ giáo dục cao hơn (sau khi phân tích đa biến) [23].

Đối với trẻ em, một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy trình độ học vấn thấp của bố/mẹ cũng có xu hướng làm gia tăng tỷ lệ nhiễm *HP*. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có mối liên quan giữa trình độ học vấn của mẹ với tình trạng nhiễm *HP* của

con. Với người Mường, mẹ học dưới THPT thì con có nguy cơ nhiễm *HP* cao gấp 2,61 lần so với trẻ có mẹ học hết THPT, trong khi học vấn của bố không ảnh hưởng đến tình trạng nhiễm của con (Bảng 3.18). Trong dữ liệu của Moreira, mối liên quan với thu nhập gia đình không còn rõ ràng khi phân tích đa biến nhưng giáo dục - một thành phần của tình trạng kinh tế xã hội - vẫn liên quan đáng kể với nhiễm *HP* sau khi điều chỉnh bằng phân tích đa biến. Trình độ học vấn của cha mẹ dường như có tác động bảo vệ trẻ em trong việc lây nhiễm *HP* bất kể điều kiện vệ sinh. Các đặc điểm như vệ sinh cá nhân, thói quen của từng thành viên trong gia đình, thực hành vệ sinh nhà cửa, thái độ và hành vi đối với vấn đề vệ sinh, tất cả phụ thuộc rất nhiều vào giáo dục và có thể gây nhiễu các mối quan hệ được mô tả trong nghiên cứu này [123]. Có nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan, trong khi một số nghiên cứu khác lại không tìm thấy điều này. Một nghiên cứu trên người trưởng thành ở châu Âu cho thấy mức độ nhiễm *HP* tỷ lệ nghịch với trình độ học vấn và nghiên cứu trên trẻ em cho thấy điều tương tự về tỷ lệ nghịch giữa mức nhiễm *HP* của trẻ với trình độ học vấn bố [184] hay học vấn của mẹ ở biên giới Mỹ-Mexico [147] hay trình độ của bố/mẹ tại Liban [129]. Nghiên cứu điều tra cắt ngang lớn ở Pakistan với số mẫu là gần 2.000 trẻ em cho thấy tỷ lệ huyết thanh dương tính có liên quan tình trạng giáo dục của bố mẹ [88]. Một cuộc khảo sát cắt ngang tiến hành ở trẻ em Cộng hoà Séc cho thấy trong gia đình có từ hai trẻ trở lên, trình độ giáo dục của cha/mẹ thấp là yếu tố nguy cơ làm gia tăng tỷ lệ nhiễm *HP* trên cả phân tích đơn và đa biến [166]. Một số nghiên cứu khác cho kết quả tương đồng theo quy luật bố/mẹ học vấn càng cao thì con có tỷ lệ nhiễm càng thấp như nghiên cứu của Oya Yucel và cộng sự tại Thổ Nhĩ Kỳ, mẹ trình độ học vấn thấp (tiểu học, mù chữ) con có nguy cơ nhiễm cao so với mẹ có trình độ cao (68,6% so với 27,5% - trung học và 3,9% đại học) [191]. Một nghiên cứu của Trung Quốc xác định mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *HP* với tình trạng thiếu giáo dục của cha mẹ [166], tương tự như vậy một nghiên cứu ở Iran trên 851 cá nhân tìm thấy giáo dục thấp của người mẹ, người cha là nguy cơ được kết hợp với nhiễm *HP* [134]. Tuy nhiên, còn một số nghiên cứu thấy các mối liên quan trên đến tỷ lệ nhiễm *HP* không rõ ràng và khó có thể tách rời từng yếu tố một trong mối liên quan hữu cơ giữa chúng. Thí dụ như nghiên cứu ở Đài Loan trên 106 trẻ em trung học không xác định được mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *HP* với trình độ học vấn bố/mẹ, hoặc thu nhập gia đình. Trên thế giới mối liên quan này có được nhận thấy ở địa bàn này

nhưng lại không thấy ở các nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Bàng và Nguyễn Thị Anh Xuân, học vấn của bố/mẹ được phân thành hai mức là từ THCS trở xuống và từ THPT trở lên. Ở Điện Biên, học vấn của bố/mẹ không có liên quan đến tỷ lệ nhiễm của các con, nhưng ở Trà Vinh học vấn của bố/mẹ càng thấp, nguy cơ nhiễm của con càng cao và mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trẻ có mẹ học dưới THCS có nguy cơ nhiễm *HP* cao gấp 1,75 lần so với trẻ có mẹ học trên THCS [170], [169]. Trong khi đó một nghiên cứu mới hoàn thành của Lê Thọ trên địa bàn Tây Nguyên cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm theo học vấn của cả bố và mẹ khi tác giả này chia học vấn thành 4 nhóm, tiểu học, trung học cơ sở, phổ thông trung học và từ trung cấp - đại học trở lên [171]. Như vậy có thể nói, biến số học vấn khó đánh giá một cách độc lập trong mối liên hệ hữu cơ với những yếu tố kinh tế - xã hội khác.

4.2.7. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ với nghề nghiệp của bố/mẹ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nghề nghiệp của mẹ không liên quan đến tỷ lệ nhiễm của trẻ trên cả hai địa bàn trong khi mối liên quan với nghề của bố thì trái ngược. Bố làm nông nghiệp là yếu tố nguy cơ cho trẻ được thấy ở dân tộc Mường nhưng lại là yếu tố bảo vệ ở người Tày. Nhiều nghiên cứu khác tại Việt Nam cho thấy không có mối liên quan giữa nghề nghiệp của bố mẹ và tỷ lệ nhiễm của con như nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân 2015 [170], [169]. Tương tự là kết quả trong nghiên cứu của Lê Thọ trên địa bàn Tây Nguyên khi tác giả cũng không tìm thấy mối liên quan giữa nghề nghiệp bố- mẹ với tỷ lệ nhiễm *HP* [171]. Trên địa bàn Trà Vinh, bố- mẹ là nông dân thì con có nguy cơ nhiễm thấp hơn so với các nghề khác. Đặc biệt nếu bố không là nông dân thì con có nguy cơ cao hơn 1,52 lần khi bố là nông dân. Nghiên cứu của Oya Yucel và cộng sự tại Thổ Nhĩ Kỳ cũng cho kết quả tương tự Nguyễn Thị Anh Xuân và Lê Thọ [191]. Trong khi đó, nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy có mối liên quan như nghiên cứu của Chun Di xu và cộng sự [189] trên trẻ em Trung Quốc thấy bố/mẹ trí thức có tỷ lệ nhiễm *HP* thấp nhất (32,74%), trong khi đó tỷ lệ nhiễm *HP* cao dần khi bố mẹ là nông dân (43,9%) hay công nhân (47,9%; $p < 0,05$).

4.2.8. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* với tập quán, thói quen ăn uống và vệ sinh

Mối liên quan giữa nhiễm *HP* với các điều kiện vệ sinh môi trường cũng như tập quán sinh hoạt ăn uống chính là những bằng chứng gián tiếp của lý thuyết về các con đường lây truyền của vi khuẩn này như lây truyền miệng- miệng, phân-miệng hay dạ dày-miệng, cũng như khả năng tồn tại ổ chứa vi khuẩn ngoài môi trường. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy một sự không tương đồng trên hai địa bàn nghiên cứu. Đối với người Mường, rửa tay trước khi ăn là yếu tố bảo vệ trẻ em với nguy cơ lây nhiễm *HP* khi kết quả cho thấy trẻ không rửa tay trước ăn có nguy cơ nhiễm *HP* cao hơn nhiều so với trẻ có thói quen này (Bảng 3.14). Các thói quen vệ sinh khác là yếu tố nguy cơ cho lây nhiễm *HP* của trẻ được phát hiện bao gồm ăn bốc khi trẻ ăn bốc có nguy cơ nhiễm cao gấp 4,56 và 2,09 lần tùy từng mức độ và nhai bón: trẻ không được nhai bón khi còn nhỏ có nguy cơ thấp bằng một nửa so với trẻ được nhai bón (Bảng 3.14). Ở người Mường trưởng thành, nhóm có hành vi rửa tay trước ăn và rửa tay sau khi đi vệ sinh có nguy cơ nhiễm thấp hơn hẳn những người không có hành vi này, khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.14). Trong khi đó, ở dân tộc Tày, không tìm thấy bất kì mối liên quan nào giữa tình trạng nhiễm *HP* của đối tượng nghiên cứu với những hành vi và thói quen sinh hoạt được đưa vào nghiên cứu như ăn bốc, ăn chung, rửa tay trước ăn, rửa tay sau khi đi vệ sinh, lựa chọn cách thức vệ sinh tay sau khi đại tiểu tiện, thời gian bú mẹ và có được nhai bón khi còn nhỏ hay không (Bảng 3.14, Bảng 3.15).

Nhiều nghiên cứu ở Việt Nam và thế giới cũng đã đề cập đến những yếu tố về thói quen vệ sinh như nghiên cứu của chúng tôi. Liên quan giữa nhiễm *HP* và rửa tay trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân tại Điện Biên và Trà Vinh cũng cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi trên địa bàn Hòa Bình khi trẻ có thói quen rửa tay trước ăn có nguy cơ nhiễm thấp hơn trẻ không có thói quen này trên cả hai địa bàn nghiên cứu (Điện Biên và Trà Vinh). Tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa chỉ được nhận thấy ở địa bàn Trà Vinh, với $p < 0,05$: trẻ có thói quen rửa tay trước ăn có nguy cơ nhiễm *HP* chỉ bằng 0,69 lần so với trẻ không có thói quen này. Đối với rửa tay sau khi đi vệ sinh cũng cho thấy sự khác biệt khá rõ giữa tỷ lệ nhiễm và thói quen này trên cả hai địa bàn. Trẻ có thói quen rửa tay sau khi đi vệ sinh có nguy cơ nhiễm chỉ bằng 0,65 lần và 0,68 lần (95%CI:0,46-0,99) trẻ không rửa tay. Những khác biệt này có ý nghĩa thống kê

với $p < 0,05$ [170], [169]. Những kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu trên địa bàn châu Á, nơi có những thói quen gần giống Việt Nam như của tác giả Brown tại Trung Quốc, cũng có phát hiện tương tự trẻ không rửa tay trước ăn có tỷ lệ nhiễm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trẻ có thói quen tốt này ($OR=1,7$; $95\%CI:1-3$) [34]. Trong khi tại Việt Nam nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng không thấy sự liên quan giữa tình trạng nhà vệ sinh và lây nhiễm *HP*, nghiên cứu của Lê Thọ, khi phân tích đơn biến thấy có mối liên quan với $OR=1,5$ ($p < 0,05$), nhưng khi phân tích đa biến thì mối liên quan này mất đi [26]. Liên quan giữa nhiễm *HP* và vệ sinh bàn tay cũng có những kết quả không đồng nhất. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân cho thấy trẻ có thói quen rửa tay trước ăn có nguy cơ nhiễm thấp hơn trẻ không có thói quen này [170], [169]. Tuy nhiên, có nhiều nghiên cứu lại không thấy liên quan giữa việc có hay không rửa tay trước ăn và sau khi đi vệ sinh với nhiễm *HP* như tại Iran [14], nghiên cứu của Lê Thọ trên địa bàn Tây Nguyên [171]. Rõ ràng vai trò lây nhiễm qua bàn tay vẫn đang còn là câu hỏi chưa có câu trả lời chính xác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thói quen ăn uống của trẻ như ăn bốc và nhai bòn khi còn nhỏ cũng được phát hiện như là yếu tố nguy cơ lây nhiễm *HP*. Kết quả này phù hợp với những lập luận rằng liên quan giữa thói quen nhai bòn cho con trong thời thơ ấu là một phần bằng chứng cho giả thuyết lây truyền miệng- miệng. *HP* đã được phân lập từ nước bọt và chất nôn, mô hạnh nhân cũng như trong thực quản [141]. Sự hiện diện của *HP* trong khoang miệng là thường xuyên hơn trong các bệnh phẩm của những bệnh nhân có huyết thanh dương tính với *HP* [59]. Chứng cứ từ một số nghiên cứu cho rằng vi khuẩn từ dạ dày theo chất nôn hay chất dịch trào ngược lên khoang miệng. Miệng trở thành ổ chứa, còn nước bọt trở thành vật vận chuyển, lây truyền. Liên quan đến ăn có thể nói là mối liên quan để thêm chứng cứ dịch tễ cho đường truyền tay- miệng, miệng- miệng, dạ dày miệng. Trong một số nghiên cứu ở Việt Nam cũng tương đồng với kết quả của chúng tôi như nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân đưa ra kết quả hộ gia đình có thói quen ăn chung thì trẻ có nguy cơ nhiễm cao hơn so với hộ gia đình không có thói quen này. Với ăn bốc, ở cả hai địa bàn đều thể hiện trẻ ăn bốc có nguy cơ nhiễm cao hơn trẻ không có thói quen này tuy nhiên sự khác biệt này chỉ có ý nghĩa trên địa bàn tỉnh Trà Vinh với tỷ suất chênh khá lớn. Trẻ em không ăn bốc ở Trà Vinh có nguy cơ nhiễm *HP* chỉ bằng 0,41 lần (0,26-0,65) so với trẻ có thói quen này với $p < 0,01$.

Việt Nam và một số nước châu Á có thói quen nhai bốn khi con còn nhỏ. Trên địa bàn Điện Biên, kết quả nghiên cứu cho thấy, trẻ được nhai bốn thức ăn có nguy cơ nhiễm *HP* cao gấp 1,56 lần trẻ không được nhai bốn. Khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Trong khi đó trên đại bàn Trà Vinh lại phát hiện xu hướng ngược lại, trẻ được nhai bốn thức ăn có nguy cơ nhiễm *HP* thấp bằng 0,85 lần so với trẻ được nhai bốn. Tuy thế khác biệt này không có ý nghĩa thống kê khi phân tích hiệu chỉnh theo tuổi và giới với $p > 0,05$ [170], [169].

Nhiều nghiên cứu dịch tễ học cũng cho thấy không có mối liên quan nào giữa ăn bốc, ăn chung hay nhai bốn với nguy cơ lây nhiễm, tương tự như kết quả của chúng tôi trên địa bàn Lạng Sơn. Trên thế giới đã có những nghiên cứu đề cập đến vấn đề này, một số có kết luận như nghiên cứu của chúng tôi, một số có kết luận ngược lại cho thấy mức độ phức tạp của đường truyền này. Tayfun Yucel đã không xác định được mối liên quan giữa thói quen ăn bốc với tình trạng nhiễm *HP* khi nghiên cứu trên đối tượng là các sinh viên tại Thổ Nhĩ Kỳ [192]. Nghiên cứu tại Trung Quốc của Chun Di Xu cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* cao hơn ở nhóm có thói quen ăn chung hoặc dùng đũa chung [189]. Nghiên cứu của Lê Thọ [171] cho thấy không có liên quan ở cả ba mức độ là không bao giờ ăn bốc, ăn bốc thường xuyên và thỉnh thoảng ăn bốc với tình trạng nhiễm *HP*, kể cả việc dùng chung đồ dùng ăn uống. Tại Iran, tác giả thấy trẻ thời nhỏ được nhai bốn có tỷ lệ nhiễm cao hơn không được nhai bốn với $p < 0,05$ [131]. Nghiên cứu tại Bangladesh của Lindkvist và nghiên cứu tại Australia của Peach cũng cho kết quả tương tự [105].

4.2.9. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em và bú mẹ

Hiện nay, mối liên quan giữa vai trò của sữa mẹ với tình trạng lây nhiễm *HP* còn chưa được thống nhất. Một số nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa sữa mẹ và *HP* ghi nhận các kết quả sau: nghiên cứu của Rothenbacher, Bode, Brenner và cộng sự trên 946 trẻ trước tuổi đi học và mẹ của chúng sử dụng test thở để xác định tình trạng nhiễm *HP* nhận thấy trẻ bú mẹ có tỷ lệ nhiễm *HP* cao hơn so với những trẻ không bú mẹ. Tác giả đã kết luận rằng sữa mẹ không có tác dụng chống lại *HP* ở trẻ em lứa tuổi dưới 5 tại những nước công nghiệp phát triển [150]. Trong một nghiên cứu khác tiến hành bởi Thomas trên trẻ em Gambia ghi nhận thấy con của các bà mẹ có nồng độ IgA trong sữa cao bị nhiễm *HP* chậm hơn so với con các bà mẹ có nồng độ IgA thấp trong sữa. Từ đó, ông nhận định rằng IgA đặc hiệu trong sữa mẹ có vai trò bảo vệ chống lại tình trạng

nhiễm *HP* [172]. Nghiên cứu về cơ chế bú mẹ, giảm nhiễm *HP* trên invitro của Clyne, Thomas, Weaver nhận thấy sữa mẹ có khả năng ức chế sự kết dính của *HP* với những tế bào thành dạ dày vì thế trẻ bú mẹ có tỷ lệ nhiễm *HP* thấp hơn những trẻ không được bú mẹ. Một số nghiên cứu khác cho thấy mối liên quan giữa bú mẹ và lây nhiễm như nghiên cứu ở Iran cho thấy bú mẹ trong 6 tháng đầu giảm nguy cơ lây nhiễm [114]. Ở Mỹ, Malaty cho thấy bú mẹ làm tăng nguy cơ nhiễm *HP* cao gấp 3 lần nuôi bằng sữa ngoài [84]. Nghiên cứu ở Thổ Nhĩ Kỳ cho thấy trẻ không bú mẹ có nguy cơ nhiễm *HP* cao hơn trẻ bú mẹ. Hiện tượng này được giải thích do IgA trong sữa mẹ làm ức chế sự kết dính của *HP* [197], [114]. Rothenbacher lại cho thấy tại Đức trẻ bú mẹ có nguy cơ nhiễm *HP* cao hơn không bú mẹ. Kết quả nghiên cứu từ các nước phát triển cho thấy bú mẹ làm tăng nguy cơ nhiễm *HP* [150]. Trong khi cho con bú đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ các bệnh nhiễm trùng ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là bệnh tiêu chảy, nó là chưa rõ liệu các thực hành ảnh hưởng đến nguy cơ bị nhiễm *HP*. Một khó khăn trong việc phân biệt các mối quan hệ giữa cho con bú và nhiễm trùng là một thực tế rằng cho con bú là hầu như ở khắp nơi trên thế giới đang phát triển cho đến khi ít nhất một năm tuổi. Trong một nghiên cứu ở Mỹ, cho con bú được phát hiện có vai bảo vệ chống lại nguy cơ lây nhiễm *HP* [110]. Tuy nhiên, các nghiên cứu khác đã không thể chứng minh tác dụng bảo vệ của thực hành cho con bú và một số nghiên cứu còn tìm thấy thực hành này làm tăng nguy cơ lây nhiễm ở thời thơ ấu [150], [45], [95]. Những đánh giá sâu hơn đã chứng minh nguy cơ tăng lây nhiễm có liên quan đến các bà mẹ không rửa núm vú và rửa tay trước khi cho con bú dẫn đến lây truyền trực tiếp *HP* cho trẻ. Rõ ràng có thể liên quan đến vấn đề về thực hành vệ sinh khi bú sữa.

Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan nào giữa thời gian bú mẹ và tỷ lệ nhiễm *HP* trên cả hai địa bàn. Kết quả này tương đồng với hầu hết các nghiên cứu mới đây tại Việt Nam như nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân cho thấy, trẻ vẫn còn bú mẹ sau 12 tháng tuổi có xu hướng nhiễm cao hơn trẻ được cai sữa trước 12 tháng tuổi (45,6%-39,6% và 34,5%-28,8%) tuy thế khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi $p > 0,05$. Nghiên cứu của Lê Thọ cũng cho thấy thời gian bú mẹ không liên quan với tỷ lệ nhiễm ở cả ba khoảng thời gian 9-12 tháng, 12-24 tháng và trên 24 tháng [171]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng khi thực hiện trên đối tượng là các dân tộc thiểu số Tây Bắc [24] hay trong nghiên cứu của chính nhóm tác giả này trên địa bàn Nghệ An

cũng cho kết quả không tương đồng với kết quả này. Trong nghiên cứu đó trẻ bú mẹ > 2 tuổi có tỷ lệ nhiễm thấp hơn có ý nghĩa so với trẻ bú mẹ < 2 tuổi, chứng tỏ yếu tố bảo vệ của sữa mẹ [3]. Như vậy vai trò bảo vệ của sữa mẹ với tình trạng nhiễm *HP* ở trẻ em vẫn còn là vấn đề còn bàn cãi.

4.2.10. *Mối liên quan giữa nhiễm Helicobacter pylori với tình trạng vệ sinh môi trường*

Để đánh giá mối liên quan giữa điều kiện vệ sinh môi trường và tỷ lệ nhiễm *HP*, chúng tôi đã đưa các biến số như nguồn nước hộ gia đình đang sử dụng chính, tình trạng nhà vệ sinh, loại nhà đang ở và tình trạng nuôi súc vật trong hộ gia đình. Ngược lại với thói quen ăn uống vệ sinh, không có mối liên quan giữa các yếu tố về tình trạng vệ sinh môi trường với tình trạng lây nhiễm *HP* ở cả trẻ em và các thành viên gia đình người Mường. Đối với trẻ em, không tìm thấy mối liên quan nào giữa tình trạng nhiễm *HP* và tình trạng nuôi súc vật trong hộ gia đình trên cả hai địa bàn nghiên cứu. Liên quan với nguồn nước hộ gia đình đang sử dụng, dữ liệu cho thấy, hộ gia đình sử dụng nguồn nước nước máy hoặc nước giếng xây của riêng gia đình thì cả trẻ em và các thành viên khác có nguy cơ nhiễm thấp hơn hộ gia đình sử dụng nguồn nước nước sông, nước suối. Tuy nhiên khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ được tìm thấy ở người Tày, trong khi với người Mường, khác biệt đó không có ý nghĩa thống kê. Tương tự như vậy, hộ gia đình Tày nuôi lợn thì người trưởng thành có nguy cơ nhiễm *HP* thấp hơn hộ không nuôi (Bảng 3.16, Bảng 3.17).

Mối liên quan giữa nhiễm *HP* với các điều kiện vệ sinh môi trường cũng như tập quán sinh hoạt ăn uống chính là những bằng chứng gián tiếp về các con đường lây truyền của vi khuẩn này như lây truyền miệng- miệng, phân- miệng hay dạ dày-miệng, cũng như khả năng tồn tại ổ chứa vi khuẩn ngoài môi trường. Một trong những yếu tố vệ sinh môi trường được đề cập nhiều trong các nghiên cứu trong và ngoài nước là yếu tố nguồn nước sinh hoạt. Nhiều lập luận cho rằng nước uống có thể gây ra mối đe dọa đáng kể cho nhiễm *HP*. Shahamat và cộng sự đưa ra giả thuyết rằng các dạng nhìn thấy nhưng không nuôi cấy được của *HP* vẫn tồn tại trong nước [157]. Các nghiên cứu dịch tễ học so sánh với những yếu tố phơi nhiễm được tiến hành ở Nam Mỹ cho thấy trẻ em sống trong các gia đình có nguồn cung cấp nước bên ngoài, hoặc tiêu thụ rau sống tươi bằng nước thải chưa qua xử lý, có tỷ lệ nhiễm *HP* cao hơn [97]. Một nghiên cứu của Nhật

Bản cho thấy tỷ lệ nhiễm *HP* của quần thể sử dụng nguồn nước ngầm để uống thấp hơn nhiều so với hai quần thể sử dụng nước sông [65], [113]. Nghiên cứu của Deniz Erterm trên trẻ từ 3-12 tuổi uống nước máy có tỷ lệ nhiễm *HP* cao hơn uống nước đóng chai ($p=0,01$) [54]. Theo Zhannat tại Kazakstan uống nước sông có tỷ lệ nhiễm *HP* cao gấp 13,6 lần uống nước máy ($p<0,01$) [135]. Nghiên cứu tại Peru trẻ từ 2 tháng đến 12 tuổi trẻ uống nước ngoài gia đình có tỷ lệ nhiễm *HP* cao gấp 3 lần dùng nước có nguồn trong gia đình [97]. Strebel và cộng sự [164] cũng tìm thấy yếu tố “sử dụng nước giếng” là yếu tố liên quan đến làm tăng nhiễm *HP*. Giả thuyết *HP* khó có thể tồn tại một mình trong nước nhưng có thể phát triển cộng sinh và hình thành các cấu trúc phức tạp trên bề mặt tiếp xúc có thể biến nước như một ổ chứa của chúng cũng được Azevedo, Pinto, Reis, Vieira, Keevil đưa ra [22]. Kết quả của chúng tôi tìm thấy là phù hợp với những kết quả trên đặc biệt là với người Tày, khác biệt trên cộng đồng Mường không có ý nghĩa thống kê cũng có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn.

Tuy thế lại có những nghiên cứu chống lại những lập luận này như nghiên cứu ở Bangladesh không chứng minh được sự hiện diện ADN của *HP* trong nước [89]. Nghiên cứu của Chakvetadze ở Cộng hoà Georgia cho thấy không có mối liên quan nào dù là nước máy, nước giếng, nước sông hay nước đóng chai. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân chia nguồn nước thành hai loại là giếng nhà và nguồn nước khác để tìm hiểu mối liên quan giữa nguồn nước và tỷ lệ nhiễm ở trẻ em. Tại Trà Vinh, gia đình dùng nước giếng đào có tỷ lệ nhiễm cao hơn trẻ sống trong gia đình sử dụng nguồn nước khác (33,7% so với 31,06%). Trong khi đó ở địa bàn Điện Biên trẻ sống trong gia đình dùng giếng đào thì tỷ lệ lại thấp hơn (40% so với 49%) so với sử dụng nguồn nước khác, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [170], [169]. Kết quả ghi nhận được ở Trà Vinh phù hợp với kết quả của Lê Thọ, Nguyễn Văn Bàng và nghiên cứu của chính tác giả này trên địa bàn Nghệ An năm 2007 khi chúng tôi và các tác giả này cũng không thấy mối liên quan giữa nguồn nước và tỷ lệ nhiễm *HP* [3], [171]. Trong một nghiên cứu tại Ấn Độ của Carter cũng không thấy sự khác biệt khi dùng nước máy, nước giếng và nước đóng chai [38]. Kết quả ở người trưởng thành trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu này. Lập luận cho việc có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ nhiễm *HP* ở trẻ nhỏ, có thể một phần do nhiễm *HP* thường sớm và có hiện tượng thoái nhiễm và tình trạng nguồn nước đang được đánh giá ở thời điểm hiện tại trong khi sự thoái nhiễm

và tái nhiễm ở người trưởng thành có thể đã xảy ra trước đó. Đó cũng là những hạn chế của phương pháp nghiên cứu cắt ngang như nghiên cứu này của chúng tôi.

Việc đi tìm mối liên quan giữa nguy cơ nhiễm *HP* và các yếu tố như tình trạng nhà vệ sinh của hộ gia đình, loại nhà đang ở hay tình trạng nuôi súc vật cũng chính là tìm các bằng chứng dịch tễ cho giả thiết lây nhiễm *HP* qua đường phân. Nhiều nghiên cứu đã đưa ra những bằng chứng về con đường này nhưng còn nhiều tranh cãi. Qua những nghiên cứu của Han và cộng sự cũng như Hanninen và cộng sự cho thấy *HP* bị ức chế bởi muối mật, vì vậy sự sống sót của *HP* trong phân rất hạn hữu. Tuy nhiên, bằng các kỹ thuật sinh học phân tử, ADN của *HP* đã được phát hiện trong phân người qua nhiều nghiên cứu [144], [156]. Những cố gắng để nuôi cấy *HP* từ phân đã có những thành công nhất định [57]. Thật vậy, sống ở khu vực nông thôn [104], [182], trong nhà đông đúc [46], [80], [28] và có nguồn ô nhiễm nước uống [138] là những yếu tố nguy cơ nhiễm *HP*. Mối liên quan giữa chất lượng nhà vệ sinh với tỷ lệ nhiễm *HP* được Dattoli ghi nhận trong một nghiên cứu tại Brazil, tỷ lệ nhiễm *HP* của các trẻ trong gia đình không có nhà vệ sinh dội nước lệ nhiễm cao gấp 2,32 lần ($p < 0,01$) so với nhóm trẻ trong gia đình có nhà vệ sinh đạt chất lượng ($p < 0,01$) [41]. Nghiên cứu tại Kazakhstan cho thấy những gia đình phải sử dụng nhà vệ sinh ngoài trời, ruộng vườn có nguy cơ nhiễm *HP* cao gấp 4,5 lần ($p < 0,01$) so với các gia đình có nhà vệ sinh khép kín [135]. Một nghiên cứu trên 348 trẻ em ở El Paso, Texas thấy nhà đông đúc, không có nhà vệ sinh làm gia tăng nguy cơ nhiễm *HP* cao gấp 2,56-2,2 lần so với nhóm chứng. Trong dữ liệu của Moreira chỉ số tiếp xúc nước thải là yếu tố nguy cơ nhiễm *HP* gần gấp ba lần, tuy nhiên mối liên quan này bị triệt tiêu khi phân tích đa biến [123]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân ở cả hai địa bàn đều thể hiện hộ gia đình có nhà vệ sinh được đánh giá là tốt thì trẻ em trong gia đình đó có tỷ lệ nhiễm thấp hơn (37,6% so với 48,9% ở Điện Biên và 30,9% so với 36,8% ở Trà Vinh). Tuy thế sự khác biệt này chỉ có ý nghĩa ở địa bàn Điện Biên với nguy cơ là 1,57 lần (1,32-2,51) ($p < 0,01$) trong khi ở Trà Vinh thì không ($p > 0,05$) [170], [169]. Các nghiên cứu trên thế giới và ở Việt Nam cũng có những kết quả khác nhau tùy từng địa bàn nghiên cứu. Người ta có thể lập luận rằng những khó khăn trong việc đo độ tiếp xúc có thể dẫn đến phân loại sai, dẫn tới sự suy giảm hoặc không phát hiện được mối liên quan với nhiễm *HP*. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên cả hai địa bàn, gia đình ở trong nhà nền đất thì tỷ lệ nhiễm cao hơn nhiều so với ở nhà

nền lát, tuy thế, khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê ở người Tày, do số hộ gia đình Mường còn ở nền đất là khá ít. Trên cộng đồng Tày cũng phát hiện gia đình có nuôi lợn trong khu vực sinh sống thì có tỷ lệ nhiễm cao hơn và khác biệt cũng được ghi nhận là có ý nghĩa. Những kết quả này là tương đồng với những lập luận trên. Tuy nhiên toàn bộ các yếu tố này đều không liên quan đến nguy cơ nhiễm của cả người lớn và trẻ em Mường. Kết quả này cũng tương đồng với số liệu tại Việt Nam qua nghiên cứu của Nguyễn Văn Bàng không thấy sự liên quan giữa tình trạng nhà vệ sinh và lây nhiễm *HP* [26]. Tương tự vậy là nghiên cứu của Lê Thọ, khi phân tích đơn biến thấy có mối liên quan với $OR=1,5$ ($p<0,05$), nhưng khi phân tích đa biến thì mối liên quan này mất đi, có lẽ do chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố nhiễu đi theo tình trạng nhà vệ sinh không đạt chất lượng như học vấn, kinh tế, điều kiện sống đông đúc hay nguồn nước [171].

4.2.11. Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* với tình trạng nuôi súc vật

Mặc dù đã có nhiều nỗ lực xác định các loài động vật là ổ chứa *HP* nhưng ổ chứa đã được chứng minh một cách rõ ràng là dạ dày của con người. Sự thích nghi tốt của *HP* với vật chủ gợi ý vi khuẩn này đã tồn tại trong vật chủ một thời gian dài. Chúng ta có thể đưa ra giả thuyết rằng có một tổ tiên chung của các loài *Helicobacter* và sự tiến hóa song song trong các loài động vật khác nhau. Do môi trường dạ dày của các loài động vật khác nhau tương đối giống nhau nên các loài *Helicobacter* khác nhau vẫn có nhiều điểm chung. Các nghiên cứu dịch tễ học phần lớn là nghiên cứu cắt ngang khó có thể xác định vai trò của động vật trong quá trình truyền bệnh. Việc phân lập được vi khuẩn trong một loại động vật hoặc trong môi trường không đủ căn cứ để kết luận đó là một ổ chứa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không tìm thấy mối liên quan nào giữa tình trạng nhiễm *HP* và tình trạng nuôi súc vật trong hộ gia đình.

4.2.12. Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em với điều kiện sống đông đúc

Tình trạng sống đông đúc chính là điều kiện thuận lợi cho sự lây truyền từ người sang người thông qua những sinh hoạt chung như vui chơi (trẻ chơi chung đồ chơi), ăn uống (chung dụng cụ), ngủ (chung giường). Trong nghiên cứu của chúng tôi, điều kiện sống đông đúc gồm những biến số như diện tích nhà ở bình quân theo đầu người (số m^2 /người), quy mô hộ gia đình (số người/hộ), ngủ chung (số người/giường), thời gian bắt đầu sống tập thể. Kết quả cho thấy, đối với người trưởng thành không phát hiện thấy

bất kỳ mối liên quan có ý nghĩa thống kê nào giữa diện tích nhà/người với nguy cơ nhiễm HP. Đối với số người ngủ chung giường phát hiện thấy liên quan thuận trên địa bàn người Mường nhưng không thấy hiện tượng này ở người Tày: ngủ chung 2 hoặc 3 người/giường làm giảm nguy cơ nhiễm HP so với ngủ từ 4 người trở lên chung một giường. Quy mô hộ gia đình cũng có mối liên quan với nhiễm HP chỉ trong dân tộc Mường: trẻ sống trong gia đình có từ 4 thành viên trở lên có nguy cơ nhiễm cao hơn gấp 1,36 lần so với gia đình ít người. Đối với trẻ em, không phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa nào trên cả hai địa bàn khi so sánh tỷ lệ nhiễm của trẻ với các yếu tố như diện tích nhà/người, số người ngủ chung giường hay thời gian bắt đầu sống tập thể của trẻ (Bảng 3.20).

Những nghiên cứu gần đây về mối liên quan này đã cho ra những kết quả không tương đồng. Mối liên quan thuận theo xu hướng số anh/chị/em càng đông, quy mô gia đình càng lớn là nguy cơ của tình trạng nhiễm được tìm thấy trong một nghiên cứu từ Brazil, Dattoli và cộng sự [41], Fialho và cộng sự [61], Strebel và cộng sự [164] hay của Alizadeh [14], của Tayfun Yucel [192]. Trong khi đó nhiều nghiên cứu lại phát hiện thấy không có mối liên quan giữa các yếu tố số anh chị em trong gia đình, trình độ học vấn, hoặc thu nhập gia đình với nguy cơ nhiễm HP [40]. Nghiên cứu của Tindberg trên học sinh Thụy Điển cho thấy không có mối liên quan hay không có bằng chứng về sự lây truyền trong lớp học [114]. Nghiên cứu tại Mexico của Guzman Dominguez [77] cũng cho kết quả tương tự. Nghiên cứu ở Việt Nam cũng không tìm thấy mối liên quan này như nghiên cứu Lê Thọ ở Tây Nguyên [171], của Nguyễn Thị Anh Xuân trên địa bàn Điện Biên và Trà Vinh [70], [169] hay nghiên cứu trước đó của tác giả này khi nghiên cứu ở Nghệ An [3].

Khi trẻ còn nhỏ, vai trò của “sống tập thể” đặc biệt quan trọng theo suy luận, ở mẫu giáo tiểu học, THCS, trẻ có thể bị lây nhiễm qua quá trình sinh hoạt chung với nhóm bạn cùng lớp như chung đồ ăn, thức uống, chung đồ chơi thậm chí chung cả các dụng cụ vệ sinh đặc biệt khi ở bán trú. Mối liên quan đến thời gian sống tập thể cho thấy trên địa bàn Trà Vinh, trẻ càng sống tập thể sớm thì tỷ lệ nhiễm HP càng thấp trong khi trên địa bàn Điện Biên thì không thấy quy luật này. Tuy thế sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ở cả hai địa bàn với $p > 0,05$. Trong nước, nhiều nghiên cứu cũng đưa ra những kết luận không tương đồng. Những lý giải có thể có là trên thực địa ở hai đại bàn,

trẻ nông thôn thường không học bán trú mà chỉ học một buổi hoặc hai buổi và phần lớn vẫn ăn uống và ngủ tại gia đình. Đó là khác biệt của nông thôn Việt Nam so với thành thị và đặc biệt với châu Âu và các nước phát triển khi phần lớn các em ở lứa tuổi học đường ở cấp tiểu học hay THCS thường học bán trú hoặc nội trú. Nghiên cứu của Lê Thọ [171] cũng cho kết luận tương tự. Đối với quy mô hộ gia đình chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa tỷ lệ nhiễm với số anh/chị/em trong gia đình trẻ. Tương tự vậy không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa tỷ lệ nhiễm với loại nhà trẻ đang sống là tập thể hay tư nhân mặc dù trẻ ở trong các khu nhà tập thể có tỷ lệ nhiễm cao hơn so với ở nhà riêng (tư nhân). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ở trên cả hai địa bàn.

4.2.13. Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ với tình trạng nhiễm *Helicobacter pylori* của các thành viên hộ gia đình

Con đường lây bệnh giữa các thành viên trong gia đình được coi là con đường lây truyền chính. Weyermann và cộng sự xác định vai trò như biến độc lập của các bà mẹ, những người cha và anh chị em trong các gia đình ở Đức trong nguy cơ nhiễm *HP* ở thời thơ ấu. So với các thành viên khác trong gia đình, tình trạng nhiễm trùng của bà mẹ có liên quan chặt chẽ hơn với tình trạng nhiễm trùng của con và cũng liên quan chặt chẽ hơn so với các điều kiện được coi là yếu tố nguy cơ khác như tình trạng vệ sinh của hộ gia đình [186]. Một nghiên cứu cắt ngang ở Brazil đã chứng minh rằng các bà mẹ bị nhiễm bệnh thì con có nguy cơ bị nhiễm cao hơn gần 20 lần, đặc biệt là các bà mẹ bị nhiễm CagA (+) [37]. Nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ trên trẻ em khỏe mạnh cũng cho thấy trẻ em có mẹ bị nhiễm *HP* thì có nguy cơ nhiễm cao hơn những trẻ em khác [191]. Nghiên cứu khác trên trẻ em Hy Lạp cho thấy trẻ có mẹ hoặc chị em nhiễm *HP* thì có tỷ lệ nhiễm cao hơn nhiều so với trẻ có mẹ hoặc chị em âm tính [149]. Những nghiên cứu khác cho kết quả tương đồng như nghiên cứu của KiVi, của Oya Yucel, của Yihmaz, của Glynn và nhiều nghiên cứu khác [191]. Nghiên cứu của chúng tôi trên cộng đồng Mường không phát hiện thấy mối liên quan nào giữa tình trạng nhiễm *HP* của trẻ và của bố; mẹ; ông; bà mặc dù tỷ lệ nhiễm theo xu hướng trẻ có bố, mẹ, ông, bà dương tính thì có tỷ lệ dương tính cao hơn, tuy thế các khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó tình trạng *HP* của anh/chị/em trẻ là yếu tố nguy cơ cho trẻ. Trẻ không có anh/chị nào nhiễm *HP* có nguy cơ nhiễm chỉ bằng 0,57 lần trẻ có ít nhất 1 anh/chị/em bị nhiễm.

Kết quả ghi nhận được trên cộng đồng Tày, tình trạng nhiễm *HP* của các thành viên trong gia đình có liên quan đến tình trạng nhiễm của trẻ theo xu hướng trẻ có người thân (bố, mẹ, ông, bà, anh em) là người nhiễm *HP* thì có tỷ lệ nhiễm cao hơn trẻ không có người thân nhiễm *HP*. Trẻ có mẹ là người nhiễm *HP* có tỷ lệ nhiễm cao hơn nhiều so với trẻ có mẹ không nhiễm (62,9% so với 29,2%), sau khi hiệu chỉnh theo tuổi và giới khác biệt tỷ lệ này là 4,04 lần, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó tình trạng *HP* của bố không liên quan đáng kể đến tình trạng *HP* của trẻ mặc dù trẻ có bố nhiễm *HP* thì có tỷ lệ nhiễm cũng cao hơn (46,15% so với 34,1%), tuy vậy khi hiệu chỉnh theo tuổi và giới sự khác biệt tỷ lệ này không có ý nghĩa thống kê với $OR=1,68$ (95%CI:0,95-2,9). Ông, bà, anh em của trẻ có liên quan đáng kể đến tình trạng *HP* của trẻ khi khác biệt tỷ lệ giữa trẻ có ông/bà/anh-chị-em nhiễm *HP* và trẻ có ông/bà/anh-chị-em khỏe mạnh là khá lớn. Sau khi hiệu chỉnh theo giới và tuổi trẻ có ông/bà dương tính với *HP* có tỷ lệ nhiễm cao lần lượt gấp 11,1 và 11,6 lần so với trẻ có ông/bà khỏe mạnh, khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.8). Sự khác biệt về mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *HP* ở trẻ em với các thành viên trong gia đình trong nghiên cứu của chúng tôi so với một số nghiên cứu trong nước bước đầu khẳng định sự lây nhiễm gần trong gia đình. Hiện nay do điều kiện sống thay đổi, tỷ lệ trẻ của cả hai dân tộc Tày và Mường có bố mẹ đi làm xa khá cao. Trong các gia đình này trẻ sống rất gần với ông bà vì ông bà là người chăm sóc chủ yếu cho trẻ. Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *HP* của trẻ với tình trạng nhiễm *HP* của anh/chị/em sống cùng trong gia đình cũng được tìm thấy trên cả hai dân tộc. Với dân tộc Tày, khi chia trẻ thành 2 nhóm, nhóm không có anh em nhiễm *HP* và nhóm có ít nhất 1 anh/chị/em nhiễm *HP* thì trẻ có anh/chị/em (+) có nguy cơ cao gấp 4,64 lần. Với người Mường, nguy cơ này là 1,32 lần. Tất cả các khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.8).

Kết quả nghiên cứu cho thấy vai trò của người mẹ trong việc lây truyền *HP* ở con. Nhiều nhà nghiên cứu đã nghiên cứu vai trò của phân nhóm gia đình trong sự lây lan của nhiễm *HP* và phần lớn chỉ ra rằng các bà mẹ đóng vai trò quan trọng trong việc nhiễm *HP* ở trẻ em và người phối ngẫu của họ [96], [55], [151]. Trong một nghiên cứu tiến hành trên trẻ em của cộng đồng người Canada, 16% trẻ bị nhiễm *HP* sau hơn một năm sống cùng người mẹ bị nhiễm *HP* [72]. Malaty và cộng sự đã kiểm tra những thay đổi tỷ lệ nhiễm *HP* theo dọc thời gian từ 1986-1994 trong 46 gia đình có trẻ em đang

sống tại Nhật Bản cho biết tỷ lệ nhiễm *HP* ở trẻ em sống với các bà mẹ dương tính với *HP* là 23% cao hơn rõ rệt so với trẻ em sống với các bà mẹ âm tính (5%) [109]. Dữ liệu này ủng hộ mạnh mẽ vai trò quan trọng của các bà mẹ bị nhiễm bệnh trong việc lây truyền trong gia đình và chỉ ra tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh là 1,5% một năm là trong số trẻ em sống với mẹ nhiễm. Tindberg và cộng sự [173] đã so sánh nguy cơ nhiễm *HP* giữa các thành viên trong gia đình trong một trường học mà nguồn gốc gia đình của học sinh rất khác nhau. Kết quả cho thấy tỷ lệ hiện nhiễm *HP* ở trẻ em với cha mẹ là người Scandinavian là 2% thấp hơn đáng kể so với nhóm trẻ em có nguồn gốc Trung Đông và châu Phi (55%). Tác giả kết luận rằng truyền nhiễm trong gia đình quan trọng hơn nhiều so với trẻ em ngoài gia đình. Trong một nghiên cứu ở Đông Thổ Nhĩ Kỳ, người ta thấy rằng tỷ lệ hiện nhiễm *HP* ở trẻ em có mẹ bị nhiễm vi khuẩn này là 49% cũng cao hơn ở trẻ em của các bà mẹ không bị nhiễm khuẩn (22,6%) [190]. Malaty [110] đã báo cáo rằng nếu bố hoặc mẹ dương tính với *HP* thì 40% con của họ nhiễm, trong khi nếu cả cha và mẹ đều âm tính chỉ có 3% trẻ em bị nhiễm vi khuẩn này. Ở Trung Quốc, kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra trong gia đình có ít nhất một phụ huynh bị nhiễm bệnh, 85% trẻ em bị nhiễm *HP*, trong khi trong gia đình có cả cha lẫn mẹ âm tính chỉ có 22% trẻ em bị *HP* dương tính [107]. Tương tự như vậy, các nhà điều tra từ Brazil nhấn mạnh vai trò của các bà mẹ và anh chị em nhưng không liên quan tới người bố trong việc làm tăng nguy cơ nhiễm của trẻ đối với *HP* [55]. Những nghiên cứu đánh giá vai trò sống chung bố mẹ có tình trạng huyết thanh dương tính với *HP* đã được thực hiện trong nghiên cứu của KiVi trên trẻ em lứa tuổi học đường cho thấy, mẹ và anh hoặc chị nhiễm *HP* khiến nguy cơ của trẻ tăng 8,1 lần (95%CI:1,8-37,3), có mẹ nhiễm *HP* làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn của trẻ lên 11,6 lần (2-67,9) trên phân tích đa biến, trong khi tình trạng của bố thì không liên quan [96]. Nghiên cứu của Oya Yucel tại Thổ Nhĩ Kỳ, mẹ nhiễm tăng nguy cơ của con gấp 2 lần [192]. Trong một nghiên cứu cắt ngang trên cộng đồng ở 533 người đến từ 135 thành viên hộ gia đình, với nhiều thế hệ sống trong cùng một ngôi nhà ở Việt Nam, mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *HP* ở trẻ em với tình trạng nhiễm khuẩn của các bà mẹ một lần nữa lại ủng hộ giả thuyết lây truyền *HP* trong nội bộ gia đình [25]. Những nghiên cứu mới đây tại Việt Nam cũng cho thấy điều này như trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân, tỷ lệ nhiễm *HP* của trẻ không liên quan đến tình trạng nhiễm của bố ở cả hai địa bàn. Trong khi đó tình trạng nhiễm *HP* của mẹ ảnh hưởng lên tỷ lệ

nhễm của trẻ khá rõ ràng. Ở cả hai địa bàn trẻ có mẹ nhiễm *HP* đều có tỷ lệ nhiễm cao hơn hay nguy cơ nhiễm cao hơn lần lượt là 50% so với 38,5% ở Điện Biên và 34,7% so với 30,1% ở Trà Vinh. Tại Điện Biên, nguy cơ nhiễm *HP* của trẻ có mẹ huyết thanh dương tính cao gấp 1,59 lần so với trẻ của bà mẹ huyết thanh âm tính. Khi xem xét mối liên quan tình trạng huyết thanh của cả bố và mẹ đến khả năng nhiễm của con cho thấy những phát hiện, trẻ có cả bố và mẹ huyết thanh dương tính có nguy cơ nhiễm cao gấp 2,21 lần so với trẻ có cả bố và mẹ âm tính (95%CI:1,21-4,23). Trẻ có hoặc bố hoặc mẹ huyết thanh dương tính cũng có nguy cơ nhiễm cao hơn trẻ có bố và mẹ âm tính 1,29 lần nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê [170], [169]. Các nghiên cứu khác tại Việt Nam cũng cho kết quả tương tự về mối liên quan giữa lây nhiễm *HP* của trẻ với bố/mẹ hay anh/chị em [171], [25].

Tác giả Glynn nghiên cứu trên trẻ từ 21 tháng đến 6 tuổi cho thấy chị em trong gia đình nhiễm thì trẻ có nguy cơ cao gấp 3,1 lần [69]. Hầu hết các nghiên cứu chỉ ra nguy cơ từ mẹ và anh chị em mà ít có liên quan đến bố [55]. Tác giả Weyerman nghiên cứu tại Đức xác định bố, mẹ, anh chị em lây cho trẻ từ thời thơ ấu, tình trạng lây nhiễm xảy ra ở những gia đình đông con [186].

Ở các nước đang phát triển, do điều kiện nhà ở chật chội tạo ra liên hệ chặt chẽ hơn giữa các bà mẹ và trẻ em và giữa anh chị em cùng giường có thể là lý do chính cho tỷ lệ lây nhiễm cao. Ngoài ra, ở những nước này người bố làm việc ít có liên lạc với con cái và đó là lý do *HP* được truyền chủ yếu qua mẹ.

Các nghiên cứu khác cũng cho thấy mẹ, anh chị em bị nhiễm là yếu tố nguy cơ nhiễm *HP* ở trẻ em [61], [120], [50]. Một số nghiên cứu khẳng định anh chị em bị nhiễm bệnh như là một yếu tố nguy cơ nhiễm *HP* và các đã được thảo luận trước đó [41], [39], [128]. Anh chị em ruột của bệnh nhân có ung thư dạ dày cũng đã được tìm thấy có một tỷ lệ nhiễm *HP* cao hơn [128]. Anh chị em ruột bị nhiễm là một ổ chứa mầm bệnh quan trọng của lây truyền *HP* ở trẻ em. Các nghiên cứu thuần tập đã chứng minh vai trò của anh/chị/em trong lây nhiễm *HP* ở trẻ [125], [39]. Tác giả Kathleen nghiên cứu trên trẻ từ 21 tháng đến 6 tuổi cho thấy chị em trong gia đình nhiễm thì trẻ có nguy cơ cao gấp 3,1 lần [69]. Một nghiên cứu trên trẻ em Hy Lạp cho thấy trẻ có mẹ hoặc chị em nhiễm *HP* thì có tỷ lệ nhiễm cao hơn nhiều so với trẻ có mẹ hoặc chị em âm tính [149].

Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Anh Xuân, tình trạng nhiễm của người anh/chị lớn nhất trong hộ gia đình được đưa vào để so sánh, kết quả cho thấy, cả ở hai địa bàn, tình trạng nhiễm của anh/chị đầu và anh/chị thứ hai có ảnh hưởng lớn đến khả năng nhiễm của trẻ. Cụ thể trẻ có anh/chị đầu dương tính có tỷ lệ nhiễm cao gấp 4,36 lần (ở Điện Biên) và 11,67 lần (ở Trà Vinh) so với trẻ có anh/chị đầu âm tính. Nếu cả anh/chị đầu và anh/chị thứ hai dương tính thì tỷ lệ này là 19,88 lần (ở Điện Biên) và 50 lần (ở Trà Vinh). Kết quả này là tương đồng so với các nghiên cứu được đề cập ở trên và tương đồng với nghiên cứu trước đây của nhóm tác giả này khi ghi nhận gia đình có anh/em dương tính với *HP* thì trẻ có nguy cơ nhiễm cao gấp từ 4,35 đến 13,56 lần tùy số lượng anh/em dương tính so với nếu anh/em âm tính. Qua đó cho thấy nguy cơ nhiễm *HP* trong gia đình là rất lớn.

Nhiều nghiên cứu gần đây ghi nhận việc chung sống với người mang *HP* hoặc bị bệnh viêm-loét dạ dày, tá tràng trong gia đình hoặc trong cơ sở chăm sóc liên quan rất chặt chẽ với sự lây nhiễm *HP*. Cho tới thời điểm hiện tại, đường lây truyền của *HP* còn chưa được sáng tỏ nhưng con đường lây từ người sang người thông qua miệng-miệng, phân-miệng đã được chứng minh. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu theo dõi sự lây lan của *HP* giữa những người con trong gia đình. Nghiên cứu thuần tập bởi Muhsen và cộng sự ở trẻ 3-5 tuổi người Isarel trong 3-4 năm, nhóm tác giả đã ghi nhận có sự nhiễm *HP* giữa các anh chị em trong cùng một gia đình và có sự nhiễm sớm và dai dẳng [125].

Lây truyền giữa các thành viên không thuộc gia đình cũng được Triantafillidis và cộng sự nghiên cứu. Họ đã điều tra nguy cơ nhiễm *HP* giữa nhân viên y tế và không phải nhân viên y tế tại một bệnh viện. Kết quả cho thấy tiếp xúc với bệnh nhân làm tăng nguy cơ nhiễm *HP* trong khoảng thời gian 5 năm [175], tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh hằng năm là 4,95% và nhân viên điều dưỡng có nguy cơ cao hơn đáng kể so với các nhân viên hành chính và kỹ thuật.

Trong một nghiên cứu của Cervantes và cộng sự nhận định rằng nhiễm *HP* ở anh, chị luôn là yếu tố tiền đề, đi trước trong nguy cơ nhiễm của em ruột họ, đặc biệt khoảng cách tuổi giữa anh, chị em đó là nhỏ hơn 3 tuổi [39].

Đối với người trưởng thành chúng tôi tiến hành phân tích mối liên quan giữa đối tượng và vợ hoặc chồng của họ. Kết quả của một số nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa tình trạng *HP* của đối tượng nghiên cứu và người hôn phối của họ theo quy

luật người có vợ hoặc chồng dương tính với *HP* thì có nguy cơ nhiễm cao hơn so với người có vợ hoặc chồng không nhiễm [33], [110].

Có thể nói có lây truyền từ người sang người (dạ dày-miệng, miệng-miệng và các phân-miệng, lây truyền qua sữa mẹ và lây truyền qua dụng cụ y tế). Ngoài ra, có ít nhất ba vectơ có chứng cứ để xem xét có thể là ổ chứa của vi khuẩn là: nước, thức ăn và động vật. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng và tuân theo quy luật này, tuy nhiên khác biệt này chỉ có ý nghĩa thống kê trên cộng đồng người Mường với tỷ suất chênh khá lớn là 2,12 lần (95%CI:1,3-3,38) (Bảng 3.10).

4.2.14. *Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ với tình trạng sử dụng kháng sinh*

Sự nhạy cảm của *HP* với kháng sinh có sự khác nhau giữa các địa bàn khác nhau và tùy thuộc vào cả các yếu tố khác. Do đó việc có tiền sử dùng kháng sinh có thể ảnh hưởng đến nguy cơ nhiễm và tái nhiễm của trẻ. Tuy thế, có sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu khác nhau. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tiền sử dùng kháng sinh làm giảm nguy cơ nhiễm của trẻ trong khi nhiều nghiên cứu khác lại không cho thấy điều này. Ở cả hai địa bàn chúng tôi đều nhận thấy có sự chênh lệch nhỏ về tỷ lệ nhiễm của trẻ theo tiền sử dùng kháng sinh. Sự khác biệt này đi theo xu hướng trẻ có tiền sử dùng kháng sinh có tỷ lệ nhiễm thấp hơn so với trẻ không có tiền sử dùng, trong đó sự chênh lệch cao hơn khi so sánh với tiền sử dùng kháng sinh trong 1 tháng trước và thấp hơn khi xem xét tiền sử dùng kháng sinh trong 12 tháng. Tuy vậy tất cả sự khác biệt này đều không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.12). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Cheryls Brousard theo dõi 608 trẻ không thấy sự khác biệt giữa trẻ có tiền sử và không có tiền sử dùng kháng sinh cũng như các nghiên cứu trong nước của Nguyễn Thị Anh Xuân, Nguyễn Văn Bằng và Lê Thọ [24], [170], [171], [169]. Trong khi đó Rothenbacher và cộng sự ghi nhận thấy tỷ lệ nhiễm *HP* ở nhóm trẻ em có tiền sử dùng kháng sinh thấp hơn so với nhóm không sử dụng kháng sinh trong một nghiên cứu tại Đức [150].

4.2.15. *Mối liên quan giữa nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ với tiền sử mắc bệnh tiêu hoá*

Mối liên quan giữa nhiễm *HP* ở trẻ và tình trạng bệnh tiêu hóa của bố mẹ cả hai địa bàn chúng tôi đều nhận thấy tỷ lệ nhiễm *HP* ở trẻ có bố hay mẹ đang bị bệnh tiêu

hóa thấp hơn trẻ có bố hoặc mẹ đang không bị các chứng bệnh này. Tuy nhiên các khác biệt được ghi nhận là rất nhỏ và hoàn toàn không có ý nghĩa thống kê hay nói cách khác, tình trạng hiện có bệnh tiêu hóa của bố hay mẹ không có mối liên quan với nguy cơ nhiễm *HP* của trẻ (Bảng 3.9). Nhiều nghiên cứu đã đề cập đến tình trạng nhiễm *HP* với tiền sử mắc bệnh tiêu hóa như nghiên cứu của Zhang và cộng sự [195] tại Trung Quốc trẻ có tiền sử mắc bệnh tiêu hóa có tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa so với trẻ không mắc, không có tiền sử bệnh (52,9% so với 41,2%). Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Bàng [25], trẻ có tiền sử bệnh tiêu hóa có tỷ lệ nhiễm cao hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm chứng (42% so với 36,4%, $p < 0,05$). Trái lại, nghiên cứu của Lê Thọ [171] và Hoffmann tại Úc cũng không thấy ghi nhận thấy sự khác biệt này [81].

4.2.16. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ với tiền sử mắc bệnh dị ứng

Một số nghiên cứu chỉ ra mối liên quan giữa triệu chứng dị ứng với nhiễm *HP* như bệnh mề đay, bệnh Behcet, bệnh ngứa nốt hột, bệnh sừng hóa da phẳng [83]. Tuy vậy vẫn còn ít nghiên cứu đề cập đến vấn đề này nên những kết luận đưa ra chỉ có giá trị khai phá hoặc tham khảo. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận ở hai địa bàn nghiên cứu, trẻ có tiền sử dị ứng có nguy cơ lây nhiễm *HP* cao hơn nhưng khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.9). Với người trưởng thành, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan nào (Bảng 3.11). Trong một nghiên cứu khác, ở cả Điện Biên và Trà Vinh chúng tôi đều nhận thấy tỷ lệ nhiễm thấp hơn ở trẻ có bố, mẹ có tiền sử dị ứng trong đó ảnh hưởng của bố cao hơn. Trẻ có bố có tiền sử dị có nguy cơ nhiễm bằng 0,44 lần so với trẻ có bố không có tiền sử dị ứng, khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê trong mối liên hệ với mẹ ở cả hai địa bàn. Kết quả này tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Lê Thọ khi tác giả này cũng cho thấy không có mối liên quan giữa tiền sử dị ứng của trẻ và tình trạng nhiễm *HP*. Tuy thế trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Bàng, trẻ có tiền sử dị ứng có tỷ lệ nhiễm cao hơn có ý nghĩa so với trẻ không có tiền sử này. Do vậy cần có những nghiên cứu sâu hơn để có thể có những kết luận có giá trị tin cậy về mối liên quan này.

4.3. Mối liên quan giữa nhiễm *Helicobacter pylori* với kiểu gen kháng nguyên bạch cầu người nhóm DQB1 (HLA-DQB1)

Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm *HP* và HLA-DQB1 cũng được quan tâm nhiều trong các nghiên cứu. Kết quả ở bảng 3.24 cho thấy tỷ lệ trẻ trai mang alen HLA-

DQB1*0501 cao hơn và HLA-DQB1 halotype 0301, 0303 thấp hơn so với nhóm trẻ gái, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Wu và cộng sự trong một nghiên cứu tại Đài Loan trên các bệnh nhân viêm, loét dạ dày-tá tràng nhận thấy có mối liên quan giữa tình trạng mang HLA-DQB1 với các biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân nam nhưng tác giả chỉ ghi nhận thấy sự khác biệt ở các cá thể mang HLA-DQB1*0602 [188].

Tần suất gặp alen HLA-DQB1 halotype 0301, 0303, 0403, 0501, 0601 và 0602 ở nhóm trẻ trong gia đình có cha/mẹ mắc bệnh lý dạ dày - tá tràng cao hơn so với nhóm không có tiền sử mắc bệnh với ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như ghi nhận của Wu, tần suất mang các alen HLA-DQB1 halotype 0601 và 0602 cao hơn ở những người trong gia đình có tiền sử mắc ung thư dạ dày-tá tràng [188].

Khi tìm hiểu mối tương quan giữa các alen HLA-DQB1 riêng rẽ với tình trạng nhiễm *HP* chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tần suất alen HLA-DQB1 halotype 0301 và 0501 giữa hai nhóm có và không nhiễm *HP*. Nghiên cứu trên trẻ em dân tộc Yi tại Côn Minh cho thấy tần số gen HLA-DQB1*0301 trong nhóm không nhiễm *HP* cao hơn trong nhóm hiện nhiễm. Tuy nhiên, tần số alen HLA-DQB1*04 trong nhóm không nhiễm là thấp hơn so với nhóm hiện nhiễm *HP*. Như vậy có thể nói HLA-DQB1*0301 là yếu tố bảo vệ của cơ thể chống lại nhiễm *HP* trên trẻ em dân tộc Yi ở Côn Minh [82]. Tần suất gặp alen HLA-DQB1 halotype 0401 và 0402 có xu hướng cao hơn ở nhóm có nhiễm *HP* trong khi tần suất gặp alen HLA-DQB1 halotype 0403, 0601 và 0602 lại cao hơn ở nhóm không nhiễm *HP* nhưng khi phân tích theo nhóm alen chúng tôi ghi nhận thấy tần suất gặp alen HLA-DQB1 halotype 0501/0501 và 0301/0501 chiếm tỷ lệ cao nhất (21,7%). Halotype 0301/0301 và 0301/0601/02 chiếm tỷ lệ lần lượt là 11,7% và 10%. Mang alen HLA-DQB1 halotype 0501/0501 làm giảm tỷ lệ nhiễm *HP* trong khi mang HLA-DQB1 0301/0501 làm gia tăng tình trạng nhiễm *HP* (Bảng 3.26). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như ghi nhận của Wang và Wu trên thế giới [112], [188]. Trong một phân tích tổng hợp tìm hiểu mối liên quan giữa các kiểu gen, kiểu hình của HLA, Wang và cộng sự ghi nhận thấy HLA-DQB1*0303 đóng vai trò như các gen bảo vệ chống lại nguy cơ nhiễm *HP* với tỷ suất chênh OR là 0,57 (95%CI:0,36-0,89). Khi phân tích phân theo nhóm dân tộc, alen DQB1*0303 là một yếu tố bảo vệ nhiễm *HP* có ý nghĩa ở cộng đồng dân cư châu Á (OR=0,54; 95%CI:0,34-0,83; p=0,006) nhưng lại là yếu tố làm gia tăng nguy cơ

nhiễm ở nhóm dân châu Âu mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($OR=2,92$; $95\%CI: 0,29-29,34$; $p=0,36$). HLA-DQB1*0401 là gen nhạy cảm trong nhiễm *HP* ($OR=3,34$; $95\%CI:1,93-5,77$). Trong khi đó mang alen HLA-DQB1*0401, HLA-DQA1*0103 và HLA-DQA1*0301 làm gia tăng tình trạng nhiễm *HP* với tỷ suất chênh (OR) và $95\%CI$ lần lượt là 3,34 (1,93–5,77), 1,64 (1,16-2,33) và 2,03(1,20-3,44) [90].

Nghiên cứu của Nibras tại Iraq cho thấy có mối liên quan yếu giữa tỷ lệ nhiễm *HP* với tình trạng mang alen HLA-DQB1*050101 ($OR=0,39$, $95\%CI:0,15-1$) [132]. Zhao và cộng sự tìm hiểu mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm *HP* và tình trạng mang alen HLA-DQB1 ghi nhận thấy các cá thể mang kiểu gen DQB1*0401 có nguy cơ nhiễm *HP* cao hơn so với nhóm mang kiểu gen DQB1*0301 [195].

Trong một nghiên cứu khác tại Sri Lanka, Arachchi cho thấy có mối liên quan giữa HLA-DQB1 với tình trạng nhiễm *HP* và tổn thương dạ dày trên nội soi và mô bệnh học theo tiêu chuẩn Sydney. Tần suất xuất hiện alen HLA-DQA1*0102, HLA-DQA1*0103 và HLA-DQB1*0301 lần lượt là 39%, 31% và 20%. Trong số 25 mẫu bệnh phẩm dương tính với *HP*, tần suất xuất hiện alen HLA-DQA1*0102, HLA-DQA1*0103 và HLA-DQB1*0301 lần lượt là 56%, 36% và 12% cao hơn so với nhóm không nhiễm *HP*. Tuy nhiên tác giả chỉ ghi nhận thấy có mối liên quan giữa alen HLA-DQA1*0102 với mức độ nặng của tổn thương dạ dày trên nội soi và mô bệnh học ($p=0,044$) mà không ghi nhận thấy mối liên quan giữa các alen khác với tỷ lệ nhiễm *HP* và mức độ nặng của tổn thương dạ dày [18].

4.4. Những ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành lần đầu tiên trên hai cộng đồng người Tày và Mường ở địa điểm tập trung đông dân tộc này nhất. Việc điều tra, lấy mẫu máu được thực hiện ở các thành viên trong hộ gia đình. Kỹ thuật ELISA đã được chuẩn độ trên quần thể nghiên cứu là người Việt Nam cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Nghiên cứu cũng đã thực hiện kỹ thuật sinh học phân tử hiện đại để xác định kiểu gen HLA. Kết quả nghiên cứu đã bước đầu xác định kiểu hình, kiểu gen HLA nhưng chỉ dừng lại ở mức độ mô tả mà chưa làm rõ được mối liên quan giữa nhiễm *HP* với HLA lớp II. Chi phí cho một xét nghiệm bằng PCR là rất cao, kinh phí của đề tài còn hạn chế nên cỡ mẫu chưa đủ lớn và mới chỉ thực hiện trên đối tượng trẻ em mà chưa tiến hành được với người trưởng thành.

Chúng tôi mong muốn có một nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu đủ lớn để trả lời câu hỏi về mối liên quan giữa phân bố kiểu gen HLA và nhiễm *HP* được rõ ràng hơn.

Nhiên cứu mới dừng lại ở việc thông báo kết quả xét nghiệm các trường hợp dương tính *HP* đến cán bộ y tế huyện mà chưa có điều kiện thực hiện các biện pháp can thiệp như tư vấn, giáo dục hành vi lối sống và hướng dẫn điều trị trong trường hợp cần thiết cho từng đối tượng.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả thu được của đề tài “Đặc điểm dịch tễ học và một số yếu tố liên quan đến nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em và các thành viên trong gia đình của hai nhóm dân tộc Tày và Mường”, chúng tôi đưa ra các kết luận sau:

1. Đặc điểm dịch tễ học nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ từ 6 tháng đến 18 tuổi và các thành viên trong gia đình của hai nhóm dân tộc Tày và Mường

Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* chung của người Tày là 46,8%. Trẻ em từ 6 tháng tới 18 tuổi có tỷ lệ nhiễm thấp hơn rõ rệt so với người trưởng thành (41,4% so với 49,2%; OR=0,66 (0,52-0,85)). Tỷ lệ nhiễm HP có xu hướng tăng theo tuổi ở cả trẻ em và người lớn (ptrend=0,000225). Tỷ lệ nhiễm ở nam cao hơn nữ, trẻ nam cao hơn trẻ nữ nhưng các khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* chung của người Mường là 48,6%. Trẻ em từ 6 tháng tới 18 tuổi có tỷ lệ nhiễm thấp hơn nhóm trên 18 tuổi (42,9% so với 51,2%; OR=0,68 (0,52-0,90)). Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm HP giữa nam và nữ.

2. Các yếu tố liên quan tới lây nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em và các thành viên trong hộ gia đình của hai nhóm dân tộc Tày và Mường

Có mối liên quan thuận giữa nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em và các thành viên trong hộ gia đình gồm: tuổi, gia đình có người nhiễm HP, điều kiện vệ sinh – xã hội (nhà nền đất, nguồn nước sinh hoạt là nước sông/ngòi, thu nhập bình quân của gia đình trên 1 triệu/tháng), thực hành vệ sinh không tốt (nhai bón cho trẻ, không rửa tay trước khi ăn, sau khi đi vệ sinh).

3. Kiểu hình HLA-DQB1 và mối liên quan đến nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em từ 6 tháng đến 18 tuổi

- Đã xác định 19 kiểu hình HLA-DQB1 trong tổng số 60 mẫu huyết thanh được làm xét nghiệm (30 mẫu dương và 30 mẫu âm tính với HP).
- Alen HLA-DQB1*0501/0501 là yếu tố làm giảm nguy cơ nhiễm HP trong khi alen HLA-DQB1*0301/0501 làm tăng nguy cơ nhiễm HP ở trẻ.

KIẾN NGHỊ

1. Cần tổ chức truyền thông trong cộng đồng và hoạt động can thiệp làm giảm nguy cơ nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em và các thành viên trong hộ gia đình của dân tộc Tày và Mường như cải thiện điều kiện kinh tế - xã hội, nâng cao hiểu biết, tăng cường các thực hành vệ sinh trong sinh hoạt, ăn uống.
2. Tổ chức khám sàng lọc và điều trị cho người bị bệnh dạ dày có nhiễm *Helicobacter pylori* trong gia đình đặc biệt là bố, mẹ, anh/chị để tránh lây truyền bệnh.
3. Tiếp tục nghiên cứu thêm về kiểu hình HLA-DQB1 và mối liên quan đến nhiễm *Helicobacter pylori*.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Phan Thị Thanh Bình, Hoàng Minh Viết, Nguyễn Thị Việt Hà, Vũ Sinh Nam (2017), "Đặc điểm dịch tễ học nhiễm nhiễm *Helicobacter pylori* ở các thành viên trong gia đình dân tộc Mường tại huyện Kỳ Sơn, tỉnh Hoà Bình", *Tạp chí Y học dự phòng* 2(27), tr.60-66.
2. Nguyễn Thị Việt Hà, Phan Thị Thanh Bình, Vũ Sinh Nam (2017), "Tìm hiểu mối liên quan giữa kiểu gene và halotype của HLA-DQB1 với tình trạng nhiễm *H. pylori* ở trẻ em Việt Nam", *Tạp chí Y học thực hành* 5 (1043), tr.113-115.
3. Thi Viet Ha Nguyen, Van Bang Nguyen, Thi Thanh Binh Phan, Thi Thu Hoang Ha, Thi Lan Anh Le and Dac Cam Phung (2016), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Tay children in Vietnam", *Annals of Clinical and Laboratory Research* 4, 4(125), tr.1-9.
4. Thi Viet Ha Nguyen, Van Bang Nguyen, Thi Thanh Binh Phan, Thi Lan Anh Le, Thi Thu Hoang Ha, Dac Cam Phung (2017), "Prevalence and Risk factor of *Helicobacter pylori* infection in Muong children in Vietnam", *Annals of Clinical and Laboratory Research* 5, 1(159), tr.1-9.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bàng N. V. (2004), "Lây nhiễm *Helicobacter pylori* trong hộ gia đình nhiều thế hệ ở miền bắc Việt Nam", *Tạp chí Y học dự phòng* 2, 5(69), tr.54-59.
2. Bàng N. V. (2004), "Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em tại khoa nhi bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Nghiên cứu y học* 28(2), tr.70-80.
3. Bàng N. V., Xuân N. T. A. (2007), "Một số đặc điểm dịch tễ học nhiễm *Helicobacter pylori* tại một xã miền trung (Quỳnh Đôi, Quỳnh Lưu, Nghệ An)", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 322, tr.621-629.
4. Nguyễn Văn Bàng T. X. L. (2007), "Đặc điểm dịch tễ học nhiễm *Helicobacter pylori* ở trẻ em các dân tộc miền núi phía Bắc Việt Nam", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 55(6), tr.146-153.
5. Nguyễn Ngọc Chức, Nguyễn Khánh Trạch, Trần Văn Hợp, (2000), "Nghiên cứu mối liên quan giữa tỉ lệ viêm dạ dày, viêm hành tá tràng mãn tính và nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét hành tá tràng", *Nội khoa*, tr.48-52.
6. Nguyễn Gia Khánh, Nguyễn Văn Bàng (2009), "*Nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ em lâm sàng và điều trị*", Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội.
7. Nguyễn Văn Ngoan (2004), "*Viêm dạ dày mạn tính ở trẻ em: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội soi mô bệnh học và điều trị*", (Luận văn tiến sỹ Y học), Đại học Y Hà Nội.
8. Trần Văn Quang, Chu Văn Tường, Nguyễn Gia Khánh, Đỗ Mai Hương (2002), "Nhận xét tình hình loét dạ dày - tá tràng ở trẻ em", *Nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, tr.269-277.
9. Trần Thiện Trung (2002), "Viêm loét dạ dày - tá tràng và vai trò của *Helicobacter pylori*", Nhà xuất bản Y Học, tr. 13-112.

Tiếng Anh

10. Adlekha S., Chadha T., Krishnan P., Sumangala B. (2013), "Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy in a medical college hospital in kerala", India. *Ann Med Health Sci Res*, 3(4), pp.559-563.
11. Aguemon B., Struelens M., Massougboji A., Ouendo E. (2005), "Prevalence and risk- factors for *Helicobacter pylori* infection in urban and rural Beninese populations", *Clin Microbiol Infect*, 11(8), pp.611-617.
12. Ahmad, M., et al. (2007), "Long-term re-infection rate after *Helicobacter pylori* eradication in Bangladeshi adults", *Digestion*, 75(4), pp.173-176.
13. Alaboudy A., Elbahrawy A., Matsumoto S., Yoshizawa A. (2011), "Conventional narrow-band imaging has good correlation with histopathological severity of *Helicobacter pylori* gastritis", *Dig Dis Sci*, 56, pp.1127-1130.
14. Alizadeh A., Ansari S., Ranjbar M., Shalmani H. (2009), "Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Nahavand: a population-based study", *East Mediterr Health J*, 15(1), pp.129-135.
15. Ang T., Fock K., Dhamodaran S., D B., E G., F G. (2005), "Racial differences in *Helicobacter pylori*, serum pepsinogen and gastric cancer incidence in an urban Asian population", *J Gastroenterol Hepatol*, 20(10), pp.1603-1609.
16. Ankarklev, J., et al. (2012), "Common coinfections of *Giardia intestinalis* and *Helicobacter pylori* in non-symptomatic Ugandan children", *PLoS Negl Trop Dis*, 6: pp.1780.
17. Apostolopoulos P., Vafiadis-Zouboulis I., Tzivras M., Kourteas D., Katsilambros N., Archimandritis A. (2002), "*Helicobacter pylori* (H pylori) infection in Greece: the changing prevalence during a ten-year period and its antigenic profile", *BMC Gastroenterol* 2(11).

18. Arachchi P. S. , Gunasekera C. P., Weerasekera M. M., et al (2016),
"Association between Selected Human Leukocyte Antigen Alleles and
Helicobacter pylori Infection among Dyspeptic Patients", *Int J Enteric Pathog*,
4(4):e37102.
19. Archampong T., Asmah R., Wiredu E., Gyasi R., Nkrumah K., Rajakumar K.
(2015), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic Ghanaian
patients", *Pan Afr Med J*, 20, 178.
20. Aryana K., Keramati M., Zakavi S., Sadeghian M., Akbari H. (2013),
"Association of *Helicobacter pylori* infection with the Lewis and ABO blood
groups in dyspeptic patients", *Niger Med J*, 54(3), pp.196-199.
21. Ashorn M., Miettinen A., Ruuska T., Laippala P., Mäki M. (1996),
"Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in infancy", *Arch
Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 72(2), pp.141-142.
22. Azevedo N. F., Huntington J., Goodman K. J. (2009), "The Epidemiology of
Helicobacter pylori and Public Health Implications", *Helicobacter*, 15(1), pp.1-
7.
23. Bakka A., Salih B. (2002), "Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in
asymptomatic subjects in Libya", *Diagn Microbiol Infect Dis* 43, pp.265-268.
24. Bang N. V., Khanh N. G., Cam P. D., Kremp O., Kalach N., Dupont C.,
Raymond J., Vidal-Trecan G. (2006), "Prevalence of and factors associated
with *Helicobacter pylori* infection in children in the North of Vietnam", *The
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74(4), pp.536-539.
25. Bang N. V., Khanh N. G., Cam P. D., Okrainec K., Raymond J., Dupond C.,
Kremp O., Kalach N., Vidal-Trecan G. (2006), "Intra-familial transmission of
Helicobacter pylori infection in children of households with multiple
generations in Vietnam", *Eur J Epidemiol*, 21(6), pp.459-460.

26. Bang N. V., Khanh N. G., Ha N. T. V. (2012), "*Helicobacter pylori* infection in Vietnam: epidemiology, symptomatology, diagnosis and treatment in children", *J Gastroenterol Hepatol*, 27(5), pp.268-272.
27. Bassily S., Frenck R. W., Mohareb E. W., Wierzba T., Savarino S. (1999), "Seroprevalence of *Helicobacter pylori* among Egyptian newborn and their mother: a preliminary report", *Am J Trop Med Hyg*, 61(1), pp.37-40.
28. Bastos J., Peleteiro B., Pinto H., Marinho A., Guimarães J., Ramos E. (2013), "Prevalence, incidence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Portuguese adolescents (EpiTeen)", *Dig Liver Dis*, 45(4), pp.290-295.
29. Begue R., Gonzales J., Correa-Gracian H., Tang S. (1998), "Dietary risk factors associated with the transmission of *Helicobacter pylori* in Lima, Peru", *Am J Trop Med Hyg*, 59(4), pp.637-640.
30. Benberin V., Bektayeva R., Karabayeva R., Lebedev A., Akemeyeva K. (2013), "Prevalence of *H. pylori* infection and atrophic gastritis among symptomatic and dyspeptic adults in Kazakhstan. A hospital-based screening study using a panel of serum biomarkers", *Anticancer Res*, 33(10), pp.4595-4602.
31. Blaser M. J., Nomura A., Lee J., Stemmerman G. N., Perez-Perez G. I. (2007), "Early-life family structure and microbially induced cancer risk", *PLOS Medicine*, 4(1), 7.
32. Bode G., Piechotowski I., Rothenbacher D., Brenner H. (2002), "*Helicobacter pylori*-specific immune responses of children: implications for future vaccination strategy", *Clin Diagn Lab Immunol.*, 9(5), pp.1126-1128.
33. Brenner H., Weyermann M., Rothenbacher D. (2006), "Clustering of *Helicobacter pylori* infection in couples: differences between high- and low-prevalence population groups", *Ann Epidemiol*, 16(7), pp.516-520.
34. Brown L. M., Thomas T. L., Ma J. L., Chang Y. S., You W. C., Liu W. D., Zhang L., Pee D., Gail M. H. (2002), "*Helicobacter pylori* infection in rural

- China: demographic, lifestyle and environmental factors", *Int J Epidemiol*, 31(3), pp.638-645.
35. Bruce M. G., Maarros H. I. (2008), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection", *Helicobacter*, 13(1), pp.1-6.
 36. Bürgers R., Schneider-Brachert W., Reischl U., Behr A., Hiller K. (2008), "*Helicobacter pylori* in human oral cavity and stomach", *Eur J Oral Sci*, 116(4), pp.297-304.
 37. Cartágenes V. D., Martins L. C., Carneiro L. M., Barile K. A., Corvelo T. C. (2009), "*Helicobacter pylori* in children and association with CagA strains in mother-child transmission in the Brazilian Amazon region", *Rev Soc Bras Med Trop*, 42(3), pp.298-302.
 38. Carter F., Seaton T., Yuan Y., Armstrong D. (2012), "Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in the Bahamas", *West Indian Med J*, 61(7), pp.698-702.
 39. Cervantes D., Fischbach L., Goodman K., Phillips C., Chen S. (2010), "Exposure to *Helicobacter pylori*-positive siblings and persistence of *Helicobacter pylori* infection in early childhood", *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*, 50(5), pp.481-485.
 40. Chi H., Bair M., Wu M., Chiu N., Hsiao Y., Chang K. (2009), "Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in high-school students on Lanyu Island Taiwan: risk factor analysis and effect on growth", *J Formos Med Assoc*, 108(12), pp.929-936.
 41. Dattoli V., Veiga R., da Cunha S., Pontes-de-Carvalho L., M A. (2010), "Seroprevalence and potential risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Brazilian children", *Helicobacter*, 15(4), pp.273-278.
 42. De Groote D., van Doorn L., Ducatelle R., Verschuuren A., Haesebrouck F., Quint W., Jalava K., Vandamme P. (1999), "'Candidatus *Helicobacter suis*", a

- gastric helicobacter from pigs, and its phylogenetic relatedness to other gastrospirilla", *Int J Syst Bacteriol*, 49(Pt4), pp.1769-1777.
43. De Sousa L., Vásquez L., Velasco J., Parlapiano D. (2006), "Isolation of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa, dental plaque and saliva in a population from the Venezuelan Andes", *Invest Clin*, 47(2), pp.109-116.
 44. Den Hollander W. J., Holster I. L., den Hoed C. M., van Deurzen F. (2013), "Ethnicity is a strong predictor for *Helicobacter pylori* infection in young women in a multi-ethnic European city", *J Gastroenterol Hepatol*, 28(11), pp.1705-1711.
 45. Dore M., Malaty H., Graham D., Fanciulli G., Delitala G., Realdi G. (2002), "Risk Factors Associated with *Helicobacter pylori* Infection among Children in a Defined Geographic Area", *Clin Infect Dis*, 35(3), pp.240-245.
 46. Dorji D., Dendup T., Malaty H., Wangchuk K., Yangzom D. (2014), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Bhutan: The Role of Environment and Geographic Location", *Helicobacter*, 19(1), pp.69-73.
 47. Dowsett S., Archila L., Segreto V., D B., E G., F G. (1999), "*Helicobacter pylori* infection in indigenous families of Central America: serostatus and oral and fingernail carriage", *J Clin Microbiol*, 37, pp.2456-2460.
 48. Drumm B., Koletzko S., Oderda G. (2000), "*Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*", *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 30(2), pp.207-213.
 49. Dubois A. (1995), "Spiral bacteria in the human stomach: the gastric Helicobacter", *E.I.D*, 1(3), pp.1-10.
 50. Egorov A., Sempértegui F., Estrella B., Egas J., Naumova E., Griffiths J. (2010), "The effect of *Helicobacter pylori* infection on growth velocity in young children from poor urban communities in Ecuador", *Int J Infect Dis*, 14(9), pp.788-791.

51. El-Omar E. and P. Malferrheiner (2001), "*Helicobacter pylori* infection and gastric cancer", *Curr Opi Gastroenterol*, 17(Suppl 1), pp. S24-27.
52. Elitsur Y., Durst P., Lawrence Z., Rewalt M. (2008), "Does *Helicobacter pylori* protect children from reflux disease?", *J Clin Gastroenterol*, 42(2), pp.215-216.
53. Epplein M., Signorello L., Zheng W., Peek R. (2011), "Race, African ancestry, and *Helicobacter pylori* infection in a low-income United States population", *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20(5), pp.826-834.
54. Ertem D. (2011), "*Helicobacter pylori* infection in children", *Journal of Pediatric Sciences* 3(4), pp.102.
55. Escobar M. & Kawakami E. (2004), "Evidence of mother-child transmission of *Helicobacter pylori* infection", *Arq Gastroenterol*, 41(4), pp.239-244.
56. Eusebi L., Zagari R., Bazzoli F. (2004), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection", *Helicobacter*, 19(s1), pp.1-5.
57. Falsafi T., Valizadeh N., Najafi M., Ehsani A., Khani A., Landarani Z., Falahi Z. (2007), "Culture of *Helicobacter pylori* from stool samples in children", *Canadian Journal of Microbiology*, 53, pp.411-416.
58. Fawcett J., Shaw J., Brooke M., Walker A., Barbezat G. (1998), "Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in a longitudinal study of New Zealanders at ages 11 and 21", *Aust N Z J Med*, 28(5), pp.585-589.
59. Fernández-Tilapa G., Axinecuilteco-Hilera J., Giono-Cerezo S., Martínez-Carrillo D., Illades-Aguilar B. (2011), "vacA genotypes in oral cavity and *Helicobacter pylori* seropositivity among adults without dyspepsia", *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16(2), pp.175-180.
60. Ferreccio C., Rollán A., Harris P., Serrano C., Gederlini A., Margozzini P. (2007), "Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country", *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(4), pp.662-667.

61. Fialho A., AB B., Braga Neto M., Carneiro J., Rocha A. (2010), "Younger siblings play a major role in *Helicobacter pylori* transmission among children from a low-income community in the Northeast of Brazil", *Helicobacter*, 15(6), pp.491-496.
62. Fock K. M., Ang T. (2010), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia", *J Gastroenterol Hepatol*, 25(3), pp.479-486.
63. Ford A. C., Axon A. T. R. (2010), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and Public Health Implications", *Helicobacter*, 15(Supplement s1), pp.1-6.
64. Fox J., Perkins S., Yan L., E G., G B., H B. (1996), "Local immune response in *Helicobacter pylori*-infected cats and identification of H. pylori in saliva, gastric fluid and faeces", *Immunology*, 88(3), pp.400-406.
65. Fujimura S., Kato S., Watanabe A. (2008), "Water source as a *Helicobacter pylori* transmission route: a 3-year follow-up study of Japanese children living in a unique district", *J Med Microbiol*, 57(7), pp.909-910.
66. Gao C, Li Z, Ding J, Wang J, Hu X, Liu T, Xu T, H L. (2000), "Study on the relations between HLA-DRB 1 alleles and *Helicobacter pylori* infection", *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 21(6), pp.417-419.
67. Ghasemi-Kebria F., Ghaemi E., Azadfar S., Roshandel G. (2013), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among Iranian children", *Arab J Gastroenterol*, 14(4), pp.169-172.
68. Ghil H., Yoo J., Jung W., Chung T., Youn H., Hwang C. (2009), "Survey of *Helicobacter* infection in domestic and feral cats in Korea", *J Vet Sci*, 10(1), pp.67-72.
69. Glynn M. K., Friedman C. R., Gold B. D., Khanna B., Hutwagner L. (2002), "Seroincidence of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of rural Bolivian children: acquisition and analysis of possible risk factors", *Clin. Infect. Dis*, 35(9), pp.1059-1065.

70. Goh K. L., Chan W. K., Shiota S., Yamaoka Y. (2011), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications", *Helicobacter*, 16(1), pp.1-9.
71. Goodman K., O'Rourke K., Day R., Wang C., Nurgalieva Z., Phillips C. (2002), "Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in a US-Mexico cohort during the first two years of life", *Int J Epidemiology*, 34(6), pp.1348-1355.
72. Goodman K. J., Correa P., H.J T. A., Ramirez H., DeLany J., Guerrero P., Lopez Q., Collazos P. (1996), "*Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways", *American Journal of Epidemiology*, 144, pp.290-299.
73. Goodwin C. S., Armstrong J. (1990), "Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*)", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 9(1), pp.1-13.
74. Grad Y., Lipsitch M., Aiello A. (2012), "Secular trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities", *Am J Epidemiol*, 175(1), pp.54-59.
75. Grübel P., Huang L., Masubuchi N., D B., E G., G B. (1998), "Detection of *Helicobacter pylori* DNA in houseflies (*Musca domestica*) on three continents", *The Lancet*, 352(9130), pp.788-789.
76. Guarner J., Kalach N., Elitsur Y., Koletzko S. (2010), "*Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009", *Eur J Pediatr*, 169(1), pp.15-25.
77. Guzmán-Domínguez G., Newton-Sánchez O., Bustos-Saldaña R., Guzmán-Villa B., Barajas-Martínez A. (2008), "Seropositivity to *Helicobacter pylori* among university students and their families. A comparative cross-sectional stud", *Rev Esp Enferm Dig*, 100(9), pp.540-544.
78. Ha H. T. T., Bengtsson C., Cam P. D., Sorberg M., Granstrom M. (2005), "Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in urban and rural Vietnam", *Clin Diagn Lab Immunol*, 12(1), pp.81-85.

79. Haggerty T. D., Perry S., Sanchez L., Perez-Perez G., Parsonnet J. (2005), "Significance of transiently positive enzyme-linked immunosorbent assay results in detection of *Helicobacter pylori* in stool samples from children", *J Clin Microbiol* 43(5), pp.2220-2223.
80. Hanafi M., Mohamed A. (2013), "*Helicobacter pylori* infection: seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah, Saudi Arabia", *J Egypt Public Health Assoc*, 88(1), pp.40-45.
81. Hoffmann K M, Eherer A J, G J K (2003), "Are dyspeptic symptoms linked to *Helicobacter pylori*, A prospective cohort study among medical students", *Wien Klin Wochenschr.*, 115, pp.175-178.
82. Huang YK, Wen GS, Li HL, Hao P, Qi Q, LF Z. (2005), "Possible association between HLA-HRB1 and DQB1 genes frequency and susceptibility or resistance to *Helicobacter pylori* infection in Kunming Yi ethnic group children", *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* , 43(2), pp.137-140.
83. Hunt R. H., Xiao S. D., Megraud F., Leon-Barua R. (2011), "*Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline", *J Gastrointestin Liver Dis*, 20(3), pp.299-304.
84. Hwaid A., Al Marjan M. (2014), "Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection and its relation to ABO/Rherus blood groups in Diyala, Iraq", *Internat J Current Research*, 5(12), pp.4268-4271.
85. Jackson L., Britton J., Lewis S., McKeever T., Atherton J., Fullerton D. (2009), "A population-based epidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection and its association with systemic inflammation", *Helicobacter*, 14(5), pp.108-113.
86. Jafar Soltani M., Jalil Amirzadeh M., Soheila Nahedi M., Shahsavari S. (2013), "Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Children, a Population-Based Cross-Sectional Study in West Iran", *Iran J Pediatr*, 23(1), pp.13-18.

87. Jaff M. (2011), "Relationship between ABO blood groups and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic patients", *Clin Exp Gastroenterol*, 4, pp.221-226.
88. Jafri W., Yakoob J., Abid S., Siddiqui S., Awan S., Nizami S. (2010), "*Helicobacter pylori* infection in children: population-based age-specific prevalence and risk factors in a developing country", *Acta Paediatr*, 99(2), pp.279-282.
89. Janzon A., Sjöling Å., Åsa L., Dilruba A., Firdausi Q., Ann-Mari S. (2009), "Failure To Detect *Helicobacter pylori* DNA in Drinking and Environmental Water in Dhaka, Bangladesh, Using Highly Sensitive Real-Time PCR Assays", *Appl Environ Microbiol*, 75(10), pp.3039-3044.
90. Jingqiu Wang, Quan Zhang, Yali Liu, Jian Han, Xingming Ma, Yanping Luo, Yaling Liang, Lifeng Zhang, Hu Y. (2015), "Association between HLA- II gene polymorphism and *Helicobacter pylori* infection in Asian and European population: A meta-analysis", *Microbial Pathogenesis*, 82, pp.15-26.
91. Kanbay M., Gur G., Arslan H., Yilmaz Uboyacioglou S. (2005), "The relationship of ABO blood groups, age, gender, smoking and *Helicobacter pylori* infection", *Dig Dis Sci*, 50, pp.1214-1217.
92. Kato S., Okamoto H., Nishino Y., Oyake Y., Nakazato Y., Okuda M. (2003), "*Helicobacter pylori* and TT virus prevalence in Japanese children", *J Gastroenterol*, 38(12), pp.1126-1130.
93. Kaya A D, Gencay E, Ozturk CE, T Y (2008), "Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children northwest region of well strategies of re-sceening of seronegative and Turkey", *J trop pediatr*, 54, pp.353-354.
94. Khalifa M., Sharaf R., Aziz R. (2010), "*Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen", *Gut Pathog*, 2(2).

95. Kitagawa M., Natori M., Katoh M., Sugimoto K., Omi H., Akiyama Y., Sago H. (2001), "Maternal transmission of *Helicobacter pylori* in the perinatal period", *J Obstet Gynaecol Res*, 27(4), pp.225-230.
96. Kivi M., Rodin S., Kupersmidt I., Lundin A., Tindberg Y. (2007), "*Helicobacter pylori* genome variability in a framework of familial transmission", *BMC Microbiology* 7, 54.
97. Klein P., Graham D., Gaillour A., Opekun A., Smith E. (1991), "Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group", *Lancet*, 337(8756), pp.1503-1506.
98. Konturek J. (2003), "Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer", *J Physiol Pharmacol*, 54 Suppl 3, pp.23-41.
99. Kori M., Goldstein E., Granot E. (2009), "*Helicobacter pylori* infection in young children detected by a monoclonal stool antigen immunoassay", *Pediatr Infect Dis J*, 28(2), pp.157-159.
100. Kunstmann E, Hardt C, Treitz H, Suerbaum S, Faller G, Peitz U, Schmiegel W, J T E. (2002), "In the European population HLA-class II genes are not associated with *Helicobacter pylori* infection", *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 14(1), pp.49-53.
101. Kurosawa M., Kikuchi S., Inaba Y., Ishibashi T., Kobayashi F. (2000), "*Helicobacter pylori* infection among Japanese children", *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15(12), pp.1382-1385.
102. Kusters J., van Vliet A. H., Kuipers E. J. (2006), "Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection", *Clin Microbiol Rev*, 19(3), pp.449-490.
103. Leung W., Siu K., Kwok C., Chan S., Sung R., Sung J. (1999), "Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission", *Am J Gastroenterol*, 94(10), pp.2881-2884.

104. Lim S., Kwon J., Kim N., Buzás G. M., Y D. (2013), "Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years", *BMC Gastroenterol*, 13, 104.
105. Lindkvist P., Enquselassie F., Asrat D., Nilsson I., Muhe L., Giesecke J. (1999), "*Helicobacter pylori* infection in Ethiopian children: a cohort study", *Scand J Infect Dis*, 31(5), pp.475-480.
106. Luzza F., Imeneo M., Maletta M., D B., E G., F G. (1998), "Suggestion against an oral-oral route of transmission for *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiological study in a rural area", *Dig Dis Sci*, 43, pp.1488-1492.
107. Ma J., You W., Gail M., Zhang L., Blot W. (1998), "*Helicobacter pylori* infection and mode of transmission in a population at high risk of stomach cancer", *Int J Epidemiol*, 27(4), pp.570-573.
108. Macarthur C., Saunders N., Feldman W., Ipp M., Winders-Lee P., Roberts S., Best L., Sherman P., Pencharz P., Zanten S. V. v. (1999), "*Helicobacter pylori* and childhood recurrent abdominal pain: community based case-control study", *BMJ*, 319(7213), pp.822-823.
109. Magalhaes Queiroz D., Luzza F. (2006), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection", *Helicobacter*, 11(s1), pp.1-5.
110. Malaty H. (2007), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection", *Best Prac Res Clin Gastroenterol.*, 21, pp.205-214.
111. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Bazzoli F., El-Omar E., Graham D., Hunt R., Rokkas T., Vakil N., Kuipers E. J. (2007), "Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report", *Gut*, 56(6), pp.772-781.
112. Mana F., Vandebosch S., Miendje Deyi V., Haentjens P., Urbain D. (2013), "Prevalence of and risk factors for H. pylori infection in healthy children and young adults in Belgium anno 2010/2011", *Acta Gastroenterol Belg*, 76(4), pp.381-385.

113. Marisa M.-H., Sergio P.-d.-L., Haas R., Tahara T., Uc A., Yamagata H. (2008), "Microbiological implications of peri urban agriculture and water reuse in Mexico city", *PLoS ONE* 3, e2305.
114. Maryam M., Fatemeh F., Fatemeh V., Fatemeh M., Milad A. (2010), "Breastfeeding and H. pylori infection in children with digestive symptoms", *Iran J Pediatr*, 20(3), pp.330-334.
115. Masoodpoor N., Darakhshan, Sheikhvatan M. (2008), "*Helicobacter pylori* infection in Iranian children with recurrent abdominal pain", *Trop Gastroenterol*, 29(4), pp.221-223.
116. Matysiak-Budnik T., Mégraud F. (1997), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection with special reference to professional risk", *J Physiol Pharmacol*, 48(4), pp.3-17.
117. Mazari-Hiriart M., Ponce-de-León S., López-Vida I. Y., Islas-Macías P., Amieva-Fernández R., Quiñones-Falconi F. (2008), "Microbiological implications of periurban agriculture and water reuse in Mexico City", *PLoS One*, 3(5).
118. McIsaac W., Leung G. (1999), "Peptic ulcer disease and exposure to domestic pets", *Am J Public Health*, 89(1), pp.81-84.
119. Mégraud F. (2005), "Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study", *The Journal of pediatrics*, 146(2), pp.198-203.
120. Miranda A., Machado R., Silva E., Kawakami E. (2010), "Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children of low socioeconomic level in São Paulo", *Sao Paulo Med J*, 128(4), pp.187-191.
121. Mohammad M., Hussein L., Coward A., Jackson S. (2008), "Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among Egyptian children: impact of social background and effect on growth", *Public Health Nutr*, 11(3), pp.230-236.

122. Moraes M. M. C., Silva G. A. P. d. (2003), "Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children", *Jornal de Pediatria*, 79(1), pp.2003-2007.
123. Moreira E. J., Santos R., Nassri V., Reis A., Guerra A., Alcântara A., Matos J. (2004), "Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children: is education a main determinant", *Epidemiol Infect*, 132(2), pp.327-335.
124. Moreno Y., Piqueres P., Alonso J., Jiménez A., González A., Ferrús M. (2007), "Survival and viability of *Helicobacter pylori* after inoculation into chlorinated drinking water", *Water Res*, 41(15), pp.3490-3496.
125. Muhsen K., Athamna A., Bialik A., Alpert G., Cohen D. (2010), "Presence of *Helicobacter pylori* in a sibling is associated with a long-term increased risk of H. pylori infection in Israeli Arab children", *Helicobacter*, 15(2), pp108-113.
126. Mukherjee P., Chacko B., Singh T., Pawar G., Kaur H. (2005), "Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children with recurrent abdominal pain", *Trop Gastroenterol*, 26(2), pp.102-104.
127. Nahar S., Kibria K., Hossain M., Sultana J., Sarker S. (2009), "Evidence of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* by PCR-based RAPD fingerprinting in Bangladesh", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 28(7), pp.767-773.
128. Nam J., Choi I., Cho S., Kim C., Lee J., Nam S. (2011), "*Helicobacter pylori* infection and histological changes in siblings of young gastric cancer patients", *J Gastroenterol Hepatol*, 26(7), pp.1157-1163.
129. Naous A., Al-Tannir M., Naja Z., Ziade F., El-Rajab M. (2007), "Fecoprevalence and determinants of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic children in Lebanon", *J Med Liban*, 55(3), pp.138-144.

130. Nguyen B., Nguyen K., Phung C., Kremp O., Kalach N. (2006), "Prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children in the north of Vietnam", *Am J Trop Med Hyg*, 74(4), pp.536-539.
131. Nguyen, T., et al. (2012), "Age as Risk Factor for *Helicobacter pylori* Recurrence in Children in Vietnam. *Helicobacter*, 17(6), pp.452-457.
132. Nibras S. A.-A., Ihsan A.-S., Saad S. H., Ma L., Trevor P. (2011), "HLA-DQB1 genotyping of H. pylori Associated Gastritis Patients", *Advances in bioresearch*, 2(1), pp.180-158
133. Nizhevich A A, Shcherbakov P L, Akhmadeeva EN, Sataev V U E. Z., Usmanova I Z, N P T. (2010), "Immune polymorphism analysis of HLA class II antigens in ulcer diseases associated with *Helicobacter pylori* in children", *Eksp Klin Gastroenterol*, 1, pp.58-63.
134. Nouraie M., Latifi-Navid S., Rezvan H., Radmard A., Maghsudlu M., Zaer-Rezaei H., S A. (2009), "Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran", *Helicobacter*, 14(1), pp.40-46.
135. Nurgalieva Z., Malaty H., Graham D., R A., A M. (2002), "*Helicobacter pylori* infection in Kazakhstan: effect of water source and household hygiene", *Am J Trop Med Hyg*, 67(2), pp.201-206.
136. Oliveira A., Rocha G., Queiroz D., Barbosa M., Silva S. (1999), "Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a population from the rural area of Araçuaí, MG, Brazil", *Rev. Microbiol.*, 30(1).
137. Opekun A., Gilger M., Denyes S., Nirken M., Philip S., Osato M. (2000), "*Helicobacter pylori* infection in children of Texas", *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 31(4), pp.405-410.
138. Ozaydin N., Turkyilmaz S., Cali S. (2013), "Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the (1)(3)C-Urea breath test", *BMC Public Health* 13, 1215.

139. Pandolfino J., Howden C. W., Kahrilas P. J. (2004), "H. pylori and GERD: is less more", *Am J Gastroenterol*, 99(7), pp.1222-1225.d
140. Parsonnet J., Isaacs P. G. (2004), "Bacterial infection and MALT lymphoma", *N Engl J Med*, 350(3), pp.213-215.
141. Parsonnet J., Shmueli H., Haggerty T. (1999), "Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults", *JAMA*, 282, pp.2240-2245.
142. Pelser H., Househam K., Joubert G., Quaglia N. (1997), "Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in children in Bloemfontein, South Africa", *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 24(2), pp.135-139.
143. Quaglia N., Dambrosio A., Normanno G., Parisi A., Patrono R., Ranieri G. (2008), "High occurrence of *Helicobacter pylori* in raw goat, sheep and cow milk inferred by glmM gene: a risk of food-borne infection?", *Int J Food Microbiol*, 124(1), pp.42-47.
144. Queralt N., Bartolome R., Araujo R. (2005), "Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain", *Journal of Applied Microbiology* 98, pp.889-895.
145. Raghunath A., Hungin A. P., Wooff D., Childs S. (2004), "Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis", *Aliment Pharmacol Ther*, 20(7)
146. Rasmussen L., Labio R., Gatti L., Silva L., Queiroz V. (2010), "*Helicobacter pylori* detection in gastric biopsies, saliva and dental plaque of Brazilian dyspeptic patients", *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 105(3), pp.326-330.
147. Redlinger T., O'Rourke K., Goodman K. (1999), "Age distribution of *Helicobacter pylori* seroprevalence among young children in a United States/Mexico border community: evidence for transitory infection", *Am J Epidemiol*, 150(3), pp.225-230.

148. Rodrigues M., Queiroz D., Braga A., Rocha A., Eulailo E., Braga L. (2006), "History of breastfeeding and *Helicobacter pylori* infection in children: results of a community-based study from northeastern Brazil", *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 100(5), pp.470-475.
149. Roma E., Panayiotou J., Pachoula J., Kafritsa Y., Constantinidou C. (2009), "Intrafamilial spread of *Helicobacter pylori* infection in Greece", *J Clin Gastroenterol*, 43(8), pp.711-715.
150. Rothenbacher D., Bode G., Brenner H. (2002), "History of breastfeeding and *Helicobacter pylori* infection in pre-school children: results of a population-based study from Germany", *Int J Epidemiol*, 31(3), pp.632-637.
151. Rothenbacher D., Winkler M., Gonser T., Adler G., Brenner H. (2002), "Role of infected parents in transmission of *helicobacter pylori* to their children", *Pediatr Infect Dis J*, 21(7), pp.674-679.
152. Rowland M., Daly L., Vaughan M., Higgins A., Bourke B. (2006), "Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*", *Gastroenetrology*, 130(1), pp.65-72.
153. Sakai T A. N., Satonaka K, Shigeta S, Yoshida H, Shinoda Y, et al. (1999), "HLA-DQB1 locus and the development of atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection", *J Gastroenterol* 34, pp.24-27.
154. Santos I., Boccio J., Santos A., Valle N., Halal C., Bachilli M., Lopes R. (2005), "Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and associated factors among adults in Southern Brazil: a population-based cross-sectional study", *BMC Public Health*, 10(5), pp.118.
155. Schwarz S., Morelli G., Kusecek B., Manica A., Balloux F., Owen R. (2008), "Horizontal versus familial transmission of *Helicobacter pylori*", *PLoS Pathog*, 4(10)

156. Sen N., Yilmaz O., Simsek I., Kupelioglu A. A., Ellidokuz H. (2005), "Detection of *Helicobacter pylori* DNA by a simple stool PCR method in adult dyspeptic patients", *Helicobacter*, 10, pp.353-359.
157. Shahamat M., Mai U., Paszko-Kolva C., Kessel M., Colwell R. (1993), "Use of autoradiography to assess viability of *Helicobacter pylori* in water", *Appl Environ Microbiol*, 59(4), pp.1231-1235.
158. Sheikhan A., Ataherian S., Delfan M., Ebrahimzadeh F., Pournia Y. (2011), "Prevalence and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection among Health Center Referrals in Khorramabad (West of Iran)", *Asian Journal of Epidemiology* 4(1), pp.1-8.
159. Shi R., Xu S., Zhang H., Ding Y., Sun G., Huang X. (2008), "Prevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Chinese populations", *Helicobacter*, 13(2), pp.156-165.
160. Siai K., Ghazzi M., Ezzine H., Medjahed N., Azzouz M. (2008), "Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Tunisian children: 1055 children in Cap-Bon (northeastern Tunisia)", *Gastroenterol Clin Biol*, 32(11), pp.881-886.
161. Silva D., Tinoco E., Rocha G., Rocha A., Guerra J., Saraiva I. (2010), "*Helicobacter pylori* transiently in the mouth may participate in the transmission of infection", *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 105(5), pp.657-660.
162. Souto R., Colombo A. P. (2008), "Detection of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction in the subgingival biofilm and saliva of non-dyspeptic periodontal patients", *Journal of Periodontology*, 79, pp.97-103.
163. Souza R. C., Lima J. H. (2009), "*Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a review of this intriguing relationship", *Dis Esophagus*, 22(3), pp.256-263.

164. Strebel K., Rolle-Kampczyk U., Richter M., Kindler A., Richter T., Schlink U. (2010), "A rigorous small area modelling-study for the *Helicobacter pylori* epidemiology", *Sci Total Environ*, 408(18), pp.3931-3942.
165. Sýkora J., Siala K., Varvarovská J., Pazdiora P., Pomahacová R., Huml M. (2009), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: a prospective population-based study from the Czech Republic. Application of a monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay", *Helicobacter*, 14(4), pp.286-297.
166. Tam Y., Yeung C., Lee K., Sihoe J., Chan K., Cheung S. (2008), "A population-based study of *Helicobacter pylori* infection in Chinese children resident in Hong Kong: prevalence and potential risk factors", *Helicobacter*, 13, pp.219-224.
167. Tanih NP, Okeyleye BI, Ndip LM, Clarke Am, Naidoo N, N M. "Helicobacter pylori prevalence in dyspeptic patients in the Eastern Cape province - race and disease status", *S Afr Med J* 2010; *Gastroenterol Hepatol* 2005.
168. The EUROGAST Study Group (1993), "Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations", *Gut*, 34(12), pp.1672-1676.
169. Thi Anh Xuan Nguyen V. B. N., Thi Van Anh Nguyen (2015), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection in Kinh and Khmer Children in Mekong Delta, Vietnam", *iMedpub Journal Annals of Clinical and Laboratory Research*, 3(3:24).
170. Thi Anh Xuan Nguyen, V. B. N., Thi Van Anh Nguyen (2015), "Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection in Children of Kinh an Thai Ethnic in Dien Bien, Vietnam", *Jacobs Journal of Epidemiology and Preventive Medicine*, 1(3), 017.

171. Tho L., Bang N. V., Hang H. M., Toan N., Ha H. (2012), "Risk factors for *Helicobacter pylori* infection among children of 3 minority ethnics in central highland in 2011", *J Med Res*, 79(2), pp.171-178.
172. Thomas J., Dale A., Bunn J., da Cunha S. (2004), ""Early *Helicobacter pylori* colonisation: the association with growth faltering in The Gambia". *Archives of Disease in Childhood*, 89(12), pp.1149-1154.
173. Tindberg Y., Bengtsson C., Granath F., Blennow M., Nyren O., Granstrom M. (2001), "*Helicobacter pylori* infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family", *Gastroenterology*, 121(2), pp.310-316.
174. Torres J., Perez-Perez G., Goodman K. J., Atherton J. C., Gold B. D., Harris P. R., la Garza A. M., Guarner J., Munoz O. (2000), "A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children", *Arch Med Res*, 31(5), pp.431-469.
175. Triantafillidis J., Gikas A., Hyphantis T., Cheracakis P., Rokkas T., Konstantellou E. (2002), "*Helicobacter pylori* infection in hospital workers over a 5-year period: correlation with demographic and clinical parameters", *J Gastroenterol*, 37(12), pp.1005-1013.
176. Tsai C. J., Perry S., Sanchez L., Parsonnet J. (2005), "*Helicobacter pylori* infection in different generations of Hispanics in the San Francisco Bay Area", *Am J Epidemiol*, 162(4), pp.351-357.
177. Tschopp A., Joller H., Jeggli S., Widmeier S., Steffen R., Hilfiker S. (2009), "Hepatitis E, *Helicobacter pylori* and peptic ulcers in workers exposed to sewage: a prospective cohort study", *Occup Environ Med*, 66(1), pp.45-50.
178. Turutoglu H., Mudul S. (2002), "Investigation of *Helicobacter pylori* in raw sheep milk samples", *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 49(6), pp.308-309.

179. Ueda M., Kikuchi S., Kasugai T., Shunichi T., Miyake C. (2003), "*Helicobacter pylori* risk associated with childhood home environment", *Cancer Sci*, 94(10), pp.914-918.
180. Van Blankenstein M., van Vuuren A., Looman C., Ouwendijk M., Kuipers E. (2013), "The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Netherlands", *Scand J Gastroenterol*, 48(7), pp.794-800.
181. Van Duynhoven Y., de Jonge R. (2001), "Transmission of *Helicobacter pylori*: a role for food", *Bull World Health Organ*, 79(5), pp.455-460.
182. Vilaichone R., Mahachai V., Shiota S., Uchida T., Ratanachu-ek T. (2013), "Extremely high prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Bhutan", *World J Gastroenterol*, 19(18), pp.2806-2810.
183. W. Yang M. W., Yongkun Huang, Ping Hao, Qin Qi, Gesheng Wen, et al., (2007), "Immunogenetic analysis of HLA-DR/DQB1 in Kunming Bai nationality children with *H. pylori* infection", *J. Clin. Pediatr.*, 25, pp.679-682.
184. Wang LL, Tran DB, Lin WX, Jiang HX, Shan QW, Xie XZ, DM L. (2004), "Association of HLA-DQA1 loci with *Helicobacter pylori* infection in children of Guangxi Zhuang, Mulam nationalities, China and central Jing nationality, Vietnam", *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 42(8), pp.577-580.
185. Wen GS, Huang YK, Hao P, Li HL, Qi Q, LF Z. (2005), "Immunogenetic analysis of human leukocyte antigen DRB1, DQB1 locus among Han ethnic children with *Helicobacter pylori* infection in Kunming", *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 26(4), pp.286-289.
186. Weyermann M., Rothenbacher D., Brenner H. (2009), "Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings", *Am J Gastroenterol*, 104(1), pp.182-189.
187. Windsor H. M., Abioye-Kuteyi E. A., Leber J. M., Morrow S. D. (2005), "Prevalence of *Helicobacter pylori* in Indigenous Western Australians:

- comparison between urban and remote rural populations", *Med J Aust*, 182(5), pp.210-213.
188. Wu MS, Huang SP, YT C. (2002), "Association of HLA-DQB1*0301 and HLA-DQB1*0602 with different subtypes of gastric cancer in Taiwan", *Jpn J Cancer*, 93, pp.404-410.
 189. Xu C., Chen S., Jiang S., Xu J. (2000), "Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic Chinese children", *World J Gastroenterol*, 6(5), pp.759-761.
 190. Yilmaz E., Doğan Y., Gürgöze M., Unal S. (2002), "Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey", *J Paediatr Child Health*, 38(2), pp.183-186.
 191. Yucel O. (2014), "Prevention of *Helicobacter pylori* infection in childhood", *World J Gastroenterol*, 20(30), pp.10348-10354.
 192. Yucel T., Aygin D., Sen S., Yucel O. (2008), "The Prevalence of *Helicobacter pylori* and Related Factors among University Students in Turkey", *Jpn J Infect Dis*, 61(3), pp.179-183.
 193. Zhang D., Zhou L., Lin S., Ding S., Huang Y., Gu F., Zhang L. (2009), "Recent changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and adults in high- or low-incidence regions of gastric cancer in China", *Chin Med J (Engl)*, 122(15), pp.1759-1763.
 194. ZHANG Tie-min, ZHANG Tian-zhe, CHEN Yin-ping, ZHU Hong-li, Xiao-qing C. (2015), "Meta-analysis on Relationship between HLA-DQA1 Gene Polymorphis and *Helicobacter pylori* Infection in Chinese Children", *Medical Recapitulat* 20.
 195. Zhang Y., Li J. (2012), "Investigation of current infection with *Helicobacter pylori* in children with gastrointestinal symptoms", *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 14(9), pp.675-677.

196. Zhao Y, Wang J, Tanaka T, Hosono A, Ando R (2012), "Association between HLA-DQ genotypes and haplotypes vs *Helicobacter pylori* infection in an Indonesian population", *Asian Pac J Cancer Prev*, 13(4), pp.1247-1251.
197. Zhubi B., Baruti-Gafurri Z., Mekaj Y., Zhubi M., Merovci I. (2011), "*Helicobacter pylori* infection according to ABO blood group among blood donors in Kosovo", *J Health Sci*, 1(2), pp.83-89.
198. Zou QH, Li RQ (2011), "*Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. *J Oral Pathol Med*", 40(4), pp.317-324.

PHỤ LỤC