

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG**

-----

**PHAN TÂN DÂN**

**MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, YẾU TỐ LIÊN QUAN VÀ  
CĂN NGUYÊN VI RÚT CỦA VỤ DỊCH COVID-19 TẠI  
NHÀ MÁY POYUN, TỈNH HẢI DƯƠNG, NĂM 2021**

**NGÀNH: DỊCH TỄ HỌC**

**MÃ SỐ: 9 72 01 17**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Hà Nội - 2024**

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

**Người hướng dẫn khoa học:**

1. PGS.TS. Phạm Ngọc Hùng
2. GS. TS. Lê Thị Quỳnh Mai

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

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

Vào hồi .....giờ ....., ngày .....tháng .....năm 2024.

*Có thể tìm hiểu luận án tại:*

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

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

1. Phan Tân Dân, Nguyễn Cơ Thạch, Nguyễn Lê Khánh Hằng, Hoàng Vũ Mai Phương, Nguyễn Công Khanh, Lê Thị Quỳnh Mai, Phạm Ngọc Hùng. (2023). Tình trạng đáp ứng kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 và một số yếu tố liên quan trên quần thể công nhân nhà máy POYUN, tỉnh Hải Dương, năm 2021. Tạp Chí Y học dự phòng, Tập 33, số 3, 2023, Tr 144.
2. Phan Tan Dan, Nguyen Le Khanh Hang, Nguyen Co Thach, Hoang Vu Mai Phuong, Nguyen Cong Khanh, Pham Quang Thai, Nguyen Phuong Thuy, Pham Ngoc Hung, Le Thi Quynh Mai. (2023). Risk factors of COVID-19 transmission among workers at a large - scale factory in Vietnam, 2021. Vietnam Journal of Preventive Medicine, Volume 33, Issue 3, 2023, p40.

## MỞ ĐẦU

COVID-19, bệnh viêm đường hô hấp cấp do vi rút SARS-CoV-2, được phát hiện cuối tháng 12 năm 2019 tại Vũ Hán (Trung Quốc), đã lây lan rất nhanh và trở thành đại dịch toàn cầu. Việt Nam đã trải qua các làn sóng của đại dịch với hơn 11,6 triệu người mắc, hơn 43.000 trường hợp tử vong vì COVID-19 [2].

Vi rút SARS-CoV-2 thuộc họ *Coronaviridae*, chi Beta-Coronavirus có cấu trúc hình cầu, vật liệu di truyền là chuỗi ARN đơn dương, kích thước 70-120 nm [84]. Vi rút lây truyền từ người sang người qua giọt bắn hô hấp, qua tiếp xúc và qua không khí ô nhiễm mầm bệnh [13, 24, 40, 54]; đồng thời vi rút thường xuyên biến đổi thông qua các đột biến gen để tăng khả năng thích nghi và lây nhiễm. Các yếu tố làm tăng nguy cơ lây nhiễm COVID-19 gồm tiếp xúc người nghi nhiễm, thiếu khẩu trang, không có chính sách xét nghiệm SARS-CoV-2 tại nơi làm việc [36], điều kiện lao động, sinh hoạt chật hẹp [9], làm công việc thường xuyên tiếp xúc cộng đồng...[105].

Vụ dịch COVID-19 xảy ra tại nhà máy POYUN, khu công nghiệp Cộng Hòa, Chí Linh, Hải Dương bùng phát ngày 26/01/2021 với 01 ca bệnh (+) SARS-CoV-2, có tiếp xúc gần với ca COVID-19 phát hiện ngày 17/01/2021 khi nhập cảnh vào Nhật Bản. Xét nghiệm sàng lọc các trường hợp nghi ngờ trong ngày 27/01/2021 đã phát hiện thêm 70 ca bệnh tại nhà máy POYUN [6].

Vụ dịch COVID-19 tại POYUN là một vụ dịch điển hình, tuy nhiên tại thời điểm này các hiểu biết về COVID-19 còn rất hạn chế như: đặc điểm sinh học phân tử của vi rút gây dịch, yếu tố làm tăng nguy cơ lây nhiễm, tình trạng đáp ứng miễn dịch của quần thể công nhân chưa được nghiên cứu ở Việt Nam nói chung và tại nhà máy POYUN nói riêng. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu **“Một số đặc điểm dịch tễ, yếu tố liên quan và căn nguyên vi rút của vụ dịch COVID-19 tại nhà máy POYUN, tỉnh Hải Dương, năm 2021”** với 02 mục tiêu:

### ***Mục tiêu nghiên cứu***

1. *Mô tả một số đặc điểm dịch tễ và yếu tố liên quan tình trạng lây nhiễm bệnh COVID-19 tại nhà máy POYUN từ tháng 01/2021 đến tháng 5/2021.*

2. *Phân tích một số đặc điểm sinh học phân tử và đáp ứng kháng thể của vi rút SARS-CoV-2 gây vụ dịch COVID-19 tại nhà máy POYUN từ tháng 01/2021 đến tháng 5/2021.*

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

Đây là một nghiên cứu đồng bộ, sử dụng phương pháp dịch tễ học, sinh học phân tử và huyết thanh học để điều tra một vụ dịch do tác nhân mới SARS-CoV-2:

\* **Về dịch tễ học:** Nghiên cứu là đầu tiên điều tra vụ dịch COVID-19 trong khu công nghiệp tại Việt Nam trên quần thể nghiên cứu chưa có miễn dịch. Xác định được tỉ suất tấn công (15,4%), hệ số lây nhiễm (1,0-3,5) và một số yếu tố liên quan tăng nguy cơ lây nhiễm trong nhà máy; cho thấy triển khai các biện pháp phòng, chống dịch kịp thời đã giảm hệ số lây nhiễm của SARS-CoV-2 từ 3,5 xuống dưới 1,0 và giúp kiểm soát vụ dịch; kết quả này giúp đưa ra các gợi ý, khuyến nghị về công tác phòng chống dịch bệnh trong tương lai tại các khu công nghiệp.

\* **Về vi rút học:** Xác định được căn nguyên của vụ dịch là SARS-CoV-2 biến chủng Alpha (B.1.1.7); vi rút có các đột biến trên hệ gen đặc trưng của biến thể Alpha và có những đột biến riêng để tạo thành nhóm riêng của vi rút gây dịch tại POYUN, khác với biến chủng Alpha gây dịch tại các địa phương khác. Kết quả cũng cho thấy giá trị của chiến lược “Zero COVID-19” khi Việt Nam trong giai đoạn chưa có dự phòng đặc hiệu bằng vắc xin, giúp hạn chế sự lây lan của vi rút và làm giảm nguy cơ vi rút biến đổi và tăng độc lực.

\* **Về huyết thanh học:** Tỉ lệ phát hiện kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 sau gần 70 ngày tính từ lúc bùng phát dịch là 10,9%. Trên 65% ca bệnh vẫn còn IgG (+) sau 45 ngày nhiễm; đồng thời phát hiện 34,5% bệnh nhân COVID-19 không có IgG trong huyết thanh từ sau 45-57 ngày mắc bệnh; và người mắc COVID-19 có triệu chứng có tỉ lệ IgG (+) cao hơn nhưng người không có triệu chứng.

**CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN**

Luận án gồm 119 trang không kể tài liệu tham khảo và phụ lục, có 22 bảng, 20 hình. Mở đầu 2 trang; Tổng quan 35 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 19 trang; Kết quả nghiên cứu 28 trang; Bàn luận 31 trang; Kết luận 2 trang, Khuyến nghị 2 trang.

## Chương 1. TỔNG QUAN

### 1.1. Tổng quan về bệnh COVID-19

#### 1.1.1. Tác nhân gây bệnh

Là vi rút SARS-CoV-2 thuộc chi Beta Coronavirus, họ *Coronaviridae*; cấu trúc hình cầu với đường kính trung bình từ 70-120 nm và vật liệu di truyền là một sợi ARN đơn dương. Sức đề kháng yếu đối với các yếu tố vật lý, hóa học, chất khử trùng thông thường.

#### 1.1.2. Phương thức lây truyền

SARS-CoV-2 lây truyền từ người sang người qua đường hô hấp theo các phương thức: đường giọt bắn hô hấp, tiếp xúc, và đường không khí.

#### 1.1.3. Khởi cảm thụ

Mọi đối tượng, không kể tuổi, giới, nghề nghiệp và chủng tộc, nếu có tiếp xúc với người nhiễm COVID-19 đều có nguy cơ nhiễm bệnh

#### 1.1.4. Lâm sàng

Thời gian ủ bệnh: Thời gian từ lúc vi rút xâm nhập vào cơ thể vật chủ đến khi khởi phát triệu chứng dao động từ 2-14 ngày [157], trung bình 6,0 ngày.

Thời kỳ lây truyền: SARS-CoV-2 lây truyền chủ yếu sau khi bệnh nhân COVID-19 có triệu chứng khởi phát [126], cũng có thể lây lan trước khi người bệnh có triệu chứng khởi phát từ 1- 3 ngày.

Triệu chứng: Đa dạng, từ không có triệu chứng, triệu chứng nhẹ (sốt, ho, đau tức ngực...) đến nặng (suy hô hấp, suy đa tạng...).

Tiến triển: Hầu hết người bệnh (hơn 80%) chỉ sốt nhẹ, ho, mệt mỏi và thường tự hồi phục sau khoảng 18,5 ngày.

#### 1.1.5. Điều trị và dự phòng:

*Điều trị:* Đến thời điểm nghiên cứu được tiến hành, bệnh COVID-19 chưa có thuốc điều trị đặc hiệu; chủ yếu là nâng đỡ cơ thể, điều trị triệu chứng và các biến chứng của bệnh.

*Dự phòng:* Tiêm phòng vắc xin là biện pháp hữu hiệu trong phòng chống dịch. Đối với cá nhân, thực hiện các biện pháp dự phòng giọt bắn, đeo khẩu trang, rửa tay xà phòng, hạn chế tụ tập đông người là biện pháp hữu hiệu để hạn chế lây nhiễm.

### ***1.1.6. Yếu tố liên quan đến lây nhiễm COVID-19 tại nơi sản xuất***

#### ***1.1.6.1. Một số yếu tố làm tăng nguy cơ***

Một số nghiên cứu dịch tễ học về sự lây lan COVID-19 trong các môi trường lao động cho thấy tỉ lệ nhiễm SARS-CoV-2 rất dao động, tùy theo đối tượng nghiên cứu, địa điểm và môi trường sản xuất.

Một số yếu tố nguy cơ gồm: tiếp xúc đối tượng nguy cơ, tiếp xúc cộng đồng, điều kiện sinh sống, lao động chật hẹp; thiếu các phương tiện bảo hộ, thiếu chính sách xét nghiệm tại nơi sản xuất...

#### ***1.1.6.2. Các biện pháp phòng ngừa lây nhiễm tại nơi sản xuất***

Các biện pháp phòng, chống lây nhiễm COVID-19 tại nơi sản xuất có thể được phân loại thành các nhóm sau: các biện pháp dự phòng cá nhân (khẩu trang, khử khuẩn,...); các biện pháp đối với cơ sở sản xuất; các biện pháp với môi trường lao động.

### ***1.1.7. Tình hình dịch bệnh trên thế giới và Việt Nam***

#### ***1.1.7.1. Tình hình dịch COVID-19 trên thế giới.***

Tháng 12/2019 tại Vũ Hán, Hồ Bắc, Trung Quốc, COVID-19 - bệnh viêm đường hô hấp cấp do chủng mới của vi rút Corona đã lan ra 31 tỉnh thành của Trung Quốc và toàn cầu với tốc độ lây nhiễm rất cao. Sự xuất hiện các biến thể mới của vi rút SARS-CoV-2 đã làm thay đổi tốc độ lây nhiễm, tỉ lệ tử vong, thay đổi đặc điểm dịch tễ của đại dịch theo yếu tố con người, không gian, thời gian.

#### ***1.1.7.2. Tình hình dịch COVID-19 tại Việt Nam***

Ngày 23/01/2020, Việt Nam ghi nhận 2 bệnh nhân COVID-19 đầu tiên tại Bệnh viện Chợ Rẫy là người Vũ Hán, là ca bệnh nhập cảnh từ Trung Quốc vào Việt Nam. Đến nay, Việt Nam có hơn 11,6 triệu ca mắc, hơn 43.000 ca tử vong và trải qua 04 làn sóng dịch.

## **1.2. Một số đặc điểm vi rút học SARS-CoV-2**

### ***1.2.1. Hình thái cấu trúc, hệ gen của vi rút SARS-CoV-2***

SARS-CoV-2 có cấu trúc hình cầu, vật liệu di truyền của vi rút là một sợi ARN đơn dương có chiều dài khoảng 26-32kb. Hệ gen của vi rút SARS-CoV-2 có 29.903 nucleotid mã hoá cho 16 protein không cấu trúc được nhóm vào 2 khung đọc mở ORF1a (Nsp 1-10) và ORF1b (Nsp11-16), 4 protein cấu trúc S, E, M và N.

Vi rút biến đổi liên tục thông qua các đột biến trên hệ gen, tạo ra nhiều biến thể. Các biến thể của vi rút SARS-CoV-2 được phân loại thành: Biến thể quan tâm, biến thể quan ngại, biến thể cần được giám sát, và biến thể gây hậu quả nghiêm trọng.

Một số đột biến gen quan trọng được phát hiện trên protein gai gồm: D614G, E484K, N501Y, L452R, Q677, P681H, E484Q, S943P, và V483a.

### ***1.2.2. Tổng quan đặc điểm huyết thanh học của SARS-CoV-2***

#### ***1.2.2.1. Đáp ứng miễn dịch kháng vi rút SARS-CoV-2***

Khi vi rút SARS-CoV-2 xâm nhập vào cơ thể, hệ thống miễn dịch của cơ thể sẽ có đáp ứng chống lại quá trình nhiễm vi rút bằng cách sản xuất kháng thể đặc hiệu chống lại kháng nguyên protein N và protein S của vi rút. Thời gian có đáp ứng kháng thể trung bình là 18 ngày; 83,3% bệnh nhân có kháng thể IgG từ ngày thứ 10 và đạt đỉnh vào ngày thứ 49, thời gian trung bình là 21 ngày.

#### ***1.2.2.2. Một số nghiên cứu về huyết thanh học SARS-CoV-2***

Xét nghiệm huyết thanh học phát hiện kháng thể đặc hiệu IgG kháng SARS-CoV-2 có vai trò rất quan trọng trong phòng, chống dịch COVID-19; được sử dụng để hỗ trợ xét nghiệm sàng lọc bệnh nhân, theo dõi điều trị và đề xuất chiến lược sử dụng vắc xin phòng bệnh.

Nhiều nghiên cứu huyết thanh học được tiến hành trên thế giới cho thấy tỷ lệ người có kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 rất khác nhau tùy theo khu vực, cộng đồng dân cư, nghề nghiệp, thời điểm triển khai nghiên cứu, loại biến thể vi rút SARS-CoV-2 gây dịch.

### **1.3. Thông tin chung về nhà máy POYUN**

Nhà máy POYUN Việt Nam có diện tích nhà xưởng gần 20.000 m<sup>2</sup>; nhân viên của nhà máy hơn 2.000 công nhân và 18 chuyên gia nước ngoài. Công ty có 50 dây chuyền sản xuất, trong đó các xưởng A, B, C có khoảng 400 công nhân/xưởng; một số phòng chức năng như Phòng Thiết bị, phòng máy TĐH, phòng máy BobBin...từ 20 đến 100 công nhân. Ngày 26/01/2021, vụ dịch tại nhà máy POYUN khởi phát với 01 trường hợp công nhân có kết quả xét nghiệm (+) với SARS-CoV-2.



## Chương 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Mô tả đặc điểm dịch tễ và yếu tố liên quan tình trạng lây nhiễm COVID-19 tại nhà máy POYUN.

#### 2.1.1. Thiết kế nghiên cứu

Sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

#### 2.1.2. Thời gian, địa điểm

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 01/2021 - 12/2023 tại Nhà máy POYUN, Chí Linh, tỉnh Hải Dương; Trung tâm Y tế thành phố Chí Linh, tỉnh Hải Dương; Các cơ sở điều trị bệnh nhân COVID-19 tỉnh Hải Dương gồm Đại học kỹ thuật y tế Hải Dương và Bệnh viện dã chiến Chí Linh và Khoa Dịch tễ - Viện VSDTTU.

Các xét nghiệm Realtime RT-PCR được thực hiện tại Phòng xét nghiệm của Trung tâm kiểm soát bệnh tật tỉnh Hải Dương; Đại học Y Hà Nội, Khoa Vi rút - Viện VSDTTU.

#### 2.1.3. Đối tượng nghiên cứu

Là công nhân làm việc tại nhà máy POYUN, đáp ứng tiêu chuẩn:

\* Tiêu chuẩn lựa chọn: Công nhân đang làm việc tại công ty POYUN từ tháng 01/2021- 5/2021; không sống, làm việc tại vùng có dịch COVID-19 trước tháng 12/2020; không có tiền sử đi khỏi nơi cư trú hoặc chuyển công tác trong giai đoạn từ tháng 01/2021-5/2021 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

\* Tiêu chuẩn loại trừ: Trường hợp người nước ngoài nhiễm COVID-19 ở Việt Nam nhưng không có thông tin, không có phản hồi qua Hệ thống đầu mối quốc gia về Điều lệ y tế quốc tế.

\* Định nghĩa ca bệnh COVID-19 (theo định nghĩa ca COVID-19 xác định của Bộ Y tế):

Ca bệnh nghi ngờ: Là trường hợp viêm đường hô hấp cấp tính với các biểu hiện sốt, ho hoặc khó thở và có tiền sử làm việc/đến/ở/về công ty POYUN từ ngày 01/01/2021.

Ca bệnh xác định: Các ca nghi ngờ hoặc trường hợp tiếp xúc gần có xét nghiệm khẳng định nhiễm COVID-19 bằng xét nghiệm Realtime RT-PCR.

Yếu tố phơi nhiễm: Tình trạng tiếp xúc với các ca bệnh COVID-19 xác định trong môi trường làm việc, sinh sống và trong các sự kiện dịch tễ liên quan đến công nhân viên của công ty POYUN.

#### **2.1.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu**

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức sau:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p \times (1 - p) \times K}{d^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu nghiên cứu

$\alpha$ : Mức ý nghĩa thống kê. Chọn  $\alpha = 5\%$ .  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

p: Tỷ lệ nhiễm COVID-19 của quần thể công nhân. Tỷ lệ này được tham khảo trong một nghiên cứu trước đó,  $p = 16,5\%$  [35]

d: Độ chính xác tuyệt đối. Chọn  $d = 0,03$

K: Hệ số thiết kế, chọn  $K = 2$ . Thay số vào được  $n = 1.176$ .

Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, chọn 1.180 công nhân viên làm việc tại nhà máy POYUN đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn.

#### **2.1.5. Một số chỉ số, biến số nghiên cứu**

Tình trạng mắc COVID-19: Tình trạng nhiễm SARS-CoV-2 được xác định bằng kết quả xét nghiệm RT-PCR

Tỉ suất tấn công: Tỷ số giữa ca mắc trên tổng số công nhân có nguy cơ mắc bệnh trong một khoảng thời gian (t).

Hệ số lây nhiễm: Số ca nhiễm thứ phát trung bình từ 01 ca bệnh trong quần thể cảm nhiễm.

Thời gian điều trị: Thời gian từ lúc nhập viện đến khi ra viện.

Thời gian ủ bệnh: Thời gian từ khi tiếp xúc ca bệnh COVID-19 đến khi khởi phát triệu chứng lâm sàng.

#### **2.1.6. Thu thập thông tin**

Thực hiện hồi cứu thông tin của 100% ca bệnh COVID-19 tại nhà máy POYUN ghi nhận trong khoảng thời gian từ 27/01/2021 đến 15/3/2021 trên hệ thống báo cáo ca bệnh truyền nhiễm Quốc gia.

Hồi cứu kết quả xét nghiệm realtime RT-PCR của 1.180 đối tượng và kết quả giải trình tự gen 23 mẫu có Ct<30 trong ngày 27/01/2021.

Sử dụng bộ câu hỏi tự điền để thu thập thông tin dịch tễ (ngày 15/3/2021).

### **2.1.7. Nhập và phân tích số liệu**

Số liệu được nhập vào phần mềm Epidata 3.1; các phân tích thống kê được thực hiện trên phần mềm STATA 16.0 và phần mềm R 4.3.2.

Hệ số lây nhiễm ( $R_0$ ) được tính bằng ứng dụng EpiEstim trong phần mềm R phiên bản 4.3.2.

## **2.2. Phân tích một số đặc điểm vi rút SARS-CoV-2 gây vụ dịch**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

### **2.2.2. Cỡ mẫu, phương pháp chọn mẫu**

\* *Mô tả một số đặc điểm sinh học phân tử vi rút SARS-CoV-2*

Chọn mẫu thuận tiện, 23 mẫu bệnh phẩm (+) với SARS-CoV-2 có giá trị Ct<30.

\* *Phân tích tình trạng đáp ứng kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2*

Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, chọn những đối tượng đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn; Lần 1: 594 công nhân; Lần 2: 1.004 công nhân.

### **2.2.3. Đối tượng nghiên cứu**

\* *Mô tả một số đặc điểm sinh học phân tử vi rút SARS-CoV-2*

Dịch tị hầu của người nghi mắc COVID-19 được chẩn đoán dương tính bằng phương pháp Realtime RT-PCR có giá trị Ct<30.

\* *Phân tích tình trạng đáp ứng kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2*

Đối tượng nghiên cứu là công nhân nhà máy POYUN đáp ứng các tiêu chuẩn:

i) Có mặt tại nhà máy POYUN, các địa điểm lấy mẫu xét nghiệm; ii) Đồng ý tham gia nghiên cứu, trả lời bộ câu hỏi phỏng vấn và đồng ý cho lấy mẫu huyết thanh.

**2.2.4. Thời gian, địa điểm nghiên cứu:** Tương tự mục 2.1.2

### **2.2.5. Các chỉ số, biến số nghiên cứu**

\* *Mô tả đặc điểm sinh học phân tử*

Cây gia hệ của các chủng vi rút gây dịch tại nhà máy POYUN; vị trí đột biến của nucleotid, các acid amin trên protein gai (S) của vi rút; so sánh sự thay đổi một số acid amin của vi rút gây bệnh tại POYUN với một số vi rút phân lập được tại Việt Nam.

*\* Phân tích đặc điểm đáp ứng kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2*

Tỉ lệ đối tượng có kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 tại các thời điểm lấy mẫu; Đáp ứng kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 theo thời gian; và sự liên quan giữa có đáp ứng kháng thể IgG với nhiễm SARS-CoV-2.

**2.2.6. Quy trình nghiên cứu**

*\* Mô tả một số đặc điểm sinh học phân tử vi rút SARS-CoV-2*

Áp dụng theo quy trình của PTN Cúm - Viện VSDTTU như sau:

Bước 1: Xét nghiệm mẫu dịch tị hầu bằng realtime RT-PCR.

Bước 2: Lựa chọn các mẫu dương tính với SARS-CoV-2 có Ct<30.

Bước 3: Thực hiện kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (Next Generation Sequencing - NGS) trên hệ thống máy iSeq 100.

Bước 4: Phân tích đặc điểm di truyền vi rút SARS-CoV-2.

*\* Phân tích đặc điểm đáp ứng kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2*

Quy trình các bước thu thập số liệu được trình bày dưới đây:

Bước 1: Lập danh sách đối tượng nghiên cứu

Bước 2: Triển khai thu thập thông tin và các mẫu bệnh phẩm

Bước 3: Thực hiện xét nghiệm huyết thanh học (ELISA) trên các mẫu bệnh phẩm.

**2.2.7. Nhập và phân tích số liệu**

*\* Mô tả đặc điểm sinh học phân tử vi rút gây dịch*

Quá trình xử lý số liệu, phân tích đặc điểm di truyền vi rút SARS-CoV-2 được thực hiện bằng phần mềm CLC Genomics Workbench 11.0

*\* Phân tích đặc điểm đáp ứng kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2*

Số liệu nhập vào phần mềm EpiData 3.1; các phân tích, kiểm định thống kê được thực hiện trên phần mềm STATA phiên bản 16.0.

**2.3. Các xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu**

Có 3 kỹ thuật xét nghiệm do Kỹ thuật viên giàu kinh nghiệm của Viện VSDT TU thực hiện trong nghiên cứu này, gồm: Xét nghiệm SARS-CoV-2 bằng Realtime RT-PCR, Xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới, và xét nghiệm ELISA phát hiện IgG

**2.4. Đạo đức trong nghiên cứu:** Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Viện VSDTTU trước khi triển khai (Quyết định số HĐĐĐ-20/2022 ngày 28/10/2022).

## Chương 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong số 1.180 đối tượng nghiên cứu, nữ giới chiếm 79,9%, tuổi trung bình  $30,4 \pm 6,5$ . Đa số (74,1%) đối tượng đã lập gia đình và (87%) đang sinh sống tại địa bàn tỉnh Hải Dương. Tại thời điểm triển khai, 100% đối tượng nghiên cứu chưa được tiêm vắc xin phòng COVID-19. Tỷ lệ đối tượng có bệnh lý mạn tính (huyết áp, tiểu đường, bệnh phổi mạn tính, bệnh thận mạn tính...) khoảng 3,2%.

### 3.2. Đặc điểm dịch tễ học của vụ dịch COVID-19

#### 3.2.1. Phân bố ca bệnh theo con người, không gian, thời gian

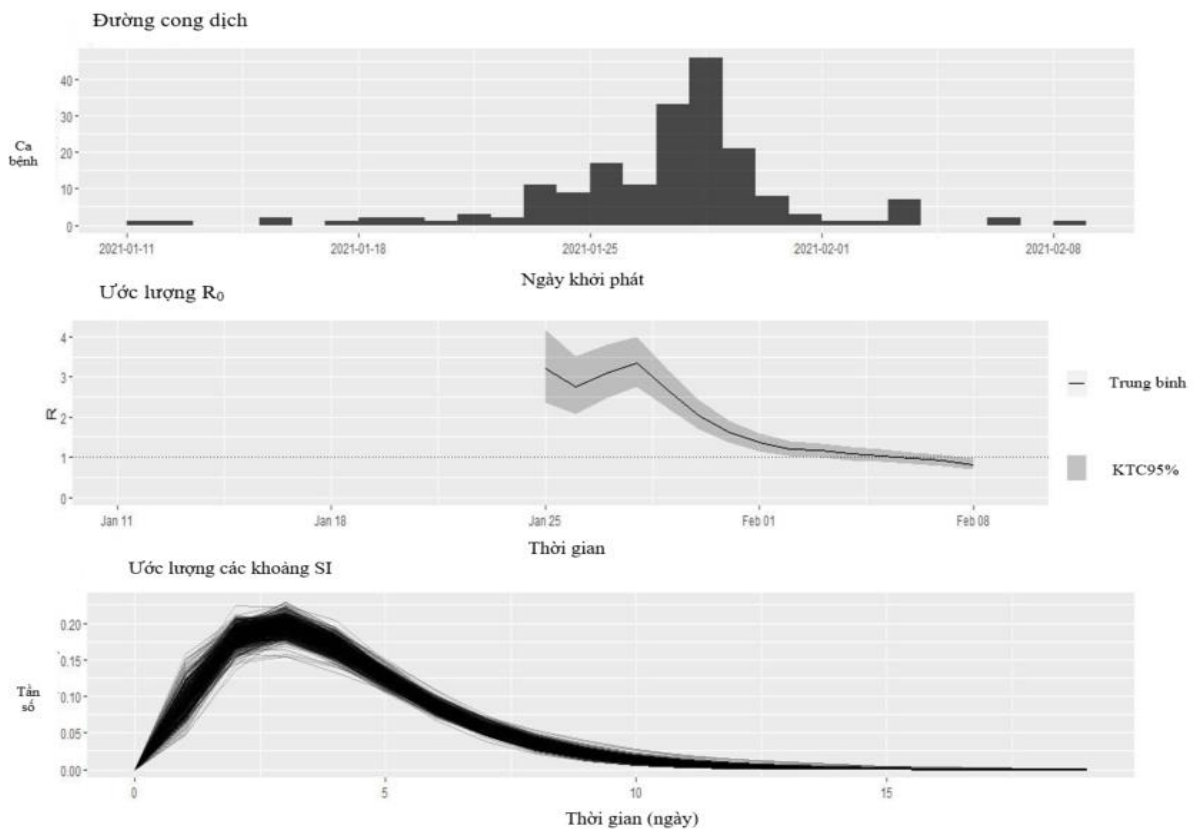
Kết quả ở Bảng 3.2 cho thấy tỉ suất tấn công của vụ dịch tại nhà máy POYUN từ 01/2021-3/2021 là 15,4% (KTC95%: 13,4% - 17,5%), rất khác nhau ở các nhóm tuổi. Tỉ suất tấn công cao hơn ở nhóm nam (20,3%), đối tượng có bệnh lý nền (28,9%), nhóm có trình độ Trung học phổ thông và cao đẳng (16,9% và 20,9%).

Kết quả tại Hình 3.1 cho thấy tỉ suất tấn công của vụ dịch COVID-19 cao nhất tại phòng Cắt (62,6%) - nơi phát hiện ca bệnh COVID-19 đầu tiên, tiếp đó là phòng QA-QC (34,0%), Kho (20,3%), phòng máy BobBin (18,5%), xưởng B (13,9%) và xưởng A (11,2%). Tỉ suất tấn công tại xưởng C và xưởng máy TDH, lần lượt là 3,8% và 2,7%.

Vụ dịch COVID-19 tại Nhà máy POYUN có thể đã bắt đầu từ ngày 15/01/2021 với 01 công nhân tại xưởng B xuất hiện triệu chứng sốt, mệt mỏi. Ngày 17/01/2021, thêm 01 công nhân làm việc tại phòng Cắt xuất hiện triệu chứng sốt; đồng thời ngày 17/01/2021, ca bệnh chỉ điểm (là công nhân nhà máy POYUN, làm việc tại phòng Cắt đã nghỉ việc và nhập cảnh Nhật Bản) được phát hiện (+) với biến thể Alpha của SARS-CoV-2. Tất cả các trường hợp có triệu chứng khởi phát từ ngày 15/01-26/01/2021 đều có kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 (+) vào ngày 27/01/2021 (Hình 3.2).

Ngày 27/01/2021, có 35 trường hợp ở tất cả các bộ phận trong Nhà máy xuất hiện triệu chứng và có kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 (+). Dịch đạt đỉnh vào ngày 28/01/2021 với 47 trường hợp xét nghiệm (+) với SARS-CoV-2. Sau khi tiến hành các biện pháp phòng chống dịch quyết liệt và đồng bộ, số lượng ca bệnh giảm dần. Từ ngày 02/02/2021, không ghi nhận thêm ca mắc COVID-19 tại nhà máy POYUN.

\* Hệ số lây nhiễm  $R_0$



**Hình 3.3.** Hệ số lây nhiễm  $R_0$  trong vụ dịch COVID-19 tại nhà máy POYUN, Chí Linh, Hải Dương từ 01-3/2021.

Kết quả tại Hình 3.3 cho thấy, hệ số lây nhiễm trong vụ dịch dao động từ 1,0-3,5.

**3.2.2. Một số đặc điểm lâm sàng ở ca bệnh COVID-19**

Kết quả tại Bảng 3.3 cho thấy khoảng 40% ca bệnh COVID-19 có triệu chứng khởi phát sau thời gian ủ bệnh trung bình là 7,6 ngày. Không có trường hợp nào tiến triển nặng phải điều trị tích cực; 100% ca bệnh đều khởi bệnh, ra viện sau khoảng 25,5 ngày điều trị. Trên 30% ca bệnh có triệu chứng mệt mỏi, ho, đau rát họng và sốt; các triệu chứng như đau cơ khớp, ớn lạnh, mất vị/khứu giác, ngạt/chảy mũi chiếm tỉ lệ từ 24%-30%.

Bảng 3.4 cho thấy các triệu chứng lâm sàng như sốt, mất vị/khứu giác, đau tức ngực, khó thở, ớn lạnh, đau cơ khớp, tiêu chảy, buồn nôn/nôn, đau rát họng, ho, chóng mặt, mệt mỏi, ... có liên quan tới tình trạng mắc COVID-19 ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, phân tích đa biến tại Hình 3.4 cho thấy, sốt, đau cơ khớp, ho, mất khứu/vị giác là triệu chứng điển hình của nhiễm COVID-19 chủng Alpha.

### 3.2.3. Một số yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ lây lan vụ dịch

Kết quả phân tích đơn biến tại Bảng 3.5 cho thấy, các yếu tố: là nam giới, trình độ học vấn Trung học phổ thông hoặc cao đẳng có liên quan đến nhiễm COVID-19.

Bảng 3.6 cho thấy những công nhân làm việc  $\geq 12$  giờ/ngày, có khoảng cách với người khác dưới 2 mét, thường xuyên giao tiếp với đồng nghiệp có liên quan đến mắc COVID-19.

Tham gia các sự kiện tập trung đông người (OR:1,6; KTC95%:1,12 - 2,4) có liên quan đến tình trạng nhiễm SARS-CoV-2 (Bảng 3.7).

Bảng 3.8 cho thấy những công nhân có chăm sóc người ốm, có tiếp xúc ca bệnh COVID-19 nghi ngờ, người có bệnh lý mạn tính, và có triệu chứng lâm sàng có liên quan đến nhiễm COVID-19.

**Bảng 3.9.** Các yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ lây nhiễm SARS-CoV-2 trong phân tích hồi quy logistic đa biến.

<b>Biến số</b>	<b>OR thô (KTC 95%)</b>	<b>OR hiệu chỉnh (KTC 95%)</b>
Giới tính nam	1,5 (1,1 - 2,2)	1,3 (0,9 - 2,0)
Có bệnh lý mạn tính	2,3 (1,1 - 4,7)	2,1 (0,9 - 4,4)
Tiếp xúc người ốm	2,3 (1,5 - 3,5)	<b>1,9 (1,2 - 3,0)</b>
Tiếp xúc ca nghi ngờ	2,3 (1,6 - 3,2)	<b>1,8 (1,2 - 2,7)</b>
Tham dự sự kiện đông người	1,6 (1,12 - 2,4)	1,4 (0,9 - 2,1)
Sử dụng xe đưa đón công ty	1,6 (0,9 - 2,7)	1,3 (0,8 - 2,4)
Làm việc trên 12 giờ/ngày	72,3 (8,8 - 592,7)	<b>64,1 (8,1 - 509,9)</b>
Khoảng cách <2 mét	1,6 (1,2 - 2,3)	<b>1,6 (1,1 - 2,4)</b>
Tiếp xúc gần đồng nghiệp	1,8 (1,3 - 2,7)	<b>1,8 (1,2 - 2,6)</b>
Có xà phòng rửa tay	0,3 (0,14 - 0,7)	0,4 (0,2 - 1,1)

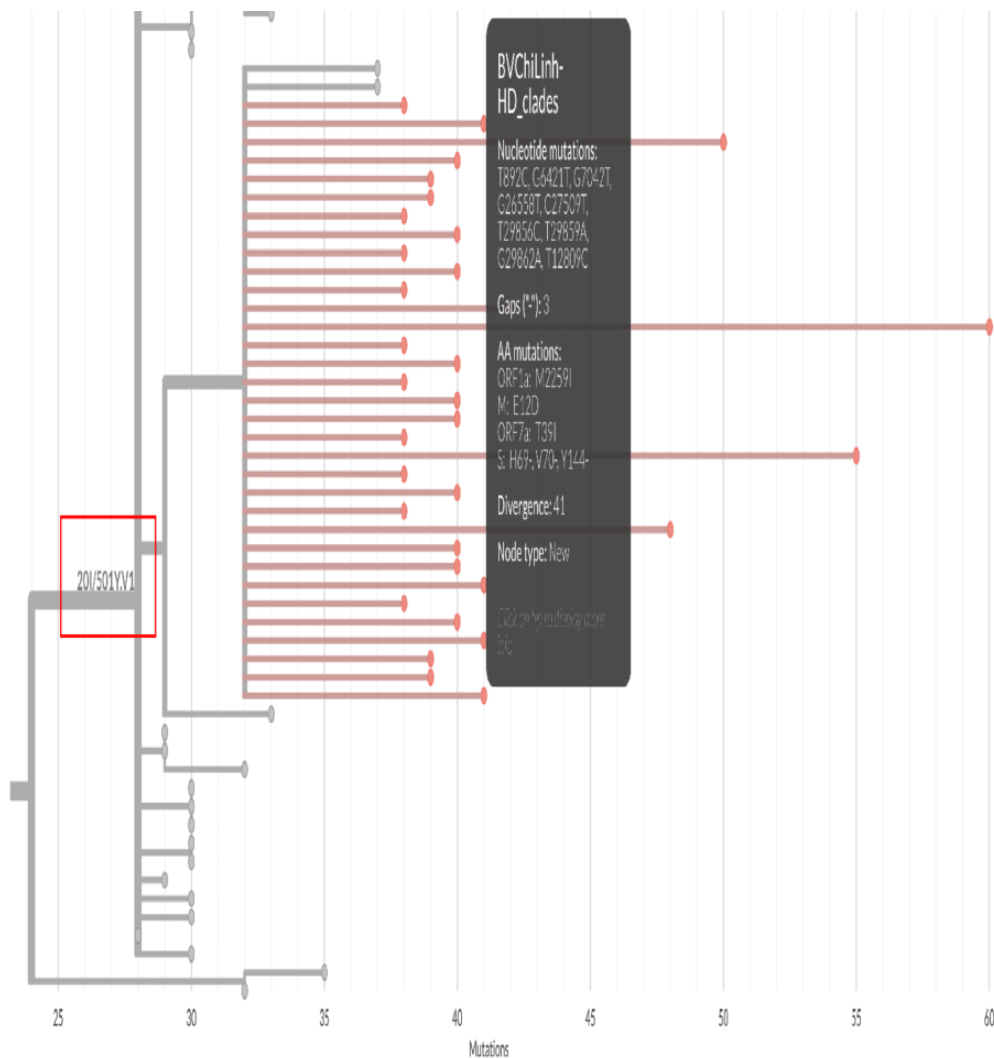
Kết quả phân tích hồi quy đa biến tại Bảng 3.9 cho thấy: làm việc trên 12 giờ/ngày; làm việc trong môi trường chật hẹp (khoảng cách dưới 2 mét), trong khi nói chuyện với đồng nghiệp trong quá trình sản xuất, tiếp xúc trường hợp nghi ngờ mắc

COVID-19, tiếp xúc và chăm sóc người ốm có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm COVID-19.

### 3.3. Đặc điểm vi rút SARS-CoV-2 gây vụ dịch COVID-19

#### 3.3.1. Một số đặc điểm sinh học phân tử

Tổng số 23 mẫu tị hầu đủ tiêu chuẩn được xét nghiệm giải trình tự gen vi rút SARS-CoV-2. Kết quả giải trình tự gen 23 mẫu bệnh phẩm của công nhân nhà máy POYUN mắc COVID-19 tại Hình 3.5 cho thấy chủng vi rút gây dịch thuộc biến thể Alpha (B.1.1.7), Clade 20I/501Y.V1. Toàn bộ các mẫu nghiên cứu đều tập trung trong 1 nhóm, cùng chia sẻ 9 đột biến nucleotide trên hệ gen và có những đột biến acid amin tại vùng gen ORF1a (M2259I); M(E12D); ORF7a (T39I); S (H69; V70, Y144).



**Hình 3.5.** Cây gia hệ các vi rút SARS-CoV-2 gây dịch tại Nhà máy POYUN, Hải Dương (01/2021-3/2021).





trung ở phòng Cắt với 02 trường hợp; tất cả các trường hợp này đều không có triệu chứng khởi phát (Bảng 3.12).

**Bảng 3.12.** Chi tiết các trường hợp có đáp ứng kháng thể IgG (n=6).

TT	Mã số XN	Giới	Tuổi	Phân xưởng	TC khởi phát	PCR (+)	Ngày XN
1	CL2 - 2994	Nữ	34	Xưởng C	(-)	(-)	27/01
2	CL2 - 3068	Nữ	35	P. Cắt	(-)	(-)	27/01
3	CL2 - 3215	Nữ	19	Bobbin	(-)	(-)	27/01
4	CL2 - 3224	Nam	32	P. Cắt	(-)	(-)	27/01
5	CL2 - 1750	Nữ	31	QA-QC	(-)	(+)	27/01
6	CL2 - 2326	Nữ	38	Xưởng A	(-)	(-)	27/01

### 3.3.2.2. Kết quả xét nghiệm ELISA thứ hai

Tỉ lệ đối tượng có kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 trong huyết thanh là 10,9%, trong đó tỉ lệ có kháng thể ở nhóm nam cao hơn nữ; nhóm tuổi từ 31-35 có tỉ lệ IgG dương tính cao nhất, với 14,4%. Tỉ lệ dương tính ở nhóm công nhân sinh sống tại Quảng Ninh cao hơn đối tượng sinh sống ở khu vực khác, với tỉ lệ 36,7% (Bảng 3.13)

Bảng 3.14 cho thấy những công nhân thường xuyên tiếp xúc, giao tiếp với đồng nghiệp khi sản xuất có tỉ lệ IgG dương tính (16,2%) cao hơn so với các nhóm còn lại; trong khi có xà phòng hoặc dung dịch rửa tay tại nơi sản xuất liên quan đến giảm tỉ lệ có IgG (+) với  $p < 0,05$ .

Hình 3.7 cho thấy công nhân làm việc tại phòng Cắt có tỉ lệ IgG dương tính lên đến 64%, tiếp theo đó là tại phòng QA-QC (16,9%), xưởng B (14,6%) và phòng Bobbin (12,7%).

Kết quả ở Bảng 3.15 chỉ ra những người sử dụng xe đưa đón của nhà máy, tham gia sự kiện tập trung đông người có tỉ lệ IgG(+) cao hơn so với những nhóm đối tượng còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Những công nhân tiếp xúc, chăm sóc người ốm, tiếp xúc ca nghi nhiễm COVID-19, người có triệu chứng (sốt, ho, đau rát họng, khó thở...) có tỉ lệ kháng thể IgG (+) cao hơn so với những người không có những đặc điểm này. Người nhiễm SARS-CoV-2 có tỉ lệ IgG (+) lên tới 65%, trong khi đó 20 (2,3%) công nhân có kháng thể IgG (+) trong huyết thanh nhưng lại không được ghi nhận nhiễm COVID-19 (Bảng 3.16).

**Bảng 3.17.** Đáp ứng kháng thể IgG ở những người mắc COVID-19 (n=137)

Biến số	N	Kháng thể IgG		Giá trị p
		Dương tính n (%)	Âm tính n (%)	
<b>Nhóm tuổi</b>				
18 - 25 tuổi	33	14 (42,4)	19 (57,6)	<b>0,002</b>
26 - 30 tuổi	36	23 (63,9)	13 (36,1)	
31 - 35 tuổi	37	32 (86,5)	5 (13,5)	
> 35 tuổi	31	20 (64,5)	11 (35,5)	
<b>Có triệu chứng khởi phát</b>				
Không	82	47 (57,3)	35 (42,7)	<b>0,017</b>
Có	53	41 (77,4)	12 (22,6)	
<b>Sốt</b>				
Không	103	61 (59,2)	42 (40,8)	<b>0,014</b>
Có	34	28 (82,4)	6 (17,6)	
<b>Ớn lạnh</b>				
Không	109	65 (59,6)	44 (40,4)	<b>0,01*</b>
Có	28	24 (85,7)	4 (14,3)	
<b>Đau cơ/khớp</b>				
Không	105	62 (59,0)	43 (41,0)	<b>0,009</b>
Có	32	27 (84,8)	5 (15,6)	
<b>Mất vị/khứu giác</b>				
Không	111	64 (57,7)	47 (42,3)	<b>0,001*</b>
Có	26	25 (96,1)	1 (3,9)	
<b>Khó thở</b>				
Không	119	74 (62,2)	45 (37,8)	0,064
Có	18	15 (83,3)	3 (16,7)	

Kết quả tại Bảng 3.17 cho thấy tỉ lệ IgG (+) ở bệnh nhân COVID-19 có triệu chứng khởi phát (77,4%), có sốt (82,4%), ớn lạnh (85,7%), đau cơ/đau khớp (84,8%) và có mất vị/khứu giác (96,1%) cao hơn tỉ lệ IgG (+) ở những bệnh nhân không có triệu chứng này.

**Bảng 3.18.** Đáp ứng kháng thể IgG theo thời gian ở nhóm đối tượng có kết quả Realtime RT-PCR (+) với SARS-CoV-2 (n=137)

Thời gian	Kháng thể IgG		Tổng
	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)	
Dưới 14 ngày	0	0	0
Từ 14 - 27 ngày	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (2,9)
Từ 28 - 45 ngày	15 (65,2)	8 (34,8)	23 (16,8)
≥ 45 ngày	72 (65,5)	38 (34,5)	110 (80,3)
<b>Tổng</b>	<b>89 (65,0)</b>	<b>48 (35,0)</b>	<b>137 (100)</b>

Kết quả phân tích trên 137 người nhiễm SARS-CoV-2 cho thấy: trung vị thời gian có đáp ứng kháng thể IgG trong huyết thanh là 50 ngày sau nhiễm SARS-CoV-2 (sớm nhất là 16 ngày và muộn nhất là 57 ngày). Tỉ lệ có kháng thể IgG kháng vi rút SARS-CoV-2 tăng dần theo thời gian, đạt trên 65,5% tại nhóm có thời gian sau nhiễm  $\geq 45$  ngày (Bảng 3.18).

## Chương 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Một số đặc điểm dịch tễ học và yếu tố liên quan đến lây nhiễm SARS-CoV-2 trong vụ dịch tại nhà máy POYUN

#### 4.1.1. Tỷ suất tấn công, hệ số lây nhiễm

\* Tỷ suất tấn công.

Tỷ suất tấn công chung của vụ dịch là 15,4% rất khác nhau ở các nhóm đối tượng. Tỷ suất tấn công ở nhóm nam giới (20,3%) cao nữ giới (14,2%); phù hợp với kết quả một số nghiên cứu gần đây cho thấy nữ giới ít bị tác động bởi COVID-19 hơn nam giới do có sự khác biệt về miễn dịch bẩm sinh, hormone sinh dục...

Đối tượng có bệnh lý nền có tỷ lệ mắc là 28,1%, cao hơn nhóm khỏe mạnh; phù hợp với kết quả tại Bangladesh phát hiện người có bệnh tiểu đường, bệnh gan, bệnh thận, bệnh tim mạch có nguy cơ nhiễm COVID-19 cao hơn lần lượt 1,46 lần, 9,39 lần, 4,73 lần và 2,08 lần so với những người không có bệnh...

Tỷ suất tấn công tại phòng Cắt là cao nhất, với 62,6% công nhân mắc COVID-19. Nguyên nhân có thể là do phòng Cắt có cấu trúc khép kín, diện tích khá hẹp, khoảng cách giữa các công nhân từ 1-1,5 mét; ngoài ra, có thể do tiếp xúc trong quá trình ăn uống, nói chuyện... ở nhóm đối tượng chưa được tiêm vắc xin phòng bệnh COVID-19.

\* Hệ số lây nhiễm  $R_0$

Hệ số lây nhiễm trung bình là 3,5 trong giai đoạn từ 25/01/2021 đến ngày 28/01/2021; giai đoạn từ 29/01/2021 đến cuối vụ dịch, hệ số lây nhiễm giảm dần xuống khoảng 1,0 do hiệu quả của các biện pháp can thiệp (Hình 3.3). Kết quả của chúng tôi cho thấy, hệ số  $R_0$  trong giai đoạn đầu tương tự các nghiên cứu tại Italia (3,17-3,38), Iran (3,23-4,7); giai đoạn sau, hệ số  $R_0$  giảm do các biện pháp can thiệp được áp dụng hiệu quả, đồng bộ.  $R_0$  trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hệ số lây nhiễm trong nghiên cứu của Hansen và CS tại Đan Mạch với  $R_0$  của chủng Alpha 1,51 (KCT95%: 1,50 - 1,53); tại Nhật Bản (1,22); tại Anh (1,13-1,55).

#### 4.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng

\* Đặc điểm khởi phát: Khi phân tích trên nhóm đối tượng mắc COVID-19, có khoảng 40% ca bệnh có triệu chứng khởi phát. Hơn 1/3 ca bệnh có triệu chứng mệt mỏi,

ho, đau rát họng và sốt; các triệu chứng như đau cơ khớp, ớn lạnh, mất vị/khứu giác, triệu chứng mũi chiếm tỉ lệ từ 24%-30%; các triệu chứng khác chiếm tỉ lệ dưới 20%.

\* Thời gian ủ bệnh: Thời gian ủ bệnh trung bình là 7,6 ngày (KTC95%: 6,5-8,7) ngày, phù hợp với một số nghiên cứu về thời gian từ lúc vi rút SARS-CoV-2 xâm nhập vào cơ thể vật chủ đến khi khởi phát triệu chứng từ 2-14 ngày [157]. Dài hơn thời gian ủ bệnh trong nghiên cứu của tác giả Khalili với trung bình 5,68 ngày [79], dài hơn thời gian ủ bệnh ở người Việt Nam - theo kết quả nghiên cứu tác giả Bùi Văn Long và CS, vào khoảng 6,4 ngày.

\* Biểu hiện lâm sàng: Những người có sốt, đau cơ khớp, ho hoặc có mất ngủ/mất vị giác có liên quan đến mắc COVID-19; phù hợp với kết quả một số nghiên cứu về triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nhiễm COVID-19 chủng Alpha.

\* Tiến triển, tử vong: Không có bệnh nhân COVID-19 nào trong nghiên cứu này tiến triển nặng phải điều trị tích cực, 100% ca bệnh đều khỏi và ra viện sau trung bình 25,5 ngày điều trị (KTC95%: 23,25 - 27,8 ngày). Chúng tôi xác định do đối tượng công nhân trẻ và khỏe mạnh, tác nhân gây dịch không có đột biến gây tăng nặng tình trạng bệnh, hệ thống điều trị được huy động để điều trị tích cực cho bệnh nhân COVID-19.

#### ***4.1.3. Các yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ lây lan vụ dịch***

Các yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ mắc COVID-19 tại POYUN gồm: tiếp xúc người ốm, tiếp xúc ca bệnh COVID-19 nghi ngờ, tiếp xúc với công nhân khác trong quá trình làm việc, thời gian ca làm việc trên 12 giờ/ngày, khoảng cách giữa người với người dưới 2 mét.

\* Khoảng cách: Do vi rút SARS-CoV-2 lây lan theo giọt bắn hô hấp, qua tiếp xúc gần với ca bệnh và qua đường không khí. Khoảng cách giữa người với người càng gần, kết hợp với việc sử dụng khẩu trang không đúng cách, vệ sinh tay không thường xuyên và thời gian làm việc dài (thường 8-12 giờ/ngày) làm tăng nguy cơ nhiễm bệnh.

Thường xuyên giao tiếp, tiếp xúc với công nhân khác tăng nguy cơ lây nhiễm 1,8 lần; người có tiền sử chăm sóc người ốm, tiếp xúc ca bệnh nghi ngờ có nguy cơ mắc COVID-19 cao hơn gần 2 lần so với những người không tiếp xúc ( $p < 0,05$ ). Tác giả Whaley và CS nghiên cứu về tỉ lệ lây nhiễm của COVID-19 tại các sự kiện tập

trung đông người cho kết quả: tỉ lệ đối tượng (+) với SARS-CoV-2 sau 2 tuần ở những gia đình có tiệc sinh nhật thường cao hơn những gia đình không tổ chức.

\* Vai trò của ca bệnh không triệu chứng: Khoảng 60% ca bệnh không có triệu chứng khởi phát); 20 (2,3%) đối tượng từng nhiễm SARS-CoV-2 nhưng không được ghi nhận là ca bệnh COVID-19, đây là yếu tố làm tăng nguy cơ lây lan dịch bệnh. Nghiên cứu của Ma và CS phát hiện 40,5% số ca bệnh COVID-19 không biểu hiện bất kỳ triệu chứng lâm sàng nào. Tác giả khẳng định, khoảng cách gần và người nhiễm không triệu chứng là nguyên nhân chính khiến dịch bệnh bùng phát.

\* Thời gian ca làm việc: Thời gian ca làm việc kéo dài, tăng tiếp xúc gần giữa các công nhân qua nói chuyện, ăn uống; rất khó đảm bảo nguyên tắc giữ khoảng cách giữa người với người trong quá trình sản xuất. Trong khi 60% ca bệnh COVID-19 không có triệu chứng khởi phát và 20 (2,3%) công nhân từng nhiễm SARS-CoV-2 nhưng không được phát hiện. Những yếu tố này kết hợp với thời gian phơi nhiễm kéo dài sẽ tất yếu dẫn tới tăng nguy cơ lây nhiễm mầm bệnh.

Một số nghiên cứu về nguy cơ tại nơi sản xuất cho kết quả tương tự với nghiên cứu của chúng tôi: các yếu tố như không gian lao động chật hẹp, thiếu trang thiết bị bảo hộ, không được xét nghiệm SARS-CoV-2 là những yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm COVID-19; công nhân thường phải sử dụng phương tiện giao thông công cộng, sống chung với nhiều công nhân khác cũng là yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ nhiễm bệnh [41, 49, 85, 128].

\* Hiệu quả của các biện pháp can thiệp: Ngay sau khi phát hiện ổ dịch COVID-19 tại Nhà máy POYUN, vào ngày 26/01/2020, các biện pháp tổng hợp gồm chỉ đạo điều hành, phong tỏa và giãn cách xã hội, các biện pháp y tế, sàng lọc, xét nghiệm diện rộng đã được triển khai quyết liệt, đồng bộ nên đã làm giảm hệ số lây nhiễm  $R_0$  từ 3,5 ở giai đoạn đầu (25/01-28/01/2021) xuống gần 1 (giai đoạn từ ngày 29/01) tiến tới khống chế thành công vụ dịch.

## **4.2. Đặc điểm vi rút SARS-CoV-2 gây dịch tại nhà máy POYUN**

### ***4.2.1. Đặc điểm sinh học phân tử của vi rút gây vụ dịch***

Phân tích di truyền học và cây gia hệ của chủng SARS-CoV-2 thu thập trong vụ dịch công ty POYUN tại Hải Dương cho thấy tác nhân vi rút thuộc biến thể Alpha (B.1.1.7). Kết quả giải trình tự gen vi rút SARS-CoV-2 ở ổ dịch POYUN phát hiện 9

đột biến nucleotide và 6 đột biến tại các acid amin. Có sự tách biệt rõ ràng giữa nhóm lưu hành tại vụ dịch tại Đà Nẵng (với đa dạng di truyền là đột biến tại acid amin chỉ điểm ORF1b: K1383R), trong khi đột biến acid amin ở chủng gây dịch ở Hải Dương là ORF1a:M2259I, M: E12D, ORF7a: T39I, S: H69-, V70-, Y144-. Điều này đưa ra chỉ dấu về nguồn gốc của hai vụ dịch là hoàn toàn khác nhau. Biến chủng gây dịch tại nhà máy POYUN, biến thể Alpha (20I/501Y-V1), cũng là biến thể được ghi nhận tại các vụ dịch Quảng Ninh, Hà Nam, Đà Nẵng trong giai đoạn tháng 02/2021 đến tháng 5/2021. Thời điểm ghi nhận sự lưu hành biến thể Alpha tại Việt Nam phù hợp với sự nổi trội của biến thể này trên toàn cầu.

Các đột biến H69-, V70-, Y144- trên hệ gen của vi rút gây dịch tại POYUN cũng được ghi nhận tại những nghiên cứu/báo cáo trước đây và được coi như đột biến chỉ điểm cho biến thể Alpha; các đột biến này xuất hiện ở vi rút SARS-CoV-2 trong nghiên cứu của Xuemei He và CS tại Trung Quốc [65], hay trong nghiên cứu của tác giả Nicole L. Washington tại Mỹ [154].

Ngoài những đột biến chỉ điểm đã được ghi nhận trước đây trên thế giới, trong nghiên cứu này chúng tôi còn phát hiện thêm các đột biến acid amin như ORF1a: M2259I, M: E12D, ORF7a: T39I; cho thấy tính đa dạng về mặt di truyền học của các chủng vi rút lưu hành tại nhà máy POYUN, tỉnh Hải Dương trong vụ dịch 2021.

#### **4.2.2. Đặc điểm đáp ứng kháng thể IgG ở quần thể công nhân**

\* **Tại lần xét nghiệm ELISA thứ nhất:** Ngày 27/01/2021, khi vụ dịch bùng phát, chỉ có 06 trường hợp có kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 trong huyết thanh được ghi nhận ở 5 khu vực sản xuất, trong đó có 02 công nhân ở xưởng Cắt. Tuy không có nhiều giá trị về mặt thống kê nhưng việc phát hiện những người có kháng thể IgG ở nhiều bộ phận cho thấy việc lây nhiễm tại nhà máy POYUN đã xảy ra từ trước.

\* **Lần xét nghiệm ELISA thứ 2:** Phát hiện 10,9% (KTC95%: 8,9-12,8%) đối tượng nghiên cứu có kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 trong huyết thanh. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả một số nghiên cứu khác như: nghiên cứu tại Geneva Thụy Sĩ với tỷ lệ người có kháng thể IgG trong huyết thanh là 4,8% [142]; nghiên cứu tại California, Hoa Kỳ với tỉ lệ IgG là 1,5% (KTC95%: 1,1 - 2,0%) [21]; ...

Xét nghiệm ELISA nhóm SARS-CoV-2 (-) phát hiện tỉ lệ có IgG (+) là 2,3% (20 trường hợp), cho thấy 20 trường hợp này từng mang mầm bệnh mà không được phát hiện.



Ngoài ra, nhóm công nhân làm việc trong điều kiện khoảng cách dưới 2 mét với người khác, người thường xuyên tiếp xúc với công nhân khác, người sử dụng xe đưa đón của nhà máy (21,1%), có tham gia các sự kiện tập trung đông người (18,5%), thường xuyên tiếp xúc giao tiếp với đồng nghiệp (16,2%), nhóm tiếp xúc người ốm (17%), tiếp xúc ca COVID-19 nghi ngờ (13,7%) có tỉ lệ kháng thể IgG dương tính cao hơn so với các nhóm còn lại ( $p < 0,05$ ). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu về yếu tố liên quan đến tình trạng đáp ứng kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2.

Ngoài ra, chúng tôi phát hiện người mắc COVID-19 có triệu chứng có tỉ lệ IgG (+) cao hơn những người mắc không triệu chứng.

\* **Thời gian có đáp ứng kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2:** Kết quả nghiên cứu tại Bảng 3.19 cho thấy tỉ lệ có đáp ứng kháng thể IgG kháng vi rút SARS-CoV-2 tăng dần theo thời gian sau nhiễm. Tuy nhiên, 34,5% người bệnh COVID-19 không phát hiện được kháng thể IgG trong huyết thanh chỉ sau khoảng 45-57 ngày (tức 1,5 - 2 tháng) mắc bệnh; điều đó cho thấy chủng Alpha (B.1.1.7) tạo đáp ứng miễn dịch khá ngắn ở công nhân mắc COVID-19. Do chỉ thực hiện lấy mẫu xét nghiệm ELISA được 2 lần, nên chưa đánh giá được một cách chính xác nhất tình trạng có kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 ở công nhân nhà máy theo thời gian.

\* **Giá trị của xét nghiệm IgG trong phòng chống dịch:** Kết quả xét nghiệm ELISA lần 1 cho thấy vụ dịch này được phát hiện muộn khoảng 2-3 tuần.

Ở lần xét nghiệm ELISA thứ 2 cho thấy nhóm không mắc COVID-19 có tỉ lệ kháng thể IgG dương tính là 2,3% (20 trường hợp). Điều đó có nghĩa 20 người này đã từng nhiễm SARS-CoV-2 nhưng không được phát hiện, đây là yếu tố làm tăng nguy cơ lây lan dịch bệnh trong nhà máy và trong cộng đồng. Ngoài ra, gần 35% đối tượng có kháng thể IgG (-) sau 45 ngày tính từ thời điểm mắc COVID-19 dẫn tới nguy cơ cao tái nhiễm cao. Do đó, trong chiến lược tiêm vắc xin phòng COVID-19 cần tiêm cho cả đối tượng đã có lịch sử mắc COVID-19.

Do đó, nên kết hợp cả 02 phương pháp xét nghiệm RT-PCR và xét nghiệm IgG kháng SARS-CoV-2 để hỗ trợ việc truy vết cũng như xác định quy mô vụ dịch hiệu quả hơn.

## KẾT LUẬN

### **1. Một số đặc điểm dịch tễ và yếu tố liên quan đến tình trạng lây nhiễm bệnh COVID-19 tại nhà máy POYUN từ tháng 01/2021 - 5/2021.**

Tác nhân gây bệnh là SARS-CoV-2 biến chủng Alpha (B.1.1.7).

Vụ dịch có tỉ suất tấn công 15,4%, có sự khác biệt giữa các nhóm đối tượng.

Hệ số lây nhiễm trong vụ dịch là 3,5 khi chưa triển khai đáp ứng;  $R_0$  giảm xuống dưới 1,0 khi triển khai các biện pháp chống dịch.

Thời gian ủ bệnh trung bình của bệnh là 7,6 ngày; các triệu chứng lâm sàng đặc trưng của nhiễm biến chủng Alpha.

Thời gian điều trị trung bình là 25,5 ngày; 100% ca bệnh COVID-19 trong vụ dịch đều tiến triển tích cực và khỏi bệnh.

Một số yếu tố làm tăng nguy cơ lây nhiễm COVID-19 trong vụ dịch tại nhà máy gồm: tiếp xúc và chăm sóc người ốm, tiếp xúc ca COVID-19 nghi ngờ, thời gian làm việc trên 12 giờ/ngày, khoảng cách giữa người với người trong khi sản xuất dưới 2 mét, và thường xuyên tiếp xúc với công nhân khác.

### **2. Một số đặc điểm vi rút SARS-CoV-2 gây vụ dịch COVID-19 tại nhà máy POYUN từ tháng 01/2021 đến tháng 5/2021.**

#### **2.1. Đặc điểm sinh học phân tử**

Chủng vi rút SARS-CoV-2 gây dịch tại nhà máy POYUN thuộc Clade 20I/501Y.V1 (biến thể Alpha).

Xuất hiện 9 đột biến nucleotid và 6 đột biến acid amin trên các protein; các đột biến này chưa có dấu hiệu làm tăng nặng tình trạng bệnh hoặc gây tử vong cho người mắc COVID-19 tại POYUN.

#### **2.2. Đặc điểm huyết thanh học**

Tỉ lệ phát hiện kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 sau gần 70 ngày tính từ lúc bùng phát dịch là 10,9% (KTC95%: 8,9%-12,8%).

Tỉ lệ cao (34,5%) ca bệnh COVID-19 không phát hiện được kháng thể IgG trong huyết thanh chỉ sau 45-57 ngày có kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 dương tính.

Bệnh nhân COVID-19 có triệu chứng như sốt, đau cơ/khớp, mất vị/khứu giác có tỉ lệ kháng thể IgG (+) cao hơn những bệnh nhân không có triệu chứng này.

## **KHUYẾN NGHỊ**

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi xin đề xuất một số khuyến nghị sau:

1. Khi ứng phó với dịch bệnh truyền nhiễm xảy ra tại các khu công nghiệp trong tương lai, cơ quan y tế cần triển khai sớm, đồng bộ các biện pháp phòng, chống dịch; sử dụng nhiều phương pháp xét nghiệm để hỗ trợ quá trình truy vết, khoanh vùng ổ dịch và hạn chế tối đa việc bỏ sót ca bệnh.

2. Nhân viên y tế tại các nhà máy cần được nâng cao năng lực giám sát, phát hiện người lao động có triệu chứng mắc bệnh truyền nhiễm, từ đó triển khai sớm các biện pháp ứng phó, hạn chế các nguy cơ lây lan dịch bệnh diện rộng trong các khu công nghiệp.

3. Đối với các cơ sở sản xuất (nhà máy, xí nghiệp...), để giảm nguy cơ lây lan mầm bệnh truyền nhiễm tại nơi làm việc cần thực hiện một số biện pháp:

Giảm số người làm việc trong một ca sản xuất và rút ngắn thời gian ca làm việc; bảo đảm khoảng cách tối thiểu giữa người lao động.

Cung cấp đủ khẩu trang và xà phòng tại nơi sản xuất; duy trì quy định đeo khẩu trang, rửa tay với xà phòng.

Tổ chức giám sát, sàng lọc, phát hiện sớm các trường hợp công nhân có triệu chứng của bệnh truyền nhiễm để cách ly, điều trị kịp thời.

4. Đối với người lao động, để hạn chế nguy cơ mắc bệnh truyền nhiễm tại nơi sản xuất cần:

Tuân thủ tốt các quy định phòng bệnh của cơ sở sản xuất (đeo khẩu trang, rửa tay với xà phòng, xét nghiệm định kỳ, tiêm vắc xin phòng bệnh...).

Hạn chế tiếp xúc những người có triệu chứng mắc bệnh truyền nhiễm.

Phối hợp với cơ quan y tế trong triển khai các biện pháp truy vết, cách ly và điều trị trong tình huống xảy ra dịch bệnh truyền nhiễm.

5. Đối với các nhà nghiên cứu khác, cần tiếp tục thực hiện các nghiên cứu, sử dụng kỹ thuật chuyên sâu về huyết thanh học tại nhà máy POYUN sau khi tiêm vắc xin COVID-19 để có số liệu hoàn thiện về huyết thanh học (serology profile) cũng như theo dõi biến động kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 (seroconversion) trong cộng đồng nghiên cứu./.