

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
BỘ Y TẾ
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG
-----*-----

LÊ THỊ HOA

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VIÊM PHỔI DO VIRUS
HỢP BÀO HÔ HẤP, ĐỒNG NHIỄM VI KHUẨN Ở BỆNH NHI VÀ
HIỆU QUẢ HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ CỦA PROBIOTICS TẠI BỆNH VIỆN
NHI TRUNG ƯƠNG
(2022-2024)

Chuyên ngành : Bệnh truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới
Mã số. : 972.01.09

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2025

CÔNG TRÌNH HOÀN THÀNH TẠI
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS Lê Thị Hồng Hanh
2. PGS. TS Phùng Thị Bích Thủy

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại
Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2025

Có thể tìm đọc luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Lê Thị Hoa, Lê Thị Hồng Hanh, Phùng Thị Bích Thủy và cộng sự (2025), “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn ở trẻ em”, *Tạp chí Y học cộng đồng*, số 66 (CD1), tr. 290-296.
2. Lê Thị Hoa, Lê Thị Hồng Hanh, Phùng Thị Bích Thủy và cộng sự (2025), “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tính kháng kháng sinh của vi khuẩn đồng nhiễm ở trẻ viêm phổi nhiễm vi rút hợp bào hô hấp”, *Tạp chí Y học cộng đồng*, số 66 (1), tr. 116-121.
3. Lê Thị Hoa, Lê Thị Hồng Hanh, Phùng Thị Bích Thủy và cộng sự (2024), “Đồng nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhi viêm phổi nhiễm vi rút hợp bào hô hấp”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 545 (3), tr.49-53.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi do RSV chiếm tỷ lệ cao trong các nguyên nhân gây viêm phổi ở trẻ em. Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn khá cao 26,3-43,6%. Trẻ đồng nhiễm thường bệnh nặng hơn, thời gian điều trị thường dài hơn. Điều trị theo phác đồ chung của viêm phổi: kháng sinh, điều trị triệu chứng. Probiotics được biết đến như một phương pháp có nhiều triển vọng trong hỗ trợ điều trị viêm đường hô hấp ở trẻ em. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, có một vài nghiên cứu về tác dụng của probiotics với viêm đường hô hấp trên do RSV, cúm, chưa có nghiên cứu nào trên trẻ viêm phổi. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 3 mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhi từ 01 tháng tới 24 tháng tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2022-2024).*
2. *Đánh giá hiệu quả trên lâm sàng và tính an toàn của Probiotics dạng xịt có Bacillus subtilis, Bacillus clausii trên bệnh nhi viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn.*
3. *Đánh giá tải lượng virus, vi khuẩn đồng nhiễm, nồng độ cytokine trong dịch hô hấp của trẻ bị viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn trước và sau khi sử dụng Probiotics dạng xịt sau 3 ngày điều trị.*

Tính cấp thiết của luận án thể hiện ở bốn khía cạnh chính

- Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn ở trẻ viêm phổi do RSV khá cao 57,2%. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu đủ lớn nào nghiên cứu về vấn đề này.
- Việc xác định được tác nhân vi khuẩn hay gặp đồng nhiễm ở trẻ viêm phổi RSV giúp các nhà lâm sàng có định hướng lựa chọn kháng sinh phù hợp nhằm rút ngắn thời gian điều trị cho người bệnh.
- Đánh giá liệu pháp probiotics là một phương pháp hỗ trợ điều trị

thích hợp trong khi không có thuốc đặc hiệu cho virus và tình trạng kháng kháng sinh ngày càng gia tăng.

- Kết quả nghiên cứu có tiềm năng được ứng dụng nhanh chóng vào điều trị, giảm thời gian nằm viện, tiết kiệm chi phí.

Những đóng góp mới của luận án

- Nghiên cứu chỉ ra tác nhân vi khuẩn đồng nhiễm hay gặp nhất ở trẻ viêm phổi do RSV là *H. influenzae* (53,4% qua kỹ thuật RT-PCR, 55,7% qua kỹ thuật nuôi cấy) trong khi các nghiên cứu trước đây nói đến vai trò quan trọng hơn của vi khuẩn *S. pneumoniae*.
- Nghiên cứu cho thấy vi khuẩn *H. influenzae* có tỷ lệ tiết men betalactamase 72,1% và có tỷ lệ kháng rất cao với Ampicillin, còn nhạy cảm cao với Cefotaxime, Ceftriaxone
- Tính an toàn và hiệu quả giảm các triệu chứng lâm sàng cũng như các bằng chứng khách quan về mặt xét nghiệm của Probiotics dạng xịt chứa bào tử lợi khuẩn *B. subtilis* và *B. clausii*: nồng độ virus, vi khuẩn, nồng độ cytokine trước và sau điều trị 3 ngày ủng hộ việc sử dụng liệu pháp Probiotics trong điều trị bệnh viêm phổi do RSV, đồng nhiễm vi khuẩn.

Bố cục luận án

Luận án có 129 trang, bao gồm các phần: ĐẶT VẤN ĐỀ (2 trang), TỔNG QUAN (33 trang), ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU (26 trang), KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU (33 trang), BÀN LUẬN (32 trang), KẾT LUẬN (2 trang), KIẾN NGHỊ (1 trang). Luận án có 32 bảng, 24 hình. Có 168 tài liệu tham khảo.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Bệnh viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn ở trẻ em

1.1.1. Một số khái niệm

Viêm phổi, thuật ngữ thường được dùng để chỉ sự viêm của nhu mô phổi (phần lớn thường là do vi khuẩn và virus) dẫn đến phế nang bị lấp đầy dịch hoặc mủ.

Viêm phổi mắc phải cộng đồng CAP (Community-acquired pneumonia) là viêm phổi do căn nguyên gây bệnh mắc phải tại cộng đồng, không phải trong bệnh viện.

Tình trạng đồng nhiễm được định nghĩa khi phân lập được ít nhất 1 tác nhân vi sinh trong máu hoặc dịch hô hấp thu thập trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện.

1.1.2. Đặc điểm virus hợp bào hô hấp

RSV thuộc họ Paramyxoviridae, dưới họ Pneumovirinae. RSV chứa ARN 1 sợi, hình cầu, kích thước 65 - 300 nm, ngoài nucleocapsid có vỏ bao ngoài có vai trò giải phóng virus ra ngoài theo phương thức nảy chồi. Trên vỏ ngoài có hai Glycoprotein đặc hiệu là G và F. Glycoprotein G thực hiện chức năng bám của virus trên tế bào cảm thụ. Glycoprotein F thực hiện chức năng hòa màng vỏ virus với màng bào tương của tế bào cảm thụ giúp virus xâm nhập tế bào, kích thích sự hòa màng giữa các tế bào nhiễm RSV thành tế bào khổng lồ với nhiều nhân.

1.1.3. Xét nghiệm chẩn đoán virus hợp bào hô hấp

- Test nhanh phát hiện kháng nguyên virus có kết quả trong vòng 30 phút.

- Real-time PCR có độ nhạy và đặc hiệu cao và cho kết quả nhanh, chính xác.

- Nuôi cấy virus từ bệnh phẩm là dịch tiết hô hấp: ít thực hiện

1.1.4. Cơ chế đồng nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhân viêm phổi do virus hợp bào hô hấp

Khi virus xâm nhập vào trong tế bào, sự thay đổi việc tiết mucin, thay đổi sự điều hòa các phân tử bám dính trên bề mặt và sự tăng nồng độ sắt ngoài tế bào gây ra sự hình thành màng biofilm và xâm nhập vi khuẩn.

RSV có thể gây tổn hại đến tế bào lông mao, dẫn đến mất sự chuyển động của lông mao và do đó làm giảm sự thanh thải lông – dịch nhầy. Sự chết tế bào do virus gây ra làm suy giảm số lượng các mầm bệnh và bộc lộ các thụ thể mới tiếp xúc với vi khuẩn.

1.1.5. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn

1.1.5.1. Yếu tố dịch tễ: sống trong vùng có dịch lưu hành virus hợp bào hô hấp, tiếp xúc với trẻ khác hoặc người lớn bị nhiễm RSV

1.1.5.2. Triệu chứng lâm sàng: thường biểu hiện qua hai giai đoạn:

Giai đoạn khởi phát

- Thời gian ủ bệnh khoảng 4 ngày.
- Viêm long đường hô hấp trên: ho, chảy mũi hoặc sốt, ớn lạnh, quấy khóc, buồn nôn, nôn, biếng ăn, chướng bụng, tiêu chảy.
- Có thể chưa thấy triệu chứng tại phổi.

Giai đoạn toàn phát

- Triệu chứng cơ năng: sốt, ho, mệt mỏi, quấy khóc, nhức đầu, ớn lạnh, nôn trớ, chướng bụng, tiêu chảy và đau bụng.
- Triệu chứng thực thể: khò khè, thở nhanh, giảm oxy máu, tăng công thở các cơ hô hấp (rút lõm lồng ngực, phập phồng cánh mũi, thở rên, ngừng thở, rối loạn nhịp thở).

Khám phổi phát hiện ran ở phổi: ran ẩm, ran ngáy, ran rít

1.1.5.3. Triệu chứng cận lâm sàng

- Viêm phổi do virus đơn thuần: số lượng bạch cầu, bạch cầu trung

tính thường bình thường, không tăng. CRP thường dưới 6 mg/l, Procalcitonin (PCT) thường dưới 0,1 ng/l.

- Viêm phổi có đồng nhiễm virus và vi khuẩn: CRP, PCT tăng lên.
- Chụp X-quang: tổn thương nốt mờ, đám mờ rải rác hai phế trường; tổn thương đồng đặc, tổn thương kẽ, ứ khí, mờ từng đám do xẹp phổi hay thâm nhiễm hai phổi

- Xét nghiệm căn nguyên virus, vi khuẩn đồng nhiễm:
 - + Test nhanh chẩn đoán cúm A/B, á cúm,...
 - + Các kỹ thuật phân tử (PCR, RT-PCR đơn môi và đa môi) với độ nhạy và độ đặc hiệu cao
 - + Nuôi cấy vi khuẩn từ dịch hô hấp: dịch hút ty hầu, dịch khí quản, dịch rửa phế quản, phế nang; cấy máu, cấy đờm

1.1.6. Vai trò của cytokine trong viêm phổi do virus hợp bào hô hấp

Cytokine là phân tử protein hoà tan có trọng lượng phân tử thấp được tạo ra bởi nhiều tế bào do đáp ứng với dị nguyên, có vai trò như chất truyền tin để điều hoà chức năng đáp ứng viêm và miễn dịch. Ở người bị nhiễm virus hợp bào hô hấp, nồng độ IL-6 tăng cao có liên quan đến bệnh nặng hơn. Một phân tích gộp của hai nhà khoa học độc lập năm 2020 trên 921 trẻ (207 trẻ không nhiễm RSV và 714 trẻ nhiễm RSV) cho thấy nồng độ IL-8 trong dịch mũi họng cao hơn ở nhóm trẻ nhiễm RSV, nồng độ thì phụ thuộc vào phương pháp xét nghiệm. Mặc dù một số nghiên cứu lâm sàng đã suy đoán rằng yếu tố hoại tử khối u (TNF)- α là tác nhân chính gây ra bệnh cảnh viêm đường hô hấp do RSV (co thắt phế quản, khò khè kéo dài), nhưng bằng chứng thực nghiệm vẫn chưa rõ ràng hoặc mâu thuẫn. Nghiên cứu tổng hợp của tác giả Divya Sinha và cộng sự (2024) đã chỉ ra vai trò của IgA tiết (sIgA) trong vai trò chống lại các virus đường hô hấp (SARS-CoV2, RSV, cúm,...) và chỉ ra tương lai nghiên cứu các loại vắc xin có hiệu quả dựa trên cơ chế miễn dịch niêm mạc này.

1.2. Vai trò của probiotics với nhiễm trùng hô hấp

1.2.1. Tổng quan về probiotics

Probiotics được định nghĩa là “các sinh vật sống mà khi được đưa vào cơ thể với lượng đủ sẽ tạo ra lợi ích về sức khỏe cho vật chủ”.

Chiếm thành phần đông đảo nhất trong số các probiotics là các vi khuẩn thuộc chi *Lactobacillus* và *Bifidobacterium*. Ngoài ra còn có các vi khuẩn thuộc các chi khác: *Lactococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Saccharomyces*.

+ Khuẩn Bacillus

Chi *Bacillus* và *Lactobacillus* spp., thuộc ngành Firmicutes. *Bacillus* có rất nhiều loài khác nhau, trong đó đa số là vô hại. Đây là trực khuẩn có dạng hình que, thuộc nhóm vi khuẩn Gram dương, hiếu khí hoặc kỵ khí; có khả năng tạo ra bào tử gần như hình cầu, để tồn tại trong trạng thái "ngủ đông" trong thời gian dài.

Các loài: *Bacillus clausii*, *Bacillus polyfermenticus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus Coagulans*.

1.2.2. Cơ chế kháng virus của probiotics

Cơ chế kháng virus của probiotics: Các cơ chế kháng virus có thể có của các probiotics bao gồm: (1) cản trở sự hấp phụ và (2) sự xâm nhập tế bào của virus; (3) sản xuất các chất chuyển hóa và các chất có tác dụng kháng virus trực tiếp; và 4) điều hòa miễn dịch tế bào trong việc thiết lập khả năng bảo vệ kháng virus.

1.2.3. Tình hình nghiên cứu vai trò của probiotics *B. clausii* và *B. subtilis* với nhiễm trùng hô hấp do virus hợp bào hô hấp

Những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đầu tiên chỉ ra rằng sử dụng probiotics chứa *B. clausii* giúp ngắn thời gian điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp và giúp giảm tác dụng phụ của kháng sinh trong quá trình điều trị các bệnh nhiễm trùng. *Bacillus* sp sản xuất lipopeptide, fengycin có tác dụng loại trừ các dòng *S.aureus*. *Bacillus fengycins* loại trừ *S. aureus* bằng cách ngăn chặn khả năng sinh sản của tế bào *S.aureus*.

Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, thử nghiệm lâm sàng sử dụng Probiotics dạng xịt trên đối tượng viêm đường hô hấp trên do RSV, cúm

đã được thực hiện cho thấy hiệu quả giảm thời gian điều trị, giảm triệu chứng lâm sàng hầu hết 1 ngày so với nhóm đối chứng. Thêm vào đó các tác giả đã nhận thấy vai trò giảm tải lượng virus, nồng độ cytokine ở nhóm Probiotics vượt trội so với nhóm đối chứng.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mục tiêu 1

2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu (mục tiêu 1)

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Trẻ từ 1 đến 24 tháng tuổi, được chẩn đoán viêm phổi do RSV mà chưa nằm viện hoặc nhập viện trong vòng 48 giờ đầu.

Tiêu chí loại trừ: Trẻ có bệnh nền (tim bẩm sinh, dị dạng đường thở), trẻ đẻ non, đồng nhiễm virus khác (cúm, adenovirus, ...)

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi do RSV ở trẻ em

Chẩn đoán viêm phổi theo tiêu chuẩn của WHO-2013: ho hoặc khó thở, cộng với ít nhất 1 trong các biểu hiện sau: thở nhanh theo lứa tuổi, rút lõm lồng ngực, nghe phổi có ran nổ, ran ẩm nhỏ hạt, tiếng cọ màng phổi, giảm thông khí phổi. X-quang tim phổi: tổn thương đám mờ to nhỏ không đều ở nhu mô phổi ranh giới không rõ một bên hoặc hai bên phổi và có kết quả test nhanh và/hoặc real-time PCR RSV trong dịch ty hầu dương tính.

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi do RSV, đồng nhiễm vi khuẩn ở trẻ em: Bệnh nhi được chẩn đoán viêm phổi do RSV có kết quả Real-time PCR và/ hoặc nuôi cấy dịch ty hầu dương tính với ít nhất 1 loại vi

khuẩn.

2.1.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- từ tháng 8 năm 2022 đến hết tháng 11 năm 2023.
- Nghiên cứu tại Trung tâm Hồ hấp Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu (mục tiêu 1)

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả tiến cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho ước lượng 1 tỷ lệ hiện mắc
- $n \geq 254$ bệnh nhi.

Mục tiêu 2, 3:

2.3. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu (mục tiêu 2,3)

2.3.1. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm các trẻ lứa tuổi từ 1 đến 24 tháng tuổi được chẩn đoán viêm phổi do RSV có kết quả real-time PCR trong dịch ty hầu dương tính với ít nhất 1 loại vi khuẩn

- Sản phẩm probiotics dạng xịt là sản phẩm LiveSpo® Navax (Số XNCB: 190001347/PCBA-HN) của công ty TNHH ANABIO R&D

2.3.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: như mục tiêu 1

2.4 Phương pháp nghiên cứu (mục tiêu 2,3)

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng.
- So sánh giữa 2 nhóm: Nhóm chứng sử dụng nước muối sinh lý 0,9% và nhóm probiotics sử dụng bào tử lợi khuẩn.

2.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính dựa trên giả thuyết rằng bào tử lợi khuẩn có tác dụng cải thiện triệu chứng hiệu quả hơn 25%: sử dụng sản

phẩm bào tử lợi khuẩn mất đi triệu chứng ở ngày thứ 3 đến thứ 6 là 90% thì tỷ lệ này ở nhóm chứng là 65%. Cỡ mẫu được tính $n \geq 43$

Chúng tôi thực hiện can thiệp trên 101 bệnh nhi chia thành 2 nhóm: nhóm chứng 50 bệnh nhi, nhóm Probiotics 51 bệnh nhi.

Quy trình nghiên cứu

- Lựa chọn ngẫu nhiên 101 bệnh nhân thuộc đối tượng viêm phổi do RSV, đồng nhiễm vi khuẩn (có Real-time PCR 7 vi khuẩn dương tính).
Phân nhóm bằng cách bắt thăm

- Tuân thủ điều trị thường quy và xịt mũi theo quy định.
- Đánh giá các triệu chứng lâm sàng từ khi trẻ nhập viện cho đến khi trẻ ra viện. So sánh trước, sau 3 ngày, sau 5 ngày điều trị ở 2 nhóm
- Tính an toàn của sản phẩm probiotics dạng xịt
- Đo tải lượng RSV, vi khuẩn đồng nhiễm, nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α và IgA trong dịch mũi họng vào ngày 0 và sau 3 ngày. So sánh 2 nhóm.

2.5. Phương pháp nhập và xử lý số liệu thống kê

- Số liệu được nhập và phân tích trên phần mềm SPSS 23.0 và phần mềm GraphPad Prism v8.4.3.

2.6. Sai số, nhiễu và phương pháp kiểm soát

- Sai số ngẫu nhiên và sai số hệ thống

Phương pháp hạn chế sai số: ngẫu nhiên và làm mù

Đảm bảo đóng gói giống nhau, mã hóa, quy trình giải mã khẩn cấp

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- Được phê duyệt số 1241/BVNTU-HĐĐĐ của Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Bệnh nhi được bảo đảm quyền lợi thăm khám và đánh giá toàn diện, đảm bảo giữ bí mật thông tin cá nhân.

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 283 bệnh nhi viêm phổi do RSV từ 1-24 tháng tuổi thu được kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn

3.1.1. Đặc điểm chung về lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do RSV

Bảng 3.1. Phân bố tuổi, giới, địa dư

		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi	<6 tháng	178	62,9
	6-11 tháng	63	22,3
	12-24 tháng	42	14,8
Giới tính (n=283)	Nam	181	64,0
	Nữ	102	36,0
Địa dư (n=283)	Nông thôn	182	64,3
	Thành thị	101	35,7

Lứa tuổi hay gặp nhất trong nghiên cứu là dưới 6 tháng (62,9%).
Trẻ nam: nữ=1,8:1, gặp trẻ ở nông thôn nhiều hơn ở thành thị.

- Các triệu chứng viêm long hô hấp (ho, xuất tiết mũi, khô khè) gặp ở hầu hết các bệnh nhi. Ăn kém chiếm tỷ lệ cao trong các bệnh nhi cần nhập viện (83,7%). Sốt gặp ở 61,8% các trường hợp. Tiêu chảy là triệu chứng tiêu hóa cũng gặp một tỷ lệ nhất định (18%). Các triệu chứng xuất hiện trung bình 3-4 ngày trước khi vào viện.

- Trẻ có độ bão hòa oxy qua da $\leq 94\%$ chiếm tỷ lệ cao 76,3%, các triệu chứng điển hình của viêm phổi: rút lõm lồng ngực, thở nhanh theo tuổi lần lượt là 67,8% và 41,7%. Trong số các triệu chứng ran ở phổi, tỷ lệ bệnh nhân có cả ran rít và ran ẩm cao nhất 51,2%, bệnh nhi chỉ có ran ẩm chiếm 25,4%.

- Đa số bệnh nhi có số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, CRP bình thường (tỷ lệ lần lượt là 81,3%, 80,9% và 55,0%). Trong số các trẻ từ 6 tháng trở lên, tỷ lệ trẻ bị thiếu máu khá cao 74,0%.

- Tổn thương phổi trên phim chụp X-quang đa số là đám mờ, nốt mờ 2 trường phổi, chiếm tỷ lệ 75,6%, các tổn thương khác đám mờ cạnh tim, nốt mờ, tổn thương kẽ, ứ khí, đám mờ thùy trên phổi phải, dày thành phế quản chiếm tỷ lệ thấp.

3.1.2. Tình trạng đồng nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhi viêm phổi do RSV

3.1.2.1. Tác nhân vi sinh phân lập được qua các phương pháp

- Tỷ lệ phát hiện vi khuẩn trong dịch ty hầu bằng kỹ thuật real-time PCR 7 vi khuẩn là 47,3%, bằng kỹ thuật nuôi cấy vi khuẩn là 36,9%.

- *Phương pháp Real-time PCR*: vi khuẩn *H. influenzae* chiếm tỷ lệ cao nhất 53,4%, tiếp đó đến *S. pneumoniae* chiếm 24%, 15,5% trẻ có nhiễm cả vi khuẩn *S. pneumoniae* và *H. influenzae*, 3,1% trẻ nhiễm *M. pneumoniae*, 1,6% bệnh nhân nhiễm cả *S. pneumoniae* và *M. pneumoniae*.

- Nuôi cấy dịch ty hầu: tỷ lệ bệnh nhi nhiễm *H. influenzae* cao nhất 55,7%, *S. pneumoniae* chiếm 14,4%, *M. catarrhalis* chiếm 11,5%, *S. aureus* chiếm 10,6%.

- *Kháng sinh đồ của vi khuẩn H. influenzae*: 72,1% số vi khuẩn tiết men betalactamase. Tỷ lệ kháng kháng sinh Ampicillin, Cefuroxime, Cefaclor cao nhất, trên 90%. Vi khuẩn này còn nhạy cảm thấp với kháng sinh Ampicillin kết hợp Sulbactam 32,1%. Kháng sinh Cefotaxime còn có tỷ lệ nhạy cảm cao 98,2%, chưa kháng với Ceftriaxone, Imipenem và Ciprofloxacin.

3.1.2.2. Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn

- Có 162/283 bệnh nhi có đồng nhiễm vi khuẩn chiếm 57,2%

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhi viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn

3.1.3.1. Phân bố tuổi, giới theo tình trạng đồng nhiễm

Bảng 3.2. Phân bố tuổi, giới theo tình trạng đồng nhiễm vi khuẩn

	Nhóm đồng nhiễm (n ₁ =162)		Nhóm không đồng nhiễm(n ₂ =121)		P	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)		
Tuổi	<6 tháng	95	58,6	83	68,6	p<0,05
	6-11 tháng	45	27,8	18	14,9	
	12-24 tháng	22	13,6	20	16,5	
Giới	Nam	95	58,6	86	71,1	p<0,05
	Nữ	67	41,4	35	28,9	

Tỷ lệ trẻ tuổi từ 6-11 tháng tuổi, tỷ lệ trẻ nữ ở nhóm đồng nhiễm là 27,8%; 41,4% cao hơn ở nhóm không đồng nhiễm 14,9% (p<0,05)

3.1.3.2. Triệu chứng lâm sàng theo tình trạng đồng nhiễm

Bảng 3.3. Triệu chứng lâm sàng giữa 2 nhóm nghiên cứu

Triệu chứng	Nhóm đồng nhiễm vi khuẩn (n ₁ =162)		Nhóm không đồng nhiễm vi khuẩn (n ₂ =121)		p
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
	Sốt	121	74,7	54	
Khò khè	161	99,4	119	98,3	>0,05
Xuất tiết mũi	158	97,5	119	98,3	>0,05
Ăn kém	128	79,0	109	90,8	<0,05
Rút lõm lồng ngực	113	69,8	79	65,3	>0,05
Suy hô hấp	108	66,7	79	65,3	>0,05
Ran ẩm	30	18,5	42	34,7	
Ran rít+ ran ẩm	99	61,1	46	38,0	<0,05
Ran rít	33	20,4	33	27,3	

Sốt gặp ở nhóm đồng nhiễm là 74,7% cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$) trong khi đó gặp số bệnh nhi có triệu chứng ăn kém ở nhóm không đồng nhiễm cao hơn nhóm đồng nhiễm ($p<0,05$). Triệu chứng ran ở phổi có sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

- Nhóm đồng nhiễm có nguy cơ bị sốt gấp 3,66 lần nhóm không đồng nhiễm (OR = 3,66, 95%CI: 2,21- 6,06).

3.1.3.3. Triệu chứng cận lâm sàng theo tình trạng đồng nhiễm

Bảng 3.4. Số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, huyết sắc tố số lượng tiểu cầu, CRP của hai nhóm nghiên cứu

Chỉ số xét nghiệm	Nhóm đồng nhiễm vi khuẩn (n ₁ =162)	Nhóm không đồng nhiễm vi khuẩn (n ₂ =121)	p
Số lượng bạch cầu (G/l) (trung vị)	12,08 (4,99-26,96)	9,12 (2,62-26,94)	<0,01
Bạch cầu trung tính (%) (trung vị)	41,0 (5,2-89,4)	27,2 (5,3-85,5)	<0,01
Hb trung bình (g/l)	111,28±10,21	111,08±12,89	>0,05
Số lượng tiểu cầu (G/l) (trung vị)	407 (177-857)	135,7 (153-751)	>0,05
CRP (mg/dl) (trung vị)	10,01 (0,17-177,78)	1,61 (0,04-117,63)	<0,01

Nhóm đồng nhiễm có số lượng bạch cầu, tỷ lệ bạch cầu trung tính, CRP cao hơn nhóm không đồng nhiễm ($p < 0,01$) trong khi đó số lượng huyết sắc tố và số lượng tiểu cầu ở hai nhóm tương đồng nhau ($p > 0,05$).

- Nhóm đồng nhiễm có nguy cơ tăng số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, CRP gấp 2,37 lần, 2,58 lần, 4,3 lần nhóm không đồng nhiễm (OR = 2,37, 95%CI: 1,17- 4,80, OR = 2,58; 95%CI: 1,15- 6,69); 95%CI (2,6-7,2), $p < 0,0001$).

- Tỷ lệ tổn thương kẽ, ú khí ở nhóm đồng nhiễm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không đồng nhiễm. Ngược lại, ở nhóm trẻ viêm phổi nhiễm RSV đơn thuần có tỷ lệ dày thành phế quản chiếm tỷ lệ cao hơn ($p < 0,005$).

3.2. Đánh giá hiệu quả trên lâm sàng và tính an toàn của Probiotics dạng xịt có *Bacillus subtilis*, *Bacillus clausii* trên bệnh nhi viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn.

3.2.1. Tác dụng của probiotics với các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhi viêm phổi do RSV, đồng nhiễm vi khuẩn.

Bảng 3.5. So sánh số ngày khỏi các triệu chứng lâm sàng ở hai nhóm nghiên cứu

Triệu chứng	Thời gian khỏi triệu chứng (ngày) trung vị (min-max)		Giá trị p
	Đối chứng $n_1 = 50$	Probiotics $n_2 = 51$	
Xuất tiết mũi	5 (3-10)	4 (1-8)	0,0113
Sốt	2 (1-6)	1 (1-3)	0,0002
Rút lõm lồng ngực	4 (1-8)	3 (1-8)	0,0283
Ran rít	4 (1-10)	4 (1-8)	0,0883
Ran ẩm	5 (3-10)	4 (2-8)	0,0241
Khò khè	5 (3-10)	4 (1-8)	0,0202
Ho	6 (3-10)	5 (1-9)	0,0385
Nôn	5 (3-9)	4 (2-9)	0,0800
Tiêu chảy	5 (3-9)	4 (1-9)	0,0200
Thời gian thở oxy	4 (1-9)	2 (1-8)	0,0063
Thời gian nằm viện	7 (4-12)	6 (3-14)	0,0487

Nhóm Probiotics rút ngắn thời gian điều trị hầu hết các triệu chứng lâm sàng 1 ngày so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$).

3.2.2. Tính an toàn của sản phẩm probiotics dạng xịt chứa *B. subtilis* và *B. clausii*

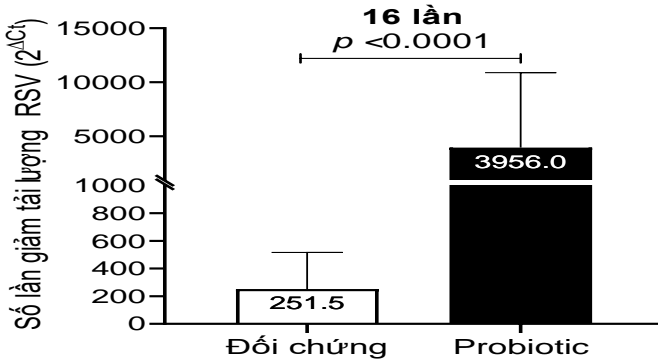
- Trong 9 lần xịt, giá trị Δ nhịp thở (chu kỳ/phút) và Δ mạch (chu kỳ/phút) của cả hai nhóm dao động trong giới hạn an toàn trung bình là 2 lần/phút, nằm trong khoảng từ - 5 đến + 5 lần/phút, đối với Δ mạch là từ -15 đến +12 lần/phút.

Độ bão hòa oxy Δ SpO₂ (%) có xu hướng tăng nhẹ sau khi xịt (trung bình trong khoảng 1%, dao động từ -4 đến +9%) ở cả hai nhóm.

- Không bị sặc hay ngạt, và không có dấu hiệu kích ứng niêm mạc mũi, không có triệu chứng nhiễm khuẩn tại chỗ hay gặp bất kỳ vấn đề nào về phản ứng dị ứng trên da cũng như toàn thân.

3.3. Đánh giá tải lượng virus hợp bào hô hấp, vi khuẩn đồng nhiễm, nồng độ cytokine trong dịch hô hấp của bệnh nhi viêm phổi do RSV, đồng nhiễm vi khuẩn trước và sau 3 ngày điều trị

3.3.1. Sự thay đổi tải lượng RSV, vi khuẩn đồng nhiễm



Hình 3.1. Số lần giảm tải lượng RSV ($2^{\Delta C_t}$) sau 3 ngày so với ngày 0 ở nhóm Đối chứng và nhóm Probiotics

Sau 3 ngày probiotics dạng xịt có hiệu quả giảm tải lượng RSV gấp 16 so với nước muối sinh lý ($p < 0,0001$).

- Nhóm Probiotics giảm đáng kể vi khuẩn đồng nhiễm chung (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *B. pertussis*) là 4096 lần, gấp 16 lần so với nhóm Đối chứng (giảm 256 lần) sau 3 ngày điều trị ($p < 0,0001$).

3.3.2. Sự thay đổi nồng độ cytokine trong dịch hô hấp của hai nhóm

Bảng 3.6. Thay đổi nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α và IgA trong dịch hô hấp của hai nhóm sau 3 ngày so với ngày 0

Chỉ số (median)	Đối chứng ($n_1 = 50$)				Probiotics ($n_2 = 51$)			
	Ngày 0	Sau 3 ngày	Số lần giảm (-)/tăng (+)	<i>P</i> (sau 3 ngày vs ngày 0)	Ngày 0	Sau 3 ngày	Số lần giảm (-)/tăng (+)	<i>P</i> (sau 3 ngày vs ngày 0)
IL-6 (pg/mL)	54,25	15,61	-3,5 lần	0,1491	63,73	13,84	-4,6 lần	< 0,0001
IL-8 (pg/mL)	547,07	480,29	-1,1 lần	0,6109	655,1	452,6	-1,5 lần	0,0094
TNF- α (pg/mL)	48,77	2,4	-20,3 lần	< 0,0001	47,94	0,08	-599,3 lần	< 0,0001
IgA (μ g/mL)	6,3	7,17	+ 1,1 lần	0,3052	6,65	11,12	+1,7 lần	0,038

Sau 3 ngày điều trị, IL-6, IL-8 nhóm Probiotics giảm đáng kể (4,6 và 1,5 lần) ($p < 0,0001$) trong khi nhóm Đối chứng giảm ít hơn (3,5 và 1,1 lần) ($p > 0,05$). Cả hai nhóm đều giảm đáng kể nồng độ TNF- α ($p < 0,00001$). Nhóm Đối chứng giảm 20,3 lần (48,77 xuống 2,4 pg/mL), nhóm Probiotics giảm về mức nền (47,94 xuống 0 pg/mL).

Sau 3 ngày, cả hai nhóm đều biểu hiện mức IgA tăng nhẹ, nhóm Probiotics tăng mạnh hơn gấp 1,7 lần ($p < 0,05$) trong khi đó nhóm Đối chứng tăng không đáng kể (1,3 lần, $p > 0,05$).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn

4.1.1. Đặc điểm chung về lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do RSV

Nghiên cứu cho thấy trẻ càng nhỏ gặp tỷ lệ càng cao, cao nhất ở nhóm trẻ dưới 6 tháng, trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ, trẻ ở nông thôn gặp nhiều hơn trong nghiên cứu. Kết quả này phù hợp với kết quả các nghiên cứu trước đây về viêm phổi do RSV. Các triệu chứng viêm long hô hấp, khò khè gặp ở hầu hết các bệnh nhi. Vì đây là nghiên cứu thực hiện tại Bệnh viện tuyến cuối nên trẻ có biểu hiện nặng, suy hô hấp khá cao 76,3%, các triệu chứng điển hình của viêm phổi: sốt, ran ẩm và ran rít cũng cao so với các nghiên cứu trước đó. Đa số trẻ có số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính bình thường, CRP tăng chiếm tỷ lệ 44,2%, tổn thương trên phim chụp X-quang điển hình cho viêm phổi: đám mờ, nốt mờ chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu.

4.1.2. Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn

Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn khác nhau tùy từng nghiên cứu phụ thuộc vào phương pháp xác định vi khuẩn, virus. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 57,2% trường hợp viêm phổi do RSV có đồng nhiễm vi khuẩn. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Jung Jiwon và cộng sự, tác giả Trần Quang Khải thấy việc đồng nhiễm là rất phổ biến và tỷ lệ xác định đồng nhiễm rất cao ở các trẻ viêm phổi nặng tới 67,5% qua phương pháp real-time PCR, còn tỷ lệ nuôi cấy vi khuẩn dương tính là 67,1%.

So với 2 năm trước cũng tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương, Trương Thị Việt Nga và cộng sự thì tỷ lệ kháng các kháng sinh này trong nghiên cứu của chúng tôi đã tăng lên 10%. Số chủng tiết men β -lactamase cao 72,1% là cao hơn so với các báo cáo trước đó.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhi viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn

4.1.2.1. Phân bố tuổi, giới theo tình trạng đồng nhiễm

Kết quả cho thấy tỷ lệ trẻ từ 6-11 tháng tuổi ở nhóm đồng nhiễm là 27,8% cao hơn ở nhóm không đồng nhiễm 14,9%. Đó là do trong 6 tháng đầu đời, trẻ còn nhận được miễn dịch thụ động từ mẹ truyền sang nên có khả năng chống đỡ được bệnh tật nhất, sau đó miễn dịch thụ động suy giảm làm trẻ dễ mắc các bệnh nhiễm khuẩn hơn. Sau 6 tháng trẻ cũng tiếp xúc với nhiều yếu tố trong môi trường hơn do trẻ đã có thể biết bò, biết đi nên dễ bị nhiễm khuẩn hơn.

Tỷ lệ trẻ nữ ở nhóm đồng nhiễm là 41,4% cao hơn tỷ lệ này ở nhóm không đồng nhiễm 28,9%($p < 0,05$). Mặc dù trẻ nam có tỷ lệ bệnh cao hơn ở trẻ nữ, đã được nhiều nghiên cứu chứng minh và giải thích.

4.1.2.2. Triệu chứng lâm sàng theo tình trạng đồng nhiễm

Nghiên cứu cho thấy nếu ở nhóm viêm phổi do RSV đồng nhiễm vi khuẩn có 74,7% số bệnh nhân bị sốt cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không đồng nhiễm (44,6%). Khi nhận định các triệu chứng lâm sàng giữa hai nhóm đồng nhiễm và không đồng nhiễm như thở nhanh, suy hô hấp, độ bão hòa oxy thấp, hạ huyết áp, tác giả Hsiao-Chilin và cộng sự cũng không thấy sự khác biệt ($p > 0,05$). Điều đó có thể là do các bệnh nhân viêm phổi nhiễm RSV đều đã ở mức trung bình và nặng nên

có chỉ định nhập viện.

4.1.2.3. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhi viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn

Tăng số lượng bạch cầu và bạch cầu trung tính có giá trị gợi ý tình trạng đồng nhiễm vi khuẩn. Helmia Farida và cộng sự (2023) đã nhận thấy các dấu hiệu lâm sàng và dịch tễ (sốt, mùa mưa tại Indonesia) và giá trị CRP tăng $\geq 5,7$ mg/dl có thể là dấu hiệu gợi ý tình trạng nhiễm vi khuẩn hoặc đồng nhiễm virus và vi khuẩn. Sự kết hợp của CRP và sốt có giá trị dự báo trung bình với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 62,28% và 65,52%.

So với nghiên cứu của Hsiao-Chi Lin (2022) trên 620 trẻ viêm phổi RSV nhận thấy trẻ nhóm đồng nhiễm có tổn thương đông đặc 33,8% cao hơn nhóm không đồng nhiễm 23,9% thì nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy sự khác biệt, có thể là do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ nên chưa bộc lộ hết sự khác biệt này.

4.2. Đánh giá hiệu quả trên lâm sàng và tính an toàn của Probiotics dạng xịt có *Bacillus subtilis*, *Bacillus clausii* trên bệnh nhi viêm phổi do virus hợp bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn

Tác giả Trần Minh Điền và cộng sự (2022) trên trẻ em viêm tiểu phế quản do RSV đã thấy xịt mũi bào tử *Bacillus* giúp rút ngắn thời gian điều trị sớm hơn 1 ngày so với nhóm Đối chứng và cải thiện triệu chứng chảy nước mũi vào ngày thứ 4 điều trị. Hiệu quả giảm sốt, RLLN của Probiotics sớm hơn 1 ngày trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu của tác giả Trần Minh Điền (2022) và Trần Thanh Tú (2023) khi sử dụng xịt mũi *Bacillus* này trên hai đối tượng trẻ em nhiễm RSV và cúm. Triệu chứng ran ẩm ở nhóm Probiotics hồi phục sớm hơn 1 ngày

so với nhóm đối chứng rất có giá trị, là dấu hiệu rõ nhất cho thấy tình trạng viêm phổi đang tiến triển tốt.

Chúng tôi nhận thấy nhóm Probiotics giảm đáng kể 2 ngày thở oxy và rút ngắn tổng thời gian điều trị viêm phổi 1 ngày với nhóm Đối chứng ($p < 0,05$). Điều này thực sự có ý nghĩa trong giảm thời gian nằm viện và chi phí điều trị viêm phổi ở trẻ em.

Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có thay đổi bất thường về nhịp thở, mạch, độ bão hòa oxy trong máu SpO_2 khi xịt bào tử *Bacillus*. Trong ba ngày đầu tiên, giá trị trung bình của những thay đổi được ghi nhận (Δ) các chỉ số: mạch, nhịp thở, độ bão hòa oxy trước và sau mỗi lần xịt bào tử *Bacillus* và nước muối sinh lý NaCl 0,9% đều trong giới hạn an toàn. Bên cạnh đó, khi được xịt, tất cả trẻ ở cả hai nhóm đều không bị sặc hay ngạt, và không có dấu hiệu kích ứng niêm mạc mũi, không có triệu chứng nhiễm khuẩn tại chỗ hay gặp bất kỳ vấn đề nào về phản ứng dị ứng trên da cũng như toàn thân.

4.3. Đánh giá tải lượng virus hợp bào hô hấp, vi khuẩn đồng nhiễm, nồng độ cytokine trong dịch hô hấp trước và sau khi sử dụng Probiotics dạng xịt sau 3 ngày điều trị

Mức giảm tải lượng RSV ở trẻ bị viêm phổi so với nhóm đối chứng thấp hơn từ 1,6 đến 3,3 lần so với các nghiên cứu trước đây của tác giả Trần Minh Điển (2022) và Trần Thanh Tú (2023). Điều này có thể là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có tình trạng bệnh nặng hơn và có nhiều bệnh nhân viêm phổi cần can thiệp thở oxy, hạn chế hiệu quả của thuốc xịt mũi chứa *Bacillus*.

Kết quả cho thấy rằng ngoài hoạt tính chống virus, xịt probiotics còn có tác dụng ức chế và giảm nồng độ vi khuẩn đồng nhiễm *S. pneumoniae*

và *H. influenzae* đáng kể lần lượt là 2807 và 8801 lần, hiệu quả gấp 10 – 11 lần so với nhóm Đối chứng ($p < 0.05$).

Sau 3 ngày, cả hai nhóm đều có xu hướng giảm nồng độ cytokine gây viêm. Nhóm dùng probiotics giảm đáng kể nồng độ IL-6 và IL-8 lần lượt là 4,6 và 1,5 lần so với ngày 0 ($p < 0,05$), trong khi nhóm đối chứng chỉ giảm 3,5 và 1,1 lần ($p > 0,05$). Mức giảm TNF- α tương tự nhau ở cả hai nhóm ($p < 0,05$). Xịt Probiotics tăng cường đáng kể việc sản xuất IgA lên 1,7 lần sau 3 ngày điều trị ($p < 0,05$).

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh viêm phổi do virus bào hô hấp, đồng nhiễm vi khuẩn ở trẻ em

1.1. Đặc điểm chung về lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do RSV

- Bệnh nhi từ 1-24 tháng tuổi bị viêm phổi do RSV có ho 100%, khò khè 98,9%, xuất tiết mũi 97,9%, sốt 61,8%, rút lõm lồng ngực 67,8%, phổi có cả ran rít và ran ẩm 51,2%, ran ẩm 25,4%; ran rít, ran ngáy 23,3%, $spO_2 \leq 94\%$ là 76,3%

- Có 17,0% tăng bạch cầu, 11,7% tăng BCTT; 44,2% tăng CRP. X-quang ngực thẳng: 75,6% có đám mờ, nốt mờ 2 trường phổi, 6,7% có đám mờ cạnh tim, 6% có tổn thương kẽ, ú khí; đám mờ thùy trên phổi 3,9% và dày thành phế quản 7,8%

1.2. Tỷ lệ đồng nhiễm, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi do RSV, đồng nhiễm vi khuẩn

- Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhi viêm phổi do RSV là 57,2%. *H. influenzae* là vi khuẩn đồng nhiễm chiếm tỷ lệ cao nhất (53,4% bằng kỹ thuật Real-time PCR, 55,7% bằng kỹ thuật nuôi cấy)

- Tỷ lệ *H. influenzae* tiết men betalactamase là 72,1%, kháng trên

90% Ampicillin, Cefuroxime, Cefaclor, còn nhạy cảm cao với Cefotaxime, Ceftriaxone.

- Tỷ lệ trẻ bị sốt, có cả ran rít và ran ẩm ở nhóm đồng nhiễm cao hơn ($p < 0,05$). Nhóm trẻ đồng nhiễm vi khuẩn nguy cơ bị sốt cao gấp 3,66 lần những trẻ không đồng nhiễm (95% CI: 2,21- 6,06).

- Nhóm đồng nhiễm có số lượng bạch cầu và tỷ lệ bạch cầu trung tính cao hơn nhóm không đồng nhiễm ($p < 0,01$) trong khi đó nồng độ huyết sắc tố và số lượng tiểu cầu ở hai nhóm tương đồng nhau ($p > 0,05$)

- Nhóm đồng nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhi viêm phổi RSV có CRP tăng gấp 4,3 lần những bệnh nhi không đồng nhiễm (95%CI: 2,6-7,2).

- Trên Xquang ngực: hình ảnh tổn thương kẽ, ứ khí ở nhóm đồng nhiễm cao hơn nhóm không đồng nhiễm ($p < 0,005$)

2. Hiệu quả trên lâm sàng và tính an toàn của Probiotics dạng xịt chứa *B. subtilis* và *B. clausii* ở bệnh nhi viêm phổi do RSV, đồng nhiễm vi khuẩn:

- Hỗ trợ rút ngắn thời gian khỏi hầu hết các triệu chứng lâm sàng 1 ngày so với nhóm xịt nước muối sinh lý ($p < 0,05$) và cải thiện từ 10-30% các triệu chứng điển hình của bệnh viêm phổi do RSV đồng nhiễm vi khuẩn.

- Nhóm xịt probiotics rút ngắn 2 ngày thở oxy (Median 2 ngày với 4 ngày) ($p < 0,05$), rút ngắn thời gian nằm viện 1 ngày (Median: 6 ngày với 7 ngày ở nhóm xịt nước muối sinh lý, $p < 0,05$).

- Không ghi nhận biến cố bất lợi nào tại chỗ và toàn thân trong quá trình xịt dung dịch bào tử chứa *B. subtilis* ANA4 và *B. clausii* ANA39.

Các chỉ số mạch, nhịp thở, độ bão hòa oxy dao động ở mức an toàn trong và sau khi xịt thuốc.

3. Hiệu quả giảm tải lượng virus hợp bào hô hấp, vi khuẩn đồng nhiễm và nồng độ cytokine dịch hô hấp của probiotics dạng xịt sau 3 ngày điều trị

- Hỗ trợ giảm nồng độ RSV gấp 16 lần so với nhóm xịt nước muối sinh lý sau 3 ngày điều trị ($p < 0,0001$).

- Giảm đáng kể vi khuẩn đồng nhiễm chung (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *B. pertussis*) là 4096 lần, gấp 16 lần so với nhóm Đối chứng (giảm 256 lần) sau 3 ngày điều trị ($p < 0,0001$).

- Nồng độ IL-6 và IL-8 nhóm probiotics giảm lần lượt là 4,6 và 1,5 lần so với ngày 0 ($p < 0,05$), trong khi nhóm đối chứng chỉ giảm 3,5 và 1,1 lần ($p > 0,05$). Mức giảm TNF- α tương tự nhau ở cả hai nhóm ($p < 0,05$). Trong khi đó, nồng độ IgA ở nhóm Probiotics tăng hơn lên 1,7 lần sau 3 ngày điều trị ($p < 0,05$) nhóm đối chứng tăng lên 1,1 lần ($p > 0,05$).

KIẾN NGHỊ

1. Ứng dụng kỹ thuật Realtime-PCR đa môi chẩn đoán nhiều loại virus, vi khuẩn hơn nữa cho kết quả sớm

2. *H. influenzae* và *S. pneumoniae* là hai loại vi khuẩn đồng nhiễm cao nhất ở bệnh nhi viêm phổi do RSV nên việc lựa chọn kháng sinh cần bao phủ được hai tác nhân này. Kháng sinh Cephalosporin thế hệ 3 nên được cân nhắc lựa chọn cho các bệnh nhân viêm phổi do RSV nghi ngờ đồng nhiễm vi khuẩn.

3. Sử dụng probiotics dạng xịt cho các trường hợp viêm phổi do RSV, đồng nhiễm vi khuẩn nhằm hỗ trợ giảm triệu chứng cho bệnh nhân.

