

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG**

-----\*-----

**PHẠM THỊ PHƯƠNG THẢO**

**ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG CỦA ROTAVIN-M1  
ĐỐI VỚI SỰ LƯU HÀNH CỦA VI RÚT ROTA  
VÀ MỘT SỐ VI RÚT KHÁC GÂY TIÊU CHẢY  
CẤP Ở TRẺ EM TẠI NAM ĐỊNH VÀ THỪA  
THIÊN HUẾ**

**Ngành: Vi sinh vật học**

**Mã số: 9 42 01 07**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ SINH HỌC**

**Hà Nội-2022**

**CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU NÀY ĐƯỢC HOÀN  
THÀNH TẠI VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG**

**Người hướng dẫn khoa học:**

1. PGS.TS. NGUYỄN VĂN TRANG
2. GS.TS NGUYỄN ĐĂNG HIỀN

Phản biện 1: .....

.....

Phản biện 2: .....

.....

Phản biện 3: .....

.....

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp  
Viện họp tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

Vào hồi.. ...giờ ....., ngày .....tháng .....năm 2022.

*Có thể tìm hiểu luận án tại:*

1. Thư viện Quốc gia
2. Thư viện Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

**DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ XUẤT BẢN  
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Phạm Thị Phương Thảo, Chu Thị Ngọc Mai, Lê Thị Khanh Ly, Lại Tuấn Anh, Vũ Đức Thanh, Lê Thị Phương Mai, Nguyễn Tú Quyết, Trần Ngọc Phương Mai, Vũ Đình Thiêm, Nguyễn Đăng Hiền, Đặng Đức Anh, Nguyễn Văn Trang (2022), “Prevalence of viral gastroenteritis pathogens among hospitalized children under 5 year of age in the process of introducing the RV vaccine in the routine immunization”, *Tạp chí Y Học Dự phòng*. Tập 32, số 4-2022, p74-81.
2. Phạm Thị Phương Thảo, Lê Thị Khánh Ly, Chủ Thị Ngọc Mai, Lại Tuấn Anh, Lê Thị Phương Mai, Nguyễn Tú Quyết, Vũ Đình Thiêm, Nguyễn Đăng Hiền, Nguyễn Thuý Hường, Đặng Đức Anh, Nguyễn Văn Trang (2022), “Sự tái nổi kiểu gen vi rút Rota G1P[8] ở Nam Định năm 2020-2021 không có nguồn gốc từ vắc xin”, *Tạp chí Y Học Dự phòng*. Tập 32, số 7-2022, tr 60-71.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi rút là tác nhân chính gây tiêu chảy cấp (TCC) ở trẻ em dưới 5 tuổi. Trong đó, vi rút Rota (RV) là nguyên nhân hàng đầu gây TCC với hơn 500.000 ca tử vong ở trẻ em và hơn 2 triệu ca nhập viện trên toàn thế giới năm 2000. Vi rút Noro (NV) cũng gây ra khoảng 200.000 ca tử vong hàng năm. Vi rút Astro (Ast) và Sapo (Sav) gây ra khoảng 5% ca TCC ở trẻ em và là gánh nặng đáng kể ở các nước đang phát triển. Sau khi vắc xin phòng TCC do RV được sử dụng từ 2006, số ca tử vong do RV giai đoạn 2013-2017 đã giảm 59-77% so với năm 2000. Ở những quốc gia sử dụng vắc xin, vai trò của các vi rút khác ngày càng tăng lên, nhiều nơi NV đã trở thành tác nhân phổ biến nhất thay thế RV.

Ở Việt Nam, TCC do RV là một gánh nặng đáng kể, gây ra 2.700–5.400 ca tử vong hàng năm với tỷ lệ nhiễm khoảng 50%. Tỷ lệ nhiễm NV trong khoảng từ 6-36,3%, Ast và Sav lần lượt từ 0,6-13,9% và 0,8-1,4%. Vắc xin Rotavin-M1 do POLYVAC sản xuất đã được thử lâm sàng đạt về tính sinh miễn dịch và tương đương với Rotarix. Vắc xin được cấp phép từ 2012 nhưng chưa được đánh giá hiệu quả bảo vệ trong cộng đồng.

Nhằm đánh giá hiệu quả của Rotavin-M1, đánh giá tác động của vắc xin này đến tỷ lệ nhiễm và đặc điểm kiểu gen của RV cũng như các vi rút gây TCC khác ở quy mô nhỏ (Nam Định và Thừa Thiên Huế, chuẩn bị triển khai đưa vắc xin vào chương trình TCMR, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu sau:

1. Xác định tỷ lệ nhiễm và đặc điểm kiểu gen của vi rút Rota ở trẻ em tiêu chảy cấp dưới 5 tuổi trước và sau uống Rotavin-M1 tại Nam Định và Thừa Thiên Huế, 6/2016-5/2021.

2. Phát hiện tỉ lệ nhiễm và đặc điểm lưu hành của vi rút Noro, Astro và Sapo gây tiêu chảy cấp ở trẻ em dưới 5 tuổi trước và sau uống Rotavin-M1 tại Nam Định và Thừa Thiên Huế, 6/2016-5/2021.

### ***Những điểm mới về khoa học và giá trị thực tiễn của đề tài***

Đây là những đánh giá đầu tiên về tác động của vắc xin phòng TCC do RV làm giảm gánh nặng bệnh do RV, xu hướng lưu hành chủng RV trong điều kiện tương tự như trong chương trình TCMR trong thực tế. Đây cũng là nghiên cứu đánh giá hiệu quả của một vắc xin phòng TCC do RV đầu tiên ở Việt Nam với thiết kế nghiên cứu bệnh-chứng TNC (với ca chứng xét nghiệm âm tính với RV) có độ tin cậy cao. Nghiên cứu có tính ứng dụng cao, cung cấp các số liệu quan trọng là cơ sở giúp định hướng sử dụng và triển khai sử dụng vắc xin ở diện rộng trong thời gian tới. Số liệu về hiệu quả của vắc xin Rotavin-M1 là bằng chứng chứng minh chất lượng sản phẩm giúp hoàn thiện hồ sơ đăng ký và xin xuất khẩu sản phẩm.

Ngoài ra, nghiên cứu còn cung cấp thông tin quan trọng về tỉ lệ nhiễm, đặc điểm lưu hành kiểu gen và đặc điểm di truyền của RV, NV, Ast và Sav, giúp định hướng giám sát dịch tễ và các biện pháp phòng ngừa thích hợp các vi rút khác sau khi vắc xin phòng TCC do RV được sử dụng rộng rãi tại Việt Nam.

### **CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN**

Luận án gồm 137 trang không kể tài liệu tham khảo và phụ lục, có 17 bảng, 13 hình. Mở đầu 2 trang. Tổng quan 40 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu 20 trang; kết quả nghiên cứu 49 trang; bàn luận 25 trang; kết luận 2 trang và kiến nghị 1 trang.

## **Chương 1. TỔNG QUAN**

### **1.1. Các vi rút gây tiêu chảy cấp ở trẻ em dưới 5 tuổi ở Việt Nam**

Năm 2001, ước tính số ca tử vong do RV chiếm 4–8% (2.700–5.400 ca) tổng số ca tử vong ở trẻ em <5 tuổi hàng năm. Tỷ lệ nhiễm RV chiếm 58 % ca TCC nhập viện < 5 tuổi (1998-2011) và gần đây có xu hướng giảm. Các kiểu gen RV lưu hành ở Việt Nam đa dạng, thay đổi theo thời gian và địa điểm. Từ 1998-2011, kiểu gen phổ biến (64,4%) là: G1/G3/G4/G9P[8] và G2P[4]. Từ 2014-2018, G3P[8] phổ biến nhất và xuất hiện chủng G8P[8] mới và chiếm ưu thế ở một vài năm gần đây.

Vi rút NV là một trong những tác nhân quan trọng nhất gây TCC ở Việt Nam với tỷ lệ nhiễm từ 6-36,3%. Tỷ lệ nhiễm Ast dao động từ 0,6-13,9% và Sav chiếm 0,8-1,4%. Nhóm gen NV GII phổ biến nhất và kiểu gen Sav G.I và G.II và HAsT-1 đã được phát hiện ở Việt Nam.

### **1.2. Vi rút Rota**

Vi rút Rota có hệ gen gồm 11 đoạn RNA kép và có protein VP4, VP7 đặc hiệu cho typ huyết thanh P, G.

#### *1.2.1. Phân loại vi rút Rota*

Các kiểu gen G và P được phân loại dựa trên gen VP7 và VP4. Có ít nhất 36 kiểu gen G và 51 kiểu gen P được phát hiện. Gần đây, người ta phân loại theo bộ gen (lần lượt sắp xếp theo thứ tự: VP7-VP4-VP6-VP1-VP2-VP3-NSP1-NSP2-NSP3-NSP4-NSP5/6). Không kể G và P, các kiểu gen bên trong của chủng RV ở người gồm: kiểu gen 1 (kiểu giống Wa), kiểu gen 2 (kiểu giống DS-1) và ít gặp kiểu gen 3 (kiểu giống AU-1).

### 1.2.2. Đặc điểm di truyền của vi rút Rota

Các kiểu gen GP đa dạng về số lượng với hơn 70 kiểu, đa dạng về sự phân bố theo thời gian, địa lý. Có 6 kiểu gen GP phổ biến toàn cầu (chiếm 73%) là: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G9P[8], G4P[8] và G12P[8], trong đó G1P[8] chiếm ưu thế ở tất cả các khu vực.

Những đột biến điểm và tích lũy đột biến điểm có thể tạo các nhánh khác nhau trong cùng một kiểu gen GP. Gần đây, xuất hiện nhiều chủng tái tổ hợp bất thường giữa G và P, giữa GP với các kiểu gen bên trong và chủng có đoạn gen từ động vật hay từ vắc xin như: G1,3,4,9P[8] với kiểu giống DS-1, chủng eG3P[8] có G3 nguồn gốc từ ngựa với khung DS-1, chủng G8P[8] với G8 có quan hệ gần gũi với chủng từ bò và có khung Wa hoặc DS-1. Các chủng mới, nhánh mới có thể làm thay đổi tính kháng nguyên và ảnh hưởng đến hiệu quả của vắc xin.

## 1.3. Vắc xin phòng tiêu chảy cấp do vi rút Rota

### 1.3.1. Các loại vắc xin phòng tiêu chảy cấp do vi rút Rota

Có 4 loại vắc xin RV được sử dụng toàn cầu là: Rotarix (GSK, Bỉ) và RotaTeq (Merck, Mỹ) và Rotavac (Bharat Biotech) và Rotasiil (Serum Institute of India Pvt. Ltd). Rotavin-M1 do POLYVAC sản xuất, được thử lâm sàng chứng minh tính an toàn và tính sinh miễn dịch đạt tiêu chuẩn. Vắc xin đã được cấp phép từ 2012 ở Việt Nam và hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả bảo vệ của vắc xin này trong cộng đồng.

### 1.3.2. Hiệu quả của vắc xin phòng tiêu chảy cấp do RV

Hiệu quả của vắc xin khác nhau ở các khu vực khác nhau. Ở các nước có tỷ lệ tử vong cao, Rotarix có hiệu quả ngăn 58% ca TCC do RV và Rotateq là 45%, thấp hơn ở các nước có tỷ lệ tử vong thấp (tương ứng 83%, 85%). Rotavac có thể ngăn hơn 50% ca TCC nặng do RV ở trẻ Ấn Độ <2 tuổi. Hiệu quả của vắc xin

có xu hướng giảm khi trẻ hơn 1 tuổi và hiệu quả phòng ca bệnh nặng tốt hơn. Hiệu quả của vắc xin có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ bao phủ vắc xin. Hiệu quả của vắc xin Rotarix với chủng RV giống hoàn toàn, khác một phần và khác hoàn toàn với chủng vắc xin lần lượt là 59%, 72% và 47%, với Rotateq lần lượt là 37%, 70% và 87% ở các nước thu nhập trung bình.

### *1.3.3. Tác động của vắc xin phòng tiêu chảy cấp do vi rút Rota với gánh nặng bệnh TCC và sự lưu hành các chủng vi rút*

Có 118 quốc gia đã đưa vắc xin phòng TCC do RV vào chương trình TCQG với độ bao phủ toàn cầu khoảng 49%. Sau khi sử dụng vắc xin, số ca TCC nhập viện ở trẻ em <5 tuổi do RV đã giảm 59%, số ca TTC giảm 36% và số tử vong do TCC giảm 36%. Tác động của vắc xin càng rõ rệt ở những nước có tỉ lệ tử vong thấp, nhóm trẻ nhỏ và những nước có độ bao phủ vắc xin cao.

Có 1 số bằng chứng cho thấy G2P[4] phổ biến ở các quốc gia sử dụng Rotarix, trong khi G1P[8], G2P[4] và G3P[8] phổ biến ở các quốc gia sử dụng Rotateq, đa dạng các kiểu gen lưu hành, xuất hiện chủng RV tái tổ hợp giữa vắc xin và chủng hoang dại. Tuy nhiên, chưa thể kết luận chắc chắn về mối liên quan của việc thay đổi lưu hành chủng RV với áp lực chọn lọc của vắc xin và sự tiến hoá của vi rút.

### *1.3.4. Các phương pháp đánh giá tác động và hiệu quả của vắc xin phòng tiêu chảy cấp do vi rút Rota*

Hệ thống giám sát tích cực tại bệnh viện thường được sử dụng để đánh giá tác động của vắc xin làm giảm gánh nặng bệnh, do dễ dàng quản lý, thu thập thông tin ca TCC và có thể kết hợp để đánh hiệu quả của vắc xin bằng cách thiết kế nghiên cứu thuần tập hoặc bệnh-chứng được TCYTTG và ECDC hướng dẫn.



Thiết kế nghiên cứu bệnh-chứng có ưu điểm là hợp lý về chi phí và thời gian, có thể phân tích các yếu tố liên quan khác (như hiệu quả khi không uống đủ liều, hiệu quả với từng chủng RV, thời gian bảo vệ và sử dụng đồng thời với OPV) và xác định các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn như: cho con bú, tình trạng kinh tế xã hội... Tuy nhiên, nghiên cứu này yêu cầu cơ sở hạ tầng, năng lực thực hiện trong điều kiện độ bao phủ vắc xin từ 20-80%. Có 2 nghiên cứu bệnh-chứng thường được sử dụng:

- Nghiên cứu bệnh-chứng truyền thống (traditional case-control) với ca chứng trong cộng đồng hoặc ca nhập viện không do TCC.
- Nghiên cứu bệnh-chứng TNC (test-negative control): với ca bệnh và chứng có cùng triệu chứng lâm sàng nhưng ca chứng có kết quả xét nghiệm âm tính với RV.

Ưu điểm của thiết kế TNC là hạn chế được sai lệch do ca bệnh và ca chứng có cùng triệu chứng, cùng điều kiện chăm sóc sức khỏe, độ tuổi, bệnh đi kèm... và dễ dàng thực hiện và kinh tế hơn phương pháp truyền thống vì không cần chọn nhóm chứng ngoài cộng đồng. Ước tính hiệu quả vắc xin với thiết kế TNC ở 1 số nước thu nhập thấp cho kết quả gần tương đương với hiệu lực của vắc xin.

Sau uống vắc xin, tỷ lệ các ca TCC nặng rất ít nên nghiên cứu thuần tập tương lai dường như không khả thi. ECDC đã hướng dẫn ở một số quốc gia có đầy đủ cơ sở dữ liệu và dễ dàng trích xuất về các ca nhiễm RV, tình trạng tiêm chủng... thì có thể đánh giá hiệu quả của vắc xin bằng cách nghiên cứu thuần tập hồi cứu. Nhược điểm là khó thu thập đầy đủ các yếu tố gây nhiễu

tiềm ẩn như: khác biệt về tình trạng sức khỏe, nhân khẩu học và điều trị giữa trẻ uống và không uống vắc xin.

Ngoài ra, mỗi cơ sở giám sát bệnh TCC do RV cần thu thập thông tin về các chủng RV lưu hành nhằm xác định các chủng RV phổ biến trước và sau khi sử dụng vắc xin, giúp hiểu rõ hơn về sự tiến hóa của RV và sự xuất hiện của các chủng mới trong tự nhiên và các chủng tái tổ hợp từ các chủng hoang dại và chủng vắc xin.

#### 1.4. Vi rút Noro, Astro và Sapo gây tiêu chảy cấp ở trẻ em

	Vi rút Noro	Vi rút Astro	Vi rút Sapo
Phân loại	chi Norovirus, họ <i>Caliciviridae</i>	Họ <i>Astroviridae</i>	chi Sapovirus, họ <i>Caliciviridae</i>
Mùa bệnh	Quan năm/ theo mùa	Mùa đông/ mùa mưa/ không theo mùa	Quan năm/ mùa lạnh
Nhóm tuổi nhiễm bệnh	Mọi lứa tuổi, phổ biến ở trẻ < 2 tuổi	Mọi lứa tuổi, phổ biến ở trẻ < 2 tuổi	Mọi lứa tuổi, phổ biến ở trẻ < 2 tuổi
Tỷ lệ lưu hành	18%	4,5%	6,5%
Nhóm gen phổ biến	GI, GII và GIV	Ast điển hình (MAst 1)	GI, GII, GIV, GV
Kiểu gen phổ biến	GII.4, xuất hiện biến 1-2 năm	Ast-1	GI.1 và GI.2

## Chương 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

#### 2.1.1 Đối tượng nghiên cứu

Trẻ dưới 5 tuổi tham gia chương trình giám sát TCC.

#### 2.1.2 Địa điểm nghiên cứu.

Bệnh viện Đa khoa huyện Hải Hậu, Giao Thủy, Xuân Trường, Trực Ninh (Nam Định) và huyện Hương Trà, Phú Vang (Huế). Bệnh viện TW Huế chỉ tham gia đến tháng 10/2018.

#### 2.1.3 Thời gian nghiên cứu: Từ 12/2017 đến 5/2021.

*(Mẫu và thông tin trẻ TCC thu thập từ 12/2016 - 11/2017, được Dự án “Đánh giá hiệu quả của vắc xin phòng tiêu chảy do vi rút Rota ở trẻ em tại Việt Nam” hỗ trợ cung cấp).*

### 2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Mục tiêu 1A, 1B và 2: đánh giá tác động của Rotavin-M1 đến tỉ lệ nhiễm RV và các vi rút khác ở trẻ em tiêu chảy cấp dưới 5 tuổi

- Thiết kế nghiên cứu: can thiệp cộng đồng tự đối chứng trước và sau;
- Công thức: 
$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$P = (P_1 + P_2)/2$ ,  $z_{1-\alpha/2} = 1,96$  ( $\alpha = 0,05$ ),  $z_{1-\beta} = 0,84$  ( $\beta = 0,20$ ). Dựa trên nghiên cứu ở các nước, ước tính tỷ lệ nhiễm RV, NV trước uống ( $P_1$ ) là 38%, 15%; sau uống ( $P_2$ ) là 23% và 22% nên cỡ mẫu tối thiểu là 147, 482.

Riêng với Ast, Sav, để phát hiện tỉ lệ nhiễm giai đoạn trước và sau uống, sử dụng công thức Fisher (với  $Z=1,96$ ,  $d=2\%$ ) xác định cỡ mẫu tối thiểu là 413, 404.

- Cỡ mẫu thực tế để đánh giá tác động của vắc xin đến tỉ lệ nhiễm RV là 7228 và cỡ mẫu cho mục tiêu 2 để so sánh tỉ lệ

niêm trước uống (N=519) và sau uống (N=1148) đạt yêu cầu.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: trẻ TCC dưới 5 tuổi nhập viện do TCC và gia đình chấp thuận tham gia nghiên cứu

### 2.2.1. Mục tiêu 1B: đánh giá hiệu quả Rotavin-M1

- Thiết kế nghiên cứu bệnh-chứng TNC (với ca chứng xét nghiệm âm tính);
- Cỡ mẫu: Sử dụng phần mềm WINPEPI, chương trình COMPARE2 (version 3.85) và theo hướng dẫn của TCYTTG. Cần tối thiểu 167 ca bệnh và 334 ca chứng nếu ước tính hiệu quả vắc xin là 60% (dựa trên hiệu lực của Rotateq ở Việt Nam là 64%), tỷ lệ bệnh: chứng = 1:2, độ tin cậy 95%, lực mẫu 80%, ước tính độ bao phủ 70%.

### 2.3. Nội dung nghiên cứu

1. Tuyển chọn đối tượng tham gia nghiên cứu thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn, không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ;
2. Thu thập thông tin nhân khẩu học, triệu chứng và điều trị, lịch sử uống vắc xin qua bộ phiếu điều tra;
3. Lấy mẫu, bảo quản và chuyển đến Viện VSDTTU để làm xét nghiệm;
4. Chọn mẫu ngẫu nhiên để xét nghiệm bằng phần mềm SPSS;
5. Triển khai uống vắc xin Rotavin-M1 cho trẻ từ 8-16 tuần tại địa điểm nghiên cứu từ 12/2017-11/2020;
6. Sử dụng các phương pháp xét nghiệm và phân tích di truyền như sau:
  - Kỹ thuật ELISA phát hiện RV;
  - Tách chiết RNA;
  - Xác định kiểu gen G,P của RV bằng RT-PCR với mỗi đặc hiệu kiểu gen G (Fujii và cs) và P (Esona và cs);

- Phát hiện NV (nhóm gen GI, GII và GIV) bằng Realtime PCR đa môi (Trujillo và cs);
  - Phát hiện SaV, Ast bằng bằng Realtime PCR đa môi (Logan và cs, và Oka và cs);
  - Giải trình tự gen theo nguyên lý Sanger cho 26 chủng RV G1P[8] với môi Beg9-End9 (VP7) và Con2-Con3 (VP4), cho 51 mẫu Ast với môi PreCAP1/82b;
  - Giải trình tự NGS cho 14 chủng RV G8[P8] và 40 chủng Sav;
  - Lập cây phát sinh chủng loại trên Mega 11, sử dụng Maximum-likelihood, bootstrap 1000 lần và mô hình tham số thích hợp cho mỗi gen;
  - Xác định đột biến điểm bằng phần mềm Geneious Prime.
7. Phân tích và xử lý số liệu.
- Nhập dữ liệu: Epi Info (CDC, Hoa Kỳ);
  - Xử lý số liệu: IBM SPSS Statistics 22.0. (IBM, USA).
  - Sử dụng kiểm định Khi bình phương với biến phân loại, kiểm định tổng xếp hạng Wilcoxon với biến định lượng, mô hình tuyến tính tổng quát với hồi quy logarit nhị phân để tính OR và tính VE=  $(1-OR) * 100\%$ .

#### **2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

Quyền và lợi ích của đối tượng tham gia nghiên cứu được đảm bảo đúng với quy định đạo đức. Nghiên cứu thực hiện sau khi được hội đồng đạo đức của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương đồng ý.

### Chương 3. KẾT QUẢ

#### 3.1. Xác định tỉ lệ nhiễm và đặc điểm kiểu gen của vi rút Rota trước và sau uống Rotavin-M1

##### 3.1.1. Tỉ lệ nhiễm vi rút Rota hàng năm trước và sau uống Rotavin-M1

**Bảng 3.1. Tỉ lệ nhiễm RV hàng năm tại Nam Định và Huế**

Địa điểm	Giai đoạn	RV (+)	Mức giảm	Bao phủ
		n /N (%)	RR (95% CI)	(%)
Nam Định (N=3762)	Trước uống <sup>(a)</sup> (4/2017-3/2018)	562/1301 (43,2)	Ref <sup>(b)</sup>	2,7
	Sau uống (4/2018-3/2021)	632/2461 (25,7)	40,6% (34,8-45,8)	56,9
Huế (N=1524)	Trước uống (1- 12/2017)	92/453 (20,3)	ref	0,6
	Sau uống (1/2018 -12/2020)	232/1071 (21,6)	-6,7% (-32,3-14,0)	27,9

<sup>(a)</sup> Mùa nhiễm RV ở Nam Định từ tháng 10 đến tháng 3 hàng năm nên năm nghiên cứu từ tháng 4 đến tháng 3 hàng năm. <sup>(b)</sup> Ref: giá trị tham chiếu

Ở Nam Định, số ca TCC nhập viện và số ca RV giảm rõ rệt theo thời gian. Tỉ lệ dương tính với RV giảm đáng kể (40,6%, 95%CI: 34,8-45,8%) với tỷ lệ bao phủ với ít nhất một liều Rotavin-M1 là 77%. Ở Huế, số ca TCC nhập viện và số ca TCC do RV cũng có xu hướng giảm nhưng không có sự thay đổi về tỉ lệ ca RV dương tính (-6,7%; 95%CI:-32,3-14,0%) với tỷ lệ bao phủ vắc xin đạt 42%.

##### 3.1.2. Tỉ lệ nhiễm vi rút Rota theo nhóm tuổi

**Bảng 3.2. Tỉ lệ nhiễm vi rút Rota theo các nhóm tuổi**

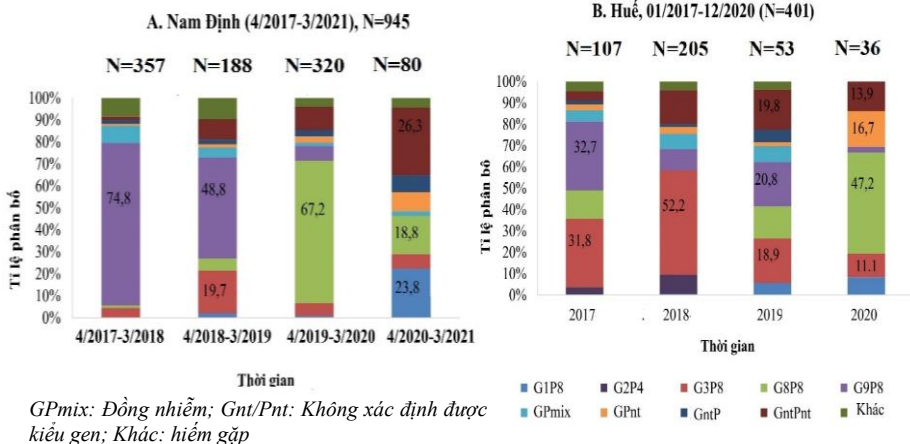
Thời gian	Nhóm <12 tháng			Nhóm 12-23 tháng			Nhóm 24-59 tháng		
	RV (+)	Mức giảm	Bao phủ	RV (+)	Mức giảm	Bao phủ	RV (+)	Mức giảm	Bao phủ
	n /N (%)	RR 95% CI	%	n /N (%)	RR 95% CI	%	n /N (%)	RR (95% CI)	%
<b>Nam Định (N=3762)</b>									
Trước uống (4/2017- 3/2018)	191/565 (33,8)	ref <sup>(a)</sup>	4,7	265/518 (51,2)	ref	0,4	106/218 (48,6)	ref	0,0

Thời gian	Nhóm <12 tháng			Nhóm 12-23 tháng			Nhóm 24-59 tháng		
	RV (+)	Mức giảm	Bao phủ	RV (+)	Mức giảm	Bao phủ	RV (+)	Mức giảm	Bao phủ
	n /N (%)	RR 95% CI	%	n /N (%)	RR 95% CI	%	n /N (%)	RR (95% CI)	%
Sau uống (4/2018- 3/2021)	183/1072 (17,1)	49,5 (39,8- 57,6)	73,6	284/910 (31,2)	39,0 (30,7- 46,3)	52,4	165/479 (34,4)	29,2 (14,8- 41,1)	16,5
<b>Huế (N=1524)</b>									
Trước uống (1-12/2017)	32/211 (15,2)	ref	1,2	30/115 (26,1)	ref	0,0	30/127 (23,6)	ref	0,0
Sau uống (1/2018- 12/2020)	84/484 (17,4)	-14,4 (-66,3- 21,2)	41,1	88/339 (26,0)	0,5 (-42,1- 30,3)	17,6	60/248 (24,2)	-2,4 (-50,2- 30,1)	1,8

<sup>(a)</sup> Ref: giá trị tham chiếu

Ở Nam Định, tỉ lệ nhiễm RV giảm rõ rệt nhất ở trẻ <12 tháng tuổi (49,5%, 95%CI: 39,8-57,6%) và giảm ít nhất ở trẻ 24-59 tháng tuổi (29,2%, 95%CI: 14,8-41,1%) với tỷ lệ bao phủ cao nhất ở nhóm <24 tháng tuổi. Tuy nhiên ở Huế, không có sự thay đổi nào về tỉ lệ RV ở các nhóm tuổi.

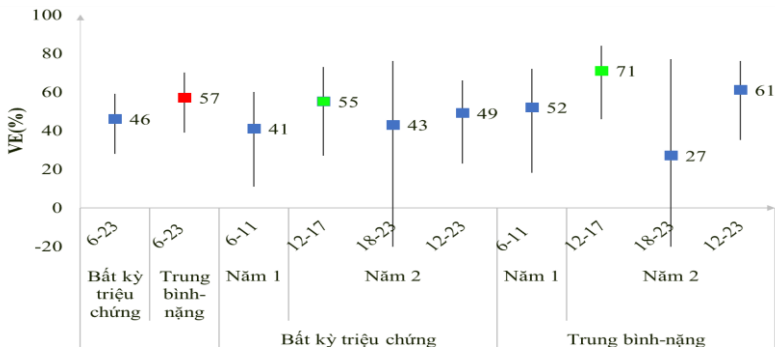
### 3.1.3. Sự phân bố các tổ hợp kiểu gen kết hợp GP của vi rút Rota



**Hình 3.1. Tỷ lệ các kiểu gen GP lưu hành của vi rút Rota hàng năm tại Nam Định và Huế**

Ở Nam Định, G9P[8] chiếm ưu thế lưu hành vào năm trước uống (74,8%) và năm đầu tiên sau uống (48,8%), G8P[8] (67,2%) và G1P[8] (23,8%) phổ biến trong 2 năm cuối sau uống vắc xin. Ở Huế, kiểu gen chiếm ưu thế cũng thay đổi theo thời gian với G9P[8] (32,7%) phổ biến nhất năm trước uống, G3P[8] (52,2%), G9P[8] (20,8%) và G8P[8] (47,2%) lần lượt chiếm ưu thế 3 năm sau uống. Tỷ lệ các ca RV không xác định được kiểu gen G và/ hoặc P ngày càng tăng theo thời gian ở cả 2 địa điểm.

### 3.1.4. Hiệu quả bảo vệ của Rotavin-M1 theo nhóm tuổi và mức độ lâm sàng

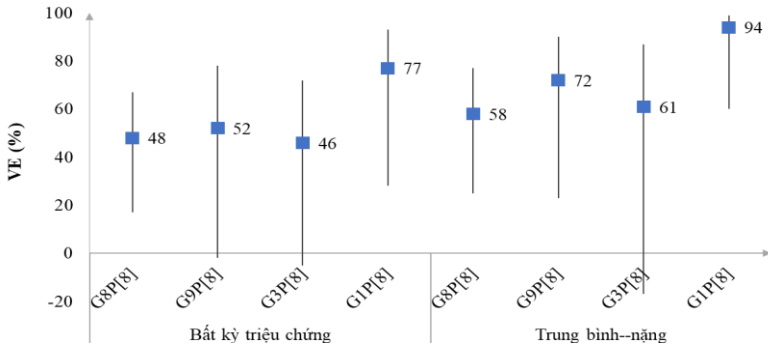


**Hình 3.2. Hiệu quả bảo vệ của Rotavin-M1 theo nhóm tuổi và theo mức độ lâm sàng, 2017-2021**

Kết quả phân tích 1.655/1.826 (90,6%) trẻ <24 tháng tuổi uống 2 liều, hiệu quả của Rotavin-M1 đạt 46% (95%CI: 28-59%), cao nhất ở nhóm 12-17 tháng tuổi (55%, 95%CI: 27-73%). Hiệu quả bảo vệ khi trẻ 2 tuổi không giảm (49%, 95%CI: 23-66%). Với mức bệnh trung bình đến nặng, hiệu quả đạt 57% (95%CI: 39-70%), cao nhất ở nhóm 12-17 tháng (71%, 95%CI: 46-84%) và không giảm khi trẻ 2 tuổi (61%, 95%CI: 35-76%).



### 3.1.5. Hiệu quả bảo vệ của Rotavin-M1 với các kiểu gen phổ biến



**Hình 3.3. Hiệu quả bảo vệ của Rotavin-M1 với các kiểu gen vi rút Rota phổ biến tại Nam Định và Huế, 2017-2021**

Hiệu quả của Rotavin-M1 chống lại G1P[8] cao nhất (77%, 95%CI: 28-93%), sau đó là G9P[8] (52%, 95%CI:-2-78%), G8P[8] (48%, 95%CI: 17-67%), G3P[8] (46%, 95%CI:-5-72%). Hiệu quả ngăn ca bệnh trung bình đến nặng do chủng G1P[8] cao nhất (94%, 95% CI: 60-99%), tiếp theo là G9P[8] (72%, 95% CI: 23-90%), G3P[8] (61%, 95% CI:-17-87%) và G8P[8] (58%, 95% CI: 25-77%).

### 3.1.6. Đặc điểm di truyền của chủng vi rút Rota G1P[8]

**Bảng 3.3. Phân loại nhánh và khác biệt giữa chủng RV G1P[8] với chủng vắc xin**

Chủng	Nhánh		% khác biệt acid amin		Khác biệt vùng epitope	
	VP7-G1	VP4-P8	VP7-G1	VP4-P8	VP7-G1	VP4-P8
26 chủng G1P[8]	II	III	ref	ref	ref	ref
Rotavin-M1	I	III	6,8-7,6	2,4-2,9	3 aa	2 aa
Rotarix	II	I	4,2-4,6	8,2-8,6	0	4 aa
Rotateq	III	II	6,8-7,2	2,9-3,3	2 aa	2 aa

Ref: giá trị tham chiếu, aa: acid amin

Các chủng RV G1P[8] phổ biến ở Nam Định năm 2021 đều có G1 nhánh II và P[8] nhánh III, khác Rotavin-M1 (G1 nhánh I, P[8] nhánh III), Rotarix (G1 nhánh II, P[8] nhánh I) và Rotateq (G1 nhánh III, P[8] nhánh II). Các chủng này khác 3 acid amin (N94S, S123N và M217T) với Rotavin-M1, khác 2 vị trí với Rotateq (E97D, N147S) và không khác Rotarix ở vùng epitop của VP7. Các chủng này khác: Rotavin-M1 2 acid amin (D195G và D113N), Rotarix 4 vị trí (D195N, N125S, R131S và D135N) và Rotateq 1 vị trí D150E. Từ kết quả trên, kết luận chủng G1P[8] này không có nguồn gốc từ vắc xin.

### 3.1.7. Đặc điểm di truyền của chủng vi rút Rota G8P[8]

**Bảng 3.4. Phân loại nhánh và khác biệt giữa chủng RV G8P[8] và chủng vắc xin**

	Nhánh		% khác biệt Nucleotid		Khác biệt vùng epitope	
	VP7-G8	VP4-P8	VP7-G8	VP4-P8	VP7-G8	VP4-P8
14 chủng G8P[8]	IV	III	0,1	0,8	2 aa (3 chủng)	0
Rotarix	-	I	15,5-16,9	9,8-10,9	12-13 aa	4
Rotateq	-	II	15,2-16,8	7,6-8,3	8-16 aa	6

*aa: acid amin*

Các chủng G8P[8] có G8 nhánh IV, P[8] nhánh III và không có thay đổi đáng kể nào từ 2016-2020 (trình tự nucleotide khác nhau 0,1%-0,8%). Chủng này khác dòng với P[8] của Rotateq (nhánh II) và của Rotarix (nhánh I). Phân tích trên cây phát sinh chủng loại các đoạn gen khác cho thấy tất cả chủng G8P[8] đều có khung DS-1, khác kiểu gen Wa của Rotarix và kiểu hỗn hợp của Rotateq.

### 3.2. Phát hiện tỉ lệ nhiễm và đặc điểm lưu hành của vi rút Noro, Astro và Sapo trước và sau uống Rotavin-M1

3.2.1. Tỉ lệ nhiễm vi rút Noro, Astro và Sapo hàng năm trước và sau uống Rotavin-M1

**Bảng 3.5. Tỉ lệ nhiễm vi rút Noro, Astro và Sapo hàng năm tại Nam Định và Huế**

Địa điểm	Thời gian	NV (+)	Ast (+)	Sav (+)
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nam Định (N=947)	Trước uống (4/2017-3/2018)	33/166 (19,9)	13/166 (7,8)	15/166 (9,0)
	Sau uống (4/2018-3/2021)	230/781 (29,4)	31/781 (4,0)	45/781 (5,8)
Huế (N=454)	Trước uống (1- 12/2017)	6/87 (6,9)	9/87 (10,3)	4/87 (4,6)
	Sau uống (1/2018-12/2020)	73/367(19,9)	22/367 (6,0)	18/367 (4,9)

Giai đoạn sau uống vắc xin, tỉ lệ nhiễm NV tăng ở Nam Định (19,9% lên 29,4%) và Huế (6,9% lên 19,9%) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tỉ lệ ca nhiễm Ast giảm ở Nam Định có ý nghĩa nhưng khác biệt ở Huế không có ý nghĩa. Tỉ lệ nhiễm Sav giữa 2 giai đoạn không khác biệt ở cả 2 địa điểm.

3.2.1. Tỉ lệ nhiễm vi rút Noro, Astro theo tình trạng uống Rotavin-M1

**Bảng 3.6. Tỉ lệ nhiễm vi rút Noro, Astro và Sapo tại Nam Định và Huế theo tình trạng uống Rotavin-M1, 12/2016-11/2020<sup>(a)</sup>**

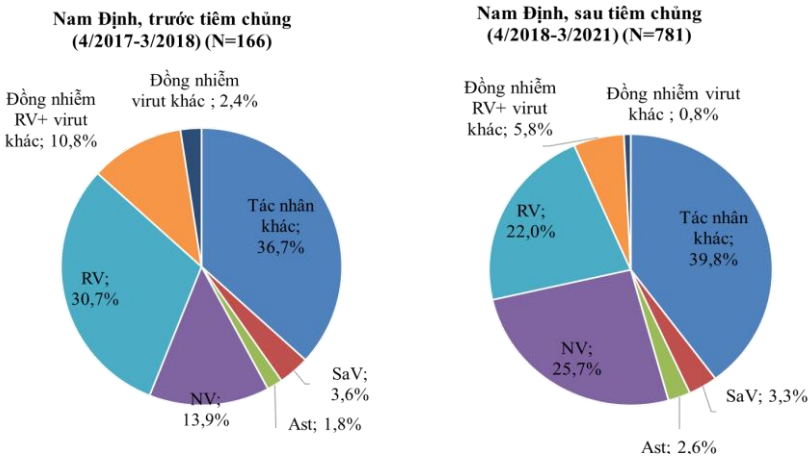
Địa điểm	Tác nhân vi rút	Không uống (N=977)	Đã uống (N=512) <sup>(b)</sup>	Tổng (N=1489)	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Nam Định (N=1063)	NV	141 (21,7)	133 (32,2)	274 (25,8)	0,000
	Ast	41 (6,3)	13 (3,1)	54 (5,1)	0,023
	Sav	50 (7,7)	19 (4,6)	69 (6,5)	0,047
Huế (N=426)	NV	56 (17,2)	21 (21,2)	77 (18,1)	0,361
	Ast	24 (7,4)	4 (4,0)	28 (6,6)	0,948
	Sav	17 (5,2)	5 (5,1)	22 (5,2)	0,097

<sup>(a)</sup> Có 158 trường hợp không biết thông tin uống hoặc dùng vắc xin khác

(b) *Đối tượng uống 1 hoặc 2 liều vắc xin*

Ở Nam Định, tỉ lệ nhiễm NV (32,2%) ở nhóm uống vắc xin cao hơn có ý nghĩa ở nhóm không uống (21,7%) ( $p=0,000$ ). Tỉ lệ nhiễm Ast (3,1%), Sav (4,6%) ở nhóm uống đều thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm không uống (6,3% và 7,7%) ( $p<0,05$ ). Tuy nhiên, ở Huế, tỉ lệ nhiễm NV, Ast và Sav ở nhóm uống và không uống vắc xin không khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p> 0,05$ ).

### 3.2.2. Sự phân bố của các vi rút gây TCC ở trẻ em nhập viện dưới 5 tuổi trước và sau uống Rotavin-M1

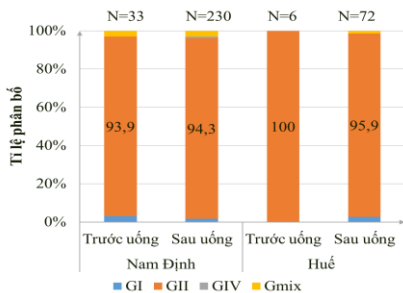


**Hình 3.4. Sự phân bố các tác nhân vi rút gây TCC ở trẻ em < 5 tuổi trước và sau uống Rotavin-M1 tại Nam Định**

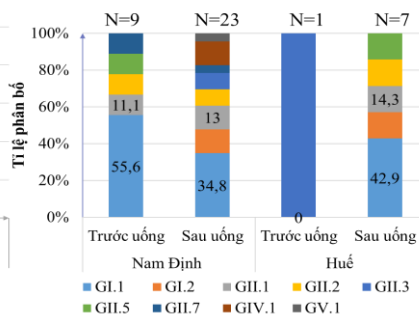
Ở Nam Định, tỉ lệ phân bố của các ca nhiễm RV giảm (30,7% xuống 22,0%) và các ca đồng nhiễm RV cũng giảm (10,8% xuống 5,8%). Ngược lại, NV chiếm tỉ lệ phân bố cao hơn ở giai đoạn “sau uống” (từ 13,9% lên 25,7%) và trở thành tác nhân gây TCC phổ biến nhất. Ở Huế, tỉ lệ phân bố RV giảm nhưng vẫn là tác nhân phổ biến nhất. Các ca nhiễm Ast và Sav chiếm tỉ lệ nhỏ, thay đổi phân bố ở 2 giai đoạn không rõ rệt.

### 3.2.3. Đặc điểm lưu hành nhóm/kiểu gen của vi rút Noro và Sapo ở trẻ em tiêu chảy cấp nhập viện dưới 5 tuổi

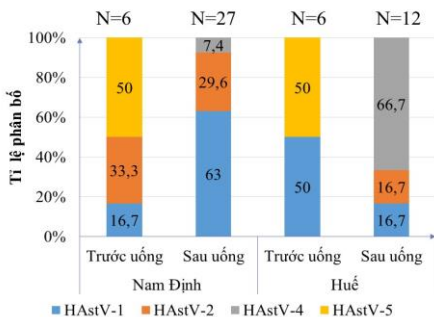
#### A. Vi rút Noro



#### B. Vi rút Sapo



#### C. Vi rút Astro



**Hình 3. 5. Các nhóm gen, kiểu gen vi rút Noro, Astro và Sapo lưu hành tại Nam Định và Huế (12/2016-11/2020)**

Nhóm NV GII và Sav GI.1 đều chiếm ưu thế ở Nam Định và Huế ở cả 2 giai đoạn trước và sau uống vắc xin. Có nhiều chủng Sav cùng lưu hành (GI.2, GII.1, GII.2, GII.3, GII.5, GII.7, GIV.1 và GV.1). Sự lưu hành các kiểu gen/nhánh Ast phổ biến thay đổi theo địa điểm (HAstV-1 phổ biến ở Nam Định, HAstV-4 phổ biến ở Huế) và theo thời gian (HAstV-5 phổ biến ở giai đoạn trước uống, sau đó là HAstV-1 ở Nam Định và HAstV-4 ở Huế).

## **Chương 4. BÀN LUẬN**

### **4.1. Tỷ lệ nhiễm và đặc điểm kiểu gen của vi rút Rota trước và sau uống Rotavin-M1**

Sau 3 năm triển khai uống Rotavin-M1 cùng các vắc xin khác trong chương trình TCMR, số ca TCC nhập viện, số ca TCC do RV hàng năm đều giảm và mức giảm tỉ lệ dương tính với RV là 40,6%. Mức giảm này tương đồng với khi sử dụng Rotateq và Rotarix (39,6%) ở 82 quốc gia. Tuy nhiên, tác động của Rotavin-M1 ở Huế không rõ rệt, mặc dù số ca TCC nhập viện và ca TCC do RV có giảm nhưng tỉ lệ dương tính với RV gần như không thay đổi.

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mức giảm tỉ lệ nhiễm RV khác nhau ở các nhóm tuổi và liên quan đến mức độ bao phủ vắc xin. Ở nhóm trẻ < 1 tuổi, tỷ lệ nhập viện do RV giảm 43% khi tỷ lệ bao phủ vắc xin <65%, giảm 79% với tỷ lệ bao phủ 65% –84% và giảm 85% khi tỉ lệ bao phủ  $\geq$ 85%. TCYTTG đã khuyến cáo với mức độ bao phủ vắc xin > 60-70% thì có thể thấy rõ tác động của vắc xin. Tỷ lệ bao phủ vắc xin ở Huế thấp (42%) dưới ngưỡng khuyến cáo, cỡ mẫu giảm do bệnh viện TW Huế ngừng tham gia nên bị loại khỏi phân tích xu hướng và ảnh hưởng của dịch COVID-19 từ năm 2020. Ngoài ra, ở Huế có 1 số đặc điểm dịch tễ khác biệt với tỉ lệ nhiễm RV rất thấp ở giai đoạn trước uống (20,3%), thấp hơn tỉ lệ này ở Nam Định (43,2%) và xu hướng chung ở Việt Nam và các nước khác. Kết hợp các yếu tố này làm cho xu hướng theo dõi ảnh hưởng của vắc xin ở Huế rất khó xác định. Kết quả tác động của vắc xin khác nhau tại Nam Định và Huế ở đã chứng minh tác động làm giảm gánh nặng bệnh TCC do RV càng rõ rệt khi độ bao phủ càng cao.

Một lưu ý là số trẻ nhập viện do TCC đã giảm đáng kể ở cả hai tỉnh vào năm thứ ba sau uống vắc xin, trùng với thời điểm

đại dịch COVID-19 toàn cầu nên ảnh hưởng đến việc đánh giá tác động của vắc xin. Các biện pháp can thiệp như: giãn cách, cách ly xã hội... làm hạn chế việc tiếp cận các dịch vụ y tế. Ngoài ra, các biện pháp 5K, tăng cường vệ sinh, khử khuẩn... có thể làm giảm 1 số ca bệnh lây nhiễm, ca TCC do vi rút, vi khuẩn với mức độ khác nhau, từ đó có thể làm ảnh hưởng đến số ca và tỉ lệ ca nhiễm RV.

Do giới hạn độ tuổi uống vắc xin liều 1 (trẻ từ 56-108 ngày) trong nghiên cứu này nên tỷ lệ bao phủ vắc xin tăng chậm, (từ 35,7% đến 70-75% sau 3 năm). Mức độ bao phủ thấp trong năm đầu tiên làm tích lũy một nhóm trẻ nhạy cảm trong năm thứ hai và có khả năng làm tăng sự lưu hành của RV trong quần thể. Điều này có thể là nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ dương tính với RV trong năm thứ hai tăng so với năm đầu tiên. Xu hướng phân bố hai năm một lần rõ rệt với các năm tỉ lệ cao và thấp xen kẽ đã quan sát được ở nhiều nơi như: Mỹ, Ba Lan, Haiti... Do vậy, các quốc gia cần nhanh chóng đạt được và duy trì mức độ bao phủ vắc xin cao để làm giảm gánh nặng bệnh do RV.

Ngoài ra, triển khai uống vắc xin vào đúng đỉnh nhiễm RV ở Nam Định nên năm trước uống vắc xin được tính từ 4/2017-3/2018, gồm 3 tháng của năm 2018 với số trẻ đã được uống vắc xin và có thể làm giảm số ca nhiễm và tỉ lệ nhiễm RV. Từ đó, độ giảm số ca nhiễm và tỉ lệ nhiễm RV sau uống so với trước uống bị giảm nên ảnh hưởng đến đánh giá tác động của vắc xin. Tuy nhiên, nhóm trẻ được uống vắc xin sớm nhất trong 3 tháng này khoảng hơn 6 tháng tuổi, thường ít bị nhiễm RV nên ít ảnh hưởng đến kết quả chung.

✓ *Đặc điểm kiểu gen của vi rút Rota trước và sau uống Rotavin-M1*

Có sự thay đổi kiểu gen chiếm ưu thế từ G9P[8] sang G8P[8] và G1P[8] ở Nam Định và từ G9P[8] sang G3P[8],

G9P[8] và G8P[8] ở Huế sau uống vắc xin. Sự thay đổi luân phiên các chủng lưu hành phổ biến theo thời gian và địa lý tương tự các nghiên cứu ở giai đoạn trước ở Việt Nam và các chủng lưu hành phổ biến khác giống các nước trong khu vực.

Có nhiều mẫu dương tính với RV với tải lượng vi rút rất thấp (2019-2021) nên khó xác định kiểu gen và làm cho tỷ lệ các mẫu này tăng lên. Tuy nhiên, xuất hiện 1 số mẫu không xác định được kiểu gen có giá trị OD khá cao, nên cần phân tích di truyền của các chủng này để có thêm cơ sở giải thích về áp lực chọn lọc của vắc xin với các chủng này.

Phân tích đặc điểm di truyền của chủng G8P[8] lấy từ trước và sau uống vắc xin (2016-2021) cho thấy các chủng này không thay đổi theo thời gian và tương đồng cao với chủng lưu hành ở Việt Nam trước đây (2014-2015) và tương đồng 1 số nước Châu Á kể từ năm 2012. Chủng G1P[8] tái phổ biến ở Nam Định năm 2021 không phải là chủng vắc xin nhưng để nhận định đầy đủ về nguồn gốc thì cần các phân tích thêm về bộ gen của chủng này. Hiện chưa có bằng chứng liên quan giữa việc lưu hành phổ biến chủng G8P[8] và G1P[8] gần đây và việc sử dụng Rotavin-M1. Dường như đây là xu hướng chung về phân bố kiểu gen những năm gần ở Việt Nam và các nước trong khu vực.

#### ✓ *Hiệu quả của Rotavin-M1*

Hiệu quả bảo vệ của Rotavin-M1 (46%) tương đồng với hiệu quả của Rotarix (58%) và Rotateq (45%) ở các nước có tỷ lệ tử vong cao. Rotavin-M1 có hiệu quả phòng bệnh mức trung bình-nặng tốt (57%), tương tự như Rotarix (35-63%), Rotateq (41%-57%) và Rotavac (50%) ở các nước có tỷ lệ tử vong cao. Vắc xin Rotavin-M1 có hiệu quả bảo vệ kéo dài đến khi trẻ 2 tuổi, giúp giảm gánh nặng bệnh TCC do RV do phần lớn trẻ em Việt Nam đều nhiễm RV ở độ tuổi 6-17 tháng tuổi.



Rotavin-M1 có khả năng chống lại nhiều kiểu gen, cao nhất là G1P[8] (77%) có thành phần giống vắc xin và tiếp theo là các chủng phổ biến chứa P[8] như G9P[8], G8P[8], G3P[8]. Hiệu quả của Rotarix với chủng G1P[8], chủng chứa G1 hoặc P[8] và không chứa kiểu gen giống vắc xin lần lượt là 59%, 72% và 47% ở các nước thu nhập trung bình.

#### **4.2. Tỷ lệ nhiễm và đặc điểm lưu hành của NV, Ast, Sav ở trẻ em tiêu chảy cấp dưới 5 tuổi trước và sau uống Rotavin-M1**

Sau khi triển khai uống Rotavin-M1, vai trò của NV ngày càng quan trọng với tỷ lệ nhiễm tăng rõ rệt ở cả 2 địa điểm, rõ rệt nhất ở nhóm 6-17 tháng tuổi và nhóm uống vắc xin. Số ca nhiễm NV gần như không thay đổi nhưng do xu hướng giảm ca TCC, giảm ca nhiễm RV hàng năm và giảm ở nhóm uống vắc xin dẫn đến tỷ lệ nhiễm NV tăng cao hơn. NV bị ảnh hưởng gián tiếp rõ rệt hơn các tác nhân khác do NV là tác nhân gây TCC phổ biến thứ hai sau RV. Ở Nam Định, nơi có tỷ lệ uống Rotavin-M1 77% có sự thay đổi tỷ lệ nhiễm và phân bố lưu hành của NV và vi rút khác rõ rệt hơn ở Huế. Kết quả này tương tự với quan sát ở nhiều nước đã triển khai uống vắc xin phòng RV.

Ngoài việc triển khai uống Rotavin-M1, còn có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ nhiễm và đặc điểm lưu hành của NV, Ast và Sav và dịch COVID-19 cũng là yếu tố cần phân tích. Ngoài ra, kết quả phân bố nhóm, kiểu gen và các dòng của NV, Ast, Sav cũng rất đặc điểm lưu hành đa dạng và phức tạp và khác biệt theo thời gian và địa điểm. Do vậy, sau khi triển khai sử dụng vắc xin phòng TCC do RV trong tương lai, cần theo dõi, đánh giá lưu hành của các tác nhân vi rút gây TCC này trong thời gian dài, để có các biện pháp ứng phó thích hợp trong tương lai.

## KẾT LUẬN

### **1. Tỷ lệ nhiễm và đặc điểm kiểu gen của vi rút Rota ở trẻ em tiêu chảy cấp nhập viện dưới 5 tuổi trước và sau uống Rotavin-M1**

Tác động của việc triển khai uống Rotavin-M1 ở Nam Định với tỉ lệ bao phủ 77% trong 3 năm rất rõ rệt, làm giảm 40,6% tỉ lệ nhiễm RV với mức giảm nhiều nhất trong năm đầu tiên (51,0%) và ở trẻ < 12 tháng tuổi (49,5%). Tác động của vắc xin này ở Huế chưa rõ rệt với độ bao phủ 42%.

Kiểu gen GP phổ biến giai đoạn trước uống là G9P[8] và sau uống thay đổi sang G8P[8], G1P[8] ở Nam Định và G3P[8], G9P[8], G8P[8] ở Huế. Chủng G1P[8] tái xuất hiện ở Nam Định năm 2021 không có nguồn gốc từ vắc xin. Các chủng G8P[8] từ 2016-2021 đều có khung DS-1 và không thay đổi đáng kể về di truyền.

Hiệu quả của vắc xin đạt 46%, bảo vệ tốt hơn chống ca bệnh trung bình-nặng (57%) và không giảm khi trẻ 2 tuổi. Hiệu quả với G1P[8] cao nhất (77%), sau đó là G9P[8], G8P[8] và G3P[8] (~50%). Hiệu quả chống ca bệnh trung bình-nặng do G1P[8] cao nhất (94%), tiếp theo là G9P[8], G3P[8], G8P[8] (~60%).

### **2. Tỷ lệ nhiễm và đặc điểm lưu hành của NV, Ast và SaV ở trẻ em tiêu chảy dưới 5 tuổi trước và sau uống Rotavin-M1**

Vai trò của NV ngày càng tăng rõ rệt với tỉ lệ nhiễm NV tăng và trở thành tác nhân vi rút gây TCC phổ biến nhất (25,7%) ở Nam Định, thay RV, đặc biệt ở nhóm trẻ 6-17 tháng tuổi giai đoạn sau uống. Tỷ lệ nhiễm Ast giảm ở Nam Định và tỉ lệ nhiễm Ast ở Huế và Sav ở 2 địa điểm không thay đổi trước và sau uống.

NV.GII và Sav GI.1 được phát hiện nhiều nhất ở Nam Định và Huế. Các kiểu gen Ast phổ biến phân bố khác nhau theo

địa điểm (HAstV-1 phổ biến ở Nam Định và HAstV-4 phổ biến ở Huế) và theo thời gian.

### **KIẾN NGHỊ**

Qua kết quả nghiên cứu trên có một số kiến nghị sau:

- Tác động của Rotavin-M1 làm giảm rõ rệt gánh nặng bệnh TCC do RV ở những nơi có tỉ lệ bao phủ cao nên đề xuất đưa Rotavin-M1 vào chương trình TCMR và đảm bảo đạt mức độ bao phủ vắc xin nhanh chóng và duy trì ở mức tối ưu để đạt hiệu quả phòng bệnh lâu dài;
- Với vai trò ngày càng tăng của các tác nhân gây TCC ở trẻ em dưới 5 tuổi, đặc biệt là NV sau khi uống vắc xin phòng TCC do RV nên cần tăng cường giám sát lưu hành tỉ lệ nhiễm và đặc điểm các chủng lưu hành, đưa ra biện pháp phòng ngừa hiệu quả và phát triển vắc xin phòng các vi rút gây TCC khác trong tương lai;
- Tiếp tục phân tích di truyền toàn bộ hệ gen của 1 số chủng RV phổ biến/tái nổi ở giai đoạn sau uống vắc xin (G1P[8], G9P[8], ...) hoặc các chủng có hiệu giá thấp để tìm hiểu nguyên nhân, cơ chế cũng góp phần định hướng phát triển vắc xin phòng RV mới trong tương lai.
- Tiếp tục giám sát xu hướng lưu hành RV ở Huế và tìm hiểu các yếu tố liên quan có thể ảnh hưởng đến tác động và hiệu quả của vắc xin.