

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**VIỆN DINH DƯỠNG**

**VŨ THỊ KIM HOA**

**HIỆU QUẢ CỦA SẢN PHẨM DINH DƯỠNG CÓ  
PROBIOTIC, PREBIOTIC ĐẾN TÌNH TRẠNG DINH  
DƯỠNG, MIỄN DỊCH, NHIỄM KHUẨN Ở TRẺ EM 25-36  
THÁNG TUỔI**

**CHUYÊN NGÀNH: DINH DƯỠNG  
MÃ SỐ: 62.72.03.03**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DINH DƯỠNG**

**Hà Nội, 2017**

**DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT**

FOS	: Fructo-oligosaccharid
GOS	: Galacto-oligosaccharit
GDDD	: Giáo dục dinh dưỡng
Hb	: Hemoglobin
HAZ	: Z-score chiều cao theo tuổi
NCDDKN	: Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị
NKHH	: Nhiễm khuẩn hô hấp
OR	: Odd Ratio – Tỷ suất chênh
RR	: Relative Risk – Nguy cơ tương đối
SDD	: Suy dinh dưỡng
TTDD	: Tình trạng dinh dưỡng
T <sub>0</sub>	: Thời điểm bắt đầu nghiên cứu
T <sub>2,5</sub>	: Thời điểm 2,5 tháng sau nghiên cứu
T <sub>5</sub>	: Thời điểm sau 5 tháng nghiên cứu
UNICEF	: United Nations Children's Fund (Quỹ Nhi đồng Liên hiệp quốc)
VCDD	: Vi chất dinh dưỡng
YNSKCD	: Ý nghĩa sức khỏe cộng đồng
WHO	: World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)
WAZ	: Z-score cân nặng theo tuổi
WHZ	: Z-score cân nặng theo chiều cao
Zn	: Kẽm

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy dinh dưỡng (SDD) ở trẻ em vẫn đang còn là vấn đề có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng tại các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam. SDD thường bắt đầu xuất hiện sau 4-5 tháng và tăng nhanh từ 6 - 24 tháng tuổi, tích lũy cao nhất ở 25-36 tháng tuổi. Nguyên nhân SDD trẻ em thường kết hợp thiếu ăn, ăn uống không hợp lý và bệnh tật. Các vi chất dinh dưỡng, vitamin và chất khoáng, cũng đóng vai trò rất quan trọng đảm bảo cho trẻ phát triển bình thường. Trên trẻ SDD cũng thường bị thiếu các vi chất dinh dưỡng này, thường gặp thiếu sắt, thiếu kẽm, thiếu vitamin A và một số vi chất khác.

Gần đây vai trò của bổ sung probiotic và prebiotic được nhiều nghiên cứu khoa học quan tâm. Chúng có tác dụng điều hòa hệ vi khuẩn chí trong ruột, điều chỉnh hệ thống miễn dịch, giảm các bệnh nhiễm khuẩn ở trẻ, cải thiện TTDD. Nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng với các loại sữa, sản phẩm dinh dưỡng dùng cho trẻ em có bổ sung probiotics có kết hợp bổ sung hoặc không bổ sung prebiotics với hy vọng tạo ra nhiều tác dụng có lợi cho sức khỏe trẻ em, đặc biệt ở nhóm tuổi có nguy cơ cao bị SDD, thiếu vi chất dinh dưỡng.

Một câu hỏi luôn được công trình đặt ra là việc lựa chọn chủng vi khuẩn có lợi (probiotics) nào, liều lượng bao nhiêu, khi kết hợp với prebiotics có tốt hơn không?

Tại Việt Nam cũng có một số nghiên cứu về hiệu quả của bổ sung probiotic, probiotic vào các sản phẩm dinh dưỡng, tuy nhiên việc đánh giá một cách đầy đủ về hiệu quả tới các chỉ số nhân trắc, vi chất dinh dưỡng, cũng như các chỉ số sinh học về khả năng miễn dịch trong phân, trong máu, cũng như bệnh nhiễm khuẩn của trẻ còn chưa được đầy đủ.

Vì những lý do trên, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu “Hiệu quả của bổ sung sản phẩm dinh dưỡng có probiotic, prebiotic đến tình trạng dinh dưỡng, miễn dịch, nhiễm khuẩn ở trẻ em 25 - 36 tháng tuổi”

## CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Tình hình suy dinh dưỡng trẻ em

Suy dinh dưỡng vẫn đang còn là vấn đề có YNSKCD ở Việt Nam. Tỷ lệ trẻ em SDD thể nhẹ cân đã giảm đáng kể trong mấy thập qua, nhưng vẫn ở mức cao, năm 2012 là 16,2%, năm 2013 là 15,3%, 14,5% năm 2014 và 14,1% năm 2015 đối với thể nhẹ cân; SDD thấp còi chung toàn quốc vẫn ở mức 26,7% năm 2012, 25,9% năm 2013, 24,9 % năm 2014 và 24,6% năm 2015.

### 1.2. Tình hình thiếu vi chất dinh dưỡng

#### 1.2.1. ở trẻ em tại Việt Nam

Kết quả điều tra năm 2014-2015 của Viện Dinh dưỡng, tỷ lệ thiếu vitamin A tiền lâm sàng ở trẻ em <5 tuổi là 13%, trong đó ở miền núi là 16,1%, nông thôn 13,1% và thành thị 8,2%.

Điều tra của Ninh & CS 2010 cho thấy tỷ lệ thiếu kẽm trung bình là 81,2% ở trẻ em Việt nam, ở mức rất cao so với thế giới. Tỷ lệ thiếu kẽm, selenium, magnesium, và đồng là 86,9%, 62,3%, 51,9%, và 1,7%. Mặt khác 55,6% trẻ bị thiếu máu và 11,3% số trẻ bị thiếu vitamin A. Thiếu đồng thời từ 2 vi chất dinh dưỡng trở lên chiếm tới 79,4% trẻ.

#### 1.2.2. Trên thế giới

Theo ước tính của WHO, có 45 nước (năm 1995) và 122 nước (năm 2005), trên thế giới có vấn đề thiếu vitamin A ở mức có YNSKCD. Ước tính có 30% dân số thế giới bị thiếu máu, các nước đang phát triển khoảng 36%, các nước phát triển 8%. Trẻ em 43%, học sinh 37%, phụ nữ có thai 51%. Nơi có nguy cơ cao nhất là trẻ em khu vực châu Phi (40% thiếu vitamin A, 68% thiếu máu), sau đó đến châu Á. Theo đánh giá của WHO năm 2000, khi tỷ lệ SDD thấp còi > 20% được coi là thiếu kẽm có YNSKCD, thì thiếu kẽm phổ biến hầu hết ở những nước đang phát triển. Tỷ lệ thiếu kẽm cao nhất ở khu vực Nam

Á, tiếp theo là Bắc Phi và Trung Đông. Đông Nam Á (trong đó có Việt Nam) là khu vực thiếu kẽm cao, đứng thứ 3 trên toàn thế giới.

### **1.3. Ứng dụng hệ vi khuẩn chí đường ruột, probiotics, prebiotics trong phòng chống SDD trẻ em**

#### **1.3.1. Hệ vi khuẩn chí đường ruột**

Vi khuẩn chí đường ruột là các vi khuẩn sống bình thường trong đường tiêu hoá và thực hiện nhiều chức năng có lợi cho con người, sống cùng con người theo nguyên tắc cộng sinh. Có khoảng từ 300 đến 1000 loài vi khuẩn sống trong đường ruột, 60% tồn tại trong phân. Chúng thực hiện một số chức năng như lên men các chất dinh dưỡng chưa được sử dụng, tác động lên hệ miễn dịch, kìm hãm sự phát triển của các vi khuẩn có hại, điều hoà sự phát triển của ruột, tạo ra vitamin cho cơ thể như biotin và vitamin K. Mất thăng bằng vi khuẩn chí là nguyên nhân gây nên rối loạn tiêu hóa.

#### **1.3.2. Probiotic**

Probiotic được định nghĩa là các vi khuẩn có lợi cho sức khoẻ của con người khi ăn (bổ sung) vào một lượng nhất định. Probiotic được sử dụng rộng rãi trong các sản phẩm sữa chua, đậu tương lên men và các sản phẩm bổ sung. Ngày nay khoảng 40% thực phẩm và nước giải khát sử dụng trên thế giới có chứa các vi khuẩn sản sinh acid lactic, các loài *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus*. Chỉ có một số nhỏ các loài này được nghiên cứu và có tác dụng như một probiotic.

#### **1.3.3. Prebiotic**

Là thành phần chất xơ có trong thực phẩm và không được tiêu hóa, có tác dụng kích thích một cách có chọn lọc lên sự sinh sản và phát triển của các vi khuẩn có ích trong đường ruột. Prebiotic có vai trò ổn định hệ tiêu hóa, tăng cường miễn dịch, tăng hấp thu Calci, Magie, kích thích sự phát triển của *Bifidobacteria* và *Lactobacilli*, mà các loài vi

khuẩn này làm tăng kháng thể IgA, IgM, IgG, đồng thời cũng tạo ra chất kháng khuẩn như acid lactic, bacterioxin, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> và có khả năng giảm triglycerid, cholesterol, có tác dụng tích cực đối với nồng độ glucose trong máu. Sử dụng hỗn hợp GOS/FOS với tỷ lệ 90% và 10% kết hợp với probiotic trong một số nghiên cứu đã chứng minh tác dụng có lợi của GOS và FOS lên các bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hóa

#### **1.3.4. Synbiotics**

Synbiotic là thuật ngữ được sử dụng khi một số thực phẩm được tăng cường một lượng nhất định cả prebiotic và probiotic nhằm phát huy tác động hiệp đồng của chúng.

#### **1.3.5. Nghiên cứu ứng dụng probiotics, prebiotics trong phòng chống bệnh tật ở trẻ em**

Phần lớn các nghiên cứu sử dụng các loài *Lactobacilli*, *L.Rhamnosus* (GG). Phân tích gộp gần đây chỉ ra rằng *L.Rhamnosus* (GG) có hiệu quả khi bổ sung sớm trong điều trị tiêu chảy do rotavirus và tác dụng chính là làm giảm thời gian kéo dài của tiêu chảy từ 1/2 đến 1,5 ngày. *Lactobacilli*, chủ yếu là *L.Rhamnosus* (GG), làm giảm tần suất mắc mới và mức độ nặng của tiêu chảy cấp. Tuy nhiên, hiệu quả không phải lúc nào cũng có ý nghĩa thống kê.

Về hiệu quả đến bệnh NKHH cũng còn tranh luận, một nghiên cứu trên trẻ từ 1-3 tuổi cho thấy sữa bổ sung 2,4g/ngày prebiotic oligosaccharide và  $1,9 \times 10^7$  CFU/ngày *Bifidobacterium lactis* HN019 đã làm giảm tỷ lệ mắc mới của bệnh viêm phổi 24%, giảm khoảng 5% số ngày bị sốt cao so với nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu bổ sung hỗn hợp probiotic *L.rhamnosus* GG, *L. LC705*, *B. breve* Bb99, *propionibacterium freudenreichii* và *spp shermanii*, 0,8g GOS/ngày cùng với  $8-9 \times 10^9$  CFU/ngày trong vòng 6 tháng cho trẻ em làm giảm nguy

cơ bị dị ứng và số lần NKHH. Tuy nhiên cũng có những nghiên cứu không thấy hiệu quả đến bệnh NKHH.

### **1.3.6. Nghiên cứu về Prebiotic, Synbiotic và tăng trưởng của trẻ**

Đa số các nghiên cứu cho thấy có hiệu quả tăng trưởng khi trẻ được bổ sung probiotics hoặc/và prebiotic, tuy nhiên cũng có một số tác giả không thấy có hiệu quả. Sự khác biệt này phụ thuộc vào nhiều yếu tố như chủng loại kết hợp, liều lượng, thời gian, bệnh tật ... của đối tượng nghiên cứu.

Một thử nghiệm lâm sàng (Agustina et al.2013) về hiệu quả của *L.casei* lên tăng trưởng của trẻ sống ở vùng có điều kiện kinh tế - xã hội nghèo nàn tại Indonesia trong 6 tháng cho thấy: nhóm trẻ uống sữa calci bổ sung *Lactobacillus reuteri* ( $5 \times 10^8$  CFU/ngày) có sự gia tăng các chỉ số cân nặng và chiều cao ở mức trung bình, nhóm uống sữa bổ sung *L.casei* ( $5 \times 10^8$  CFU/ngày) cũng chỉ có tác dụng cải thiện cân nặng ở mức trung bình nhưng lại không ảnh hưởng lên tăng trưởng chiều cao.

Một nghiên cứu khác tại Hà Lan (Walker et al. 2000), được tiến hành trên 126 trẻ sơ sinh với việc bổ sung 0,24g prebiotic galacto-oligosaccharides/100 ml sữa và  $1 \times 10^7$  CFU *B.animalis* ssp. *lactis*/g (còn gọi là *Bifidobacterium* BB12) và  $1 \times 10^7$  CFU *L. paracasei* ssp. *paracasei*/g (còn gọi là *L. casei* CRL-431), trong vòng 6 tháng, không thấy sự khác biệt về WAZ và HAZ giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

### **1.3.7. Về chủng loại, tính an toàn và liều lượng sử dụng probiotic và prebiotic**

Nhiều nghiên cứu sử dụng phối hợp các chủng *L. parcasei* với *B. longum*; dạng prebiotic là FOS và Inulin. Có 2 lý do để chọn lựa phối hợp: thứ nhất, cả 2 loại probiotics và prebiotic này đều đã được nhiều nghiên cứu chứng minh là an toàn, được dung nạp tốt với trẻ nhỏ; thứ 2,

có sự phối hợp tác dụng của 2 chủng *bifidobacteria* và *lactobacilus*. Các nghiên cứu in-vivo trên động vật đã chứng minh rằng *L.paracasei* NCC2461 có khả năng thúc đẩy khả năng miễn dịch tế bào ở niêm mạc đường tiêu hoá và miễn dịch dịch thể. *L. Paracasei* cũng được chứng minh là có hiệu quả cải thiện tình trạng tiêu chảy cũng như điều trị tiêu chảy mất nước ở trẻ em. *Bifidobacteria* cũng góp phần làm tăng cường sức khoẻ của hệ thống tiêu hoá, bảo vệ đường tiêu hoá trong trường hợp bị nhiễm khuẩn hoặc tiêu chảy do virus, đảm bảo sự phát triển của trẻ.

Một vài nghiên cứu còn chứng minh rằng *B.longum* NCC3001 có khả năng ức chế phát triển của các tác nhân gây bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hoá ở động vật gặm nhấm. Hơn nữa *B.longum* cũng tăng cường chức năng miễn dịch của hệ tiêu hoá ở những trẻ sau sử dụng thuốc kháng sinh.

Chủng Probiotics được sử dụng trong nghiên cứu này là *L.parcasei* và *B. longum*; dạng Prebiotics sử dụng là FOS và Inulin. Chúng đã được chứng minh là an toàn, dung nạp tốt với trẻ nhỏ; có bằng chứng về phối hợp tác dụng của 2 chủng *Bifidobacteria* và *Lactobacilus*. Các nghiên cứu in-vitro và trên động vật đã chứng minh rằng *L.paracasei* NCC có khả năng thúc đẩy khả năng miễn dịch cả ở đường tiêu hoá và miễn dịch dịch thể; có hiệu quả dương tính trong việc cải thiện tình trạng tiêu chảy cũng như điều trị tiêu chảy mất nước ở trẻ em. *Bifidobacteria* cũng góp phần làm tăng cường sức khoẻ của hệ thống tiêu hoá, bảo vệ đường tiêu hoá, đảm bảo sự phát triển của trẻ.

Phần lớn *Lacbobacilli* và *Bifidobacteria* dùng trong thực phẩm là an toàn, không gây bệnh, không độc. Liều prebiotic 5-8g/ngày được sử dụng trong nhiều nghiên cứu. Tác dụng phụ của prebiotic có thể gây ra khi tiêu thụ >20 g/ngày, ví dụ tăng tạo khí, đầy hơi, rối loạn tiêu hóa. WHO/FAO 2002 đã có khuyến nghị và hướng dẫn sử dụng an toàn.

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

#### 2.1. Đối tượng

**2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:** trẻ 25 - 36 tháng tuổi; đã cai sữa; đi nhà trẻ; không mắc các bệnh cấp tính hoặc dị tật bẩm sinh; không sử dụng các sản phẩm có chứa probiotic hoặc prebiotic trong giai đoạn nghiên cứu; có được sự đồng ý của bố mẹ tham gia nghiên cứu.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Ngoài nhóm tuổi 25 - 36 tháng; Dị ứng sữa; Đang mắc các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính như viêm phổi, tiêu chảy cấp Đang tham gia hoặc đã tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng khác trong thời gian 6 tháng trước.

**2.1.3. Địa điểm nghiên cứu:** 14 nhà trẻ thuộc 4 xã tại huyện Gia Bình, tỉnh Bắc Ninh.

**2.1.4. Thời gian nghiên cứu:** thời gian sử dụng sản phẩm: 5 tháng, từ tháng 3/2010 - 8/2010.

**2.2. Thiết kế nghiên cứu:** thử nghiệm can thiệp cộng đồng, ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng.

#### 2.3. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu nghiên cứu

##### 2.3.1. Cỡ mẫu nghiên cứu

Sử dụng công thức sau:

$$n = \frac{2 [(Z_{(1-\alpha/2)} + Z_{(1-\beta)}) \sigma]^2}{\Delta^2}$$

Trong đó:

$n$  = cỡ mẫu/ nhóm;  $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$  với  $\alpha = 0,05$ , kiểm định 2 phía;  $Z_{(1-\beta)} = 1,282$  với  $\beta = 0,1$ ;  $\delta$  là độ lệch chuẩn tham khảo;  $\Delta = \mu_1 - \mu_2$  sự khác biệt về các chỉ số giữa 2 nhóm nghiên cứu sau can thiệp.

Các giá trị tham khảo ( $\Delta \pm \delta$ ): cân nặng  $0,5 \pm 1,3\text{kg}$ ,  $n=143$  trẻ/nhóm; chiều cao:  $2,95 \pm \text{cm}$ ,  $n=54$  trẻ/nhóm; Hb máu  $4 \pm 9,5\text{g/L}$ ,  $n= 119$  trẻ/nhóm; Zn huyết thanh  $6,5 \pm 8,25\mu\text{mol/L}$ ,  $n= 34$  trẻ/nhóm; IgA

huyết thanh  $4 \pm 10\text{g/L}$ ,  $n=132$  trẻ/nhóm; IgA trong phân  $0,07 \pm 0,16$ ,  $n= 132$  trẻ/nhóm. Tính thêm 15% dự phòng trẻ bỏ cuộc, cỡ mẫu cần chọn là 165 trẻ/nhóm, 330 trẻ cho 2 nhóm.

Khi bắt đầu có 334 trẻ được chọn vào nghiên cứu (174 trẻ nhóm chứng và 160 nhóm Synbiotic. Kết thúc 5 tháng còn 313 đối tượng đủ tiêu chuẩn đưa vào phân tích thống kê.

##### 2.3.2. Chọn mẫu và chia nhóm nghiên cứu

Đối tượng thuộc 14 nhà trẻ có điều kiện kinh tế - xã hội tương đồng, được chia ngẫu nhiên theo cụm nhà trẻ ra 2 nhóm nghiên cứu:

- **Nhóm thử nghiệm (Synbiotic):** Sử dụng sản phẩm dinh dưỡng bổ sung cả probiotic và prebiotic.
- **Nhóm đối chứng:** Sử dụng sữa tương tự nhưng không có probiotics và prebiotics.

Toàn bộ trẻ trong lớp đều được ăn sản phẩm 2 lần/ngày, 6 ngày/tuần, trong 5 tháng. Mỗi nhà trẻ có mã số riêng tương ứng với sản phẩm dinh dưỡng. Code nhóm, sản phẩm được giữ tại Nestle Ltd. - Thụy Sĩ, chỉ được mở khi kết thúc nghiên phân tích số liệu hoặc khi đối tượng xảy ra vấn đề bất thường.

##### 2.3.3. Các biến số và chỉ số/ chỉ tiêu nghiên cứu

*Tình trạng dinh dưỡng của trẻ:* cân nặng, chiều cao, các chỉ số Z score WAZ, HAZ, WHZ tạo T0, T2,5 và T5. Vi chất dinh dưỡng: Hb, Zn và retinol huyết thanh tại T0, T5. Các chỉ số miễn dịch IgA huyết thanh tại T0, T5; IgA trong phân tại T0, T2,5 và T5

Mẫu phân của trẻ (5g/lần) được thu thập tại nhà trẻ hoặc gia đình bằng một sụng cụ chuyên dụng, được bảo quản lạnh 4 - 8<sup>o</sup>C trong vòng 20 phút, sau đó được chuyển tới tủ đông -20<sup>o</sup>C tại trạm y tế xã. Mẫu phân được gửi từng đợt, đóng hộp với đá khô (-30<sup>o</sup>C) để gửi đến Thụy sĩ để phân tích IgA.

*Tình trạng bệnh tật:* tiêu chảy, nhiễm khuẩn hô hấp, được thu thập theo hướng dẫn của WHO, chương trình chống tiêu chảy (CDD), nhiễm khuẩn hô hấp (ARI) quốc gia.

#### 2.4. Phương pháp thu thập số liệu, các biến số/ chỉ tiêu

Tình trạng dinh dưỡng và VCDD theo hướng dẫn của WHO: thiếu máu khi Hb < 110 g/l; thiếu Vitamin A khi retinol huyết thanh < 20µg/dl; thiếu kẽm khi nồng độ Zn huyết thanh < 65 µg/dl

**2.4.3. Tình trạng miễn dịch:** IgA huyết thanh được phân tích tự động với phương pháp Nephelometry. IgA trong phân: phương pháp ELISA

#### 2.5. Chuẩn bị sản phẩm bổ sung

##### 2.5.1. Thành phần của sản phẩm

*Bảng 2.1. Thành phần dinh dưỡng của sản phẩm sử dụng trong nghiên cứu*

Thành phần	Đơn vị	Nồng độ các chất dinh dưỡng	
		Trong 100g sản phẩm	Trong 36g sử dụng
Năng lượng	Kcal	463	334
Protein	G	17	12
Lipid	G	20,2	14,6
Carbonhydrat	G	53	38,2

Hai loại thực phẩm thử nghiệm (Chứng và Synbiotics) có giá trị dinh dưỡng tương đương về protein, lipid, glucid, năng lượng, cùng 30 vitamin và khoáng chất; đáp ứng khoảng 30% nhu cầu của trẻ.

Sản phẩm của nhóm Synbiotic được bổ sung thêm Prebiotic 1 (FOS + Inulin: 3g); Lactobacillus Paracasei ( $1 \times 10^7$  cfu) Bifidubacterium Longum NCC300 ( $13 \times 10^6$  cfu) trong 100 gam sữa bột như nêu trong bảng 2.3.

*Bảng 2.2. Thành phần probiotic & prebiotic bổ sung vào sản phẩm của nhóm Synbiotic*

Thành phần sữa	Đơn vị	Nồng độ các chất dinh dưỡng	
		Trong 100g sản phẩm	Trong 36g sử dụng
Prebiotic (Prebiotic 1 – FOS+Inulin)	g	3	2,2
Lactobacillus paracasei NCC2461	cfu	$1 \times 10^7$	$0,72 \times 10^7$
Bifidubacterium longum NCC300	cfu	$13 \times 10^6$	$2,16 \times 10^6$

##### 2.5.2. Cung cấp, bảo quản, cho ăn sản phẩm hàng ngày

Sản phẩm thử nghiệm được cung cấp làm 2 đợt tới địa bàn nghiên cứu, đảm bảo các tiêu chuẩn về vệ sinh an toàn thực phẩm và giấy phép lưu hành. Sữa được bảo quản tập trung tại trạm y tế Thị Trấn, trong một phòng điều hòa, nhiệt độ trong phòng luôn đảm bảo < 25°C.

#### 2.6. Tổ chức nghiên cứu, theo dõi và giám sát

**Chuẩn bị thực địa, tập huấn** cho các cô giáo mầm non về phương pháp pha chế và theo dõi tình hình ăn sản phẩm. Tập huấn cho các cán bộ y tế (trạm trường y tế) về theo dõi, chẩn đoán và ghi chép tình hình bệnh tật và điều trị thuốc của trẻ

**Theo dõi và giám sát:** *Cô giáo* trực tiếp theo dõi, ghi chép sử dụng sản phẩm; *Cán bộ y tế* theo dõi bệnh tật. *Nghiên cứu viên* hàng tuần giám sát và hỗ trợ việc ghi chép. *Giám sát quốc tế* (Internatiol panxed Ltd.) giám sát tất cả các hoạt động nghiên cứu thực địa, vào các thời điểm, đặc biệt tại các thời điểm T0, T2,5, T5. Tất cả các số liệu gốc

được gửi trực tiếp sang đơn vị thống kê tại Thụy Sĩ, chỉ để lại bản copy lưu tại Việt Nam.

### 2.7. Xử lý, phân tích số liệu:

Các phân tích thống kê được thực hiện tại đơn vị độc lập tại, sử dụng phần mềm Anthro của WHO 2005, SPSS. Chỉ những trẻ ăn đủ số bữa trên 90%, tổng lượng sữa >50% mới được đưa vào đánh giá hiệu quả của can thiệp. Các số liệu phân bố không chuẩn, như IgA trong máu, phân, sinh hóa, được logarit hóa trước phân tích, sau đó được chuyển lại thành trung bình nhân, hoặc trung vị.

**2.8. Đạo đức nghiên cứu:** Đề cương được Hội đồng đạo đức của Viện Dinh dưỡng thông qua.

## CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu tại thời điểm ban đầu

#### 3.1.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi và giới

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

Nhóm tuổi (tháng)	Nhóm chứng (n=168)		Nhóm Synbiotic (n=145)		P ( $\chi^2$ test)
	n	%	n	%	
25 - 30	72	42,9	68	46,9	>0,05
31 - 36	96	57,1	77	53,1	>0,05
Chung	168	100	145	100	

Bảng 3.2. cho thấy nhóm tuổi từ 31-36 tháng chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm 25-30 tháng, tuy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm tuổi.

Tuổi trung bình của trẻ là  $31,17 \pm 5,47$  tháng ở nhóm Chứng, và  $31,34 \pm 5,61$  ở nhóm Synbiotic.

### 3.2. Hiệu quả của sản phẩm dinh dưỡng có bổ sung Synbiotic đến tình trạng dinh dưỡng của trẻ

#### 3.2.1. Hiệu quả đến phát triển chiều cao, cân nặng

*Bảng 3.14. Thay đổi cân nặng, chiều cao sau 5 tháng can thiệp*

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm Chứng (n=168)	Nhóm Synbiotic (n=145)	p (t-test)
Cân nặng (kg)	T0	11,9±1,3	12,1±1,3	>0,05
	T5	12,6±1,3	13,2±1,4	<0,01
	<b>T5-T0</b>	<b>0,69±0,62<sup>c</sup></b>	<b>1,04±0,63<sup>c</sup></b>	<b>&lt;0,01</b>
Chiều cao (cm)	T0	86,8±4,4	86,9±4,4	>0,05
	T5	90,7±4,5	91,7±4,4	<0,01
	<b>T5-T0</b>	<b>3,90±1,38<sup>c</sup></b>	<b>4,81±1,16<sup>c</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>

*Số liệu =  $\bar{X} \pm SD$ , <sup>c</sup>:  $p < 0,001$  giữa T0 và T5 (t-test ghép cặp)*

Bảng 3.14 cho thấy, khi bắt đầu can thiệp (T0) không có sự khác biệt ý nghĩa giữa 2 nhóm với cả cân nặng và chiều cao. Sau 5 tháng, mức gia tăng cân nặng và chiều cao của nhóm Synbiotic tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm Chứng ( $p < 0,001$ ).

#### 3.2.2. Hiệu quả của bổ sung đối với các chỉ số Z-score sau 5 tháng can thiệp

Bảng 3.15 cho thấy tại thời điểm bắt đầu can thiệp, các chỉ số Z Score không khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm nghiên cứu. Tại 5 tháng can thiệp, 2 chỉ số WHZ và WAZ của nhóm chứng có xu hướng kém đi so với thời điểm T0; trong khi HAZ và WAZ của nhóm Synbiotic có xu hướng tốt lên; kết quả gia tăng của 2 chỉ số Z-scores của nhóm Synbiotic tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm Chứng sau 5 tháng can thiệp ( $p < 0,001$ ).

Bảng 3.15. Thay đổi chỉ số Z-score ( $\bar{X} \pm SD$ ) trước và sau can thiệp

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm Chứng (n=168)	Nhóm Synbiotic (n=145)	p (t-test)
WAZ Cân nặng/ tuổi	T0	-0,87±0,98	-0,81±0,93	>0,05
	T5	-1,04±0,94	-0,73±0,89	<0,01
	<b>T5-T0</b>	<b>-0,17±0,42<sup>c</sup></b>	<b>0,08±0,43<sup>a</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>
HAZ Chiều cao/ tuổi	T0	-1,34±1,27	-1,41±0,97	>0,05
	T5	-1,26±1,14 <sup>a</sup>	-1,02±0,94 <sup>c</sup>	<0,05
	<b>T5-T0</b>	<b>0,08±0,46<sup>a</sup></b>	<b>0,39±0,32<sup>c</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>
WHZ Cân nặng/ chiều cao	T0	-0,25±0,76	0,08±0,82	>0,05
	T5	-0,53±0,82	-0,26±0,83	<0,01
	<b>T5-T0</b>	<b>-0,27±0,58<sup>a</sup></b>	<b>-0,18±0,61<sup>a</sup></b>	<b>&gt;0,05</b>

<sup>a</sup>: p<0,05; <sup>b</sup>: p<0,01; <sup>c</sup>: p<0,001 giữa T1 và T5 (t ghép cặp)

### 3.3.1. Hiệu quả của bổ sung đến nồng độ Hb, Retinol, Kẽm huyết thanh

Bảng 3.19. Thay đổi nồng độ các vi chất trước và sau can thiệp

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm Chứng (n=168)	Nhóm Synbiotic (n=145)	p (t-test)
Hemoglobin (g/L)	T0	115,6±9,8	115,2±8,9	>0,05
	T5	118,7±9,1	119,7±8,8	>0,05
	<b>T5-T0+</b>	<b>8,37±5,90<sup>c</sup></b>	<b>9,40±6,77<sup>c</sup></b>	<b>&gt;0,05</b>
Retinol (µg/dL)	T0	28,5±12,4	29,5±15,3	>0,05
	T5	31,7±14,9	33,5±12,6	>0,05
	<b>T5-T0+</b>	<b>6,84±7,40<sup>c</sup></b>	<b>6,69±4,26<sup>c</sup></b>	<b>&gt;0,05</b>
Kẽm (µg/dL)	T0	60,6±10,7	63,5±12,3	<0,05
	T5	65,6±14,3	69,6±14,1	<0,01
	<b>T5-T0+</b>	<b>12,76±11,86<sup>c</sup></b>	<b>11,92±10,11<sup>c</sup></b>	<b>&gt;0,05</b>

<sup>+</sup>: Số liệu = trung bình nhân ;

<sup>c</sup>: p<0,001 giữa T0 & T5 cùng nhóm (t-test ghép cặp)

Bảng 3.19 cho thấy nồng độ Hb, Retinol và Kẽm huyết thanh tại thời điểm sau 5 tháng can thiệp đều có sự gia tăng rõ rệt (p<0,001) so với thời điểm T0 cho cả 2 nhóm. Tuy nhiên không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các giá trị gia tăng khi so sánh giữa 2 nhóm.

### 3.4. Hiệu quả can thiệp đến nồng độ IgA huyết thanh và IgA phân

#### 3.4.1. Hiệu quả của bổ sung đến nồng độ IgA huyết thanh

Bảng 3.24 cho thấy sau 5 tháng can thiệp, nồng độ IgA của cả 2 nhóm đều tăng cao hơn ý nghĩa (p<0,001) so với thời điểm T0; tuy nhiên nhóm Synbiotic tăng tốt hơn so với nhóm chứng (p<0,001).

Bảng 3.24. Nồng độ IgA huyết thanh trước và sau can thiệp

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm Chứng (n=168)	Nhóm Synbiotic (n=145)	p (Welch test)
IgA huyết thanh (mg/mL)	T0	55,65 ± 17,82	55,81 ± 17,52	>0,05
	T5	57,45 ± 17,92	62,83 ± 18,51	<0,01
	<b>T5-T0<sup>+</sup></b>	<b>8,73 ± 7,52<sup>c</sup></b>	<b>12,37 ± 9,74<sup>c</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>

<sup>+</sup>: Số liệu dạng ( $\bar{X} \pm SD$ ) của trung bình nhân

<sup>c</sup>: p<0,001 giữa T0 và T5 (t-test ghép cặp);

#### 3.4.2. Sự thay đổi nồng độ IgA trong phân tại các thời điểm

Bảng 3.26. Nồng độ IgA trong phân tại T0, T2,5 và T5

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm chứng (n=168)	Nhóm Synbiotic (n=145)	p (Welch test)
IgA trong phân (mg/g)	T0	297,5(256-339)	270,3(229-311)	>0,05
	T2,5	108,2 (87-130) <sup>c</sup>	135,2(106-165) <sup>c</sup>	>0,05
	T5	98,3(83-114) <sup>c</sup>	115,7(95-136) <sup>c</sup>	>0,05
	<b>T5-T0<sup>+</sup></b>	<b>-195±12,5</b>	<b>-147±12,5</b>	<b>&lt;0,01</b>

Số liệu = Median (95%CI), hoặc <sup>+</sup> Trung bình nhân & SEM

<sup>c</sup>: p<0,001 giữa T0 và T5 (t-test ghép cặp);



Bảng 3.26 cho thấy tại thời điểm T0 nồng độ IgA trong phân của hai nhóm là tương đương nhau. Sau 2,5 và 5 tháng can thiệp, nồng độ IgA trong phân của 2 nhóm giảm dần một cách rõ rệt ( $p<0,001$ ). Tuy nhiên nồng độ IgA của nhóm Synbiotic luôn có xu hướng cao hơn so với nhóm Chứng. Tại T5, nồng độ IgA trong phân của 2 nhóm tiếp tục giảm so với T2,5 ( $p<0,001$ ).

Kết quả về gia tăng giữa 2 thời điểm T0 và T5 về nồng độ IgA trong phân giữa 2 thời điểm T0 và T5 có sự khác biệt ý nghĩa giữa 2 nhóm ( $p<0,01$ ), với ưu thế (+48 mg/g) thuộc về nhóm Synbiotic.

### 3.5. Hiệu quả can thiệp đối với bệnh tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp

#### 3.5.1. Hiệu quả can thiệp đối với bệnh tiêu chảy

Bảng 3.28. cho thấy số đợt mắc bệnh tiêu chảy trong 5 tháng/ 1 trẻ ở nhóm Synbiotic là 0,6 đợt, thấp hơn có ý nghĩa ( $p<0,01$ ) so với nhóm chứng (0,8 đợt/trẻ).

**Bảng 3.28. Số đợt và số ngày mắc bệnh tiêu chảy trong thời gian 5 tháng can thiệp**

Chỉ số	Nhóm chứng (n=168)	Nhóm Synbiotic (n=145)	p (Welch test)
Số đợt mắc bệnh/ 1 trẻ/ 5 tháng	0,8±0,7	0,6±0,7	<0,01
Số ngày mắc trung bình / 1 đợt mắc	2,6±2,3	2,1±1,9	<0,05
Số ngày mắc trung bình / 1 trẻ/5 tháng	2,1± 2,2	1,3±1,4	<0,01

*Số liệu = X±SD*

Trương tự, số ngày mắc trung bình/ một đợt tiêu chảy, và số ngày mắc bệnh trung bình/trẻ/5 tháng cũng thấp hơn có ý nghĩa (giảm 0,5

ngày/ 1 đợt mắc;  $p<0,05$ ; và giảm 0,8 ngày/1 trẻ/5 tháng;  $p<0,01$ ) ở nhóm Synbiotic so với nhóm đối chứng.

#### 3.5.2. Hiệu quả can thiệp đối với bệnh nhiễm khuẩn hô hấp

**Bảng 3.30. Số lần, số ngày mắc bệnh NKHH / 5 tháng can thiệp**

Các chỉ số	Nhóm chứng (n=168)	Nhóm Synbiotic (n=145)	p (t-test)
Số lần mắc / 1 trẻ/ 5 tháng	0,6±0,7	0,5±0,6	>0,05
Số ngày mắc / 1 lần mắc	3,4±2,5	2,9±2,3	>0,05
Số ngày mắc / 1 trẻ/5 tháng	2,1± 2,5	1,5± 1,8	<0,05

*Số liệu = X±SD*

Kết quả tại bảng 3.30 cho thấy, nhóm bổ sung Synbiotic có số lần mắc trung bình/ trẻ/ 5 tháng, và số ngày mắc trung bình cho 1 lần mắc NKHH có xu hướng giảm hơn nhóm Đối chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

Bảng trên còn cho thấy số ngày mắc trung bình/ trẻ trong cả 5 tháng can thiệp của nhóm Synbiotic ít hơn có ý nghĩa so với nhóm Chứng ( $p<0,05$ ).

## CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng sử dụng sản phẩm dinh dưỡng giàu probiotic và prebiotic (synbiotic) có tác dụng cải thiện các chỉ số nhân trắc như cân nặng, chiều cao cũng như các chỉ số Z-score của trẻ tốt hơn so với nhóm đối chứng. Nhóm trẻ sử dụng sản phẩm có synbiotic cũng xu hướng cải thiện tốt hơn về tình trạng vi chất dinh dưỡng, tình trạng miễn dịch; giảm số lần và số ngày mắc bệnh tiêu chảy

trong thời gian 5 tháng can thiệp so với nhóm đối chứng sử dụng sản phẩm không có probiotic và prebiotic.

#### 4.1. Về hiệu quả cải thiện các chỉ số nhân trắc ở trẻ

Với mức tăng cân nặng và chiều cao tốt hơn (+0,39 kg và +1,04 cm;  $p < 0,01$ ) cũng như các chỉ số Z-score so với nhóm Chứng sau 5 tháng can thiệp, chứng tỏ hiệu quả của nhóm trẻ sử dụng sản phẩm chứa probiotic và prebiotic tốt hơn nhóm không có 2 loại này.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra: mặc dù cả 2 nhóm nghiên cứu đều có tăng trưởng về cân nặng và chiều cao sau 5 tháng sử dụng sản phẩm, tuy nhiên 3 chỉ số Z score WAZ, HAZ, WHZ vẫn có xu hướng kém hơn so với thời điểm ban đầu, điều này chứng tỏ tốc độ phát triển của 2 nhóm trẻ can thiệp vẫn chưa đuổi kịp tốc độ phát triển của quần thể chuẩn của WHO. Điều này có thể được giải thích bằng một số quan điểm khoa học: 1) yếu tố di truyền vẫn đóng vai trò nhất định trong tốc độ tăng trưởng của trẻ; 2) vấn đề dinh dưỡng của trẻ từ khi là bào thai, cho đến khi đạt tuổi, trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi chưa đáp ứng nhu cầu tối ưu như quần thể chuẩn của WHO; 3) vấn đề bệnh tật của trẻ trong thời gian này cũng đáng quan tâm. Thật vậy trong 5 tháng nghiên cứu, số lần mắc bệnh tiêu chảy (0,6- 0,8 lần/trẻ) và nhiễm khuẩn hô hấp trung bình (0,5-0,6 lần/trẻ), có thể là nguyên nhân quan trọng làm giảm tình trạng dinh dưỡng. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả của nhiều tác giả đã công bố trên các tạp chí khoa học trong và ngoài nước.

#### 4.2. Hiệu quả của bổ sung đến các chỉ số vi chất dinh dưỡng của trẻ

Nghiên cứu cũng cho thấy cả 2 loại sản phẩm nghiên cứu đều có tác dụng cải thiện tình trạng VCDD của trẻ so với khi bắt đầu can thiệp. Nồng độ các vi chất được tăng lên; tỷ lệ thiếu máu, thiếu vitamin A,

thiếu kẽm đều giảm đi sau 5 tháng can thiệp; tuy nhiên sự khác biệt có ưu thế hơn với chỉ số kẽm huyết thanh, thuộc về nhóm Synbiotic.

Có được sự cải thiện này trên cả 2 nhóm là do trẻ đã được bổ sung 2 bữa sản phẩm /ngày trong 5 tháng, mỗi ngày đạt khoảng 30% RDA của trẻ, trong đó có khoảng 30 vitamin và khoáng chất quan trọng. Do vậy nồng độ Hb, retinol, và kẽm huyết thanh được cải thiện sau 5 tháng can thiệp. Khác biệt không có ý nghĩa về gia tăng chỉ số Hb, Retinol huyết thanh sau 5 tháng can thiệp là phù hợp, vì cả 2 nhóm thực phẩm được bổ sung có hàm lượng vitamin và chất khoáng ngang bằng nhau, chỉ khác biệt về hàm lượng synbiotic.

#### 4.3. Hiệu quả can thiệp đến nồng độ IgA huyết thanh và IgA phân

Là một trong rất ít nghiên cứu đánh giá hiệu quả của Probiotic và Prebiotic đến nồng độ IgA trong máu và IgA trong phân, nghiên cứu đã chứng minh trẻ em 25-36 tháng tuổi, sử dụng sản phẩm có Synbiotic trong 5 tháng, đã cải thiện đáng kể khả năng miễn dịch, thông qua các chỉ số IgA trong máu và IgA trong phân so với nhóm chứng. Sau 5 tháng sử dụng sữa giàu Synbiotic, nồng độ IgA trong máu tăng cao hơn (+3,64mg/ml;  $p < 0,001$ ) và IgA trong phân cao hơn (+48 mg/g;  $p < 0,01$ ) so với nhóm Chứng; sự gia tăng về khả năng miễn dịch này đã góp phần vào giảm số lần và số ngày mắc bệnh tiêu chảy, NKHH ở nhóm Synbiotics so với nhóm Chứng.

Nghiên cứu cũng chỉ ra sự dao động khá lớn giữa các cá thể về nồng độ IgA trong phân, đặc biệt xu hướng giảm nồng độ IgA trong phân khi tuổi của trẻ tăng dần. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu khác đã được công bố những năm gần đây, phản ánh tác dụng trực tiếp của sản phẩm có synbiotics với hệ tiêu hoá. Giải thích về nồng độ IgA trong phân giảm dần có một vài giả thiết: 1) do nồng độ IgA cung

cấp từ sữa mẹ mất dần; 2) Do thay đổi theo mùa, IgA giảm dần về mùa hè, khi bệnh đường tiêu hoá tăng lên.

#### 4.4. Hiệu quả can thiệp đến bệnh tiêu chảy và NKHH cấp ở trẻ

Nghiên cứu đã chỉ ra ở nhóm trẻ sử dụng sản phẩm có synbiotic có số lần và số ngày mắc bệnh tiêu chảy giảm, số ngày NKHH ít đi rõ rệt so với nhóm chứng.

Kết quả trên chứng minh tác dụng tốt của sản phẩm với hệ thống miễn dịch và tiêu hoá của trẻ. Hệ thống miễn dịch của trẻ tốt hơn, giúp trẻ chống lại bệnh tật. Hệ thống tiêu hoá làm tăng khả năng tiêu hoá và hấp thu các chất dinh dưỡng và góp phần tăng trưởng cân nặng, chiều cao. Đây cũng có thể là cơ chế tác dụng gián tiếp của sản phẩm có synbiotics.

#### 4.5. Về tính khoa học của phương pháp nghiên cứu, một số hạn chế

Nghiên cứu đã được thiết lập theo dạng thử nghiệm can thiệp cộng đồng, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng. Đây là dạng nghiên cứu khoa học và ưu việt nhất của thử nghiệm lâm sàng, đã hạn chế tối đa những yếu tố nhiễu có thể ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu.

Thật vậy, 14 nhà trẻ của 4 xã liền kề, với điều kiện kinh tế xã hội tương tự nhau đã được chọn lựa và phân bố ngẫu nhiên theo cụm nhà trẻ ra 2 nhóm can thiệp. Toàn bộ trẻ trong lớp (kể cả những trẻ không đủ tiêu chuẩn lựa chọn) đã được ăn sản phẩm 2 lần/ngày. Các chỉ tiêu được thu thập và đánh giá theo đúng tiêu chuẩn GPC (good practice clinical study) của WHO. Sản phẩm sử dụng được bảo quản trong điều kiện tối ưu về nhiệt độ, thời gian, tiêu chuẩn vệ sinh sau sản xuất tới khi trẻ sử dụng. Các số liệu được ghi chép trên mẫu có 2 liên, số liệu liên gốc được gửi trực tiếp sang cơ sở thống kê tại Thụy sỹ, chỉ có bản sao được lưu trữ ở Việt Nam để tra cứu lại khi cần thiết. Tất cả quy trình phân tích

thống kê cũng được thực hiện tại đơn vị thống kê, độc lập với các nhóm nghiên cứu.

**Một số hạn chế của nghiên cứu:** Chưa làm được chi PCR, đếm số lượng probiotics tồn tại trong phân theo thời gian. Đây là chỉ số sinh học phân tử, giá thành cao, khó tiến hành với dạng nghiên cứu cộng đồng, nhiều đối tượng.

Mặc dù đã phân bố ngẫu nhiên giữa 2 nhóm về các điều kiện tuổi, giới và TTDD, chỉ số kẽm huyết thanh vẫn có sự khác biệt giữa 2 nhóm tại thời điểm bắt đầu can thiệp. Tuy nhiên, những hạn chế trên cũng không ảnh hưởng đến đầu ra và kết luận của nghiên cứu.

#### 4.6. Những điểm mới của luận án

Sản phẩm nghiên cứu sử dụng 3 chủng vi khuẩn là *Lactobacillus protectus*, *Lactobacillus paracasei* NCC2461, *Bifidobacterium longum* NCC300) và 2 loại prebiotic (FOS, Inulin) cho trẻ sau cai sữa (25 - 36 tháng tuổi), đã được chứng minh là an toàn và có hiệu quả với một số sản phẩm khác. Trong nghiên cứu này được chứng minh có hiệu quả tích cực thúc đẩy phát triển cân nặng, chiều cao của trẻ 25-36 tháng tuổi.

Nghiên cứu chứng minh một cơ chế tác động của synbiotic đến TTDD của trẻ: Synbiotics làm tăng khả năng miễn dịch, góp phần làm giảm số lần và số ngày mắc bệnh NKHH và tiêu chảy, do vậy làm tăng khả năng tiêu hóa, hấp thu và sử dụng các chất dinh dưỡng, góp phần cải thiện tốt hơn TTDD, VCDD của trẻ.

Kết quả này góp phần đưa ra một hướng can thiệp mới: ứng dụng bổ sung probiotic và prebiotics trong phòng chống SDD trẻ em, đặc biệt SDD thấp còi và thiếu vi chất dinh dưỡng.

## KẾT LUẬN

### 1. Sản phẩm dinh dưỡng bổ sung synbiotic có hiệu quả rõ rệt tới tăng trưởng của trẻ sau 5 tháng can thiệp

- Mức gia tăng cân nặng nhóm Synbiotics là  $1,04 \pm 0,63$  kg, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng  $0,69 \pm 0,62$  kg ( $p < 0,01$ ).

- Mức gia tăng chiều cao của nhóm Synbiotics là  $4,81 \pm 1,16$  cm, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng chỉ tăng được  $3,90 \pm 1,38$  cm ( $p < 0,001$ ).

- Chỉ số WHZ, WAZ của nhóm trẻ sử dụng Synbiotics được cải thiện tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm đối chứng ( $p < 0,05$ ).

- Sau can thiệp SDD thấp còi ở nhóm Synbiotic giảm rõ rệt từ 24,8% xuống còn 22,1% ( $p < 0,05$ ), trong khi ở nhóm chứng hầu như không giảm mà còn tăng nhẹ; Tỷ lệ SDD nhẹ cân giảm từ 9,1% xuống còn 7,6% ở nhóm Synbiotic nhưng lại tăng lên từ 11,3% lên 12,5% ở nhóm chứng; Tỷ lệ SDD gầy còm của 2 nhóm đều giảm, tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

### 2. Hiệu quả của bổ sung synbiotics đến nồng độ Hb, retinol, kẽm huyết thanh và các bệnh thiếu vi chất

- Nồng độ Hemoglobin, retinol và kẽm huyết thanh của cả hai nhóm đều được cải thiện có ý nghĩa ( $p < 0,001$ ). Với cả 3 chỉ số, nhóm Synbiotics đều có xu hướng cải thiện tốt hơn, nhưng khác biệt giữa 2 nhóm chưa có ý nghĩa;

- Sau can thiệp tỷ lệ thiếu máu vẫn còn 11-13 % nhưng trẻ sử dụng Synbiotic có xu hướng giảm tỷ lệ thiếu máu nhiều hơn so với nhóm Chứng. Chỉ số OR cho thấy nhóm Synbiotic đã giảm được 18% nguy cơ thiếu máu ( $OR = 0,82$ ).

- Cả 2 nhóm đều giảm tỷ lệ thiếu kẽm so với trước can thiệp, nhưng tại thời điểm 5 tháng vẫn còn một tỷ lệ đáng kể 42,8-64,3% bị thiếu kẽm. Nhóm Synbiotic có xu hướng giảm tỷ lệ thiếu kẽm nhiều hơn

nhóm Chứng. Chỉ số OR, cho thấy nhóm Synbiotic giảm được 19% nguy cơ thiếu kẽm ( $OR = 0,81$ ) so với nhóm Chứng.

- Về hiệu quả thay đổi tỷ lệ thiếu vitamin A: cả 2 nhóm đều giảm tỷ lệ thiếu vitamin A so với trước can thiệp, nhưng nhóm Synbiotic có xu hướng giảm nhiều hơn nhóm so với nhóm Chứng ( $p < 0,05$ ); Chỉ số OR cho thấy nhóm Synbiotic giảm được 83% nguy cơ thiếu vitamin A ( $OR = 0,17$ ).

### 3. Hiệu quả sản phẩm bổ sung synbiotics đến tình trạng miễn dịch (nồng độ IgA huyết thanh, trong phân, bệnh tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp) của trẻ

- Nồng độ IgA huyết thanh của cả 2 nhóm đều tăng ( $p < 0,01$ ), nhưng tăng cao hơn rõ rệt ở nhóm Synbiotic ( $+3,00$  mg/ml;  $p < 0,001$ ) so với nhóm chứng.

- Tuy có xu hướng giảm rõ rệt ( $p < 0,01$ ) nồng độ IgA trong phân của cả 2 nhóm theo thời gian nghiên cứu, nhưng IgA trong phân của nhóm Synbiotic vẫn luôn cao hơn nhóm chứng 49mg/g tại cuối can thiệp.

- Sử dụng sản phẩm dinh dưỡng bổ sung Synbiotic làm giảm có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) cả số đợt mắc tiêu chảy, số ngày mắc trung bình trong 1 đợt, cũng như số ngày mắc trung bình / trẻ/5 tháng so với nhóm chứng. Chỉ số RR cho thấy nhóm Synbiotic giảm được 50%; 60% và 70% nguy cơ mắc tiêu chảy 2 đợt, >2 đợt và tiêu chảy kéo dài so với nhóm chứng (RR lần lượt là 0,5; 0,4 và 0,3 theo thứ tự).

- Sản phẩm dinh dưỡng bổ sung Synbiotic có xu hướng giảm cả số lần và số ngày mắc/ đợt nhiễm khuẩn hô hấp; tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Nhóm Synbiotic có xu hướng giảm 32% nguy cơ mắc NKHH trên ( $RR = 0,78$  CI.95%: 0,41-1,04) và giảm 85% nguy cơ NKHH dưới ( $RR = 0,15$ ) so với nhóm chứng.

### **KHUYẾN NGHỊ**

1. Do những hiệu quả tích cực lên tăng trưởng, tình trạng vi chất dinh dưỡng, và khả năng miễn dịch của cơ thể, cần tăng cường sản xuất và sử dụng các sản phẩm bổ sung synbiotics, nhất là đối với trẻ em nghèo ở những vùng khó khăn có nguy cơ bị SDD và nhiễm khuẩn cao.
2. Cần có nhiều nghiên cứu hơn, với các chỉ số đánh giá đặc thù hơn (đếm số lượng probiotics trong phân bằng kỹ thuật PCR), trên các nhóm đối tượng khác nhau để đánh giá sự tồn tại của probiotic trong đường tiêu hóa sau khi được bổ sung.

### **DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ**

1. Vũ Thị Kim Hoa, Nguyễn Xuân Ninh, Nguyễn Đỗ Huy (2016). Hiệu quả của bổ sung sản phẩm dinh dưỡng có Probiotic và Prebiotic đến tình trạng dinh dưỡng, vi chất dinh dưỡng của trẻ 25 - 36 tháng tuổi, *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm* tập... số ... trang.
2. Vũ Thị Kim Hoa, Nguyễn Xuân Ninh, Nguyễn Thị Lan Phương, Nguyễn Đỗ Huy (2017). Hiệu quả của bổ sung sản phẩm dinh dưỡng có Probiotic và Prebiotic đến chỉ số miễn dịch, tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp của trẻ 25-36 tháng tuổi, *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, tập... số ..., trang.