

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

ĐÀO HỮU THÂN

**TÌNH TRẠNG KHÁNG THỂ TRUNG HÒA VI RÚT
SỎI Ở PHỤ NỮ 18-30 TUỔI VÀ HIỆU QUẢ TIÊM
VẮC-XIN SỎI CHO PHỤ NỮ TRƯỚC MANG
THAI TRONG PHÒNG BỆNH CHO CON Ở
HUYỆN BA VÌ, THÀNH PHỐ HÀ NỘI**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

ĐÀO HỮU THÂN

**TÌNH TRẠNG KHÁNG THỂ TRUNG HÒA VI RÚT
SỞI Ở PHỤ NỮ 18-30 TUỔI VÀ HIỆU QUẢ TIÊM
VẮC-XIN SỞI CHO PHỤ NỮ TRƯỚC MANG
THAI TRONG PHÒNG BỆNH CHO CON Ở
HUYỆN BA VÌ, THÀNH PHỐ HÀ NỘI**

Ngành: Dịch tễ học

Mã số: 9 72 01 17

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Nguyễn Trần Hiền

HÀ NỘI - 2022

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đào Hữu Thân, nghiên cứu sinh khóa 37 Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, ngành Dịch tễ học, thực hiện luận án “Tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi ở phụ nữ 18-30 tuổi và hiệu quả tiêm vắc-xin sởi cho phụ nữ trước mang thai trong phòng bệnh cho con ở huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội”. Số liệu của luận án dựa trên một đề tài nghiên cứu khoa học cấp Thành phố do Trung tâm Kiểm soát bệnh tật thành phố Hà Nội chủ trì thực hiện. Nghiên cứu sinh tham gia nghiên cứu và là thư ký khoa học của đề tài. Việc sử dụng số liệu làm luận án đã được Chủ nhiệm và các thành viên tham gia đề tài đồng ý.

Tôi xin cam đoan các số liệu, kết quả trình bày trong luận án là khách quan, trung thực và chưa được công bố trong bất kỳ công trình nào khác. Các kết quả nghiên cứu của các nhà nghiên cứu đi trước đã được tiếp thu một cách chân thực, cẩn trọng, có trích nguồn dẫn cụ thể trong luận án.

Hà Nội, ngày... ..tháng.....năm 2022

Nghiên cứu sinh

Đào Hữu Thân

LỜI CẢM ƠN

Công trình nghiên cứu này được hoàn thành bởi tập thể những người có tâm huyết với công tác phòng chống dịch bệnh tại Hà Nội, ngoài nỗ lực nhỏ bé của cá nhân tôi, không thể không kể đến sự tham gia của các Thầy/Cô, các chuyên gia trong ngành, các lãnh đạo Sở Y tế Hà Nội, lãnh đạo Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hà Nội và các cán bộ làm công tác Y tế dự phòng tại Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hà Nội, Trung tâm Y tế huyện Ba Vì và các đơn vị khác.

Trước hết tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới Thầy, GS.TS. Nguyễn Trần Hiền đã tận tình chỉ dẫn, hướng dẫn cho tôi phương pháp khoa học và tạo điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận án. Thầy đã giúp tôi vượt qua các thời điểm khó khăn trong nghiên cứu để đi đến kết quả cuối cùng.

Đề nghiên cứu được triển khai, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới PGS.TS. Nguyễn Nhật Cảm, nguyên Giám đốc Trung tâm Kiểm soát bệnh tật thành phố Hà Nội đã giúp đỡ hình thành ý tưởng nghiên cứu, chỉ đạo và tổ chức nghiên cứu triển khai được trên thực địa, hỗ trợ các nguồn lực cần cho nghiên cứu. Chân thành cảm ơn sâu sắc tới TS. Nguyễn Khắc Hiền, nguyên Giám đốc Sở Y tế Hà Nội, chủ nhiệm đề tài nghiên cứu khoa học cấp thành phố đã cho phép sử dụng số liệu để thực hiện luận án. Chân thành cảm ơn sâu sắc tới PGS.TS. Hoàng Đức Hạnh, nguyên Phó Giám đốc Sở Y tế Hà Nội, thành viên đề tài nghiên cứu, đã trực tiếp tham gia chỉ đạo, hướng dẫn để nghiên cứu triển khai thành công. Chân thành cảm ơn sâu sắc tới PGS.TS. Nguyễn Thị Kiều Anh, phó Giám đốc Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hà Nội, đã tận tình giúp đỡ, hướng dẫn để triển khai đề tài và luận án, đặc biệt hỗ trợ tôi trong các nội dung liên quan đến phòng xét nghiệm và triển khai xét nghiệm được các mẫu bệnh phẩm trong đề tài, hướng dẫn và hỗ trợ tôi trong chuẩn bị bản

thảo và đăng các bài báo khoa học liên quan đến luận án. Chân thành cảm ơn TS. Đỗ Phương Loan, phòng xét nghiệm vi rút đường hô hấp Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã hỗ trợ trong tổ chức xét nghiệm các mẫu bệnh phẩm của đề tài. Trân trọng cảm ơn BS. CKII. Trương Quang Việt, nguyên Giám đốc Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hà Nội, Bs Nguyễn Mạnh Hùng, Bs Vũ Thanh Giang, Bs Nguyễn Việt Anh, Bs Chu Thị Phúc và các đồng nghiệp khác tại Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hà Nội. Trân trọng cảm ơn Bs Nguyễn Bá Minh, Giám đốc Trung tâm Y tế huyện Ba Vì, Ths. Bs Đỗ Xuân Tùng, Cử nhân Nguyễn Thị Phương, Cử nhân Trần Thị Như Hoa và các cán bộ đồng nghiệp khác tại Trung tâm Y tế huyện Ba Vì đã nhiệt tình giúp đỡ triển khai các hoạt động trong nghiên cứu này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Lãnh đạo Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã động viên, khích lệ trong quá trình triển khai, hỗ trợ về hoạt động xét nghiệm các mẫu bệnh phẩm tại phòng xét nghiệm của Viện. Trân trọng cảm ơn Trung tâm Đào tạo và Quản lý khoa học, Bộ môn Dịch tễ, Phòng thí nghiệm vi rút đường hô hấp, các thầy cô của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương – cơ sở đào tạo đã tạo điều kiện giảng dạy, hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian nghiên cứu và học tập.

Tôi luôn ghi nhớ và biết ơn các bạn bè, các thành viên trong gia đình, đã luôn động viên chia sẻ, giúp đỡ để tôi vượt qua những khó khăn, trở ngại trong quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận án.

Nghiên cứu sinh

Đào Hữu Thân

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN

LỜI CẢM ƠN

MỤC LỤC

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH, BẢN ĐỒ

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG I. TỔNG QUAN	3
1.1. Đại cương về bệnh sởi	3
1.1.1. Thông tin chung về bệnh sởi.....	3
1.1.2. Các biện pháp phòng chống bệnh sởi	4
1.1.3. Vắc-xin phòng sởi kết hợp sởi-quai bị-rubella (M-M-R II) được sử dụng trong nghiên cứu	7
1.2. Tình hình dịch sởi trên Thế giới và tại Việt Nam	8
1.2.1. Tình hình dịch sởi trên thế giới.....	8
1.2.2. Tình hình dịch sởi tại Việt Nam.....	10
1.2.3. Tình hình triển khai công tác loại trừ sởi trên thế giới và Việt Nam	12
1.3. Đáp ứng miễn dịch đối với vi rút sởi	16
1.3.1. Các phương pháp định lượng kháng thể kháng vi rút sởi.....	16
1.3.2. Đáp ứng miễn dịch đối với vi rút sởi	17
1.3.3. Tình trạng tồn lưu kháng thể đối với vi rút sởi ở phụ nữ và các yếu tố ảnh hưởng.....	23

1.3.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ kháng thể vi rút sởi tồn lưu ở phụ nữ có thai.....	25
1.3.5. Tình trạng kháng thể kháng vi rút sởi ở trẻ sau sinh và các yếu tố ảnh hưởng.....	27
1.3.6. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự sụt giảm kháng thể kháng vi rút truyền từ mẹ sang con	30
1.4. Một số đặc điểm của huyện Ba Vì thành phố Hà Nội.....	31
CHƯƠNG II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.1. Mục tiêu 1.....	32
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu:	32
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu:.....	32
2.1.3. Thời gian nghiên cứu:	33
2.1.4. Thiết kế nghiên cứu:.....	33
2.1.5. Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu:	33
2.1.6. Các biến số nghiên cứu:	34
2.1.7. Phương pháp thu thập số liệu:.....	34
2.1.8. Vật liệu và trang thiết bị.....	35
2.1.9. Kỹ thuật xét nghiệm:.....	35
2.1.10. Xử lý và phân tích số liệu:	39
2.1.11. Đạo đức nghiên cứu:	39
2.2. Mục tiêu 2:	40
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu:	40
2.2.2. Địa điểm nghiên cứu:.....	41
2.2.3. Thời gian nghiên cứu:	41
2.2.4. Thiết kế nghiên cứu:.....	41
2.2.5. Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu.....	41
2.2.6. Các biến số nghiên cứu	43

2.2.7. Thu thập mẫu và kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu	43
2.2.8. Quản lý và phân tích số liệu:	46
2.2.9. Không chế sai số	47
2.2.10. Quy trình theo dõi đối tượng nghiên cứu	47
2.2.11. Đạo đức nghiên cứu	48
CHƯƠNG III. KẾT QUẢ	50
3.1. Tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi tại huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội năm 2018 .	50
3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	50
3.1.2. Tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi ở phụ nữ tuổi sinh đẻ từ 18 đến 30 tuổi và một số yếu tố liên quan	52
3.2. Đánh giá hiệu quả tiêm vắc-xin sởi cho cho phụ nữ trước mang thai qua sự biến động kháng thể trung hòa ở trẻ được sinh ra tới 9 tháng tuổi.	55
Chương IV. BÀN LUẬN	74
4.1. Về địa bàn nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu	74
4.2. Về kháng thể kháng vi rút sởi ở phụ nữ 18 đến 30 tuổi và các yếu tố liên quan	75
4.3. Về hiệu quả tiêm vắc-xin sởi cho cho phụ nữ trước mang thai qua sự biến động kháng thể trung hòa ở trẻ được sinh ra tới 9 tháng tuổi	86
4.4. Những thuận lợi, khó khăn khi triển khai và hạn chế của đề tài nghiên cứu	98
KẾT LUẬN	103

5.1. Về tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi tại huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội năm 2018.....	103
5.2. Về hiệu quả tiêm vắc-xin sởi cho phụ nữ trước mang thai qua sự biến động kháng thể trung hòa ở trẻ được sinh ra tới 9 tháng tuổi.....	103
KHUYẾN NGHỊ.....	104

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

PHỤ LỤC

- 1. Phiếu điều tra các yếu tố liên quan đến tình trạng tồn lưu kháng thể kháng sởi ở phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi.**
- 2. Phiếu cam kết cung cấp thông tin dành cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu.**
- 3. Quy trình xét nghiệm trung hòa giảm đám hoại tử phát hiện và định lượng kháng thể trung hòa kháng sởi.**
- 4. Các văn bản pháp lý liên quan đến việc triển khai đề tài luận án.**

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

EIA:	Enzyme Immunoassay Thử nghiệm miễn dịch Enzyme
ELISA:	Enzyme Linked Immunosorbent Assay Thử nghiệm miễn dịch gắn Enzyme
GMT:	Geometric Means Titre Hiệu giá trung bình nhân
HIV:	Human Immunodeficiency Virus Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người
PRNT:	Plaque Reduction Neutralization Test Xét nghiệm trung hòa giảm đám hoại tử
TCMR:	Tiêm chủng mở rộng
WHO:	World Health Organization Tổ chức Y tế Thế giới
XN:	Xét nghiệm

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Phân bố bệnh nhân sởi theo nhóm tuổi trên toàn quốc từ 2017-2019 [10]	12
Bảng 3.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu (n = 1.235)	50
Bảng 3.2. Hiệu giá kháng thể trung hòa vi rút sởi theo các đặc điểm nhóm tuổi, số con và nghề nghiệp của phụ nữ 18-30 tuổi (n=1.235)	53
Bảng 3.3. Kết quả theo dõi các đối tượng nghiên cứu	55
Bảng 3.4. So sánh các đặc điểm chung của phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi tham gia nghiên cứu đã sinh con giữa 2 nhóm	56
Bảng 3.5. Tình trạng kháng thể trung hòa kháng vi rút sởi của phụ nữ theo nhóm nghiên cứu	57
Bảng 3.6. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm khi sinh có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	58
Bảng 3.7. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 3 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	58
Bảng 3.8. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 6 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	59
Bảng 3.9. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 9 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	60
Bảng 3.10. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm khi sinh có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu	60
Bảng 3.11. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 3 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu	61
Bảng 3.12. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 6 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu	62

Bảng 3.13. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 9 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu.....	62
Bảng 3.14. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm khi sinh từ mẹ không có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	64
Bảng 3.15. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 3 tháng tuổi từ mẹ không có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	65
Bảng 3.16. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 6 tháng tuổi từ mẹ không có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	66
Bảng 3.17. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 9 tháng tuổi từ mẹ không có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	67
Bảng 3.18. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm khi sinh từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	67
Bảng 3.19. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 3 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	68
Bảng 3.20. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 6 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	69
Bảng 3.21. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 9 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu	69

Bảng 3.22. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm khi sinh từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu.....	70
Bảng 3.23. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 3 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu.....	71
Bảng 3.24. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 6 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu.....	72
Bảng 3.25. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 9 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu.....	73
Bảng 4.1. Tình trạng kháng thể của phụ nữ có thai ở một số nước trên Thế giới và tại Việt Nam.....	81
Bảng 4.2. Tình trạng kháng thể kháng vi rút sởi trẻ em ở một số nước trên Thế giới và tại Việt Nam.....	91

DANH MỤC CÁC HÌNH, BẢN ĐỒ

Hình 1.1. Quá trình lây nhiễm của vi rút sởi và các thụ thể [96].....	4
1984-2019.....	11
Hình 1.2. Sơ đồ đáp ứng miễn dịch sau khi nhiễm sởi tự nhiên [71]	18
Hình 1.3. Sơ đồ đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào sau nhiễm sởi tự nhiên [41]	20
Bản đồ 2.1. Các xã huyện Ba Vì được lựa chọn tham gia nghiên cứu	32
Hình 2.1. Hình ảnh chứng tế bào Vero SLAM và hình ảnh đám hoại tử tế bào trong kỹ thuật PRNT	39
Hình 1.4. Sơ đồ tóm tắt nghiên cứu	49

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1: Ước tính số ca tử vong do Sởi hàng năm trên thế giới ở nhóm được tiêm chủng và không tiêm chủng vắc xin, 2000-2020 [58]	9
Biểu đồ 1.2. Tỷ lệ mắc sởi tại Việt Nam, giai đoạn 1979-1984 [2].....	10
Biểu đồ 1.3. Tỷ lệ tiêm chủng sởi và tỷ lệ mắc sởi ở Việt Nam,.....	11
Biểu đồ 3.1. Tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi của phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi (n = 1.235).....	52
Biểu đồ 3.2. Phân bố trung bình nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi của phụ nữ theo tuổi (n = 1.235).....	54
Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ có kháng thể và có kháng thể ở mức đủ phòng bệnh sởi của mẹ trước can thiệp và của trẻ tại các thời điểm khi sinh, 3, 6, 9 tháng tuổi giữa 2 nhóm.....	63

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sởi là bệnh truyền nhiễm nguy hiểm, đã có vắc-xin phòng bệnh an toàn và hiệu quả nhưng tình hình dịch sởi vẫn diễn biến phức tạp. Năm 2010, Đại hội đồng Y tế thế giới đã xác định 3 mốc chính để loại trừ sởi là: 1) Tỷ lệ bao phủ thường quy liều vắc-xin đầu tiên có thành phần sởi là trên 90% đối với cấp quốc gia và trên 80% đối với cấp huyện, 2) Giảm tỷ lệ mắc sởi hàng năm trên toàn cầu xuống dưới 5 trường hợp/1 triệu dân, 3) Giảm tỷ lệ tử vong xuống dưới 95% so với thời điểm 2000. Tuy nhiên, những mục tiêu này để loại trừ sởi vào năm 2015 đã không đạt được [51]. Theo Tổ chức Y tế thế giới, từ năm 2000 đến 2016 số trường hợp tử vong do sởi trên toàn cầu đã giảm 84%, từ 550.100 trường hợp vào năm 2000 xuống còn 89.780 trường hợp vào năm 2016, tuy nhiên bệnh sởi vẫn còn phổ biến tại các quốc gia, đặc biệt tại các quốc gia đang phát triển ở châu Á, châu Phi [36]. Trong hai năm 2017-2018 dịch sởi đã xảy ra tại khu vực châu Mỹ, Đông Địa trung hải, Châu Âu và Đông nam Châu Á. Một số quốc gia, khu vực bệnh sởi tái lưu hành trở lại sau khi đã loại trừ và mục tiêu loại trừ sởi tại ít nhất 5/6 khu vực trên thế giới vào năm 2020 đã không thực hiện được [35].

Các số liệu về dịch sởi trên Thế giới cũng như tại Việt Nam cho thấy có sự thay đổi về các đặc điểm dịch tễ học. Tuổi mắc bệnh chiếm chủ yếu là trẻ nhỏ dưới 5 tuổi, trong đó đặc biệt nhóm trẻ dưới 1 tuổi chiếm tỷ lệ cao. Các vụ dịch sởi trong những năm gần đây cho thấy có tỷ lệ lớn trẻ mắc bệnh sởi trước khi đến lịch tiêm vắc-xin sởi mũi đầu tiên. Năm 2013 – 2014 dịch sởi tại khu vực miền Bắc ghi nhận số trường hợp mắc sởi dưới 9 tháng tuổi là 2.929 ca, chiếm 30,6% tổng số mắc là lứa tuổi chưa đến thời điểm tiêm chủng [11, 12, 61]. Trên phạm vi toàn quốc, từ các năm 2017, 2018, 2019 tỷ lệ mắc sởi ở trẻ dưới 9 tháng tuổi lần lượt là 40,9%, 15,4%, 22,6% [10]. Trước đây

các nghiên cứu cho thấy kháng thể kháng vi rút sởi truyền từ mẹ sang con có khả năng bảo vệ trẻ không mắc bệnh sởi đến 9 tháng tuổi. Tuy nhiên, các nghiên cứu về kháng thể kháng sởi ở phụ nữ cho thấy mức độ phòng bệnh sởi ở phụ nữ có suy giảm trong thời gian gần đây do kháng thể có được của các bà mẹ là nhờ vắc-xin. Các nghiên cứu cho thấy rằng, kháng thể này truyền cho con thấp và mất nhanh hơn theo thời gian so với kháng thể của các bà mẹ mắc sởi tự nhiên trước đây [70, 105]. Nghiên cứu ở Thiên Tân, Trung Quốc từ 2011-2015 cho thấy hầu hết trẻ từ 4 tháng tuổi đã có thể mắc sởi do hàm lượng kháng thể thấp hơn mức bảo vệ [104]. Nghiên cứu của Đặng Thị Thanh Huyền và cộng sự tại Đông Anh, Hà Nội năm 2016 cho thấy tỷ lệ phụ nữ có thai có kháng thể sởi dương tính chỉ đạt 71,7% [7]. Nghiên cứu tại Tứ Kỳ, Hải Dương năm 2015 cho thấy 352/405 (86,9%) trẻ từ 2-9 tháng tuổi không có kháng thể bảo vệ sởi [9]. Giả thuyết của nghiên cứu này là: nếu bà mẹ được tiêm vắc-xin sởi trước khi mang thai, kháng thể trung hòa lớp IgG từ mẹ được truyền cho con trong thời kỳ mang thai sẽ giúp tăng cường và kéo dài thời gian bảo vệ cho con cho đến 9 tháng tuổi. Hiện trên thế giới chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này. Để chứng minh giả thiết này và cung cấp cơ sở khoa học cho việc đề xuất thêm biện pháp phòng bệnh sởi cho trẻ chưa đến tuổi tiêm chủng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi ở phụ nữ 18-30 tuổi và hiệu quả tiêm vắc-xin sởi cho phụ nữ trước mang thai trong phòng bệnh cho con ở huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội” nhằm 2 mục tiêu sau:

1. Mô tả tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi tại huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội năm 2018.
2. Đánh giá hiệu quả tiêm vắc-xin sởi cho phụ nữ trước mang thai qua sự biến động kháng thể trung hòa ở trẻ được sinh ra tới 9 tháng tuổi.

CHƯƠNG I. TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về bệnh sởi

1.1.1. Thông tin chung về bệnh sởi

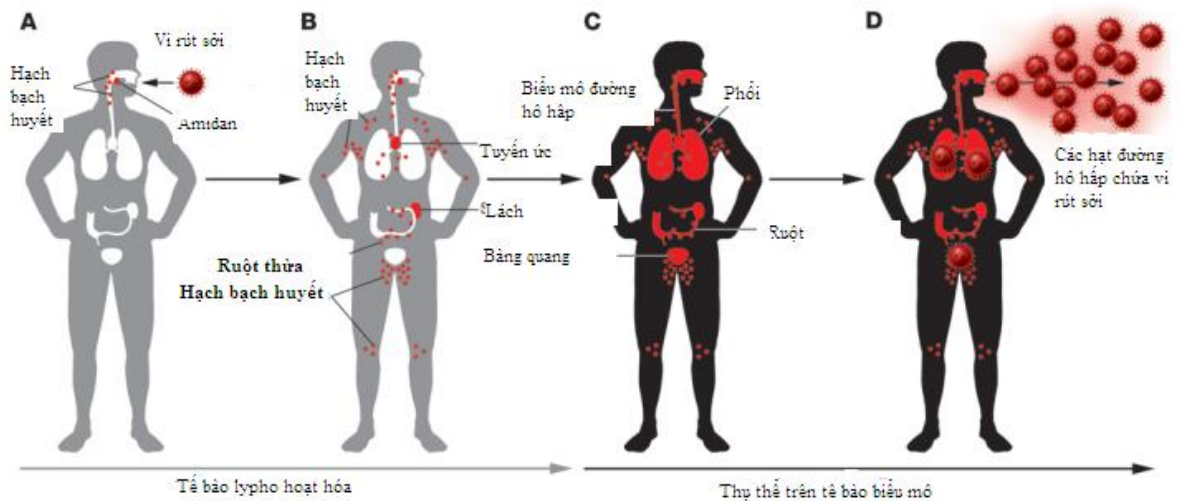
Bệnh sởi là bệnh truyền nhiễm cấp tính lây qua đường hô hấp do vi rút sởi gây ra. Vi rút sởi thuộc chi *Morbillivirus*, họ *Paramyxoviridae*. Vi rút sởi chỉ có một típ huyết thanh duy nhất và bền vững [32]. Nhờ vậy, hiệu quả của vắc-xin trong phòng bệnh là cao, miễn dịch quần thể với sởi có thể đạt trên 95% nếu quần thể được tiêm đủ và đúng lịch hai liều vắc-xin sởi [38].

Người là ổ chứa tự nhiên duy nhất của vi rút sởi, trong đó người bệnh là nguồn lây duy nhất. Không ghi nhận người lành mang trùng hoặc nhiễm vi rút mạn tính. Vi rút có nguồn gốc vắc-xin không có khả năng lây nhiễm [6] [53]. Vi rút sởi được giải phóng ra ngoài cùng với chất nhầy của đường hô hấp trên. Thời kỳ ủ bệnh trung bình của bệnh sởi từ 10 – 12 ngày. Từ khi phơi nhiễm đến khi xuất hiện phát ban trung bình là 14 ngày, với khoảng thời gian từ 7-21 ngày. Rất hiếm gặp thời gian ủ bệnh dài hơn hoặc ngắn hơn. Tiêm immunoglobulin để tạo miễn dịch thụ động sau ngày thứ 3 của thời kỳ ủ bệnh có thể làm kéo dài thời gian ủ bệnh mà không phòng được bệnh [1] [53]. Thời kỳ lây bệnh khoảng 7-8 ngày, từ 2-3 ngày trước khi phát ban và trong suốt thời kỳ phát ban (3-5 ngày) [23].

Bệnh có chu trình lây người-người qua đường hô hấp chủ yếu do tiếp xúc trực tiếp với dịch tiết mũi họng của bệnh nhân (giọt bắn hoặc hạt mù). Vi rút trong hạt nước bọt có thể tồn tại đến 2 giờ trong môi trường bên ngoài. Bệnh có thể lây gián tiếp qua tiếp xúc với đồ vật bị nhiễm khuẩn bởi dịch tiết mũi họng của bệnh nhân. Mặc dù có phát hiện vi rút trong nước tiểu song vai trò lây truyền qua nước tiểu không rõ ràng [53], [1].

Thời kỳ tiền triệu với các triệu chứng sốt, ho, chảy nước mũi và viêm kết mạc. Có thể xuất hiện hạt Koplik trong miệng bệnh nhân. Thời kỳ tiền triệu kéo dài vài ngày trước khi phát ban và đây là giai đoạn lây nhiễm mạnh

nhất. Phát ban kéo dài khoảng 3 đến 6 ngày và sau đó ban lặn dần tuần tự theo thứ tự như lúc mọc [32].



Hình 1.1. Quá trình lây nhiễm của vi rút sởi và các thụ thể [93]

(A) Vi rút sởi xâm nhập vào cơ thể người qua đường hô hấp và bắt đầu chu trình lây nhiễm trong các cơ quan lympho ở đường hô hấp trên bằng cách sử dụng tế bào lympho hoạt hóa làm thụ thể. (B) Tế bào lympho nhiễm vi rút sởi đi vào máu và vi rút lan truyền trong các cơ quan bạch huyết khắp cơ thể. (C) Các tế bào miễn dịch bị nhiễm vi rút lan truyền vi rút đến các tế bào biểu mô ở các cơ quan khác nhau (đường thở, ruột, bàng quang..). (D) Vi rút sởi nhân lên trong tế bào biểu mô và tích cực giải phóng vi rút thế hệ con cháu vào đường hô hấp. Do đó, khí dung hô hấp của bệnh nhân chứa lượng lớn các hạt vi rút.

Tất cả những người chưa có miễn dịch đầy đủ với sởi ở tất cả mọi lứa tuổi đều có nguy cơ mắc bệnh. Nhóm này gồm những người chưa bị mắc bệnh sởi, chưa tiêm vắc-xin sởi hoặc đã tiêm vắc-xin sởi nhưng chưa hoặc không có đáp ứng miễn dịch đầy đủ. Miễn dịch sau mắc sởi là bền vững suốt đời.

1.1.2. Các biện pháp phòng chống bệnh sởi

Cách ly người bệnh để tránh lây nhiễm cho mọi người. Trẻ em bị mắc bệnh sởi không được đến trường ít nhất 4 ngày sau khi phát ban. Bệnh nhân

sởi ở trong bệnh viện phải được cách ly đường hô hấp từ lúc bắt đầu viêm long cho đến hết ngày thứ 4 của ban để khỏi lây sang bệnh nhân khác.

Đối với người đã tiếp xúc với người bệnh mà chưa từng bị sởi trước đây hoặc chưa được tiêm vắc-xin (người nhà, trẻ nhỏ, cha mẹ...) muốn hạn chế mắc sởi cần tiêm vắc-xin sởi ngay trong vòng 72 giờ sau khi phơi nhiễm. Ngoài ra, có thể dùng globulin miễn dịch tiêm trong vòng 5 ngày sau khi tiếp xúc có thể ngăn ngừa được bệnh hoặc làm giảm độ nặng của bệnh. Tuy nhiên, ở nước ta ít dùng loại này do giá thành và chi phí cao.

Đối với người chưa tiếp xúc với người bệnh: Dùng vắc-xin phòng bệnh lâu dài. Có thể sử dụng vắc-xin sởi đơn hoặc vắc-xin sởi kết hợp.

Đối với cộng đồng: Tiêm vắc-xin phòng sởi đầy đủ và đúng lịch đạt tỷ lệ cao là biện pháp phòng bệnh tốt nhất [5].

Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi cho tất cả mọi người có khả năng mắc bệnh. Các vắc-xin sởi sống giảm độc lực hiện nay an toàn và hiệu quả, bảo vệ lâu dài, rẻ tiền và có thể được sử dụng thay thế cho nhau trong các chương trình tiêm chủng. Tất cả trẻ em được tiêm 2 liều vắc-xin sởi là tiêu chuẩn của các chương trình tiêm chủng, nhằm loại trừ bệnh sởi tỷ lệ tiêm chủng cần $\geq 95\%$ với cả hai liều vắc-xin với mọi trẻ em trên quy mô huyện [34].

Trong các tình huống sau, nên tiêm chủng một liều vắc-xin sởi bổ sung cho trẻ sơ sinh từ 6 tháng tuổi [34] [32]:

1. Trong đợt bùng phát bệnh sởi như một biện pháp tăng cường chống dịch.
2. Trong các chiến dịch tiêm chủng tại các khu vực có nguy cơ bệnh sởi ở trẻ <9 tháng tuổi cao (ví dụ ở các nước lưu hành dịch bệnh thường xuyên).
3. Với cộng đồng những người tị nạn, các khu vực có xung đột.

4. Đối với những trẻ sơ sinh có nguy cơ mắc bệnh cao bệnh sởi (ví dụ như tiếp xúc với các trường hợp mắc bệnh sởi đã biết hoặc trong các khu vực có nguy cơ phơi nhiễm tăng).

5. Trẻ sơ sinh đến các quốc gia có dịch sởi bùng phát.

6. Trẻ sơ sinh được biết là bị nhiễm hoặc phơi nhiễm với HIV (tức là sinh ra từ mẹ nhiễm HIV).

Khả năng sinh miễn dịch và hiệu quả của vắc-xin sởi là thấp hơn ở độ tuổi 6 tháng so với các độ tuổi muộn hơn, và có lo ngại về hiệu quả lâu dài bị giảm đi của 2 liều vắc-xin sau này. Liều vắc-xin được tiêm trước 9 tháng tuổi nên được coi là một liều bổ sung và được ghi trên hồ sơ tiêm chủng của trẻ là mũi “0” trừ khi quốc gia có dữ liệu cho thấy sự chuyển đổi huyết thanh cao khi tiêm chủng được thực hiện ở trẻ trước tháng tuổi. Trẻ em nhận liều vắc-xin sởi “0” cũng nên tiếp tục nên tiêm mũi 1, mũi 2 ở độ tuổi theo lịch của chương trình tiêm chủng thường xuyên [34].

Trên thế giới đã sử dụng hai loại vắc-xin sởi: Vắc-xin chết và vắc-xin sống giảm độc lực. Vắc-xin chết hiện nay không còn được sử dụng vì thời gian bảo vệ ngắn và có nguy cơ gây ra các trường hợp nhiễm sởi không điển hình do kháng nguyên hoà màng đã bị phá huỷ trong quá trình bất hoạt vi rút bằng formalin. Tất cả các vắc-xin sởi hiện nay đều thuộc loại vắc-xin sống giảm độc lực được phát triển từ năm 1963. Phần lớn được sản xuất từ chủng Edmonston A hoặc B. Từ chủng gốc, các chủng vắc-xin khác đã được tạo thành như Schwarz, Moraten, Edmonston-Zagreb, Connaught. Một số chủng vắc-xin cũng được tạo ra từ vi rút hoang dại lưu hành địa phương như Leningrad-16, Shanghai-191, CAM-70, AIK- C. Về cơ bản, các vắc-xin sởi sống giảm độc lực đều có khả năng bảo vệ cao tương đương với tỷ lệ sau lây nhiễm vi rút sởi [32].

Vắc-xin sởi sống giảm độc lực được bào chế dưới dạng vắc-xin đơn hoặc phối hợp với vắc-xin rubella (MR), vắc-xin quai bị và rubella (MMR), vắc-xin quai bị, rubella và thủy đậu (MMRV). Vắc-xin dạng phối hợp được chứng minh là an toàn và hiệu quả, không làm giảm hiệu lực sinh miễn dịch của thành phần vắc-xin sởi [32].

1.1.3. Vắc-xin phòng sởi kết hợp sởi-quai bị-rubella (M-M-R II) được sử dụng trong nghiên cứu

Vắc-xin phòng sởi, quai bị, rubella kết hợp, tên thương mại: M-M-R II, được cấp phép sử dụng tại Việt Nam từ năm 1995, do công ty Merck Sharp & Dohme - Mỹ sản xuất, thành phần bao gồm ATTENUVAX® (vắc-xin sống virus sởi của MSD) MUMPSVAX® (vắc-xin sống virus quai bị của MSD), MERUVAX®II (vắc-xin sống virus rubella của MSD). M-M-R II được dùng để tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh: sởi, quai bị và rubella ở trẻ từ 12 tháng tuổi trở lên. Tiêm cho trẻ ≥ 12 tháng tuổi một mũi 0,5 ml. Người lớn, phụ nữ trước khi mang thai tối thiểu 3 tháng tiêm một mũi duy nhất. Nếu cần thiết thì sau 3 – 5 năm có thể tiêm nhắc lại.

Nghiên cứu trên 284 trẻ từ 11 tháng tuổi đến 7 tuổi có huyết thanh âm tính với cả 3 vi rút sởi, quai bị, rubella. Sau khi sử dụng M-M-R II cho thấy tính sinh miễn dịch cao và dung nạp tốt. M-M-R II đã tạo kháng thể ức chế sự ngưng kết hồng cầu do sởi, kháng thể trung hòa quai bị và kháng thể ức chế ngưng kết hồng cầu do rubella, lần lượt trên 95%, 96% và 99% số người nhạy cảm chưa nhiễm bệnh. Tuy nhiên có khoảng từ 1-5% số người tiêm, không đạt được sự chuyển đổi huyết thanh sau liều tiêm đầu tiên. Nghiên cứu trên trẻ 6 tháng tuổi và 15 tháng tuổi sinh ra từ các bà mẹ đã tiêm vắc-xin ATTENUVAX (sởi) cho thấy: kháng thể trung hòa được phát hiện ở 74% trẻ 6 tháng tuổi và ở 100% trẻ 15 tháng tuổi. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh này cao hơn so với trẻ 6 tháng tuổi sinh ra từ các bà mẹ có miễn dịch tự nhiên do nhiễm bệnh. Hơn nữa

trẻ 6 tháng tuổi sinh ra từ mẹ đã được tiêm vắc-xin mũi nhắc lại lúc 15 tháng. Kết quả cho thấy nồng độ kháng thể đạt được ở trẻ lúc 6 tháng tuổi tương đương với nồng độ đo được ở trẻ bắt đầu tiêm vắc-xin lúc 15 tháng tuổi [65]. Sau khi tiêm chủng vẫn có thể phát hiện được các kháng thể đối với vi-rút sởi, quai bị và rubella ở hầu hết các đối tượng ở thời điểm 11 đến 13 năm sau mũi tiêm đầu tiên. [97], [54].

Đã có một số nghiên cứu về hậu quả về tiêm vắc-xin sởi-quai bị-rubella và dị tật bẩm sinh trên thế giới được công bố. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có bằng chứng về sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh, mắc hội chứng rubella bẩm sinh sau khi mẹ tiêm vắc-xin sởi-quai bị-rubella trong khi mang thai. Nếu phụ nữ đã tiêm các vắc-xin trên có bầu ngay sau khi tiêm phòng thì không nên đình chỉ thai nghén [44]. Từ năm 1971-1989, CDC Hoa Kỳ đã theo dõi 321 phụ nữ đã tiêm vắc-xin và sớm có thai sau tiêm, trong số phụ nữ này không có bằng chứng vắc-xin M-M-R gây ra các dị tật bẩm sinh. CDC Hoa Kỳ không khuyến cáo chấm dứt thai kỳ nếu có phụ nữ lỡ có tiêm chủng trong thời gian mang thai [31].

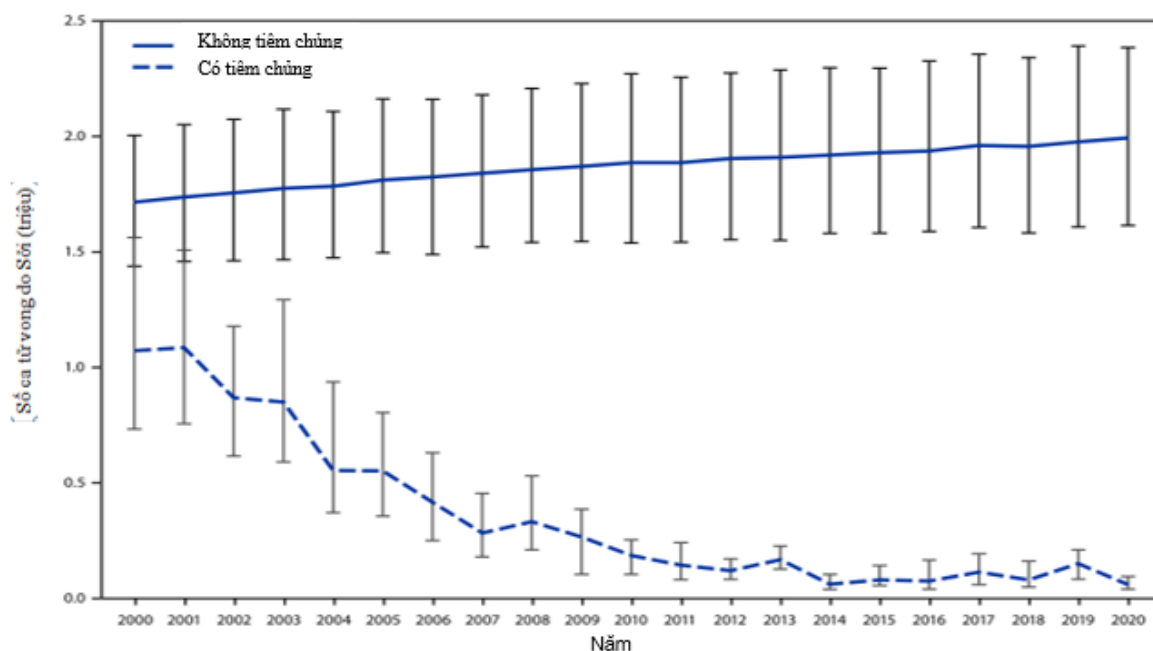
1.2. Tình hình dịch sởi trên Thế giới và tại Việt Nam

1.2.1. Tình hình dịch sởi trên thế giới

Trước khi có vắc-xin sởi và việc tiêm chủng rộng rãi, các vụ dịch sởi lớn xảy ra khoảng 2-3 năm một lần và ước tính bệnh sởi gây ra khoảng 30 triệu trường hợp mắc và trên 2 triệu trường hợp tử vong mỗi năm. Hơn 95% số trẻ em trên thế giới sẽ mắc sởi trước khi đến tuổi 15 và phần lớn các trường hợp tử vong do sởi xảy ra ở những nước có thu nhập bình quân đầu người thấp và cơ sở hạ tầng y tế yếu kém [34].

Vắc-xin sởi được cấp phép từ năm 1963 và được đưa vào chương trình TCMR tại nhiều nước từ năm 1974 [92]. Đến năm 1990, khoảng 80% trẻ em dưới 1 tuổi trên thế giới được tiêm vắc-xin sởi, và ước tính đã ngăn được khoảng 2 triệu trường hợp tử vong do sởi mỗi năm; tuy nhiên số mắc sởi vẫn

cao khoảng 45 triệu trường hợp mắc và 1 triệu trường hợp tử vong xảy ra ở các nước đang phát triển [51]. Các năm gần đây, từ 2000-2018, ước tính tỷ lệ tiêm chủng vắc-xin sởi mũi 1 đã tăng trên toàn cầu từ 72% lên 86%; tỷ lệ mắc sởi được báo cáo hàng năm giảm 66%, từ 145 xuống 49 trường hợp trên 1 triệu dân và số ca tử vong do sởi ước tính hàng năm giảm 73%, từ 535.600 xuống 142.300. Trong giai đoạn 2000-2018, vắc-xin sởi đã ngăn chặn được khoảng 23,2 triệu ca tử vong. Tuy nhiên, số ca mắc sởi năm 2018 trên toàn cầu đã tăng 167% so với năm 2016 và ước tính tỷ lệ tử vong do sởi trên toàn cầu đã tăng lên kể từ năm 2017. Để tiếp tục đạt được các mục tiêu loại trừ bệnh sởi trong khu vực, cần cam kết về nguồn lực để tăng cường hệ thống tiêm chủng định kỳ, lấp khoảng trống miễn dịch với sởi và cải thiện giám sát. Để đạt được mục tiêu loại trừ bệnh sởi, tất cả cộng đồng và các quốc gia cần đạt tỷ lệ trên 95% với 2 liều vắc-xin sởi [84].



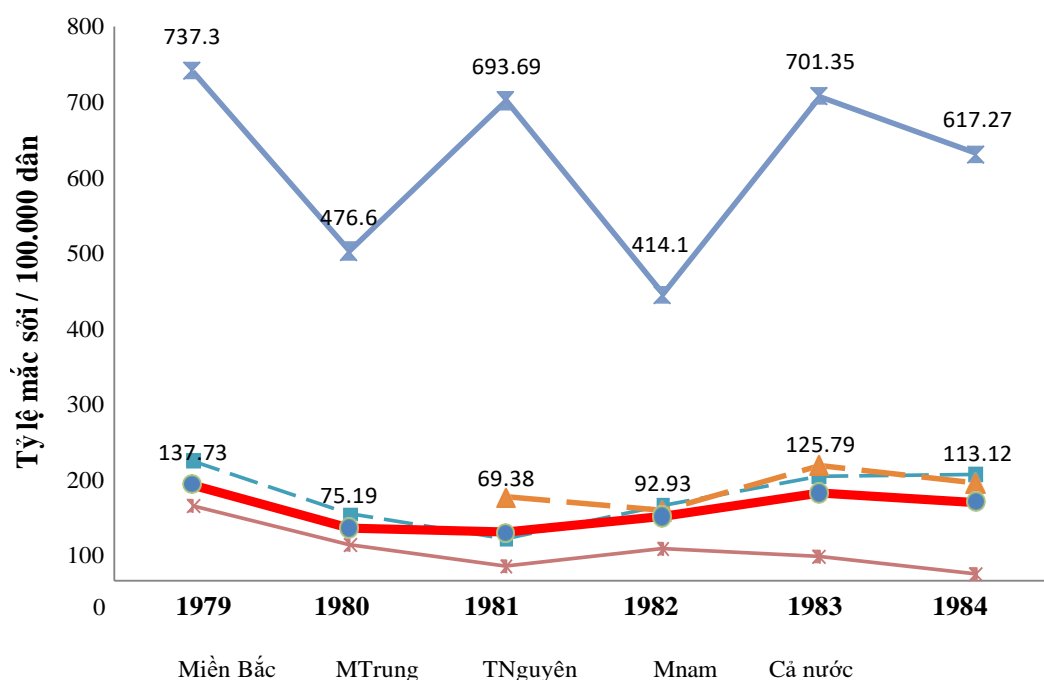
Biểu đồ 1.1: Ước tính số ca tử vong do Sởi hàng năm trên thế giới ở nhóm được tiêm chủng và không tiêm chủng vắc xin, 2000-2020 [58]

Năm 2019, ghi nhận số ca sởi tiếp tục ra tăng trên toàn cầu so với 2018. Nhiều quốc gia đã có dịch sởi lớn và tất cả các khu vực trên thế giới đều có số

ca mắc tăng liên tục. Đợt dịch bùng phát năm 2019 bao gồm các quốc gia: Cộng hòa Dân chủ Congo, Ethiopia, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Madagascar, Myanmar, Philippines, Sudan, Thái Lan và Ukraine, làm số tử vong tăng cao, trong đó chủ yếu là trẻ nhỏ [91].

1.2.2. Tình hình dịch sởi tại Việt Nam

Tình hình bệnh sởi ở Việt Nam thời kỳ trước khi tiêm một liều vắc-xin sởi trong chương trình TCMR cũng tương tự như ở các nước trên thế giới. Theo báo cáo hàng năm của viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương giai đoạn từ năm 1979 - 1984, tỉ lệ mắc sởi dao động từ 69,4 - 137,7/100.000 dân, tỷ lệ mắc sởi trung bình hàng năm giai đoạn này là 102,3/100.000 dân. Tỷ lệ chết do sởi giai đoạn từ năm 1979 - 1984 là 0,44/100.000 dân, dao động từ 0,23 - 0,6/100.000 dân [2].

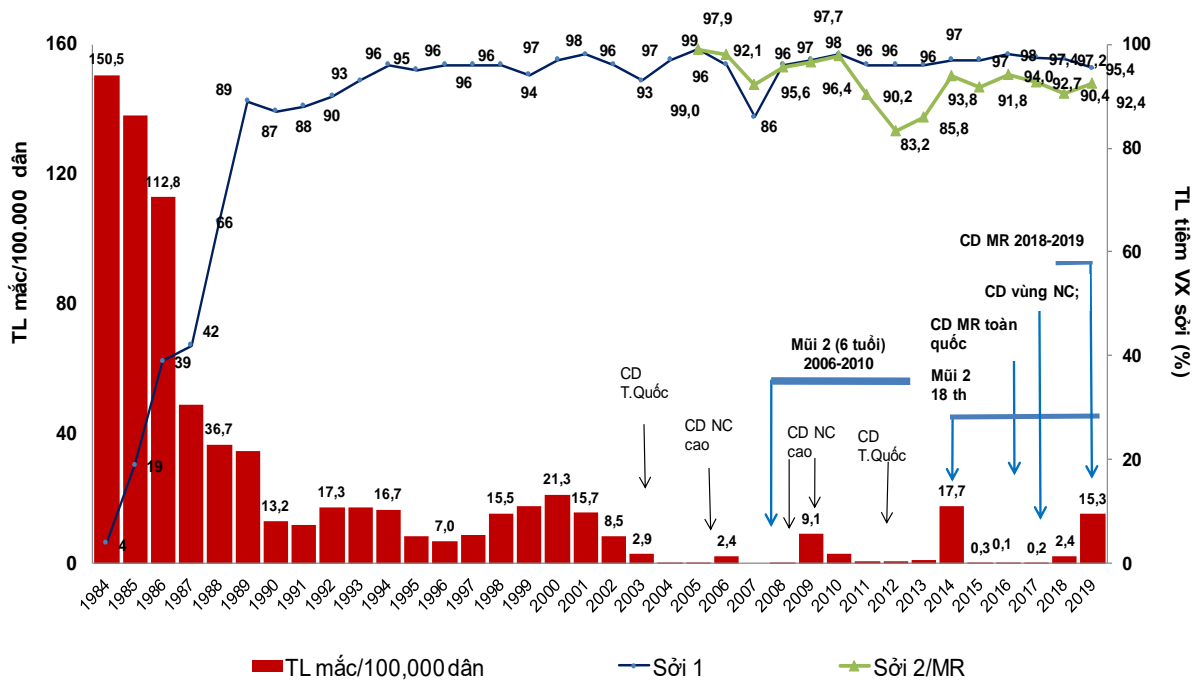


Biểu đồ 1.2. Tỷ lệ mắc sởi tại Việt Nam, giai đoạn 1979-1984 [2]

Chương trình TCMR tại Việt Nam bắt đầu thực hiện tiêm một mũi vắc-xin sởi cho trẻ từ 9 - 11 tháng tuổi từ năm 1981, triển khai trên toàn quốc

từ năm 1985. Cùng với việc mở rộng diện triển khai và tăng tỷ lệ tiêm chủng vắc-xin sởi qua các năm, tỷ lệ mắc sởi tại Việt Nam đã giảm từ 150,5/100.000 dân vào năm 1984 xuống 8,5/100.000 dân vào năm 2002, giảm 17,7 lần. Sởi vẫn là bệnh tử vong hàng thứ chín trong giai đoạn 1996 - 2000 [2].

Năm 2014, dịch sởi diễn biến cực kỳ phức tạp: Xảy ra tản phát ở hầu hết các tỉnh/thành phố trong cả nước; Tỷ lệ mắc 16,8/100.000 dân, tăng 5,8 lần so với năm 2013; Tuổi mắc tập trung chủ yếu ở nhóm 1 - 4 tuổi (32,2%), nhóm trẻ dưới 1 tuổi chiếm 22,8%. Nhóm trẻ chưa đến tuổi tiêm phòng vắc-xin sởi tỷ lệ mắc rất cao: Dưới 9 tháng chiếm 13,2%; từ 9 - 11 tháng chiếm 9,6%; có 148 trường hợp tử vong do sởi sau 12 năm liên tục không có tử vong do sởi, trong đó có những trường hợp tử vong khi trẻ chưa đến tuổi tiêm phòng [3].



Biểu đồ 1.3. Tỷ lệ tiêm chủng sởi và tỷ lệ mắc sởi ở Việt Nam, 1984-2019

(Nguồn Dự án TCMR Quốc gia) [10]

Trong năm 2019, cả nước ghi nhận số ca sởi xác định là 14.156 ca, cao hơn so với năm 2018 (2.256 ca). Tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân năm 2019 là

15,3/100.000 dân, cao hơn 3,73 lần so với năm 2018 (4,1/100.000 dân) và 11 lần so với năm 2017 (0,22/100.000 dân). Số ca mắc sởi phân bố tại 63/63 tỉnh/TP, các tỉnh/TP có số mắc cao là TP Hà Nội (1.765 ca), TP Hồ Chí Minh (922 ca), TP Hải Phòng (719 ca), Quảng Ninh (706 ca), TP Cần Thơ (598 ca), Khánh Hòa (548 ca), Sơn La (540 ca), Hà Giang (512 ca), Gia Lai (501 ca), Nghệ An (256 ca) [10].

Bảng 1.1. Phân bố bệnh nhân sởi theo nhóm tuổi trên toàn quốc từ 2017-2019 [10]

STT	Nhóm tuổi	Năm 2017		Năm 2018		Năm 2019	
		Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
1	Dưới 9 tháng	72	40,9%	348	15,4%	1680	22,6%
2	Từ 9-12 tháng	43	24,4%	280	12,4%	870	11,7%
3	1-4	51	29,0%	812	36,0%	1866	25,1%
4	5-9	5	2,8%	346	15,3%	958	12,9%
5	10-19	1	0,6%	73	3,2%	228	3,1%
6	20-29	3	1,7%	190	8,4%	769	10,3%
7	≥ 30	1	0,6%	207	9,2%	1066	14,3%
Tổng		176	100.0%	2256	100.0%	7437	100.0%

1.2.3. Tình hình triển khai công tác loại trừ sởi trên thế giới và Việt Nam

1.2.3.1. Tình hình loại trừ sởi trên thế giới

Sau nhiều năm triển khai tiêm chủng, tỷ lệ mắc sởi trên thế giới đã giảm đáng kể. Hội nghị Tổ chức Y tế Thế giới năm 1989 và Hội nghị Thượng đỉnh Thế giới về trẻ em năm 1990 đã đề ra các mục tiêu cụ thể để giảm tỷ lệ

bệnh tật và tử vong do sởi. Theo đó mục tiêu loại trừ sởi vào các năm 2000, năm 2007 và năm 2010 được thiết lập cho các khu vực châu Mỹ, châu Âu và Đông Địa Trung Hải; mục tiêu ở các khu vực khác gồm châu Phi, Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương là tiếp tục giảm tỷ lệ tử vong do sởi [99]. Tuy nhiên, dù đã có những bước tiến lớn nhưng mục tiêu thanh toán sởi tại các khu vực trên thế giới vẫn chưa thể đạt được và có các thách thức mới xuất hiện. Châu Mỹ được xác nhận đã thanh toán sởi vào 2016 nhưng lại mất thành tựu này vào năm 2018. Cũng trong năm 2018, thế giới ghi nhận 350.000 ca mắc sởi, tăng gấp đôi so với năm 2017 (170.000). Xu hướng này tiếp tục duy trì sang năm 2019 với nhiều quốc gia ghi nhận các đợt bùng phát sởi lớn như: Cộng hòa dân chủ Congo (333.017 ca); Ukraine (57.282 ca); Brazil (18.203 ca)... và nhiều quốc gia còn duy trì độ phủ vắc xin sởi thấp hoặc rất thấp, với 7 quốc gia có độ phủ vắc-xin sởi mũi 1 dưới 50%, 23 quốc gia có độ phủ mũi 1 dưới 70%, cho thấy có khoảng 30-50% số trẻ ở các nước này chưa được tiêm bất cứ 1 mũi sởi nào trong chương trình tiêm chủng thường xuyên [33].

Đến cuối năm 2018, trên toàn thế giới có 82 quốc gia được xác nhận đã thanh toán bệnh sởi. Ước tính trong giai đoạn từ 2000 đến 2018, có 23 triệu trường hợp đã tránh được tử vong do sởi nhờ tiêm phòng [33]. Mặc dù đã đạt được những bước tiến quan trọng, một số thay đổi trong bối cảnh và thách thức trong quá trình triển khai đã làm chậm tiến độ loại trừ sởi, dẫn đến bệnh sởi bùng phát và tái bùng phát, các thay đổi trong bối cảnh hiện nay bao gồm:

- Sự biến đổi dịch tễ học của bệnh sởi, với tỷ lệ mắc cao hơn ở nhóm trẻ sơ sinh và người lớn tuổi, cho thấy khoảng trống miễn dịch với bệnh sởi chưa được giải quyết.

- Vai trò của lây nhiễm chéo trong các cơ sở chăm sóc, điều trị bệnh nhân góp phần làm dịch bùng phát.

- Tồn tại hoảng trống miễn dịch trong các nhóm người tị nạn, di dân hoặc vượt biên khi các nhóm này không được quan tâm trong các kế hoạch tiêm chủng quốc gia.

- Các hoạt động tiêm chủng bị gián đoạn do dịch Covid-19 dẫn đến nới rộng khoảng trống miễn dịch.

- Các chương trình kiểm soát bệnh theo ngành dọc cũng như các chiến dịch ở quy mô quốc gia đang ít được quan tâm.

Các định hướng cần thiết cho giai đoạn 2021-2030:

- Lắp các lỗ hổng miễn dịch với bệnh sởi bằng nhiều phương pháp phù hợp và hiệu quả với thách thức riêng của từng khu vực.

- Gắn công tác phòng chống bệnh sởi với các hoạt động tiêm chủng và chăm sóc sức khỏe ban đầu khác.

- Xác định rõ vai trò và trách nhiệm của các cấp lãnh đạo từ trung ương tới địa phương, các tổ chức, ban ngành, đoàn thể trong nước và quốc tế. Đảm bảo các bên liên quan thực hiện tốt trách nhiệm của mình.

- Từng bước chuyển dịch từ việc giám sát một bệnh cụ thể sang duy trì hệ thống giám sát toàn diện và bền vững, từ đó các đơn vị y tế cũng như cơ quan ban ngành các cấp liên quan có thể sử dụng các dữ liệu giám sát để ra quyết định.

- Tăng cường năng lực của trung ương đến địa phương trong việc sẵn sàng ứng phó với dịch bùng phát bằng cách tận dụng khả năng và quy trình của hệ thống giám sát y tế toàn cầu cùng các dữ liệu điều tra dịch để thu hẹp sự bất bình đẳng và đưa ra các kế hoạch cải thiện hệ thống.

- Tăng cường các hoạt động giám sát xuyên biên giới, chia sẻ thông tin và hợp tác để đẩy lùi khoảng trống miễn dịch, ngăn chặn và sẵn sàng đáp ứng với các đợt bùng phát dịch sởi.

- Thúc đẩy phát triển và triển khai các biện pháp cải tiến cũng như các kỹ thuật mới tiên tiến trong công tác giám sát (ví dụ miếng dán microarray trong bảo quản vận chuyển vắc-xin hay các phương pháp test nhanh).

1.2.3.2. Tình hình loại trừ sởi tại Việt Nam

Với những kết quả hạ thấp tỷ lệ mắc và tử vong do sởi đạt được ở giai đoạn từ 2006 tới 2010 (có những năm hầu như không có ca sởi xác định). Việt Nam đã có kế hoạch quốc gia thực hiện mục tiêu loại trừ sởi vào năm 2017. Tuy nhiên, các vụ dịch sởi qua các năm 2013-2014 và 2018-2019 tại Việt Nam và trên thế giới cho thấy mục tiêu loại trừ sởi đã không đạt được và khó có thể đạt được trong các năm tới đây [10, 14, 16, 24, 85].

Do sự bùng nổ của COVID-19 trong năm 2021 và quý đầu tiên của năm 2022, Việt Nam đã không đạt được mục tiêu giám sát và tiêm chủng vắc-xin sởi. Nhiều chiến lược nhằm cải thiện tỷ lệ bao phủ tiêm chủng vắc-xin sởi và hệ thống quản lý dữ liệu đã bị trì hoãn và không thể thực hiện được. Nhiều tỉnh ở Việt Nam có phòng thí nghiệm đủ tiêu chuẩn và có thể thực hiện xét nghiệm bệnh sởi, tuy nhiên, các phòng thí nghiệm này không được đưa vào hệ thống phòng thí nghiệm của WHO, dẫn đến khó khăn về quản lý số liệu xét nghiệm [27]. Ủy ban xác nhận loại trừ sởi quốc gia khuyến nghị chương trình TCMR quốc gia triển khai các hoạt động để tăng cường giám sát và tiêm chủng vắc-xin sởi-rubella, bao gồm:

- Tiếp tục tiêm chủng định kỳ sau đại dịch COVID-19 để nâng cao hiệu quả tiêm chủng đúng lịch với vắc-xin sởi.

- Triển khai chiến lược tiếp cận trẻ lớn chưa được tiếp cận ở thành thị và vùng sâu, vùng xa bao gồm chương trình tiêm chủng tại trường học, chương trình tiêm chủng tại bệnh viện cho bệnh nhân, mở rộng độ tuổi đủ điều kiện để tiếp cận vắc-xin miễn phí. Trong giai đoạn chuyển tiếp, Ủy ban loại trừ sởi khuyến nghị Chương trình tiêm chủng xác định trẻ em bị bỏ lỡ tiêm phòng và

thực hiện các chiến dịch tiêm bổ sung, đặc biệt là đối với nhóm dân số có nguy cơ cao trước bất kỳ đợt bùng phát nào có thể xảy ra.

- Triển khai đào tạo cho cán bộ mới chịu trách nhiệm giám sát và tiêm chủng vắc-xin sởi-rubella ở cấp tỉnh và cấp huyện.

- Làm việc với WHO để nâng cao năng lực cho các phòng thí nghiệm cấp tỉnh để tiến hành xét nghiệm ELISA cho sởi và rubella để kịp thời xác nhận ca bệnh và ứng phó với ổ dịch.

- Đề nghị Bộ Y tế xem xét lịch tiêm vắc-xin thống nhất mũi 1 và mũi 2 vắc-xin sởi giữa chương trình quốc gia và khu vực tư nhân.

1.3. Đáp ứng miễn dịch đối với vi rút sởi

1.3.1. Các phương pháp định lượng kháng thể kháng vi rút sởi

Có một số phương pháp dùng để phát hiện/định lượng kháng thể kháng vi rút sởi, tuy nhiên không phải tất cả các phương pháp có thể định lượng được chính xác nồng độ kháng thể hoặc đánh giá được mức độ bảo vệ.

1.3.1.1. Kỹ thuật trung hòa giảm đám hoại tử (PRNT)

PRNT là tiêu chuẩn vàng để định lượng nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi. Nồng độ kháng thể trung hòa đạt trên 120 mIU/ml là có khả năng bảo vệ chống vi rút sởi. Tuy nhiên đây là kỹ thuật đắt tiền và tốn nhiều công sức, cần có phòng thí nghiệm thực hiện các kỹ thuật nuôi cấy tế bào và có chủng vi rút chuẩn, kháng thể chuẩn, nên không được thực hiện rộng rãi [32].

1.3.1.2. Kỹ thuật miễn dịch Enzyme liên kết (EIA hoặc ELISA)

EIA hoặc ELISA là các kỹ thuật được sử dụng rộng rãi để định lượng nồng độ kháng thể IgM hoặc IgG vì có thể cho kết quả một cách nhanh chóng bằng cách sử dụng các bộ kit thương mại, chi phí rẻ hơn và kỹ thuật thực hiện đơn giản hơn, đồng thời có thể thực hiện được nhiều mẫu cùng một lúc [32], [67], [73]. Các nghiên cứu so sánh phương pháp ELISA và phương pháp trung hòa giảm đám hoại tử cho thấy phương pháp ELISA có độ nhạy thấp

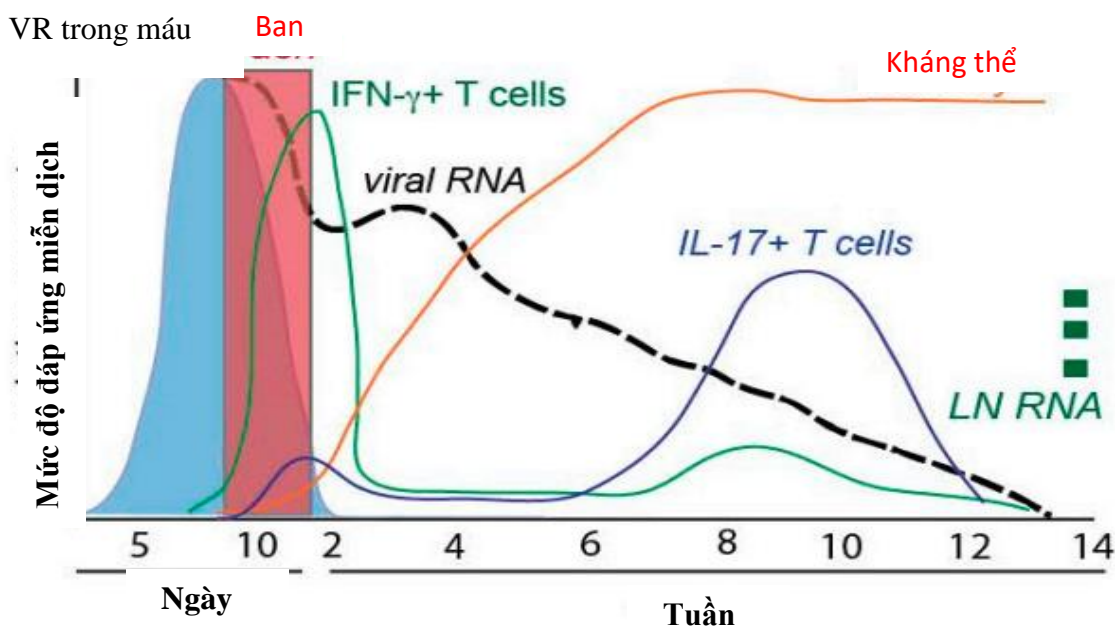
hơn [50], [88], [89]. Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Cohen B.J. xét nghiệm ELISA xác định nồng độ kháng thể đối với sợi có độ nhạy 89,6% và độ đặc hiệu 100% so với phương pháp xét nghiệm trung hòa giảm đám hoại tử [50].

1.3.2. Đáp ứng miễn dịch đối với vi rút sợi

Đáp ứng miễn dịch đối với vi rút sợi có vai trò quan trọng trong việc loại trừ vi rút sợi khỏi cơ thể, phục hồi các triệu chứng lâm sàng và tạo miễn dịch bảo vệ dài hạn đối với vi rút sợi.

1.3.2.1. Đáp ứng miễn dịch đối với nhiễm vi rút sợi tự nhiên

Đáp ứng miễn dịch đóng một vai trò thiết yếu trong nhiều giai đoạn của nhiễm trùng và bệnh tật. Phản ứng miễn dịch bẩm sinh ban đầu bị hạn chế do phản ứng ức chế interferon (IFN) và vi rút nhân rộng và lây lan trong khoảng thời gian trước khi có biểu hiện lâm sàng từ 10-14 ngày. Triệu chứng xuất hiện đầu tiên là sốt kéo dài 2-3 ngày, chảy nước mũi, ho và viêm kết mạc, sau đó là sự xuất hiện của phát ban đặc trưng phát ban từ mặt và thân rồi đến các chi. Phát ban là biểu hiện của đáp ứng miễn dịch tế bào đáp ứng đặc hiệu với vi rút sợi và thời kỳ này trùng với thời kỳ giải phóng vi rút khỏi cơ thể. Tuy nhiên, giải phóng ARN từ máu và mô chậm hơn nhiều so với giải phóng vi rút khỏi cơ thể, thường phải cần từ vài tuần đến vài tháng sau khi hết phát ban [78].



Hình 1.2. Sơ đồ đáp ứng miễn dịch sau khi nhiễm sởi tự nhiên [71]

Phát ban có liên quan đến sự xuất hiện của các tế bào T sản sinh ra interferon (IFN) giảm nhanh sau khi hết vi rút trong máu. Có một giai đoạn dài để giải phóng RNA của vi rút ra khỏi tế bào máu ngoại vi với sự tồn tại của ARN vi rút trong các hạch bạch huyết. Các tế bào T đặc hiệu với vi rút sởi tiếp tục xuất hiện với sự dịch chuyển từ sản xuất IFN- γ sang sản xuất interleukin 17 (IL-17) – Hình 1.2 [71] [63].

- Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh

Các đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu (bẩm sinh) sớm xảy ra trong giai đoạn tiền triệu của bệnh bao gồm hoạt hóa các tế bào diệt tự nhiên (NK) và tăng sản xuất các protein kháng vi rút (IFN - α và IFN- γ). Những đáp ứng miễn dịch bẩm sinh này góp phần vào việc kiểm soát sự nhân lên của vi rút sởi trước khi bắt đầu các phản ứng miễn dịch đặc hiệu hơn [32].

Miễn dịch thụ động tự nhiên: là miễn dịch được truyền một cách tự nhiên từ mẹ sang con trong quá trình mang thai hoặc qua sữa mẹ. Trẻ nhỏ được bảo vệ trong những tháng đầu đời không mắc sởi chủ yếu là nhờ kháng

thể IgG do mẹ truyền qua nhau thai. Hiện tượng này xảy ra từ tuần 28 của thai kỳ cho đến lúc trẻ ra đời. Thời gian trẻ được bảo vệ nhờ kháng thể mẹ truyền phụ thuộc 3 yếu tố:

- Hiệu giá kháng thể kháng sởi ở mẹ: Trẻ sinh ra từ những bà mẹ không có miễn dịch phòng bệnh thì sẽ không được bảo vệ và có nguy cơ cao mắc bệnh sởi. Bà mẹ đã tiêm vắc-xin sởi sẽ có nồng độ kháng thể thấp hơn bà mẹ đã từng bị mắc sởi nên con sinh ra từ các bà mẹ tiêm vắc-xin có hiệu giá kháng thể thấp hơn con của các bà mẹ bị mắc bệnh trước đó.

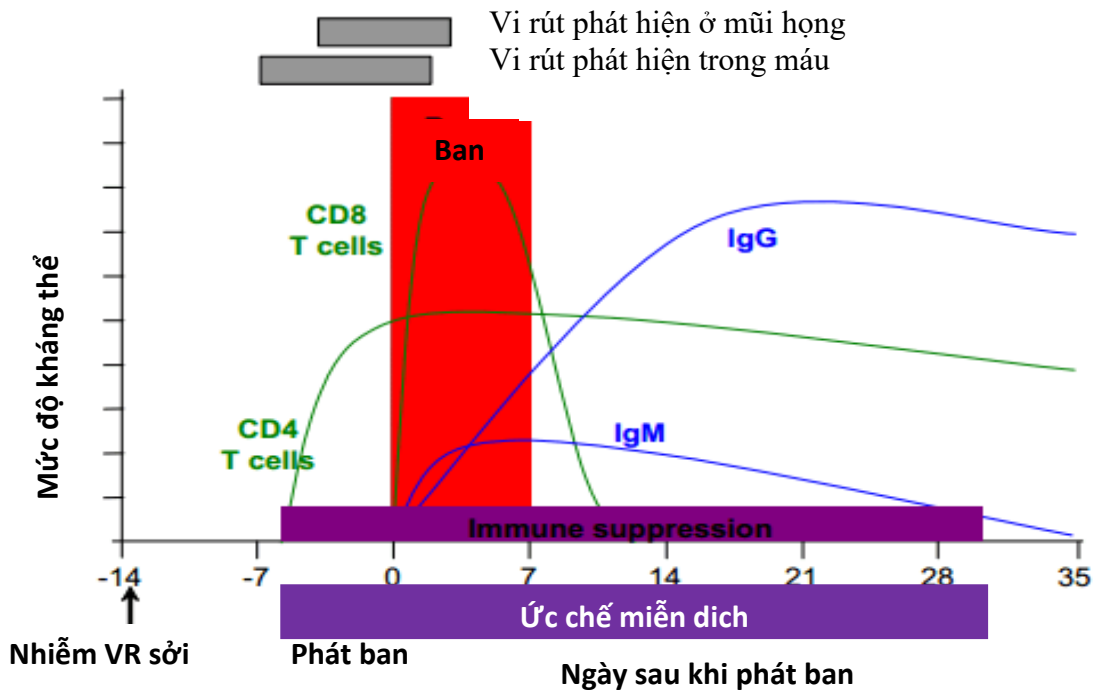
- Khả năng truyền kháng thể qua nhau thai: Việc vận chuyển kháng thể từ bà mẹ bị nhiễm HIV, sốt rét sang thai nhi bị hạn chế. Trẻ sinh ra từ các bà mẹ này sẽ có hiệu giá kháng thể thấp hơn các bà mẹ không bị mắc bệnh [39], [83].

- Tỷ lệ chuyển hóa kháng thể ở trẻ: Ở phần lớn trẻ, kháng thể do mẹ truyền không còn tồn tại khi trẻ 6-9 tháng tuổi. Tuy nhiên, một số nghiên cứu còn ghi nhận tồn lưu kháng thể mẹ ở trẻ dưới 2 tuổi. Vì vậy, đa số trẻ được bảo vệ trong khoảng 6 tháng sau sinh và ít khi bị mắc sởi nhưng khi trẻ ngoài 6 tháng tuổi thì hiệu giá kháng thể giảm và cơ thể dần trở nên cảm nhiễm với bệnh sởi.

Sự tồn tại kháng thể do mẹ truyền lúc trẻ tiêm vắc-xin sởi, dù ở dạng vết, sẽ ức chế quá trình đáp ứng miễn dịch do tiêm vắc-xin [32].

- *Đáp ứng miễn dịch dịch thể*

Các đáp ứng miễn dịch bao gồm kháng thể đặc hiệu với vi rút sởi (Hình 1.3).



Hình 1.3. Sơ đồ đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào sau nhiễm sởi tự nhiên [41]

Các kháng thể đặc hiệu kháng vi rút sởi đầu tiên được sản xuất sau khi nhiễm trùng là kháng thể IgM, sau này được chuyển đổi thành các lớp IgG1 và IgG4 [64]. Kháng thể ái lực cao với bệnh sởi thường thấp hơn ở trẻ em được tiêm chủng lúc sáu hoặc chín tháng tuổi so với trẻ được tiêm chủng lúc 12 tháng tuổi [81] [32].

- *Đáp ứng miễn dịch tế bào*

Bằng chứng về tầm quan trọng của đáp ứng miễn dịch tế bào đối với vi rút sởi được chứng minh bằng khả năng của trẻ bị thiếu hụt gamma globulin (không có khả năng sinh kháng thể) đã hồi phục hoàn toàn khi mắc bệnh sởi; trong khi những trẻ có rối loạn nặng chức năng lympho T thường có biểu hiện nặng hoặc tử vong [62].

- *Trí nhớ miễn dịch*

Thời gian kéo dài khả năng miễn dịch bảo vệ sau khi nhiễm vi rút sởi hoang dại thường được cho là kéo dài suốt đời. Không có bằng chứng cho

thấy việc tiếp xúc lặp lại với vi rút sởi là cần thiết cho khả năng miễn dịch lâu dài, mặc dù các nghiên cứu ở Cộng hòa Senegal cho thấy rằng việc tăng mức độ kháng thể có thể là do tiếp xúc thường xuyên ở những khu vực có vi rút bệnh sởi đang lưu hành [98]. Trí nhớ miễn dịch đối với vi rút sởi bao gồm cả việc tiếp tục sản xuất các kháng thể đặc hiệu với vi rút sởi và sự sản xuất các tế bào lympho T CD4 và CD8 đặc hiệu với vi rút sởi [82].

- *Ức chế miễn dịch*

Trái ngược với các phản ứng miễn dịch dữ dội khi nhiễm vi rút sởi lại có sự giảm đáp ứng với các kháng nguyên khác không liên quan đến vi rút sởi, sự suy giảm miễn dịch này kéo dài vài tuần đến vài tháng sau khi khỏi bệnh sởi cấp tính. Tình trạng ức chế miễn dịch này làm tăng tính khả năng nhiễm trùng thứ phát do vi khuẩn và vi rút gây viêm phổi và tiêu chảy, và là nguyên nhân chính gây nhiều bệnh phổi hợp và tăng tỷ lệ tử vong do bệnh sởi [40].

1.3.2.2. *Đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc-xin sởi*

- *Đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào sau tiêm vắc-xin sởi*

Vắc-xin sởi tạo ra đáp ứng miễn dịch tế bào và dịch thể tương tự như nhiễm vi rút sởi tự nhiên. Các kháng thể đầu tiên xuất hiện từ ngày thứ 12 - 15 sau khi tiêm chủng và thường đạt mức tối đa sau 21-28 ngày. Kháng thể IgM xuất hiện trong máu giai đoạn đầu, kháng thể IgA có trong các dịch tiết niêm mạc và các kháng thể IgG tồn tại trong máu trong nhiều năm. Mặc dù cả hai phản ứng miễn dịch dịch thể và tế bào được gây ra bởi vắc-xin sởi, nhưng những phản ứng này thường là cường độ thấp và thời gian ngắn hơn so với những người sau khi nhiễm vi rút sởi tự nhiên [96], [32].

Lịch tiêm chủng ban đầu để phòng các bệnh truyền nhiễm phụ thuộc vào một số yếu tố: sự cần thiết của việc tạo ra miễn dịch bảo vệ trước khi trẻ có nguy cơ phơi nhiễm với nguồn bệnh, khả năng ảnh hưởng của kháng thể

tồn dư được truyền từ mẹ, và sự phát triển của hệ miễn dịch của trẻ. Hiệu giá kháng thể thụ động được truyền từ mẹ được quyết định một phần bởi mức độ hiệu giá kháng thể ở mẹ trong thai kỳ. Hiệu giá này lại bị ảnh hưởng bởi tình trạng dinh dưỡng và tình trạng miễn dịch của người mẹ. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy 85% trẻ có kháng thể bảo vệ với vi rút khi tiêm 1 liều vắc-xin sởi lúc 9 tháng tuổi, tỷ lệ này là 90% - 95% khi tiêm vắc-xin sởi 1 liều lúc 12 tháng tuổi trở lên. Trẻ em bị suy dinh dưỡng có tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh sau tiêm chủng vắc-xin sởi tương đương với trẻ được nuôi dưỡng tốt [32]. Để lấp lỗ hổng miễn dịch sau khi tiêm mũi 1, tiêm vắc-xin sởi bổ sung mũi 2 đã được triển khai tại nhiều nước trên thế giới. Việc triển khai tiêm bổ sung vắc-xin sởi mũi 2 góp phần làm giảm tỷ lệ mắc sởi ở nhiều nước [32].

- *Đáp ứng miễn dịch sau tiêm bổ sung vắc-xin sởi*

Cơ sở miễn dịch để cung cấp bổ sung liều vắc-xin sởi là để tiêm chủng cho những trẻ em không có đáp ứng với liều đầu tiên, cũng như tiêm chủng cho những người trẻ chưa được tiêm chủng trong lần tiêm chủng trước. Đáp ứng miễn dịch đối với việc tiêm vắc-xin sởi bổ sung phụ thuộc một phần vào tính đầy đủ của đáp ứng với liều vắc-xin sởi đầu tiên. Những người có đáp ứng miễn dịch kém với tiêm chủng đầu tiên thường có đáp ứng miễn dịch nguyên phát đặc trưng, với việc sản xuất kháng thể kháng thể IgM tiếp theo là mức kháng thể IgG cao. Khi tiêm chủng liều thứ hai cho trẻ em trên một tuổi không có kháng thể bảo vệ sau liều đầu tiên, đa số sẽ có đáp ứng kháng thể bảo vệ. Đối với những người đã có hiệu giá kháng thể cao sau lần tiêm thứ nhất thì sau tiêm mũi hai hiệu giá kháng thể ít biến đổi.

1.3.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch sau tiêm chủng

Đáp ứng miễn dịch dịch thể sau tiêm mũi thứ nhất phụ thuộc vào một số yếu tố sau .

- *Tuổi khi tiêm vắc-xin:* Đây là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tình trạng đáp ứng miễn dịch sau tiêm chủng. Tiêm vắc-xin cho trẻ muộn có đáp ứng miễn dịch mạnh hơn so với tiêm sớm cho trẻ sau sinh. Tỷ lệ trẻ có hiệu giá kháng thể đủ bảo vệ đạt 85% nếu tiêm 1 mũi vắc-xin sởi vào lúc 9 tháng tuổi. Tỷ lệ này tăng lên 90-95% nếu tiêm cho trẻ từ 12 tháng tuổi trở lên [32].

- *Tồn lưu kháng thể truyền từ mẹ:* Kháng thể mẹ còn tồn lưu trong cơ thể trẻ sẽ trung hòa kháng nguyên có trong vắc-xin và làm mất hoặc hạn chế tính kích thích sinh miễn dịch của vắc-xin [32].

- *Sự phát triển hệ thống miễn dịch của trẻ:* Trẻ rất nhỏ (dưới 6 tháng) không có khả năng tạo đủ kháng thể dịch thể ngay cả khi không còn kháng thể mẹ do hệ thống miễn dịch chưa hoàn chỉnh [32].

- *Tình trạng nhiễm HIV và các bệnh miễn dịch khác:* Đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc-xin sởi ở trẻ nhiễm HIV chưa chuyển sang giai đoạn AIDS tương đương với trẻ không nhiễm HIV. Tuy nhiên hiệu giá kháng thể kháng sởi ở trẻ nhiễm HIV giảm đi nhanh hơn [32].

- *Tình trạng mắc các bệnh nhiễm trùng cấp tính:* Tình trạng mắc một số bệnh nhiễm trùng có thể tác động tới quá trình sinh kháng thể kháng sởi [32].

- *Tình trạng dinh dưỡng:* Hầu hết các nghiên cứu được công bố đã cho thấy trẻ em suy dinh dưỡng có tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh tương đương sau khi chủng ngừa bệnh sởi so với trẻ em được nuôi dưỡng đầy đủ [95].

Ngoài ra việc đảm bảo thực hành tiêm chủng cũng có ảnh hưởng quan trọng đến đáp ứng miễn dịch sau tiêm chủng. Việc bảo quản vắc-xin không đúng quy định và tiêm vắc-xin sởi không đúng kỹ thuật có thể dẫn tới không tạo được đáp ứng miễn dịch sau tiêm chủng.

1.3.3. Tình trạng tồn lưu kháng thể đối với vi rút sởi ở phụ nữ và các yếu tố ảnh hưởng

Nhiều thập kỷ thực hiện tiêm chủng để phòng các bệnh ở trẻ em cho thấy rằng các chương trình tiêm chủng thành công đã dẫn đến sự giảm mạnh tỷ lệ mắc và tử vong. Tuy nhiên, bối cảnh thay đổi và những thách thức mới làm ra tăng các vụ dịch sởi và dịch sởi có nguy cơ tái bùng phát trở lại. Đó là sự thay đổi các đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi, bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao ở lứa tuổi nhỏ và lứa tuổi lớn, thể hiện những khoảng trống miễn dịch chưa được giải quyết; gia tăng sự lây truyền dịch trong các cơ sở điều trị, chăm sóc; sự gián đoạn của tiêm chủng thường xuyên và các chiến dịch tiêm chủng bổ sung do đại dịch COVID-19 làm tăng khoảng trống miễn dịch với dịch sởi...[33]. Một số nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng 99% trẻ nhỏ được sinh ra bởi các bà mẹ có miễn dịch nhờ tiêm vắc-xin đã không còn kháng thể bảo vệ trước khi được 6 tháng tuổi [69].

Đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới chỉ ra tình trạng thiếu hụt kháng thể sởi ở phụ nữ, nhất là với phụ nữ lứa tuổi sinh đẻ, đã được tiêm chủng vắc-xin sởi từ nhỏ. Nghiên cứu của R. Brugha và cộng sự tại Anh lại cho thấy có tới 23% phụ nữ được tiêm chủng vắc-xin sởi từ nhỏ không đủ kháng thể bảo vệ đối với sởi (định lượng kháng thể <200 mIU/ml) trong khi đó nhóm phụ nữ không được tiêm chủng (mắc sởi tự nhiên) chỉ có 7% kháng thể dưới mức bảo vệ [25]. Nghiên cứu gần đây tại Bỉ cũng cho kết quả tương tự như kết quả nghiên cứu tại Anh, nhóm phụ nữ được tiêm chủng có 26% không đủ kháng thể bảo vệ trong khi nhóm mắc sởi tự nhiên chỉ có 8% không đủ kháng thể bảo vệ [69]. Nghiên cứu năm 2013 của Cesario Martins và cộng sự tại Ấn Độ cho kết quả có 4% phụ nữ có thai không đủ kháng thể bảo vệ đối với vi rút sởi [76]. Nghiên cứu của tác giả Quan X. H. ở Thượng Hải, Trung Quốc cho kết quả 88,68% phụ nữ có kháng thể sởi dương tính, tỷ lệ có kháng thể sởi dương tính giảm dần theo tuổi [103]. Nghiên cứu tại Catalonia (Tây Ban Nha) năm 2013 cho thấy có 89% phụ nữ có thai có đủ kháng thể bảo vệ đối với vi rút sởi

[87]. Nghiên cứu mới nhất tại Quảng Châu, Trung Quốc của Lu. L công bố năm 2016 cho kết quả tỷ lệ dương tính kháng thể mẹ là 87,3% [102]. Kết quả từ các nghiên cứu trên cho thấy có sự khác nhau đáng kể về tình trạng kháng thể kháng vi rút sởi ở phụ nữ có thai ở các khu vực khác nhau và các quốc gia trên thế giới.

Tại Việt Nam, trong các năm vừa qua, cũng đã có một số nghiên cứu về tình trạng kháng thể kháng sởi của phụ nữ. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Hằng và cộng sự về tình trạng miễn dịch với sởi của phụ nữ một số tỉnh miền Bắc năm 2013 cho thấy: trong số 128 phụ nữ từ 16 – 19 tuổi thì có 64,1% có nồng độ IgG ≥ 275 mIU/ml, nhóm từ 20 – 29 tuổi tỷ lệ này là 88% và nhóm từ 30 tuổi trở lên thì tỷ lệ IgG đạt mức độ bảo vệ cao tới 94,2%. Sự khác biệt về tỷ lệ có nồng độ IgG đạt mức có hiệu quả bảo vệ và chưa đạt mức có hiệu quả bảo vệ ở phụ nữ từ 16 tuổi trở lên có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [15]. Tác giả Đặng Thị Thanh Huyền, nghiên cứu cắt ngang trên 272 phụ nữ mang thai, sinh con tại Bệnh viện đa khoa Đông Anh, xét nghiệm bằng phương pháp ELISA cho kết quả 71,7% mẫu máu của các bà mẹ mang thai có kết quả IgG kháng thể kháng sởi dương tính. Nhóm các bà mẹ 18-19 tuổi có tỷ lệ dương tính thấp hơn bà mẹ thuộc nhóm 20-24 tuổi, 25- 29 tuổi và ≥ 30 tuổi lần lượt là 9,5 lần, 2,9 lần và 1,5 lần ($p < 0,05$). Tỷ lệ máu cuống rốn của con sinh ra từ các bà mẹ trên có kháng thể dương tính với sởi là 75,0% [13]. Tại Ba Vì, Hà Nội, tác giả Nguyễn Ngọc Quỳnh và cộng sự nghiên cứu trên 401 phụ nữ có thai khi sinh con, kết quả cho thấy có 309 phụ nữ, chiếm 77,6% phụ nữ có kháng thể với vi rút sởi, trong đó với nhóm phụ nữ dưới 25 tuổi tỷ lệ này là 66,0%, với nhóm phụ nữ trên 30 tuổi tỷ lệ này là 88,06%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [29].

1.3.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ kháng thể vi rút sởi tồn lưu ở phụ nữ có thai

- Nhóm tuổi:

Tỷ lệ có kháng thể và nồng độ kháng thể kháng vi rút sởi khác nhau ở các nhóm tuổi khác nhau, ở các nhóm tuổi lớn hơn thì tỷ lệ có kháng thể và nồng độ kháng thể kháng sởi cao hơn. Nghiên cứu của tác giả Fitter D. L. và các cộng sự ở Haiti năm 2013 cho thấy, tỷ lệ phụ nữ có huyết thanh dương tính sởi khác nhau theo nhóm tuổi ($p = 0,003$), ở nhóm phụ nữ 15-19 tuổi 88,6% có kháng thể, tăng lên trong nhóm phụ nữ tuổi từ 30-39 là 98,4% ($p < 0,0001$) [60]; nghiên cứu ở Tây Ban Nha năm 2015 kết quả nhóm phụ nữ 15-25 tuổi chỉ có 80,3% có kháng thể trong khi 95,9% có kháng thể ở nhóm phụ nữ từ 35-49 tuổi. Kết quả nghiên cứu ở Đông Anh, Hà Nội năm 2016: nhóm các bà mẹ 18-19 tuổi có tỷ lệ dương tính thấp hơn bà mẹ thuộc nhóm 20-24 tuổi, 25- 29 tuổi và ≥ 30 tuổi lần lượt là 9,5 lần, 2,9 lần và 1,5 lần ($p < 0,05$) [13]. Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quỳnh và cộng sự trên phụ nữ có thai tại Ba Vì, Hà Nội cho thấy, nhóm phụ nữ trên 30 có tỷ lệ kháng thể sởi dương tính cao hơn nhóm phụ nữ dưới 25 tuổi, 88,06% so với 66,0% ($p < 0,001$) [29].

- Tình trạng mắc sởi, tình trạng tiêm vắc-xin của mẹ trước đó:

Để biết được tình trạng đã mắc sởi hoặc đã tiêm vắc-xin của phụ nữ trong quá khứ là rất khó do các sự kiện đã xảy ra trong quá khứ từ rất nhiều năm trước. Các nghiên cứu đánh giá, so sánh tình trạng miễn dịch sởi của phụ nữ giữa mắc sởi tự nhiên và tiêm vắc-xin thường phân chia phụ nữ thành 2 nhóm là nhóm được sinh ra từ trước khi triển khai chương trình tiêm chủng mở rộng, kháng thể đối với sởi có được ở phụ nữ lứa tuổi này được coi là do mắc sởi tự nhiên; nhóm thứ 2 là nhóm phụ nữ được sinh ra sau khi triển khai chương trình tiêm chủng mở rộng, kháng thể có được ở nhóm này được cho là do tiêm chủng vắc-xin sởi. Kết quả cho thấy tỷ lệ có kháng thể với vi rút sởi nhóm phụ nữ mắc sởi tự nhiên cao hơn nhóm phụ nữ được tiêm chủng [45],

[68], [69]. Các yếu tố đã tìm hiểu nhưng không thấy có mối liên quan là nghề nghiệp, trình độ, yếu tố kinh tế xã hội...

1.3.5. Tình trạng kháng thể kháng vi rút sởi ở trẻ sau sinh

Kháng thể ở trẻ sau sinh là kháng thể được truyền một cách tự nhiên từ mẹ sang con trong quá trình mang thai hoặc qua sữa mẹ. Trẻ nhỏ được bảo vệ trong những tháng đầu đời không mắc sởi chủ yếu là nhờ kháng thể IgG do mẹ truyền qua nhau thai. Hiện tượng này xảy ra từ tuần 28 của thai kỳ cho đến lúc trẻ ra đời. Trước đây, trẻ dưới 12 tháng tuổi được bảo vệ khỏi bệnh sởi nhờ kháng thể từ mẹ truyền sang, tuy nhiên, hiện nay sự thay đổi đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi với tỷ lệ cao các trường hợp mắc bệnh ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi cho thấy khoảng trống miễn dịch trong lứa tuổi này và có nghiên cứu đã chỉ ra hơn 99% trẻ nhỏ từ 6 tháng tuổi sinh ra từ các bà mẹ được tiêm chủng vắc-xin sởi đã không còn kháng thể từ mẹ truyền sang [33], [69].

Có nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy có sự suy giảm nhanh chóng hiệu giá kháng thể ở trẻ sau sinh, tuy nhiên thời điểm không còn kháng thể bảo vệ rất khác nhau. Tác giả P. Plan và cộng sự nghiên cứu tại Tây Ban Nha năm 2013 trên 353 mẫu máu cuống rốn cho thấy 90% có kháng thể IgG kháng sởi và nồng độ kháng thể sởi tăng theo tuổi của mẹ ($p < 0,001$) [106]. Tác giả Hayley Gans và cộng sự trong một nghiên cứu đánh giá đáp ứng với vắc-xin sởi tại các thời điểm 6, 9 và 12 tháng tại Mỹ, trước khi sử dụng vắc-xin sởi có đánh giá mức độ kháng thể đối với sởi ở trẻ, kết quả tỷ lệ đạt ngưỡng kháng thể bảo vệ với vi rút sởi có ở 64% trẻ 6 tháng, 39% ở trẻ 9 tháng và chỉ có 2% ở nhóm trẻ 12 tháng [26]. Tác giả Ariyasriwatana .C năm 2003 trong nghiên cứu thử nghiệm vắc-xin tại Thái Lan thấy 93,5% trẻ em 9 tháng tuổi không có kháng thể bảo vệ đối với vi rút sởi [37]. Nghiên cứu năm 2002 của Metintas S. và cộng sự tại Thổ Nhĩ Kỳ cho kết quả 78,4% trẻ mới sinh từ bà mẹ được tiêm chủng vắc-xin sởi có kháng thể bảo vệ và chỉ 26% trẻ từ 4-9 tháng tuổi

có kháng thể bảo vệ đối với sởi [77]. Nghiên cứu tại Banglades xác định mức độ kháng thể đối với sởi ở trẻ sau sinh để xây dựng lịch tiêm chủng vắc-xin sởi cho kết quả sự suy giảm kháng thể ở trẻ sau sinh là có ý nghĩa thống kê, 97,6% trẻ có kháng thể kháng vi rút sởi ngay sau sinh, nhưng chỉ 25,5% trẻ còn kháng thể bảo vệ ở lứa tuổi 2-5 tháng và hoàn toàn không có kháng thể bảo vệ từ sau 5 tháng tuổi [90]. Nghiên cứu thử nghiệm vắc-xin sởi của Cesario Martins tại Ấn Độ năm 2013 có kết quả chỉ có 7% trẻ 9 tháng tuổi có đủ kháng thể bảo vệ với vi rút sởi [46]; nghiên cứu khác cũng của tác giả này và cộng sự năm 2014 cho kết quả 75% trẻ từ 4,5 tháng tuổi không còn kháng bảo vệ [75]. Nghiên cứu của Yuanbao Liu từ 2008 – 2010 tại Trung Quốc đánh giá mức độ kháng thể sởi qua các năm cho thấy trẻ dưới 7 tháng tuổi chỉ có 36,7% có đủ kháng thể bảo vệ với vi rút sởi, tỷ lệ này tăng lên 70,5% ở trẻ 8-12 tháng tuổi sau khi tiêm 1 mũi vắc-xin sởi [101]. Nghiên cứu khác tại Trung Quốc tỷ lệ trẻ sơ sinh có kháng thể đủ bảo vệ là 89,3%, trẻ 6 tháng tuổi là 6,9%, và 6,7% ở trẻ 8 tháng tuổi [100]. Nghiên cứu theo dõi dọc tình trạng kháng thể kháng vi rút sởi từ mẹ truyền sang con của tác giả Leuridan E. và cộng sự thực hiện tại Bỉ, tác giả đã theo dõi dọc 221 phụ nữ có thai đến khám tại 5 bệnh viện từ tháng 5/2006 đến tháng 11/2008; các mẫu máu được thu thập gồm máu mẹ khi mang thai 36 tuần, máu cuống rốn con sau sinh, mẫu máu con lúc 1 tháng, 3 tháng, 12 tháng tuổi và lấy ngẫu nhiên lúc con 6 - 9 tháng tuổi. Phụ nữ có thai được chia thành 2 nhóm là nhóm sinh trước và sinh sau khi triển khai chương trình tiêm chủng mở rộng. Kết quả cho thấy ở 3 tháng tuổi 21/73 (29%) con của phụ nữ được tiêm chủng còn kháng thể bảo vệ so với 51/85 (60%) con của phụ nữ có miễn dịch tự nhiên do mắc sởi. Ở 6 tháng tuổi 11/72 (15%) mẫu máu con dương tính, tất cả đều là con của bà mẹ có miễn dịch tự nhiên. Vào 9 và 12 tháng tuổi không có mẫu nào có kháng thể với vi rút sởi dương tính [69].

Tại Việt Nam, những nghiên cứu gần đây của tác giả Trịnh Quang Trí và cộng sự ở Đắk Lắk cho thấy, với mẫu máu cuống rốn, số mẫu có kháng thể kháng sỏi dương tính là 135 trẻ (71,81%), nồng độ kháng thể trung bình nhân là 924,49 mUI/ml; số có âm tính là 29 trẻ (15,43%) [21]. Cũng tác giả Trịnh Quang Trí và cộng sự, đánh giá kháng thể đối với sỏi ở trẻ 3-9 tháng tuổi cho kết quả trẻ 3-4 tháng tỷ lệ còn kháng thể IgG kháng sỏi là 15,69%, ở trẻ 5-6 tháng là 6,02% và trẻ trên 6 tháng không thấy còn kháng thể IgG [22]. Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương của tác giả Đặng Thị Thanh Huyền năm 2015 cho thấy trong số 405 trẻ từ 2 đến 9 tháng tuổi, tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể đủ bảo vệ trong độ tuổi này là 13,1%. Tỷ lệ trẻ có kháng thể bảo vệ ở nhóm trẻ 2 tháng tuổi là 35,1%, nhóm 3-5 tháng tuổi là 21,3% và ở nhóm 6-9 tháng tuổi là 0,5%. Tất cả (100%) trẻ từ 7-9 tháng tuổi không còn kháng thể bảo vệ. Trung bình hiệu giá kháng thể là 16,5 mUI/ml. Nhóm trẻ có mẹ đã từng mắc sỏi có tỷ lệ bảo vệ 22,8%, cao gấp 2,5 lần (95% OR: 1,3-4,6) so với nhóm có mẹ chưa từng mắc sỏi và chưa từng tiêm vắc-xin sỏi (10,6%) với $p < 0,05$ [9]. Cũng tác giả Đặng Thị Thanh Huyền nghiên cứu trên 196 trẻ sơ sinh tại Bệnh viện đa khoa Đông Anh, Hà Nội cho thấy 75% mẫu máu cuống rốn có kết quả xét nghiệm IgG kháng sỏi dương tính. Tỷ lệ trẻ có kết quả xét nghiệm dương tính được sinh ra từ nhóm bà mẹ ≥ 30 tuổi cao hơn 8,1 lần so với trẻ sinh ra từ nhóm bà mẹ 18-19 tuổi. Nhóm trẻ sơ sinh từ những mẹ đã từng tiêm vắc-xin sỏi có nồng độ trung bình nhân kháng thể kháng sỏi đạt 3.464,1 (2.103,4 – 5.704,9) mIU/ml, cao hơn so với ở trẻ sinh từ nhóm mẹ không tiêm vắc-xin sỏi [1.446,9 mIU/ml (1.126,1 – 1.859,2)] ($p < 0,05$) [7]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Quỳnh và cộng sự tại Ba Vì từ 2016-2017 cho thấy kháng thể kháng sỏi ở trẻ sơ sinh giảm đáng kể theo thời gian: GMT của IgG kháng sỏi là 506,96 mIU/mL (KTC 95%: 444,64-578,92) trong trẻ sơ sinh 3 tháng tuổi; 217,29 mIU/mL (KTC

95%: 187,78-251,43) ở trẻ sơ sinh 6 tháng tuổi và giảm đột ngột xuống 45,22 mIU/mL (95% CI: 38,25-53,47) ở trẻ 9 tháng tuổi. Tỷ lệ trẻ sơ sinh dương tính với IgG kháng sợi giảm từ 78,80% khi 3 tháng tuổi xuống 23,19% khi 9 tháng tuổi [29].

1.3.6. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự sụt giảm kháng thể kháng vi rút truyền từ mẹ sang con

- Các yếu tố từ mẹ:

Các yếu tố từ mẹ có ảnh hưởng trực tiếp đến nồng độ kháng thể và khả năng bảo vệ chống vi rút sợi của trẻ sau sinh là nồng độ kháng thể của mẹ trước khi sinh; hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy mẹ có nồng độ kháng thể cao thì con sinh ra sẽ có nồng độ kháng thể cao và kéo dài [49],[55],[68], [72]. Tuổi của mẹ cũng ảnh hưởng đến kháng thể truyền từ mẹ sang con, các nghiên cứu cho thấy tuổi mẹ càng lớn thì nồng độ kháng thể càng cao, điều này được giải thích do mẹ lớn tuổi chủ yếu là mắc sợi tự nhiên còn mẹ trẻ tuổi được sinh ra sau khi triển khai chương trình tiêm chủng mở rộng nên kháng thể có được là do từ tiêm chủng, khả năng truyền cho con kém hơn [55],[68],[69] ,[72]. Tình trạng tiêm chủng vắc-xin sợi của mẹ trẻ cũng ảnh hưởng đến khả năng truyền kháng thể từ mẹ sang con [56]. Ngoài ra việc truyền kháng thể từ bà mẹ bị nhiễm HIV, sốt rét sang thai nhi bị hạn chế. Trẻ sinh ra từ các bà mẹ này sẽ có hiệu giá kháng thể thấp hơn các bà mẹ không bị mắc bệnh [39, 83].

- Các yếu tố từ trẻ:

Nhiều tác giả nghiên cứu để xác định mối liên quan đến nồng độ kháng thể và khả năng suy giảm kháng thể truyền từ mẹ sang con của trẻ sau sinh. Yếu tố liên quan được tìm thấy là nồng độ kháng thể truyền từ mẹ cho con ban đầu, trẻ có nồng độ kháng thể ngay sau sinh càng cao thì khả năng duy trì nồng độ kháng thể cao [49], [79], [94]. Nhiều yếu tố khác được các tác giả

đưa vào nghiên cứu nhưng không tìm thấy mối liên quan như tuổi thai, hình thức sinh đẻ, cân nặng của trẻ khi sinh, giới tính của trẻ, ... [52], [55], [57], [59], [66], [67], [68]. Nghiên cứu của tác giả Trịnh Quang Trí và cộng sự ở Đắk Lắk cho kết quả không có mối liên quan giữa tiền sử tiêm vắc-xin sởi rubella (MR); sởi, quai bị, rubella (MMR), giới tính của trẻ, dân tộc, cân nặng khi sinh, cách sinh với kháng thể IgG kháng sởi [22].

1.4. Một số đặc điểm của huyện Ba Vì thành phố Hà Nội

Huyện Ba Vì là một huyện nằm ở phía Tây Bắc Hà Nội, diện tích tự nhiên 424,03 km², dân số 259.900 người, mật độ dân số 613 người/km². Trên địa bàn huyện có một phần lớn của dãy núi Ba Vì chạy qua phía Nam huyện, phía Đông giáp thị xã Sơn Tây, phía Đông Nam giáp huyện Thạch Thất. Phía Nam giáp các huyện Lương Sơn (về phía Đông Nam huyện) và Kỳ Sơn của Hòa Bình (về phía Tây Nam huyện). Phía Bắc giáp thành phố Việt Trì, Phú Thọ, với ranh giới là sông Hồng (sông Thao) nằm ở phía Bắc. Phía Tây giáp các huyện Lâm Thao, Tam Nông, Thanh Thủy của Phú Thọ. Phía Đông Bắc giáp huyện Vĩnh Tường tỉnh Vĩnh Phúc, ranh giới là sông Hồng. Huyện Ba Vì là một huyện bán sơn địa gồm 31 đơn vị hành chính cấp xã: 1 thị trấn và 30 xã.

Tại huyện Ba Vì, từ năm 1990 đến nay, tỷ lệ tiêm chủng vắc-xin trong đó có vắc-xin sởi luôn đạt trên 90%, nhiều năm gần đây tỷ lệ đạt cao tới 99%. Nhiều năm trên địa bàn huyện Ba Vì không có dịch sởi, trong vụ dịch sởi năm 2008-2009, toàn huyện Ba Vì chỉ ghi nhận 8 trường hợp mắc sởi tại 4 xã; năm 2014 dịch sởi bùng phát trên địa bàn Thành phố tuy nhiên toàn huyện Ba Vì chỉ ghi nhận 13 trường hợp mắc sởi tại 8 xã. Năm 2018, 13 trường hợp, năm 2019 có 56 trường hợp, năm 2020, 1 trường hợp mắc sởi đã được ghi nhận.

CHƯƠNG II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mục tiêu 1.

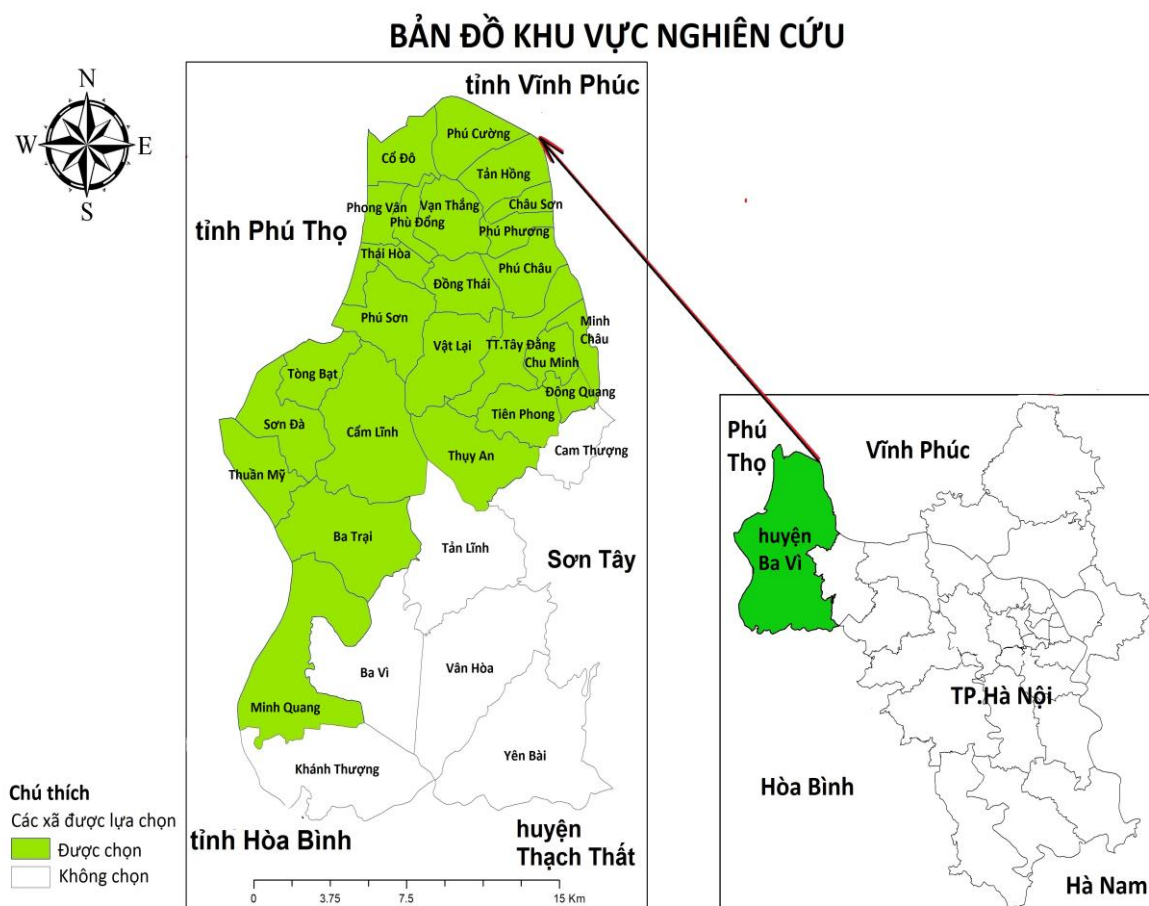
Mô tả tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi tại huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội năm 2018.

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu:

Phụ nữ từ 18-30 tuổi (năm sinh từ 1988 đến 2000), có dự định có thai và sinh con đến năm 2020.

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu:

Tại 25 xã, thị trấn trong số 31 xã, thị trấn của huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội.



Bản đồ 2.1. Các xã huyện Ba Vì được lựa chọn tham gia nghiên cứu

2.1.3. Thời gian nghiên cứu:

Thực hiện điều tra, tuyển chọn đối tượng nghiên cứu từ tháng 1/2018, tiến thành thu thập mẫu bệnh phẩm và điều tra vào tháng 4 đến tháng 5/2018.

2.1.4. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.1.5. Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu:

Cỡ mẫu:

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu mô tả ước tính tỷ lệ trong quần thể:

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

Trong đó:

- n: Cỡ mẫu của phụ nữ
- p: Tỷ lệ phụ nữ có kháng thể đủ để bảo vệ phòng bệnh sởi, theo nghiên cứu trước đây cũng tại Ba Vì tỷ lệ này là 57% [18].
- $Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy, chọn $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ tương ứng với độ tin cậy là 95% (hay mức sai số 5%).
- ε : độ chính xác tương đối, chọn $\varepsilon = 0,05$.
- Thay số vào công thức trên số phụ nữ tuổi sinh đẻ cần nghiên cứu là 1.159. Dự định nghiên cứu trên 1.200 phụ nữ, thực tế nghiên cứu đã triển khai trên 1.235 phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi.

Chọn mẫu:

- Ba Vì là một trong 18 huyện ngoại thành của thành phố Hà Nội, địa bàn xa, cách trung tâm Thành phố khoảng 60 km, so với các quận, huyện khác huyện Ba Vì có các đặc điểm khác biệt: Dân cư tại các xã của huyện ít biến động hơn, giao lưu đi lại ít hơn, mạng lưới y tế cơ sở nhất là Trạm Y tế,

cộng tác viên dân số, nhân viên y tế thôn bản được thành lập và kiện toàn thường xuyên, hoạt động ổn định, việc quản lý tình hình dịch bệnh, tình hình thai sản của phụ nữ trên địa bàn tốt. Tình hình các dịch bệnh nói chung và dịch sởi nói riêng không diễn biến phức tạp như đối với các quận nội thành.

Trong số 31 xã, thị trấn thuộc huyện Ba Vì, chọn 25 xã có địa bàn dân cư sinh sống tập trung, mật độ dân cư đông, có tỷ lệ người dân khi sinh con đến sinh con tại Trạm Y tế hoặc Bệnh viện đa khoa huyện Ba Vì chiếm tỷ lệ cao. 6 xã không chọn trong nghiên cứu này là: Ba Vì, Khánh Thượng, Yên Bài, Vân Hòa, Tản Lĩnh, Cam Thượng là các xã ở khu vực vùng núi Ba Vì, tiếp giáp với huyện Thạch Thất, Thị xã Sơn Tây, có dân số thấp và mật độ dân cư thưa hơn, và đặc biệt là người dân khi sinh con thường đến bệnh viện đa khoa Khu vực Sơn Tây chiếm tỷ lệ cao hơn.

- Chọn phụ nữ: Chọn chủ đích đủ 1.200 phụ nữ tuổi từ 18 – 30 tuổi, đang sinh sống tại các xã huyện Ba Vì, hiện tại không có thai, dự định có thai đến năm 2020, đồng ý tham gia nghiên cứu. Tập huấn cho mạng lưới cộng tác viên dân số, cán bộ Trạm Y tế tại các xã, thị trấn về đối tượng và cách lựa chọn đối tượng, điều tra theo hộ gia đình trên địa bàn và lập danh sách phụ nữ đủ điều kiện tham gia, đồng ý tham gia nghiên cứu theo thôn, xóm, xã thị trấn cho đến khi số lượng đủ theo cỡ mẫu cần thiết.

2.1.6. Các biến số nghiên cứu:

- Các biến số chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, dân tộc, nghề nghiệp, trình độ học vấn, tình trạng tiêm sởi, tình trạng mắc sởi, tình trạng mắc bệnh mạn tính, số con đã sinh..

- Nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi, tính bằng mIU/ml.

- Khả năng phòng bệnh sởi của phụ nữ (Đủ khả năng phòng bệnh sởi khi nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu từ 120 mIU/ml trở lên).

2.1.7. Phương pháp thu thập số liệu:

- Phỏng vấn: Phỏng vấn trực tiếp phụ nữ ngay trước khi được lấy máu bằng bộ câu hỏi có sẵn, bao gồm các thông tin cơ bản và các yếu tố liên quan như: họ tên, tuổi, nghề nghiệp, dân tộc, trình độ học vấn, tình trạng tiêm sởi, số con, tình trạng mắc bệnh mạn tính...

- Thu thập mẫu bệnh phẩm máu tĩnh mạch của đối tượng nghiên cứu. Kỹ thuật thu thập: Lấy 5ml máu tĩnh mạch cho vào tuýp vô trùng không có chất chống đông, để máu đông tự nhiên ở nhiệt độ thường khoảng 30 phút, ly tâm chất huyết thanh, bảo quản huyết thanh ở nhiệt độ - 30 °C cho đến khi làm xét nghiệm.

2.1.8. Vật liệu và trang thiết bị

- Bơm kim tiêm vô trùng.
- Tuýp vô trùng, nắp xoáy 10ml không có chất chống đông.
- Tế bào Vero SLAM (WHO cung cấp).
- MEM (Gibco).
- Anti-Measles serum (3rd International Standard) (NIBSH, 97/648).
- Chủng vi rút AIK-C (Công ty nghiên cứu sản xuất vắc-xin và sinh phẩm y tế).
- Formaldehyd (Gibco).
- Methylcellulose (Cat.M0512, Sigma).
- Crystal Violet 5% (Cat.no. 548-62-9, Merck).
- Tấm nhựa nuôi cấy tế bào 24 giếng (Nunc).
- Bể ủ nhiệt.
- Tủ ấm CO₂.
- Kính hiển vi lộn ngược (olympus).

2.1.9. Kỹ thuật xét nghiệm:

- Kỹ thuật xét nghiệm: Sử dụng phương pháp trung hòa giảm đám hoại tử (PRNT) định lượng kháng thể trung hòa vi rút sởi trong huyết thanh tại phòng xét nghiệm vi rút đường hô hấp, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

- Lý do lựa chọn kỹ thuật xét nghiệm: Hiện nay, có một số xét nghiệm miễn dịch học được sử dụng để đo lường kháng thể đối với vi rút sởi, nhưng không phải tất cả các phương pháp đều đo được chính xác lượng kháng thể có tác dụng bảo vệ cơ thể khỏi mắc bệnh. Các xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme (EIA hoặc ELISA) là các xét nghiệm được sử dụng rộng rãi nhất để đo các kháng thể IgM và IgG kháng vi rút sởi vì có thể thu được kết quả nhanh chóng sử dụng bộ sinh phẩm được sản xuất thương mại. Tuy nhiên, phần lớn kháng thể IgG được phát hiện bằng cách sử dụng bộ sinh phẩm EIA được sản xuất thương mại là các kháng thể không bảo vệ đối với nucleoprotein (N), và EIA ít nhạy hơn thử nghiệm trung hòa giảm đám hoại tử với mức nồng độ kháng thể thấp [30]. Đo lường các kháng thể vi rút sởi bằng thử nghiệm trung hòa giảm đám hoại tử là đo lường các kháng thể trung hòa, chính là kháng thể giúp cơ thể bảo vệ khỏi nhiễm trùng và cho tới nay, kỹ thuật này vẫn được coi là “tiêu chuẩn vàng” để đo nồng độ kháng thể bảo vệ. Thử nghiệm này rất tốn kém và mất nhiều công sức. Mức độ kháng thể trung hòa đủ vô hiệu hóa vi rút sởi cần thiết để bảo vệ khỏi bệnh sởi được ước tính là 120 mIU/ml [32]. Trong nghiên cứu này để đo lường chính xác mức độ kháng thể trung hòa vi rút sởi là kháng thể có hiệu quả phòng bệnh thực sự và nhất là để đánh giá chính xác hiệu quả phòng bệnh sau can thiệp (trong mục tiêu 2) nên chúng tôi sử dụng thử nghiệm trung hòa giảm đám hoại tử.

- Quy trình tóm tắt kỹ thuật thử nghiệm trung hòa giảm đám hoại tử (PRNT):

+ Huyết thanh mẫu thử được pha loãng bậc 4 trong môi trường MEM 2% để có độ pha 1/4, 1/16, 1/64, 1/256, 1/1024, 1/4096.

+ Huyết thanh chuẩn Anti-Measles serum (3rd International Standard) (NIBSH, 97/648) được pha loãng bậc 4 trong môi trường MEM 2% để có độ pha 1/16, 1/64, 1/256, 1/1024, 1/4096, 1/16384. Huyết thanh chuẩn có hiệu giá kháng thể là 3.000 mIU/ml.

+ Huyết thanh chuẩn và huyết thanh mẫu thử sau khi pha loãng được ủ với chủng vi rút thử thách có hiệu giá 100 PFU/100 μ l theo tỷ lệ 1:1 ở điều kiện nhiệt độ ở 32 °C trong 60 phút.

+ Hỗn dịch huyết thanh và vi rút sau khi ủ 60 phút được gây nhiễm trên tế bào Vero/SLAM nuôi cấy 1 lớp trên tấm nhựa nuôi cấy tế bào 24 giếng với thể tích 50 μ l/giếng x 3 giếng/nồng độ.

+ Ủ phiến nhựa nuôi cấy tế bào trong tủ ẩm CO₂ (32 °C \pm 0,5 °C; 4,5% \pm 0,5% CO₂) trong 60 phút, cứ 10 phút lắng bề mặt tế bào một lần.

+ Sau khi cho tế bào tiếp xúc hỗn dịch huyết thanh vi rút 60 phút, cho phủ 1 ml dung dịch methylcellulose (Cat.M0512, Sigma) nồng độ 1% phủ lên các giếng.

+ Tiếp tục ủ phiến nhựa trong tủ ẩm CO₂ (37 °C \pm 0,5 °C; 4,5% \pm 0,5% CO₂) trong 5 ngày.

+ Cố định tế bào bằng 0.5 ml dung dịch Formaldehyd 10% trong 1 giờ.

+ Loại bỏ dung dịch cố định Formaldehyd và nhuộm màu bằng 0.5 ml dung dịch nhuộm Crystal Violet 5% (Cat.no. 548-62-9, Merck)

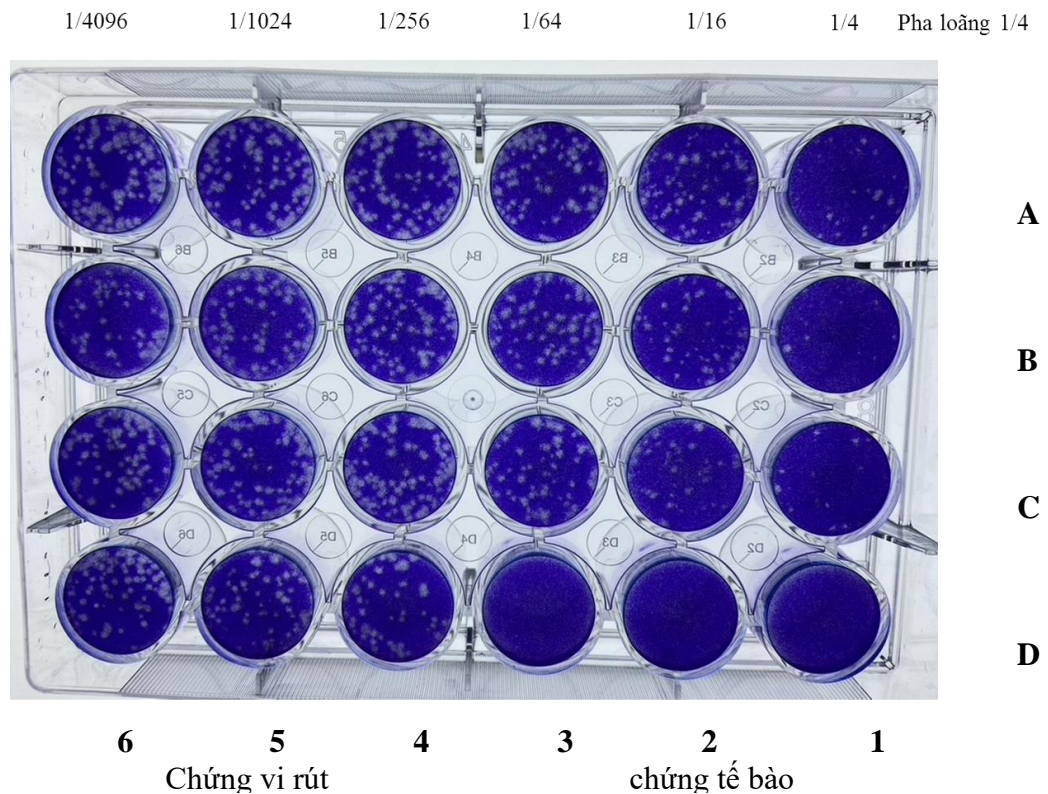
+ Ủ phiến nhựa ở nhiệt độ phòng trong 30 – 45 phút.

+ Rửa phiến nhựa dưới vòi nước chảy và đếm các đám hoại tử tế bào (plaque) tại các giếng huyết thanh chuẩn và huyết thanh mẫu thử.

+ Để khô phiến nhựa ở nhiệt độ phòng. Đếm đám hoại tử tế bào ở các nồng độ huyết thanh mẫu thử, huyết thanh chuẩn, chủng vi rút. Tính giá trị trung bình đám hoại tử tế bào ở mỗi nồng độ pha loãng huyết thanh mẫu thử, huyết thanh chuẩn và chủng vi rút (CV)

- Tính kết quả hiệu giá trung hòa huyết thanh mẫu thử theo công thức:

$$\log_{10} \text{ND50} = m - \Delta (\sum p - 0.5)$$
 - + m: là log của độ pha loãng kháng thể cao nhất
 - + Δ : là log độ pha loãng của huyết thanh
 - + $\sum p$: là tổng các tỷ lệ giữa số đám hoại tử tế bào (plaques) trong từng độ pha loãng/số plaques trung bình trong giếng chứng
- Quy đổi từ hiệu giá kháng thể sang nồng độ kháng thể trung hòa:
 - + Tính giá trị quy đổi: Giá trị quy đổi được tính bằng nồng độ kháng thể chuẩn (3.000 mIU/ml)/ND50.
 - + Tính nồng độ kháng thể trung hòa của huyết thanh mẫu thử (mIU/ml) = ND50 của huyết thanh mẫu thử x giá trị quy đổi. (Đơn vị tính mIU/ml).
- Nhận định mức độ kháng thể: đủ khả năng bảo vệ hoàn toàn khi nồng độ kháng thể trung hòa ≥ 120 mIU/ml [33].



Hình 2.1. Hình ảnh chứng tế bào Vero SLAM và hình ảnh đám hoại tử tế bào trong kỹ thuật PRNT

(Các giếng D1-D3: chứng tế bào; D4-D6: chứng vi rút; các hàng A,B,C là huyết thanh mẫu thử pha loãng bậc 4 được trung hòa với vi rút)

2.1.10. Xử lý và phân tích số liệu:

- Hệ thống nhập số liệu sẽ được xây dựng để lưu giữ, quản lý và phân tích cơ sở dữ liệu của nghiên cứu.

- Số liệu thu thập được nhập bằng phần mềm EpiData 3.1. Phân tích bằng phần mềm Stata 14.2. Tính giá trị trung bình cộng, trung bình nhân, tỷ lệ %, khoảng tin cậy, tính tỷ suất chênh (OR, 95% CI) cho các yếu tố ảnh hưởng, phân tích liên quan giữa 2 biến.

2.1.11. Đạo đức nghiên cứu:

- Đề tài thuộc phạm vi một đề tài khoa học công nghệ cấp Thành phố của thành phố Hà Nội đã thực hiện từ năm 2017 đến năm 2020. Kế hoạch nghiên

cứ được Ủy ban nhân dân thành phố Hà Nội phê duyệt, Ủy ban nhân dân huyện Ba Vì đồng ý triển khai. Nghiên cứu sinh tham gia đề tài với vai trò là thư ký khoa học, việc sử dụng số liệu của đề tài để làm luận án và công bố trên các tạp chí trong và ngoài nước đã được Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố và Chủ nhiệm đề tài đồng ý bằng văn bản.

- Đối tượng tham gia nghiên cứu được giải thích rõ và ký vào bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu theo mẫu Phiếu cam kết cung cấp thông tin dành cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu.

- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y đức tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, mã số IRB-VN011057/IORG 0008555.

2.2. Mục tiêu 2:

Đánh giá hiệu quả tiêm vắc-xin sởi cho phụ nữ trước mang thai qua sự biến động kháng thể trung hòa ở trẻ được sinh ra tới 9 tháng tuổi.

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn lựa chọn: Phụ nữ từ 18-30 tuổi (sinh từ năm 1988 đến năm 2000) đồng ý tham gia nghiên cứu và con của họ từ khi sinh đến 9 tháng tuổi.

Tiêu chuẩn loại trừ: Đối tượng là phụ nữ bị loại trừ khỏi nghiên cứu khi có một hoặc nhiều điều kiện sau:

- Không có dự định sinh con trong khoảng thời gian từ tháng 6/2018- tháng 12/2020.

- Đã có thai tại thời điểm can thiệp (khi bắt đầu tiêm chủng).

Tiêu chuẩn dừng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu bị dừng nghiên cứu trong các trường hợp sau:

- Bị mắc sởi trong quá trình nghiên cứu.

- Phụ nữ ở nhóm chứng được tiêm vắc-xin phòng cúm, lại tiếp tục tiêm vắc-xin phòng sởi trong thời gian theo dõi.

Đối tượng là trẻ em bị loại trừ khi:

- Bị mắc sởi trong quá trình nghiên cứu.

Đối tượng phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi được chia thành 2 nhóm:

- Nhóm can thiệp: là nhóm phụ nữ được tiêm vắc-xin phòng bệnh Sởi (sử dụng vắc-xin phối hợp Sởi –quai bị – rubella của hãng MSD, tên thương mại M-M-R II, liều lượng 0,5ml, đường tiêm bắp).

- Nhóm đối chứng: là nhóm phụ nữ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm mùa (sử dụng vắc-xin phòng cúm của hãng Sanofi Pasteur, tên thương mại Vaxigrip, liều lượng 0,5ml, đường tiêm bắp).

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu:

Tại 25 xã, thị trấn trong số 31 xã, thị trấn của huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội.

2.2.3. Thời gian nghiên cứu:

Từ tháng 4/2018 – đến tháng 10/2021.

- Tuyển chọn đối tượng nghiên cứu và tiến hành can thiệp từ tháng 4- tháng 5/2018.

- Theo dõi phụ nữ, con của họ và thu thập số liệu từ tháng 5/2018 đến tháng 10/2021.

2.2.4. Thiết kế nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu can thiệp cộng đồng có đối chứng.

2.2.5. Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu cho mỗi nhóm phụ nữ có thai được tính theo công thức tính cỡ mẫu so sánh 2 tỷ lệ trong cộng đồng như sau:

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

- n: Cỡ mẫu của phụ nữ có thai mỗi nhóm
- p1: Tỷ lệ (%) trẻ mới sinh có kháng thể kháng vi rút sởi đạt mức

bảo vệ ở nhóm đối chứng, trong nghiên cứu trước tại Ba Vì năm 2016-2017, tỷ lệ này là 64% . $p_1 = 0,64$ [18].

- p_2 : Tỷ lệ (%) trẻ mới sinh có kháng thể kháng vi rút sởi đạt mức bảo vệ ở nhóm can thiệp, mong muốn tỷ lệ này sau can thiệp tăng lên 80% . $p_2 = 0,80$.

- $Z_{1-\alpha/2}$: là giá trị phân bố chuẩn, được tính trên xác suất sai lầm loại 1, $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ tương ứng với mức sai số 5%;

- $Z_{1-\beta}$: là giá trị được tính trên lực thống kê, $Z_{1-\beta} = 1,28$ tương ứng với lực thống kê bằng 90%.

Thay số vào công thức trên số phụ nữ có thai cần được nghiên cứu ở mỗi nhóm là 163. Dự tính số đối tượng bỏ cuộc, mất theo dõi, chuyển đi nơi khác trong quá trình nghiên cứu khoảng 15% (25 phụ nữ); cỡ mẫu nghiên cứu cần cho mỗi nhóm là 188 phụ nữ có thai.

Chọn mẫu:

Chọn chủ đích các phụ nữ từ 18-30 tuổi, đang sinh sống trên địa bàn 25 xã, thị trấn tại huyện Ba Vì, hiện tại không có thai và có dự định có thai trong khoảng thời gian từ năm 2018 đến năm 2020.

- Để đạt được cỡ mẫu 178 phụ nữ có thai và sinh con ở mỗi nhóm, tổng 2 nhóm là 356 phụ nữ có thai và sinh con, dự kiến số phụ nữ có thai chiếm khoảng 30% đối tượng phụ nữ tham gia nghiên cứu, do đó số lượng tham gia nghiên cứu dự kiến là khoảng 1.200 phụ nữ.

- Lập danh sách phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi, sau đó đánh số thứ tự, dùng phần mềm excel chọn ra 600 số ngẫu nhiên, lấy số thứ tự tương ứng làm nhóm can thiệp. Những người còn lại thuộc nhóm đối chứng.

- Tiêm vắc-xin sởi-quai bị-rubella (M-M-R II) cho phụ nữ ở nhóm can thiệp, và vắc-xin phòng cúm (Vaxigrip) cho phụ nữ ở nhóm đối chứng.

- Tiến hành can thiệp tiêm vắc-xin sởi-quai bị-rubella (M-M-R II) cho

600 phụ nữ ở nhóm can thiệp, vắc-xin phòng cúm (Vaxigrip) cho 600 phụ nữ ở nhóm đối chứng. Thực tế khi triển khai, nhiều đối tượng ở nhóm đối chứng không đồng ý tiêm vắc-xin phòng cúm, muốn chuyển sang tiêm vắc-xin phòng sởi. Nên thực tế số đối tượng can thiệp bằng vắc-xin sởi là 952, vắc-xin phòng cúm là 283.

- Khi đối tượng nghiên cứu sinh con, thực hiện định lượng kháng thể kháng vi rút sởi của mẹ và con tại các thời điểm khi sinh, 3, 6, 9 tháng.

2.2.6. Các biến số nghiên cứu

- Các biến số về đối tượng nghiên cứu: Tuổi, dân tộc, nghề nghiệp, trình độ học vấn, tình trạng mắc bệnh mạn tính, tình trạng mắc sởi, tình trạng tiêm vắc-xin sởi trong thời gian gần đây.

- Các biến số về kết quả xét nghiệm: Nồng độ kháng thể trung hòa kháng vi rút sởi của mẹ tính bằng mIU/ml, mẹ có nồng độ kháng thể trung hòa kháng vi rút sởi ở mức bảo vệ hoàn toàn bệnh sởi khi có nồng độ kháng thể trung hòa từ 120 mIU/ml trở lên, nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi của con khi sinh, 3 tháng, 6 tháng và 9 tháng tuổi tính bằng mIU/ml, con có nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức bảo vệ hoàn toàn bệnh sởi tại các thời điểm khi sinh, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng tuổi khi có nồng độ kháng thể trung hòa từ 120 mIU/ml trở lên [32].

2.2.7. Thu thập mẫu và kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

- Đối tượng lấy mẫu

+ Phụ nữ sau khi đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được nhân viên y tế lấy mẫu máu tĩnh mạch (5 ml).

+ Trẻ mới sinh: Lấy máu tĩnh mạch cuống rốn (5 ml)

+ Khi trẻ đủ 03 tháng, 06 tháng, 09 tháng tuổi: Lấy máu tĩnh mạch (2 ml).

- Chuẩn bị lấy mẫu

Dụng cụ lấy mẫu:

Đối với máu mẹ và máu cuống rốn

- + Tuýp lấy máu chân không vô trùng không có chất chống đông.
- + Kim tiêm lấy máu (2 đầu dùng lấy máu bằng tuýp chân không).
- + Vỏ nhựa để cố định kim và tuýp lấy máu.

Đối với máu con 3,6 và 9 tháng tuổi

- + Tuýp lấy máu vô trùng không có chất chống đông
- + Kim cánh bướm, cỡ kim 22G
- + Xi lanh 5ml

Các dụng cụ khác: Bông cotton, dây ga rô, hộp đựng vật sắc nhọn, túi rác nylon, bình lạnh bảo quản mẫu.

+ Mã hoá mẫu: Mẫu được mã hoá theo nguyên tắc Mã năm (04 chữ số), mã thành phố (02 ký tự), mã thời điểm lấy mẫu (01 chữ số), mã mẹ hoặc con (1 ký tự), mã mẫu (theo số thứ tự 04 chữ số).

(Ví dụ: Đối với cặp máu mẹ và con ở thời điểm mới sinh: Mẹ : 2018.HN.0 M.0001; Con: 2018.HN.0.C.0001. Đối với con khi đã đủ 03 tháng: 2018.HN.3.C.0001, 06 tháng: 2018.HN.6.C.0001; Đối với con khi đã đủ 09 tháng: 2018.HN.9.C.0001)

*Kỹ thuật lấy mẫu*Đối với lấy mẫu máu tĩnh mạch mẹ

- + Ghi tên, tuổi bệnh nhân, mã số được in bằng giấy trong dán lên trên tuýp chân không
- + Chọn tĩnh mạch thích hợp: với người lớn thường lấy ở nếp gấp khuỷu tay
- + Lắp kim vào vỏ nhựa cố định
- + Buộc dây ga rô cách chỗ lấy mẫu khoảng 5 cm về phía trên
- + Sát khuẩn da thật kỹ và để khô
- + Đưa kim vào tĩnh mạch
- + Ấn tuýp chân không vào vỏ nhựa cố định và lấy 5 ml máu

- + Thảo dây ga rô, rút kim ra, ấn nhẹ bông nơi lấy máu
- + Tháo tuýp chân không
- + Tháo kim ra khỏi vỏ nhựa.

Đối với lấy mẫu máu tĩnh mạch con

- + Ghi tên, tuổi bệnh nhân, mã số được in bằng giấy trong dán lên trên tuýp chân không
- + Chọn tĩnh mạch thích hợp
- + Lắp kim bướm vào xi lanh 5ml
- + Buộc dây ga rô cách chỗ lấy mẫu khoảng 5 cm về phía trên
- + Sát khuẩn da thật kỹ và để khô
- + Đưa kim vào tĩnh mạch
- + Lấy 2 ml máu
- + Thảo dây ga rô, rút kim ra, ấn nhẹ bông nơi lấy máu
- + Bơm máu đã lấy vào tuýp lấy máu (bơm từ từ, nhẹ nhàng vào thành ống để tránh vỡ tế bào máu).

Đối với máu tĩnh mạch cuống rốn

- + Ghi tên, tuổi bệnh nhân, mã số được in bằng giấy trong dán lên trên tuýp chân không
- + Chọn tĩnh mạch cuống rốn
- + Lắp kim vào vỏ nhựa cố định
- + Sát khuẩn vùng dây rốn thật kỹ và để khô
- + Đưa kim vào tĩnh mạch
- + Ấn tuýp chân không vào vỏ nhựa cố định và lấy đủ 5 ml máu
- + Rút kim ra
- + Tháo tuýp chân không
- + Tháo kim ra khỏi vỏ nhựa.

Bảo quản và vận chuyển mẫu máu

+ Mẫu máu sau khi thu thập được để yên trong thời gian 30 phút để tạo cục máu đông rồi chuyển đến phòng xét nghiệm.

+ Bệnh phẩm được bảo quản từ 2°C- 8°C, và chuyển tới phòng xét nghiệm trong vòng 24 đến 48 giờ sau khi thu thập

+ Đóng gói bệnh phẩm

Bệnh phẩm khi vận chuyển phải được đóng gói trong 3 lớp bảo vệ:

+ Lớp 1: Ống tuýp chứa mẫu trực tiếp

+ Lớp 2: Các ống đựng mẫu sau khi để nghiêng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút được cài theo phương thẳng đứng trong các giếng của giá xếp đựng mẫu 96 giếng.

+ Lớp 3: Đặt các giá xếp chứa ống đựng mẫu vào thùng xốp đã được xếp các bình tích lạnh ở dưới đáy và xung quanh. Dùng các túi nilon chứa bông hoặc các mảnh xốp chèn để đảm bảo các ống mẫu bệnh phẩm được cố định trên giá xếp chắc chắn.

Vận chuyển bệnh phẩm

+ Khi vận chuyển mẫu phải đảm bảo thùng chứa bệnh phẩm phải được đặt chắc, tránh va đập.

+ Đơn vị tiếp nhận mẫu: Phòng xét nghiệm vi rút Đường hô hấp, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

- Kỹ thuật xét nghiệm

Định lượng nồng độ kháng thể IgG kháng sởi bằng kỹ thuật trung hòa giảm đám hoại tử. Mô tả tóm tắt kỹ thuật như trong kỹ thuật xét nghiệm ở mục tiêu 1. Quy trình xét nghiệm chi tiết trong phần phụ lục.

2.2.8. Quản lý và phân tích số liệu:

- Số liệu thu thập được nhập bằng các phần mềm EpiData 3.1, phân tích bằng phần mềm Stata 14.2.

- Tính giá trị trung bình, tỷ lệ có kháng thể, tỷ lệ được bảo vệ phòng bệnh, tính tỷ suất chênh khoảng tin cậy (OR, 95% CI), so sánh sự khác biệt các tỷ lệ bằng các test thống kê (Chi2, Fisher exact).

2.2.9. Không chế sai số

- Cán bộ tham gia điều tra được tập huấn kỹ theo bộ câu hỏi, đảm bảo thu thập thông tin một cách chính xác nhất.

- Cán bộ thu thập mẫu được tập huấn kỹ phương pháp lấy mẫu, bảo quản, vận chuyển mẫu.

- Kỹ thuật Trung hòa giảm đám hoại tử tại phòng xét nghiệm vi rút hô hấp của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. Kiểm soát chất lượng xét nghiệm được đánh giá bằng giá trị trung bình đám hoại tử (plaque) ở các giếng chứng vi rút; giá trị trung bình đám huỳnh quang ở nồng độ kháng thể chuẩn tại các lần thử nghiệm khác nhau với $CV \leq 10$.

2.2.10. Quy trình theo dõi đối tượng nghiên cứu

- Phụ nữ tham gia nghiên cứu được lập danh sách, theo dõi và quản lý tại các Trạm Y tế, Trung tâm Y tế huyện Ba Vì, Trung tâm Kiểm soát bệnh tật Hà Nội.

- Mạng lưới công tác viên dân số theo dõi phụ nữ trên địa bàn, khi phụ nữ có thai hoặc chuyển đi nơi khác sinh sống thông báo cho các Trạm Y tế.

- Trạm Y tế lập danh sách và theo dõi những phụ nữ có thai trong quá trình nghiên cứu và tính toán dự kiến ngày sinh con của phụ nữ, dựa vào thông báo của cộng tác viên dân số trên địa bàn và khi phụ nữ khám thai định kỳ tại Trạm.

- Khi phụ nữ sinh con tại Trạm Y tế, Trạm Y tế thực hiện lấy mẫu cuống rốn, khi sinh con tại bệnh viện đa khoa huyện Ba Vì, thông báo cho bệnh viện để thực hiện lấy máu cuống rốn tại bệnh viện.

- Trạm Y tế, Trung tâm Y tế huyện Ba Vì theo dõi mẹ và trẻ, mời mẹ và trẻ ra lấy máu tại các Trạm Y tế khi trẻ được 3,6,9 tháng tuổi.

2.2.11. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu có sự đồng ý của đối tượng tham gia nghiên cứu.

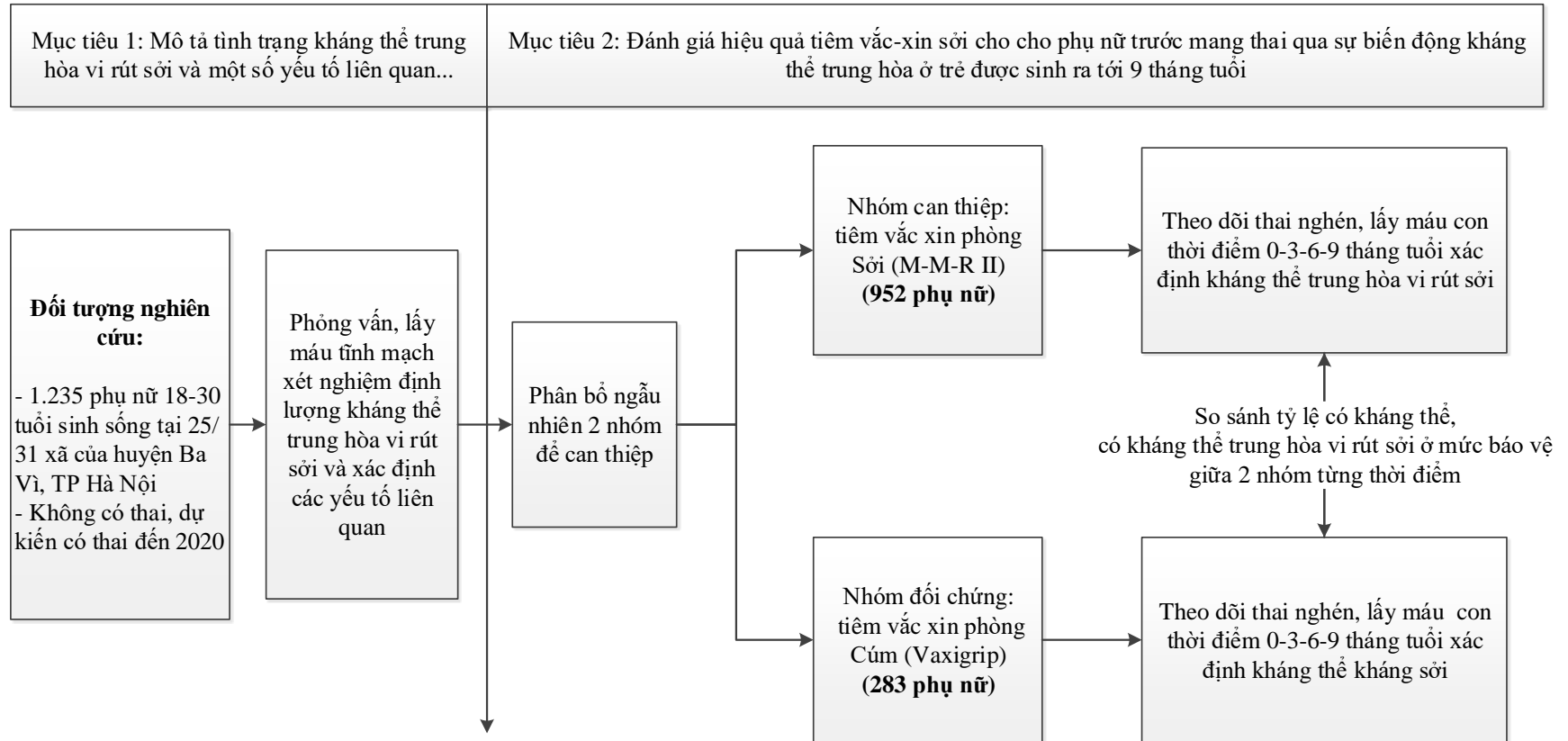
- Việc lấy mẫu được thực hiện tại Bệnh viện và Trạm Y tế có đầy đủ trang thiết bị, thuốc men xử lý sự cố có thể xảy ra; đảm bảo an toàn cho đối tượng được lấy mẫu.

- Các kết quả nghiên cứu nghiên cứu được giữ bí mật và chỉ phục vụ cho việc đưa ra các kết luận và khuyến nghị của quần thể chứ không phải của từng cá thể.

- Phụ nữ được tư vấn, hỗ trợ trong quá trình tham gia nghiên cứu: Trước khi tiêm chủng, được thử thai bằng que thử thai nhanh, chỉ tham gia nghiên cứu khi có kết quả thử thai nhanh âm tính, trong quá trình nghiên cứu khi có thai được tư vấn hỗ trợ tại Trạm Y tế nếu có nhu cầu.

- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y đức tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, mã số IRB-VN011057/IORG 0008555.

Hình 1.4. Sơ đồ tóm tắt nghiên cứu



CHƯƠNG III. KẾT QUẢ

3.1. Tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi tại huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội năm 2018

3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

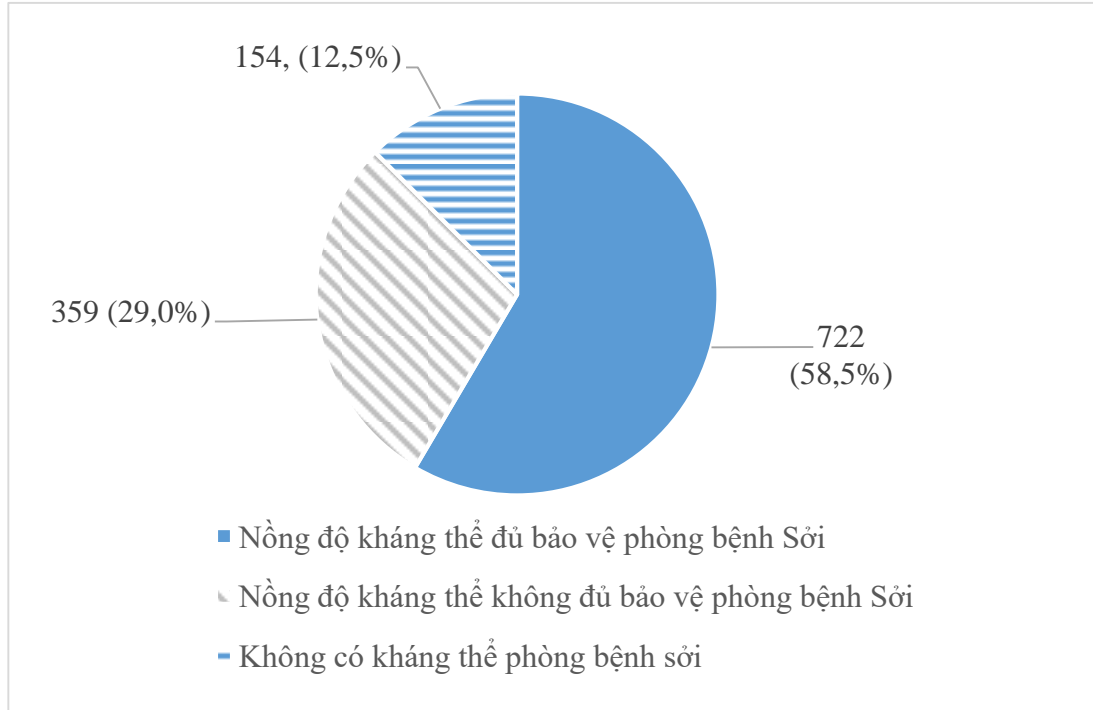
Bảng 3.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu (n = 1.235)

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi		
≤20 tuổi	56	4,5
21 – 24 tuổi	279	22,6
≥25 tuổi	900	72,9
Mean ± SD	26,2 ± 2,9	
Nghề nghiệp		
Nông dân	351	28,4
Cán bộ viên chức/văn phòng	314	25,4
Lao động tự do	236	19,1
Công nhân	186	15,1
Nội trợ	148	12,0
Trình độ học vấn		
Tiểu học	22	1,8
Trung học cơ sở	210	17,0
Trung học phổ thông	454	36,8
Cao đẳng/trung cấp	351	28,4
Đại học/sau đại học	198	16,0
Số con		
Chưa có con	76	6,2
Có 1 con	619	50,1
Có 2 con	495	40,1
Có từ 3 con trở lên	45	3,6
Mắc sởi		
Đã mắc	195	15,8
Chưa mắc	900	72,9
Không rõ	140	11,3

Tiêm phòng vắc-xin sởi trong 3 tháng gần đây		
Đã tiêm	67	5,4
Không tiêm	982	79,5
Không nhớ	186	15,1
Dân tộc		
Kinh	1.156	93,6
Dân tộc ít người khác	79	6,4
Tình trạng mắc bệnh mạn tính		
Có	41	3,3
Không	1.194	96,7

Trong tổng số 1.235 phụ nữ tham gia nghiên cứu: Phân bố theo nghề nghiệp của đối tượng, cán bộ viên chức, người làm công việc văn phòng chiếm 25,4%; công nhân 15,1%; nông dân 28,4%; lao động tự do 19,1% và nội trợ (12,0%). Về trình độ học vấn, tỷ lệ đối tượng có trình độ học vấn từ trung học phổ thông trở lên chiếm 81,2%, trong đó chủ yếu là tốt nghiệp Trung học phổ thông 36,8%, sau đó đến nhóm tốt nghiệp Cao đẳng/trung cấp chiếm 28,4%, nhóm tốt nghiệp trung học cơ sở chiếm 17,0%, tốt nghiệp đại học/sau đại học chiếm 16,0%, tốt nghiệp tiểu học chiếm tỷ lệ rất thấp chỉ 1,8%. Phần lớn đối tượng nghiên cứu đã có 1 con chiếm 50,1% và có 2 con chiếm 40,1%, có từ 3 con trở lên chiếm 3,6%, chưa có con chiếm 6,2%. Tại thời điểm nghiên cứu phần lớn đối tượng báo cáo chưa mắc sởi, chiếm 72,9 %, đã mắc sởi chiếm 15,8%, không rõ mắc hay chưa chiếm 11,3%. Về tiền sử tiêm phòng vắc-xin sởi trong thời gian 3 tháng gần đây, số phụ nữ khai báo chưa tiêm chiếm 79,5%, đã tiêm chiếm 5,4% và không nhớ rõ chắc chắn là 15,1%. Đối tượng nghiên cứu chủ yếu là người kinh 93,6%, các dân tộc ít người khác (Dao, Mường) chỉ chiếm 6,4%. Hầu hết đối tượng nghiên cứu thông báo có tình trạng sức khỏe bình thường 96,7%, chỉ 3,3% có mắc các bệnh mạn tính (hen phế quản, viêm mũi dị ứng...).

3.1.2. Tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi ở phụ nữ tuổi sinh đẻ từ 18 đến 30 tuổi và một số yếu tố liên quan



Biểu đồ 3.1. Tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi của phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi (n = 1.235)

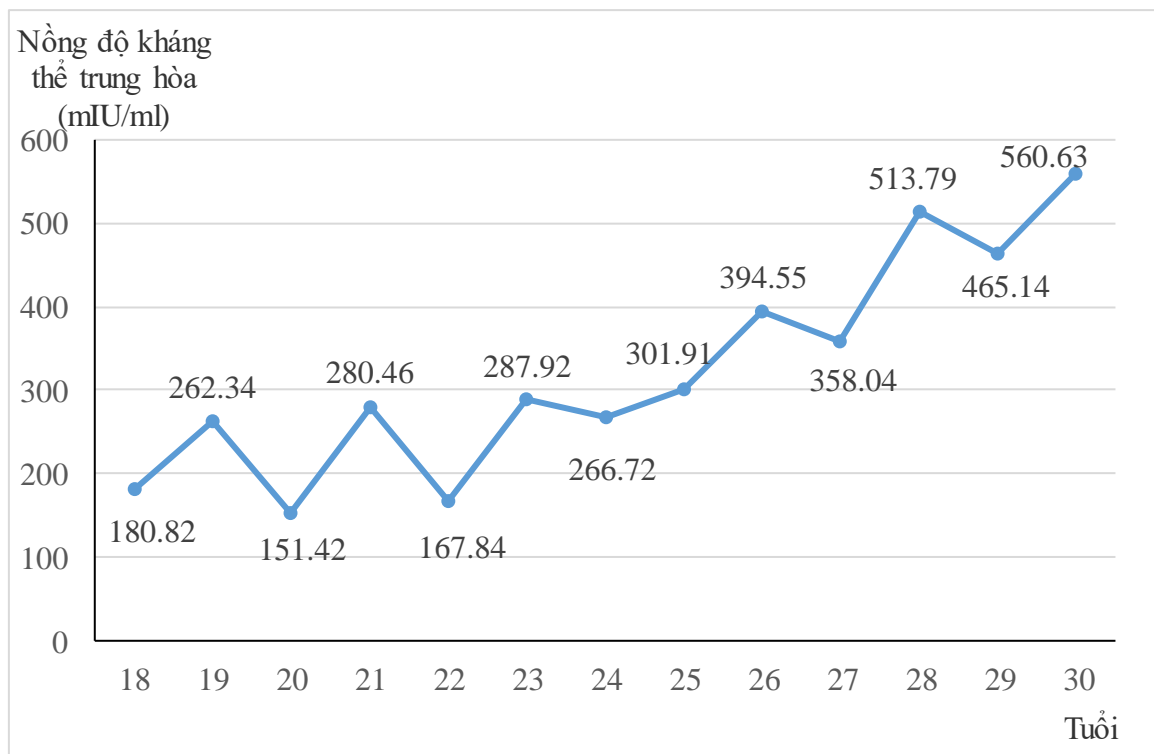
Trong tổng số 1.235 phụ nữ tham gia nghiên cứu, kết quả cho thấy: 154 phụ nữ, chiếm 12,5% hoàn toàn không có kháng thể trung hòa vi rút sởi trong huyết thanh, 359 phụ nữ chiếm 29,0% có kháng thể nhưng ở mức không đủ bảo vệ phòng bệnh sởi và 722 phụ nữ, chiếm tỷ lệ 58,5% có kháng thể ở mức đủ bảo vệ hoàn toàn phòng bệnh sởi (từ 120 mIU/ml trở lên).

Bảng 3.2. Hiệu giá kháng thể trung hòa vi rút sởi theo các đặc điểm nhóm tuổi, số con và nghề nghiệp của phụ nữ 18-30 tuổi (n=1.235)

Đặc điểm	GMT (mIU/ml)	Mức nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi của phụ nữ			
		Đủ bảo vệ n (%)	Không đủ bảo vệ n (%)	OR (95%CI)	P
Nhóm tuổi					
≤20 tuổi	66,5	27 (48,2)	29 (51,8)	1	-
21 – 24 tuổi	65,1	116 (41,6)	163 (58,4)	0,76 (0,4 – 1,4)	0,36
≥25 tuổi	149,2	579 (64,3)	321 (35,7)	1,94 (1,1 – 3,3)	0,01
Số con					
Chưa có con	61,2	36 (47,4)	40 (52,6)	1	-
Có 1 con	110,0	348 (56,2)	271 (43,8)	1,43 (0,9 – 2,3)	0,15
Có 2 con	145,6	310 (62,6)	185 (37,4)	1,86 (1,1 – 3,0)	0,01
Có từ 3 con trở lên	125,1	28 (62,2)	17 (37,8)	1,83 (0,9 – 3,9)	0,12
Nghề nghiệp					
Cán bộ viên chức/văn phòng	137,0	198 (63,1)	116 (36,9)	1,43 (1,05 – 1,95)	0,02
Công nhân	107,0	106 (57,0)	80 (43,0)	1,11 (0,78 – 1,59)	0,57
Nông dân	111,2	191 (54,4)	160 (45,6)	-	1
Lao động tự do	129,3	144 (61,0)	92 (39,0)	1,31 (0,94 – 1,83)	0,11
Nội trợ	106,1	83 (56,1)	65 (43,9)	1,07 (0,73 – 1,57)	0,73

Phân tích GMT kháng thể trung hòa vi rút sởi cho thấy các nhóm đối tượng có GMT kháng thể trung hòa kháng vi rút sởi trên 120 mIU/ml bao gồm nhóm trên 25 tuổi (149,2 mIU/ml), nhóm có 2 con (145,6 mIU/ml) và 3 con (125,1 mIU/ml), nhóm làm nghề lao động tự do (129,3 mIU/ml) và cán bộ viên chức/nhân viên văn phòng (137,0 mIU/ml). Các nhóm nghề nông dân, công nhân, nhóm chưa có con hoặc có 1 con, nhóm dưới 25 tuổi có GMT không đủ ở mức bảo vệ (<120mIU/ml).

So sánh tỷ lệ có kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ ở mức bảo vệ cho thấy ở nhóm >25 tuổi có tỷ lệ có kháng thể trung hòa đủ ở mức bảo vệ cao gấp 1,94 lần (OR: 1,1-3,3) so với nhóm ≤ 20 tuổi, $p=0,01$. Nhóm phụ nữ có 2 con có kháng thể đủ ở mức bảo vệ cao gấp 1,86 lần (OR: 1,1 – 3,0) so với nhóm chưa có con, $p=0,01$. Nhóm cán bộ viên chức có kháng thể đủ ở mức bảo vệ cao gấp 1,43 lần (OR: 1,05-1,95) so với nhóm nông dân, $p=0,02$ (Bảng 3.2).



Biểu đồ 3.2. Phân bố trung bình cộng nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi của phụ nữ theo tuổi (n = 1.235)

Trung bình nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi của phụ nữ từ 18-30 tuổi có xu hướng tăng theo tuổi, thấp nhất ở lứa tuổi 20 là 151,42 mIU/ml, cao nhất ở lứa tuổi 30 là 560,63 mIU/ml.

3.2. Đánh giá hiệu quả tiêm vắc-xin sởi cho cho phụ nữ trước mang thai qua sự biến động kháng thể trung hòa ở trẻ được sinh ra tới 9 tháng tuổi.

Bảng 3.3. Kết quả theo dõi các đối tượng nghiên cứu

	Số lượng	Tỷ lệ %	Tỷ lệ mất mẫu
Tổng số phụ nữ được theo dõi	1.235		
Số có thai và sinh con trong thời gian theo dõi	380	30,8%	
<i>Nhóm can thiệp</i>	279	73,4%	
<i>Nhóm chứng</i>	101	26,6%	
Kết quả thu thập mẫu máu của trẻ em	709		
<i>Thời điểm sinh</i>	110	28,9%	71,1%
<i>3 tháng tuổi</i>	120	31,6%	68,4%
<i>6 tháng tuổi</i>	242	63,7%	36,3%
<i>9 tháng tuổi</i>	237	62,4%	37,6%

Trong tổng số 1.235 phụ nữ được theo dõi từ tháng 4/2018 đến tháng 10/2022, có 380 phụ nữ có thai và sinh con và sinh sống trên địa bàn huyện Ba Vì, chiếm tỷ lệ 30,8% tổng số phụ nữ đã được can thiệp. Trong số này có 279 phụ nữ được tiêm vắc-xin phòng sởi-quai bị-rubella, 101 phụ nữ được tiêm vắc-xin phòng cúm trước khi sinh. Tổng số thu thập được 709 mẫu bệnh phẩm máu của trẻ khi sinh đến 9 tháng tuổi. Trong đó có 110 trẻ khi sinh được thu thập mẫu máu cuống rốn, chiếm tỷ lệ 28,9%, tỷ lệ mất mẫu 71,1% do đối tượng đi sinh con ở nơi khác ngoài địa bàn huyện Ba Vì (bệnh viện đa khoa Phú Thọ, Sơn Tây và các bệnh viện Trung ương trên địa bàn Hà Nội). 120 mẫu tại thời điểm 3 tháng tuổi, tỷ lệ mất mẫu tại thời điểm thu thập 3 tháng tuổi là 68,4%. 242 mẫu tại thời điểm 6 tháng tuổi, tỷ lệ mất mẫu là 36,3%. 237 mẫu tại thời điểm 9 tháng tuổi, tỷ lệ mất mẫu là 37,6%.

Bảng 3.4. So sánh các đặc điểm chung của phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi tham gia nghiên cứu đã sinh con giữa 2 nhóm

Đặc điểm	Nhóm can thiệp		Nhóm đối chứng		Tổng		p
	(n = 279)		(n = 101)				
	n	%	n	%	n	%	
Tuổi trung bình	25,9		25,4		25,8		0,07
Nghề nghiệp							
Cán bộ viên chức/văn phòng	67	24,0	31	30,7	98	25,8	0,66
Công nhân	45	16,1	15	14,9	60	15,8	
Nông dân	72	25,8	27	26,7	99	26,1	
Lao động tự do	60	21,5	20	19,8	80	21,1	
Nội trợ	35	12,5	8	7,9	43	11,3	
Trình độ học vấn							
Tiểu học	4	1,4	3	3,0	7	1,8	0,35
Trung học cơ sở	40	14,3	16	15,8	56	14,7	
Trung học phổ thông	98	35,1	35	34,7	133	35,0	
Cao đẳng/trung cấp	85	30,5	36	35,6	121	31,8	
Đại học/sau đại học	52	18,6	11	10,9	63	16,6	
Tỷ lệ % có nồng độ kháng thể kháng vi rút sởi ở mức được bảo vệ (≥ 120 mIU/ml)	165	59,1	59	58,4	224	58,9	0,89

Tuổi trung bình của phụ nữ khi tham gia nghiên cứu là 25,8, trong đó nhóm can thiệp là 25,9 tuổi, nhóm đối chứng là 25,4. Sự khác biệt không có ý

nghĩa thống kê ($p = 0,07$). Tỷ lệ có nồng độ kháng thủ đủ để bảo vệ hoàn toàn phòng bệnh sởi là 58,9%, trong đó nhóm can thiệp là 59,1%, nhóm đối chứng là 58,4%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,89$). Với các đặc điểm nghề nghiệp và trình độ học vấn cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm đối tượng nghiên cứu.

Bảng 3.5. Tình trạng kháng thể trung hòa kháng vi rút sởi của phụ nữ theo nhóm nghiên cứu

STT	Nhóm phụ nữ	Không có kháng thể		Có kháng thể không đạt mức bảo vệ		Kháng thể đạt mức bảo vệ hoàn toàn		Tổng
		n	%	n	%	n	%	
1	Can thiệp	65	23,3	49	17,6	165	59,1	279
2	Đối chứng	25	24,8	17	16,8	59	58,4	101
	Tổng	90	23,7	66	17,4	224	58,9	380

Trong tổng số 380 phụ nữ ở 2 nhóm can thiệp và đối chứng, có 90 phụ nữ, chiếm tỷ lệ 23,7% hoàn toàn không có kháng thể trung hòa, 66 phụ nữ, chiếm tỷ lệ 17,4% có kháng thể trung hòa nhưng không đạt mức bảo vệ phòng bệnh sởi và 224 phụ nữ, chiếm tỷ lệ 58,9% có kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ hoàn toàn.

Bảng 3.6. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm khi sinh có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con khi sinh (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	68 (81,0)	16 (19,0)	84	1,23 (0,42-2,71)	0,65
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	20 (76,9)	6 (23,1)	26		
Tổng	88 (80,0)	22 (20,0)	110		

Tỷ lệ trẻ có kháng thể trung hòa kháng vi rút sởi tại thời điểm khi sinh là 80,0%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 81,0%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 76,9%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,65$).

Bảng 3.7. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 3 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 3 tháng tuổi (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	17(21,0)	64(79,0)	81	0,68(0,28-1,63)	0,38
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	11(28,2)	28(71,8)	39		
Tổng	28 (23,3)	92 (76,7)	120		

Tỷ lệ trẻ có kháng thể trung hòa kháng vi rút sởi tại thời điểm 3 tháng tuổi là 23,3%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 21,0%, thấp hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 28,2%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,38$).

Bảng 3.8. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 6 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 6 tháng tuổi (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	32(17,7)	148(82,3)	180	2,02(0,84-4,82)	0,11
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	7(11,3)	55(88,7)	62		
Tổng	39 (16,1)	203 (83,9)	242		

Tỷ lệ trẻ có kháng thể trung hòa kháng vi rút sởi tại thời điểm 6 tháng tuổi là 16,1%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 17,7%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 11,3%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,11$).

Bảng 3.9. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 9 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 9 tháng tuổi (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	10 (5,8)	163 (94,2)	173	3,86(0,48-31,21)	0,29
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	1 (1,6)	63 (98,4)	64		
Tổng	11 (4,6)	226 (95,4)	237		

Tỷ lệ trẻ có kháng thể trung hòa vi rút sởi tại thời điểm 9 tháng tuổi là 4,6%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 5,8%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 1,6%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,29$).

Bảng 3.10. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm khi sinh có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con khi sinh đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	56 (66,7)	28 (33,3)	84	1,25(0,50-3,12)	0,63
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	16(61,5)	10(38,5)	26		
Tổng	72 (65,5)	38 (34,5)	110		

Tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh sởi tại thời điểm sinh là 65,5%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin

phòng bệnh sởi là 66,7%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 61,5%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,63$).

Bảng 3.11. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 3 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 3 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	14 (17,3)	67(82,7)	81	1,14(0,40-3,27)	0,79
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	6(15,4)	33(84,6)	39		
Tổng	20 (16,7)	100 (83,3)	120		

Tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm 3 tháng tuổi là 16,7%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 17,3%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 15,4%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,79$).

Bảng 3.12. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 6 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 6 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	13 (7,2)	167 (92,8)	180	4,72(0,59-37,42)	0,13
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	1 (1,6)	61 (98,4)	62		
Tổng	14 (5,8%)	228 (94,2)	242		

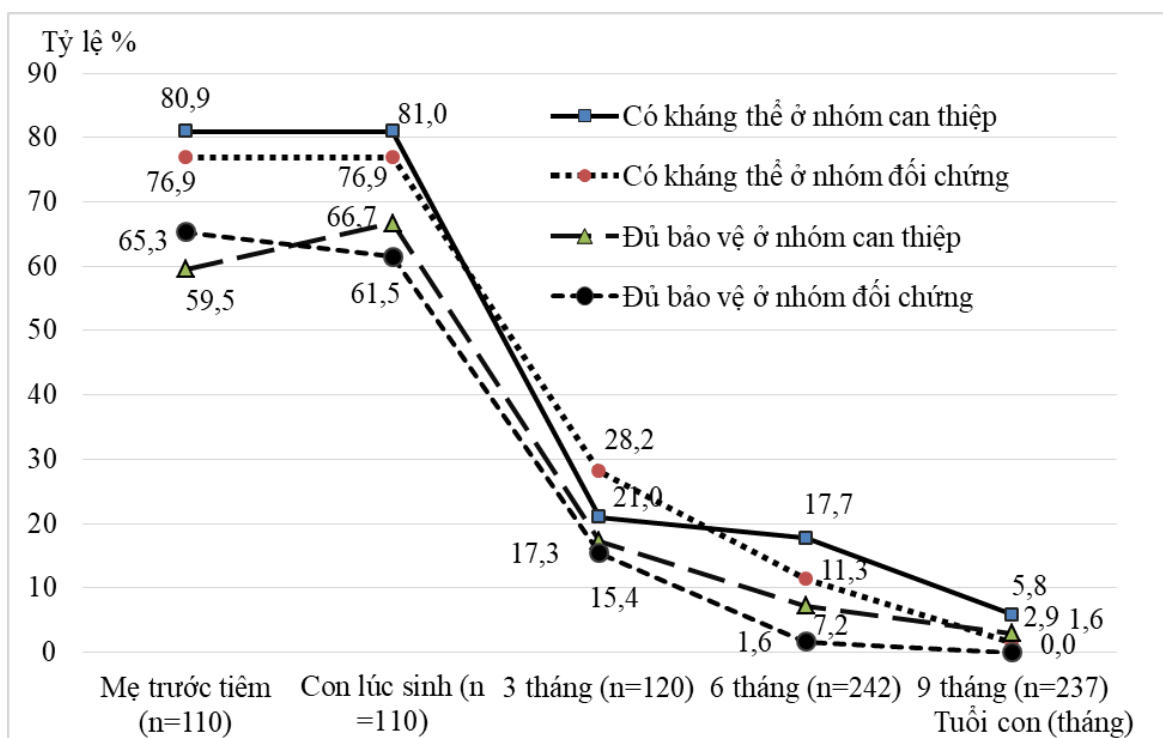
Tỷ lệ trẻ có mức kháng thể đủ phòng bệnh sởi tại thời điểm 6 tháng tuổi là 5,8%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 7,2%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 1,6%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,13$).

Bảng 3.13. Tỷ lệ con sinh ra ở thời điểm 9 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 9 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	5 (2,9)	168 (97,1)	173	...	0,33
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	0 (0)	64 (100)	64		
Tổng	5 (2,1)	232 (97,9)	237		

Tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa đủ phòng bệnh sởi tại thời điểm 9 tháng tuổi là 2,1%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin

phòng bệnh sởi là 2,9%, ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm không có trẻ được bảo vệ phòng bệnh sởi tại thời điểm này. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,33$).



Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ có kháng thể và có kháng thể ở mức đủ phòng bệnh sởi của mẹ trước can thiệp và của trẻ tại các thời điểm khi sinh, 3, 6, 9 tháng tuổi giữa 2 nhóm

Tỷ lệ có kháng thể trung hòa vi rút sởi ở trẻ giảm dần từ khi sinh đến 9 tháng tuổi ở cả 2 nhóm can thiệp và nhóm đối chứng, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm đối chứng tại 3 thời điểm so sánh: khi sinh, 6 tháng tuổi, 9 tháng tuổi tương ứng là các tỷ lệ 81,0% và 76,9%; 17,7% và 11,3%; 5,8% và 1,6%. Duy nhất tại thời điểm trẻ 3 tháng tuổi tỷ lệ có kháng thể trung hòa vi rút sởi ở nhóm đối chứng cao hơn ở nhóm can thiệp tương ứng là 28,2% và 21,0%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,5$). Tỷ lệ có kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ bảo vệ phòng bệnh sởi ở trẻ giảm dần từ khi sinh đến 9 tháng tuổi. Tỷ lệ có kháng thể trung hòa ở mức đủ

phòng bệnh sởi ở trẻ 3 tháng tuổi giảm khoảng 4 lần so với khi sinh còn 17,3%, tiếp tục giảm tương ứng thời điểm 6 tháng là 7,2% và 9 tháng là 2,9%. Tỷ lệ có kháng thể đủ bảo vệ phòng bệnh sởi ở trẻ cao hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm đối chứng ở tất cả các thời điểm khi sinh, 3, 6, 9 tháng tuổi tương ứng là: 66,7% và 61,5%; 17,3% và 15,4%; 7,2% và 1,6%, 2,9% và 0%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,5$).

Bảng 3.14. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm khi sinh từ mẹ không có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con khi sinh đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	P
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	8(38,1)	13(61,9)	21	0,46(0,08-2,78)	0,38
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	4(57,1)	3(42,9)	7		
Tổng	12(42,9)	16(57,1)	28		

Trong số các bà mẹ hoàn toàn không có kháng thể trung hòa vi rút sởi trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm khi sinh là 42,9%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 38,1%, thấp hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 57,1%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,38$).

Bảng 3.15. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 3 tháng tuổi từ mẹ không có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 3 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	P
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	3(16,7)	15(83,3)	18	2,00(0,17-23,34)	0,57
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	1(9,1)	10(90,9)	11		
Tổng	4(13,8)	25(86,2)	29		

Trong số các bà mẹ hoàn toàn không có kháng thể trung hòa vi rút sởi trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm khi sinh là 13,8%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 16,7%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm là 9,1%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,57$).

Bảng 3.16. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 6 tháng tuổi từ mẹ không có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 6 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	3(6,8)	41(93,2)	44	--	0,27
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	0(0)	17(100)	17		
Tổng	3(4,9)	58(95,1)	61		

Trong số các bà mẹ hoàn toàn không có kháng thể trung hòa vi rút sởi trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm khi sinh là 4,9%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 6,8%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm là 0%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,27$).

Bảng 3.17. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 9 tháng tuổi từ mẹ không có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 9 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	P
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	0 (0)	42 (100)	42	--	--
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	0 (0)	15 (100)	15		
Tổng	0 (0)	57 (100)	57		

Trong số các bà mẹ hoàn toàn không có kháng thể trung hòa vi rút sởi trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm khi sinh, ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi và ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm đều là 0%.

Bảng 3.18. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm khi sinh từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con khi sinh đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	P
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	4 (30,8)	9 (59,2)	13	0,44 (0,02- 10,34)	0,60
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	1 (50,0)	1 (50,0)	2		
Tổng	5 (33,3)	10 (66,7)	15		

Trong số các bà mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức không được bảo vệ hoàn toàn trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm khi sinh là 33,3%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 30,8%, thấp hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 50,0%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,60$).

Bảng 3.19. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 3 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 3 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	2(12,0)	14(88,0)	16	--	0,36
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	0(0)	6(100)	6		
Tổng	2(9,1)	20(90,9)	22		

Trong số các bà mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức không được bảo vệ hoàn toàn trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm 3 tháng tuổi là 9,1%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 12,0%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 0,0%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,36$).

Bảng 3.20. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 6 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 6 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	2 (6,9)	27(93,1)	29	--	0,35
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	0 (0)	12 (100)	12		
Tổng	2 (4,9)	39 (95,1)	41		

Trong số các bà mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức không được bảo vệ hoàn toàn trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm 6 tháng tuổi là 4,9%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 6,9%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 0,0%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,35$).

Bảng 3.21. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 9 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 9 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	4 (16,7)	20 (83,3)	24		0,17
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	0 (0)	10 (100)	10		
Tổng	4 (11,8)	30 (88,2)	34		

Trong số các bà mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức không được bảo vệ hoàn toàn trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm 9 tháng tuổi là 11,8%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 16,7%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 0,0%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,17$).

Bảng 3.22. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm khi sinh từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con khi sinh đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	P
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	44 (88,0)	6(12,0)	50	4,00(1,02-15,7)	0,03
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	11 (64,4)	6(35,6)	17		
Tổng	55 (82,1)	12(17,9)	67		

Trong số các bà mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức được bảo vệ hoàn toàn trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm khi sinh là 82,1%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 88,0%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 64,0%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,03$).

Bảng 3.23. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 3 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 3 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	9 (19,1)	38(80,9)	47	0,81(0,23-2,79)	0,73
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	5 (22,7)	17(77,3)	22		
Tổng	14 (20,3)	55(79,7)	69		

Trong số các bà mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức được bảo vệ hoàn toàn trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm 3 tháng tuổi là 20,3%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 19,1%, thấp hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 22,7%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,73$).

Bảng 3.24. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 6 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 6 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	8(7,4)	100(92,6)	108	2,56 (0,30-25,55)	0,37
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	1(3,0)	32(97,0)	33		
Tổng	9(6,4)	132(93,60)	141		

Trong số các bà mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức được bảo vệ hoàn toàn trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm 6 tháng tuổi là 6,4%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 7,4%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 3,0%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,37$).

Bảng 3.25. Tỷ lệ con có nồng độ kháng thể trung hòa đạt mức bảo vệ ở thời điểm 9 tháng tuổi từ mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi đạt mức bảo vệ theo nhóm nghiên cứu

Nhóm phụ nữ	Kháng thể trung hòa vi rút sởi ở con 9 tháng tuổi đủ bảo vệ (n/%)		Tổng	OR (95%CI)	p
	Có	Không			
Tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi	1(0,9)	106(91,1)	107	--	0,55
Tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm	0(0)	39(100)	39		
Tổng	1(0,7)	145(99,3)	146		

Trong số các bà mẹ có kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức được bảo vệ hoàn toàn trước khi can thiệp, tỷ lệ trẻ có mức kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ phòng bệnh tại thời điểm 9 tháng tuổi là 0,7%, tỷ lệ này ở nhóm can thiệp có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh sởi là 0,9%, cao hơn ở nhóm đối chứng có mẹ được tiêm vắc-xin phòng bệnh cúm 0%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,55$).

Chương IV. BÀN LUẬN

4.1. Về địa bàn nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu

Huyện Ba Vì là huyện ngoại thành của Hà Nội, có 31 xã thị trấn, có hệ thống tiêm chủng mở rộng tại các Trạm Y tế ổn định trong nhiều năm, với tỷ lệ tiêm chủng đầy đủ luôn cao so với mặt bằng toàn thành phố Hà Nội và của cả nước [20]. 25 xã, thị trấn được chọn triển khai nghiên cứu này đều là các xã ở khu vực trung du và đồng bằng của huyện, không thuộc các xã khó khăn, các xã miền núi nên hoạt động y tế cơ sở càng được quan tâm và ổn định hơn. Hệ thống y tế cơ sở được tổ chức tốt, người dân phối hợp với trạm y tế, có mạng lưới cộng tác viên dân số, mạng lưới nhân viên y tế thôn bản, mạng lưới tiêm chủng mở rộng tốt, hoạt động thường xuyên. Do huyện ở địa bàn xa trung tâm thành phố (nội thành), ít biến động dân cư hơn các quận, huyện khác nên tình hình dịch bệnh truyền nhiễm nói chung và dịch sởi tại huyện Ba Vì không có những diễn biến phức tạp, đó cũng là các lý do khi chúng tôi lựa chọn địa điểm để triển khai các hoạt động của nghiên cứu này.

Về đối tượng nghiên cứu, chúng tôi tuyển chọn đối tượng nghiên cứu từ 18 đến 30 tuổi, và tất cả lứa tuổi đều có phụ nữ đăng ký tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, chủ yếu là nhóm phụ nữ trên 25 tuổi đăng ký tham gia (72,9%), nhóm dưới 20 tuổi chiếm tỷ lệ thấp hơn, đặc biệt nhóm 18 tuổi chỉ có 11 người (0,9%), nhóm 19 tuổi chỉ có 10 người (0,8%) thấp hơn nhiều lần so với các lứa tuổi từ 26 đến 30 tuổi, điều này cũng là do tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu phải là người có dự định sinh con trong thời gian 2 năm tiếp theo nên đa số đã kết hôn hoặc sẽ kết hôn trong thời gian sắp tới, dẫn đến lứa tuổi từ 18 đến 20 tuổi tham gia trong nghiên cứu ít hơn so với các lứa tuổi khác. Về nghề nghiệp của đối tượng chúng tôi thấy có sự đa dạng, trong đó nhóm làm nghề nông dân (trồng trọt, chăn nuôi) chiếm tỷ lệ cao nhất điều này cũng

phù hợp với thực tế Ba Vì là huyện chủ yếu vẫn làm nông nghiệp, với người làm nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất, tuy nhiên cũng đã có sự đa dạng trong ngành nghề của đối tượng nghiên cứu. Về trình độ học vấn của đối tượng nghiên cứu có thể nói là khá cao, 81,2% có trình độ từ trung học phổ thông trở lên. Về số con, số phụ nữ có 1 con chiếm tỷ lệ cao nhất 50,1%, có 2 con chiếm 40,1%, số chưa có con và có từ 3 con trở lên chiếm tỷ lệ rất thấp (9,8%). Bằng khả năng tự nhớ lại lịch sử sức khỏe trong quá khứ, hầu hết phụ nữ khai báo chưa từng mắc sởi chiếm 72,9% và chưa tiêm phòng vắc-xin phòng sởi trong thời gian gần đây (khoảng thời gian 3 tháng gần đây) là 79,5%. Số phụ nữ là người dân tộc thiểu số chiếm tỷ lệ thấp chỉ 6,4% và số khai báo có các bệnh mạn tính chỉ chiếm 3,3% trong tổng số đối tượng nghiên cứu.

4.2. Về kháng thể kháng vi rút sởi ở phụ nữ 18 đến 30 tuổi và các yếu tố liên quan

Trước tình hình các vụ dịch sởi xảy ra tại Hà Nội, Việt Nam trong các năm 2008 - 2009 và từ cuối năm 2013 đến hết 2014 cho thấy tỷ lệ mắc chung là 81,2 trường hợp/100.000 dân, nhóm tuổi chủ yếu là trẻ dưới 5 tuổi (57,1%), trong đó số mắc ở trẻ chưa đến tuổi tiêm chủng (<9 tháng tuổi) chiếm tỷ lệ cao (24,6%). Hầu hết ca bệnh không được tiêm chủng hoặc tiêm chủng không đầy đủ (74,4%) [17]. Câu hỏi đặt ra là tồn lưu kháng thể ở các nhóm tuổi này như thế nào? Nghiên cứu được thực hiện năm 2018 tại 25/31 xã, thị trấn của huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội, nơi có số liệu báo cáo tỷ lệ tiêm chủng cho trẻ em trong chương trình tiêm chủng mở rộng cao, trong đó tỷ lệ tiêm chủng vắc-xin sởi cho trẻ em từ 9 tháng tuổi luôn từ 95%-99%. Thêm vào đó Ba Vì là 1 trong các huyện tại Hà Nội trong nhiều năm không có dịch sởi theo quy định của Bộ Y tế về giám sát và phòng chống dịch sởi [5] [4]. Quy định của Bộ Y tế nêu rõ ổ dịch sởi xuất hiện khi có từ 3 trường hợp sởi chẩn đoán xác định trở lên tại một huyện trong vòng 1 tháng, các trường hợp này có liên

quan dịch tễ hoặc vi rút học (thời gian giữa ngày phát ban của hai trường hợp từ 7 - 21 ngày), trong đó ít nhất có 2 trường hợp được chẩn đoán xác định phòng xét nghiệm. Số liệu từ nghiên cứu này sẽ cho thấy tình trạng tồn lưu kháng thể trung hòa vi rút sởi ở phụ nữ nhóm tuổi sinh đẻ (18-30 tuổi) là tiền đề để thực hiện nghiên cứu can thiệp tiếp theo nhằm giảm tỷ lệ mắc bệnh sởi ở trẻ em dưới 9 tháng tuổi.

Trong nghiên cứu, chỉ có 67/1.235 (5,4%) người trả lời đã được tiêm phòng vắc-xin sởi, 982 người (79,5%) không tiêm phòng vắc-xin sởi trong thời gian gần đây (Bảng 3.1.). Do vắc-xin sởi được tiêm từ tháng tuổi thứ 9 và các chiến dịch tiêm bổ sung cho trẻ em ở Hà Nội trong giai đoạn 2002 – 2010 được thực hiện khi trẻ bắt đầu học tiểu học (6 tuổi), trẻ dưới 10 và trẻ dưới 12 tuổi [5]. Do vậy, thông tin này chủ yếu đề hỏi về tình trạng tiêm chủng vắc-xin sởi khi đã trưởng thành, chủ yếu trong mũi tiêm phòng sởi-quai bị-rubella được khuyến cáo tiêm cho phụ nữ tuổi sinh đẻ.

Có tổng cộng 1.235 phụ nữ từ 18-30 tuổi tham gia nghiên cứu, trong đó có 58,5% người tham gia có đủ kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức được bảo vệ, 41,5% người tham gia không có hoặc có kháng thể ở mức không đủ bảo vệ hoàn toàn phòng bệnh sởi (Biểu đồ 3.1.). Kết quả này có thể giải thích và phù hợp với tình hình dịch sởi trong các năm gần đây. Cụ thể, dịch sởi đã xảy ra tại khu vực miền Bắc và toàn quốc trong các năm 2008-2009, 2013-2014, và liên tục trong các năm 2018-2019 ghi nhận số mắc cao [10, 14, 17, 19]. Ngoài ra, phân tích hiệu giá trung bình nhân (GMT) của kháng thể trung hòa vi rút sởi của các nhóm nghề nghiệp khác nhau cho thấy đối tượng làm nghề nông dân và công nhân, những người ở nhóm tuổi lớn hơn và có số con nhiều hơn có thể đã bị nhiễm trùng tự nhiên khiến họ có GMT cao hơn và khả năng miễn dịch lâu hơn. Ở nhóm tuổi trẻ hơn có nhiều khả năng chỉ có miễn dịch do vắc-xin tạo ra, ít hơn khả năng miễn dịch tự nhiên đối với bệnh sởi. Các

kết quả nghiên cứu này đề xuất rằng nên tiêm nhắc lại vắc-xin sởi định kỳ cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, đặc biệt chú ý nhóm phụ nữ dưới 25 tuổi, chưa có con hoặc đã có một con, làm nông, công nhân để phòng ngừa các ca nhiễm sởi lẻ tẻ ở nhóm tuổi này.

Tìm hiểu các nghiên cứu trên thế giới về tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi ở phụ nữ mang thai/sinh đẻ ở các vùng và quốc gia khác nhau trên thế giới, chúng tôi thấy có những kết quả khác nhau. Nghiên cứu của Brugha và cộng sự ở Anh (1996) cho thấy có tới 23% phụ nữ được tiêm vắc-xin sởi khi còn nhỏ không có đủ kháng thể bảo vệ đối với bệnh sởi (kháng thể trung hòa vi rút sởi <200 mIU/ml) [25], tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 41,5%. Một nghiên cứu ở Bỉ năm 2010 của tác giả Leuriden E. và cộng sự cho kết quả tương tự như nghiên cứu ở Anh rằng 26% phụ nữ được tiêm chủng không có kháng thể bảo vệ [69]. Tác giả Qian và cộng sự, năm 2010, báo cáo rằng 88,68% phụ nữ ở Thượng Hải, Trung Quốc có kháng thể kháng sởi dương tính và tỷ lệ kháng thể sởi dương tính giảm dần theo tuổi [28]. Kết quả này tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi là 87,5%. Năm 2013, một nghiên cứu ở Catalonia (Tây Ban Nha) trên 353 phụ nữ, có 88,7% phụ nữ mang thai có đủ kháng thể bảo vệ chống lại vi rút sởi [106]. Tỷ lệ này trong nhóm phụ nữ từ 15-24 tuổi là 80,3%, từ 25 đến 29 tuổi là 86,1%, các nhóm tuổi cao hơn có tỷ lệ cao hơn. Kết quả nghiên cứu này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu gần đây ở Quảng Châu, Trung Quốc của tác giả Lu và cộng sự năm 2016 công bố tỷ lệ dương tính của kháng thể kháng sởi ở nhóm mẹ là 87,3% [102]. Như vậy, mặc dù các nghiên cứu trên thế giới có khác nhau trong kết quả kháng thể kháng sởi ở phụ nữ do đặc điểm tình hình kinh tế xã hội, giao lưu đi lại và chiến lược tiêm vắc-xin sởi cho người dân, nhưng đều có điểm chung là miễn dịch kháng vi rút sởi ở lứa tuổi trẻ giảm hơn so với lứa tuổi cao hơn, trước đây chưa được

tiêm phòng sởi mà miễn dịch có được là do mắc sởi, tỷ lệ có kháng thể kháng sởi giao động hầu hết trong khoảng từ 70-85% trong quần thể phụ nữ, nghĩa là có ít nhất khoảng 15% phụ nữ có tuổi sinh đẻ hoàn toàn không có kháng thể kháng sởi ở trong máu, hoàn toàn có thể mắc sởi khi có nguồn bệnh và con của họ nếu có sinh ra cũng không được thừa hưởng kháng thể từ máu mẹ trong thời kỳ mang thai. Hơn nữa, ở hầu hết các quốc gia trên thế giới, trẻ em dưới 9 tháng tuổi chưa được chỉ định tiêm mũi đầu tiên của vắc-xin sởi trong TCMR. Trẻ chưa tiêm chủng vắc-xin sởi là nhóm có nguy cơ cao nhất mắc sởi, biến chứng và tử vong. Tổ chức y tế thế giới chưa khuyến cáo tiêm vắc-xin sởi đại trà cho trẻ 6 tháng tuổi, do hệ miễn dịch chưa trưởng thành và sự tồn lưu kháng thể từ mẹ, nhưng khuyến cáo có thể tiêm vắc-xin sởi cho trẻ 6 tháng tuổi trong thời kỳ bùng phát dịch sởi, ở các khu vực nguy cơ cao, có tiếp xúc với bệnh nhân sởi và trẻ nhiễm HIV [34]. Tỷ lệ trẻ dưới 9 tháng tuổi mắc bệnh sởi có thể do người mẹ không đủ kháng thể phòng bệnh sởi để truyền cho con. Có cần tiêm nhắc lại một mũi vắc-xin sởi cho phụ nữ trước khi mang thai, để cải thiện tình trạng miễn dịch với vi rút sởi ở mẹ và mong muốn lượng kháng thể truyền cho con qua nhau thai nhiều hơn để trẻ tăng cường khả năng phòng bệnh, giảm nguy cơ mắc sởi ở lứa tuổi chưa được tiêm chủng.

Đã có một số nghiên cứu về kháng thể kháng sởi của phụ nữ tuổi sinh đẻ và phụ nữ có thai ở một số địa phương ở Việt Nam. Kết quả cho thấy, các tỷ lệ khác nhau với các nghiên cứu ở mức độ có kháng thể và kháng thể đủ ở mức bảo vệ. Năm 2016, Đặng Thị Thanh Huyền và cộng sự nghiên cứu trên phụ nữ có thai tại Đông Anh, Hà Nội cho thấy chỉ có 71,7% phụ nữ mang thai có kháng thể IgG chống lại vi rút sởi. Trong số đó, có tới 90,5% phụ nữ trên 30 tuổi đã có kháng thể sởi. Tuổi càng trẻ thì tỷ lệ có kháng thể kháng sởi càng thấp: ở lứa tuổi 18 đến 19 tuổi là 50,0%, 20 đến 24 tuổi là 60,4%, 25 đến

29 tuổi là 74% [7]. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi là nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu có khác biệt theo tuổi trong nhóm phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi và nồng độ kháng thể trung hòa có xu hướng tăng theo tuổi (Biểu đồ 3.2). Tuy nhiên tỷ lệ có kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu của tất cả các lứa tuổi từ 18 đến 30 trong nghiên cứu của chúng tôi là 87,5%, cao hơn nhiều khi so sánh với nghiên cứu tại Đông Anh năm 2016 có thể do các lý do sau: 1) Địa bàn nghiên cứu, cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu: phụ nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là người chưa có thai đang sinh sống tại huyện Ba Vì, trong nghiên cứu kia là phụ nữ đến sinh con tại bệnh viện đa khoa huyện Đông Anh, là 2 huyện cách xa nhau tại Thành phố Hà Nội, có thể có nhiều đặc điểm về dân cư, tỷ lệ tiêm chủng không tương đồng; 2) Cỡ mẫu nghiên cứu: nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 1.235 phụ nữ lứa tuổi từ 18 đến 30 tuổi, nghiên cứu tại Đông Anh chỉ trên 272 phụ nữ lứa tuổi từ 16 trở lên đến trên 30 tuổi, số lượng đối tượng tham gia nghiên cứu chênh lệch 4,5 lần và lứa tuổi cũng không đồng nhất; 3) Hai nghiên cứu đã sử dụng các phương pháp xét nghiệm khác nhau, nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kỹ thuật trung hòa giảm đám hoại tử với độ nhạy và độ đặc hiệu 100%, nghiên cứu tại Đông Anh sử dụng kỹ thuật ELISA với bộ sinh phẩm Enzygnost Anti-Measles IgG, sản xuất tại Đức. Những yếu tố trên có thể là nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt về tỷ lệ có kháng thể kháng vi rút sởi đã công bố giữa 2 nghiên cứu.

Một nghiên cứu khác của Nguyễn Minh Hằng năm 2013, cho kết quả tỷ lệ phụ nữ từ 16 đến 19 tuổi có kháng thể phòng bệnh sởi là 64,1% (n = 128), từ 20 đến 29 tuổi là 88% (n = 167), nhóm phụ nữ trên 30 tuổi có kháng thể kháng sởi cao hơn và đạt 94,2% [15]. Xu hướng kháng thể kháng sởi tăng dần theo tuổi phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên có sự khác biệt có thể giải thích là do mẫu bệnh phẩm thu thập tại người đến khám tại

bệnh viện từ nhiều tỉnh/thành phố khu vực miền Bắc và cỡ mẫu nhỏ hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quỳnh và cộng sự, năm 2016, cũng tại Ba Vì, Hà Nội, trong số 401 phụ nữ sinh con tại bệnh viện huyện Ba Vì, 77,06% có huyết thanh dương tính với kháng thể kháng sởi. Trong đó, nhóm phụ nữ từ 30 tuổi trở lên có kháng thể là 88,06%, cao hơn nhóm bà mẹ có độ tuổi ≤ 25 (66,0%) [29]. So với kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì tỷ lệ có kháng thể ở nhóm dưới 25 tuổi trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quỳnh thấp hơn (66,0% so với 87,5%) có thể 1 phần do độ nhạy của kỹ thuật xét nghiệm (Kỹ thuật trung hòa giảm đám hoại tử và kỹ thuật ELISA và cỡ mẫu nghiên cứu có sự chênh lệch khác nhau. Như vậy, có sự khác biệt về tỷ lệ kháng thể trung hòa vi rút sởi ở phụ nữ trong nghiên cứu này so với các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam có thể do sự khác biệt về: địa điểm nghiên cứu, tỷ lệ bao phủ vắc-xin sởi, đối tượng nghiên cứu, thời gian nghiên cứu, các vùng lưu hành khác nhau và phương pháp xét nghiệm trong phòng thí nghiệm. Tuy nhiên, tất cả các kết quả nghiên cứu này đều cho thấy có một tỷ lệ khá lớn phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, phụ nữ có thai hoặc phụ nữ khi sinh âm tính với kháng thể kháng sởi hoặc có kháng thể kháng sởi ở mức không đủ bảo vệ phòng bệnh sởi. Vì vậy, cần tiến hành một nghiên cứu quy mô rộng hơn, có thể trên phạm vi toàn quốc về sự tồn tại của kháng thể kháng sởi ở phụ nữ tuổi sinh đẻ để có chiến lược hiệu quả nhằm kiểm soát bệnh sởi ở nhóm tuổi này trên toàn quốc.

Bảng 4.1. Tình trạng kháng thể của phụ nữ có thai ở một số nước trên Thế giới và tại Việt Nam

Tác giả	Năm công bố	Quốc gia	Loại xét nghiệm	Loại sinh phẩm xét nghiệm	Ngưỡng áp dụng	Đặc điểm phụ nữ	n	Tỷ lệ có kháng thể bảo vệ		Nồng độ kháng thể (mIU/ml)	
								%	95% CI	GMT*	95% CI
Bodilis H. [42]	2014	Pháp	ELISA	Captia Measles IgG, Mỹ	60mIU/ml	Sinh trước 1980	648	91,36		527,9	
						Sinh sau 1980	178	83,15		399,9	
Plans P. [86]	2014	Tây Ban Nha	ELISA	Enzygnost Anti-Measles IgG, Siemens, Đức	300IU/ml	Tổng	353	88,7	85,2-92,1	2396	+0,026
						15-24 tuổi	61	80,3	69,5-91,1		
						25-29 tuổi	79	86,1	77,8-94,3		
						30-34 tuổi	115	88,7	82,5-94,9		
						35-49 tuổi	98	95,9	88,9-98,9		
Boulton [43]	2017	Trung Quốc	ELISA	SERION ELISA classic measles IgG, Würzburg, Đức	200mIU/ml		551	67,7			
Leuridan E. [69]	2010	Bi	ELISA	Enzygnost Anti-Measles IgG, Đức	OD>0.2	Được tiêm chủng	90	74		779	581-1045
						Có KT tự nhiên	124	85		2687	2126-3373
Murray A. F. [80]	2018	Seatles (Mỹ)	ELISA	Alere, Orlando, FL			48	91,7			
		Nepal					258	94,6			

Tác giả	Năm công bố	Quốc gia	Loại xét nghiệm	Loại sinh phẩm xét nghiệm	Ngưỡng áp dụng	Đặc điểm phụ nữ	n	Tỷ lệ có kháng thể bảo vệ		Nồng độ kháng thể (mIU/ml)	
								%	95% CI	GMT*	95% CI
Cetin Coban S. [47]	2019	Thổ Nhĩ Kỳ	ELISA	Enzygnost Anti-Measles IgG, Đức	200mIU/ml	< 26 tuổi	724	74	71-78	709	626-797
						27-31 tuổi	414	82	78-86	1.125	975-1.330
						> 32 tuổi	372	87	83-90	1.537	1301-1.797
Serena Marchi [74]	2019	Italia	ELISA	Serion Measles Virus IgG, Đức	Theo quy định nhà sản xuất	Tổng	187	96,9	93,3-98,8	1.409	1.243-1.597
						19-29 tuổi	35	89,7	75,8-97,1	1.369	985-1.904
						30-34 tuổi	76	100	95,2-100	1.272	1.069-1.515
						35-39 tuổi	52	96,3	87,2-99,5	1.436	1.080-1.910
						40-44 tuổi	24	100	85,7-100	1.975	1.514-2.577
Đặng T.Thanh Huyền [13]	2017	Đông Anh, HN	ELISA	Enzygnost Anti-Measles IgG, Đức	120	Tổng	272	71,7		1477,7	1225-1710,9
						18-19 tuổi	16	50,0		834,2	288,4-2413,6
						20-24 tuổi	96	60,4		906,2	681,7-1204,8
						25-29 tuổi	97	74,2		1454,6	1099,3-1924,9
						> 30 tuổi	63	90,5		2687,2	2073,2-3483,0

Tác giả	Năm công bố	Quốc gia	Loại xét nghiệm	Loại sinh phẩm xét nghiệm	Ngưỡng áp dụng	Đặc điểm phụ nữ	n	Tỷ lệ có kháng thể bảo vệ		Nồng độ kháng thể (mIU/ml)	
								%	95% CI	GMT*	95% CI
Nguyễn Minh Hằng [15]	2017	Miền Bắc, Việt Nam	ELISA	Enzygnost Anti-Measles IgG, Đức	200	16-19 tuổi	128	64,1			
						20-29 tuổi	167	88			
						> 30 tuổi	86	94,2			
Nguyễn Ngọc Quỳnh [29]	2019	Ba Vì, Hà Nội	ELISA	Siemens Enzygnost anti-measles IgG test	636mIU/ml	< 25 tuổi	200	66,0			
						> 30 tuổi	201	88,06			

Phân tích kết quả kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức đủ bảo vệ theo nhóm tuổi cho thấy nhóm trên 25 tuổi có lượng kháng thể đủ bảo vệ cao hơn 1,94 lần so với nhóm đối tượng dưới 20 tuổi ($p = 0,01$) (Bảng 3.2.). Ngoài ra, có mối tương quan thuận yếu giữa tuổi và hiệu giá kháng thể trung hòa vi rút sởi ($r = 0,26$). Nguyên nhân có thể là do tuổi càng cao, khả năng tiếp xúc với vi rút sởi càng lớn, khả năng đã mắc bệnh càng cao do đó hiệu giá kháng thể trung hòa vi rút sởi sẽ cao hơn. Một nguyên nhân khác là từ năm 2000-2010, Hà Nội liên tục tổ chức các đợt tiêm bổ sung vắc-xin sởi cho trẻ 6 tuổi và 10 - 12 tuổi. Do đó, nhóm tuổi trên 25 có cơ hội được tiêm nhiều mũi vắc-xin sởi nhắc lại, do đó có lượng kháng thể cao hơn. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, nhóm nghề nghiệp là cán bộ, viên chức/văn phòng có kháng thể đủ ở mức bảo vệ cao gấp 1,43 lần so với nhóm nông dân với $p < 0,05$ (Bảng 3.2.). Sự khác biệt này có thể do nhóm cán bộ, viên chức/văn phòng có kiến thức và quan tâm về bệnh hơn, có ý thức phòng bệnh cao hơn, do vậy có thể họ quan tâm hơn đến việc tiêm phòng các bệnh truyền nhiễm trong đó có sởi, đặc biệt khi họ đi tiêm phòng quai bị và rubella trong mũi vắc-xin kết hợp M-M-R II dẫn đến tỷ lệ tiêm phòng sởi mũi bổ sung M-M-R II của họ cao hơn so với nhóm nông dân và các nhóm khác.

Trong số 1.235 phụ nữ tham gia nghiên cứu, 154 người (12,5%) âm tính với kháng thể trung hòa vi rút sởi (Biểu đồ 3.2.), trong khi có báo cáo rằng tỷ lệ tiêm chủng cho trẻ em dưới 1 tuổi trong TCMR, và trẻ em 5-6 tuổi và 10 - 12 tuổi trong các đợt tiêm nhắc lại vắc-xin sởi huyện Ba Vì thường xuyên đạt $> 99\%$ [20]. Vì vậy, có thể cần phải xem xét, đánh giá tính chính xác của hệ thống báo cáo TCMR trên địa bàn huyện Ba Vì hoặc có thể lý giải tỷ lệ này căn cứ vào các nghiên cứu trước đây của các tác giả và hiệu quả của vắc-xin phòng bệnh sởi, vắc-xin không phòng bệnh cho 100% số trẻ sau khi tiêm chủng.

Các nghiên cứu về miễn dịch học cho thấy việc tiêm phòng 1 mũi vắc-xin ở 9 tháng tuổi chỉ giúp cho khoảng 85-90% số trẻ được tiêm có miễn dịch phòng chống sởi [34]. Như vậy, chưa tính đến số bỏ sót, nếu không có mũi tiêm thứ 2 để đảm bảo tạo miễn dịch lấp đầy khoảng trống miễn dịch này (những trẻ không có được miễn dịch ở lần tiêm 1) thì chỉ sau một thời gian tích lũy, số cá thể nhạy cảm tăng dần và sẽ gây ra dịch nếu số lượng đủ lớn. Độ lớn của dịch tỷ lệ với số cá thể nhạy cảm tích lũy trong quần thể do chưa có được miễn dịch chủ động (tiêm chủng) hay miễn dịch đạt được (đã từng mắc bệnh sởi). Còn nếu số tích lũy chưa lớn mà đã nhiễm bệnh thì chỉ gây ra những dịch tản phát, số cá thể cảm nhiễm đã có thể tương đương với số trẻ 1 độ tuổi không được tiêm. Những cá thể bị bỏ sót, những trẻ không có được miễn dịch sau tiêm tích lũy qua các năm chính là lỗ hổng, không có hoặc nồng độ kháng thể kháng sởi rất thấp trong máu. Ngoài ra, chất lượng mũi tiêm và đáp ứng miễn dịch của từng cá thể cũng ảnh hưởng tới tỷ lệ miễn dịch của quần thể. Vì việc đáp ứng tạo miễn dịch sau tiêm chịu ảnh hưởng của rất nhiều yếu tố. Thứ nhất là chất lượng vắc-xin. Thứ hai là việc bảo quản vắc-xin trong dây chuyền lạnh. Thứ ba là việc thực hiện tiêm an toàn (liều lượng vắc-xin, bảo quản và sử dụng vắc-xin trong buổi tiêm). Thứ tư là khả năng sinh miễn dịch của trẻ (như trẻ bị bệnh suy giảm miễn dịch). Trong trường hợp yếu tố thứ nhất, hai, ba được kiểm soát tốt thì vẫn còn các yếu tố khác ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch sau tiêm. Theo nghiên cứu của Đặng Thị Thanh Huyền, Phạm Ngọc Đính (2013) về đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc-xin sởi cho trẻ 18 tháng tuổi tại huyện Kim Bôi, tỉnh Hòa Bình năm 2012, tỷ lệ này là 85% ở mũi tiêm đầu tiên và 95% ở mũi tiêm thứ 2 [8]. Như vậy luôn có một khoảng trống miễn dịch trong cộng đồng ở từng lứa tuổi. Tích lũy qua mỗi năm số lượng cá thể còn cảm nhiễm với vi rút sởi này tăng lên theo thời gian.

Trong 1.235 phụ nữ từ 18-30 tuổi tham gia nghiên cứu, chỉ có 58,5% có kháng thể đủ mức bảo vệ. Do vậy, cần thực hiện các mũi tiêm bổ sung định kỳ để phòng các ca bệnh sởi lẻ tẻ ở lứa tuổi này. Có tới 41,5% không đủ kháng thể trung hoà kháng vi rút sởi ở mức bảo vệ ở nhóm phụ nữ 18-30, lứa tuổi sinh đẻ (Biểu đồ 3.2.). Như vậy, kháng thể kháng sởi thụ động ở trẻ được sinh ra từ các bà mẹ này như thế nào khi trẻ tới tuổi tiêm phòng vắc-xin sởi là một câu hỏi cần tiếp tục được nghiên cứu để đưa ra các biện pháp can thiệp trong tương lai, giúp thực hiện mục tiêu thanh toán bệnh sởi của Việt Nam vào năm 2030.

4.3. Về hiệu quả tiêm vắc-xin sởi cho phụ nữ trước mang thai qua sự biến động kháng thể trung hoà ở trẻ được sinh ra tới 9 tháng tuổi

Về kháng thể trung hoà vi rút sởi trẻ sau sinh cho đến 9 tháng tuổi

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về kháng thể kháng sởi của trẻ em sau khi sinh và cho đến 9 tháng tuổi, các kết quả cho thấy có sự suy giảm nồng độ kháng thể của trẻ từ khi sinh ra cho đến khi đủ 9 tháng tuổi. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng thấy kháng thể trung hoà vi rút sởi ở trẻ sơ sinh giảm từ thời điểm sinh đến 9 tháng tuổi, tuy nhiên, kết quả cũng có những khác biệt so với các nghiên cứu khác. Tác giả Hayley Gans và cộng sự trong một nghiên cứu đánh giá đáp ứng với vắc-xin sởi tại các thời điểm 6, 9 và 12 tháng tại Mỹ, kết quả kháng thể đối với vi rút sởi có ở 64% trẻ 6 tháng, 39% ở trẻ 9 tháng và chỉ có 2% ở nhóm trẻ 12 tháng [26], cao hơn trong nghiên cứu này tại thời điểm trẻ 6 và 9 tháng tuổi có thể là do thời điểm nghiên cứu từ năm 2000 và đặc điểm dịch tễ bệnh sởi cũng đã có thay đổi. Tác giả Ariyasriwatana .C năm 2003 trong nghiên cứu thử nghiệm vắc-xin tại Thái Lan thấy 93,5% trẻ em 9 tháng tuổi không có kháng thể bảo vệ đối với vi rút sởi [37]. Nghiên cứu năm 2002 của Metinas .S và cộng sự tại Thổ Nhĩ Kỳ cho kết quả 78,4% trẻ 0 tháng tuổi sinh ra từ bà mẹ được tiêm chủng vắc-xin

sởi có kháng thể bảo vệ và chỉ 26% trẻ từ 4-9 tháng tuổi có kháng thể bảo vệ đối với sởi [77]. Các kết quả nghiên cứu này tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của tác giả Xu, G. Z và cộng sự tại Trung Quốc cho thấy tỷ lệ trẻ sơ sinh có kháng thể đủ bảo vệ là 89,3%, trẻ 6 tháng tuổi là 6,9%, và 6,7% ở trẻ 8 tháng tuổi [100]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Quỳnh và cộng sự tại Ba Vì, Hà Nội từ năm 2015-2017, cho thấy tỷ lệ có kháng thể phòng bệnh sởi ở trẻ em tại các thời điểm: khi sinh, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng ở các bà mẹ dưới 25 tuổi giảm dần theo thời gian và lần lượt là 72,0%, 68,0%, 50,0% và 18,5% [29]. Tỷ lệ này có khác biệt và cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi có thể do: 1) Việc lựa chọn đối tượng nghiên cứu khác nhau, nghiên cứu trước đây lựa chọn đối tượng là phụ nữ tại bệnh viện khi đi sinh con còn nghiên cứu này lựa chọn phụ nữ chưa có thai tại cộng đồng; 2) Phương pháp, kỹ thuật xét nghiệm đã sử dụng, nghiên cứu trước đây là kỹ thuật ELISA, nghiên cứu này là kỹ thuật trung hòa giảm đám hoại tử cho kết quả chính xác, tin cậy hơn.

Về hiệu quả phòng bệnh sởi ở trẻ 9 tháng tuổi

Trước tình hình bệnh sởi trong những năm gần đây, với tỷ lệ mắc ở nhóm trẻ em có xu hướng gia tăng, chủ yếu ở trẻ em dưới 5 tuổi và nhóm dưới 9 tháng tuổi chiếm tỷ lệ cao [17]. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mong muốn tìm được biện pháp hữu hiệu giảm tỷ lệ trẻ em mắc bệnh sởi nhất là với nhóm chưa đến tuổi tiêm chủng vắc-xin phòng bệnh. Kết quả cho thấy, tỷ lệ trẻ được bảo vệ phòng bệnh sởi ở trẻ em tại nhóm có mẹ được tiêm vắc-xin sởi cao hơn ở nhóm có mẹ được tiêm vắc-xin cúm ở tất cả các thời điểm khi sinh, 3 tháng tuổi, 6 tháng tuổi, 9 tháng tuổi lần lượt là: 66,7%-61,5%; 17,3%-15,4%; 7,2%-1,6%; 2,9%-0%. Tuy nhiên, các sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Theo tìm hiểu của chúng tôi, trên thế giới và tại Việt Nam, các nghiên cứu tương tự như nghiên cứu này còn hạn chế, và có 1 số nghiên cứu về tồn lưu kháng thể ở trẻ em sau khi sinh có liên quan. Một nghiên cứu tại Banglades xác định mức độ kháng thể đối với sởi ở trẻ sau sinh cho kết quả 97,6% trẻ có kháng thể kháng vi rút sởi ngay sau sinh, nhưng chỉ 25,5% trẻ còn kháng thể bảo vệ ở lứa tuổi 2-5 tháng và hoàn toàn không có kháng thể bảo vệ từ sau 5 tháng tuổi tháng tuổi [90]. Nghiên cứu thử nghiệm vắc-xin sởi của Cesario Martins tại Ấn Độ năm 2013 có kết quả chỉ có 7% trẻ 9 tháng tuổi có đủ kháng thể bảo vệ với vi rút sởi; nghiên cứu khác cũng của tác giả này và cộng sự năm 2014 cho kết quả 75% trẻ từ 4,5 tháng tuổi không còn kháng bảo vệ [76]. Tại Việt Nam, cũng đã có nhiều nghiên cứu về tình trạng kháng thể kháng sởi của trẻ sau sinh. Trong nghiên cứu của Trịnh Quang Trí và cộng sự tại Đắk Lắk trẻ từ trên 6 tháng tuổi đã không còn kháng thể kháng vi rút sởi [22]. Nghiên cứu của Đặng Thị Thanh Huyền và cộng sự tại Tứ Kỳ, Hải Dương, ở nhóm 6-9 tháng tuổi là 0,5%. Tất cả (100%) trẻ từ 7-9 tháng tuổi không còn kháng thể bảo vệ [9]. Như vậy, 1 số nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam cho thấy tại thời điểm sau 6 tháng tuổi, đặc biệt thời điểm 9 tháng tuổi hầu như trẻ không còn kháng thể phòng bệnh sởi trong máu do mẹ truyền sang, trong nghiên cứu của chúng tôi, đối với nhóm can thiệp tiêm vắc-xin sởi cho mẹ thì tại thời điểm 6 tháng tuổi tỷ lệ có nồng độ kháng thể được bảo vệ phòng bệnh sởi là 7,2%, đến 9 tháng tuổi là 2,9%, tỷ lệ này cao hơn các tỷ lệ tương tự trong các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam và trên thế giới có thể là do hiệu quả của biện pháp can thiệp đã làm kéo dài thời gian tồn lưu kháng thể trung hòa vi rút sởi ở trẻ em.

Sự thay đổi kháng thể kháng vi rút sởi ở trẻ em sau sinh ở các phụ nữ đã được tiêm vắc-xin phòng sởi-quai bị-rubella trước khi mang thai.

Nghiên cứu này có những khác biệt so với các nghiên cứu đã triển khai trước đây trên thế giới và tại Việt Nam, đó là tiến hành can thiệp bằng tiêm chủng cho mẹ và sau đó theo dõi sự biến đổi kháng thể trung hòa vi rút sởi của con sau khi sinh tại nhiều thời điểm là khi sinh (máu cuống rốn), khi 3 tháng, 6 tháng và 9 tháng tuổi, mặc dù kết quả nghiên cứu chưa hoàn toàn chứng minh được hiệu quả biện pháp tiêm phòng cho mẹ để giảm nguy cơ mắc sởi ở con trong năm đầu đời, nhưng kết quả nghiên cứu cũng có nhiều điểm mới so với các nghiên cứu trước đây.

Kết quả định lượng kháng thể trung hòa vi rút sởi ở trẻ em tại thời điểm khi sinh (máu cuống rốn) cho thấy, ở nhóm can thiệp – mẹ được tiêm vắc-xin phòng sởi-quai bị-rubella tỷ lệ trẻ em có kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu là 81,0% (68/84), tỷ lệ kháng thể ở mức đủ bảo vệ hoàn toàn phòng bệnh sởi (≥ 120 mIU/ml) là 66,7% (56/84), các tỷ lệ này cao hơn so với trẻ ở nhóm chứng – mẹ được tiêm vắc-xin phòng cúm tương ứng là 76,9% (20/26) và 61,5% (16/26), tuy nhiên với cỡ mẫu nhỏ nên sự khác biệt về các tỷ lệ chưa có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.11, 3.6). Khi so sánh kết quả nghiên cứu ở nhóm can thiệp với kết quả nghiên cứu với một số tác giả khác chúng tôi thấy có sự khác biệt. Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Quỳnh và cộng sự cũng tại huyện Ba Vì từ năm 2015 đến 2017 tỷ lệ trẻ khi sinh có kháng thể kháng sởi trong máu ở các bà mẹ dưới 25 tuổi là 72,00% (144/200) [29]. Tác giả Đặng Thị Thanh Huyền và cộng sự nghiên cứu năm 2016 tại Đông Anh, Hà Nội cho kết quả trong tổng số 196 trẻ sơ sinh, chỉ 75,0% máu cuống rốn có kháng thể kháng vi rút sởi, đặc biệt tỷ lệ này ở các bà mẹ trẻ tuổi còn thấp hơn, cụ thể: mẹ từ 18-19 tuổi (số lượng 13 mẹ) tỷ lệ 53,8%, mẹ từ 20-24 tuổi (số lượng 68) tỷ lệ 66,2%, mẹ từ 25-29 tuổi (số lượng 73) tỷ lệ 78,1%, các mẹ trên 30 tuổi có tỷ lệ cao hơn 90,5% [7]. Trong nghiên cứu của tác giả Trịnh Quang Trí và cộng sự năm 2018 tại Đắc Lắc cho kết quả, trong tổng số 188

mẫu máu cuống rốn của trẻ sơ sinh, tỷ lệ có kháng thể kháng vi rút sởi chung là 71,8%, tỷ lệ này cũng thấp hơn ở các bà mẹ có tuổi trẻ hơn, cụ thể: với mẹ dưới 20 tuổi (số lượng 26 mẹ) là 50,0%, mẹ từ 20-24 tuổi (số lượng 56 mẹ) là 58,9%, mẹ từ 25-29 tuổi (số lượng 77 mẹ) là 81,8% [21]. Tìm hiểu một số nghiên cứu trên thế giới chúng tôi thấy, tỷ lệ máu cuống rốn trẻ sơ sinh có kháng thể kháng sởi là 70,0% (n = 79) trong nghiên cứu năm 2010 tại Bỉ của tác giả Leuriden E. và cộng sự, tỷ lệ này thấp hơn ở những bà mẹ được tiêm chủng so với mẹ có kháng thể do mắc sởi tự nhiên [69]. Như vậy, qua so sánh với các nghiên cứu tại Việt Nam (Hà Nội, Đắk Lắk) và một số nghiên cứu ở nước ngoài thì tỷ lệ có kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu cuống rốn của trẻ sơ sinh ở nhóm mẹ được tiêm vắc-xin phòng sởi trước khi mang thai trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ cao hơn và cao hơn trong nhóm chúng. Các kết quả này phần nào là do ảnh hưởng của can thiệp đã tác động đến làm tăng tỷ lệ có kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu của con khi sinh ra.

Bảng 4.2. Tình trạng kháng thể kháng vi rút sởi trẻ em ở một số nước trên Thế giới và tại Việt Nam

Tác giả	Năm công bố	Quốc gia	Loại XN	Loại sinh phẩm xét nghiệm	Ngưỡng áp dụng	Nhóm tuổi trẻ/mẹ	n	Tỷ lệ có kháng thể		Nồng độ kháng thể trung bình (mIU/ml)	
								%	95% CI	GMT	95% CI
Leuridan E. [69]	2010	Bi	ELISA	Enzygnost Anti-Measles IgG, Đức	OD >0.2	Máu cuống rốn	79	70		698	521-935
						1 tháng	67	61	493	364-668	
						3 tháng	73	29	179	132-243	
						6 tháng	31	3	37	27-50	
						9 tháng	44	0	12	8-16	
						12 tháng	68	0	6	4-8	
Plans P. [86]	2014	Tây Ban Nha	ELISA	Enzygnost Anti-Measles IgG, Siemens, Đức	300IU/ml	Tổng số mẫu máu cuống rốn	353	90,4	87,1-93,6		
						Mẹ 15-24 tuổi	61	82	71,5-92,4		
						Mẹ 25-29 tuổi	79	87,3	79,4-95,3		
						Mẹ 30-34 tuổi	115	90,4	84,6-96,2		
						Mẹ 35-49 tuổi	98	98	92,8-99,7		
Hye Kyung Cho [48]	2016	Hàn Quốc	ELISA	Enzygnost®; Dade Behring, Schwalbach, Đức	ΔA 0.200	<1 tháng		94,4			
						1 tháng		54,2			
						4 tháng		15,4			
						>5 tháng		0			

Tác giả	Năm công bố	Quốc gia	Loại XN	Loại sinh phẩm xét nghiệm	Ngưỡng áp dụng	Nhóm tuổi trẻ/mẹ	n	Tỷ lệ có kháng thể		Nồng độ kháng thể trung bình (mIU/ml)						
								%	95% CI	GMT	95% CI					
Cetin Coban S. [47]	2019	Thổ Nhĩ Kỳ	ELISA	Enzygnost Anti-Measles IgG, Đức	200mIU/ml	Trẻ ngay lúc sinh	712	81	78-84	883	790-988					
						Mẹ < 26 tuổi						412	86	82-89	1.374	1.164-1.627
						Mẹ > 32 tuổi						369	90	87-93	1.819	1.539-2.126
Đặng Thị Thanh Huyền [13]	2017	Đông Anh, Hà Nội	ELISA	Enzygnost Anti-Measles IgG, Siemens, Đức	120 mIU/ml	Tổng trẻ sơ sinh	196	75								
						Mẹ 18-19 tuổi	13	53,8								
						Mẹ 20-24 tuổi	68	66,2								
						Mẹ 25-29 tuổi	73	78,1								
						Mẹ > 30 tuổi	42	90,5								
Trịnh Quang Trí [21]	2019	Đắk Lắk	ELISA	Sinh phẩm IBL - Đức	300 mIU/ml	Tổng số mẫu máu cuống rốn	188	71,8		924,49						
						Mẹ < 20 tuổi	26	50,0								
						Mẹ 20-24 tuổi	56	58,9								
						Mẹ 25-29 tuổi	77	81,8								
						Mẹ > 29 tuổi	29	89,7								

Tác giả	Năm công bố	Quốc gia	Loại XN	Loại sinh phẩm xét nghiệm	Ngưỡng áp dụng	Nhóm tuổi trẻ/mẹ	n	Tỷ lệ có kháng thể		Nồng độ kháng thể trung bình (mIU/ml)	
								%	95% CI	GMT	95% CI
Trịnh Quang Trí [22]	2019	Đắk Lắk	ELISA	Sinh phẩm IBL - Đức	300mIU/ml	3-4 tháng	51	15,69			
						5-6 tháng	133	6,02			
						> 6 tháng	174	0,0			
Nguyễn Ngọc Quỳnh [29]	2019	Ba Vì, Hà Nội	ELISA	Siemens Enzygnost anti-measles IgG test	636mIU/ml	Mẹ < 25 tuổi	200				
						Khi sinh	144	72,0			
						3 tháng	134	67,68			
						6 tháng	100	50,0			
						9 tháng	37	19,17			

Tại thời điểm trẻ 3 tháng tuổi, trong nghiên cứu của chúng tôi đã thu thập được 120 mẫu máu tĩnh mạch trẻ ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Kết quả xét nghiệm cho thấy, đối với nhóm can thiệp – mẹ được tiêm vắc-xin phòng sởi, tỷ lệ có kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu là 21,0% (17/81), trong đó tỷ lệ được bảo vệ hoàn toàn phòng bệnh sởi là 17,0%. Chúng tôi thấy, mặc dù mẹ đã được tiêm vắc-xin phòng sởi nhưng tỷ lệ có kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu của con cũng giảm rất nhanh sau thời gian 3 tháng, từ 81,0% xuống 21,0% (Bảng 3.6., 3.10.). Khi so sánh kết quả này với kết quả một số nghiên cứu khác trên thế giới và tại Việt Nam chúng tôi thấy như sau: Tác giả Trịnh Quang Trí nghiên cứu tại Đắk Lắk năm 2018, tỷ lệ trẻ từ 3-4 tháng tuổi có kháng thể kháng vi rút sởi là 15,69% (số lượng 51 mẫu) [22]. Tác giả Hye Kyung Cho nghiên cứu tại Hàn Quốc năm 2016, trên trẻ từ 4 tháng tuổi thì tỷ lệ có kháng thể kháng vi rút sởi là 15,4% [48]. Nghiên cứu của tác giả Leuridan E. năm 2010 tại Bỉ tỷ lệ này ở trẻ 3 tháng tuổi sinh ra từ các bà mẹ trẻ (độ tuổi được tiêm chủng) là 29,0% (số lượng mẫu 73) [69]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quỳnh từ 2015-2017 tại Ba Vì tỷ lệ trẻ 3 tháng tuổi có kháng thể kháng sởi trong máu ở các bà mẹ dưới 25 tuổi là 67,68% [29]. Như vậy kết quả có kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu trẻ 3 tuổi có mẹ được tiêm vắc-xin phòng sởi của chúng tôi cao hơn kết quả 1 số nghiên cứu tương tự, nhưng cũng thấp hơn ở 1 số các nghiên cứu khác, điều này có thể do 1) Nhìn chung cỡ mẫu trong các nghiên cứu đều thấp, kết quả dễ bị sai lệch, 2) Phương pháp xét nghiệm khác nhau: các nghiên cứu khác sử dụng phương pháp ELISA với các bộ sinh phẩm khác nhau, trong khi nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kỹ thuật trung hòa giảm đám hoại tử để định lượng kháng thể trung hòa vi rút sởi có thể cho kết quả với độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn.

Tại thời điểm trẻ 6 tháng tuổi, trong nghiên cứu này, 242 mẫu máu tĩnh mạch trẻ đã được thu thập để xét nghiệm định lượng kháng thể trung hòa vi

rút sỏi. Kết quả cho thấy, trẻ ở trong nhóm can thiệp-mẹ tiêm vắc-xin phòng sỏi-quai bị-rubella có 32/180 chiếm 17,7% có kháng thể trong máu, trong đó tỷ lệ được bảo vệ hoàn toàn với bệnh sỏi là 13/180 là 7,2%, các tỷ lệ này cao hơn trong nhóm trẻ đối chứng-mẹ tiêm vắc-xin phòng cúm tương ứng là 11,3% và 1,6% (Bảng 3.7, 3.11). Như vậy kể cả trong nhóm can thiệp và nhóm đối chứng, tỷ lệ có kháng thể trung hòa vi rút sỏi trong máu tại thời điểm trẻ 6 tháng tuổi vẫn tiếp tục giảm nhanh so với thời điểm trẻ 3 tháng. Tuy nhiên khi so sánh với các nghiên cứu khác chúng tôi vẫn thấy có sự khác biệt. Trong nghiên cứu của Trình Quang Trí năm 2018 tại Đắk Lắk tỷ lệ trẻ từ 5-6 tháng tuổi có kháng thể kháng vi rút sỏi trong máu chỉ là 6,02% [22]. Trong nghiên cứu của Leuriden E. và cộng sự năm 2010 tại Bỉ, tỷ lệ có kháng thể trong máu của trẻ 6 tháng tuổi ở các bà mẹ được tiêm chủng là 3% [69]. Trong nghiên cứu của Hye Kyung Cho năm 2016 tại Hàn Quốc, cho kết quả trẻ từ 5 tháng tuổi trở lên tỷ lệ có kháng thể kháng sỏi trong máu là 0% [48]. Như vậy, tỷ lệ có kháng thể kháng vi rút sỏi trong máu trẻ tại thời điểm 6 tháng tuổi trong các nghiên cứu trên thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi đối với nhóm trẻ can thiệp-mẹ được tiêm vắc-xin phòng sỏi-quai bị-rubella.

Tại thời điểm trẻ 9 tháng tuổi, trong nghiên cứu này, có 237 mẫu máu được thu thập, kết quả cho thấy, trong nhóm can thiệp tỷ lệ trẻ có kháng thể trung hòa vi rút sỏi trong máu là 5,8% (10/173), trong đó tỷ lệ được bảo vệ hoàn toàn phòng bệnh sỏi là 2,9% (5/173), tỷ lệ có kháng thể của nhóm trẻ đối chứng là 1,6% (1/64), không có trẻ nào có mức kháng thể trung hòa vi rút sỏi ở mức đủ được bảo vệ hoàn toàn phòng bệnh sỏi (Bảng 3.8 và bảng 3.12) . Như vậy trong nhóm trẻ can thiệp, tỷ lệ có kháng thể trung hòa vi rút sỏi trong máu trẻ tiếp tục giảm so với thời điểm 6 tháng (20,4% xuống 5,8%), tuy nhiên vẫn còn 2,9% trẻ có nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sỏi ở mức bảo

vệ hoàn toàn phòng bệnh, trong khi ở nhóm đối chứng, đã không còn trẻ nào được bảo vệ hoàn toàn. Điều này cũng có thể là do hiệu quả của can thiệp với mẹ trước khi mang thai. Trong nghiên cứu của Trịnh Quang Trí năm 2018 tại Đắk Lắk tỷ lệ trẻ trên 6 tháng tuổi có kháng thể kháng vi rút sởi trong máu chỉ là 0% [22]. Trong nghiên cứu của Leuriden E. và cộng sự năm 2010 tại Bỉ, tỷ lệ có kháng thể trong máu của trẻ 9 tháng tuổi ở các bà mẹ được tiêm chủng cũng là 0% [69]. Nghiên cứu của Hye Kyung Cho năm 2016 tại Hàn Quốc, cũng cho kết quả tương tự, trẻ từ 5 tháng tuổi trở lên không còn kháng thể kháng vi rút sởi trong máu [48]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quỳnh và cộng sự năm 2015-2017 cũng tại Ba Vì, trong số 37 trẻ 9 tháng tuổi ở các bà mẹ dưới 25 tuổi có 19,17% vẫn còn kháng thể kháng vi rút sởi trong máu, cao hơn so với trong nghiên cứu này của chúng tôi có thể là do đã sử dụng phương pháp xét nghiệm miễn dịch gắn Enzyme (ELISA) định lượng toàn bộ các kháng thể vi rút sởi, trong khi nghiên cứu này sử dụng phương pháp trung hòa giảm đám hoại tử chỉ xác định kháng thể trung hòa là kháng thể có tác dụng phòng bệnh thực sự. Như vậy có nhiều kết quả nghiên cứu cho kết quả khác nhau, nhưng trong nghiên cứu này của chúng tôi, đối với nhóm can thiệp, thì tỷ lệ có kháng thể phòng bệnh sởi ở trẻ 9 tháng tuổi cao hơn nhóm đối chứng và cao hơn so với một số nghiên cứu khác tại Việt Nam và trên thế giới.

Như vậy, trong nghiên cứu này của chúng tôi, tổng cộng 709 mẫu máu tĩnh mạch của trẻ em từ khi sinh đến 9 tháng tuổi đã được thu thập để xét nghiệm định lượng kháng thể trung hòa vi rút sởi bằng kỹ thuật trung hòa giảm đám hoại tử, tại các thời điểm thu thập mẫu bệnh phẩm của trẻ: máu cuống rốn khi sinh, 3 tháng, 6 tháng và 9 tháng tuổi, kết quả xét nghiệm cho thấy kết quả tỷ lệ được bảo vệ phòng bệnh sởi của trẻ ở nhóm can thiệp cao hơn so với trẻ trong nhóm đối chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, trừ trường hợp khi so sánh trẻ tại thời điểm khi sinh từ các bà mẹ đã

có kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức được bảo vệ trước khi can thiệp các tỷ lệ được bảo vệ phòng bệnh sởi là 88,0% ở nhóm can thiệp và 64,4% ở nhóm đối chứng ($p=0,03$) (Bảng 3.21). Và khi so sánh kết quả nghiên cứu này với các nghiên cứu khác tại Việt Nam và trên thế giới, chúng tôi thấy tỷ lệ có kháng thể phòng bệnh sởi ở nhóm trẻ can thiệp có cao hơn các kết quả của các tác giả khác đã công bố, đặc biệt là đối với lứa tuổi 6 tháng và 9 tháng tuổi, đối với hầu hết các nghiên cứu khác thì trong độ tuổi này trẻ đã không còn kháng thể kháng vi rút sởi trong máu do mẹ truyền qua [22], [48], [69]. Tuy nhiên tỷ lệ được bảo vệ phòng bệnh sởi tại thời điểm 9 tháng tuổi đối với nhóm can thiệp cũng rất thấp là 2,9% và với cả 2 nhóm là 2,1%, can thiệp có thể phần nào có ảnh hưởng đến sự kéo dài nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu của con sau khi tiêm phòng vắc-xin sởi cho mẹ trước khi mang thai tuy nhiên hiệu quả là không cao và chưa có ý nghĩa thống kê.

Về biện pháp phòng bệnh sởi cho trẻ dưới 9 tháng tuổi.

Hiện nay tại Việt Nam và hầu hết các quốc gia trên Thế giới, mũi tiêm vắc-xin sởi đầu tiên chỉ định khi trẻ đủ 9 tháng tuổi, 1 số quốc gia phát triển, có tỷ lệ tiêm chủng cao, lịch tiêm mũi đầu tiên cho trẻ lúc đủ 12 tháng tuổi, lịch tiêm tùy thuộc vào tình hình dịch sởi và đặc điểm các quốc gia [32]. Trong khi có nhiều báo cáo về tỷ lệ trẻ mắc sởi ở nhóm dưới 9 tháng tuổi tăng lên trong các vụ dịch gần đây [14, 16, 19] vậy biện pháp nào để phòng bệnh cho trẻ trong nhóm tuổi này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, việc tiêm chủng vắc-xin sởi cho phụ nữ trước khi mang thai không làm tăng nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu ở con dưới 9 tháng tuổi ở nhóm can thiệp so với nhóm đối chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tại các thời điểm trẻ 6,9 tháng tuổi, tỷ lệ còn được bảo vệ phòng bệnh sởi của cả nhóm can thiệp và nhóm đối chứng đều giảm thấp. Đặc biệt, tại thời điểm 9 tháng tuổi trong số 173 trẻ ở nhóm can thiệp được lấy mẫu xét nghiệm, chỉ có

5 trẻ chiếm tỷ lệ 2,9% có nồng độ kháng thể đủ mức bảo vệ phòng bệnh sởi, như vậy hầu hết trẻ 9 tháng tuổi (97,1%) trẻ có mẹ tiêm vắc-xin sởi trước sinh vẫn có khả năng bị mắc bệnh sởi nếu dịch sởi xảy ra trong cộng đồng. Với tỷ lệ lớn trẻ còn có khả năng mắc bệnh như vậy, biện pháp tiêm chủng cho mẹ trước khi mang thai không thực sự hiệu quả trong việc ngăn ngừa dịch sởi xảy ra đối với trẻ 9 tháng tuổi.

Để giảm tỷ lệ mắc sởi ở lứa tuổi này hiện nay, cần cân nhắc xem xét thực hiện khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới về có thể chỉ định tiêm chủng một mũi vắc-xin sởi cho trẻ 6 tháng tuổi trong một số trường hợp sau: 1) Tại các khu vực có dịch sởi đang xảy ra. 2) Đối với những trẻ sơ sinh có nguy cơ mắc bệnh cao bệnh sởi (ví dụ như tiếp xúc với các trường hợp mắc bệnh sởi đã biết hoặc trong các khu vực có nguy cơ phơi nhiễm tăng). 3) Trẻ sơ sinh được biết là bị nhiễm hoặc phơi nhiễm với HIV (tức là sinh ra từ mẹ nhiễm HIV). Mũi vắc-xin tại thời điểm 6 tháng tuổi được coi là mũi “0” và trẻ vẫn tiếp tục tiêm chủng mũi 1 khi đủ 9 tháng tuổi và mũi 2 khi đủ 18 tháng tuổi theo hướng dẫn của chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia [34].

4.4. Những thuận lợi, khó khăn khi triển khai và hạn chế của đề tài nghiên cứu.

Thuận lợi và khó khăn khi triển khai đề tài.

Cho đến thời điểm hiện tại, nghiên cứu này là duy nhất tại Việt Nam thực hiện tiêm chủng vắc-xin sởi cho phụ nữ trước khi sinh và đánh giá hiệu quả phòng bệnh ở con cho đến 9 tháng tuổi, nghiên cứu có thuận lợi do được triển khai dưới sự hỗ trợ của Ủy ban nhân dân thành phố Hà Nội, Sở Y tế Hà Nội, sự giúp đỡ chuyên môn kỹ thuật của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương trong chỉ đạo và tổ chức thực hiện các xét nghiệm bằng kỹ thuật trung hòa giảm đám hoại tử tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. Đề tài triển khai được cũng phải kể đến sự thuận lợi và có hệ thống tổ chức tốt của mạng lưới y tế cơ

sở, nhất là Trung tâm Y tế huyện Ba Vì, các Trạm Y tế có triển khai nghiên cứu và mạng lưới cộng tác viên dân số đã nhiệt tình tham gia vào các hoạt động của nghiên cứu.

Sở Y tế Hà Nội là cơ quan quản lý nhà nước trên địa bàn đã có chỉ đạo để tổ chức triển khai được đề tài trên thực địa bằng các văn bản phối hợp với Ủy ban nhân dân huyện Ba Vì, chỉ đạo Trung tâm Kiểm soát bệnh tật, Trung tâm Y tế huyện Ba Vì và bệnh viện huyện Ba Vì phối hợp theo lĩnh vực chuyên môn để thực hiện các hoạt động của đề tài trong thời gian từ năm 2018 đến năm 2021.

Tuy nhiên trong thời gian triển khai nghiên cứu, cũng có nhiều khó khăn xảy ra, có cả khó khăn chủ quan và khách quan không lường trước được và cũng đã phần nào ảnh hưởng đến hoạt động can thiệp, theo dõi và thu thập số liệu của đề tài.

Nguyên nhân khách quan: Đề tài bắt đầu thực hiện hoạt động tuyển chọn đối tượng nghiên cứu và tổ chức can thiệp trong năm 2018, sau đó là quá trình theo dõi phụ nữ tại 25 xã thị trấn và tổ chức thu thập mẫu bệnh phẩm của con họ khi sinh, khi 3 tháng, 6 tháng và 9 tháng. Đến cuối năm 2019 và đầu năm 2020 dịch COVID-19 bắt đầu xảy ra tại Hà Nội (ca bệnh xâm nhập từ châu Âu vào Hà Nội đầu tiên vào ngày 6/3/2020), nhưng thực tế các hoạt động chống dịch tại Hà Nội đã bắt đầu triển khai từ tháng 12/2019 ngay khi tình hình dịch phức tạp tại Vũ Hán và sau đó có các ca bệnh xâm nhập vào tỉnh Vĩnh Phúc. Cùng với tình hình cả nước, trên địa bàn Hà Nội đã ghi nhận 4 đợt dịch liên tiếp kéo dài đến tháng 4/2022 mới cơ bản được khống chế, các hoạt động xã hội mới tương đối bình thường trở lại. Trong thời gian diễn ra dịch COVID-19, có những thời điểm toàn thành phố thực hiện chỉ thị 16 của Thủ tướng chính phủ về giãn cách xã hội, Chỉ thị 15 về cao điểm phòng

chống dịch COVID-19, các khu vực ổ dịch bị cách ly, phong tỏa, hạn chế đi lại dẫn đến việc đi lại khó khăn và việc thu thập mẫu bệnh phẩm cho trẻ tại các xã rất khó khăn, thậm chí trong các thời điểm giãn cách xã hội kéo dài (tháng 7- tháng 9/2021) đã không thực hiện được. Hơn nữa, sự tập trung toàn lực của ngành y tế, cán bộ y tế các tuyến, từ xã, phường, thị trấn trong công tác điều tra xử lý ổ dịch, lấy mẫu xét nghiệm và các chiến dịch tiêm chủng diện rộng cũng đã ảnh hưởng đến việc triển khai các hoạt động của đề tài.

Về các nguyên nhân chủ quan: Nghiên cứu thực hiện trên một số lượng lớn phụ nữ (1.235 người) và địa bàn rộng (25 xã, thị trấn), chia 2 nhóm can thiệp bắt buộc bằng chọn ngẫu nhiên, tuy nhiên trên thực tế số phụ nữ không chấp nhận tiêm vắc-xin phòng cúm trong nhóm đối chứng chiếm tỷ lệ rất cao, việc từ chối tham gia nghiên cứu của nhóm đối tượng này khiến chúng tôi chuyển sang can thiệp bằng vắc-xin sởi-quai bị-rubella dẫn đến số phụ nữ trong nhóm can thiệp cao hơn nhiều so với nhóm đối chứng là 952 ở nhóm can thiệp so với 283 ở nhóm đối chứng. Sự di biến động của đối tượng khỏi địa bàn huyện Ba Vì cũng làm mất đối tượng nghiên cứu trong quá trình theo dõi. Nhiều phụ nữ đã không sinh con ở các Trạm Y tế và bệnh viện đa khoa huyện Ba Vì như dự tính mà đã chuyển đi sinh con tại các bệnh viện khác tại Hà Nội như Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ, bệnh viện đa khoa Sơn Tây... làm cho việc thu thập mẫu máu khi sinh (máu cuống rốn đạt tỷ lệ thấp) chỉ đạt 28,9% đối tượng được sinh ra. Tại thời điểm 3 tháng tuổi, tỷ lệ gia đình từ chối việc lấy máu trẻ để xét nghiệm nhiều lần làm cho tỷ lệ trẻ lấy mẫu thấp do lúc này trẻ còn quá nhỏ nên tỷ lệ lấy mẫu chỉ đạt 31,6% tổng số trẻ được sinh ra.

Các hạn chế của đề tài nghiên cứu.

Từ những nguyên nhân khách quan, chủ quan trong quá trình triển khai nên đề tài có nhiều hạn chế. Các đối tượng nghiên cứu sau khi được lựa chọn đã không tuân thủ nghiên cứu theo kế hoạch dẫn đến số lượng các nhóm can thiệp và đối chứng có chênh lệch đáng kể (952 và 283). Di biến động của đối tượng nghiên cứu và tỷ lệ từ chối lấy mẫu cao đặc biệt nhóm trẻ 3 tháng tuổi đã dẫn đến tỷ lệ mẫu thu thập được thấp so với dự kiến ban đầu đã ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu của đề tài.

Nghiên cứu về kháng thể trung hòa vi rút sởi của phụ nữ 18 đến 30 tuổi, mới chỉ tập trung vào một nhóm đối tượng và tỷ lệ tham gia ở các tuổi khác nhau, tỷ lệ tham gia ở nhóm dưới 20 tuổi rất thấp (chỉ 4,5%) nên kết quả nghiên cứu có thể chưa phản ánh chính xác tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi của phụ nữ trong toàn bộ lứa tuổi từ 18 đến 30. Các câu hỏi nghiên cứu về tình trạng mắc sởi trong quá khứ, tình trạng tiêm vắc-xin có thể mắc sai số cao và không chính xác do các sự kiện đã xảy ra quá lâu và đối tượng nghiên cứu có thể không khai báo chính xác.

Nghiên cứu can thiệp cũng mới chỉ được thực hiện ở quy mô ở một trong số 30 quận, huyện, thị xã của thành phố Hà Nội. Kết quả nghiên cứu tập trung nhiều vào đánh giá sự khác biệt về tình trạng kháng thể của trẻ ở 2 nhóm nghiên cứu ở các thời điểm sau sinh, chưa theo dõi được tình trạng mắc bệnh sởi của trẻ ở hai nhóm và cũng chưa đánh giá được các yếu tố có thể liên quan đến tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi của con sau sinh. Kết quả nghiên cứu can thiệp cũng có thể bị ảnh hưởng thêm bởi không tuân thủ chế độ nghiên cứu và tình trạng mắc bệnh của mẹ trẻ trong quá trình theo dõi. Mặc dù trong thời gian nghiên cứu, không xảy ra dịch sởi với nhiều ca mắc trên địa bàn huyện Ba Vì (2018: 13 trường hợp, 2019: 56 trường hợp, năm

2020: 1 trường hợp), tuy nhiên mẹ trẻ có thể không khai báo tình trạng mắc bệnh của mình và con của họ trong quá trình nghiên cứu để loại trừ khả năng mắc sởi tự nhiên do nhiễm vi rút sởi làm ảnh hưởng đến kết quả can thiệp.

Mặc dù hầu hết các đối tượng nghiên cứu đều khai báo không tiêm vắc-xin sởi trước thời gian can thiệp, tuy nhiên, không loại trừ trường hợp phụ nữ trong nhóm đối chứng cũng đã tiêm vắc-xin phòng sởi-quai bị-rubella ngay trước hoặc sau khi đã được tiêm vắc-xin cúm mà không khai báo đúng để được hưởng lợi từ việc can thiệp tiêm chủng của đề tài, và nghiên cứu của chúng tôi cũng không bắt buộc đối tượng tham gia nghiên cứu không được tiêm vắc-xin phòng sởi sau khi đã tiêm cúm vì vấn đề đạo đức. Nên nếu đối tượng nghiên cứu không khai báo trung thực về tình trạng tiêm chủng, kết quả nghiên cứu có thể bị ảnh hưởng.

KẾT LUẬN

5.1. Về tình trạng kháng thể trung hòa vi rút sởi và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi tại huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội năm 2018.

- 41,5% số phụ nữ trong độ tuổi từ 18 đến 30 tuổi không được bảo vệ phòng bệnh sởi (có nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi ở mức không đủ bảo vệ phòng bệnh sởi). 12,5% số phụ nữ trong độ tuổi từ 18 đến 30 tuổi trong huyết thanh hoàn toàn không có kháng thể trung hòa vi rút sởi.

- Nồng độ kháng thể trung hòa vi rút sởi trong máu của phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi có xu hướng tăng theo tuổi, trung bình là 384,41 mIU/ml, cao nhất ở tuổi 30 là 560,63 mIU/ml.

- Một số yếu tố liên quan tới việc tăng nồng độ kháng thể kháng vi rút ở mức bảo vệ sởi: Phụ nữ có hai con (OR=1,86 CI: 1,1 – 3,0), nghề nghiệp là cán bộ viên chức (OR=1.43; CI: 1,05-1,95).

5.2. Về hiệu quả tiêm vắc-xin sởi cho phụ nữ trước mang thai qua sự biến động kháng thể trung hòa ở trẻ được sinh ra tới 9 tháng tuổi.

Tỷ lệ có kháng thể và có kháng thể trung hòa vi rút sởi đủ bảo vệ phòng bệnh sởi ở nhóm can thiệp và nhóm đối chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tại các thời điểm khi sinh, 3, 6, 9 tháng tuổi ($p > 0,05$), trừ thời điểm khi sinh ở những bà mẹ đã có kháng thể đủ bảo vệ hoàn toàn phòng bệnh sởi ($p = 0,03$). Chưa có đủ bằng chứng về hiệu quả tiêm vắc xin sởi cho phụ nữ trước khi mang thai trong việc dự phòng bệnh sởi cho trẻ dưới 9 tháng tuổi. Ở cả 2 nhóm nghiên cứu, tỷ lệ có kháng thể ở mức đủ phòng bệnh sởi ở trẻ 3 tháng tuổi giảm rất nhanh, khoảng 4 lần còn khoảng 17%, tiếp tục giảm tương ứng thời điểm 6 tháng là 7,2% và 9 tháng là 2,9%.

KHUYẾN NGHỊ

6.1. Về tình trạng kháng thể của phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi

Đối với phòng bệnh sởi ở phụ nữ từ 18 đến 30 tuổi: Cần tăng cường tuyên truyền phòng bệnh sởi ở phụ nữ lứa tuổi này và khuyến cáo tiêm nhắc lại vắc xin phòng bệnh sởi để nâng cao miễn dịch quần thể với bệnh sởi, đặc biệt với lứa tuổi trẻ có được miễn dịch sởi là do tiêm vắc xin phòng bệnh từ nhỏ. Cần các nghiên cứu ở phạm vi rộng hơn ở các địa bàn khác nhau để có đánh giá tổng thể về tình trạng miễn dịch sởi của phụ nữ và cả các quần thể khác để đề xuất các hoạt động can thiệp bằng chiến dịch tiêm vắc xin phòng sởi diện rộng là cần thiết trong tình hình hiện nay, để hạn chế dịch sởi có thể xảy ra trong thời gian tới.

6.2. Về phòng bệnh sởi đối với trẻ nhỏ hơn 9 tháng tuổi.

Trẻ sơ sinh từ 6-8 tháng tuổi là tuổi trước khi đến tuổi được tiêm mũi đầu tiên trong TCMR, nếu có nguy cơ mắc bệnh cao, cần phải tiêm bổ sung một mũi vắc-xin sởi: trẻ sống trong vùng có dịch sởi tiếp xúc với các trường hợp mắc bệnh sởi đã biết, trẻ đi du lịch đến các quốc gia có dịch sởi bùng phát; trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HIV).

Khả năng sinh miễn dịch và hiệu quả của vắc-xin sởi là thấp hơn ở độ tuổi 6 tháng so với các độ tuổi muộn hơn, do đó mũi vắc-xin bổ sung này được coi là mũi zero (0), và sau đó trẻ phải được tiêm đầy đủ và đúng lịch theo qui định của chương trình TCMR quốc gia.

6.3. Cần tiến hành nghiên cứu bổ sung với cỡ mẫu lớn hơn và tỷ lệ tham gia nghiên cứu cao hơn để khẳng định kết quả của nghiên cứu này.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Than Huu Dao, Loan Phuong Do, Anh Kieu Thi Nguyen, Satoshi Inoue, Katsuhiko Komase, Hanh Duc Hoang, Hien Tran Nguyen, “Measles neutralization antibodies and some related factors in women of Reproductive-age in Hanoi, Vietnam”, Asian Journal of Research in Infectious Diseases, Vol 8(4): tr 94-103, 2021.
2. Đào Hữu Thân, Nguyễn Thị Kiều Anh, Hoàng Đức Hạnh, Đỗ Phương Loan, Nguyễn Trần Hiền, “Hiệu quả tiêm vắc-xin sởi cho phụ nữ trước mang thai qua sự biến động kháng thể trung hòa ở trẻ được sinh ra tới 9 tháng tuổi tại huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội”, Tạp chí Y học Dự phòng. Tập 32, số 7, tháng 9/2022, trang 163-172.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y tế (2009), Cẩm nang phòng chống bệnh truyền nhiễm, *Bệnh sởi*, chủ biên, Hà Nội, tr. 222-228.
2. Bộ Y tế, chủ biên (2012), *Báo cáo thành quả 25 năm tiêm chủng mở rộng*, Chương trình tiêm chủng mở rộng.
3. Bộ Y tế, chủ biên (2015), *Báo cáo tổng kết Tiêm chủng mở rộng năm 2014*, 12-16.
4. Bộ Y tế (2012), Hướng dẫn giám sát và phòng chống bệnh sởi và bệnh Rubella, chủ biên, Hà Nội.
5. Bộ Y tế (2014), *Báo cáo tổng kết 30 năm chương trình Tiêm chủng mở rộng*, Hà Nội.
6. Bùi Đại, Nguyễn Văn Mùi và Tuấn., Nguyễn Hoàng (2002), *Bệnh học truyền nhiễm*, Nhà xuất bản Y học., Hà Nội.
7. Đặng Thị Thanh Huyền và cộng sự (2017), "Tình trạng kháng thể IgG kháng Sởi ở các cặp mẹ - con đến khám thai và sinh tại bệnh viện đa khoa Đông Anh, Hà Nội, năm 2016", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập 27(Số 3).
8. Đặng Thị Thanh Huyền (2013), "Đánh giá đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi cho trẻ 18 tháng tuổi tại huyện Kim Bôi tỉnh Hòa Bình, năm 2012", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập XXIII(Số 7 (143)), tr. Trang 26-32.
9. Đặng Thị Thanh Huyền, Dương Thị Hồng, Bùi Huy Phương, Đặng Đức Anh (2016), "Đánh giá tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ từ 2-9

tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập XXVI(6 (179)), tr. 45-53.

10. Dự án Tiêm chủng mở rộng Quốc gia (2019), *Báo cáo tổng kết Chương trình tiêm chủng mở rộng năm 2019*, Hà Nội.
11. Nguyễn Minh Hằng (2016), "Một số đặc điểm dịch tễ và lâm sàng bệnh sởi năm 2013-2014 tại miền Bắc Việt Nam", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập XXVI(Số 15(188)), tr. Trang 21-31.
12. Hoàng Thị Hải Hằng (2018), "Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi khu vực miền Trung năm 2014", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập 28(Số 2), tr. Trang 92-69.
13. Huyền, Đặng Thị Thanh và các cộng sự. (2017), "Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở các cặp mẹ con đến khám thai và sinh tại bệnh viện đa khoa Đông Anh, Hà Nội, năm 2016", *Tạp chí Y học dự phòng*. XXVII(3), tr. 71-80.
14. Phan Trọng Lâm và các cộng sự. (2014), "Đặc điểm dịch tễ vụ dịch sởi tại khu vực phía nam Việt Nam, 2013-2014.", *Tạp chí Y học dự phòng*. 3(152), tr. 7.
15. Nguyễn Minh Hằng, Lê Thị Quỳnh Mai, Đỗ Thị Thu, Phạm Quang Thái, Nguyễn Trần Hiền; (2017), "Tình trạng miễn dịch đối với sởi của một số nhóm trẻ em và phụ nữ ở một số tỉnh miền Bắc Việt Nam, năm 2013", *Tạp chí Y học dự phòng*. 27(7), tr. 26-33.
16. Nguyễn Minh Hằng, Phạm Quang Thái, Đỗ Thị Thu, Nguyễn Văn Bình, Nguyễn Trần Hiền (2016), "Một số đặc điểm dịch tễ và lâm sàng của bệnh sởi năm 2013 - 2014 ở miền Bắc Việt Nam", *Tạp chí Y học dự phòng*. XXVI(15 (188)), tr. 21-31.

17. Nguyễn Ngọc Quỳnh (2015), "Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi tại Hà Nội năm 2014", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập 25, số 3 163, tr. Trang 45-51.
18. Nguyễn Ngọc Quỳnh (2020), *Đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi tại Hà Nội giai đoạn 2006 – 2015 và tình trạng kháng thể IgG kháng vi rút sởi ở cặp mẹ - con đến 9 tháng tuổi và một số yếu tố liên quan*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. , Hà Nội.
19. Nguyễn Ngọc Quỳnh, Đào Hữu Thân, Phạm Quang Thái, Đỗ Thị Thắm, Nguyễn Nhật Cảm (2019), "Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi tại Hà Nội giai đoạn 2006 - 2015", *Tạp chí Y học dự phòng*. 29(10), tr. 38.
20. Sở Y tế Hà Nội (2014), *Báo cáo tóm tắt ba mươi năm chương trình Tiêm chủng mở rộng tại Hà Nội*.
21. Trịnh Quang Trí, Phạm Văn Lào, Mai Thị Phước Loan và cộng sự; (2019), "Đánh giá tình trạng kháng thể IgG kháng Sởi và Rubella trong máu cuống rốn của trẻ sơ sinh tại Đắk Lắk 2018", *Tạp chí Y học dự phòng*. 29(3), tr. 145-150.
22. Trịnh Quang Trí, Phạm Văn Lào, Mai Thị Phước Loan và cộng sự; (2019), "Đánh giá tình trạng tồn lưu kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ từ 3-9 tháng tuổi tại Đắk Lắk năm 2018", *Tạp chí Y học dự phòng*. 29(3), tr. 137-142.
23. Trịnh Xuân Hòa, chủ biên (2015), *Bệnh Sởi*, Bệnh học truyền nhiễm, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, 202-209.
24. Nguyễn Thị Thu Yến và các cộng sự. (2015), "Đặc điểm lan truyền và phân bố ca bệnh trong vụ dịch sởi khu vực miền Bắc Việt Nam, 2013-2014", *Tạp chí Y học dự phòng*. Tập XXV, Số 5 (145) 2015, tr. 136-167.

Tiếng Anh

25. Brugha R, Ramsay M, Forsey T, and Brown D (1996), "A study of maternally derived measles antibody in infants born to naturally infected and vaccinated women", *Epidemiol Infect.* 117(3), tr. 519-24.
26. Hayley Gans, et al. (2001), "Immune Responses to Measles and Mumps Vaccination of Infants at 6, 9, and 12 Months", *The Journal of Infectious Diseases.* 184, tr. tr. 817-826.
27. MOH, National Verification Committee for Measles and Rubella Elimination (2021), *National Verification Committee: Annual report for Measles and Rubella to the Regional Verification Commission*, Hanoi.
28. Qian XH, Yang P, and Tang SZ (2010), "Measles antibody level of productive women in Hongkou District of Shanghai Municipal", *Zhongguo Yi Miao He Mian Yi.* 16(2), tr. 146-7.
29. Quynh Ngoc Nguyen và các cộng sự. (2019), "Association between measles antibodies in vaccinated and naturally infected mothers with protective antibodies and the occurrence of measles in their children: A cross-sectional study in the Bavi district of Hanoi", *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* 12(9), tr. 404-408.
30. Ratnam S và các cộng sự. (1995), "Comparison of commercial enzyme immunoassay kits with plaque reduction neutralization test for detection of measles virus antibody", *J Clin Microbiol*, tr. 33:811-5.
31. White, S. J. và các cộng sự. (2012), "Measles, mumps, and rubella", *Clin Obstet Gynecol.* 55(2), tr. 550-9.
32. WHO (2020), *The immunological basis for immunization series module 7 Measles. Update 2020*, Vaccine. tr. 9
33. WHO (2020), *Measles and rubella strategic framework: 2021-2030*.

34. WHO; (2017), "Weekly epidemiological record. Measles vaccines: WHO position paper – April 2017". 92(17), tr. 205-228.
35. WHO; (2018), *2018 Assessment report of the Global vaccine action plan*.
36. Alya Dabbagh và các cộng sự. (2017), "Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2016", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 66(42), tr. 1148-1153.
37. Ariyasriwatana C., S., Kalayanarooj và S., Pattamadilok (2003), "Antibody response after measles immunization", *J Med Assoc Thai.* 86 Suppl 3, tr. S701-6.
38. Arun Thapa và các cộng sự. (2015), "Progress Toward Measles Elimination — South-East Asia Region, 2003–2013", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 64(22), tr. 613-617.
39. Aурpibul L. và các cộng sự. (2006), "Prevalence of protective antibody against measles in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy", *HIV Med.* 7(7), tr. 467-70.
40. Beckford A. P., Kaschula, R. O. và Stephen, C. (1985), "Factors associated with fatal cases of measles. A retrospective autopsy study", *S Afr Med J.* 68(12), tr. 858-63.
41. Bernard N. Fields và các cộng sự., chủ biên (2001), *Fields Virology*, 4th edition ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 1153.
42. Bodilis H. và các cộng sự. (2014), "Determinants of measles seroprevalence among pregnant women in Paris, France", *Clin Microbiol Infect.* 20(8), tr. O501-4.
43. Boulton M. L. và các cộng sự. (2017), "Measles Antibodies in Mother-Infant Dyads in Tianjin, China", *J Infect Dis.* 216(9), tr. 1122-1129.

44. Bozzo, P., Narducci, A. và Einarson, A. (2011), "Vaccination during pregnancy", *Can Fam Physician*. 57(5), tr. 555-7.
45. Brugha R. và các cộng sự. (1996), "A study of maternally derived measles antibody in infants born to naturally infected and vaccinated women", *Epidemiol Infect*. 117, tr. 519-524.
46. Cesario Martins và các cộng sự. (2013), "Measles antibody levels after vaccination with Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccine at 9 months or at 9 and 18 months of age: A serological study within a randomised trial of different measles vaccines", *Vaccine*. 30.
47. Cetin Coban S. và các cộng sự. (2019), "Prevalence of Protective Measles Virus Antibody Levels in Umbilical Cord Blood Samples and Sera of Mothers and Transplacental Transport Ratio in Turkey", *Jpn J Infect Dis*. 72(3), tr. 185-192.
48. Cho, Hye Kyung và các cộng sự. (2016), "Seroprevalences of Specific IgG Antibodies to Measles, Mumps, and Rubella in Korean Infants", *J Korean Med Sci*. 31(12), tr. 1957–1962.
49. Christie C. D. và các cộng sự. (1990), "Durability of passive measles antibody in Jamaican children", *Int J Epidemiol*. 19(3), tr. 698-702.
50. Cohen B. J. và các cộng sự. (2006), "Measles immunity testing: comparison of two measles IgG ELISAs with plaque reduction neutralisation assay", *J Virol Methods*. 131(2), tr. 209-212.
51. Dabbagh, A. và các cộng sự. (2017), "Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2016", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 66(42), tr. 1148-1153.
52. Dabis F. và các cộng sự. (1989), "Loss of maternal measles antibody during infancy in an African city", *Int J Epidemiol*. 18(1), tr. 264-8.

53. David L. Haymann, chủ biên (2015), *Control of communicable disease manual*, 20th ed., American Public Health Association 389-397.
54. Davidkin, I. và các cộng sự. (2008), "Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up", *J Infect Dis.* 197(7), tr. 950-6.
55. De Francisco A. và các cộng sự. (1998), "Maternal measles antibody decay in rural Bangladeshi infants--implications for vaccination schedules", *Vaccine.* 16(6), tr. 564-8.
56. De Serres G và các cộng sự. (1997), "Passive immunity against measles during the first 8 months of life of infants born to vaccinated mothers or to mothers who sustained measles", *Vaccine.* 15(6-7), tr. 620-623.
57. Deivanayagam N. và các cộng sự. (1990), "Prevalence of placentally transmitted antibodies for measles in infants 3 to 11 months old in an urban slum community", *Indian Pediatric.* 27(9), tr. 919-923.
58. Dixon, M. G. và các cộng sự. (2021), "Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2020", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 70(45), tr. 1563-1569.
59. Dongre S. T. và các cộng sự. (1989), "Measles antibody levels in 3 to 9 months old infants", *Indian Pediatr.* 26(8), tr. 775-9.
60. Fitter D. L. và các cộng sự. (2013), "Seroprevalence of measles and rubella antibodies in pregnant women Haiti, 2012", *Vaccine.* 32(1), tr. 69-73.
61. Getahun, M. và các cộng sự. (2017), "Epidemiology of laboratory confirmed measles virus cases in the southern nations of Ethiopia, 2007-2014", *BMC Infect Dis.* 17(1), tr. 87.
62. Good R. A và Zak S. J. (1956), "Disturbances in gamma globulin synthesis as "experiments of nature"", *Pediatrics.* 18(1), tr. 109-149.

63. Griffin D. E. (2016), "The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity", *Viruses*. 8(10).
64. Isa M. B. và các cộng sự. (2002), "Comparison of immunoglobulin G subclass profiles induced by measles virus in vaccinated and naturally infected individuals", *Clin Diagn Lab Immunol*. 9(3), tr. 693-7.
65. Johnson, C. E. và các cộng sự. (1994), "Measles vaccine immunogenicity in 6- versus 15-month-old infants born to mothers in the measles vaccine era", *Pediatrics*. 93(6 Pt 1), tr. 939-44.
66. Kamat M. và các cộng sự. (1994), "Measles antibody titers in early infancy", *Arch Pediatr Adolesc Med*. 148(7), tr. 694-8.
67. Kiepiela P. và các cộng sự. (1991), "Loss of maternal measles antibody in black South African infants in the first year of life--implications for age of vaccination", *S Afr Med J*. 79(3), tr. 145-8.
68. Lauri E. Markowitz và các cộng sự. (1996), "Changing levels of Measles Antibody Titer in Woman and Children in United State: Impact on Response to Vaccination", *Pediatrics*. 97(1), tr. 53-58.
69. Leuridan, E. và các cộng sự. (2010), "Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study", *Bmj*. 340, tr. c1626.
70. Leuridan, E. và Van Damme, P. (2007), "Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns", *Vaccine*. 25(34), tr. 6296-304.
71. Lin W. H. và các cộng sự. (2012), "Prolonged persistence of measles virus RNA is characteristic of primary infection dynamics", *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109(37), tr. 14989-94.

72. Maldonado Y. A. và các cộng sự. (1995), "Early loss of passive measles antibody in infants of mothers with vaccine-induced immunity", *Pediatrics*. 96(3 Pt 1), tr. 447-50.
73. Mao N. Y., Zhu, Z. và Jiang, X. H. (2009), "Comparison and evaluation of enzyme-linked immunization assay kits with plaque reduction neutralization test for detection of measles IgG antibody", *Zhongguo Yi Miao He Mian Yi*. 15(3), tr. 215-8.
74. Marchi S. và các cộng sự. (2019), "Measles in pregnancy: a threat for Italian women?", *Hum Vaccin Immunother*, tr. 1-3.
75. Martins C. và các cộng sự. (2014), "Measles virus antibody responses in children randomly assigned to receive standard-titer edmonston-zagreb measles vaccine at 4.5 and 9 months of age, 9 months of age, or 9 and 18 months of age", *J Infect Dis*. 210(5), tr. 693-700.
76. Martins, C. và các cộng sự. (2013), "Measles antibody levels after vaccination with Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccine at 9 months or at 9 and 18 months of age: a serological study within a randomised trial of different measles vaccines", *Vaccine*. 31(48), tr. 5766-71.
77. Metintaş, S. và các cộng sự. (2002), "Decay of maternally derived measles antibody in central Turkey", *Public Health*. 116(1), tr. 50-4.
78. Mina M. J. và các cộng sự. (2015), "Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality", *Science*. 348(6235), tr. 694-9.
79. Ministry of Health of Kenya và World Health Organization (1977), "Measles immunity in the first year after birth and the optimum age for vaccination in Kenyan children", *Bull World Health Organ* 55, tr. 21-31.

80. Murray A. F. và các cộng sự. (2018), "Measles and Rubella Seroprevalence in Mother-Infant Pairs in Rural Nepal and the United States: Pre- and Post-Elimination Populations", *Am J Trop Med Hyg.* 99(5), tr. 1342-1345.
81. Nair N. và các cộng sự. (2007), "Age-dependent differences in IgG isotype and avidity induced by measles vaccine received during the first year of life", *J Infect Dis.* 196(9), tr. 1339-45.
82. Ovsyannikova I. G. và các cộng sự. (2003), "Frequency of measles virus-specific CD4+ and CD8+ T cells in subjects seronegative or highly seropositive for measles vaccine", *Clin Diagn Lab Immunol.* 10(3), tr. 411-6.
83. Owens S. và các cộng sự. (2006), "Placental malaria and immunity to infant measles", *Arch Dis Child* 91, tr. 507-508.
84. Patel, M. K. và các cộng sự. (2019), "Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2018", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 68(48), tr. 1105-1111.
85. Paules, C. I., Marston, H. D. và Fauci, A. S. (2019), "Measles in 2019 - Going Backward", *N Engl J Med.* 380(23), tr. 2185-2187.
86. Plans P. và các cộng sự. (2014), "Lack of herd immunity against measles in individuals aged <35 years could explain re-emergence of measles in Catalonia (Spain)", *Int J Infect Dis.* 18, tr. 81-3.
87. Plans, P. và các cộng sự. (2015), "Prevalence of anti-rubella, anti-measles and anti-mumps IgG antibodies in neonates and pregnant women in Catalonia (Spain) in 2013: susceptibility to measles increased from 2003 to 2013", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 34(6), tr. 1161-71.

88. Rabenau H. F. và các cộng sự. (2007), "Comparison of the neutralizing and ELISA antibody titres to measles virus in human sera and in gamma globulin preparations", *Med Microbiol Immunol.* 196(3), tr. 151-5.
89. Ratnam S. và các cộng sự. (1995), "Comparison of commercial enzyme immunoassay kits with plaque reduction neutralization test for detection of measles virus antibody", *J Clin Microbiol.* 33(4), tr. 811-5.
90. Shilpi, T., Sattar, H. và Miah, M. R. (2009), "Determining infants' age for measles vaccination based on persistence of protective level of maternal measles antibody", *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 35(3), tr. 101-4.
91. Strebel, P. M. và Orenstein, W. A. (2019), "Measles", *N Engl J Med.* 381(4), tr. 349-357.
92. Subaiya S. và các cộng sự. (2015), "Global routine vaccination coverage, 2014", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 64(44), tr. 1252-5.
93. Takeda M. (2008), "Measles virus breaks through epithelial cell barriers to achieve transmission", *J Clin Invest.* 118(7), tr. 2386-9.
94. Vaisberg A. và các cộng sự. (1990), "Loss of maternally acquired measles antibodies in well-nourished infants and response to measles vaccination, Peru.", *Am J Public Health.* 80(6), tr. 736-738.
95. Victor M. Cáceres, Peter M. Strebel và Roland W. Sutter (2000), "Factors Determining Prevalence of Maternal Antibody to Measles Virus throughout Infancy: A Review", *CID.* 31, tr. 110-119.
96. Ward B. J. và các cộng sự. (1995), "Cellular immunity in measles vaccine failure: demonstration of measles antigen-specific lymphoproliferative responses despite limited serum antibody production after revaccination", *J Infect Dis.* 172(6), tr. 1591-5.

97. Weibel, R. E. và các cộng sự. (1980), "Clinical and laboratory studies of combined live measles, mumps, and rubella vaccines using the RA 27/3 rubella virus", *Proc Soc Exp Biol Med.* 165(2), tr. 323-6.
98. Whittle H. C. và các cộng sự. (1999), "Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa", *Lancet.* 353(9147), tr. 98-102.
99. WHO và UNICEF (2001), Measles : mortality reduction and regional elimination : strategic plan 2001-2005, chủ biên, WHO, UNICEF.
100. Xu G. Z. và các cộng sự. (2008), "Levels of transition on maternal transferred measles antibody in infants in 3 cities in China", *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 29(11), tr. 1074-7.
101. Yuanbao Liu. và các cộng sự. (2013), "Cross-Sectional Surveys of Measles Antibodies in the Jiangsu Province of China from 2008 to 2010: The Effect of High Coverage with Two Doses of Measles Vaccine among Children", *PlosOne.* 8(6).
102. Lu, L. và các cộng sự. (2016), "[Dynamic maternal measles antibody level in infants: a longitudinal study]", *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 37(5), tr. 663-7.
103. Qian, X. H., Yang, P. và Tang, S. Z. (2010), "[Measles antibody level of productive women in Hongkou District of Shanghai Municipal]", *Zhongguo Yi Miao He Mian Yi.* 16(2), tr. 146-7.
104. Boulton, M. L. và các cộng sự. (2017), "Measles Antibodies in Mother-Infant Dyads in Tianjin, China", *J Infect Dis.* 216(9), tr. 1122-1129.
105. Gans, H. A. và Maldonado, Y. A. (2013), "Loss of passively acquired maternal antibodies in highly vaccinated populations: an emerging need to define the ontogeny of infant immune responses", *J Infect Dis.* 208(1), tr. 1-3.

106. Plans, P. và các cộng sự. (2015), "Prevalence of anti-rubella, anti-measles and anti-mumps IgG antibodies in neonates and pregnant women in Catalonia (Spain) in 2013: susceptibility to measles increased from 2003 to 2013", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 34(6), tr. 1161-71.