

CẬP NHẬT VỀ HELICOBACTER PYLORI

Trần Thị Hoa Vi

Võ Thành Liêm

1. Mục tiêu bài giảng

- Hiểu được tổng quan, tỷ lệ nhiễm và cơ chế gây bệnh của vi trùng Helicobacter Pylori (HP).
- Nắm vững các xét nghiệm tìm vi trùng HP, giá trị của các test chẩn đoán và các phác đồ điều trị HP để ứng dụng trong việc tư vấn hiệu quả cho bệnh nhân.

2. Tình huống lâm sàng ví dụ

2.1. Thông tin

Bệnh nhân nam 40 tuổi, nhân viên văn phòng, sau khi vợ bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm Helicobacter Pylori (HP), bệnh nhân đã tự đến một phòng khám tư để làm xét nghiệm tìm HP dạ dày, bệnh nhân được cho thử máu với kết quả HP-IgG dương tính. Sau khi có kết quả bệnh nhân rất lo lắng và đến khám tại phòng khám bác sĩ gia đình, bệnh nhân nghe nói nhiễm HP có thể dẫn đến ung thư dạ dày và yêu cầu bác sĩ cho thuốc điều trị HP. Hiện tại bệnh nhân không có triệu chứng đau dạ dày, khám lâm sàng hiện tại cũng chưa ghi nhận bất thường. Tiền sử đã từng được điều trị HP cách nay 10 tháng.

2.2. Câu hỏi gợi ý tình huống:

Với vai trò là một bác sĩ gia đình, bạn sẽ tư vấn gì cho bệnh nhân trong trường hợp này?

2.3. Tóm tắt - phân tích tình huống

Bệnh nhân nam, 40 tuổi, không có triệu chứng đau dạ dày, xét nghiệm HP-IgG dương tính. Khám lâm sàng chưa ghi nhận bất thường. Tiền sử đã từng được điều trị HP cách nay 10 tháng. Vợ mới được chẩn đoán nhiễm HP.

Những vấn đề cần tư vấn cho bệnh nhân:

- Ý nghĩa của các xét nghiệm chẩn đoán HP:
Xét nghiệm miễn dịch tìm kháng thể kháng H.Pylori: đây là xét nghiệm gián tiếp tìm kháng thể của vi trùng HP trong máu, không dùng để theo dõi sau khi đã từng điều trị HP vì kháng thể có thể tồn tại lâu sau khi nhiễm lần đầu. Do đó, lần này xét nghiệm HP-IgG dương tính không phải là chỉ điểm cho việc phải dùng thuốc điều trị HP.
- Hiện tại bệnh nhân không có triệu chứng đau dạ dày nên cũng không cần thiết phải làm xét nghiệm tìm HP.
- Đề nghị bệnh nhân cho vợ đến khám và đem theo xét nghiệm chẩn đoán HP để được tư vấn thêm.

3. Danh mục chuyên đề

1.	Mục tiêu bài giảng	1
2.	Tình huống lâm sàng ví dụ	1
3.	Danh mục chuyên đề	2
4.	Các câu hỏi liên quan.....	2
4.1.	Tổng quan.....	2
4.2.	Tỷ lệ nhiễm H.Pylori trong dân số	2
4.3.	Các yếu tố nguy cơ nhiễm H. Pylori	3
4.4.	Cơ chế gây bệnh	3
4.5.	Triệu chứng lâm sàng của nhiễm H.Pylori.....	3
4.6.	Có nên chỉ định tìm H.Pylori	4
4.7.	Chẩn đoán H.Pylori	5
4.8.	Giá trị của các test chẩn đoán.....	5
4.9.	Điều trị H.Pylori	6
5.	Tham khảo	7

4. Các câu hỏi liên quan

4.1. *Tổng quan*

Helicobacter Pylori (viết tắt là H.Pylori) thuộc loại trực khuẩn gram âm, là vi trùng rất thường tìm thấy trong dạ dày. Tỷ lệ ước tính có khoảng 50% dân số bị nhiễm vi trùng này^[16]. Đường lây nhiễm chính của H.Pylori là miệng – miệng hoặc phân-miệng.

Một khi bị nhiễm, bệnh sẽ kéo dài nhưng không nhất thiết phải có triệu chứng^[8]. Phần lớn người bị nhiễm H.Pylori không có triệu chứng lâm sàng và không phát triển tổn thương nào trên dạ dày. Đây là điểm cần chú ý giải thích vì sao không nên điều trị một cách hệ thống H.Pylori nếu không có bằng chứng bệnh lý cụ thể trên dạ dày. Tuy nhiên, H. Pylori được xem là có thể gây nhiều bệnh khác nhau trên hệ tiêu hóa như loét dạ dày và ung thư. Hiện nay, chúng ta chưa hiểu được vì sao H. Pylori có thể gây bệnh trên người này và không gây bệnh trên người khác^[8].

4.2. *Tỷ lệ nhiễm H.Pylori trong dân số*

Tại các nước đang phát triển, tỷ lệ nhiễm bệnh trong dân số cao hơn so với các nước phát triển. Nhiều giả thuyết được đưa ra như điều kiện môi trường sống chưa tốt, khả năng lây nhiễm cao giữa những thành viên sống cùng gia đình. Có thể nói, trẻ em đã có thể bị nhiễm ngay từ khi tuổi lên 10^[16].

Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc trong dân số có thay đổi nhiều giữa các nghiên cứu liên quan do kỹ thuật khảo sát khác nhau. Tác giả Vương Tuyết Mai sử dụng test Elisa trên 528 người khỏe mạnh phát hiện tỷ lệ hiện mắc là 75,2%, nam nhiều hơn nữ, thay đổi giữa các địa phương. Đặc biệt có những trường hợp mắc ở trẻ 1-2 tuổi^[20].

Các nghiên cứu khác trong nước tập trung nhiều vào đối tượng đã có triệu chứng hoặc bệnh viêm lý dạ dày – tá tràng cho thấy bức tranh khác. Cụ thể tỷ lệ nhiễm H.Pylori ở đối tượng này giao động trong khoảng 60-80%^{[1],[2]}.

4.3. Các yếu tố nguy cơ nhiễm H. Pylori

Yếu tố nguy cơ của nhiễm bệnh được nhiều nghiên cứu đề cập đến chủ yếu là liên quan đến tình trạng môi trường sống và các điều kiện xã hội liên quan. Cụ thể, mật độ nhà, độ tập trung dân số, nguồn nước sinh hoạt, số thành viên anh chị em cùng gia đình, thói quen sinh hoạt chia sẻ đồ dùng trong gia đình được xem là các yếu tố chính lan truyền mầm bệnh^{[14],[17],[21]}

Mối liên hệ này cũng được minh chứng bởi sự giảm tỷ lệ hiện mắc của người dân Nhật Bản song song với việc cải thiện tình trạng kinh tế tại quốc gia này xuyên suốt từ năm 1950 đến 1970. Kết quả tỷ lệ hiện mắc từ 70-80% của thế hệ người sinh trước năm 1950 giảm xuống còn 25% ở những người sinh giữa 1960-1970. Sự giảm này được qui cho những cải thiện về kinh tế và điều kiện vệ sinh môi trường sống tại Nhật Bản.^[7]

Các yếu tố về giới tính, nhóm tuổi không được cho là yếu tố nguy cơ đặc thù của bệnh. Các kết quả tìm thấy hiện nay về vấn đề này được cho là bị ảnh hưởng gây nhiễu của mẫu nghiên cứu chọn lọc hoặc những bệnh lý phối hợp kèm theo.

4.4. Cơ chế gây bệnh

H.Pylori được nghi ngờ là lan truyền qua thức ăn – thức uống bị nhiễm vi trùng này. Sau khi nhiễm vào ký chủ, vi trùng tấn công vào lớp biểu mô bảo vệ của niêm mạc dạ dày. Cơ chế tấn công của vi trùng là thông qua việc tiết ra một số men và độc chất; ngoài ra việc kích thích phản ứng viêm tại chỗ cũng là một cơ chế quan trọng.

Bằng các cơ chế trực tiếp và gián tiếp này, lớp tế bào biểu mô của dạ dày – thực quản bị tổn thương, thể hiện bằng tình trạng viêm mãn tính tại dạ dày, tá tràng. Một khi lớp biểu mô bị tổn thương, phần mô phía dưới sẽ bị tấn công bởi dịch acid tiết từ dạ dày gây tổn thương loét thường gặp.

4.5. Triệu chứng lâm sàng của nhiễm H.Pylori

Bản thân H.Pylori không gây triệu chứng lâm sàng. Ngay cả với bệnh nhân bị viêm dạ dày hoặc viêm tá tràng, phần lớn không có than phiền về lâm sàng đặc hiệu. Một khi bệnh diễn tiến nặng với biến chứng loét, thì chính tổn thương này mới gây các triệu chứng khác nhau:

- Đau – khó chịu vùng thượng vị
- Chướng hơi, khó tiêu
- Ăn không ngon
- Buồn ói và ói

- Đi cầu phân đen (biến chứng xuất huyết tiêu hóa)
- Thiếu máu mạn (biến chứng mất máu qua đường tiêu hóa)

Do các triệu chứng này không đặc hiệu cho bệnh nhiễm H.Pylori, lại thường gặp trong các bệnh nguyên khác của hệ tiêu hóa và cả ngoài hệ tiêu hóa, điều này dẫn đến khó khăn trong chẩn đoán trên lâm sàng.

Trong một số ít các trường hợp, tình trạng viêm mạn sẽ làm cho các tế bào biểu mô bị chuyển dạng ác tính gây ung thư. Xác suất có biến chứng ung thư do H.Pylori không cao. Tuy nhiên, do tỷ lệ người mắc H.Pylori trong dân số cao, vấn đề ung thư dạ dày do vi trùng này trở thành vấn đề của sức khỏe cộng đồng. Nhất là đối với những vùng dịch tễ của bệnh, người dân bị phơi nhiễm sớm, thời gian mắc bệnh kéo dài nên nguy cơ bị ung thư có thể cao hơn.

4.6. *Có nên chỉ định tìm H.Pylori*

Trên bệnh nhân có bằng chứng về loét dạ dày tá tràng trên lâm sàng, thì việc chỉ định tìm H.Pylori là cần thiết. Lý do là tỷ lệ hiện mắc H.Pylori cao trong dân số không có bệnh. Bên cạnh đó, trên một bệnh nhân cụ thể, không nhất thiết tình trạng nhiễm H.Pylori có liên đới đến tiên lượng xấu hoặc bị bệnh dài hạn. Việc chỉ định tầm soát và điều trị rộng rãi không chọn lọc đưa đến vấn đề « dương tính giả », dẫn đến bệnh nhân chịu nhiều tác dụng phụ - có hại của điều trị hơn là tình trạng nhiễm H.Pylori đơn thuần. Trong bối cảnh y học gia đình, đặc điểm này thể hiện chính xác mô hình chăm sóc lấy bệnh nhân làm trung tâm (patient centered care) và vai trò bảo vệ quyền lợi bệnh nhân (advocacy) của bác sĩ gia đình, tránh can thiệp y khoa không cần thiết (dự phòng cấp 4).

Tuy nhiên, nếu bệnh nhân không có tiền căn về loét dạ dày – tá tràng (có bằng chứng cụ thể), lâm sàng có hay không có dấu chứng đường tiêu hóa của viêm loét dạ dày tá tràng thì chỉ định tìm H.Pylori chưa nên đặt ra.

Nhiều nghiên cứu thực nghiệm khác nhau hiện cho kết quả không thống nhất về lợi ích mang lại từ việc điều trị H.Pylori trên nhóm bệnh nhân có biểu hiện rối loạn tiêu hóa nhưng không có ổ loét tại dạ dày (Nonulcer Dyspepsia). Gần đây, có 2 nghiên cứu gộp (Meta-analyses) đã được xuất bản về nội dung này.

Nghiên cứu của Moayyedi và cộng sự khảo sát trên 9 nghiên cứu thực nghiệm, 2 trong số đó cho thấy có ích^[6]. Kết quả cho thấy rằng điều trị H.Pylori có lợi hơn so với nhóm chứng, hoặc nhóm chỉ dùng ức chế bơm proton (RR tương đối là 1,09 với khoảng tin cậy 95% là 1,04-1,14). Lợi ích mang lại tương đối khiêm tốn. Cần phải điều trị 15 người để có thể mang lại lợi ích cho 1 bệnh nhân (Chỉ số Number needed to treat là 15 người).

Nghiên cứu của Laine và cộng sự khảo sát trên 7 nghiên cứu thực nghiệm. Kết quả trái ngược với nhận định của Moayyedi. Kết quả cho thấy chỉ số chênh lệch OR của nhóm điều trị so với nhóm chứng là 1.2 với khoảng tin cậy 96% là 0,98 – 1,6^[5]. Sự khác nhau về kết quả này được giải thích một phần do tiêu chuẩn khảo sát và nghiên cứu lấy vào đánh giá khác nhau.

Từ 2 nghiên cứu trên, chúng ta có thể ghi nhận rằng:

- Hiệu quả mang lại từ điều trị diệt H.Pylori là thấp trên bệnh nhân có rối loạn tiêu hóa nhưng không có vết loét trên dạ dày.
- So với tác dụng phụ và giá thành của phác đồ điều trị H.Pylori, việc điều trị H.Pylori trên bệnh nhân không loét dạ dày-tá tràng cần phải được xem xét trên từng ca bệnh cụ thể, không nên dùng phổ quát^[11]

4.7. *Chẩn đoán H.Pylori*

Có nhiều cách thức chẩn đoán nhiễm H.Pylori

- Xét nghiệm miễn dịch tìm kháng thể kháng H.Pylori
- Xét nghiệm tìm Ure qua hơi thở. Người bệnh được yêu cầu uống dung dịch chứa chất đặc hiệu. Chất này sẽ bị vi trùng H.Pylori phân hủy tạo sản phẩm thoái biến. Chất thoái biến sau đó sẽ được phát hiện qua hơi thở cho phép chẩn đoán.
- Xét nghiệm phân cho phép đánh giá sự hiện diện của vi trùng H.Pylori trong phân.
- Nội soi cho phép đánh giá tình trạng của niêm mạc dạ dày, đồng thời làm test phát hiện sự hiện diện của H.Pylori.

Nếu như BN có triệu chứng, nhưng không có tiền căn loét dạ dày – loét tá tràng thì không cần thiết phải tìm kiếm H.Pylori. Lý do là không phải BN nào có H.Pylori cũng bị loét dạ dày. Bản thân tình trạng loét dạ dày có thể do rất nhiều nguyên nhân khác (thuốc kháng viêm NSAID, thuốc corticoid,...). Hơn nữa, do tỷ lệ mắc H.Pylori trong dân số cao, việc làm xét nghiệm tìm vi trùng trên BN sẽ gây nguy cơ điều trị không cần thiết.

Nếu bệnh nhân không có triệu chứng, việc tầm soát H.Pylori là không cần thiết. Tuy nhiên, trên một số nhóm đối tượng có nguy cơ cao về ung thư dạ dày, hoặc nghi ngờ ung thư dạ dày, chúng ta cũng có thể có chỉ định tầm soát.

4.8. *Giá trị của các test chẩn đoán*

Test nhanh: Ưu điểm chính của test là cho kết quả nhanh sau 1h. Điều này hữu ích đối với bối cảnh chăm sóc ngoại chẩn, cần phải trả kết quả cho bệnh nhân ngay sau khi khám bệnh. Tùy theo loại sản phẩm, độ nhạy của test vào khoảng 89-98% và độ đặc hiệu vào khoảng 89-93% tại thời điểm 1h. Kết quả của xét nghiệm có thể bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng kháng sinh và các thuốc kháng tiết acid^{[15],[22],[23]}.

Tìm kháng nguyên H.Pylori trong phân: đây là xét nghiệm nhanh, dựa trên cơ sở nguyên tắc tìm kháng nguyên trong phân thông qua kháng thể đơn dòng đặc hiệu. Độ đặc hiệu là 98% và độ nhạy là 94%. Kết quả có thể dương tính ngay từ khi mới bắt đầu bệnh. Do vậy xét nghiệm này có thể được sử dụng để đánh giá kết quả hết nhiễm H.Pylori sau điều trị.

Test Urease: nguyên tắc của xét nghiệm này là phát hiện hoạt tính của men urease hiện diện trong dạ dày. Trong điều kiện bình thường, men urease không tồn tại trong dạ dày. Hạn chế của phương pháp này là độ nhạy thấp, hoạt tính của men lệ thuộc vào thời gian, dẫn đến kết quả cũng lệ thuộc vào thời gian. Thời gian giữ mẫu càng lâu, độ nhạy sẽ càng cao, kết quả càng có khả năng dương tính. Trong bối cảnh hiện nay, một số phòng xét nghiệm đọc kết quả sau 2h, khả năng âm tính giả cao. Một số chủng vi khuẩn đường

miệng cũng có thể tiết men urease làm tăng khả năng dương tính giả. Do vậy bác sĩ lâm sàng cần lưu ý đặc điểm này khi diễn giải kết quả^[9].

Phương pháp mô bệnh học: Bệnh phẩm được cố định bằng Formol 10% được xử lý theo phương pháp thông thường nhuộm màu như: Hematixyline – eosine (H.E), Warthin-Starry, Giemsa, nhuộm Acridine- Orange và nhuộm hoá mô miễn dịch với kháng thể không đánh dấu, nhuộm Peroxydase- Antiperoxydase. Do phương pháp này phức tạp và giá thành cao nên không được khuyến cáo sử dụng đầu tay^[10]

Phương pháp nuôi cấy: Mảnh sinh thiết được nghiền trong 0,5 ml nước muối sinh lý trong vài giây, sau đó được cấy vào môi trường cấy. Phương pháp này có độ đặc hiệu và độ nhạy cao và cần thiết trong các trường hợp cần phải thử độ nhạy của kháng sinh trong điều trị H.pylori.

Ngoài ra còn có những phương pháp chẩn đoán khác. Tùy theo điều kiện trang bị của mỗi đơn vị mà giá trị chẩn đoán có thể thay đổi khác nhau.

4.9. Điều trị H.Pylori

Bệnh nhân có nhiễm H.Pylori, đang có loét dạ dày – tá tràng gây triệu chứng thì có thể có chỉ định điều trị. Mục tiêu điều trị là nhằm diệt H.Pylori nhằm tạo điều kiện cho vết loét mau lành hơn, hạn chế biến chứng do ổ loét có thể gây ra.

Điều trị thuốc: thuốc điều trị có thể kéo dài 7-14 ngày bao gồm:

- Ức chế tiết dịch acid của dạ dày, góp phần cho vết loét mau lành: ức chế bơm proton như lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole, dexlansoprazole, esomeprazole.
- Phối hợp từ 2 đến 3 nhóm thuốc kháng sinh khác nhau cho phép hạn chế đề kháng thuốc. Tuy nhiên, các nghiên cứu so sánh trực tiếp không nhiều. Do vậy, khó biết được phác đồ nào hiệu quả hơn phác đồ nào. Việc lựa chọn kháng sinh còn tùy thuộc vào mức độ nhạy cảm của vi trùng theo vùng dịch tễ^[3].
- Theo Graham, phác đồ 3 thuốc chứa Clarithromycin sẽ mất tác dụng (Tỷ lệ thành công <90%) một khi tỷ lệ kháng thuốc từ 7% đến 10%. Phác đồ điều trị nhiều bước phối hợp các nhóm thuốc khác cũng mất tác dụng nếu tỷ lệ kháng Clarithromycin từ 15% đến 20% và khi tỷ lệ kháng metronidazole đạt 40%^[4].
- Cũng theo tác giả Graham, phác đồ sử dụng 4 nhóm thuốc (PPI, Amox, Clarith và Metro) đồng thời hoặc tuần tự được ưu tiên khuyến cáo cho BN lần đầu tiên điều trị chống H.Pylori. Trong trường hợp nghi ngờ đề kháng Metronidazole, phác đồ 4 thuốc: bismuth – metronidazole – tetracycline – PPI trong 14 ngày là lựa chọn kế tiếp. Nếu cả 2 phác đồ trên thất bại thì phác đồ chứa levofloxacin được khuyến cáo, với điều kiện là liều lượng và thuốc dùng phải đúng theo khuyến cáo và bệnh nhân chưa bao giờ sử dụng fluoroquinilone.^[4]
- Phác đồ tuần tự được giới thiệu bao gồm dùng 10 ngày thuốc ức chế bơm proton; sau đó dùng 3 loại kháng sinh (amoxicillin 1g 2 lần/ngày, levofloxacin 500mg 2 lần/ngày và tinidazole 500mg 2 lần/ngày) trong 5 ngày được sử dụng nếu nghi ngờ có kháng clarithromycin.

Tác dụng phụ: trên 50% bệnh nhân có biểu hiện bị tác dụng phụ của điều trị H.Pylori. Chính tác dụng phụ này ngăn cản BN tuân thủ điều trị, làm tăng nguy cơ kháng thuốc. Các tác dụng phụ này bao gồm:

- Thuốc metronidazole, clarithromycine gây cảm giác có vị kim loại trong miệng
- Metronidazole dùng trên người có sử dụng chất có cồn sẽ gây triệu chứng như: đau, buồn nôn, ói, đổ mồ hôi, ban da.
- Bismuth có thể gây phân có màu đen, táo bón.
- Kích thích dạ dày gây đau thượng vị, tiêu chảy.

Theo dõi: Việc theo dõi là cần thiết để đánh giá hiệu quả điều trị. BN có thể được hẹn tái khám và làm xét nghiệm đánh giá. Tìm kháng thể trong máu của H.Pylori không nên chỉ định vì đây là xét nghiệm gián tiếp, hơn nữa kháng thể có thể tồn tại lâu sau đó. Tìm ure qua hơi thở hoặc nội soi đánh giá vết loét cùng H.Pylori là xét nghiệm cần lựa chọn để theo dõi.

5. Tham khảo

1. 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 mạn tính và nhiễm Helicobacter pylori ở bệnh nhân loét hành tá tràng". *Nội khoa* 48-52.
2. Trần Ngọc Lưu Phương (2004). "Nâng cao giá trị của thử nghiệm urease trong chẩn đoán nhiễm H. pylori trên bệnh nhân loét dạ dày tá tràng bằng sinh thiết 2 mẫu mô". *Y học TP Hồ Chí Minh*;8:157–60.
3. Graham D. Y., Fischbach L. (2010). "Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance". *Gut*;59:1143-53.
4. Graham D. Y., Shiotani A. (2012). "Which Therapy for Helicobacter pylori Infection?". *Gastroenterology*;143:10-2.
5. Laine L., Schoenfeld P., Fennerty M. B. (2001). "Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials". *Ann Intern Med*;134:361-9.
6. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., et al. (2000). "Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group". *BMJ*;321:659-64.
7. Asaka M., Kimura T., Kudo M., et al. (1992). "Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population". *Gastroenterology*;102:760-6.
8. Bacteriology and epidemiology of Helicobacter pylori infection. Uptodate, 2013.
9. Indications and diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. Uptodate, 2013. 2016,
10. Chey W. D., Wong B. C., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2007). "American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection". *Am J Gastroenterol*;102:1808-25.

11. Dyspepsia, Hal itosis; H pyl ori-Positive. 2003. (Accessed 20/4/2014, 2014, at www.medscape.com/viewarticle/453450_print.)
12. Gisbert J. P., Abaira V. (2006). "Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis". *Am J Gastroenterol*;101:848-63.
13. Gisbert J. P., Gonzalez L., Calvet X. (2005). "Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in Helicobacter pylori eradication". *Helicobacter*;10:157-71.
14. Kivi M., Johansson A. L., Reilly M., Tindberg Y. (2005). "Helicobacter pylori status in family members as risk factors for infection in children". *Epidemiol Infect*;133:645-52.
15. Nishikawa K., Sugiyama T., Kato M., et al. (2000). "A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of Helicobacter pylori, in comparison with histology, culture and 13C-urea breath test". *Gastrointest Endosc*;51:164-8.
16. Pounder R. E., Ng D. (1995). "The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries". *Alimentary pharmacology & therapeutics*;9 Suppl 2:33-9.
17. RH Hunt, K Sumanac, JQ Huang (2001). "Review article: should we kill or should we save Helicobacter pylori". *Alimentary pharmacology & therapeutics*;15:51-9.
18. Suerbaum S., Michetti P. (2002). "Helicobacter pylori infection". *N Engl J Med*;347:1175-86.
19. Vakil N. (2005). "Helicobacter pylori: factors affecting eradication and recurrence". *Am J Gastroenterol*;100:2393-4.
20. Vương Tuyết Mai, Nguyễn Khánh Trạch, Phùng Đắc Cam (2001). "Kết quả nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Helicobacter Pylori ở 528 người khỏe mạnh".
21. Webb P. M., Knight T., Greaves S., et al. (1994). "Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life". *BMJ*;308:750-3.
22. Young E. L., Sharma T. K., Cutler A. F. (1996). "Prospective evaluation of a new urea-membrane test for the detection of Helicobacter pylori in gastric antral tissue". *Gastrointest Endosc*;44:527-31.
23. Yousfi M. M., el-Zimaity H. M., Genta R. M., Graham D. Y. (1996). "Evaluation of a new reagent strip rapid urease test for detection of Helicobacter pylori infection". *Gastrointest Endosc*;44:519-22.