

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

BÙI HUY PHƯƠNG

**TÌNH TRẠNG KHÁNG THỂ IgG KHÁNG SỞI
Ở TRẺ 2 - 9 THÁNG TUỔI VÀ TÍNH AN TOÀN,
TÍNH SINH MIỄN DỊCH SAU TIÊM VẮC XIN SỞI
MNVAC CHO TRẺ TỪ 6 - 8 THÁNG TUỔI TẠI
HUYỆN TỨ KỲ, TỈNH HẢI DƯƠNG**

Chuyên ngành: Y tế công cộng

Mã số: 62720301

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y TẾ CÔNG CỘNG

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. Dương Thị Hồng
2. PGS.TS. Nguyễn Thị Hiền Thanh

Phản biện 1: **PGS.TS. Đào Xuân Vinh**

- Học viện Quân y

Phản biện 2: **GS.TS. Nguyễn Đăng Hiền**

*- Trung tâm Nghiên cứu Sản xuất Vắc xin
và Sinh phẩm y tế*

Phản biện 3: **PGS.TS. Lã Ngọc Quang**

- Trường Đại học Y tế công cộng

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

Vào hồi 8 giờ 30, ngày 27 tháng 3 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 CHỮ VIẾT TẮT

- ELISA	Enzyme-linked ImmunoSorbent Assay (Kỹ thuật miễn dịch hấp phụ gắn enzyme)
- GMC	Geometric mean concentration (nồng độ kháng thể trung bình nhân)
- HI	Hemagglutination inhibition (Kỹ thuật ngăn ngưng kết hồng cầu)
- HT	Huyết thanh
- MR	Measles Rubella (vắc xin sởi - rubella)
- MMR	Measles Mump Rubella (vắc xin sởi - quai bị - rubella)
- MVVAC	Vắc xin sởi MVVAC do POLYVAC sản xuất
- OD	Mật độ quang học
- PRNT	Plaque reduction neutralization test (Kỹ thuật trung hòa giảm đám hoại tử)
- POLYVAC	Trung tâm Nghiên cứu sản xuất vắc xin và Sinh phẩm y tế
- TCMR	Tiêm chủng mở rộng
- TNLS	Thử nghiệm lâm sàng
- TL	Tỉ lệ
- TP	Thành phố
- VSDTTU'	Vệ sinh dịch tễ Trung ương
- NCV	Nghiên cứu viên
- ICF	Phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu
- AE	Biến cố bất lợi
- SAE	Biến cố bất lợi nghiêm trọng
- DC	Sổ theo dõi
- CRF	Hồ sơ nghiên cứu
- WHO	World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới)

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sởi là bệnh truyền nhiễm cấp tính gây ra bởi vi rút sởi, có khả năng lây nhiễm cao và gây dịch trên quy mô lớn và diễn biến nặng hơn ở trẻ nhỏ. Vắc xin sởi đã được triển khai rộng khắp và được chứng minh là an toàn, hiệu quả thì cho đến nay bệnh sởi vẫn là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh phòng được bằng vắc xin.

Tại Việt Nam vắc xin sởi bắt đầu được đưa vào chương trình Tiêm chủng mở rộng từ năm 1984 và đạt tỉ lệ 90% vào năm 1992 tuy nhiên vẫn xảy ra các đợt dịch lớn trên cả nước. Tại Hải Dương, năm 2014 đã ghi nhận 434 trường hợp sốt phát ban dạng sởi, trong đó 97/130 mẫu dương tính với sởi xảy ra ở 12/12 huyện/TP/TX. Trong số đó 16,7% trẻ em dưới 09 tháng tuổi, là những trẻ chưa đến độ tuổi tiêm chủng mắc sởi.

Các nghiên cứu về miễn dịch học bệnh sởi, đáp ứng miễn dịch với vắc xin sởi trên thế giới và Việt Nam đã được tiến hành với nhiều quy mô khác nhau. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về miễn dịch học và như đánh giá về tính an toàn và tính sinh miễn dịch ở trẻ từ 6-8 tháng tuổi sau tiêm vắc xin sởi tại Hải Dương. Để trả lời câu hỏi (1) Kháng thể kháng sởi được truyền từ mẹ sang con có đủ miễn dịch bảo vệ trẻ phòng bệnh sởi đến 09 tháng tuổi không? (2) Nếu điều chỉnh lịch tiêm chủng vắc xin sởi sớm hơn cho trẻ thì có đảm bảo tính an toàn và hiệu quả không? chúng tôi tiến hành đề tài: *“Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi và tính an toàn, tính sinh miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi MVVAC cho trẻ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương”* với các mục tiêu sau:

1. Đánh giá tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương năm 2016.

2. Đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm 01 liều vắc xin sởi MVVAC do POLYVAC sản xuất cho trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương.

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

Nghiên cứu về tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ dưới 9 tháng, là thời điểm trẻ chưa được tiêm chủng cho thấy chỉ có 13,1% trẻ có hiệu giá kháng thể IgG kháng sởi đủ bảo vệ ở ngưỡng $>120\text{mIU/ml}$. Kết quả này cho thấy kháng thể kháng sởi từ mẹ truyền cho con không đủ bảo vệ trẻ phòng bệnh sởi đến 9 tháng và phù hợp với thực tế ngày càng có nhiều trẻ mắc sởi ở độ tuổi chưa tiêm chủng.

Kết quả đánh giá tính an toàn và tính sinh miễn dịch khi tiêm cho trẻ 1 mũi vắc xin dưới 9 tháng tuổi đảm bảo tính an toàn, không ghi nhận bất cứ trường hợp biến cố nghiêm trọng nào về sức khỏe ở nhóm trẻ 6 - 8 tháng tuổi trong thời gian nghiên cứu. Đối với tính sinh miễn dịch, tỉ lệ trẻ 6 - 8 tháng tuổi được bảo vệ trước khi tiêm vắc xin là 7,6%, tỉ lệ bảo vệ sau khi tiêm 1 mũi vắc xin sởi MVVAC tăng lên 88,3%. Kết quả của nghiên cứu cung cấp thêm bằng chứng khoa học để Bộ Y tế xem xét khuyến cáo tiêm cho trẻ em dưới 9 tháng tại các vùng nguy cơ cao mắc bệnh sởi.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 121 trang không kể tài liệu tham khảo và phụ lục, có 22 bảng, 18 biểu đồ, 03 hình và 01 sơ đồ. Mở đầu 03 trang. Tổng quan 40 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu 21 trang; kết quả nghiên cứu 28 trang; bàn luận 23 trang; kết luận 2 trang và khuyến nghị 1 trang.

CHƯƠNG I. TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ học bệnh sởi

Vi rút sởi thuộc họ Paramyxoviridae, chi Morbillivirus. Bộ gen của vi rút sởi là một sợi ARN đơn âm, không phân đoạn, dài khoảng 16 kb mã hóa cho 6 protein cấu trúc và 2 protein phi cấu trúc. Có nhiều kiểu gen song vi rút sởi chỉ có 1 tuýp kháng nguyên duy nhất. Như vậy, những người tiêm vắc xin từ những thập kỷ trước vẫn được bảo vệ và vắc xin

được sản xuất từ các vi rút sởi có kiểu gen khác nhau được tiêm chủng ở các vùng khác nhau trên thế giới đều có hiệu quả bảo vệ cao.

Người là ổ chứa tự nhiên duy nhất của vi rút sởi, trong đó người bệnh là nguồn lây duy nhất. Bệnh sởi lây qua đường hô hấp, chủ yếu do tiếp xúc trực tiếp với chất tiết mũi họng.

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

Trên thế giới ở giai đoạn trước triển khai tiêm vắc xin, hàng năm trên thế giới có khoảng 100 triệu người mắc sởi và khoảng 6 triệu người tử vong. Tại Anh, Mỹ dịch Sởi có chu kỳ 2-3 năm, đỉnh dịch xuất hiện vào cuối đông đầu xuân, 95% ca mắc là trẻ em, nguy cơ tử vong cao nhất ở nhóm dưới 1 tuổi. Tại các nước đang phát triển gần 100% số trẻ mắc sởi trước 4 tuổi, tình trạng suy dinh dưỡng, mất nguồn kháng thể từ mẹ từ nhỏ có thể là nguyên nhân dẫn đến biến chứng nghiêm trọng, thậm chí tử vong ở trẻ nhỏ.

Vắc xin sởi được triển khai từ năm 1963, triển khai rộng rãi vắc xin sởi đã làm giảm đáng kể số mắc, tử vong do sởi trên thế giới và làm thay đổi đặc điểm dịch tễ của bệnh sởi 50 năm qua. Trên toàn cầu ước tính số mắc, tử vong do sởi giảm từ 100 triệu ca mắc và 5.8 triệu ca tử vong năm 1980 xuống 44 triệu ca mắc và 1,1 triệu ca tử vong vào năm 1995. Tuy nhiên, sởi vẫn là nguyên nhân thứ năm gây tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi trong số các bệnh phòng được bằng vắc xin. WHO ước tính có 777.000 ca tử vong do sởi trên toàn cầu, trong đó 452.000 ca (52%) xảy ra tại châu Phi. Tại các khu vực Châu Âu, Trung đông và Châu Á Thái Bình dương tiếp tục ghi nhận các vụ dịch sởi và tỉ lệ mắc sởi cao.

Tại Việt giai đoạn từ năm 1979 - 1984, tỉ lệ mắc sởi dao động từ 69,4 - 137,7/100.000 dân. Năm 1985, vắc xin sởi được triển khai trong chương trình TCMR cho trẻ em từ 9 -11 tháng tuổi và đến năm 1993 tỷ lệ tiêm chủng đạt và duy trì trên 90%. Tuy nhiên, sởi vẫn là bệnh tử vong hàng thứ chín trong giai đoạn 1996 - 2000. Các chiến dịch tiêm vắc xin sởi bổ sung được tổ chức, năm 2002 - 2003, tiêm vắc xin sởi cho trẻ 9 tháng đến 10 tuổi đã được tổ chức trên phạm vi toàn quốc. Sau chiến dịch, số mắc

sởi năm 2004 giảm xuống còn 217 ca so với 6.755 ca trong năm 2002. Tỷ lệ mắc sởi một năm sau khi hoàn tất chiến dịch toàn quốc đã giảm 39 lần so với năm trước chiến dịch. Tại vụ dịch 2013 – 2014 đã ghi nhận được 17.000 ca chẩn đoán xác định sởi, dịch xảy ra tại 63/63 tỉnh/thành phố trên toàn quốc. Trong số ca sởi ở trẻ dưới 1 tuổi, nhóm dưới 09 tháng tuổi chiếm 9,6% tổng số ca sởi. Đa số ca mắc (88,2%) chưa tiêm chủng hoặc không rõ tiền sử tiêm chủng. Trong năm 2014, hàng loạt các hoạt động tiêm vét, chiến dịch tiêm chủng bổ sung vắc xin sởi được tăng cường mũi 1 đạt > 95% và mũi thứ hai đạt > 90%, nhờ vậy từ cuối năm 2014 dịch sởi đã được khống chế.

1.2. Đáp ứng miễn dịch đối với sởi

1.2.1. Các loại đáp ứng miễn dịch

Miễn dịch đối với bệnh sởi gồm chủ động và thụ động. Miễn dịch thụ động là trạng thái miễn dịch không phải do cơ thể tự sản sinh ra. Có 02 loại miễn dịch thụ động gồm miễn dịch thụ động tự nhiên do mẹ truyền và miễn dịch thụ động nhân tạo như truyền kháng huyết thanh kháng sởi.

Miễn dịch chủ động bao gồm miễn dịch tự nhiên khi cơ thể tiếp xúc với vi rút sởi, bị bệnh và khỏi, sau khi bị nhiễm vi rút sởi, cơ thể sẽ sản sinh ra các kháng thể chống lại vi rút sởi, giúp cơ thể hồi phục và tạo ra miễn dịch lâu dài và miễn dịch chủ động bằng vắc xin có được do chủ động đưa vắc xin vào cơ thể để tạo ra miễn dịch phòng bệnh. Kháng thể dịch thể có thể tồn tại từ 26 đến 33 năm khi nhiễm vi rút sởi tự nhiên và có khả năng bảo vệ lâu dài.

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch khi tiêm chủng như lứa tuổi tiêm chủng, kháng thể thụ động nhận từ mẹ, sự trưởng thành của hệ miễn dịch, tình trạng nhiễm các bệnh suy giảm miễn dịch.

1.2.2. Tình trạng kháng thể sởi và đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi

Tình trạng kháng thể sởi trên thế giới và ở Việt Nam

Có một tỷ lệ nhất định phụ nữ có thai và trẻ sinh ra không có kháng thể kháng sởi. Các nghiên cứu cũng chỉ ra một số yếu tố ảnh hưởng đến

việc truyền kháng thể IgG sởi từ mẹ sang con như tiền sử mắc sởi hoặc tiêm vắc xin ở mẹ, tuổi thai và cân nặng khi sinh. Nghiên cứu của Hayley A. Gans tại Mỹ cho thấy tỉ lệ trẻ 6, 9, 12 tháng tuổi có tồn lưu kháng thể kháng sởi lần lượt là 52%, 35% và 0%. Tại Việt Nam, Dự án Tiêm chủng mở rộng quốc gia năm 2016 đã tiến hành nghiên cứu 272 phụ nữ mang thai kết quả xét nghiệm chỉ 71,7% (196 phụ nữ mang thai) có kháng thể đủ bảo vệ phòng bệnh sởi. Tiến hành nghiên cứu 196 cặp mẹ con kết quả cho thấy có 147/196 trẻ sinh ra được bảo vệ khỏi sởi chiếm 75%. Những trẻ sinh ra từ các bà mẹ ≥ 30 tuổi được bảo vệ phòng sởi cao nhất (90,5%) và thấp nhất là nhóm trẻ sinh ra từ các bà mẹ 18 - 19 tuổi (53,8%).

Đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi ở trẻ em

Hầu hết các nghiên cứu cũng cho thấy tỉ lệ đáp ứng miễn dịch và nồng độ kháng thể kháng thể ở trẻ tiêm sớm vắc xin sởi thường thấp hơn so với trẻ tiêm vắc xin sởi khi 9 - 12 tháng tuổi. Mặc dù tỉ lệ đáp ứng miễn dịch ở trẻ trước độ tuổi tiêm chủng thấp hơn ở trẻ lớn song lịch tiêm này có hiệu quả giảm tỉ lệ mắc và tử vong do sởi. Nghiên cứu của Peter Aaby và cs trên trẻ từ 4,5 - 36 tháng cho thấy những trẻ tiêm 2 mũi vắc xin sởi lúc 4,5 và 9 tháng tuổi có tỉ lệ tử vong chỉ bằng 0,74 lần so với nhóm trẻ tiêm 1 mũi vắc xin lúc 9 tháng tuổi.

Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Đặng Thị Thanh Huyền trong số 160 mẫu huyết thanh nền của trẻ đã tiêm vắc xin chỉ có 120 mẫu có nồng độ kháng thể kháng thể IgG kháng sởi đủ bảo vệ. Tiến hành tiêm vắc xin đối với nhóm trẻ này, sau 01 tháng xét nghiệm cho thấy 100% số trẻ có kháng thể đủ bảo vệ. Nghiên cứu đáp ứng kháng thể sau tiêm mũi thứ nhất vắc xin sởi chủng AIK-C sản xuất tại Việt Nam: 154 trẻ được tiêm vắc xin sởi I, 118 trẻ tiêm vắc xin sởi II của POLYVAC và 128 trẻ tiêm vắc xin đối chứng (Rouvac) lấy mẫu trước và sau tiêm vắc xin, sử dụng kỹ thuật ELISA. Tất cả trẻ có huyết thanh âm tính trước tiêm. Sau tiêm tỉ lệ mẫu chuyển đổi huyết thanh (>4 lần) của các vắc xin Polyvac I, Polyvac II và Rouvac lần lượt là 100%, 100% và 94,7%.

1.2.3. Các phương pháp chẩn đoán phòng thí nghiệm vi rút Sởi

Các kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán mới mắc sởi hiện nay bao gồm kỹ thuật huyết thanh học phát hiện kháng thể đặc hiệu, kỹ thuật sinh học phân tử (RT-PCR, realtime RT-PCR, RT-LAMP) phát hiện vật liệu di truyền và kỹ thuật phân lập vi rút.

1.3. Các loại vắc xin sởi và lịch tiêm chủng trên thế giới và tại Việt Nam

Vắc xin sởi hiện sử dụng trên thế giới là vắc xin sống giảm độc lực đã được phát triển từ năm 1965. Phần lớn được sản xuất từ chủng Edmonston A hoặc B. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng chủng vắc xin sởi chủng AIK-C, Edmonston-Zagreb, Leningrad-16 và Schwartz được thực hiện trên 1.202 trẻ 6 tháng tuổi và 1.250 trẻ 9 tháng tuổi tại Tashkent, Uzbekistan kết quả cho thấy: không có phản ứng nặng trong vòng 6 tuần sau khi tiêm vắc xin, tỉ lệ phản ứng sau tiêm như sốt, phát ban, viêm kết mạc, viêm họng thấp (6 – 14). Không có trường hợp tử vong xảy ra trong quần thể nghiên cứu 1 năm sau khi tiêm chủng.

Tại Việt Nam, thử nghiệm lâm sàng của vắc xin MVVAC của POLYVAC giai đoạn I và III đạt yêu cầu về độ an toàn trên người lớn và trẻ 9 - 11 tháng tuổi, tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh ($\log_2 \geq 2$ EIA unit) sau tiêm vắc xin đạt 100,0%. Vắc xin MVVAC được sử dụng trong chương trình tiêm chủng mở rộng của Việt Nam trên 10 năm và được ghi nhận an toàn.

1.3.3. Tình hình sử dụng vắc xin sởi trên thế giới và tại Việt Nam

Trong khuyến cáo cập nhật của WHO về lịch tiêm chủng thường xuyên cho trẻ em năm 2021, trẻ cần được tiêm chủng ít nhất hai liều vắc xin có thành phần sởi. Ở các nước có lan truyền bệnh sởi mũi sởi 1 tiêm cho trẻ từ 9 tháng tuổi. Mũi 2 được chỉ định vào thời điểm trẻ 15 - 18 tháng tuổi. WHO khuyến cáo chỉ định tiêm vắc xin sởi cho trẻ <9 tháng tuổi và được coi như mũi tiêm bổ sung khi đáp ứng một trong các yếu tố dịch tễ sau: tiêm chủng khẩn cấp trong giai đoạn đợt dịch bùng phát, tiêm chủng bổ sung vắc xin sởi tại khu vực nguy cơ cao mắc sởi, trẻ du lịch đến các

nước đang có dịch sởi, trẻ phơi nhiễm hoặc chẩn đoán xác định nhiễm HIV.

CHƯƠNG II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 1:

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Trẻ từ 2 - 9 tháng tuổi, khoẻ mạnh, đáp ứng được đầy đủ tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

Triển khai tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 8/2015 đến tháng 4/2016.

2.1.4. Một số định nghĩa và khái niệm sử dụng

Nồng độ kháng thể IgG kháng sởi: Là giá trị định lượng của kháng thể IgG kháng sởi, được tính theo đơn vị quốc tế IU/ml.

Giá trị trung bình nhân nồng độ (GMC): Là trung bình nhân các giá trị nồng độ kháng thể của các mẫu huyết thanh được tính theo công thức:

$$GMC = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n}$$

2.1.5. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.1.6. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- **Cỡ mẫu:** Áp dụng công thức tính cỡ mẫu tối thiểu ước tính tỉ lệ trong quần thể, sau khi tính toán và làm tròn được cỡ mẫu là 400 chia đều cho 8 nhóm, từ nhóm 2 tháng đến nhóm 9 tháng tuổi.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Dựa vào sổ tiêm chủng trẻ em chọn mẫu ngẫu nhiên số trẻ cần thiết cho từng nhóm tuổi.

2.1.7. Kỹ thuật thu thập, bảo quản và vận chuyển mẫu

Theo Quy định về lấy, bảo quản và vận chuyển huyết thanh tại Thông tư số 43/2011/BYT ngày 05/12/2011 của Bộ Y tế.

2.1.8. Kỹ thuật xét nghiệm kháng thể IgG

Kỹ thuật ELISA gián tiếp sử dụng sinh phẩm Enzygnost® Anti-Measles Virus/IgG, được thực hiện tại Phòng thí nghiệm vi rút hô hấp Viện VSDTTƯ theo quy trình kỹ thuật chuẩn.

2.1.9. Một số biến số, chỉ số trong nghiên cứu

Tuổi, giới tính, định lượng nồng độ kháng thể kháng sởi (mIU/ml)

2.2. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 2:

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu: Trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi, khỏe mạnh. Đáp ứng được đầy đủ tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu.

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải

2.2.3. Một số định nghĩa và khái niệm sử dụng

- Tiêm vắc xin sởi mũi 0: Trẻ được tiêm 1 mũi vắc xin sởi trước 09 tháng tuổi. Tiêm vắc xin sởi mũi 1: Trẻ được tiêm mũi 1 vắc xin sởi khi được 9 tháng tuổi.

- Nồng độ kháng thể đạt giá trị bảo vệ: $> 120 mIU/ml$.

- Chuyển đổi huyết thanh: Mẫu huyết thanh 2 có hiệu giá kháng thể tăng ít nhất 4 lần so với giá trị ban đầu ở mẫu huyết thanh 1 hoặc mẫu huyết thanh 1 là âm tính chuyển sang dương tính ở mẫu huyết thanh 2.

2.2.4. Thiết kế nghiên cứu

Sử dụng thiết kế bắc cầu, ngẫu nhiên, không đối chứng (theo Quyết định số 2292/QĐ-BYT của Bộ Y tế giao cho Viện VSDTTƯ thực hiện).

2.2.5. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- **Cỡ mẫu:** Áp dụng cỡ mẫu cho nghiên cứu TNLS bắc cầu là 210 trẻ em chia làm 03 nhóm (6 tháng, 7 tháng, 8 tháng), mỗi nhóm 70 trẻ.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu ngẫu nhiên đơn.

2.2.6. Phương pháp tiến hành nghiên cứu

- **Thăm khám tuyển chọn đối tượng nghiên cứu**

Truyền thông về việc tham gia nghiên cứu, ký ICF. Khám sàng lọc tuyển chọn đối tượng cho đến khi mỗi nhóm tuổi lấy đủ 70 trẻ. Khám sức khỏe, đánh giá lựa chọn theo các tiêu chuẩn nghiên cứu, lấy máu 1 và tiêm vắc xin nghiên cứu. Sau 30 - 35 ngày thăm khám lần 1, Lấy máu 2.

- **Quy trình quản lý đối tượng trong nghiên cứu**

Truyền thông, tư vấn cho cha, mẹ/người giám hộ hợp pháp của đối tượng nghiên cứu về nội dung, mục đích, lợi ích nghiên cứu. Thực hiện khám tuyển chọn đối tượng đúng tiêu chuẩn. Mua bảo hiểm đảm bảo quyền lợi cho đối tượng nghiên cứu khi có biến cố bất lợi xảy ra.

2.2.7. Vắc xin sử dụng trong nghiên cứu

Vắc xin sởi (MVVAC) sống, giảm độc lực, đông khô do POLYVAC sản xuất.

2.2.8. Kỹ thuật xét nghiệm phát hiện và định lượng kháng thể IgG

Sử dụng kỹ thuật xét nghiệm trung hòa giảm đám hoại tử phát hiện và định lượng kháng thể IgG kháng sởi trong các mẫu huyết thanh.

2.2.9. Các chỉ số đánh giá

- a) Các chỉ số đánh giá tính an toàn
 - *Biến cố bất lợi được phân loại theo các mức độ sau đây:*
 - + Bình thường (0): không có dấu hiệu hoặc triệu chứng.
 - + Nhẹ (1): xảy ra mà đối tượng dễ dàng chịu đựng, gây ra sự khó chịu nhỏ và không ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày
 - + Trung bình (2): gây khó chịu, ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày.
 - + Nặng (3): xảy ra làm ngăn cản các hoạt động bình thường hàng ngày (ví dụ: không đi làm/tới trường và cần được điều trị cho những biến cố bất lợi đó).
 - + Đe dọa tính mạng (4): Khám tại phòng cấp cứu hoặc nhập viện.
 - *Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE): là bất cứ sự kiện y khoa không mong đợi nào xảy ra ra khi tiêm vắc xin dẫn đến các sự cố sau:*
 - + Dẫn đến tử vong
 - + Đe dọa đến tính mạng
 - + Dẫn đến tàn tật/mất khả năng vận động chủ yếu.
 - + Kéo dài thời gian điều trị tại bệnh viện
 - + Dẫn tới sinh con dị tật/không bình thường bẩm sinh
- b) chỉ số đánh giá tính sinh miễn dịch
 - Kháng thể IgG kháng sởi trước tiêm vắc xin mũi 0: nồng độ kháng thể kháng huyết thanh 1, tỉ lệ mẫu huyết thanh 1 có kháng thể đủ bảo vệ,

tỉ lệ mẫu huyết thanh 1 có kháng thể không đủ bảo vệ, trung bình nồng độ kháng thể kháng thể (GMT).

- Đáp ứng kháng thể IgG kháng sởi sau tiêm vắc xin sởi mũi 0 bằng vắc xin sởi MVVAC: Nồng độ kháng thể kháng thể huyết thanh 2 (HT2), Tỉ lệ HT2 có kháng thể bảo vệ, Tỉ lệ HT2 có kháng thể không đủ bảo vệ, trung bình nhân nồng độ kháng thể kháng thể (GMT), tỉ lệ mẫu chuyển đổi huyết thanh (nồng độ kháng thể kháng thể tăng > 4 lần).

2.3. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được nhập, làm sạch và xử lý bằng các phần mềm chuyên dụng. Sử dụng các test thống kê: χ^2 , Fisher exact để kiểm định sự khác biệt tỉ lệ, test Man-Whitney để kiểm định sự khác biệt GMT giữa các nhóm đặc trưng.

2.4. Biện pháp hạn chế sai số

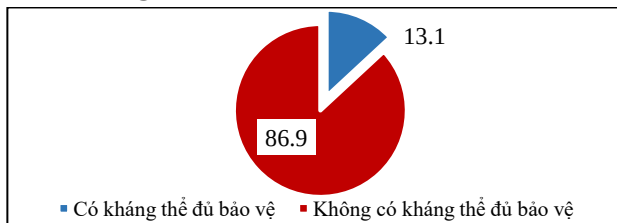
Cán bộ tham gia nghiên cứu được tập huấn về giám sát, lấy mẫu và tiêm vắc xin. Số liệu thu thập khách quan, trung thực. Sinh phẩm chẩn đoán do WHO khuyến cáo.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu này được Hội đồng y đức của Viện vệ sinh dịch tễ Trung ương và Ban đánh giá các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học - Bộ Y tế thông qua trước khi triển khai.

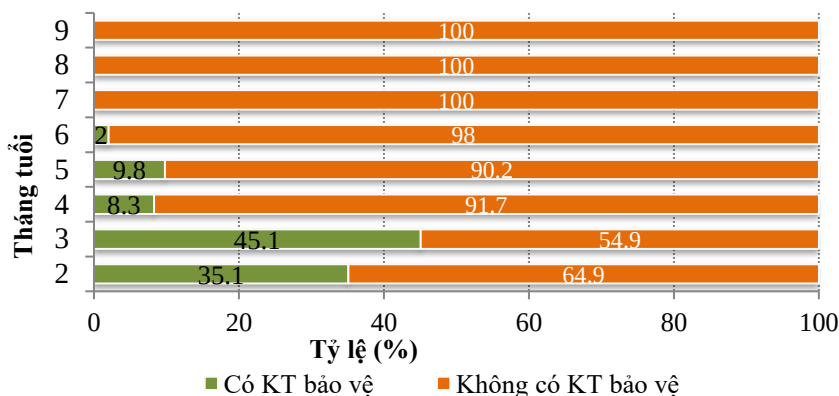
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương



Biểu đồ 3.1. Tỉ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi bảo vệ (n=405)

Chỉ có 13,1% (53 mẫu) có nồng độ kháng thể kháng thể IgG kháng sởi đủ bảo vệ ở ngưỡng $>120\text{mIU/ml}$ (được bảo vệ).



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tháng tuổi

Nhóm trẻ 3 tháng tuổi có tỉ được bảo vệ (45,1%) chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là nhóm trẻ 2 tháng tuổi (35,1%). Tỉ lệ này ở nhóm trẻ 4 tháng tuổi là 8,3%, 5 tháng tuổi là 9,8% và trẻ 6 tháng là 20%. Toàn bộ trẻ từ 7-9 tháng tuổi không được bảo vệ.

Bảng 3.5. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tuổi thai

Tuổi thai	Được bảo vệ		Không được bảo vệ		Cộng	
	Số lượng	Tỉ lệ (%)	Số lượng	Tỉ lệ (%)	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Dưới 37 tuần	0	0	11	83,3	11	100
≥ 37 tuần	53	13,5	341	87,3	394	100
Cộng	53	13,1	352	86,9	405	100
OR=0,6 (0,02-3,5), p=0,51 (Fisher)						

Có 11 trẻ sinh dưới 37 tuần thai đều không có đủ kháng thể ở mức bảo vệ. Nhóm sinh ra từ 37 tuần thai trở lên có tỉ lệ bảo vệ 13,5%. Tuy nhiên, sự khác biệt tỉ lệ trẻ được bảo vệ giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Bảng 3.6. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo nhóm tuổi mẹ

Nhóm tuổi của mẹ	Được bảo vệ		Không được bảo vệ		Cộng		OR (95%CI)
	Số mẫu	Tỉ lệ (%)	Số mẫu	Tỉ lệ (%)	Số mẫu	Tỉ lệ (%)	
17 - 19 tuổi	0	-	12	100,0	12	100	-
20 - 24 tuổi	12	11,8	90	88,2	102	100	1,0
25 - 29 tuổi	25	14,9	143	85,1	168	100	0,8 (0,4 - 1,6)
≥30 tuổi	16	13,0	107	87,0	123	100	0,9 (0,4 - 2,0)
Cộng	53	13,1	352	86,9	405	100	

Trong số 404 bà mẹ có thông tin về tuổi, trung bình tuổi mẹ là 27,6 tuổi, trường hợp nhỏ tuổi nhất là 17 tuổi và lớn tuổi nhất là 44 tuổi. Trong số 12 trẻ có mẹ từ 17 - 19 tuổi, tất cả số trẻ này đều không được bảo vệ.

Bảng 3.7. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tiền sử mắc sởi của mẹ

Tiền sử mắc sởi của mẹ	Được bảo vệ		Không được bảo vệ		Cộng	
	Số lượng	Tỉ lệ (%)	Số lượng	Tỉ lệ (%)	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Có	18	22,8	61	77,2	79	100
Không	35	10,7	291	89,3	326	100
Cộng	53	13,1	352	86,9	405	100

OR=2,5 (95%CI: 1,3-4,6); p=0,004 (χ^2)

Tỉ lệ trẻ được bảo vệ ở nhóm mẹ có tiền sử mắc sởi (22,8%) cao hơn 2,5 lần so với nhóm mẹ không có tiền sử mắc sởi (10,7%).

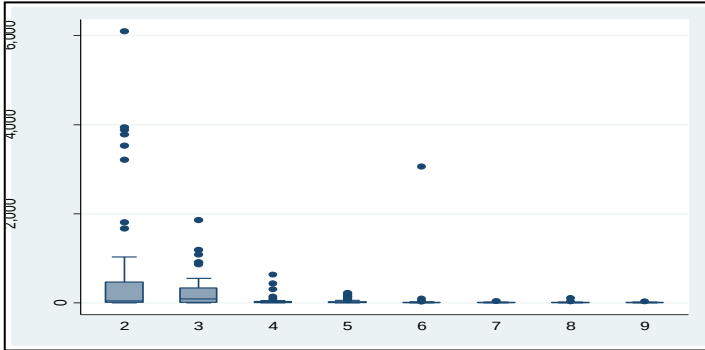
Bảng 3.8. Tỷ lệ trẻ có kháng thể IgG kháng sởi theo tiền sử tiêm vắc xin sởi của mẹ

Tiền sử tiêm vắc xin sởi của mẹ	Được bảo vệ		Không được bảo vệ		Cộng	
	Số lượng	Tỉ lệ (%)	Số lượng	Tỉ lệ (%)	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Có	7	11,5	54	88,5	61	100
Không	28	10,6	237	89,4	265	100
Cộng	35	10,7	291	89,3	326	100

OR=1,1 (95%CI: 0,5-2,6); $p=0,8$ (χ^2)

Tỉ lệ trẻ được bảo vệ ở nhóm có mẹ đã từng tiêm vắc xin sởi là 11,5%, cao hơn so với nhóm có mẹ chưa từng tiêm vắc xin sởi (10,6%).

3.1.2. Nồng độ kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi



Biểu đồ 3.4. Phân bố khoảng chia nồng độ kháng thể IgG kháng sởi

Kết quả cho thấy nồng độ kháng thể của trẻ 2 tháng tuổi có khoảng dao động từ 1 - 6.096,1 mIU/ml, bao trùm khoảng giá trị của toàn bộ mẫu nghiên cứu. Trẻ càng lớn các giá trị nồng độ kháng thể càng phân bố tập trung gần với giá trị 0 và biên độ dao động giảm dần. Giá trị nồng độ kháng thể cao nhất của từng nhóm giảm dần theo tháng tuổi.

Bảng 3.9. Trung bình nhân (GMC) nồng độ kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2-9 tháng tuổi

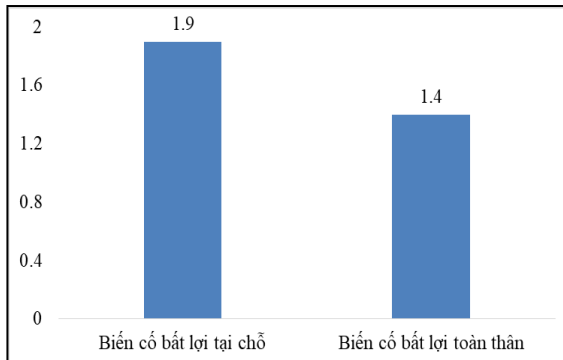
Yếu tố	Số mẫu	GMC (95%CI) (mIU/ml)	p
Mẹ mắc sởi			
- Không	326	15,3 (13,0 - 18,1)	0,11
- Có	79	30,1 (18,7 - 48,6)	
Mẹ có tiêm vắc xin sởi			
- Không	326	17,1 (14,2 - 20,7)	0,50
- Có	79	18,7 (13,3 - 26,4)	
Sinh non			
- Có	11	8,6 (3,8 - 19,2)	0,26
- Không	394	17,8 (15,1 - 21,1)	
Tuổi của trẻ			
- 2 tháng	394	17,8 (15,1 - 21,1)	0,0001*

- 3-5 tháng	11	8,6 (3,8 - 19,2)	
- 6-9 tháng	11	8,6 (3,8 - 19,2)	
<i>Giới tính</i>			
- Nam	213	17,6 (14,3 - 21,8)	0,59
- Nữ	192	17,3 (13,4 - 22,3)	
<i>Trẻ có bú mẹ không</i>			
- Không	326	21,7 (8,3 - 56,7)	0,98
- Có	79	17,3 (14,7 - 20,5)	
<i>Trẻ còn bú mẹ không</i>			
- Không	3	6,9 (0,1 - 636,6)	0,41
- Có	389	17,5 (14,8 - 20,7)	

Bảng 3.9 cho thấy nhóm có mẹ đã từng mắc sởi có GMC 30,1 (18,7-48,6) mIU/ml cao hơn so với nhóm mẹ chưa từng mắc sởi 15,3 (13,0-18,1) mIU/ml, nhóm có mẹ đã từng tiêm vắc xin sởi có GMC cao hơn so với nhóm mẹ chưa từng tiêm. Nhóm sinh non có GMC thấp hơn nhóm sinh đủ tháng. Nhóm bú mẹ, nhóm còn bú mẹ có GMC lần lượt cao hơn nhóm không bú mẹ, nhóm không còn bú mẹ.

3.2. Tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi MVVAC sau tiêm 1 mũi vắc xin cho trẻ 6 - 8 tháng

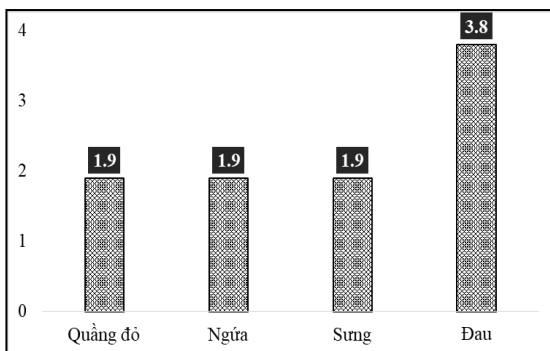
3.2.1. Đánh giá tính an toàn vắc xin sởi MVVAC cho trẻ từ 06 - 08 tháng tuổi Các biến cố bất lợi trong vòng 30 phút sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0



Biểu đồ 3.5. Biến cố bất lợi tại chỗ của trẻ trong 30 phút sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=210)

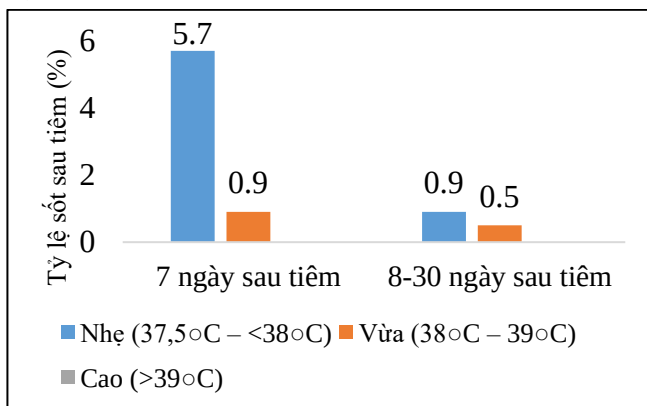
Ghi nhận 4 trường hợp trẻ (1,9%) có dấu hiệu quầng đỏ tại chỗ tiêm ở mức độ vừa, có 3 trường hợp (1,4%) sốt ở mức nhẹ. Không ghi nhận bất kỳ biến cố bất lợi toàn thân nào. Nghiên cứu cũng không ghi nhận dấu hiệu phản ứng tại chỗ từ ngày 1-7 và 8-30 sau tiêm vắc xin.

Các biến cố bất lợi sau tiêm vắc xin sởi MVVAC



Biểu đồ 3.6. Các biến cố bất lợi tại chỗ của trẻ phân theo mức độ trong vòng 7 ngày đầu sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=210)

Chỉ ghi nhận 04 trường hợp (1,9%) trẻ có quầng đỏ tại chỗ tiêm vào ngày đầu sau tiêm ở mức độ nhẹ, 4 trường hợp (1,9%) trẻ có sưng xuất hiện đồng thời đau tại vị trí tiêm. Không ghi nhận biến cố toàn thân bất lợi độ 2, 3, 4.



Biểu đồ 3.7: Dấu hiệu sốt của trẻ trong vòng 7 ngày đầu sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=210)

Ghi nhận 14 trường hợp (6,6%) trẻ có sốt, trong đó 12 trường hợp (5,7%) ở mức độ nhẹ từ 37,5 - 38⁰C và 2 trường hợp (0,9%) ở mức độ vừa từ 38⁰C - 39⁰C.



Biểu đồ 3.8. Các biến cố bất lợi toàn thân của trẻ phân theo mức độ trong vòng 7 ngày và từ 7 - 30 ngày sau tiêm vắc xin MVVAC mũi 0

Tỉ lệ biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin dao động từ 0,5 - 6,2, Tất cả đều được ghi nhận ở mức độ nhẹ, thường kéo dài từ 1 - 3 ngày. Không có các biến cố bất lợi nghiêm trọng.

Bảng 3.11: Tổng hợp các biến cố bất lợi khác của trẻ phân theo mức độ trong vòng 30 ngày sau tiêm vắc xin sởi MVVAC (n=210)

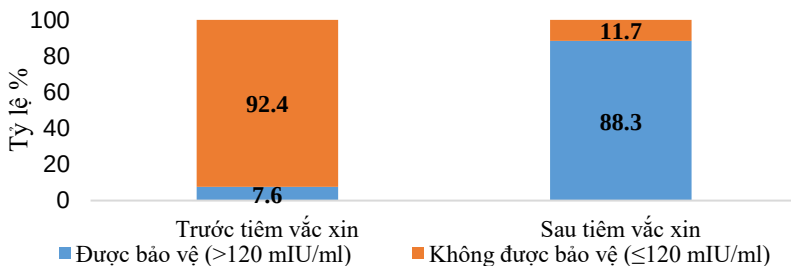
Biến cố bất lợi toàn thân	Độ 1 (Nhẹ)	Độ 2 (Vừa)	Độ 3 (Nặng)	Độ 4 (Nghiêm trọng)
<i>Biến cố bất lợi tại chỗ trong dự kiến</i>				
Quầng đỏ	8 (3,8%)	0	0	0
Đau	8 (3,8%)	0	0	0
Ngứa	4 (1,9%)	0	0	0
Sưng	4 (1,9%)	0	0	0
<i>Biến cố bất lợi toàn thân trong dự kiến</i>				
Cầu kinh/ khó chịu	14 (6,7%)	0	0	0
Lơ mơ	0	0	0	0

Biến cố bất lợi toàn thân	Độ 1 (Nhẹ)	Độ 2 (Vừa)	Độ 3 (Nặng)	Độ 4 (Nghiêm trọng)
Quấy khóc	9 (4,3%)	0	0	0
Chán ăn/bỏ bú	7 (3,3%)	0	0	0
Trớ/nôn	6 (2,9%)	0	0	0
Mẩn đỏ	9 (4,3%)	0	0	0
Ngứa	9 (4,3%)	0	0	0
<i>Biến cố bất lợi toàn thân ngoài dự kiến</i>				
Ho, đau họng	7 (3,3%)	0	0	0
Hắt hơi, sổ mũi	6 (2,9%)	0	0	0
Chảy nước tai	1 (0,5%)	0	0	0
Đi tướt	7 (3,3%)	0	0	0

Các biến cố bất lợi nghiêm trọng

Không có biến cố bất lợi nghiêm trọng nào dẫn đến các sự cố như: dẫn đến tử vong, đe dọa đến tính mạng, kéo dài thời gian điều trị tại bệnh viện.

3.2.2. Đánh giá tính sinh miễn dịch của vắc xin sởi MVVAC



Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ trẻ có kháng thể đủ bảo vệ phòng sởi trước và sau khi tiêm vắc xin

Giai đoạn trước tiêm vắc xin, chỉ có 7,6% (16 trẻ) có nồng độ kháng thể trung hòa kháng sởi đủ bảo vệ. Giai đoạn sau tiêm vắc xin 1 tháng tỉ lệ trẻ được bảo vệ tăng 11,6 lần so với trước tiêm.

Bảng 3.13: Tỷ lệ trẻ có kháng thể đủ bảo vệ theo tháng tuổi trước khi tiêm vắc xin (n=210)

Tháng tuổi tiêm vắc xin sởi mũi 0	Có kháng thể đủ bảo vệ		Không có kháng thể đủ bảo vệ		Cộng	
	Số mẫu	Tỉ lệ (%)	Số mẫu	Tỉ lệ (%)	Số mẫu	Tỉ lệ (%)
6 tháng	7	10,1	62	89,9	69	100

7 tháng	3	4,2	68	95,8	71	100
8 tháng	6	8,6	64	91,4	70	100
Cộng	16	7,6	194	92,4	210	100
$p = 0,39 (\chi^2)$						

Tỉ lệ trẻ có kháng thể đủ bảo vệ trước khi tiêm vắc xin sởi mũi 0 ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi trong nghiên cứu là 7,6%.

Bảng 3.15. Tình trạng chuyển đổi huyết thanh sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (n=196)

Chuyển đổi huyết thanh	Tần số	Tỉ lệ (%)
<i>Có chuyển đổi huyết thanh</i>		
- Từ âm tính sang dương tính	123	62,8
- Nồng độ kháng thể trung hòa (GMC) tăng ≥ 4 lần	50	25,5
<i>Không chuyển đổi huyết thanh</i>	23	11,7
Cộng	196	100

Ghi nhận 173/196 trẻ (88,3%) có chuyển đổi huyết thanh, trong đó 123/210 trẻ (62,8%) chuyển đổi huyết thanh từ âm tính sang dương tính và 50/210 trẻ có nồng độ kháng thể trung hòa kháng sởi tăng từ 4 lần trở lên.

Bảng 3.16. Tình trạng chuyển đổi huyết thanh sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 theo giới và theo tỉ lệ bảo vệ ở huyết thanh 1 (n=196)

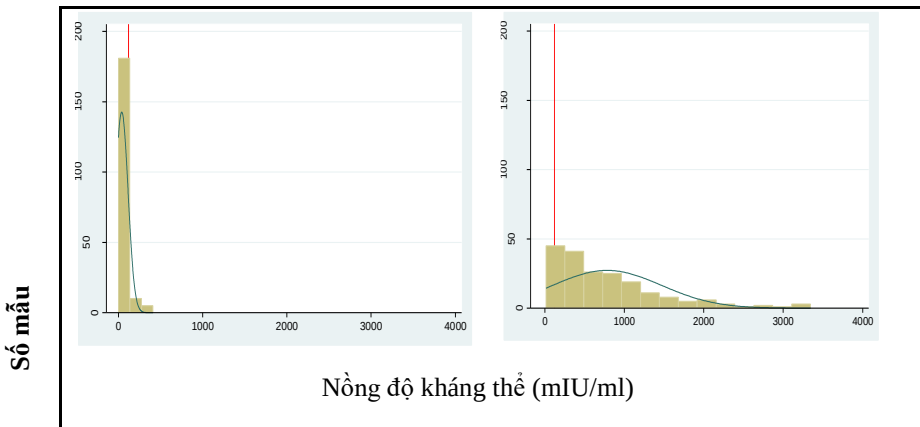
Biến số	Chuyển đổi huyết thanh (n,%)	Không chuyển đổi huyết thanh (n,%)	OR (95%CI)
<i>Giới</i>			
- Nữ (n=102)	93 (91,2%)	9 (8,8%)	1,0
- Nam (n=94)	80 (85,11%)	14 (14,89%)	0,55 (0,23-1,35)
<i>Tình trạng được bảo vệ ở huyết thanh 1</i>			
- Không (180)	164 (91,1%)	16 (8,9%)	1,0
- Có (n=16)	9 (56,3%)	7** (43,7%)	0,13 (0,04-0,4)*
Cộng	173 (88,3%)	23 (11,7%)	

Sau tiêm vắc xin sởi mũi 0, tình trạng chuyển đổi huyết thanh được ghi nhận ở cả 2.

Bảng 3.17. Trung bình nhân hiệu giá kháng thể (GMT) trước và sau tiêm vắc xin sởi MCVAC mũi 0 (n=196)

Chỉ số	Trước tiêm	Sau tiêm
Trung bình nhân hiệu giá kháng thể - GMT (mIU/ml)	75,2	511,1
Khoảng tin cậy 95%CI của GMT (mIU/ml)	62,3 - 90,8	441,9 - 591,2
$p = 0,0001$ (Wilcoxon signed-rank test)		

Kết quả so sánh hiệu giá kháng thể trước và sau tiêm của 196 cặp huyết thanh cho thấy trung bình nhân hiệu giá kháng thể sau tiêm vắc xin sởi MCVAC mũi 0 tăng 6,8 lần từ 75,2 (95%CI: 62,3 - 90,76) mIU/ml trước tiêm lên 511,1 (95%CI: 441,91-591,15) mIU/ml sau tiêm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.



a) Trước tiêm vắc xin sởi mũi 0
(n=196)

b) Sau tiêm vắc xin sởi mũi 0
(n=196)

Biểu đồ 3.13. Phân bố nồng độ kháng thể trung hòa trước và sau tiêm vắc xin sởi MCVAC mũi 0 (n=196)

Trước tiêm vắc xin sởi mũi 0, biểu đồ phân bố nồng độ trung hòa có xu hướng lệch trái và nhọn. Sau tiêm mũi 0, biểu đồ phân bố nồng độ kháng thể có xu hướng bớt lệch phải và bớt nhọn, tần suất các mẫu có nồng độ kháng thể thấp giảm đi, tần suất các mẫu có nồng độ trung hòa cao tăng lên với ($p < 0,05$, Skewness-Kurtosis test).

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương.

Tỉ lệ trẻ 2 - 9 tháng tuổi có kháng thể IgG kháng sởi: Kết quả cho thấy chỉ có 13,1% số trẻ 2 - 9 tháng tuổi có kháng thể IgG kháng sởi với hiệu giá ở mức đủ bảo vệ. Tỉ lệ này thấp hơn nghiên cứu của nhóm tác giả Nguyễn Thị Minh Hằng giai đoạn 2013 - 2014 khi tiến hành đánh giá nồng độ IgG ở trẻ dưới 1 tuổi, lứa tuổi có nhiều trẻ chưa được tiêm chủng do chưa đến tuổi tiêm. Tuy nhiên, kết quả này tương tự như kết quả của nghiên cứu tiến hành tại Uganda. Nhóm 4 - 6 tháng tuổi có tỉ lệ bảo vệ thấp 16%, số còn lại 84% trẻ có nồng độ huyết thanh thấp dưới ngưỡng bảo vệ.

Phân tích tỉ lệ trẻ 2 - 9 tháng tuổi có kháng thể bảo vệ theo giới tính tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương cho kết quả tỉ lệ ở trẻ nữ (15,6%) cao hơn trẻ nam (10,8%). Trong nghiên cứu tất cả 8/8 trẻ suy dinh dưỡng đều không có kháng thể bảo vệ. Toàn bộ số trẻ sinh non không có kháng thể bảo vệ. Kết quả nghiên cứu của Susana Scott và cộng sự khẳng định những trẻ sinh non thì tỉ lệ có nồng độ kháng thể IgG kháng sởi thấp dưới ngưỡng bảo vệ (14,7%) cao gấp 1,96 lần so với nhóm trẻ sinh đủ tháng (7%). Ghi nhận tỉ lệ trẻ sinh ra từ các bà mẹ 25 tuổi trở lên có kháng thể bảo vệ cao hơn nhóm có mẹ từ 20 - 24 tuổi. Nghiên cứu đã chỉ ra, hầu hết các bà mẹ từ 25 tuổi trở lên sinh ra trong giai đoạn tỉ lệ tiêm chủng thấp, bệnh sởi lưu hành nên nhiều bà mẹ có thể đã mắc sởi và có kháng thể sởi tự nhiên sau mắc bệnh.

Nồng độ kháng thể theo tuổi: Ở các tháng tuổi khác nhau khoảng dao động nồng độ kháng thể khác nhau. Trẻ càng lớn thì giá trị GMC càng thấp, ghi nhận giá trị GMC ở trẻ thôi bú mẹ thấp hơn trẻ còn bú mẹ, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ kháng thể theo tiền sử tiêm chủng và mắc sởi của mẹ: Nhóm có mẹ đã từng mắc sởi có GMC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mẹ chưa từng mắc sởi. Nghiên cứu của Jenks P. J., Caul E.O và cộng sự

cũng chỉ ra những trẻ có mẹ mắc sởi thì nồng độ kháng thể cao hơn trẻ có mẹ đã từng tiêm vắc xin.

4.2. Tính an toàn của trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương

Tỉ lệ biến cố bất lợi trong vòng 30 phút ở nghiên cứu này thấp hơn so với kết quả TNLS vắc xin sởi - rubella MR ở trẻ 1 - 14 tuổi tại tỉnh Hà Nam do Viện vắc xin Ấn Độ (SII) sản xuất. Phản ứng toàn thân: tỉ lệ sốt là 4,4%, bứt rứt quấy khóc 0,7% ở nhóm trẻ ≤ 5 tuổi; phát ban 0,7%; ngứa 0,7%. AIK-C hiện nay được coi là chủng an toàn nhất trong các chủng sản xuất vắc xin sởi. Không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng trong vòng 30 phút sau tiêm.

Các biến cố bất lợi trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin

Ghi nhận 14 trường hợp (6,6%) trẻ có sốt, trong đó 12 trường hợp (5,7%) ở mức độ nhẹ từ 37,5 - 38°C và 2 trường hợp (0,9%) ở mức độ vừa từ 38°C - 39°C. Thời điểm xuất hiện sốt chủ yếu vào ngày 1 đến ngày 3, sốt kéo dài trong 1 - 2 ngày thì hết. Tỉ lệ sốt trong vòng 7 ngày đầu ở nghiên cứu này (6,6%) thấp hơn so với kết quả TNLS vắc xin sởi - rubella MR tại tỉnh Hà Nam cho trẻ 1 - 14 tuổi do Viện Vắc xin Ấn Độ sản xuất.

Các biến cố bất lợi được ghi nhận là: đau kinh/ khó chịu, quấy khóc, chán ăn/bỏ bú, nôn, trớ, ngứa, mẩn đỏ, ho, hắt hơi, sổ mũi, đi trượt. Tỉ lệ các biến cố trong vòng 7 ngày sau tiêm vắc xin dao động từ 0.5 - 6.2%. Tỉ lệ biến cố bất lợi trong 7 ngày ở nghiên cứu này cao hơn so với kết quả TNLS vắc xin sởi-rubella ở trẻ 1 - 14 tuổi tại tỉnh Hà Nam do Viện vắc xin Ấn Độ sản xuất. Không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng trong vòng 7 ngày sau tiêm.

Biến cố bất lợi trong vòng 8 - 30 ngày sau tiêm vắc xin

Tỉ lệ các biến cố giai đoạn 8 - 30 ngày sau tiêm thấp. Các triệu chứng như lơ mơ, quấy khóc, nôn trớ không được ghi nhận tại giai đoạn 8 - 30 ngày sau tiêm. Một số biến cố có sử dụng thuốc như ho, hắt hơi hay mẩn ngứa, tuy nhiên tỉ lệ trẻ tự khỏi, tất cả các biến cố đều được ghi nhận ở mức độ nhẹ. Không có các biến cố bất lợi nghiêm trọng. Kết quả này

cũng trùng khớp với kết quả TNLS vắc xin MVVAC của Polyvac cho nhóm trẻ 9 - 11 tháng tuổi.

Biến cố bất lợi nghiêm trọng: Không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng trong vòng 30 ngày sau tiêm.

4.3. Đánh giá tính sinh miễn dịch của trẻ sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC

Tình trạng miễn dịch với sởi ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi trước khi tiêm vắc xin sởi MVVAC (huyết thanh 1)

Trong số 210 mẫu huyết thanh nền của trẻ chỉ có 16 mẫu có nồng độ kháng thể trung hòa kháng sởi đủ bảo vệ (được bảo vệ), chiếm 7,6%. Số trẻ còn lại không có kháng thể trung hòa kháng sởi chiếm 92,4% (194 mẫu). Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Học viện Quân Y ở trẻ 9 - 11 tháng tuổi (3,3%) có thể do trẻ 9 - 11 tháng tuổi kháng thể miễn dịch do mẹ truyền bị giảm dần đi so với trẻ 6 - 8 tháng tuổi.

GMC trước khi tiêm vắc xin sởi mũi 0 ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi trong nghiên cứu lần này 71,6 (95%CI: 58,1 - 88,3) mIU/ml cao hơn nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của tác giả Hayley A. Gans tại Mỹ nhưng thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Nkrumah F.K tại Ghana. Theo đó GMC ở trẻ 6 tháng tuổi trước khi tiêm vắc xin sởi mũi 0 tại Mỹ là 10 (95%CI: 4 - 26) mIU/ml và tại Ghana là 129,6 mIU/ml.

Đáp ứng miễn dịch với sởi ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi sau khi tiêm mũi 0 vắc xin sởi MVVAC (huyết thanh 2)

Tỷ lệ trẻ 6 - 8 tháng tuổi được bảo vệ sau tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 (88,3%) tăng 11,6 lần so với trước tiêm chủng (7,6%). Ở nhóm trẻ không được bảo vệ trước khi tiêm thì sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC đã có 87,2% số này được bảo vệ phòng sởi. Tất cả các trẻ đã được bảo vệ phòng sởi trước khi tiêm mũi 0 vẫn tiếp tục được bảo vệ. Tỷ lệ trẻ được bảo vệ sau khi tiêm vắc xin sởi mũi 0 cao hơn nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của tác giả Hayley A. Gans tại Mỹ ở trẻ 6 tháng tuổi (65%).

Ghi nhận 173/196 trẻ (88,3%) có chuyển đổi huyết thanh, trong đó 123/210 trẻ (62,8%) chuyển đổi huyết thanh từ âm tính sang dương tính và 50/210 trẻ có nồng độ kháng thể trung hòa kháng sởi tăng từ 4 lần trở

lên (25,5%). Số còn lại 23/210 (11,7%) không có chuyển đổi huyết thanh (11,7%). Tỷ lệ trẻ 6 - 8 tháng tuổi chuyển đổi huyết thanh sau tiêm mũi 0 trong nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của tác giả Hayley A. Gans.

KẾT LUẬN

1. Tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tại huyện Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương.

- Chỉ có 13,1% trẻ có hiệu giá kháng thể IgG kháng sởi đủ bảo vệ ở ngưỡng $>120\text{mIU/ml}$. Tỷ lệ trẻ được bảo vệ cao nhất ở nhóm trẻ 2 tháng tuổi (35,1%), thấp nhất ở nhóm 6 - 9 tháng tuổi (0,5%), tất cả (100%) trẻ từ 7 - 9 tháng tuổi không được bảo vệ.

- Nhóm trẻ có mẹ đã từng mắc sởi 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 sởi và chưa từng tiêm vắc xin sởi (10,6%; 15,3mIU/ml; $p<0,05$)

- Nhóm trẻ có mẹ đã từng mắc sởi có GMC 30,1 (95%CI: 18,7 - 48,6) mIU/ml cao hơn so với nhóm có mẹ chưa từng mắc sởi và chưa từng tiêm vắc xin sởi 15,3 (95%CI: 13,0-18,1) mIU/ml; $p<0,05$.

2. Tính an toàn và tính sinh miễn dịch sau tiêm 01 mũi vắc xin sởi MVVAC do POLYVAC sản xuất cho trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương.

Tiêm 01 mũi vắc xin sởi MVVAC cho trẻ từ 6-8 tháng tuổi được ghi nhận an toàn:

Không ghi nhận bất cứ trường hợp biến cố nghiêm trọng nào về sức khỏe ở nhóm trẻ 6 - 8 tháng tuổi trong thời gian nghiên cứu.

Biến cố bất lợi tại chỗ đều ở mức độ nhẹ hoặc vừa: 3,8% số trẻ xuất hiện đồng thời sưng đỏ, đau, số trẻ 1,9% bị ngứa, sưng.

Biến cố bất lợi toàn thân ở mức độ vừa, nhẹ:

- Tỷ lệ trẻ có sốt trong vòng 30 ngày sau tiêm là 9,0%, Sốt kéo dài trong không quá 3 ngày, 70% tự khỏi.

- Tỷ lệ trẻ có biểu hiện cáu kỉnh/khó chịu là 6,7%; quấy khóc 4,3%; chán ăn/bỏ bú 3,3%. Các biểu hiện này đều ở mức nhẹ.

- Tỷ lệ trẻ bị ngứa, mẩn đỏ là 4,3% 3,3% trẻ bị ho và 2,9% trẻ có hắt hơi, sổ mũi và 3,3% đi tướt.

Tính sinh miễn dịch

- Tỷ lệ trẻ 6 - 8 tháng tuổi được bảo vệ trước khi tiêm vắc xin là 7,6%. Tỷ lệ bảo vệ sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC mũi 0 tăng lên 88,3% (95%CI: 97,2 - 100).

- Trung bình nhân nồng độ kháng thể trung hòa sau tiêm vắc xin sởi MVVAC tăng 6,8 lần so với trước tiêm vắc xin mũi 0 từ 75,2 (95%CI: 62,3 - 90,8) mIU/ml trước tiêm lên 511,1 (95%CI: 441,9 - 591,2) mIU/ml sau tiêm vắc xin sởi MVVAC.

- Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh sau khi tiêm vắc xin sởi MVVAC ở trẻ 6 - 8 tháng tuổi là 88,3%.

KHUYẾN NGHỊ

1. Bộ Y tế xem xét phê duyệt lịch tiêm chủng 01 liều vắc xin sởi cho trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi ở vùng nguy cơ cao mắc bệnh sởi
2. Chương trình Tiêm chủng mở rộng quốc gia tiếp tục nghiên cứu lịch tiêm chủng vắc xin sởi cho trẻ em để phòng chống bệnh sởi hiệu quả, tiến tới mục tiêu loại trừ sởi tại Việt Nam.
3. Cần có các nghiên cứu tiếp theo về tồn lưu miễn dịch phòng sởi ở trẻ lớn sau tiêm đủ mũi vắc xin sởi, tiêm chủng vắc xin sởi cho phụ nữ nhóm tuổi sinh đẻ trước mang thai.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Đặng Thị Thanh Huyền, Dương Thị Hồng, **Bùi Huy Phương**, Đặng Đức Anh, “Đánh giá tình trạng kháng thể kháng 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, số 6 (179) - 2016, tr. 45-53.
2. **Bùi Huy Phương**, Dương Thị Hồng, Đặng Thị Thanh Huyền, Đặng Đức Anh, “Đánh giá tính sinh miễn dịch của vắc xin sởi MVVAC do POLYVAC sản xuất trên trẻ từ 6-8 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 28, số 11 - 2018 tr.43-52.