

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

NGUYỄN MINH HẰNG

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, LÂM SÀNG, VI RÚT VÀ
MIỄN DỊCH CỦA BỆNH SỞI TẠI KHU VỰC
MIỀN BẮC VIỆT NAM, NĂM 2013 - 2014**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

NGUYỄN MINH HẰNG

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, LÂM SÀNG, VI RÚT VÀ
MIỄN DỊCH CỦA BỆNH SỞI TẠI KHU VỰC
MIỀN BẮC VIỆT NAM, NĂM 2013 - 2014**

CHUYÊN NGÀNH: DỊCH TỄ HỌC

MÃ SỐ: 62 72 01 17

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS. TS. NGUYỄN TRẦN HIỀN**
- 2. PGS. TS. NGUYỄN VĂN BÌNH**

HÀ NỘI - 2018

LỜI CẢM ƠN

Với tấm lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới:

GS. TS. Nguyễn Trần Hiền, Nguyên Viện trưởng Viện VSĐT Trung ương và PGS. TS. Nguyễn Văn Bình, Nguyên Cục trưởng Cục Y tế dự phòng, là những người Thầy đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ, động viên, khuyến khích tôi trong suốt quá trình xây dựng đề cương, thu thập số liệu, viết báo cáo và hoàn thiện luận án.

PGS. TS. Trần Đắc Phu, Cục trưởng Cục Y tế dự phòng và các Lãnh đạo, đồng nghiệp tại Cục Y tế dự phòng đã luôn quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Lãnh đạo Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, đặc biệt là Lãnh đạo Khoa Vi rút, Khoa Dịch tễ, Lãnh đạo Bệnh viện Saint Paul, Lãnh đạo Bệnh Viện Bạch Mai, Lãnh đạo Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, Lãnh đạo Bệnh viện Nhi Trung ương, Lãnh đạo Bệnh viện Thanh Nhàn đã hỗ trợ, giúp đỡ tôi thu thập số liệu, viết báo cáo và hoàn thiện luận án.

Lãnh đạo, các cán bộ Trung tâm Y tế dự phòng tại 28 tỉnh, thành phố khu vực miền Bắc đã hỗ trợ tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu và thu thập số liệu cho luận án.

Các Thầy, Cô trong Chương trình đào tạo Nghiên cứu sinh Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hội đồng bảo vệ cùng các Thầy, Cô, Bạn bè, Đồng nghiệp đã hỗ trợ trong quá trình học tập, nghiên cứu và góp ý quý báu trong việc viết báo cáo, hoàn thành luận án.

Sự hỗ trợ, động viên tinh thần của người thân trong gia đình, đặc biệt là Bố, Mẹ tôi đã dành thời gian để tôi chuyên tâm triển khai các hoạt động nghiên cứu, viết báo cáo và hoàn thành tốt bản luận án này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2018

Nguyễn Minh Hằng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan bản luận án này là công trình nghiên cứu nghiêm túc và trung thực. Tất cả các số liệu và kết quả trong luận án này chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả luận án

Nguyễn Minh Hằng

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Thông tin chung về bệnh sởi	3
1.1.1. Tác nhân gây bệnh	3
1.1.1.1. Vi rút sởi	3
1.1.1.2. Các kỹ thuật chẩn đoán xét nghiệm.....	5
1.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....	7
1.1.3. Dịch tễ học bệnh sởi	9
1.1.4. Giám sát dịch tễ học.....	10
1.1.5. Nguyên tắc dự phòng và điều trị bệnh sởi	13
1.2. Tình hình dịch sởi trên thế giới và tại Việt Nam	14
1.2.1. Tình hình dịch sởi trên thế giới.....	14
1.2.2. Tình hình dịch sởi tại Việt Nam	17
1.3. Đặc điểm dịch tễ học phân tử bệnh sởi trên thế giới và Việt Nam.....	20
1.3.1. Phân bố kiểu gen vi rút sởi trên thế giới.....	20
1.3.2. Phân bố kiểu gen vi rút sởi tại Việt Nam.....	23
1.4. Đặc điểm miễn dịch học bệnh sởi	24
1.4.1. Tính kháng nguyên của vi rút sởi	24
1.4.2. Miễn dịch đối với bệnh sởi	24
1.5. Phòng bệnh sởi bằng vắc xin.....	32
1.5.1. Các loại vắc xin sởi.....	32
1.5.2. Tình hình sử dụng vắc xin trên thế giới và tại Việt Nam	33

CHƯƠNG 2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. Đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng bệnh sởi ở miền Bắc, năm 2013 - 2014.....	39
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu	39
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu.....	40
2.1.3. Thời gian nghiên cứu	40
2.1.4. Thiết kế nghiên cứu	41
2.1.5. Cỡ mẫu.....	41
2.1.6. Chọn mẫu.....	41
2.1.7. Biến số nghiên cứu.....	41
2.1.8. Kỹ thuật thu thập số liệu.....	41
2.1.9. Xử lý, phân tích số liệu.....	43
2.1.10. Đạo đức trong nghiên cứu.....	43
2.2. Xác định đặc điểm dịch tễ học phân tử của vi rút sởi ở miền Bắc, năm 2013 - 2014.....	44
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu	44
2.2.2. Địa điểm nghiên cứu.....	44
2.2.3. Thời gian nghiên cứu	44
2.2.4. Thiết kế nghiên cứu	44
2.2.5. Cỡ mẫu và chọn mẫu	44
2.2.6. Biến số nghiên cứu	44
2.2.7. Kỹ thuật thu thập số liệu.....	44
2.2.8. Kỹ thuật xét nghiệm.....	47

2.2.9. Xử lý và phân tích số liệu	49
2.2.10. Đạo đức trong nghiên cứu.....	50
2.3. Xác định tình trạng miễn dịch với bệnh sởi của trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 đến 39 tuổi ở Hà Nội, năm 2013, trước thời điểm xảy ra dịch sởi.....	50
2.3.1. Đối tượng nghiên cứu	50
2.3.2. Địa điểm nghiên cứu.....	51
2.3.3. Thời gian nghiên cứu	51
2.3.4. Thiết kế nghiên cứu	51
2.3.5. Cỡ mẫu và chọn mẫu	51
2.3.6. Biến số nghiên cứu.....	51
2.3.7. Kỹ thuật thu thập số liệu	51
2.3.8. Các qui trình xét nghiệm.....	52
2.3.9. Xử lý phân tích số liệu	54
2.3.10. Đạo đức trong nghiên cứu.....	54
CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	55
3.1. Đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng bệnh sởi tại miền Bắc, năm 2013 - 2014.....	55
3.1.1. Phân bố các trường hợp mắc sởi theo thời gian	55
3.1.2. Phân bố các trường hợp mắc sởi theo tỉnh.....	56
3.1.3. Phân bố các trường hợp mắc sởi theo vùng sinh thái	62
3.1.4. Phân bố các trường hợp mắc sởi theo tỉnh và thời gian	63
3.1.5. Phân bố số ca mắc sởi theo lứa tuổi.....	65

3.1.6. Tiền sử phơi nhiễm của các trường hợp mắc sởi.....	68
3.1.7. Tiền sử tiêm vắc xin của các trường hợp mắc sởi	69
3.1.8. Đặc điểm về triệu chứng lâm sàng.....	70
3.1.9. Phân bố theo nơi điều trị.....	71
3.1.10. Đặc điểm các trường hợp tử vong liên quan đến sởi.....	71
3.2. Đặc điểm dịch tễ học phân tử của vi rút sởi tại miền Bắc, năm 2013 - 2014	77
3.3. Tình trạng miễn dịch đối với sởi ở trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 - 39 tuổi tại Hà Nội, năm 2013, trước thời điểm xảy ra dịch sởi.....	85
3.3.1. Phân bố các đối tượng theo nhóm tuổi	85
3.3.2. Phân bố hàm lượng kháng thể IgG theo nhóm tuổi, giới tính	86
CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN.....	91
4.1. Đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng bệnh sởi tại miền Bắc Việt Nam ...	91
4.1.1. Phân bố theo khu vực địa lý.....	91
4.1.2. Sự lan truyền của bệnh sởi theo thời gian.....	93
4.1.3. Phân bố theo lứa tuổi và tình trạng tiêm chủng.....	95
4.1.4. Triệu chứng lâm sàng của các trường hợp mắc sởi	100
4.1.5. Các trường hợp tử vong	101
4.2. Đặc điểm dịch tễ học phân tử của vi rút sởi tại miền Bắc, năm 2013 - 2014	106
4.3. Tình trạng miễn dịch với bệnh sởi của trẻ em từ 1 đến 9 tuổi và phụ nữ từ 16 đến 39 tuổi ở khu vực Hà Nội năm 2013, trước thời điểm xảy ra dịch sởi.....	112

4.4. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu	124
KẾT LUẬN	127
KIẾN NGHỊ	129
DANH MỤC CÁC BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN	
ÁNTÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ARN		Acide Ribonucleic
BYT		Bộ Y tế
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	Thử nghiệm miễn dịch gắn men
GAVI	Global Alliance of Vaccine & Immunization	Liên minh toàn cầu về vắc xin và tiêm chủng
IFN	Interferon	
IgA, IgG, IgM	Immunoglobulin	Globulin miễn dịch
IL	Interleukin	
MR	Measles - Rubella	Sởi - Rubella
MMR	Measles - Mumps -Rubella	Sởi - Quai bị - Rubella
MMRV	Measles - Mumps -Rubella - Varicella	Sởi - Quai bị - Rubella - Thủy đậu
PCR	Polymerase Chain Reaction	Phương pháp khuếch đại gen
SYT		Sở Y tế
SSPE	Subacute sclerosing Panencephalitis	Xơ hóa não rải rác bán cấp
TCMR		Tiêm chủng mở rộng
TTYTDP		Trung tâm Y tế dự phòng
UN	United Nations	Liên hợp quốc
UNICEF	United Nations Children's Fund	Quỹ Nhi đồng Liên hợp quốc
VSĐT		Vệ sinh dịch tễ
WPR	Western Pacific Region	Khu vực Tây Thái bình dương
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Phân bố kiểu gen vi rút sởi tại Việt Nam, 2006 - 2012.....	23
Bảng 2.1: Trình tự môi sử dụng cho phản ứng RT-PCR và giải trình tự gen H	49
Bảng 3.1: Phân bố tỷ lệ phần trăm các trường hợp mắc sởi theo vùng sinh thái	63
Bảng 3.2: Tiền sử tiêm chủng của các trường hợp mắc sởi.....	69
Bảng 3.3: Tình trạng sốt phát ban khi nhập viện của các trường hợp tử vong	75
Bảng 3.4: Chẩn đoán nguyên nhân các trường hợp tử vong liên quan đến sởi	76
Bảng 3.5: Kết quả xét nghiệm các trường hợp tử vong liên quan đến sởi.....	76
Bảng 3.6: Số mẫu dương tính với vi rút sởi xét nghiệm bằng RT-PCR/nRT- PCR năm 2013 - 2014.....	77
Bảng 3.7: Sự phân bố của các chủng vi rút theo kiểu gen tại khu vực miền Bắc, 2013 - 2014	78
Bảng 3.8: Phân bố các đối tượng theo nhóm tuổi.....	85
Bảng 3.9: Kháng thể IgG theo nhóm tuổi ở phụ nữ từ 16 tuổi - 39 tuổi	90

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1: Phân bố các trường hợp mắc sởi khu vực	16
Biểu đồ 1.2: Tỷ lệ mắc sởi/1 triệu dân và tỷ lệ bao phủ vắc xin sởi.....	18
Biểu đồ 1.3: Sinh bệnh học và đáp ứng miễn dịch khi nhiễm vi rút sởi.....	28
Biểu đồ 1.4: Tỷ lệ trẻ có đáp ứng với vắc xin theo tháng tuổi được tiêm	29
Biểu đồ 3.1: Phân bố các trường hợp mắc sởi theo tháng, năm 2013 - 2014 tại miền Bắc Việt Nam.....	55
Biểu đồ 3.2: Phân bố số mắc sởi theo tỉnh năm 2013 - 2014	56
Biểu đồ 3.3: Phân bố tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân theo tỉnh	57
Biểu đồ 3.4: Phân bố tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân theo vùng sinh thái tại miền Bắc, năm 2013 - 2014	62
Biểu đồ 3.5: Phân bố tỷ lệ phần trăm các trường hợp mắc sởi theo lứa tuổi, năm 2013 - 2014.....	65
Biểu đồ 3.6: Phân bố tỷ lệ mắc sởi theo tháng tuổi ở trẻ dưới 1 tuổi	66
Biểu đồ 3.7: Tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân theo nhóm tuổi, năm 2013 - 2014...	67
Biểu đồ 3.8: Phân bố các trường hợp mắc sởi theo giới.....	67
Biểu đồ 3.9: Tiền sử tiếp xúc với bệnh nhân sốt phát ban của các ca mắc sởi, 2013 - 2014.....	68
Biểu đồ 3.10: Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu báo cáo xung quanh có bệnh nhân sốt phát ban.....	68
Biểu đồ 3.11: Phân bố các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân sởi	70
Biểu đồ 3.12: Phân bố các trường hợp mắc theo nơi điều trị	71
Biểu đồ 3.13: Phân bố tỷ lệ % các trường hợp tử vong liên quan đến sởi theo tỉnh (nơi sống)	72
Biểu đồ 3.14: Phân bố tỷ lệ tử vong liên quan đến sởi tại các bệnh viện	72
Biểu đồ 3.15: Phân bố các trường hợp tử vong liên quan đến sởi theo tuổi...	73
Biểu đồ 3.16: Tỷ lệ chết/mắc theo nhóm tuổi.....	73

Biểu đồ 3.17: Phân bố tỷ lệ các trường hợp tử vong liên quan đến sỏi theo tháng ở trẻ < 1 tuổi	74
Biểu đồ 3.18: Tỷ lệ chết/mắc theo tháng tuổi ở trẻ dưới 1 tuổi	74
Biểu đồ 3.19: Tỷ lệ thời gian nằm viện của các trường hợp tử vong	75
Biểu đồ 3.20: Tình trạng tiêm chủng vắc xin sỏi của các ca tử vong liên quan đến sỏi	77
Biểu đồ 3.21: Phân bố mẫu theo nhóm tuổi và giới tính	86
Biểu đồ 3.22: Tỷ lệ kháng thể IgG đạt mức bảo vệ theo nhóm tuổi,.....	86
Biểu đồ 3.23: Tỷ lệ kháng thể IgG đạt mức độ bảo vệ ở nhóm phụ nữ.....	87
Biểu đồ 3.24: Tỷ lệ kháng thể IgG đạt mức bảo vệ theo nhóm tuổi.....	88
Biểu đồ 3.25: Phân bố kháng thể IgG ở trẻ từ 9 tuổi trở xuống	88
Biểu đồ 3.26: Phân bố kháng thể IgG ở các nhóm phụ nữ từ 16 tuổi.....	89
Biểu đồ 3.27: Trung bình nhân hiệu giá kháng thể theo nhóm tuổi	89

DANH MỤC BẢN ĐỒ VÀ SƠ ĐỒ

Bản đồ 1.1: Phân bố kiểu gen vi rút sợi trên các ca mắc năm 2012 - 2014 khu vực Tây Thái Bình Dương	23
Bản đồ 3.1: Phân bố ca sỏi xác định tại một số tỉnh, khu vực đồng bằng sông Hồng, miền Bắc Việt Nam, 2013 - 2014.....	59
Bản đồ 3.2: Phân bố ca sỏi xác định tại một số tỉnh miền núi, miền Bắc Việt Nam, 2013 - 2014.....	61
Bản đồ 3.3: Sự lan truyền dịch sỏi theo thời gian và theo tỉnh khu vực miền Bắc, 2013 - 2014	64
Bản đồ 4.1: Phân bố kiểu gen vi rút sợi trên các ca mắc năm 2015 - 2016 khu vực Tây Thái Bình Dương	112
Sơ đồ 3.1: Cây phả hệ thu gọn của các chủng sỏi kiểu gen H1	80
Sơ đồ 3.2: Cây phả hệ của các chủng sỏi có kiểu gen D8	82
Sơ đồ 3.3:Cây phả hệ vùng gen H các chủng H1 và D8 tại miền Bắc Việt Nam	84
Sơ đồ 4.1: Cây phả hệ của các chủng vi rút sợi phân lập tại miền Bắc Việt Nam, 2006 - 2014.....	109
Sơ đồ 4.2: Cây phả hệ gen H của các chủng sỏi kiểu gen H1 của Việt Nam và Trung Quốc	110
Sơ đồ 4.3: Cây phả hệ gen F của chủng sỏi kiểu gen D8 tại Việt Nam.....	111

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sởi là bệnh truyền nhiễm cấp tính đường hô hấp gây ra bởi vi rút sởi, lưu hành trên toàn thế giới và thường gặp ở trẻ nhỏ. Bệnh rất dễ lây khi tiếp xúc gần do nhiễm vi rút từ các giọt nước bọt hay chất nhầy bắn ra từ mũi họng người bệnh. Bệnh có thể diễn biến lành tính với các biểu hiện sốt, viêm long đường hô hấp trên, phát ban sau đó hồi phục hoàn toàn, nhưng một số trường hợp có biến chứng viêm phổi, viêm tai giữa, tiêu chảy, loét miệng... Trước khi có vắc xin dự phòng, hơn 90% trẻ dưới 10 tuổi mắc bệnh sởi [103]. Vắc xin sởi đã góp phần rất lớn làm giảm gánh nặng bệnh sởi trong nhiều năm qua.

Tuy nhiên, mặc dù đã có vắc xin phòng bệnh sởi, làm giảm đáng kể số trường hợp mắc và tử vong do bệnh sởi ở nhiều quốc gia, khu vực, nhưng thế giới vẫn phải đối mặt với nhiều vụ dịch sởi như ở Châu Á và Châu Phi năm 2009. Đến năm 2011 còn 158.000 trường hợp tử vong do sởi, còn hơn 20 triệu trẻ nhỏ chưa được tiêm phòng. Năm 2012 có 15 quốc gia xảy ra dịch lớn, những nước này thuộc các khu vực Châu Âu, Châu Phi, Nam Á và Đông Nam Á [88].

Năm 2013 và đầu năm 2014 trên toàn cầu ghi nhận 181.813 trường hợp mắc sởi, tập trung tại các khu vực Châu Phi (78.922 trường hợp), Tây Thái Bình Dương (37.989 trường hợp), Châu Âu (31.726 trường hợp). Tại các nước khu vực Tây Thái Bình Dương, năm 2013 cả khu vực ghi nhận 30.910 trường hợp mắc sởi, tăng gần 3 lần so với năm 2012, riêng trong 2 tháng đầu năm 2014 đã có 11.139 trường hợp mắc. Các nước có số trường hợp mắc gia tăng là Trung Quốc, Philippines, Việt Nam, Nhật Bản, Singapore.

Ở Việt Nam, từ khi vắc xin sởi được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng để tiêm miễn phí cho trẻ dưới 1 tuổi từ năm 1985 thì bệnh

sởi đã được kiểm soát tốt, số mắc sởi năm 2010 đã giảm hàng chục lần so với năm 1984. Tuy nhiên khoảng 3 - 4 năm lại có một vụ dịch. Năm 2009 - 2010 đã xảy ra một vụ dịch sởi với tỷ lệ mắc là 9,2/100.000 dân [21].

Đặc biệt từ cuối năm 2013 đến đầu năm 2014 đã bùng phát dịch sởi ở nhiều tỉnh, thành phố trên toàn quốc, chủ yếu ở các tỉnh phía Bắc. Theo báo cáo của Dự án TCMR quốc gia, trong tổng số 17.000 ca sởi trên toàn quốc, số mắc ở miền Bắc chiếm 58,4%, tử vong cũng hầu hết thuộc khu vực này. Một số câu hỏi được đặt ra về lý do dịch sởi bùng phát mạnh trở lại sau nhiều năm là:

- Đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng của vụ dịch sởi như thế nào?
- Vi rút sởi có thay đổi hay đột biến không?
- Tình trạng miễn dịch với sởi của cộng đồng trước thời điểm xảy ra dịch như thế nào?

Để có các bằng chứng khoa học về dịch sởi thời gian 2013 - 2014, góp phần vào công tác phòng chống dịch sởi, tiến tới mục tiêu loại trừ bệnh sởi vào những năm tới, đề tài nghiên cứu ***“Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, vi rút và miễn dịch của bệnh sởi tại khu vực miền Bắc Việt Nam, năm 2013 - 2014”*** được thực hiện với ba mục tiêu cụ thể sau:

1. Mô tả đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng bệnh sởi tại miền Bắc, năm 2013 - 2014.
2. Xác định đặc điểm dịch tễ học phân tử của vi rút sởi tại miền Bắc, năm 2013 - 2014.
3. Xác định tình trạng miễn dịch với bệnh sởi của trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 đến 39 tuổi ở Hà Nội năm 2013, trước thời điểm xảy ra dịch sởi.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Thông tin chung về bệnh sởi

1.1.1. Tác nhân gây bệnh

Bệnh sởi gây ra do nhiễm vi rút sởi. Vi rút sởi chỉ gây bệnh cho người. Người bệnh là nguồn truyền nhiễm vi rút sởi duy nhất. Không có tình trạng người lành mang vi rút. Không có ổ chứa thú vật, không có trung gian truyền bệnh. Vi rút sởi được giải phóng ra ngoài cùng với chất nhầy của phần trên đường hô hấp. Bệnh lây bằng những giọt nhỏ chất nhầy bắn từ mũi họng người bệnh vào không khí, trong khi ho và hắt hơi. Bệnh rất dễ lây khi tiếp xúc trực tiếp với người bệnh hoặc ở cùng trong không gian kín: như phòng ở, phòng học... Thực tế bệnh sởi không lây bằng đồ dùng và thực phẩm vì vi rút sởi rất nhạy cảm với nhiệt độ, ánh sáng, pH acid, este...ngoài môi trường. Vi rút sởi rất yếu ngoài ngoài cảnh nhưng có khả năng lây trực tiếp cao. Phát hiện sớm và cách ly người bệnh có thể ngăn chặn sự lây lan.

Vi rút sởi có khả năng lây nhiễm cao và có thể lây truyền quanh năm, tất cả những người chưa có miễn dịch đều có khả năng mắc bệnh.

1.1.1.1. Vi rút sởi

a) Hình thái và cấu trúc vi rút sởi

Vi rút sởi thuộc họ *Paramyxoviridae*, họ này được phân chia thành 2 nhánh dưới họ (subfamily) là *Paramyxovirinae* và *Pneumovirinae*. *Paramyxovirinae* gồm có 3 chi: chi vi rút Parainfluenza, chi vi rút Rubula và chi vi rút Morbilli; vi rút sởi thuộc chi *Morbillivirus*.

Vi rút sởi có hình thể đa dạng (hình cầu, hình đa giác) có kích thước trung bình 120 - 250 nm. Hạt virion được bao bọc một lớp lipit kép là vỏ bao

ngoài của vi rút, có nguồn gốc từ tế bào vật chủ. Cả hai protein hợp nhất (Fusion protein) và protein ngưng kết hồng cầu (Hemagglutinin protein) đều sắp xếp trên bề mặt của vỏ bao ngoài[1].

Vật liệu di truyền của vi rút sởi là ARN sợi đơn âm, không phân đoạn.

b) Sự nhân lên của vi rút sởi

Thời gian để vi rút sởi nhân lên trên tế bào chủ khác nhau và trở nên ngắn hơn khi vi rút thích nghi, phát triển trên *In-vivo*, ví dụ chủng Edmonston nhân lên tốt trên tế bào Vero, là một dòng tế bào thường trực có nguồn gốc từ khỉ xanh. Sự phát triển được hoàn thành trong 6 - 8 giờ và kèm theo ức chế hiệu lực sự tổng hợp các phân tử lớn của tế bào chủ. Tuy nhiên, các chủng vi rút khác, đặc biệt là các chủng vừa mới phân lập thì phát triển chậm hơn và thời gian nhân lên là 7 - 15 ngày. Sự nhân lên của vi rút sởi xảy ra trong bào tương, qua 5 giai đoạn: hấp phụ và xâm nhập, phiên mã ARN của vi rút, dịch mã (tổng hợp của vi rút), lắp ráp hoàn chỉnh, nảy chồi và giải phóng hạt vi rút.

c) Các đặc tính của vi rút sởi

❖ *Tính bền vững với các tác nhân vật lý, hóa học*

Vi rút sởi rất nhạy cảm với các chất tẩy rửa hoặc các chất hòa tan lipid như aceton, ether, chúng bị bất hoạt ở pH từ 4,5 mặc dù chúng duy trì khả năng gây nhiễm ở pH từ 5 - 9. Vi rút sởi không bền vững ở nhiệt cao, ở nhiệt độ 4°C vẫn còn khả năng gây nhiễm trong 2 tuần nhưng ở 56°C bị bất hoạt hoàn toàn chỉ trong 30 phút, ở 37°C chỉ trong 2 giờ vi rút mất khả năng gây nhiễm 50%. Điều kiện tốt nhất để bảo quản vi rút là ở -70°C và tốt nhất là dạng đông khô.

❖ *Độc tính của vi rút và khả năng gây bệnh*

Vi rút sởi chỉ gây bệnh cho người. Chúng vi rút sởi hoang dại gây bệnh, nếu có biến chứng thường để lại các thể bệnh viêm não. Viêm não sau sởi có thể xảy ra trong vòng 1 tháng sau phát ban; viêm não tiêu thể vùi do sởi có thể xảy ra từ 1 - 9 tháng sau phát ban; Viêm não lan tỏa xơ cứng bán cấp có thể xuất hiện từ 1 - 12 năm sau khi mắc sởi.

Vi rút sởi nhân lên ở niêm mạc đường hô hấp khoảng 2 - 3 ngày đầu, sau đó lan tới tổ chức hạch bạch huyết tại chỗ, từ đó vào máu và gây bệnh cho các tổ chức khác nhau, chủ yếu là tổ chức lympho. Vi rút thường được bài xuất sớm, trước khi ban xuất hiện khoảng vài ngày và có thể làm lây bệnh cho đối tượng cảm nhiễm, là người chưa có kháng thể kháng vi rút sởi, hoặc đã có kháng thể nhưng ở dưới mức bảo vệ. Nhiễm vi rút sởi tự nhiên sẽ tạo được miễn dịch bền vững [103]. Vi rút sởi có tính ổn định rất cao về mặt di truyền, cả trong phòng xét nghiệm và trên thực địa [85].

1.1.1.2. Các kỹ thuật chẩn đoán xét nghiệm

a) Xét nghiệm chẩn đoán kháng thể huyết thanh học

Bệnh phẩm dùng để xét nghiệm là 1,5 - 2 ml máu tĩnh mạch, cho vào tuýp vô trùng, để máu đông tự nhiên ở nhiệt độ phòng thí nghiệm 1 giờ. Sau đó để vào tủ lạnh 2 - 8°C qua đêm (không để đông đá); ly tâm 2000 vòng/phút trong 10 phút; tách lấy huyết thanh cho vào tuýp vô trùng. Sau khi tách huyết thanh cần chuyển mẫu để làm xét nghiệm càng sớm càng tốt. Mẫu huyết thanh có thể bảo quản ở 4 - 8°C không quá 1 tuần, nếu chưa làm xét nghiệm ngay nên bảo quản - 20°C, tránh đông tan băng nhiều lần.

Để phát hiện kháng thể IgM bằng kỹ thuật ELISA, lấy máu bệnh nhân sau phát ban 1 ngày đạt tỷ lệ dương tính khoảng 70% và 4 ngày sau phát ban là 100%. Như vậy bằng kỹ thuật ELISA phát hiện IgM chỉ cần 1 mẫu máu lấy trong khoảng ngày thứ 4 - ngày 28 sau phát ban.

Để phát hiện kháng thể IgG bằng kỹ thuật ELISA hoặc kỹ thuật ức chế ngưng kết hồng cầu cần lấy máu 2 lần: mẫu máu thứ nhất lấy ngay sau khi phát ban, mẫu máu thứ hai lấy cách mẫu máu thứ nhất ít nhất 1 tuần. IgG xác định dương tính khi hiệu giá kháng thể mẫu máu thứ hai cao hơn mẫu máu thứ nhất là 4 lần.

Ngoài ra, sử dụng kỹ thuật trung hòa có thể đánh giá tình trạng miễn dịch. Tuy kỹ thuật trung hoà là nhạy nhất và đặc hiệu nhất nhưng thực tế ít sử dụng vì cần có nhiều thời gian và chi phí cho xét nghiệm cao hơn các kỹ thuật khác, do vậy ít được sử dụng. Hiện nay kỹ thuật ELISA thường được sử dụng.

b) Phát hiện ARN và phân lập vi rút sởi chẩn đoán vi rút học

❖ *Phát hiện ARN*: Ngày nay phương pháp RT-PCR được sử dụng rộng rãi với cặp mồi đặc hiệu gen N hoặc F của vi rút sởi để phát hiện ARN của vi rút từ mẫu huyết thanh hoặc dịch hút mũi, họng. Mẫu bệnh phẩm sử dụng là mẫu dịch họng bảo quản trong môi trường vận chuyển vi rút (VTM) hoặc mẫu huyết thanh. Các mẫu này được bảo quản ở nhiệt độ -70°C (mẫu dịch họng) và -20°C (mẫu huyết thanh) cho đến khi làm xét nghiệm.

❖ *Phân lập vi rút*: Phân lập vi rút thường mất nhiều thời gian và tỷ lệ dương tính không cao, nên không áp dụng việc phân lập vi rút cho chẩn đoán. Vi rút sởi có thể phân lập trực tiếp từ máu nhưng cần tách tế bào lympho ra thì đạt hiệu quả hơn. Vi rút sởi thích ứng với các tế bào tiên phát như tế bào thận bào thai người tiên phát (HEK) và tế bào thận khỉ tiên phát. Tuy nhiên hiện nay dòng tế bào Vero/hSLAM (human signaling lymphocyte activation molecule) được sử dụng để phân lập vi rút sởi trong hệ thống các phòng xét nghiệm của WHO, do tính nhạy cảm của dòng tế bào này tương đương với dòng tế bào B95a nhưng không bị nhiễm vi rút Epstein Barr và không gây ảnh hưởng có hại cho nhân viên phòng xét

nghiệm [70]. Khi sử dụng dòng tế bào Vero để phân lập vi rút không gây các biểu hiện lâm sàng giống sởi trên khỉ như khi dùng dòng tế bào B95a [63].

Vi rút sởi có trong nước tiểu đến tuần thứ 2 sau khởi bệnh, nên cần lấy trong vòng 7 ngày sau phát ban để phân lập vi rút. Ngoài ra có thể lấy mẫu dịch mũi, họng (hạ hầu) phân lập vi rút. Thời gian lấy mẫu phải sớm, 3 - 4 ngày sau phát ban là thời gian vi rút tập trung cao ở đường hô hấp.

c) Giải trình tự gen

ARN được tách chiết từ mẫu bệnh phẩm được sử dụng làm khuôn mẫu cho phản ứng RT-PCR. Để phát hiện được vật liệu di truyền trong huyết thanh, sản phẩm của phản ứng RT-PCR tiếp tục được sử dụng để làm khuôn mẫu cho phản ứng PCR vòng 2.

Sản phẩm PCR được tinh sạch. Phản ứng giải trình tự gen được thực hiện. Trình tự nucleotide được xác định bằng máy giải trình tự gen. Kiểu gen của vi rút sởi được xác định bằng cách so sánh trình tự nucleotide gen N vùng gen 450 nucleotide (N-450) của chủng cần xác định kiểu gen với chủng chuẩn của WHO.

Để xây dựng cây phả hệ, trình tự các chủng được sắp xếp thẳng hàng bằng phần mềm Clustal W trong gói phần mềm MEGA (v6.02). Cây phả hệ sau đó được xây dựng theo phương pháp Maximum Likelihood method với độ lặp lại 1.000 lần. Giá trị bootstrap được tính toán bằng mô hình phù hợp nhất với bộ số liệu, biểu thị bằng chỉ số BIC (Bayesian Information Criterion). Độ tương đồng/độ khác biệt ở mức độ nucleotide cũng được tính toán bằng phương pháp tương tự.

1.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Bệnh sởi là bệnh nhiễm vi rút cấp tính với thời gian ủ bệnh khoảng 10 - 14 ngày. Các triệu chứng khởi đầu là sốt, viêm màng kết mạc mắt, sỏ

mũi, ho và có nốt koplik ở niêm mạc miệng. Ban sẩn xuất hiện sau 2 - 4 ngày kể từ ngày khởi phát, khi người bệnh sốt cao nhất, khoảng 39 - 40,5°C. Ban bắt đầu từ mặt, sau đó lan ra toàn thân và kéo dài 2 - 4 ngày. Người bệnh có khả năng lây truyền mạnh nhất trong khoảng thời gian từ 4 ngày trước khi phát ban cho tới 4 ngày sau khi phát ban. Đây là thời kỳ lượng vi rút trong đường hô hấp tập trung ở mức độ cao nhất. Những trường hợp mắc sởi không có biến chứng thì thường bắt đầu hồi phục từ ngày thứ 3 sau phát ban và hồi phục hoàn toàn sau 7 - 10 ngày kể từ ngày khởi phát [44][103].

Mức độ nặng của bệnh sởi phụ thuộc vào từng cơ địa và các yếu tố môi trường. Bệnh thường tiến triển nặng ở trẻ dưới 5 tuổi, những người sống ở vùng đông dân cư, người suy dinh dưỡng, đặc biệt là thiếu vitamin A, và những người bị suy giảm miễn dịch. Biến chứng có thể xuất hiện ở khoảng 30% trường hợp mắc [80].

Thống kê từ nguồn tài liệu có liên quan tới biến chứng của sởi giai đoạn từ năm 1966 tới năm 1993 có trên trang web MEDLINE do G.D Hussey và C.J Clements thực hiện cho thấy biến chứng phổ biến của sởi khác nhau giữa các khu vực, các quốc gia. Nhìn chung viêm phổi là loại biến chứng thường gặp nhất ở những ca mắc sởi nhập viện, chiếm 60-80% số ca, với tỷ lệ tử vong 5-20% [60]. Năm 2000 - bốn mươi năm sau khi vắc xin hiệu quả đã được áp dụng trên toàn thế giới, theo nghiên cứu của Walter A. Orenstein, Robert T. Perry, bệnh sởi vẫn tiếp tục gây tử vong và bệnh tật ở trẻ em. Tỷ lệ biến chứng cao hơn ở nhóm tuổi <5 và > 20 tuổi, viêm thanh quản và viêm tai giữa phổ biến hơn ở những trẻ <2 tuổi còn viêm não chủ yếu ở trẻ lớn và người lớn. Tỷ lệ biến chứng tăng ở người suy giảm miễn dịch như HIV, bệnh bạch cầu, suy dinh dưỡng, thiếu vitamin A, người không được tiêm phòng [80]. Nghiên cứu của Vincent Iannelli năm

2013 về dịch tễ học xơ não bán cấp (SSPE) ở Đức từ 2003-2009 cho thấy nguy cơ phát triển SSPE sau khi bị nhiễm sởi cấp tính ở trẻ dưới 5 tuổi là từ 1/1.700 đến 1/3.300 trường hợp [90]. Tỷ lệ tử vong đã giảm với những cải tiến trong tình trạng kinh tế xã hội ở nhiều quốc gia nhưng vẫn còn cao ở các nước đang phát triển.

1.1.3. Dịch tễ học bệnh sởi

Sởi là một trong những bệnh truyền nhiễm lây lan mạnh nhất ở người. Bệnh do vi rút sởi gây ra và xuất hiện theo mùa ở những vùng lưu hành. Bệnh xảy ra ở khắp nơi trên thế giới. Ở vùng nhiệt đới bệnh thường tăng cao vào mùa khô, ở vùng ôn đới thì bệnh thường xảy ra vào mùa đông xuân [103].

Tỷ lệ mắc bệnh ở nam và nữ là tương đương nhau. Bệnh có thể xảy ra quanh năm. Trẻ nhỏ thường nhận được miễn dịch từ mẹ. Sau 6 tháng miễn dịch giảm dần, nếu trẻ tiếp xúc với người bệnh khi lượng kháng thể còn đủ lớn thì có thể mắc bệnh nhẹ. Sau khi khỏi trẻ thu được miễn dịch bền vững suốt đời. Sau 9 tháng lượng kháng thể nhận được từ mẹ không đủ để bảo vệ trẻ nữa, nếu trẻ nhiễm vi rút trong giai đoạn này thì sẽ mắc sởi nặng. Người lớn chưa từng nhiễm vi rút sởi thời ấu thơ hoặc chưa được tiêm phòng đều có thể mắc sởi. Miễn dịch thu được do nhiễm sởi ngoài cộng đồng hoặc do chủng ngừa bằng vắc xin đều tồn tại suốt đời và được củng cố bởi tiếp xúc với người bệnh.

Trước khi có chương trình tiêm chủng vắc xin sởi, cứ mỗi năm trung bình có 1 vụ dịch nhỏ và 2 - 3 năm có 1 vụ dịch lớn. Ước tính trên toàn thế giới mỗi năm có khoảng 30 triệu ca mắc sởi và hơn 2 triệu trường hợp tử vong. Hơn 95% người 15 tuổi đã bị nhiễm vi rút sởi [103]. Năm 1982, Paul E M Fine và Jacqueline A Clarkson đã chỉ ra ở Anh và xứ Wale giai đoạn 1950 - 1968, thời điểm trước khi có chương trình tiêm chủng mở rộng,

bệnh sởi có chu kỳ 2 năm một vụ dịch lớn và 1 năm 1 vụ dịch nhỏ, số lượng ca bệnh thấp trùng với thời điểm các trường tiểu học đóng cửa và tăng lên đúng vào thời điểm đầu năm học [53].

Sau khi có chương trình tiêm chủng, cứ khoảng 3 - 4 năm số lượng ca bệnh lại tăng cao hơn hẳn tương ứng với một vụ dịch và tiếp sau đó lại giảm, khoảng 7 - 8 năm lại có một vụ dịch lớn xảy ra. Khoảng thời gian giữa các vụ dịch là thời gian cần thiết để tích lũy một số lượng đủ lớn những người không có miễn dịch.

Từ năm 2000 - 2015 số trường hợp mắc sởi hàng năm trên toàn cầu giảm 75%, từ 146/1000.000 dân xuống 35/1000.000 dân. Năm 2015 ghi nhận 134.200 trường hợp tử vong do sởi trên toàn thế giới, giảm 79% so với năm 2000 [92]. Lứa tuổi mắc trung bình phụ thuộc vào các yếu tố dịch tễ, chủ yếu là tình trạng miễn dịch cộng đồng và tỷ lệ sinh. Ở những nước có thu nhập thấp, tỷ lệ tiêm chủng thấp, tỷ lệ sinh cao và mật độ dân cư đông đúc thì có tình trạng lây nhiễm cao ở trẻ nhỏ và trẻ trước tuổi đi học. Khi tỷ lệ tiêm chủng tăng thì lứa tuổi mắc chuyển dịch sang nhóm lớn tuổi hơn, bao gồm trẻ vị thành niên và thanh niên. Nguyên nhân do có khoảng trống miễn dịch ở những đối tượng này [103].

1.1.4. Giám sát dịch tễ học

1.1.4.1. Định nghĩa và phân loại ca bệnh sởi

a) Định nghĩa:

Trường hợp nghi sởi là trường hợp có các biểu hiện sốt, phát ban và kèm theo ít nhất một trong các triệu chứng: ho, chảy nước mũi, viêm kết mạc, nổi hạch (cổ, chẩm, sau tai), sưng đau khớp [12].

b) Phân loại ca bệnh sởi [12]

- Trường hợp xác định bằng xét nghiệm:

- + Xét nghiệm ELISA có kháng thể IgM đặc hiệu kháng vi rút sởi hoặc;
- + Xét nghiệm PCR xác định được đoạn gen đặc hiệu của vi rút sởi hoặc;
- + Phân lập được vi rút sởi.

- Trường hợp xác định sởi dịch tế học: trường hợp nghi sởi không được lấy mẫu nhưng có liên quan dịch tế với trường hợp sởi được chẩn đoán xác định phòng thí nghiệm hoặc trường hợp sởi được chẩn đoán xác định bằng dịch tế học (có tiếp xúc hoặc có khả năng tiếp xúc tại cùng một không gian và thời gian, trong đó khoảng cách giữa ngày phát ban của hai trường hợp từ 7 - 21 ngày);

- Trường hợp có thể là sởi: là trường hợp nghi sởi không lấy được mẫu bệnh phẩm hoặc mẫu bệnh phẩm không đúng quy định, không có liên quan dịch tế với ca sởi xác định phòng thí nghiệm hoặc ca bệnh truyền nhiễm khác được xác định phòng thí nghiệm nhưng có một trong 3 triệu chứng viêm long (ho, chảy nước mũi, viêm kết mạc). Các trường hợp có thể là sởi sẽ được Ủy ban xác nhận Loại trừ sởi xem xét và đưa ra chẩn đoán cuối cùng.

- Trường hợp loại trừ sởi: là trường hợp nghi sởi được lấy mẫu bệnh phẩm đủ tiêu chuẩn nhưng có kết quả xét nghiệm âm tính với sởi hoặc chẩn đoán xác định mắc bệnh khác.

1.1.4.2. Chẩn đoán bệnh sởi

a) Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán chủ yếu dựa vào yếu tố dịch tế (tiếp xúc với nguồn lây) và biểu hiện lâm sàng với những dấu hiệu và triệu chứng nêu trên. Đặc biệt là dấu hiệu của ban với hình thái và tuần tự xuất hiện đặc trưng. Xét

nghiệm cận lâm sàng chỉ có ý nghĩa trong nghiên cứu hơn là phục vụ cho công tác điều trị.

- Chẩn đoán lâm sàng: Căn cứ vào triệu chứng lâm sàng: có sốt, ban sẩn (không có mụn nước, không phải ban xuất huyết) và có 1 trong các triệu chứng: ho hoặc chảy nước mũi hoặc viêm kết mạc (mắt đỏ).

- Chẩn đoán xác định dịch tế học: có các triệu chứng lâm sàng nghi sởi và có tiếp xúc hoặc có khả năng tiếp xúc tại cùng một không gian với trường hợp sởi đã được chẩn đoán xác định phòng thí nghiệm hoặc chẩn đoán xác định bằng dịch tế học khác. Và khoảng cách phát ban giữa hai cá nhân từ 7-21 ngày.

- Chẩn đoán xác định phòng thí nghiệm: ca nghi sởi có kết quả xét nghiệm huyết thanh dương tính với kháng thể IgM đặc hiệu với sởi hoặc xác định được đoạn gen đặc hiệu của vi rút sởi hoặc phân lập được vi rút sởi.

b) Trường hợp bệnh tản phát là trường hợp bệnh sởi đơn lẻ không phát hiện liên quan về dịch tế (đường lây, nguồn lây) với các trường hợp khác.

c) 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 tế hoặc vi rút học (thời gian giữa ngày phát ban của 2 trường hợp từ 7 - 21 ngày), trong đó ít nhất có 2 trường hợp được chẩn đoán xác định phòng xét nghiệm [12].

1.1.4.3. Điều tra trường hợp bệnh và tử vong:

- Điều tra tất cả các trường hợp bệnh trong vòng 48h kể từ khi nhận được thông báo theo phiếu điều tra trường hợp nghi sởi/rubella [12].

- Điều tra tất cả các trường hợp tử vong liên quan sởi.

1.1.5. Nguyên tắc dự phòng và điều trị bệnh sởi

Bệnh sởi chưa có thuốc điều trị đặc hiệu nhưng đã có vắc xin dự phòng có hiệu quả phòng bệnh cao.

- Đối với người đã tiếp xúc với người bệnh: tiêm vắc xin sởi trong vòng 72h kể từ khi tiếp xúc với người bệnh có thể có tác dụng phòng ngừa [92]. Với những trường hợp chống chỉ định tiêm vắc xin sởi thì tiêm bắp globulin miễn dịch trong vòng 3 - 5 ngày sau khi phơi nhiễm để ngăn ngừa hoặc làm giảm độ nặng của bệnh. Trong vụ dịch, có thể sử dụng vắc xin sởi để làm hạn chế sự lây lan nếu tiêm chủng sớm và đạt tỷ lệ cao.

- Đối với người chưa tiếp xúc với người bệnh: dùng vắc xin để phòng bệnh lâu dài. Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia hiện nay tiêm vắc xin sởi miễn phí cho trẻ từ 9 tháng tuổi (mũi thứ nhất) và trẻ 18 tháng tuổi (mũi thứ 2) [13][14].

- Đối với các trường hợp mắc sởi, việc điều trị chủ yếu là chăm sóc và điều trị triệu chứng để bệnh nhân tự hồi phục. Cần vệ sinh răng, miệng, da, mắt và dinh dưỡng tốt, bổ sung vitamin A, vitamin C, nước..., tăng cường thể lực để tránh xảy ra các biến chứng. Điều trị các triệu chứng ho, sốt và các biến chứng ngay từ đầu để tránh diễn biến nặng hơn hay nguy hiểm tới tính mạng trẻ.

- Với những trẻ có các dấu hiệu và triệu chứng của sởi biến chứng nhẹ thì cần cho trẻ đi khám sớm để được bác sỹ điều trị và hướng dẫn chăm sóc phù hợp.

- Các trường hợp trẻ mắc sởi nhưng không có các dấu hiệu của sởi biến chứng nặng và nhẹ là sởi không biến chứng thì có thể được điều trị và chăm sóc tại nhà với điều kiện cha mẹ có kiến thức chăm sóc cơ bản. Chú ý cách ly không tiếp xúc với mọi người để tránh lây nhiễm cho cộng đồng.

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

1.2.1. Tình hình dịch sởi trên thế giới

Sởi là nguyên nhân gây bệnh thường gặp và là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ nhỏ trên toàn thế giới.

Ở khu vực châu Phi trước khi đưa vắc xin sởi vào chương trình tiêm chủng mở rộng, tỷ lệ mắc sởi và tử vong cao nhất là ở trẻ nhỏ dưới 5 tuổi [49]. Nhờ việc thực hiện các chiến lược kiểm soát, tỷ lệ mắc và tử vong do sởi trong giai đoạn 2000 - 2008 đã giảm đáng kể. Độ bao phủ vắc xin của khu vực tăng từ 54% năm 2001 lên 73% năm 2008 [46]. Số trường hợp tử vong do sởi giảm 92% [47] nhưng đồng thời dịch tễ học bệnh sởi ở khu vực châu Phi có sự thay đổi. Năm 2009, nhiều đợt bùng phát sởi xảy ra với tỷ lệ mắc cao ở trẻ lớn và người lớn. Nghiên cứu của Abyot Bekele Woyessa và cộng sự năm 2012 về vụ dịch tại hai huyện thuộc Bale Zone, Ethiopia xảy ra 11/2010 - 2/2011 cho thấy có 329 trường hợp nghi ngờ sởi và 30 trường hợp tử vong chiếm tỷ lệ 9,1%, chủ yếu là trẻ dưới 5 tuổi. Tỷ lệ mắc cao ở những người độ tuổi 15. Tỷ lệ tiêm chủng thấp (42.6% trường hợp không được tiêm vắc xin phòng sởi) và tủ lạnh bảo quản vắc xin không được sử dụng (5/7 chiếc) góp phần vào sự bùng nổ dịch sởi ở hai huyện này. Thực hiện các hoạt động tiêm chủng bổ sung, nâng cao tỷ lệ tiêm chủng thường xuyên, cải thiện hoạt động và bảo trì dây chuyền lạnh là cần thiết để giảm tỷ lệ mắc sởi [45].

Châu Mỹ đã đạt được mục tiêu loại trừ sởi từ năm 2002 nhờ tỷ lệ bao phủ vắc xin sởi cao. Năm 2000 đã có 92% trẻ nhỏ trong khu vực được tiêm chủng 1 liều vắc xin sởi, cùng thời điểm đó châu Phi mới là 54% và Đông Nam Á mới là 61% [87]. Từ năm 2000 đến 2011 tỷ lệ mắc sởi ở đây luôn được duy trì dưới 5 ca/1.000.000 dân. Tuy những vụ dịch nhỏ đôi khi vẫn

xảy ra do những lỗ hổng miễn dịch của quần thể dân cư nhưng vẫn nằm trong tầm kiểm soát và khống chế. Những vụ dịch này (trừ dịch ở Canada) có một đặc điểm chung là đều xảy ra ở những quần thể dân cư không tiêm chủng [56]. Hầu hết nguyên nhân đều do tiếp xúc với khách du lịch từ những khu vực lưu hành sởi tới, hoặc đi du lịch tới những nơi này.

Tại Châu Âu, 53 nước thành viên đều đã thực hiện chương trình bao phủ 2 liều vắc xin sởi kết hợp rubella cho trẻ và cơ bản đã kiểm soát tốt dịch. Tuy nhiên dịch vẫn xảy ra ở một số nước như Pháp, Bulgaria, Ucraina liên quan tới những cộng đồng dân tộc thiểu số, người di cư, nhóm tôn giáo... Bấy tháng đầu năm 2012 có 18.856 ca sởi được báo cáo. Trong đó Ucraina cao nhất với 11.086 ca.

Khu vực Đông Địa Trung Hải (EMR) gồm 22 quốc gia, là khu vực được đánh giá là có nhiều khó khăn thử thách trong phòng chống sởi. Năm 2011 tổng số xác nhận trường hợp mắc sởi được báo cáo là 9.315 ca, trong đó 87% là từ Afghanistan, Pakistan, Sudan và Yemen. Riêng Sudan chiếm 50%.

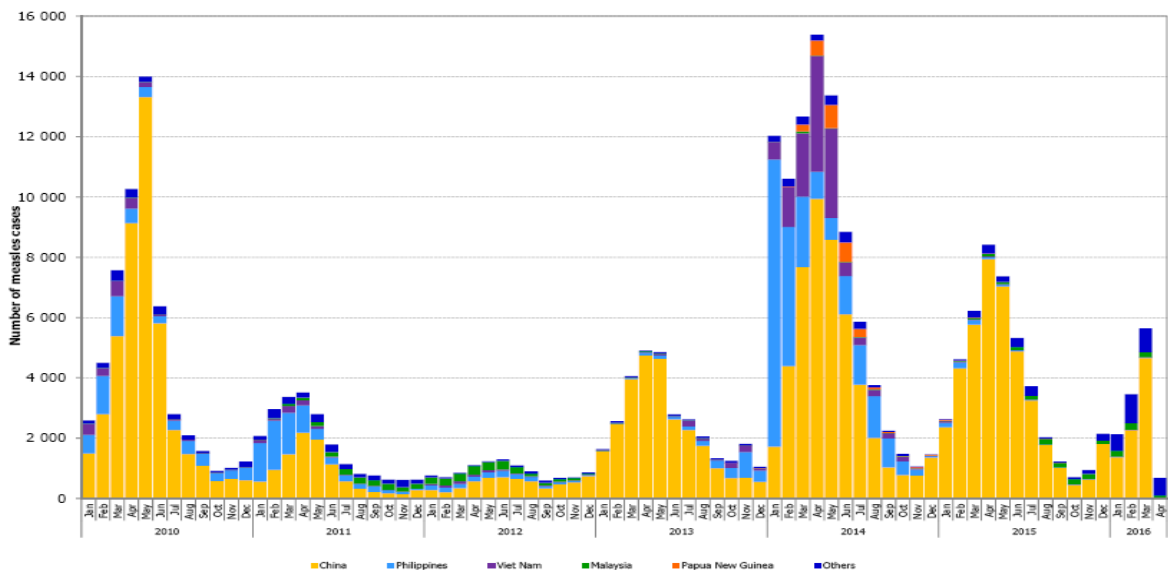
Tại khu vực Tây Thái Bình Dương số ca bệnh đã giảm 86% vào năm 2011 so với năm 2008 (từ 145.935 ca xuống còn 21.054 ca), tỷ lệ mắc từ 81.6/1.000.000 dân xuống 11.6/1.000.000 dân. Số lượng ca mắc sởi ở hầu hết các nước trong khu vực năm 2012 là thấp nhất trong lịch sử khu vực [101].

Tại khu vực Đông Nam Á, nổi cộm là Ấn Độ với tỷ lệ mắc sởi cao nhất trong khu vực. Tuy nhiên từ 2000 - 2010, khu vực đã giảm được 78% tỷ lệ tử vong do sởi [101].

Tuy nhiên, mặc dù đã có vắc xin phòng bệnh sởi, đạt được nhiều thành tích trong việc kiểm soát và giảm gánh nặng bệnh tật do sởi, từ năm

2000 đến năm 2011 số trường hợp tử vong do sởi trên toàn thế giới đã giảm 71% [88] nhưng thế giới vẫn phải đối mặt với nhiều vụ dịch sởi. Tới năm 2011 còn 158.000 trường hợp tử vong vì sởi, tương đương 430 trường hợp mỗi ngày, và còn hơn 20 triệu trẻ nhỏ chưa nhận được vắc xin chủng ngừa. Một nửa số này tập trung ở 5 quốc gia: Ấn Độ, Cộng hòa Công Gô, Ethiopia, Nigeria, Pakistan. Năm 2012, còn 15 quốc gia xảy ra dịch lớn. Những nước này thuộc các khu vực Châu Âu, Châu Phi, Nam Á và Đông Nam Á [88].

Năm 2013 và 2 tháng đầu năm 2014 trên toàn cầu ghi nhận 181.813 trường hợp mắc sởi, tập trung tại các khu vực Châu Phi (78.922 trường hợp), Tây Thái Bình Dương (37.989 trường hợp), Châu Âu (31.726 trường hợp). Tại các nước khu vực Tây Thái Bình Dương: Năm 2013 cả khu vực ghi nhận 30.910 trường hợp mắc sởi, tăng gần 3 lần so với 2012. Riêng trong 2 tháng đầu năm 2014 đã có 11.139 trường hợp mắc sởi. Các nước có số mắc gia tăng trong 2 tháng đầu năm 2014 là Trung Quốc, Philippines, Việt Nam, Nhật Bản.



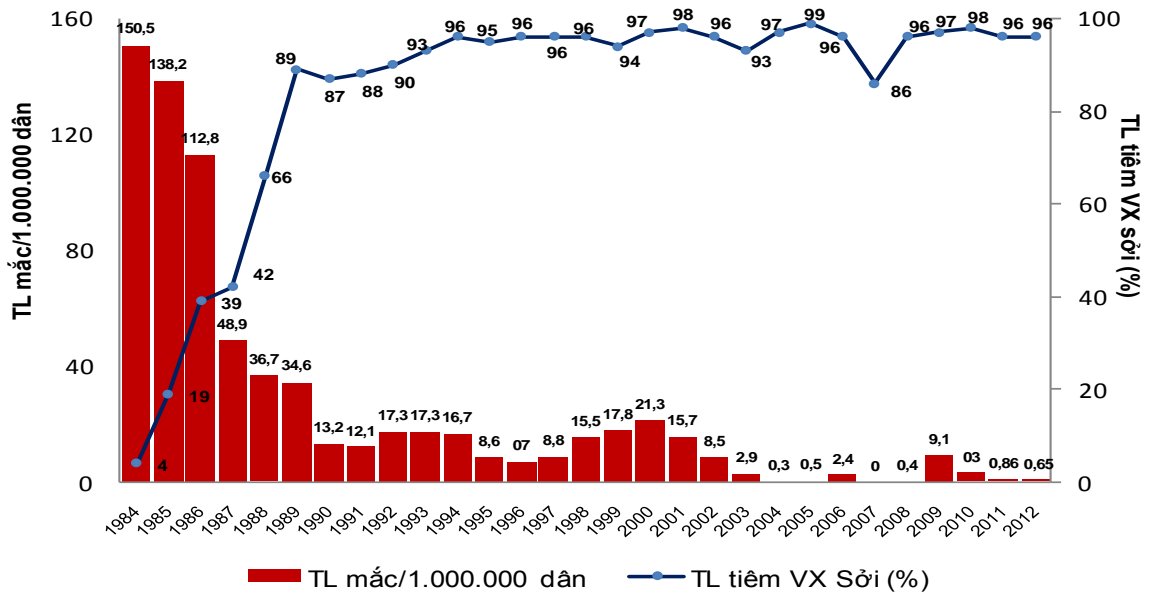
Biểu đồ 1.1: Phân bố các trường hợp mắc sởi khu vực

Tây Thái Bình Dương, 2010 - 20/5/2016*

* Theo tài liệu của Tổ chức Y tế thế giới

1.2.2. Tình hình dịch sởi tại Việt Nam

Tại Việt Nam, tình hình bệnh sởi trước khi có vắc xin cũng tương tự các nước trên thế giới. Độ tuổi mắc thấp, chủ yếu là trẻ dưới 5 tuổi. Hầu như năm nào cũng có trường hợp mắc, tuy nhiên tỷ lệ mắc cao nhất là 137,7/100.000 dân vào năm 1979 và 127,5/100.000 dân năm 1983, đây là hai đỉnh của một chu kỳ dịch sởi cách nhau khoảng từ 4-5 năm. Bệnh có mặt ở khắp nơi trên cả nước, xuất hiện quanh năm nhưng thường xảy ra dịch và phát triển nhiều vào mùa đông - xuân. Khí hậu thời điểm này rét ẩm, bởi vậy bệnh nhân sởi dễ bị biến chứng, phổ biến là biến chứng đường hô hấp dẫn đến tử vong. Từ khi vắc xin sởi được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng để tiêm miễn phí cho trẻ dưới 1 tuổi từ năm 1985 thì bệnh sởi đã được kiểm soát tốt, số mắc sởi năm 2012 đã giảm hàng chục lần so với năm 1984.



**Biểu đồ 1.2: Tỷ lệ mắc sởi/1 triệu dân và tỷ lệ bao phủ vắc xin sởi
tại Việt Nam, 1984 – 2012***

**Số liệu của Chương trình TCMR quốc gia*

Lịch tiêm vắc xin sởi lúc đầu là 1 liều vắc xin sởi lúc trẻ được 9 tháng tuổi. Độ bao phủ vắc xin đạt 88% năm 1990, và duy trì trong mức 93% - 97% trong giai đoạn 1993 - 2006 [29]. Nhờ vậy số trường hợp mắc sởi cũng giảm rõ rệt từ năm 1990. Tuy nhiên mặc dù tỷ lệ tiêm 1 mũi vắc xin sởi đã đạt trên 93% từ năm 1993, nhưng trên thực tế cứ khoảng 7 - 8 năm lại có một vụ dịch sởi lớn xảy ra [58]. Do đó năm 1999 Bộ Y tế đã ra chỉ thị về việc lập kế hoạch chuẩn bị cho việc tiến hành chiến dịch tiêm bổ sung liều 2 vắc xin sởi cho những trẻ từ tuổi 9 tháng tới 9 tuổi [30]. Chiến dịch bắt đầu thực hiện năm 2002 ở khu vực miền Bắc vào thời điểm giữa tháng 3 và tháng 4. Sau đó 1 năm chiến dịch được tổ chức tại khu vực phía Nam.

Sau chiến dịch tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân giảm từ 5,44 năm 2001 xuống còn 0,14 ($p < 0,0001$). Có 12 tỉnh thành có tỷ lệ mắc trên 10 ca/100.000 dân thời điểm trước chiến dịch thì sau chiến dịch hầu hết đều giảm còn dưới 1 ca/100.000 dân. Số trường hợp mắc sởi giảm ổn định và đáng kể từ năm 2001 đến năm 2004, tương ứng các năm là: 3.708, 1.806, 855, 95 [58], chứng tỏ dịch sởi đã được khống chế có hiệu quả trong năm 2004.

Đến năm 2005, dịch sởi tản phát vẫn xảy ra. Ghi nhận có 293 ca nghi sởi theo báo cáo của tỉnh Lai Châu. Độ tuổi mắc cao, trên 15 tuổi chiếm 51%. Lào Cai có 91 ca mắc (15 ca khẳng định bằng xét nghiệm, 76 ca chẩn đoán dịch tễ học), 46% những ca bệnh này trên 15 tuổi [58], cho thấy nguy cơ vi rút tiếp tục lưu hành trong độ tuổi thanh niên.

Năm 2006, dịch sởi tập trung ở 2 tỉnh miền núi phía Bắc là Điện Biên và Lai Châu. Dịch lớn hơn năm 2005 với 1978 ca nghi sởi được báo cáo. Đặc điểm dịch tễ học có thay đổi so với năm 2005. Chỉ có 248 (14%) ca sởi xác định thuộc độ tuổi trên 15, trong khi 1289 (71%) ca là trẻ dưới 10 tuổi, 474 ca (31%) là trẻ dưới 1 tuổi. Kết quả này cho thấy hoạt động tiêm chủng mở rộng ở Điện Biên chưa đạt hiệu quả. Nguyên nhân có thể do nhiều trẻ trong độ tuổi tiêm chủng bị bỏ sót, cùng với việc điều kiện bảo quản vắc xin không đạt yêu cầu do vận chuyển vắc xin đến các làng bản xa ảnh hưởng tới chất lượng mũi tiêm ở các huyện miền núi.

Tháng 11 và 12 năm 2007, chiến dịch tiêm chủng bổ sung lần 2 được thực hiện tại 17 tỉnh miền núi phía Bắc với nhóm tuổi mục tiêu từ 6 tới 20 tuổi, trong đó các tỉnh nguy cơ cao nhất là Lai Châu, Điện Biên, Lào Cai,... tiêm cho cả nhóm trẻ dưới 6 tuổi. Kết quả năm 2007 chỉ ghi nhận 17 ca sởi.

Năm 2008 - 2009 dịch sởi lại bùng phát mạnh mẽ với 325 ca được chẩn đoán xác định năm 2008 và 4188 ca năm 2009.

Theo kết quả nghiên cứu của Jephtha C Nmor, Hoang T Thanh và Kensuke Goto, giai đoạn từ năm 2005 - 2009 các vụ dịch thường bắt đầu từ tháng 12 năm trước và kéo dài sang tháng 5 hoặc tháng 6 năm sau, với đỉnh dịch vào tháng 2 và tháng 3.

Vụ dịch năm 2008 khởi phát ở người lớn vào thời điểm tháng 11, khu vực phía Bắc tiếp diễn sang năm 2009 và lan truyền ra cả nước. Tới năm 2010 dịch vẫn xảy ra. Số ca mắc sởi năm 2009 là lớn nhất từ sau năm 1990, diễn biến phức tạp. Tổng số ca sởi xác định từ 2008-2010 của 60/63 tỉnh thành cả nước là 7.948 ca sởi chẩn đoán xác định, tỷ lệ 93/1.000.000 dân. Nghiên cứu của David H. Sniadack, Nguyễn Trần Hiền và các cộng sự năm 2011 cho thấy dịch ở phía Bắc có quy mô lớn nhất. Độ tuổi mắc cao trong giai đoạn này là trẻ dưới 5 tuổi (30,7%) và thanh niên từ 20-24

tuổi(12,9%) [86]. Các tác giả giải thích diễn biến phức tạp của vụ dịch năm 2009 là do: Thứ nhất là độ bao phủ vắc xin năm 2007 giảm do thiếu vắc xin tiêm chủng. Thứ hai là tới thời điểm này số cá thể nhạy cảm tích lũy trong quần thể đạt đủ lớn. Đó là những người lớn sinh ra trước giai đoạn bắt đầu chương trình tiêm chủng mở rộng, tức trước 1983. Những người này chính là những cá nhân ở độ tuổi 20-24 trong vụ dịch. Họ chưa tiêm vắc xin, cũng chưa từng mắc sởi. Lý do chưa mắc sởi là vì sau khi có vắc xin bao phủ, tỷ lệ mắc sởi giảm xuống, phân bố rải rác nên những cá nhân này khó có cơ hội tiếp xúc với người mắc sởi hơn so với giai đoạn trước khi có vắc xin. Trong nhóm thanh niên chưa có miễn dịch này, nếu người nào là phụ nữ, thì khi sinh con, con của họ cũng không có miễn dịch với sởi. Do đó khi dịch xảy ra thì thường cả mẹ và con cùng mắc bệnh.

Năm 2010 - 2012 số trường hợp sốt phát ban trên toàn quốc giảm mạnh so với năm 2009 (19.291 trường hợp) [2]: năm 2010 là 7.551 trường hợp [3], năm 2011 là 9.764 trường hợp [4], năm 2012 là 1.540 trường hợp [5]. Không có trường hợp nào tử vong.

1.3. Đặc điểm dịch tễ học phân tử bệnh sởi trên thế giới và Việt Nam

1.3.1. Phân bố kiểu gen vi rút sởi trên thế giới

Tổ chức Y tế thế giới đã cùng với các khu vực xây dựng một hệ thống phòng xét nghiệm sởi và rubella (LabNet) để giám sát vi rút sởi nhằm đáp ứng với sự tái bùng phát của bệnh sởi trên toàn cầu vào thời gian cuối những năm 1980. Những năm gần đây các hoạt động của hệ thống này ngày càng phát triển mạnh mẽ. LabNet có vai trò quan trọng trong việc giám sát, xác định đặc điểm di truyền của các chủng vi rút lưu hành [70].

Qua giám sát vi rút sởi có thể xác định được 3 kiểu phân bố gen vi rút sởi tương ứng với các tình trạng và mức độ kiểm soát bệnh sởi. Ở các

quốc gia mà bệnh sởi vẫn đang lưu hành, hầu hết các ca mắc đều do một hoặc một vài kiểu gen lưu hành địa phương. Trên các ca mắc xuất hiện nhiều kiểu gen lưu hành đồng thời. Ở các quốc gia đã loại trừ bệnh sởi có một vài ca mắc do một số kiểu gen khác nhau phản ánh các nguồn vi rút xâm nhập và không có sự lây truyền bền vững của một hoặc nhiều kiểu gen địa phương. Kiểu phân bố thứ ba xuất hiện ở các quốc gia hoặc khu vực đã kiểm soát tốt được bệnh sởi nhưng có hiện tượng tăng số đối tượng cảm nhiễm do không duy trì được tỷ lệ tiêm chủng cao - việc tái bùng phát bệnh sởi thường dẫn tới các vụ dịch do một kiểu gen vi rút với các chuỗi gen gần như xác định. Ở các quốc gia gần đạt được mục tiêu loại trừ sởi, bệnh sởi có thể gây ra những vụ dịch nhỏ và vừa có khả năng thiết lập và duy trì các chuỗi lây truyền rộng rãi ra các nước khác [69].

Sự phối hợp giữa dịch tễ học phân tử và phân loại ca bệnh chuẩn và việc báo cáo là biện pháp nhạy để mô tả đường lan truyền của bệnh sởi. Giám sát vi rút học đặc biệt có hiệu quả khi theo dõi được các kiểu gen của vi rút tại một quốc gia hoặc khu vực cụ thể trong một thời gian dài, vì những thông tin này giúp ghi nhận và lưu giữ sự gián đoạn trong lây truyền bệnh sởi lưu hành địa phương. Bằng chứng sự vắng mặt của một hoặc nhiều kiểu gen lưu hành địa phương là một trong số các tiêu chí để xác nhận bệnh sởi đã được loại trừ tại một quốc gia hay khu vực mà các kiểu gen đó đã được khẳng định là có liên quan đến sự lan truyền của dịch bệnh sởi tại địa phương [69].

Số liệu giám sát vi rút cho thấy các chương trình tiêm chủng có thể làm giảm số lượng đường lan truyền của nhiều chuỗi vi rút đồng thời lưu hành và thậm chí cắt đứt sự lan truyền của bệnh sởi. Tuy nhiên, vi rút vẫn tiếp tục xâm nhập từ bên ngoài, và nếu số lượng cá thể cảm nhiễm tăng lên thì có thể sẽ tạo nên sự lan truyền bền vững kiểu gen của vi rút mới. Điều này dẫn tới việc các kiểu gen gây bệnh lưu hành tại địa phương thay đổi nhanh chóng [69][76][83].

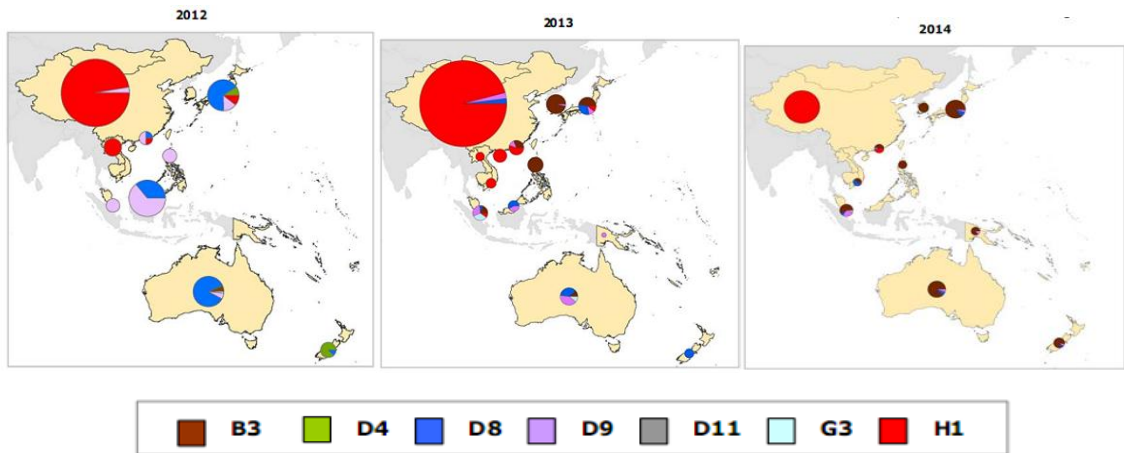
Giám sát dịch tễ học phân tử của vi rút sởi không phân biệt được giữa đáp ứng kháng thể do vắc xin tạo ra và đáp ứng kháng thể do nhiễm

sởi tự nhiên nhưng có thể phân biệt giữa nhiễm sởi tự nhiên và phản ứng sau tiêm chủng. Vì vậy có thể được dùng làm căn cứ để xác định có cần thiết thực hiện các biện pháp phòng chống dịch hay không. Ngoài ra, kỹ thuật sinh học phân tử có thể dùng để xác định nguồn bệnh khi có dịch sởi bùng phát trên diện rộng, giúp cho các nhà quản lý, dịch tễ và lâm sàng xây dựng được giải pháp kiểm soát bệnh dịch hiệu quả [69].

Theo kết quả giám sát vi rút sởi của WHO, giai đoạn 2007 - 2009 tại Châu Phi kiểu gen lưu hành chủ yếu là B3, khu vực Đông Địa Trung Hải kiểu gen chiếm ưu thế là D4, tại Châu Âu phát hiện các kiểu gen B3, D4, D8, D9, H1, tại khu vực Đông Nam Á các kiểu gen D4, D5, D8 chiếm ưu thế.

Để thực hiện mục tiêu loại trừ bệnh sởi, tất cả các quốc gia ở khu vực Tây Thái Bình Dương (WPR) đã triển khai giám sát ca bệnh sởi, hệ thống giám sát vi rút cũng được thiết lập tại khu vực. Một số quốc gia (như Úc) có mô hình kiểu gen vi rút tương ứng với giai đoạn loại trừ dịch lưu hành. Từ 2007 - 2009 các quốc gia ở WPR đã báo cáo thông tin về kiểu gen từ 1127 ca bệnh cho WHO. Trong đó 990 trường hợp là gen H1, 820 trong số này là báo cáo của Trung Quốc. Do đó gen H1 tiếp tục là chủng bản địa gây dịch ở Trung Quốc [106]. Gen H1 của Trung Quốc chia làm 3 nhóm là H1a, H1b và H1c. Và tất cả các gen hiện tại đều là thành viên của nhóm H1a. Gen H1a cũng gây dịch lưu hành tại Việt Nam và gây vụ dịch năm 2009. Ngoài vi rút bản địa ở Trung Quốc, gen D4 và D9 cũng được phát hiện trên các ca xâm nhập năm 2009. Một gen mới được gọi là gen tạm thời d11 được phát hiện năm 2009 trong các vi rút xâm nhập vào Trung Quốc từ Myanmar.

Tại các nước khác, gen H1, D9, G3 và D5 đã lưu hành, gen D4, D5, D8, D9, H1 và B3 được phát hiện trên các ca xâm nhập. Gen D3 không được phát hiện ở WPR hoặc bất kỳ khu vực nào kể từ giữa những năm 2000. Trong giai đoạn 2007 - 2009, 13 (87%) trong số 15 nước thuộc khu vực WPR (trừ 20 quốc đảo) đã xác định các kiểu gen vi rút sởi [69].



Bản đồ 1.1: Phân bố kiểu gen vi rút sởi trên các ca mắc năm 2012 - 2014 khu vực Tây Thái Bình Dương*

* Theo tài liệu của Tổ chức Y tế thế giới

1.3.2. Phân bố kiểu gen vi rút sởi tại Việt Nam

Từ năm 2006 đến 2012 đã có 61 mẫu dịch hầu họng được xác định dương tính với vi rút sởi, hầu hết đều là kiểu gen H1. Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã thống kê các kiểu gen vi rút sởi từ 2006 – 2012 như sau:

Bảng 1.1: Phân bố kiểu gen vi rút sởi tại Việt Nam, 2006 - 2012

Năm	Số mẫu dương tính	Kiểu gen
2006	6	H1
2007	0	-
2008	17	H1
2009	25	H1
2010	11	H1
2011	2	H1
2012	0	-

Phân tích về trình tự nucleotid thì các chủng hoang dại lưu hành ở Việt Nam chỉ khác nhau dưới 1,8%; Việt Nam và các nước có cùng kiểu gen thì sự khác nhau về nucleotit là 4 - 6% và nếu khác kiểu gen thì là 6,1 - 10,9%. Các chủng sởi lưu hành ở Việt Nam trước chiến dịch tiêm sởi mũi 2

ở miền Bắc và Tây Nguyên thuộc kiểu gen H2, miền Trung Việt Nam là kiểu gen H1 [34].

1.4. Đặc điểm miễn dịch học bệnh sởi

1.4.1. Tính kháng nguyên của vi rút sởi

Vi rút sởi chỉ có 1 týp huyết thanh, nhưng có 8 nhóm gen lớn ký hiệu từ A, B, C, D, E, F, G, H và được chia thành 23 kiểu gen [72][104]. Một số kiểu gen đang lưu hành còn một số hầu như không còn hoạt động. Số lượng kiểu gen có xu hướng ngày càng tăng có thể do đột biến về mặt di truyền của các chủng hoang dại nhưng vẫn chưa có chứng minh đầy đủ.

❖ *Kháng nguyên ngưng kết hồng cầu H (NKHC)*

❖ *Kháng nguyên tan huyết F (KNTH)*

KNTH có khả năng ly giải hồng cầu, kháng nguyên này có cấu trúc tương ứng với protein F1. Hoạt tính NKHC (H) và tan huyết (F) là hai yếu tố quyết định tính lây nhiễm.

❖ *Kháng nguyên kết hợp bổ thể (KHBT)*

Kháng nguyên KHBT là cấu trúc chính của nucleocapsit, là dạng kháng nguyên hòa tan, dễ bị phân hủy bởi ether.

❖ *Kháng nguyên trung hòa*

Hoạt tính trung hòa nằm ngay trên bề mặt hạt vi rút. Protein H đóng vai trò chính trong sinh miễn dịch, tạo kháng thể ức chế ngưng kết hồng cầu và kháng thể trung hòa.

1.4.2. Miễn dịch đối với bệnh sởi

1.4.2.1. Tính cảm nhiễm và đáp ứng miễn dịch đối với bệnh sởi

Tất cả những người chưa bị mắc bệnh sởi hoặc chưa được gây miễn dịch đầy đủ bằng vắc xin sởi đều có cảm nhiễm với bệnh sởi. Bệnh sởi nguy hiểm nhất đối với trẻ nhỏ. Bệnh làm suy yếu sức đề kháng của cơ thể

nên thường kèm theo các biến chứng như phế quản phế viêm, viêm tai, tiêu chảy gây nên bởi vi khuẩn gây bệnh có điều kiện. Những bệnh này khi mắc cùng bệnh sởi thường có diễn biến rất nặng.

Miễn dịch đối với bệnh sởi có thể thu được sau khi mắc bệnh tự nhiên hoặc sau khi tiêm chủng. Trẻ nhỏ thường nhận được miễn dịch từ mẹ. Sau 6 tháng miễn dịch giảm dần, sau 9 tháng lượng kháng thể nhận được từ mẹ không đủ để bảo vệ trẻ nữa. Kháng thể mẹ còn tồn tại ở trẻ sẽ ngăn cản đáp ứng miễn dịch của trẻ nếu được tiêm vắc xin.

Miễn dịch thu được do nhiễm sởi hoặc do tiêm chủng vắc xin sởi đều tồn tại suốt đời và được củng cố khi tiếp xúc với vi rút.

1.4.2.2. Miễn dịch sau khi mắc sởi

Đáp ứng miễn dịch của người nhiễm đối với vi rút sởi là yếu tố chủ yếu để chống lại vi rút, giúp người bệnh hồi phục và tạo ra miễn dịch bảo vệ kéo dài. Đáp ứng miễn dịch sớm không đặc hiệu (bẩm sinh) xuất hiện ở giai đoạn tiền triệu của bệnh bao gồm việc kích hoạt tế bào NK và làm tăng sản xuất interferon kháng vi rút (IFN)- α và (IFN)- γ . Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh giúp khống chế sự nhân lên của vi rút trước khi có đáp ứng miễn dịch đặc hiệu [104].

Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu bao gồm kháng thể đặc hiệu với vi rút và đáp ứng miễn dịch tế bào. Kháng thể kháng vi rút sởi đặc hiệu đầu tiên được sinh ra là dưới nhóm IgM, sau đó là IgG1 và IgG4. IgM được coi là yếu tố đánh dấu cho lần nhiễm vi rút ban đầu và đáp ứng kháng thể này không xuất hiện khi tái phơi nhiễm với vi rút sởi hoặc khi tiêm vắc xin liều thứ 2. Kháng thể IgA thường xuất hiện trong dịch nhày. Loại kháng thể được sinh ra nhiều nhất và nhanh nhất là kháng thể kháng nucleoprotein (N). Thiếu kháng thể kháng N là chỉ số chính xác nhất cho thấy cơ thể không có đáp ứng miễn dịch với vi rút sởi. Mặc dù không nhiều, nhưng

kháng thể kháng protein H và F góp phần trung hòa vi rút và là yếu tố thể hiện khả năng bảo vệ chống lại vi rút sởi. Ái lực là đặc điểm quan trọng thể hiện hệ thống miễn dịch hoàn chỉnh và trưởng thành, liên quan đến việc kháng thể có thể gắn với kháng nguyên của vi rút sởi chặt như thế nào. Sự hình thành đáp ứng kháng thể có ái lực cao là rất cần thiết để tạo thành đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại vi rút sởi. Ái lực kháng thể đối với vi rút sởi ở trẻ được tiêm vắc xin lúc 6 - 9 tháng tuổi thường thấp hơn ở trẻ được tiêm vắc xin lúc 12 tháng tuổi[104].

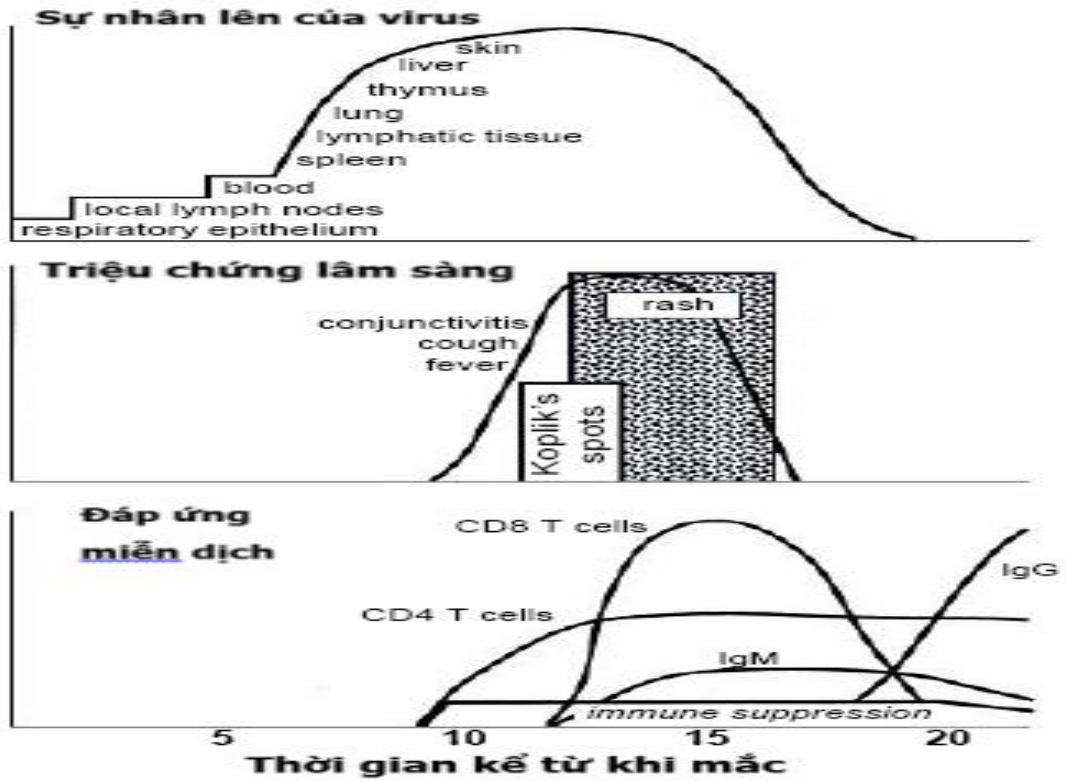
Đáp ứng miễn dịch tế bào đối với vi rút sởi là hết sức quan trọng ở những trẻ mà bẩm sinh không tạo được kháng thể để bảo vệ khỏi bệnh sởi, những trẻ bị suy giảm nặng chức năng lympho T thường mắc bệnh rất nặng hoặc tử vong. Khi cơ thể nhiễm vi rút sởi, tế bào lympho T CD4⁺ được kích hoạt để đáp ứng và tiết ra các cytokine có tác dụng tạo nên đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào. Theo đó lượng IFN- γ tăng nhanh vào giai đoạn cấp tính, rồi giảm dần và tiếp theo là các interleukin IL-4 và IL-10 tăng trong giai đoạn hồi phục. Đáp ứng miễn dịch chủ yếu ban đầu dạng 1 (IFN- γ) là cần thiết để làm giảm lượng vi rút, còn đáp ứng miễn dịch về sau dạng 2 (IL-4) làm tăng sinh kháng thể kháng vi rút sởi [104].

Kháng thể bảo vệ được tạo ra sau khi nhiễm vi rút sởi hoang dại được coi là tồn tại vĩnh viễn. Nghiên cứu quan sát của Peter Panum về vụ dịch sởi tại đảo Faroe năm 1846 cho thấy nhiễm vi rút sởi hoang dại tạo được đáp ứng miễn dịch kéo dài. Những người lớn đã từng bị mắc sởi khi còn nhỏ thì đến 65 năm sau vẫn không bị bệnh sởi dù có phơi nhiễm. Cơ chế duy trì miễn dịch bảo vệ chống lại vi rút sởi vẫn chưa được tìm hiểu một cách đầy đủ, nhưng nguyên tắc chung của quá trình này là do trí nhớ miễn dịch được hình thành và duy trì. Không có bằng chứng về việc cần phải tái phơi nhiễm để duy trì miễn dịch lâu dài, mặc dù các nghiên cứu ở

Senegal cho thấy xét nghiệm thấy lượng miễn dịch tăng lên có thể do phơi nhiễm thường xuyên với vi rút tại vùng có bệnh sởi lưu hành. Trí nhớ miễn dịch với vi rút sởi có tác dụng đối với cả việc liên tục tạo ra kháng thể đặc hiệu với bệnh sởi cũng như tạo sự lưu hành thường xuyên của các tế bào lympho T CD4+ và CD8+ đặc hiệu với vi rút sởi. Mặc dù lượng kháng thể kháng vi rút sởi giảm dần theo thời gian, nhưng điều quan trọng là khả năng tạo ra đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào thứ phát đạt tới ngưỡng một cách nhanh chóng để bảo vệ cơ thể khi nhiễm vi rút [104].

Khi nhiễm vi rút sởi thì có một nghịch lý là đáp ứng miễn dịch với bệnh sởi tăng lên nhưng đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với các kháng nguyên khác (không phải vi rút sởi) lại giảm đi, tình trạng này duy trì trong vòng vài tuần đến vài tháng sau thời kỳ mắc bệnh cấp tính. Tình trạng suy giảm đáp ứng miễn dịch này khiến cơ thể tăng tính cảm nhiễm và dễ bị nhiễm vi khuẩn hoặc vi rút thứ phát gây bệnh tiêu chảy hoặc viêm phổi làm cho bệnh sởi nặng thêm. Sau khi nhiễm vi rút sởi, đáp ứng miễn dịch trì hoãn tăng cường đối với các kháng nguyên nhắc lại, như tuberculin cũng bị ngăn cản, đáp ứng kháng thể dịch thể và tế bào đối với những kháng nguyên mới cũng bị suy yếu. Sự tái kích hoạt của bệnh lao và thuyên giảm các bệnh tự miễn sau khi nhiễm vi rút sởi được coi là do hiện tượng giảm đáp ứng miễn dịch này.

Tiêm chủng cho trẻ trước hoặc vào lúc 6 tháng tuổi thường không có hiệu quả do hệ miễn dịch chưa ổn định và do vẫn còn tồn tại kháng thể của mẹ trong cơ thể trẻ. Trẻ em sinh ra từ người mẹ đã được gây miễn dịch bằng vắc xin thì cũng có kháng thể thụ động của mẹ truyền cho nhưng chỉ ở mức độ thấp và vẫn còn cảm nhiễm với bệnh sởi, vì vậy những trẻ này cần được gây miễn dịch sớm hơn [18].



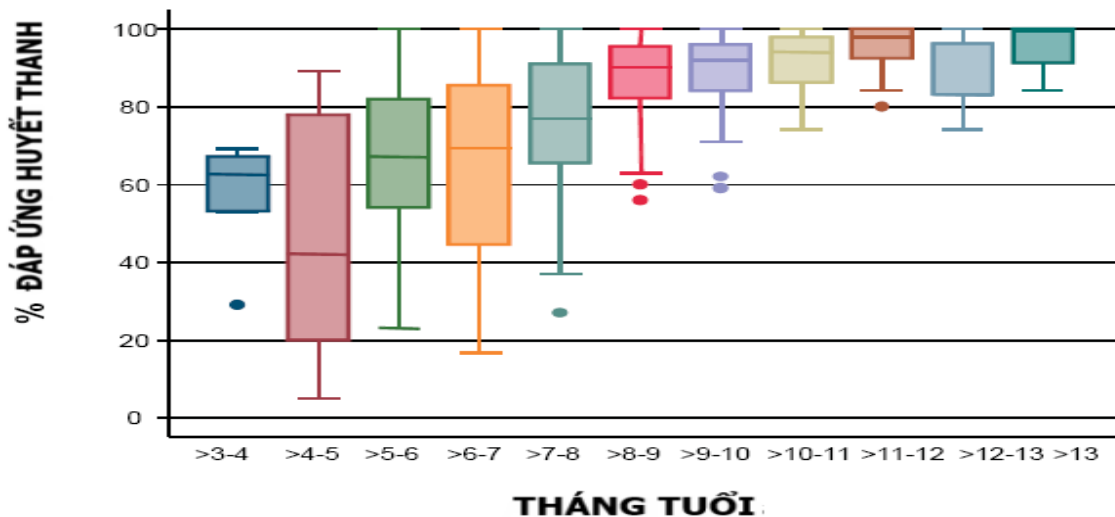
Biểu đồ 1.3: Sinh bệnh học và đáp ứng miễn dịch khi nhiễm vi rút sởi*

* Theo tài liệu của Tổ chức Y tế thế giới

1.4.2.3. Miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi

Vắc xin sởi tạo ra cả đáp ứng miễn dịch tế bào và đáp ứng miễn dịch dịch thể, tương tự như khi nhiễm vi rút sởi tự nhiên, mặc dù hàm lượng kháng thể thường thấp hơn và thời gian tồn tại ngắn hơn. Đầu tiên kháng thể xuất hiện trong vòng từ 12 đến 15 ngày sau khi tiêm vắc xin và đạt mức cao nhất từ ngày thứ 21 đến 28 [104]. Sau khi tiêm vắc xin, kháng thể IgM đặc hiệu với sởi tạm thời xuất hiện trong máu và kháng thể IgA xuất hiện ở dịch nhày; kháng thể IgG duy trì trong máu trong nhiều năm. Tiêm vắc xin cũng tạo ra các tế bào lympho T CD4+ và CD8+ đặc hiệu với vi rút sởi [103][104]. Tỷ lệ trẻ có đáp ứng miễn dịch ở nồng độ bảo vệ sau khi tiêm vắc xin sởi phụ thuộc vào lượng kháng thể ức chế nhận từ mẹ và sự trưởng thành của hệ miễn dịch, cũng như liều lượng và chủng loại vi rút vắc xin. Nhiều nghiên cứu trên toàn thế giới đã cho thấy tỷ lệ trẻ được tiêm chủng

lúc 8 - 9 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể sau 1 liều vắc xin là 89,6% (82 - 95%). Tiêm chủng khi trẻ từ 9 - 10 tháng tuổi thì 92,2% (84 - 96%) trẻ được tiêm có đáp ứng miễn dịch. Gây miễn dịch cho trẻ vào lúc 11-12 tháng tuổi thì tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh là 99% (93 - 100%) [104]. Trẻ sơ sinh sinh ra từ những người mẹ đã được tiêm vắc xin có nồng độ kháng thể trung bình được nhận từ mẹ thấp hơn so với nồng độ kháng thể trung bình của những trẻ được sinh ra từ người mẹ bị nhiễm sởi tự nhiên [103][104]. Đôi khi, việc nhiễm một lượng lớn vi rút sởi vượt quá khả năng bảo vệ của miễn dịch nhận được từ mẹ có thể khiến trẻ mắc bệnh [103].



Biểu đồ 1.4: Tỷ lệ trẻ có đáp ứng với vắc xin theo tháng tuổi được tiêm*

* Theo tài liệu của Tổ chức Y tế thế giới

Kháng thể đối với protein H và protein F góp phần làm trung hòa vi rút sởi và có hiệu quả bảo vệ cao nhất. Sự hiện diện của kháng thể trung hòa được coi là tạo hiệu quả bảo vệ đáng tin cậy nhất (mức độ bảo vệ > 120 mIU/ml) dựa trên kết quả thử nghiệm trung hòa. Tuy nhiên nhiều phòng thí nghiệm đánh giá tính sinh miễn dịch dựa vào kết quả xét nghiệm ELISA [103].

Cũng giống như khi nhiễm vi rút sởi hoang dại, vi rút vắc xin cũng có tác dụng vừa kích thích vừa ức chế hiệu quả của đáp ứng miễn dịch qua

trung gian tế bào. Tuy nhiên, sự ức chế này chỉ tồn tại vài tuần và không gây ra hậu quả gì [103].

Các nghiên cứu cho thấy những trẻ không có đáp ứng miễn dịch sau lần tiêm chủng đầu tiên hầu hết (97%) có đáp ứng miễn dịch ở lần tiêm chủng thứ 2. Ở những người đã tồn tại sẵn mức kháng thể cao thì khi tiêm vắc xin nhắc lại vì rút vắc xin có thể không nhân lên đủ nhiều để làm tăng hàm lượng kháng thể. Mặc dù lượng kháng thể tạo ra sau khi tiêm chủng giảm dần theo thời gian, và có thể tới mức không phát hiện được, nhưng trí nhớ miễn dịch vẫn tồn tại, và khi tái phơi nhiễm với vi rút sởi thì hầu hết những người đã được tiêm vắc xin đều tạo được miễn dịch bảo vệ [103][104].

Cơ sở miễn dịch học của việc tiêm chủng vắc xin sởi mũi 2 là để tạo miễn dịch cho những trẻ không có đáp ứng miễn dịch ở mũi tiêm đầu tiên, và cũng để gây miễn dịch cho những trẻ chưa từng tiêm chủng [104].

Hiệu lực của vắc xin và thời gian bảo vệ:

Tác động mang tính toàn cầu của tiêm chủng vắc xin sởi đã chứng minh cho hiệu quả của vắc xin sởi. Sau khi tiêm chủng, kháng thể trung hòa vi rút sởi tồn tại trong thời gian dài và tác dụng bảo vệ lâu dài đối với bệnh sởi đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Tuy nhiên không có bằng chứng rõ ràng về việc nếu chỉ tiêm 1 liều vắc xin mà không tái phơi nhiễm tự nhiên với vi rút sởi thì miễn dịch có tồn tại lâu dài hay không. Nhiều nghiên cứu về các vụ dịch sởi trong trường học, các quốc gia hoặc những quốc đảo cô lập bị tái bùng phát dịch đã cho thấy sự suy giảm miễn dịch không phải là yếu tố nguy cơ gây dịch [103]. Mặc dù nồng độ kháng thể tạo ra nhờ tiêm vắc xin giảm dần theo thời gian, nhưng nhờ có trí nhớ miễn dịch nên khi phơi nhiễm với vi rút sởi thì hầu hết những người đã được tiêm vắc xin đều có đáp ứng miễn dịch bảo vệ [103].

Đáp ứng miễn dịch khi tiêm chủng vắc xin sởi có thể bị ảnh hưởng bởi những yếu tố chủ yếu sau:

❖ *Sự trưởng thành của hệ miễn dịch*

Những trẻ nhỏ 6 tháng tuổi hoặc ít hơn không có đáp ứng kháng thể trung hòa ở mức cao khi được tiêm vắc xin sởi sống giảm độc lực dù không có kháng thể từ mẹ truyền sang. Đáp ứng kháng thể IgG của trẻ sơ sinh thấp hơn ở người lớn và ái lực kháng thể kém, điều này có thể do tương tác yếu giữa tế bào lympho T và tế bào bộc lộ kháng nguyên [104].

❖ *Lựa tuổi tiêm chủng*

Tuổi của trẻ lúc được tiêm chủng đóng vai trò quan trọng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm vắc xin sởi, trẻ lớn có đáp ứng miễn dịch tốt hơn trẻ nhỏ. Xác định lựa tuổi tiêm chủng phù hợp nhất cần dựa vào tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh theo tuổi sau khi tiêm chủng và tuổi nhiễm sởi trung bình. Ở những vùng có vi rút sởi lan truyền ở mức cao thì lựa tuổi mắc bệnh trung bình thường thấp và chiến lược tiêm chủng tốt nhất là tiêm cho trẻ sớm nhất có thể (thường vào lúc 9 tháng tuổi). Ngược lại, ở những nơi mà sự lan truyền của vi rút sởi ở mức thấp thì có thể tiêm chủng thường xuyên khi trẻ được 12 tháng tuổi hoặc muộn hơn. Đáp ứng kháng thể với vi rút sởi tăng dần theo tuổi tới khi trẻ được khoảng 15 tháng tuổi, liên quan đến sự tồn tại của kháng thể ức chế từ mẹ và sự kém trưởng thành của hệ miễn dịch. Lựa tuổi khuyến cáo tiêm chủng cho trẻ được xem xét trên cơ sở cân nhắc giữa nguy cơ liều vắc xin đầu tiên không tạo được đáp ứng miễn dịch khi trẻ còn nhỏ với nguy cơ trẻ mắc bệnh sởi trước tuổi tiêm vắc xin [104].

❖ *Kháng thể thụ động nhận từ mẹ*

Trẻ nhỏ được bảo vệ trong vài tháng đầu đời bằng kháng thể IgG nhận được từ mẹ. Kháng thể này được truyền từ mẹ sang con qua nhau thai

từ khi thai nhi được 28 tuần tuổi cho tới khi trẻ ra đời. 3 yếu tố ảnh hưởng tới lượng kháng thể và thời gian bảo vệ cho trẻ là lượng kháng thể của mẹ, khả năng truyền kháng thể qua nhau thai và tốc độ dị hóa của cơ thể trẻ [104]. Nói chung, đa số trẻ từ 6 đến 9 tháng tuổi không còn kháng thể thụ động nhận được từ mẹ. Thời gian để lượng kháng thể giảm đi 1 nửa dao động trong khoảng từ 40 - 61 ngày. Lượng kháng thể của người mẹ được tiêm vắc xin thấp hơn so với kháng thể của người mẹ bị mắc sởi tự nhiên và con họ cũng cảm nhiễm với bệnh sởi ở lứa tuổi nhỏ hơn. Hàm lượng kháng thể thấp ở những người được tiêm vắc xin không chỉ do việc tiêm chủng, mà còn do thành công của chương trình tiêm chủng đã làm giảm sự lan truyền của vi rút và vì thế làm giảm kích thích tạo đáp ứng miễn dịch khi phơi nhiễm với vi rút hoang dại [104].

Việc truyền kháng thể từ mẹ sang con qua nhau thai bị suy giảm ở người nhiễm HIV và sốt rét. Tuy nhiên lượng kháng thể thấp nhận được từ mẹ ở trẻ sinh ra từ người mẹ nhiễm HIV lại khiến trẻ có đáp ứng miễn dịch tốt hơn khi được tiêm chủng lúc 6 tháng tuổi [104].

1.5. Phòng bệnh sởi bằng vắc xin

1.5.1. Các loại vắc xin sởi

Hiện nay trên thế giới có nhiều loại vắc xin sởi khác nhau, có thể là vắc xin đơn giá, hoặc vắc xin phối hợp có chứa thành phần kháng nguyên sởi và các kháng nguyên khác như rubella, quai bị, thủy đậu. Khi sử dụng vắc xin phối hợp sởi - rubella (MR), sởi - quai bị - rubella (MMR) hoặc sởi - quai bị - rubella - thủy đậu (MMRV) thì đáp ứng miễn dịch đối với mỗi thành phần kháng nguyên cũng như tác dụng không mong muốn đối với mỗi kháng nguyên cũng không thay đổi.

Hầu hết các vắc xin sởi sống giảm độc lực được sản xuất từ chủng vi rút sởi Edmonston do Enders và Reebles phân lập từ năm 1954. Những chủng vắc xin sởi được biết đến nhiều nhất có nguồn gốc từ chủng Edmonston bao gồm Schwarz, Edmonston - Zagreb, AIK-C và Moraten, tất cả các chủng này đều đã được sử dụng từ những năm 1960. Giữa các vắc xin này không có sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng về hiệu quả và sự cố bất lợi sau tiêm chủng [103]. Vắc xin sởi có tác dụng bảo vệ cao ngang nhau đối với các tít vi rút sởi khác nhau. Vắc xin sởi có thể chứa sorbitol hoặc gelatin để làm chất ổn định, và kháng sinh neomycin, nhưng không chứa thimerosal. Trước khi sử dụng phải hoàn nguyên vắc xin bằng dung môi vô khuẩn [104]. Mỗi liều vắc xin sởi 0,5ml chứa ít nhất 1000 đơn vị gây nhiễm vi rút của chủng vắc xin sởi, đối với vắc xin phối hợp có chứa thành phần sởi cũng như vậy.

Nhìn chung, các loại vắc xin sởi sống giảm độc lực hiện nay đều có hiệu quả tạo miễn dịch bảo vệ. Ở trẻ 9 tháng tuổi, tỷ lệ đáp ứng miễn dịch đối với các chủng vi rút vắc xin khác nhau không có sự khác biệt đáng kể. Tuy nhiên ở trẻ 6 tháng tuổi thì tỷ lệ đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin sởi chủng Edmonston-Zagreb cao hơn so với vắc xin chủng Schwarz [104].

Các vắc xin sởi hiện nay trên thế giới đều an toàn, hiệu quả và có thể sử dụng thay thế cho nhau trong chương trình tiêm chủng. Chưa ghi nhận sự lây truyền vi rút vắc xin từ người sang người.

Hiện nay nhiều vắc xin sởi đơn giá (sởi đơn) hoặc vắc xin phối hợp có chứa thành phần sởi của nhiều nhà sản xuất khác nhau đã được Tổ chức Y tế thế giới tiền thẩm định để cung cấp qua UN cho các quốc gia sử dụng trong tiêm chủng.

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

1.5.2.1. Tình hình sử dụng vắc xin sởi trên thế giới

Vắc xin sởi là một thành công lớn góp phần kiểm soát và giảm gánh nặng tử vong, bệnh tật do sởi gây ra trên toàn cầu. Vi rút sởi chỉ tạo 1 týp huyết thanh duy nhất vì vậy sởi hoàn toàn có thể phòng ngừa hiệu quả trên toàn cầu nếu tất cả trẻ nhỏ được tiêm chủng đầy đủ và đúng lịch. Tuy nhiên, thế giới cũng đã phải trải qua nhiều lần thay đổi chiến lược: đối tượng tiêm chủng, độ tuổi tiêm chủng, số mũi tiêm... để cho phù hợp với mỗi quốc gia, mỗi khu vực, giai đoạn và thời điểm.

Tại Mỹ, vắc xin sởi ban đầu được sử dụng ở trẻ 9 tháng tuổi vì họ nhận thấy bệnh này phổ biến và có biến chứng nhiều ở trẻ dưới 1 tuổi. Vào năm 1965, dịch bùng phát ở nhóm tuổi đi học, chứng tỏ việc tiêm chủng cho chỉ trẻ nhỏ dưới 9 tháng tuổi là không đủ để ngăn chặn sự lan truyền của sởi. Do đó tuổi tiêm chủng được nâng lên đến 12 tháng tuổi. Năm 1976, có thêm các nghiên cứu cho thấy hiệu quả phòng bệnh cao hơn nữa khi tiêm phòng cho trẻ 15 tháng tuổi so với 12 tháng hoặc 12-14 tháng tuổi. Tuổi tiêm phòng cho trẻ em ở Mỹ một lần nữa tăng lên 15 tháng. Tuy nhiên, độ tuổi này là không phù hợp đối với nhiều nước đang phát triển khác, nơi nguy cơ mắc bệnh sởi và các biến chứng của bệnh cao ở trẻ mầm non. Tại các quốc gia này, tuổi khuyến cáo tiêm chủng phòng bệnh sởi thường là 9 tháng [30][101]. Mặc dù trẻ được tiêm chủng đầy đủ, dịch vẫn xảy ra ở Texas. Nghiên cứu của Gustafson Tracy L. cùng cộng sự thực hiện năm 1987 [55] cho thấy tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh cao hơn ở nhóm được nhận 2 liều vắc xin so với nhóm nhận 1 liều vắc xin. Như vậy việc thực hiện tiêm bổ sung vắc xin liều 2 cho trẻ là cần thiết để đảm bảo không bỏ sót những trường hợp không có đáp ứng với liều 1.

Mô hình giám sát sởi cũng được thực hiện từ sớm để theo dõi diễn biến của dịch qua các năm. Ở Anh và xứ Wale năm 1994 Ramsay. M và Gay. N đã thực hiện một nghiên cứu phân tích dự đoán một vụ dịch sởi sẽ

xảy ra vào năm 1995 với ước tính 100.000 - 200.000 ca mắc. Độ tuổi mắc cao nhất là trên 10 tuổi, ước tính chiếm trên một nửa tổng số mắc, và 30 - 40 trường hợp tử vong [81]. Dự đoán này được dựa trên bằng chứng dịch tễ học từ nhiều nguồn. Hơn ba phần tư các trường hợp mắc sởi được xác nhận xảy ra ở trẻ em độ tuổi đi học. Từ đó họ đưa ra chiến lược tiêm phòng cho tất cả trẻ em trong độ tuổi đi học với dự kiến sẽ ngăn chặn đường truyền bệnh và ngăn ngừa một số đáng kể tỷ lệ mắc bệnh và tử vong.

Nhờ hơn 1,1 tỷ liều vắc xin đã được chuyển giao cho các nước trong các chiến dịch, hơn 150 quốc gia đã thực hiện tiêm chủng bổ sung vắc xin sởi liều 2 [87] mà từ năm 2000 đến năm 2011 số trường hợp tử vong do sởi trên toàn thế giới đã giảm 71% (từ 548.000 xuống còn 158.000).

Mỗi khu vực trên toàn thế giới đều đã đạt được những kết quả nhất định. Châu Mỹ gồm 35 quốc gia đã đạt được mục tiêu loại trừ sởi từ những năm 2002. Suốt 12 năm 2000 - 2011 châu Mỹ luôn duy trì được tỷ lệ mắc sởi dưới 5 ca/1.000.000 dân nhờ những hành động tích cực trong việc bao phủ vắc xin sởi cho toàn bộ trẻ nhỏ trong khu vực.

Khu vực Tây Thái Bình Dương gồm nhiều nước châu Á trong đó có Việt Nam và các nước như Trung Quốc, Lào, Malaysia, Hồng Kông, Philippines, Singapore, Australia, Nhật Bản... Bằng những nỗ lực to lớn của 32 quốc gia trong khu vực trong công tác tiêm chủng đã giảm được 86% số ca mắc năm 2011 so với năm 2008 từ 145.935 ca xuống còn 21.054 ca, tỷ lệ mắc từ 81.6/1.000.000 dân xuống 11.6/1.000.000 dân [101].

Khu vực Đông Nam Á có độ bao phủ vắc xin liều 1 nhìn chung thấp hơn so với các khu vực khác: năm 2000 là 62%, năm 2011 là 79%. Nổi cộm với tỷ lệ mắc sởi cao nhất trong khu vực là Ấn Độ, cũng là một trong hai quốc gia có độ bao phủ vắc xin thấp nhất: Ấn Độ 74%, Đông Timor

62%. Tuy nhiên từ 2000 - 2010, khu vực đã giảm được 78% tỷ lệ tử vong do sởi[101].

53 nước thành viên của khu vực Châu Âu đều đã thực hiện chương trình bao phủ 2 liều vắc xin sởi kết hợp rubella cho trẻ và đã kiểm soát tốt dịch cho tới năm 2012. Tuy nhiên những năm gần đây dịch vẫn xảy ra ở một số nước như Pháp, Bulgaria, Ucraina liên quan tới những cộng đồng dân tộc thiểu số, người di cư, nhóm tôn giáo...

Ở khu vực châu Phi, nhờ việc thực hiện các chiến lược kiểm soát, tỷ lệ mắc và tử vong do sởi trong giai đoạn 2000-2008 đã giảm đáng kể. Độ bao phủ vắc xin của khu vực tăng từ 54% năm 2001 lên 73% năm 2008 [46]. Số trường hợp tử vong do sởi giảm 92% [46]. Đến năm 2012 trên toàn thế giới có 183 nước đã loại trừ được sởi [87].

1.5.2.2. Tình hình sử dụng vắc xin sởi tại Việt Nam

Chương trình tiêm chủng mở rộng do Bộ Y tế thực hiện với sự hỗ trợ của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và Quỹ Nhi đồng Liên hợp quốc (UNICEF) bắt đầu triển khai năm 1981. Bằng việc đưa vắc xin sởi vào chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia từ năm 1985, nước ta đã kiểm soát tốt dịch sởi dần theo các năm.

Lúc đầu lịch tiêm vắc xin sởi là tiêm 1 mũi lúc trẻ được 9 tháng tuổi. Độ bao phủ vắc xin đạt 88% năm 1990, và duy trì ở mức 93%-97% trong giai đoạn 1993 - 2006 [29]. Theo đó số trường hợp mắc sởi cũng giảm rõ rệt từ năm 1990. Hướng dẫn tiêm liều 2 vắc xin sởi bắt đầu năm 2006 cho độ tuổi 6 - 7, là độ tuổi trẻ chuẩn bị nhập học để đảm bảo trẻ được bảo vệ tốt hơn.

Từ năm 1993 tới 2000, độ bao phủ vắc xin sởi trên toàn quốc đã đạt tỷ lệ trên 93%, gần với ngưỡng khuyến cáo để duy trì kiểm soát bền vững sởi là 95% nhưng thực tế cứ 7 - 8 năm nước ta lại xảy ra một vụ dịch lớn.

Do đó chiến dịch tiêm bổ sung liều 2 vắc xin sởi cho những trẻ từ 9 tháng tới 9 tuổi được thực hiện năm 2002 ở khu vực miền Bắc vào thời điểm giữa tháng 3 và tháng 4 [88]. Chiến dịch tại khu vực phía Nam diễn ra sau đó 1 năm. Nhờ đó dịch sởi đã bị khống chế có hiệu quả trong năm 2004.

Tuy nhiên đến năm 2005, 2006, dịch sởi tản phát vẫn xảy ra tại một số tỉnh miền núi phía Bắc. Tại Điện Biên 71% số ca mắc là trẻ dưới 10 tuổi. Kết quả này cho thấy hoạt động tiêm chủng mở rộng ở Điện Biên chưa đạt hiệu quả. Do đó chiến dịch tiêm bổ sung liều 2 cần tập trung vào đối tượng trẻ dưới 10 tuổi để củng cố lại tỷ lệ bao phủ vắc xin đạt ngưỡng an toàn [58]. Tháng 11 và tháng 12 năm 2007, chiến dịch tiêm chủng bổ sung lần 2 được thực hiện tại 17 tỉnh miền núi phía Bắc cho các đối tượng từ 6 tuổi - 20 tuổi, trong đó 4 tỉnh nguy cơ cao nhất: Lai Châu, Điện Biên, Lào Cai,... tiêm cho cả nhóm trẻ dưới 6 tuổi.

Năm 2008 - 2009 dịch sởi lại bùng phát mạnh mẽ với 325 ca được chẩn đoán xác định năm 2008 và 4188 ca năm 2009. Các lý do được đưa ra bao gồm độ bao phủ vắc xin năm 2007 giảm và số cá thể nhạy cảm tích lũy trong quần thể đến lúc đó đạt đủ lớn. Đó là những người lớn sinh ra trước giai đoạn bắt đầu chương trình tiêm chủng mở rộng, trước năm 1983.

Năm 2013 - 2014 bệnh sởi đã được ghi nhận trên toàn quốc. Để đáp ứng chống dịch, Chương trình TCMR quốc gia đã tổ chức các chiến dịch tiêm vắc xin sởi tại các tỉnh có ổ dịch tập trung trong suốt các tháng 8, 9, 10, 11/2013. Tháng 2/2014, Bộ Y tế ban hành Kế hoạch triển khai phòng chống dịch sởi và tiêm vét vắc xin cho tất cả các trẻ từ 9 tháng đến 2 tuổi trong toàn quốc [8] (riêng TP. Hồ Chí Minh tiêm cho trẻ từ 9 tháng đến 3 tuổi). Từ tháng 5/2014, 11 tỉnh nguy cơ cao bao gồm Hà Nội, Hải Phòng, Thanh Hóa, Bắc Giang, Hải Dương, Hưng Yên, Nghệ An, Quảng Ninh, Vĩnh Phúc, TP. Hồ Chí Minh, Bình Dương đã triển khai tiêm vắc xin sởi

miễn phí cho trẻ từ 2 đến 10 tuổi [9]. Nhờ những nỗ lực trên, số mắc sởi giảm mạnh bắt đầu từ tháng 6 năm 2014 và thấp nhất vào tháng 12/2014. Từ tháng 10/2014 đến tháng 6/2015, chiến dịch tiêm vắc xin sởi - rubella trong TCMR được triển khai cho toàn bộ trẻ từ 1 - 14 tuổi [10]. Tổng số gần 20 triệu trẻ đã được tiêm chủng. Tiếp theo chiến dịch này, gần 3 triệu liều vắc xin MR được sử dụng miễn phí cho các đối tượng từ 16 - 17 tuổi trên toàn quốc [11]. Sau đó, vắc xin MR được bổ sung vào chương trình TCMR để tiêm cho trẻ 18 tháng tuổi nhằm bổ sung thêm vắc xin rubella vào TCMR và nhắc lại 1 mũi vắc xin sởi [11], với số lượng gần 3 triệu liều/năm.

Ngoài 2 loại vắc xin sởi và MR sử dụng trong TCMR nêu trên, người dân còn có thể sử dụng vắc xin bằng hình thức tự nguyện (tự trả tiền) tại các cơ sở tiêm chủng dịch vụ, bao gồm vắc xin sởi Rouvax của Sanofi, vắc xin sởi - quai bị - rubella MMR-II của Merck&Co.Inc, Trivivac của Sevapharma a.s hoặc Priorix của GlaxoSmithKline Biological S.A.

CHƯƠNG 2

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng bệnh sởi ở miền Bắc, năm 2013 - 2014

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Báo cáo các trường hợp mắc, tử vong liên quan đến sởi (theo mẫu Phiếu điều tra trường hợp nghi sởi/rubella) được ghi nhận tại các Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh khu vực miền Bắc, Viện Vệ dịch dịch tễ Trung ương, Bệnh viện Nhi Trung ương, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương theo hướng dẫn giám sát và phòng chống bệnh sởi/rubella của Bộ Y tế [12] và báo cáo điều tra theo mẫu Bệnh án nghiên cứu bệnh sởi của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. Định nghĩa ca bệnh, tử vong đã được các đơn vị sử dụng như sau:

2.1.1.1. Định nghĩa ca bệnh mắc sởi:

a) Ca bệnh giám sát nghi sởi (*ca lâm sàng*): là ca bệnh có các triệu chứng sau:

- Sốt,
- Ban sẩn (không phải ban xuất huyết hoặc mụn nước),
- Có ít nhất một trong các triệu chứng: ho hoặc chảy nước mũi hoặc viêm kết mạc (mắt đỏ) hoặc nổi hạch (cổ, sau tai, dưới cằm) hoặc sưng đau khớp

b) Ca bệnh xác định mắc sởi: là ca sởi được xác định bằng xét nghiệm và/hoặc ca xác định bằng dịch tễ học

- *Ca bệnh sởi xác định phòng thí nghiệm*: là trường hợp được chẩn đoán xác định mắc sởi bằng 1 trong các xét nghiệm sau:

- + Xét nghiệm ELISA có kháng thể IgM đặc hiệu kháng vi rút sởi.

- + Xét nghiệm PCR xác định được đoạn gen đặc hiệu của vi rút sởi.
- + Phân lập được vi rút sởi.

- *Ca bệnh sởi xác định dịch tễ học*: trường hợp nghi sởi không được lấy mẫu nhưng có liên quan dịch tễ với trường hợp sởi được chẩn đoán xác định phòng thí nghiệm hoặc trường hợp sởi được chẩn đoán xác định bằng dịch tễ học (có tiếp xúc hoặc có khả năng tiếp xúc tại cùng một không gian và thời gian, trong đó khoảng cách giữa ngày phát ban của hai trường hợp từ 7 - 21 ngày).

2.1.1.2. Định nghĩa trường hợp tử vong có liên quan tới sởi:

Các trường hợp bệnh nhân tử vong vì bất cứ nguyên nhân cụ thể nào và được một bệnh viện tuyến trung ương chẩn đoán xác định có liên quan tới mắc sởi.

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

- Các tỉnh khu vực miền Bắc gồm 28 tỉnh thành phố từ tỉnh Hà Tĩnh trở ra: Hà Giang, Cao Bằng, Bắc Cạn, Điện Biên, Sơn La, Lạng Sơn, Lào Cai, Lai Châu, Thái Nguyên, Tuyên Quang, Yên Bái, Quảng Ninh, Vĩnh Phúc, Phú Thọ, Hà Nội, Bắc Giang, Bắc Ninh, Ninh Bình, Hòa Bình, Hải Phòng, Hà Nam, Nam Định, Hưng Yên, Hải Dương, Thái Bình, Thanh Hóa, Nghệ An, Hà Tĩnh.

- Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương,

- Bệnh viện Nhi Trung ương, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, Bệnh viện Bạch Mai.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu ca bệnh: từ tháng 1/2013 tới tháng 12/2014.

2.1.4. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu. Chúng tôi hồi cứu các báo cáo giám sát và phương pháp thu thập thông tin về các ca bệnh và tử vong liên quan đến sỏi của các tỉnh và bệnh viện, viện.

2.1.5. Cơ mẫu: tất cả các trường hợp mắc, tử vong liên quan đến sỏi được báo cáo.

2.1.6. Chọn mẫu: chọn toàn bộ các ca mắc, tử vong được báo cáo.

2.1.7. Biến số nghiên cứu

- Lứa tuổi
- Giới
- Địa chỉ
- Triệu chứng lâm sàng
- Tiền sử tiếp xúc với ca bệnh
- Thời gian nhập viện
- Nơi điều trị
- Tiền sử tiêm chủng
- Kết quả xét nghiệm
- Nguyên nhân tử vong.

2.1.8. Kỹ thuật thu thập số liệu

Hồi cứu các ca bệnh, tử vong liên quan đến sỏi từ tháng 1 năm 2013 đến tháng 12 năm 2014 dựa trên báo cáo của các tỉnh, viện, bệnh viện. Chúng tôi xin mô tả quá trình thu thập số liệu của các đơn vị báo cáo như sau:

2.1.8.1. Quá trình thu thập số liệu tại các tỉnh:

- Các trường hợp mắc được phát hiện tại bệnh viện, thông báo cho Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh và Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

- Các Trung tâm Y tế dự phòng ghi nhận trường hợp mắc, tiến hành điều tra dịch tễ theo mẫu Phiếu điều tra trường hợp nghi sởi - rubella.

- TTYTDP tỉnh lấy mẫu huyết thanh làm xét nghiệm cho các đối tượng nghi sởi để chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm ELISA xác định ca bệnh sởi. Lấy 1 mẫu máu trong khoảng ngày thứ 4 - ngày 28 sau phát ban để làm xét nghiệm ELISA phát hiện IgM.

Kỹ thuật lấy mẫu: Dùng bơm kim tiêm vô trùng sử dụng một lần loại 3 ml, 5 ml và kim cánh bướm để lấy máu.

Dùng ống nghiệm đường kính 10 mm và Cryotype đựng và lưu mẫu.

Tiến hành lấy máu tĩnh mạch của các đối tượng tại thực địa, mỗi đối tượng lấy 2ml (trẻ nhỏ) hoặc 5ml (trẻ lớn), cho vào ống nghiệm không có chất chống đông rồi để nghiêng ống ở nhiệt độ thường, nơi thoáng mát khoảng một giờ, không di chuyển ống để tránh hiện tượng tan vỡ hồng cầu. Sau đó ly tâm và chiết huyết thanh cho vào cryotype hoặc ống nghiệm vô trùng khác để vận chuyển về Phòng xét nghiệm vi rút sởi của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

- Sử dụng “Phiếu tiêm chủng” và “Sổ theo dõi tiêm chủng trẻ em” của các địa phương trên để kiểm chứng tình trạng tiêm chủng của trẻ, tổng hợp báo cáo gửi Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

- Phỏng vấn bổ sung (qua điện thoại) nếu có thông tin còn thiếu

- Phỏng vấn người nhà đối với các ca tử vong liên quan tới sởi.

- Sau khi hoàn thành các phiếu điều tra tại tỉnh, Trung tâm YTDP tỉnh chuyển phiếu cho Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

- Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương làm xét nghiệm khẳng định kết quả bằng kỹ thuật xét nghiệm ELISA với các sinh phẩm Enzygnost Anti-Measles-Virus/IgM (Siemens Healthcare GmbH, Germany) hoặc Measles virus IgM μ -capture ELISA (IBL International GmbH, Germany) theo

hướng dẫn của nhà sản xuất (*kỹ thuật và qui trình xét nghiệm chi tiết tại Phụ lục 1*).

-Viện VSDT TW gửi lại kết quả cho Trung tâm Y tế dự phòng, tổng hợp các trường hợp mắc theo báo cáo của Trung tâm, tiến hành điều tra các trường hợp tử vong tại bệnh viện, ghi nhận và tổng hợp báo cáo.

2.1.8.2. Quá trình thu thập số liệu tử vong:

- Các trường hợp tử vong nghi ngờ liên quan đến sởi được bệnh viện điều tra theo mẫu Bệnh án nghiên cứu bệnh sởi và thông báo kết quả cho Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Cục Y tế dự phòng.

- Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương tổng hợp, báo cáo Cục Y tế dự phòng.

2.1.9. Xử lý, phân tích số liệu

- Số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học sử dụng phần mềm Epi. Info 2000 và STATA. Các chỉ số thống kê bao gồm số tuyệt đối ca bệnh, tử vong; tỷ lệ phần trăm (%) các trường hợp mắc, tử vong; tỷ lệ mắc thô (CDR) tính trên 100.000 dân, tỷ lệ chết/mắc, sử dụng các test thống kê để so sánh sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu.

- Sử dụng phần mềm Arc GIS để lập bản đồ dịch tễ học bệnh sởi.

2.1.10. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, sử dụng các số liệu giám sát và báo cáo cho Bộ Y tế theo qui định nên không có các lo ngại về vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Các thông tin cá nhân được giữ bí mật và được mã hóa khi nhập số liệu, do đó không thể kết nối kết quả nghiên cứu với thông tin cá nhân của từng người.

2.2. Xác định đặc điểm dịch tễ học phân tử của vi rút sởi ở miền Bắc, năm 2013 - 2014

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu bệnh phẩm đường hô hấp và huyết thanh thu được từ các trường hợp sốt phát ban và bệnh nhân tại các tỉnh phía Bắc. (*Tiêu chuẩn chẩn đoán ca bệnh theo mục 2.1.1 nêu trên*)

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu

- 28 tỉnh, thành phố phía Bắc từ Hà Tĩnh trở ra.
- Bệnh viện Nhi Trung ương, Bệnh viện Bạch Mai.

2.2.3. Thời gian nghiên cứu

Thời gian lấy mẫu bệnh phẩm: từ tháng 01/2013 tới tháng 12/2014.

2.2.4. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.5. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Chọn toàn bộ mẫu bệnh phẩm từ các bệnh nhân đạt tiêu chuẩn đối tượng nghiên cứu.

2.2.6. Biến số nghiên cứu

- Địa điểm lấy mẫu
- Thời gian
- Chứng vi rút sởi
- Kiểu gen vi rút sởi
- Trình tự chuỗi nucleotide của chủng vi rút sởi
- **Cây phả hệ** của gen N, H vi rút sởi

2.2.7. Kỹ thuật thu thập số liệu

2.2.7.1. Lấy mẫu bệnh phẩm:

- Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cử cán bộ tới bệnh viện tuyến Trung ương lấy mẫu bệnh phẩm đường hô hấp (dịch ngoáy họng, dịch tỵ hầu, dịch rửa mũi hoặc dịch nội khí quản).

- Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh thực hiện lấy mẫu bệnh phẩm các trường hợp sốt phát ban tại bệnh viện tỉnh. Sau đó mẫu được chuyển về Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

2.2.7.2. Thời điểm lấy mẫu:

- Mẫu bệnh phẩm đường hô hấp được lấy trong vòng 5 ngày sau khi phát ban, nếu bệnh nhân nặng thời điểm lấy có thể khi bệnh nhân còn phát ban.

- Mẫu huyết thanh được lấy trong vòng 28 ngày sau khi phát ban.

2.2.7.3. Quy trình lấy mẫu

a) Lấy dịch đường hô hấp phân lập vi rút sởi

- Lấy dịch ngoáy họng: Bệnh nhân há miệng, có thể dùng đè lưỡi để bộc lộ rõ vùng họng. Dùng tăm bông vô trùng miết mạnh khu vực 2 Amidan và vách phía sau vòm hầu họng, tránh chạm vào lưỡi để lấy dịch. Sau đó cho tăm bông vào tuýp đựng sẵn 3 ml môi trường vận chuyển vi rút, để vào phích đá và mang ngay về phòng thí nghiệm.

- Lấy dịch rửa mũi: Dung dịch rửa thường được sử dụng là nước muối sinh lý. Dùng xi lanh vô trùng bơm 1 - 1,5ml dung dịch rửa vào mỗi mũi. Thu dịch rửa mũi chảy vào cốc hoặc đĩa petri. Lặp lại quá trình trên cả 2 mũi cho đến khi dịch rửa mũi thu được là từ 10 đến 15ml. Cho 1,5ml dịch rửa mũi trong tuýp có sẵn 3ml môi trường vận chuyển.

- Lấy dịch tỵ hầu: Nồi dụng cụ lấy mẫu với hệ thống hút chân không hoặc bơm tiêm. Đưa catheter vào trong mũi, song song vòm miệng tới điểm giữa khoảng cách từ cánh mũi tới dái tai. Hút chân không, từ từ rút catheter

ra, vừa rút vừa xoay. Sau khi lấy mẫu, hút rửa catheter bằng 3ml môi trường vận chuyển.

- Lấy dịch nội khí quản: Tạm dừng máy. Dùng bơm tiêm chứa 2 ml nước muối sinh lý bơm qua ống nội khí quản. Hút ngay ra bằng hệ thống hút chân không. Cho 1,5 ml dịch khí quản vào ống chứa sẵn 3 ml môi trường vận chuyển.

Mẫu sau khi lấy được bảo quản ở 4°C và chuyển về Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. Sau đó bảo quản ở -80°C cho đến khi làm xét nghiệm.

b) Lấy mẫu huyết thanh:

Tiến hành lấy máu tĩnh mạch của các đối tượng tại thực địa, mỗi đối tượng lấy 2ml (trẻ nhỏ) hoặc 5ml (trẻ lớn). Sau đó ly tâm và chiết huyết thanh cho vào cryotube hoặc ống nghiệm vô trùng khác để vận chuyển về Phòng xét nghiệm vi rút sởi của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

2.2.7.4. Vận chuyển, bảo quản:

a) Mẫu bệnh phẩm đường hô hấp được bảo quản trong môi trường vận chuyển vi rút. Môi trường vận chuyển vi rút bảo quản ở 4°C hoặc ngăn mát tủ lạnh. Mẫu từ TTYTDP tỉnh chuyển về được bảo quản bằng đá khô (âm 70°C) hoặc Ni tơ lỏng [7]. Mẫu lấy tại bệnh viện tuyến Trung ương được vận chuyển về Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương ngay trong ngày. Các mẫu này được lưu trữ ở nhiệt độ -70°C và -20°C cho đến khi xét nghiệm.

b) Mẫu huyết thanh: Sau khi tách huyết thanh mẫu được chuyển để làm xét nghiệm càng sớm càng tốt. Mẫu huyết thanh có thể bảo quản ở 4 - 8°C không quá 1 tuần, nếu chưa làm xét nghiệm ngay nên bảo quản -20°C, tránh đông tan băng nhiều lần.

2.2.8. Kỹ thuật xét nghiệm

Các kỹ thuật chẩn đoán phân lập vi rút, sinh học phân tử được Phòng xét nghiệm vi rút sởi - Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương thực hiện theo thường qui của Tổ chức Y tế thế giới.

2.2.8.1. Phân lập vi rút:

-Sinh phẩm dùng để nuôi cấy, phân lập vi rút: Tế bào Vero/SLAM chỉ được cấy truyền tới 15 lần trong môi trường không có Geneticin tính từ khi lấy ra khỏi nito lỏng và bỏ đi sau 15 lần cấy truyền; Môi trường MEM (Minimum Essential Growth Medium); Dulbescco's Modified Eagle Medium (DMEM); Kháng sinh Penicillin và Streptomycin (Penicillin 10,000 đơn vị/ml và Streptomycin 10,000 µg/ml, GIBCO 15140-163); Trypsin-Versen; Fetal Bovine Serum; Geneticin (G418), GIBCO 10131-035, 50mg/ml.

-Mẫu dịch họng được sử dụng để phân lập vi rút trên dòng tế bào Vero/SLAM. Theo dõi tế bào trong vòng 7 ngày để theo dõi hiện tượng huỷ hoại tế bào (CPE).

- Xác định vi rút:

Sự nhân lên của vi rút được xác định bằng kỹ thuật huỳnh quang gián tiếp. Quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang. Dưới điều kiện ánh sáng này, mẫu dương tính sẽ nhìn thấy các chấm màu xanh huỳnh quang trong bào tương tế bào.

2.2.8.2.Xác định kiểu gen của vi rút sởi:

-Các mẫu phân lập dương tính, mẫu dịch họng được thu hồi và sử dụng để tách chiết vật liệu di truyền ARN bằng bộ sinh phẩm QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN Sciences, Germantown, MD, USA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Vật liệu di truyền ARN sau đó được dùng làm khuôn cho phản ứng RT-PCR với việc sử dụng bộ kit QIAGEN OneStep RT-PCR và bộ môi được cung cấp bởi Trung tâm Kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) (MeV216: 5'-TGG AGC TAT GCC ATG GGA GT-3 'MeV214: 5'-TAA CAA TGA TGG AGG GTA GG-3').

- Để tăng độ nhạy trong việc phát hiện vật liệu di truyền của vi rút sởi trong huyết thanh, PCR vòng 2 đã được áp dụng sử dụng GoTaq® Green Master Mix (Promega, WI, USA) và bộ môi bên trong do Viện Quốc gia về Bệnh truyền nhiễm Nhật Bản (NIID) cung cấp (pMvGTf2: 5' - AGTA TTA GGG CA GAG ATG GT-3 '; pMvGTr2: 5'-GAG GGT AGG CFF ATG TTG TT-3').

- Các mẫu dương tính sau khi kiểm tra bằng điện di thạch agarose sẽ được tinh sạch bằng bộ sinh phẩm ExoSAP-IT (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA, USA). Các sản phẩm PCR sau khi tinh sạch làm khuôn mẫu cho phản ứng cycle sequence sử dụng bộ sinh phẩm BigDye Terminator Cycle Sequencing ReadyReaction Kit, phiên bản 3.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Các trình tự nucleotide được xác định bằng giải trình tự gen ABI Prism 3130xl (Applied Biosystems).

-Kiểu gen của vi rút sởi được xác định bằng cách so sánh trình tự nucleotide gen N vùng gen 450 nucleotide (N-450) đầu -COOH của chúng cần xác định kiểu gen với chủng chuẩn đại diện cho các kiểu gen của WHO trên trang web: http://www.who-measles.org/Public/Web_Front/main.php.

2.2.8.3. Giải trình tự nucleotide vùng gen H

Lựa chọn các chủng đại diện cho từng kiểu gen và từng phân nhóm để giải trình tự gen H theo phương pháp Sanger. Sinh phẩm và quy trình giải trình tự tương tự như với gen N. Bộ môi sử dụng cho từng vùng gen H được liệt kê trong Bảng 2.1.

Bảng 2.1: Trình tự môi sử dụng cho phản ứng RT-PCR và giải trình tự gen H

STT	Tên môi	Trình tự môi (5' - 3')
1	PNG MF7207	GCATCAAGCCCACCTGAAATTATCTCC
2	PNG MR9608	GCCGTGAGTTAGTGTCCCTTAAGCATTG
3	MF-2	GCCATTGCAGGCATTAGACT
4	MF-3	GTATCAACCCGCCAGAGAGA
5	MF4-2	GGGAATGTATGGGGGAACTT
6	MF5-2	CCTTTGTCACGGGGAAAGAT
7	MF-6	AAAATTGCTTCGGGATTCG
8	MF-7	TGGATGGTGATGTCAAACCTCA
9	MF-8	TCACTCACTCTGGGATGGTG
10	MF-9	CCCGTTATGGACTCGCTATC
11	MR-1	GTCCCTCAGGCCCACTTCAT
12	MR-2	CCTGAGCAGTTTCCCTTTGA
13	MR-3	GCCACCATACAGTTGCTGAG
14	MR-4	TCCATTTCGCAACTTGTCATC
15	MR-5	TCGGTATCCACTCCAATGTG
16	MR6-2	AGCATGTTCAACCCTGGAAG
17	MR-7	TATGCCTGATGTCTGGGTGA
18	MR-8	TGACATTCCCAACTTCCACA

(Kỹ thuật và qui trình lấy mẫu, xử lý mẫu và xét nghiệm được trình bày chi tiết tại Phụ lục 1)

2.2.9. Xử lý và phân tích số liệu

- Các kiểu gen được xác định bằng cách so sánh các trình tự nucleotide của chúng với các chủng chuẩn đại diện cho các kiểu gen của WHO [100].

- Các chủng được so sánh trình tự bằng phần mềm Clustal W trong gói phần mềm MEGA (v6.02). Sau đó cây phả hệ được vẽ bằng phương pháp Maximum Likelihood với độ tin cậy sau 1000 lần lặp. Cây phả hệ sử dụng mô hình Kimura-2. Đây là mô hình phù hợp nhất cho chỉ số BIC thấp nhất (T) [79].

- Độ tương đồng ở mức độ nucleotide được tính toán với phương pháp và mô hình tương tự như vẽ cây phả hệ.

2.2.10. Đạo đức trong nghiên cứu

Việc lấy mẫu bệnh phẩm và thực hiện xét nghiệm theo thường qui trong thực hành chẩn đoán, điều trị bệnh tại bệnh viện. Các thông tin cá nhân được mã hóa, kết quả nghiên cứu không thể kết nối được với thông tin cá nhân. Đề cương nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương phê duyệt.

2.3. Xác định tình trạng miễn dịch với bệnh sởi của trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 đến 39 tuổi ở Hà Nội, năm 2013, trước thời điểm xảy ra dịch sởi

2.3.1. Đối tượng nghiên cứu

- Mẫu huyết thanh được bảo quản tại ngân hàng mẫu sinh học của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: các mẫu huyết thanh lưu trữ của các bệnh nhân trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 - 39 tuổi không mắc bệnh truyền nhiễm tại hai bệnh viện Saint Paul và Thanh Nhàn. (Nhóm trẻ từ 9 tuổi trở xuống là nhóm có tỷ lệ mắc sởi cao trong các vụ dịch và nhóm phụ nữ từ 16 - 39 tuổi là nhóm nữ thuộc lứa tuổi sinh đẻ, bao gồm cả phụ nữ sinh trước và sau khi triển khai chương trình TCMR, được chọn để phân tích trong nghiên cứu này).

Các mẫu này thuộc dự án “Nâng cao năng lực nghiên cứu một số bệnh truyền nhiễm” của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương kết hợp với đơn vị Nghiên cứu lâm sàng Oxford tiến hành, trong đó có nội dung xây dựng kho lưu trữ các mẫu sinh học quốc gia để có thể sử dụng nhằm trả lời các câu hỏi nghiên cứu trong tương lai.

2.3.2. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Thanh Nhàn và Bệnh viện Saint Paul, TP. Hà Nội. (Hai bệnh viện này thu nhận các bệnh nhân chủ yếu từ Hà Nội và có thể có bệnh nhân từ một số tỉnh lân cận).

2.3.3. Thời gian nghiên cứu

Thời gian thu thập mẫu: từ tháng 1 - tháng 12/2013. Thời gian này chưa ghi nhận dịch sởi ở Hà Nội.

2.3.4. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu.

2.3.5. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Toàn bộ các mẫu huyết thanh từ hai địa điểm nghiên cứu, đủ tiêu chuẩn, được lưu trữ trong kho lưu trữ các mẫu sinh học quốc gia tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

2.3.6. Biến số nghiên cứu

- Tuổi
- Giới
- Kháng thể IgG đặc hiệu với sởi
- Trung bình nhân hiệu giá kháng thể IgG với sởi

2.3.7. Kỹ thuật thu thập số liệu

Qui trình lựa chọn mẫu tại các địa điểm nghiên cứu để lưu trữ đã được thực hiện như sau:

- Tại các phòng xét nghiệm vi sinh ở địa điểm nghiên cứu, sau khi xét nghiệm các mẫu huyết thanh của các bệnh nhân (trừ những bệnh nhân mắc bệnh truyền nhiễm) phục vụ cho việc chẩn đoán, giữ lại phần còn dư (tối thiểu 0,2ml).

- Các mẫu huyết thanh này không có thông tin nhận dạng, chỉ có thông tin về tuổi, giới, ngày lấy mẫu, nơi lấy mẫu.

- Tại các địa điểm nghiên cứu, mẫu được bảo quản ở nhiệt độ -25 đến -15 độ C. Sau đó hàng tháng được vận chuyển đến Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

- Mẫu được bảo quản tại kho lưu mẫu của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương ở nhiệt độ -25 đến -15°C.

- Tại kho lưu mẫu, các mẫu được vào sổ, ghi mã vạch theo các Quy trình chuẩn.

2.3.8. Các qui trình xét nghiệm

-Kỹ thuật miễn dịch enzyme gián tiếp được sử dụng để phát hiện kháng thể IgG kháng sỏi đặc hiệu.

-Kỹ thuật này dựa trên nguyên lý: Kháng nguyên vi rút sỏi được gắn vào tấm nhựa tương ứng. Các kháng thể IgG đặc hiệu kháng vi rút sỏi có trong mẫu huyết thanh kết hợp với kháng nguyên vi rút sỏi gắn vào tấm tương ứng. Cộng hợp gồm kháng IgG của người gắn enzyme peroxidase sẽ kết hợp với kháng thể IgG đặc hiệu. Thành phần enzyme trong cộng hợp làm xúc tác cho dung dịch chuyển sang màu xanh. Phản ứng được dừng lại khi dung dịch dừng phản ứng được thêm vào và dung dịch chuyển sang màu vàng.

- Chuẩn bị sinh phẩm:

+ Để sinh phẩm và huyết thanh ở nhiệt độ phòng 18 - 25°C trước khi sử dụng.

+ Pha loãng mẫu: Trước khi chạy xét nghiệm, mẫu bệnh phẩm được pha loãng bằng dung dịch pha loãng với tỉ lệ 1+100.

Sau khi pha loãng và trước khi trộn mẫu vào khay vi giếng, mẫu phải được trộn đều để thành dung dịch đồng nhất.

+ Chuẩn bị các thuốc thử:

* Để tất cả thuốc thử ở nhiệt độ phòng trước khi tiến hành xét nghiệm.

* Huyết thanh chứng/huyết thanh chuẩn (sẵn sàng sử dụng), không được pha loãng thêm nữa. Không pha loãng huyết thanh chứng/huyết thanh chuẩn với RF.

* Pha loãng đệm rửa đậm đặc (V1) 1:30 với nước cất cho ra thể tích cuối cùng của V2.

- Thực hiện xét nghiệm:

+ Bước 1: Pha loãng mẫu huyết thanh và mẫu nội kiểm (IHC) theo tỷ lệ 1 + 100 (1000 μ l dung dịch pha loãng + 10 μ l mẫu huyết thanh). (Mẫu huyết thanh sau khi pha loãng có thể để qua đêm ở 2 - 8°C). Trộn đều và ủ ở nhiệt độ phòng 15 phút \pm 2 phút hoặc ở 2 - 8°C qua đêm.

+ Bước 2: Cho mẫu vào các giếng: Thêm 100 μ l mẫu pha loãng hoặc chất chứng sẵn sàng sử dụng vào các giếng thích hợp của thanh vi giếng. Để trống 1 giếng cho tham chiếu.

+ Bước 3: Dán băng dính phủ kín tấm và chuyển ngay vào máy ủ nhiệt. Ủ tấm ở 37 \pm 1°C trong 60 \pm 2 phút.

+ Bước 4: Rửa tấm 4 lần với dung dịch rửa đã pha loãng. Ngay sau khi hoàn thành rửa tấm lập tức chuyển sang bước tiếp theo nếu không các giếng có thể bị khô.

+ Bước 5: Cho dung dịch cộng hợp; Dán băng dính phủ kín tấm và chuyển ngay vào tủ ấm; Ủ tấm ở 37 \pm 1°C trong 30 \pm 2 phút.

+ Bước 6: Rửa tấm như bước 4.

+ Bước 7: Cho cơ chất; Dán băng dính phủ kín tấm; Ủ tấm ở nhiệt độ phòng 18- 25°C trong 30 \pm 2 phút. (Chú ý tránh ánh sáng)

+ Bước 8: Thêm 100 μ l/giế ng dung dịch dừng phản ứng

+ Bước 9: Đọc kết quả bằng máy đọc ELISA ở bước sóng kép 405nm và 620nm trong vòng 1 giờ.

(Kỹ thuật và qui trình xét nghiệm được trình bày chi tiết tại Phụ lục 1)

- Sinh phẩm sử dụng là Virion/Serion Measles IgG ELISA Test Kit (Đức) có độ nhạy $\geq 99\%$ và độ đặc hiệu 93%. Nồng độ IgG được đo bằng quang kế ở bước sóng 405nm và được thể hiện bằng đơn vị quốc tế (mIU/ml).

Nồng độ kháng thể IgG nếu $\geq 275\text{mIU/ml}$ được coi là có hiệu quả bảo vệ. Từ $\geq 200\text{mIU/ml}$ đến $< 275\text{mIU/ml}$ là giá trị trung gian và $< 200\text{mIU/ml}$ là không có hiệu quả bảo vệ.

2.3.9. Xử lý phân tích số liệu

Số liệu được tổng hợp trên Excel và sử dụng phần mềm R để tính tỷ lệ, hiệu giá kháng thể trung bình, sử dụng các test thống kê để so sánh với mức ý nghĩa 0,05.

2.3.10. Đạo đức trong nghiên cứu

Việc sử dụng các mẫu huyết thanh lưu này được sự đồng ý của Viện trưởng Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. Đề cương nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương phê duyệt cho phép sử dụng các mẫu này trong nghiên cứu. Vì các số liệu này đều không có thông tin xác định cá nhân kèm theo mẫu bệnh phẩm nên không có lo ngại gì về các vấn đề liên quan đến đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

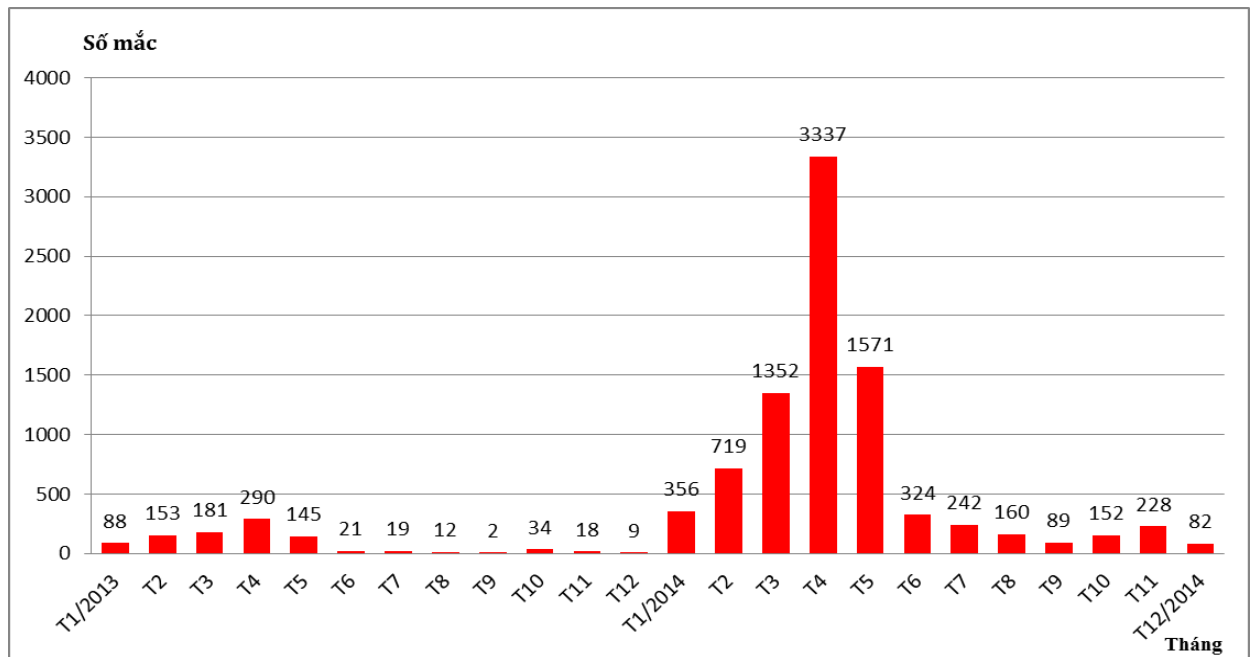
CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng bệnh sởi tại miền Bắc, năm 2013 - 2014

Trong vụ dịch sởi năm 2013 - 2014 tại miền Bắc Việt Nam đã ghi nhận 26.517 ca sốt phát ban nghi sởi, 14.519 ca bệnh giám sát được điều tra (54,7%), trong đó 7.565 ca được lấy mẫu xét nghiệm theo qui định (52,1%). 9.584 ca sởi xác định đã được ghi nhận, trong đó 4.628 ca được khẳng định bằng xét nghiệm (48,3%), 4.956 ca xác định bằng liên quan dịch tễ học (51,7%).

3.1.1. Phân bố các trường hợp mắc sởi theo thời gian

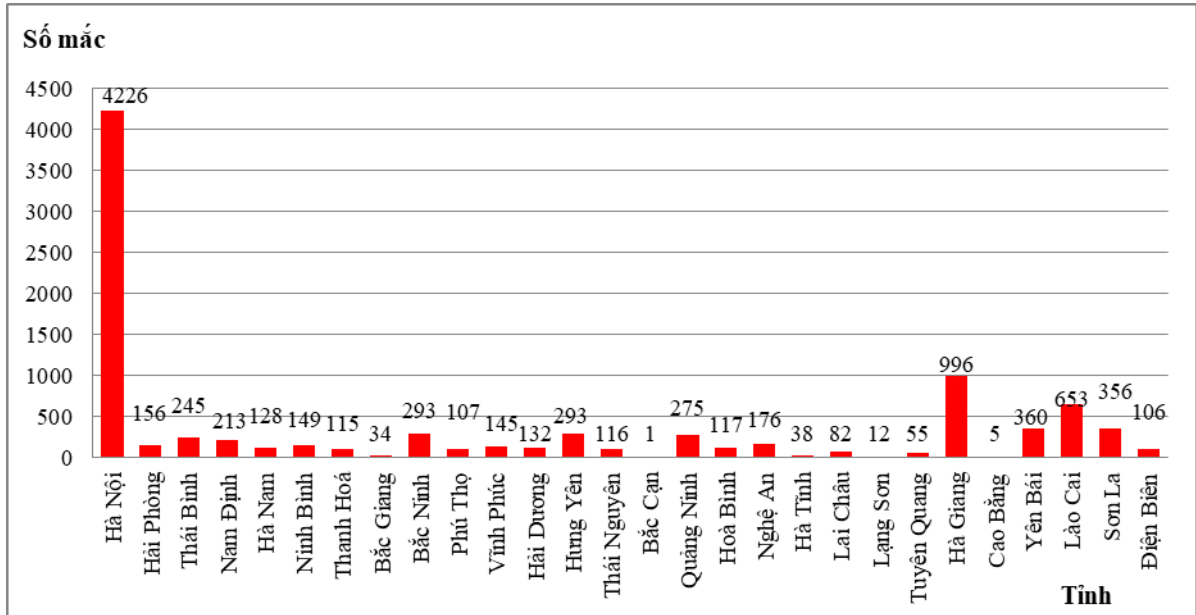


Biểu đồ 3.1: Phân bố các trường hợp mắc sởi theo tháng, năm 2013 - 2014 tại miền Bắc Việt Nam (n = 9.584)

Các trường hợp mắc sởi xuất hiện rải rác tại các tỉnh miền núi phía Bắc từ đầu năm 2013. Dịch sởi được ghi nhận từ tháng 4/2013, sau đó lắng xuống đến tháng 12/2013 và tăng lên tại nhiều tỉnh miền Bắc từ đầu năm

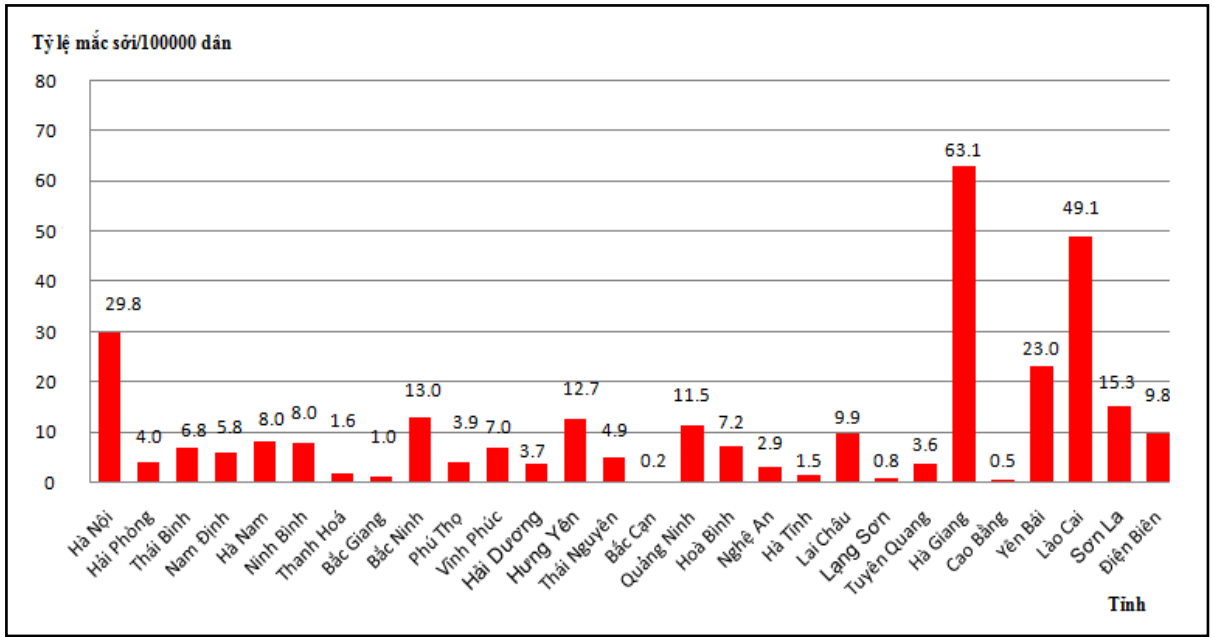
2014, đạt đỉnh vào tháng 4/2014 và giảm dần từ tháng 6/2014. Tháng 12/2014 ghi nhận số ca mắc thấp nhất.

3.1.2. Phân bố các trường hợp mắc sởi theo tỉnh



Biểu đồ 3.2: Phân bố số mắc sởi theo tỉnh năm 2013 - 2014 (n= 9.584)

Bệnh sởi đã được ghi nhận tại 28/28 tỉnh, thành phố phía Bắc. Các trường hợp mắc bệnh chủ yếu là rải rác. Tuy nhiên tại một số tỉnh ghi nhận ổ dịch sởi tập trung với quy mô nhỏ và vừa như Yên Bái, Lào Cai, Sơn La, Tuyên Quang, Hà Giang. Tại Hà Nội không xuất hiện ổ dịch sởi tập trung lớn nhưng bệnh xảy ra trên diện rộng. Những tỉnh có số mắc cao là Hà Nội (4.226 ca, chiếm 44,1% số mắc toàn miền Bắc), Hà Giang (996 ca, chiếm 10,4% số mắc toàn miền Bắc), Lào Cai (653 ca, chiếm 6,8% số mắc toàn miền Bắc), Yên Bái (360 ca, chiếm 3,8% số mắc toàn miền Bắc), Sơn La (356 ca, chiếm 3,7% số mắc toàn miền Bắc). Tại Thái Bình, Nam Định, Bắc Ninh, Hưng Yên, Quảng Ninh mỗi tỉnh có hơn 200 ca mắc. Những tỉnh ghi nhận số ca mắc thấp nhất là Bắc Cạn (1 ca), Cao Bằng (5 ca), Bắc Giang (34 ca).



Biểu đồ 3.3: Phân bố tỷ lệ mắc sốt/100.000 dân theo tỉnh (n= 9.584)

Theo Biểu đồ trên, mặc dù có số trường hợp mắc cao nhất trong số 28 tỉnh miền Bắc, nhưng tỷ lệ mắc/100.000 dân tại Hà Nội chỉ đứng thứ 3. Hà Giang có tỷ lệ mắc sốt/100.000 dân cao nhất (63,1), tiếp đó là Lào Cai (49,1), Hà Nội (29,8) và Yên Bái (23) trong số các tỉnh miền Bắc trong vụ dịch sốt 2013 - 2014. Sự khác biệt về tỷ lệ mắc sốt/100.000 dân theo tỉnh, thành phố tại miền Bắc có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.



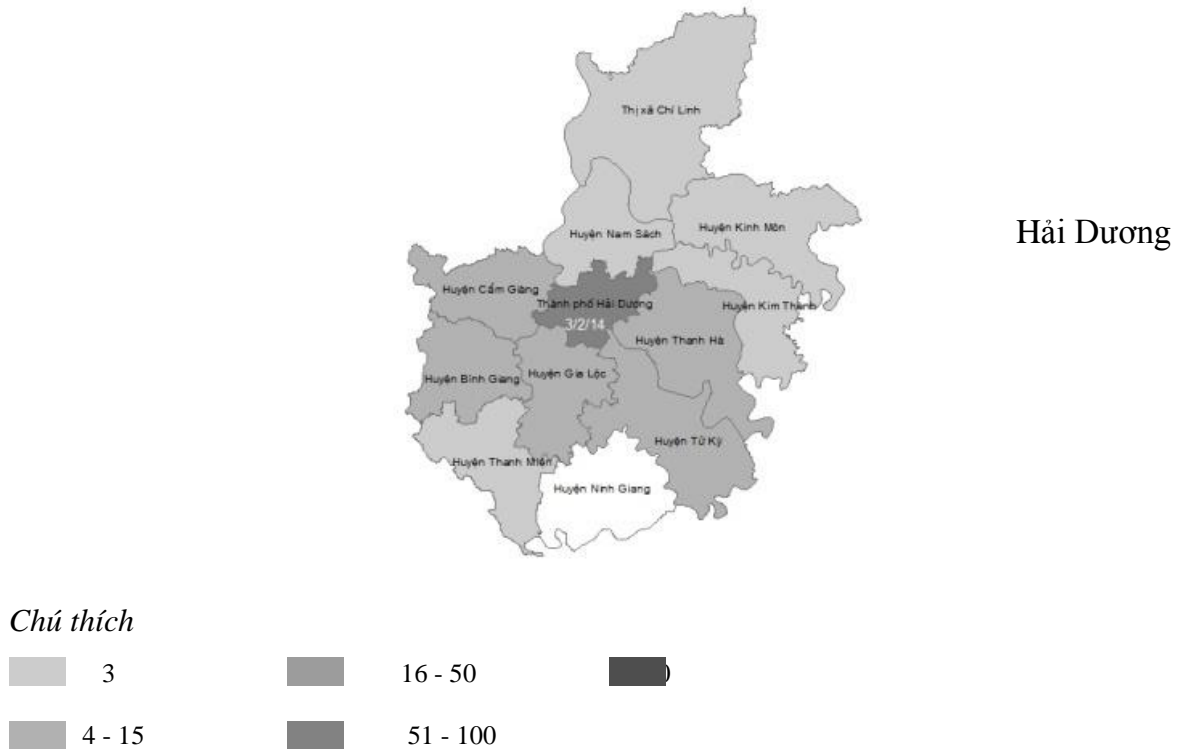
Hà Nội



Bắc Ninh



Thái Bình



Bản đồ 3.1: Phân bố ca sỏi xác định tại một số tỉnh, khu vực đồng bằng sông Hồng, miền Bắc Việt Nam, 2013 - 2014

Tại khu vực đồng bằng sông Hồng, số mắc chủ yếu tập trung tại khu vực nội thành như quận Đống Đa, Hoàng Mai, Hai Bà Trưng, Thanh Xuân, Từ Liêm, Hoàn Kiếm, Cầu Giấy, Long Biên (Hà Nội), thành phố Bắc Ninh (tỉnh Bắc Ninh), thành phố Hải Dương (tỉnh Hải Dương), thành phố Thái Bình (tỉnh Thái Bình) và những huyện có nhiều khu công nghiệp như: huyện Từ Sơn, huyện Quế Võ, huyện Yên Phong (tỉnh Bắc Ninh) (Bản đồ 3.1).

Tại các tỉnh miền núi, các ca mắc chủ yếu tập trung tại các bản của đồng bào H'Mông như ở huyện Bắc Hà (Lào Cai); Mường La (Sơn La); Quản Bạ, Yên Minh, Xín Mần (Hà Giang), Văn Chấn (Yên Bái) (Bản đồ 3.2).



Hà
Giang



Lào Cai



Yên Bái



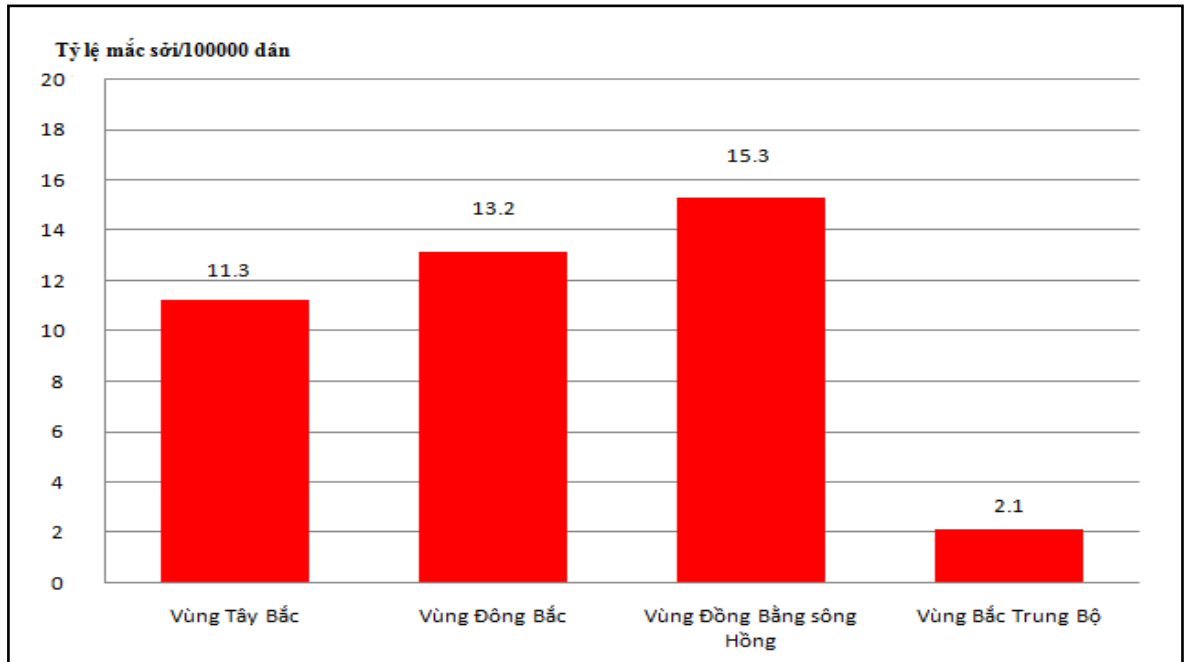
Sơn La

Chú thích



Bản đồ 3.2: Phân bố ca sỏi xác định tại một số tỉnh miền núi, miền Bắc Việt Nam, 2013 - 2014

3.1.3. Phân bố các trường hợp mắc sởi theo vùng sinh thái



Biểu đồ 3.4: Phân bố tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân theo vùng sinh thái tại miền Bắc, năm 2013 - 2014 (n= 9.584)*

* Dân số miền Bắc tính theo số liệu năm 2013 - 2014 của Tổng cục Thống kê.

Theo phân vùng sinh thái tại miền Bắc Việt Nam, khu vực có số mắc cao nhất là vùng Đồng bằng sông Hồng, thấp nhất là vùng Bắc Trung bộ. Tỷ lệ mắc/100.000 dân tại các vùng này cũng phân bố tương tự. Cụ thể là khu vực Đồng bằng sông Hồng có tỷ lệ mắc 15,3/100.000 dân, vùng Bắc Trung bộ là 2,1/100.000 dân. Sự khác biệt về tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân tại các vùng sinh thái ở miền Bắc có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Trong khu vực miền Bắc, vùng Đồng bằng sông Hồng cũng chiếm tỷ lệ mắc sởi cao nhất (62,4%), thấp nhất là vùng Bắc Trung bộ (3,4%) (Bảng 3.1).

Bảng 3.1: Phân bố tỷ lệ phần trăm các trường hợp mắc sởi theo vùng sinh thái (n = 9.584)

Vùng sinh thái	Số trường hợp mắc sởi	Tỷ lệ (%)
Vùng Tây Bắc bộ	661	6,9
Vùng Đông Bắc bộ	2.614	27,3
Vùng Đồng bằng sông Hồng	5.980	62,4
Vùng Bắc Trung bộ	329	3,4
Tổng số	9.584	

3.1.4. Phân bố các trường hợp mắc sởi theo tỉnh và thời gian



Tháng 1 - 2013



Tháng 4 - 2013



Tháng 7 - 2013



Tháng 12 - 2013



Tháng 2 - 2014



Tháng 3 - 2014

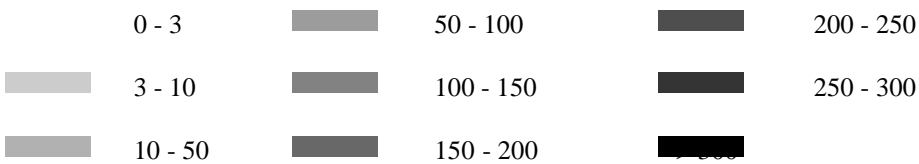


Tháng 6 - 2014



Tháng 12 - 2014

Chú thích

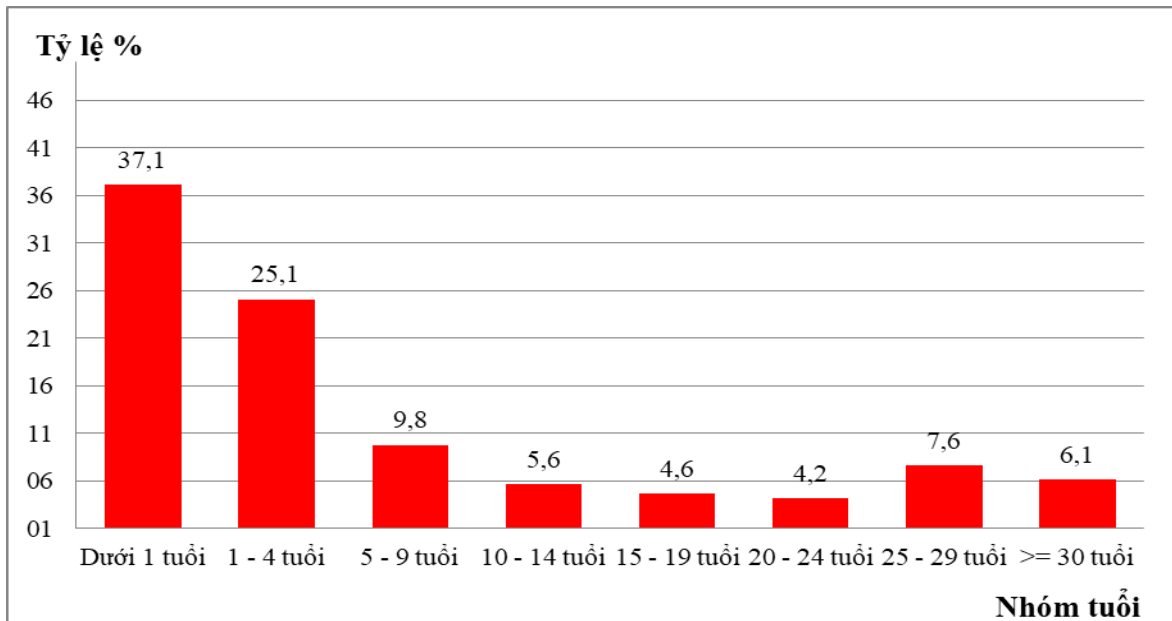


Bản đồ 3.3: Sự lan truyền dịch sốt theo thời gian và theo tỉnh khu vực miền Bắc, 2013 - 2014

Dịch khởi phát từ Lai Châu, một tỉnh miền núi thuộc vùng Tây Bắc của khu vực miền Bắc Việt Nam với ca đầu tiên được ghi nhận ngày 29 tháng 4 năm 2013. Tuy nhiên, trong suốt 8 tháng sau đó dịch sốt chỉ khu trú tại 4 tỉnh có ranh giới với Lai Châu: Hà Giang (360 ca), Lào Cai (294), Yên

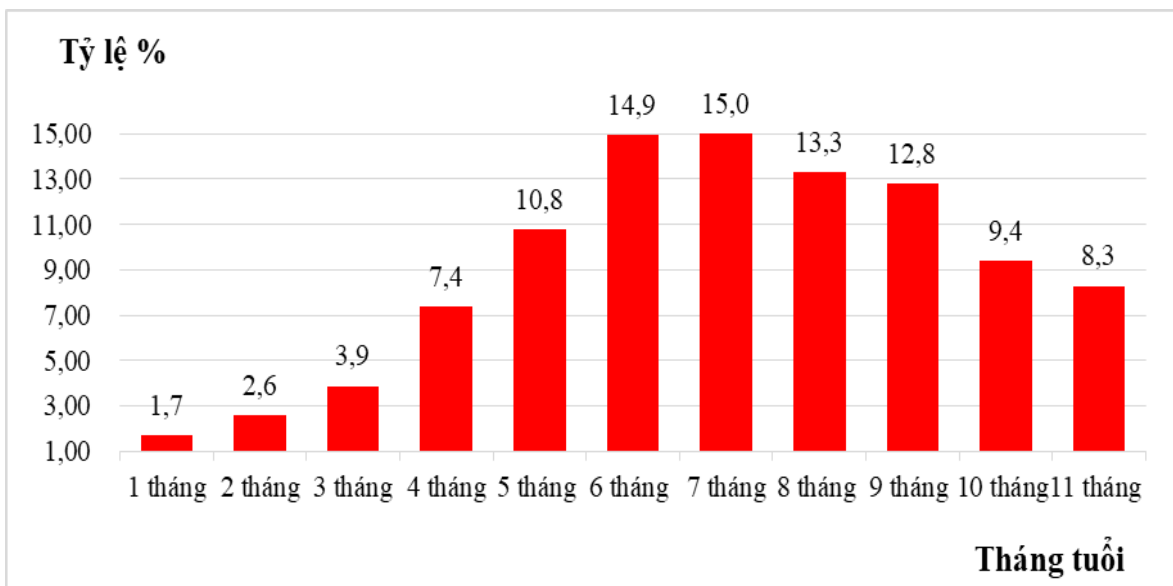
Bái (74) Lai Châu (66). Đến ngày 11/12/2013 ca bệnh sởi đầu tiên thuộc vùng Đồng Bằng sông Hồng đã được ghi nhận tại Hà Nội và chỉ hơn một tháng sau đó (tháng 2 năm 2014) dịch sởi đã nhanh chóng lan ra toàn bộ các tỉnh thuộc vùng Tây Bắc, Đồng Bằng sông Hồng và một vài tỉnh thuộc vùng Đông Bắc bộ (23/28 tỉnh). Năm (5) tỉnh chưa ghi nhận dịch sởi tại thời điểm tháng 2 năm 2014 hầu hết tập trung tại các tỉnh miền núi thuộc vùng Đông Bắc bộ như: Cao Bằng, Bắc Kạn, Thái Nguyên, Lạng Sơn và 1 tỉnh thuộc vùng Bắc Trung bộ là Hà Tĩnh. Đến tháng 3 năm 2014, 27/28 tỉnh đã ghi nhận ca sởi trong đó 25/28 tỉnh đã ghi nhận dịch sởi, 3 tỉnh không ghi nhận dịch sởi trong vụ dịch 2013 - 2014 là Bắc Kạn, Cao Bằng, Lạng Sơn (chỉ ghi nhận những ca sởi tản phát) đều thuộc vùng Đông Bắc Bộ. Từ tháng 6 năm 2014 số trường hợp mắc cũng như số tỉnh có ghi nhận ca mắc sởi giảm mạnh, chỉ còn 14 tỉnh ghi nhận trong đó những tỉnh, thành phố mắc nhiều nhất là Hà Nội, Lào Cai, Hà Giang và Sơn La.

3.1.5. Phân bố số ca mắc sởi theo lứa tuổi



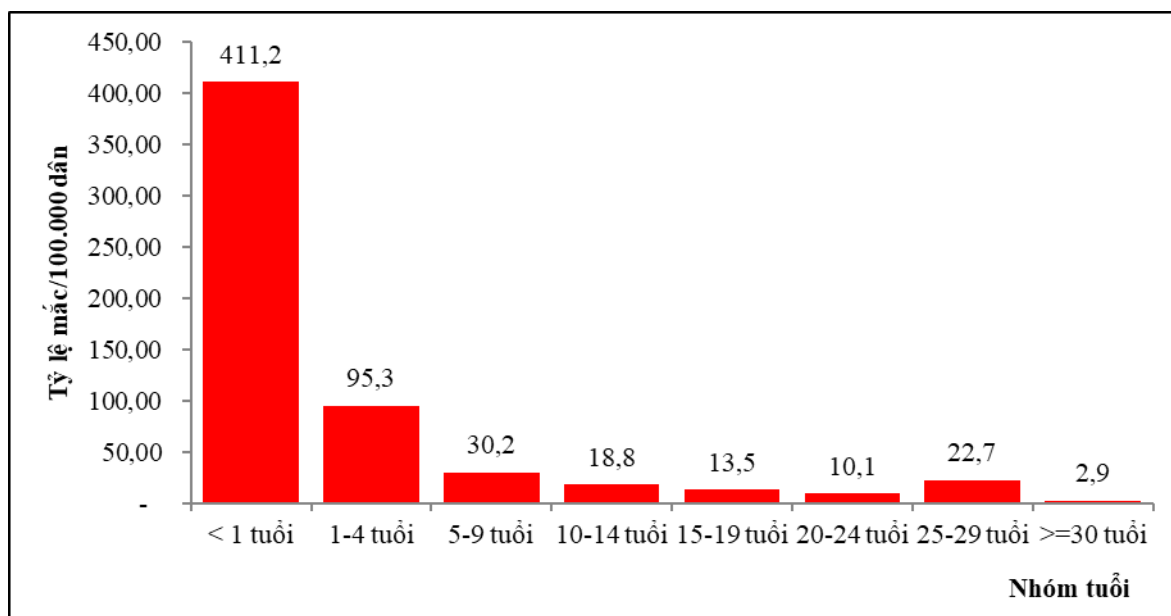
Biểu đồ 3.5: Phân bố tỷ lệ phần trăm các trường hợp mắc sởi theo lứa tuổi, năm 2013 - 2014 (n= 9.584)

Biểu đồ trên cho thấy trong số 9.584 trường hợp mắc sởi tại miền Bắc năm 2013 - 2014 thì trẻ dưới 1 tuổi mắc nhiều nhất và cũng chiếm tỷ lệ mắc cao nhất (3.558 ca, chiếm 37,1%), tiếp theo là các nhóm tuổi lớn hơn: trẻ từ 1 - 4 tuổi (2.404 ca, chiếm 25,1% số mắc), trẻ từ 5 - 9 tuổi (935 ca, chiếm 9,8% số mắc), trẻ từ 10 - 14 tuổi (536 ca, chiếm 5,6% số mắc), người từ 15 - 19 tuổi (443 ca, chiếm 4,6% số mắc), thấp nhất là nhóm từ 20 - 24 tuổi (398 ca, chiếm 4,2% số mắc).



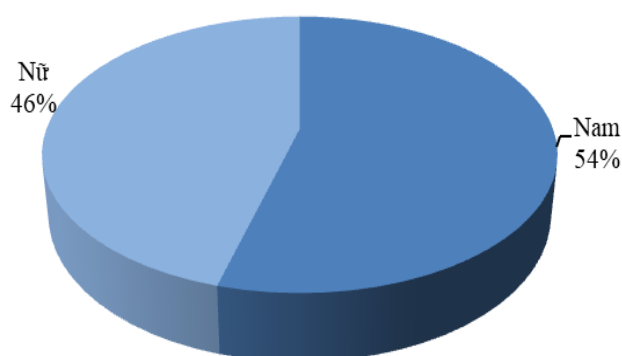
Biểu đồ 3.6: Phân bố tỷ lệ mắc sởi theo tháng tuổi ở trẻ dưới 1 tuổi (n= 3.558)

Vụ dịch sởi 2013 - 2014 ghi nhận các trường hợp mắc ở mọi lứa tuổi. Trong đó tập trung chủ yếu là nhóm tuổi dưới 9 tháng tuổi - lứa tuổi chưa đến tuổi tiêm chủng. Trong số trẻ mắc dưới 1 tuổi có 935 trẻ dưới 6 tháng tuổi (chiếm 26,3% số mắc ở trẻ dưới 1 tuổi), 1.538 trẻ từ 6 tháng - 8 tháng tuổi (chiếm 43,2%) và 1.085 trẻ từ 9 tháng - 11 tháng tuổi (chiếm 30,5%). Số trường hợp mắc sởi dưới 9 tháng tuổi chiếm 25,8% tổng số mắc và chiếm 69,5% số trường hợp mắc ở trẻ dưới 1 tuổi. Trong số trẻ dưới 1 tuổi, tỷ lệ ca mắc ở nam là 60,1%, nữ là 39,9%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,06$.



Biểu đồ 3.7: Tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân theo nhóm tuổi, năm 2013 - 2014 (n= 9.584)

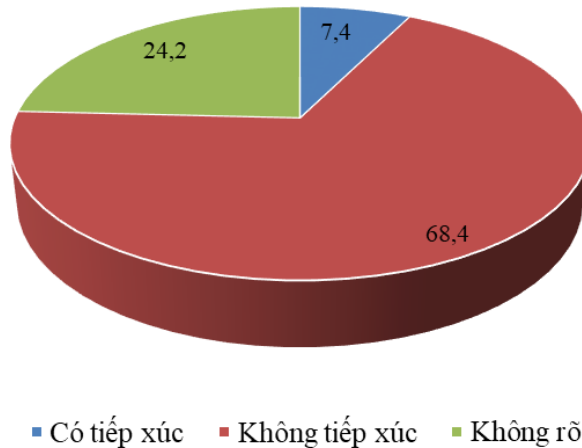
Tỷ lệ mắc/100.000 dân theo nhóm tuổi ở trẻ dưới 1 tuổi là cao nhất (411,2/100.000 trẻ), tiếp theo là nhóm từ 1 - 4 tuổi có tỷ lệ mắc 95,3/100.000 trẻ và các nhóm tuổi khác, thấp nhất là nhóm từ ≥ 30 tuổi với tỷ lệ mắc 2,9/100.000 dân.



Biểu đồ 3.8: Phân bố các trường hợp mắc sởi theo giới (n = 9.584)

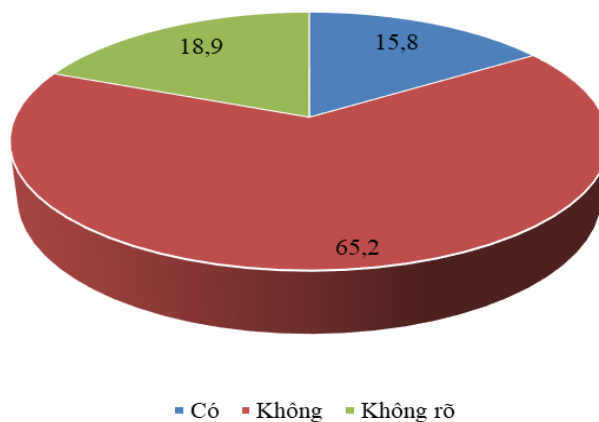
Trong vụ dịch sởi năm 2013 - 2014 có 5.205 ca mắc là nam giới và 4.379 trường hợp mắc là nữ, chiếm tỷ lệ tương ứng là 54% và 46%, tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ mắc này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,5$.

3.1.6. Tiền sử phơi nhiễm của các trường hợp mắc sởi



Biểu đồ 3.9: Tiền sử tiếp xúc với bệnh nhân sốt phát ban của các ca mắc sởi, 2013 - 2014 (n = 9.584)

Tiền sử phơi nhiễm với các trường hợp sốt phát ban của các ca mắc sởi không rõ ràng. Chỉ có 7,4% số ca mắc có tiếp xúc với bệnh nhân sốt phát ban trong khi 68,4% các trường hợp mắc không có tiền sử tiếp xúc với bệnh nhân sốt phát ban.



Biểu đồ 3.10: Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu báo cáo xung quanh có bệnh nhân sốt phát ban (n = 9.584)

Tương tự như tiền sử phơi nhiễm với bệnh nhân sốt phát ban, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu báo cáo xung quanh nhà hoặc nơi làm việc có bệnh nhân sốt phát ban cho thấy chỉ có 15,8% số ca mắc ở gần các trường hợp sốt phát ban trong khi 65,2% không ở gần nơi có bệnh nhân sốt phát ban.

3.1.7. Tiền sử tiêm vắc xin của các trường hợp mắc sởi

Bảng 3.2: Tiền sử tiêm chủng của các trường hợp mắc sởi

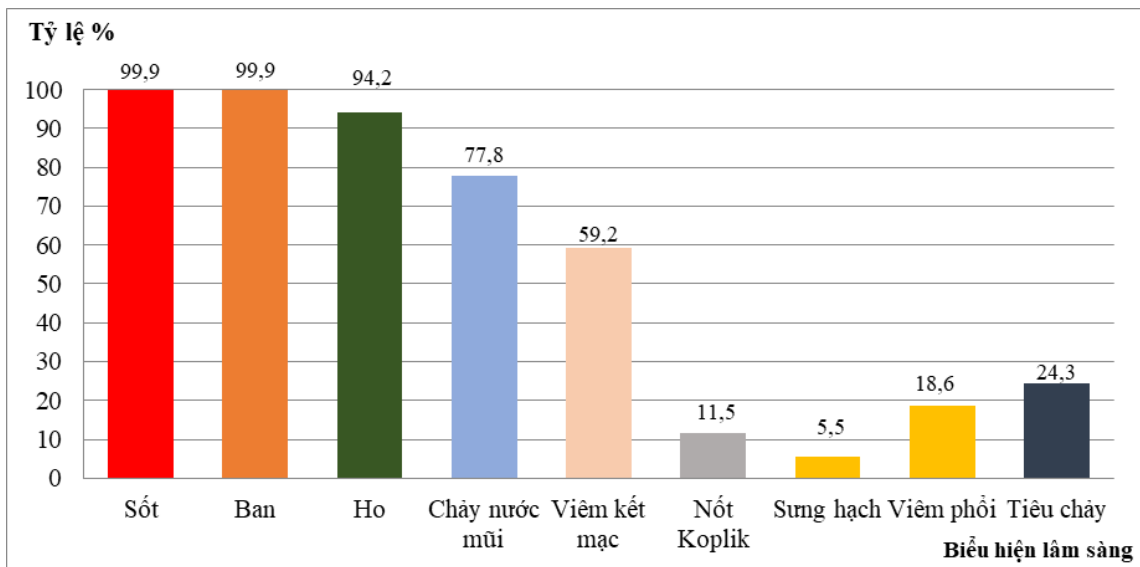
Tiêm chủng	Số lượng (người)	Tỷ lệ (%)
<i>Tiêm vắc xin sởi (n = 9.584)</i>		
Có	2.283	23,8
Không	5.135	53,6
Không rõ	2.166	22,6
<i>Số mũi tiêm (trong số báo cáo có tiêm vắc xin sởi) (n = 2.283)</i>		
1 mũi	1.279	56,0
2 mũi	435	19,0
Không rõ	569	25,0
<i>Tỷ lệ tiêm vắc xin sởi/ số bệnh nhân theo tuổi</i>		
Tiêm 1 mũi/số bệnh nhân từ 9 tháng tuổi trở lên*	1.279/7111	18,0
Tiêm 2 mũi/số bệnh nhân trên 2 tuổi*	435/5.247	8,3

* Số trường hợp biết rõ tình trạng tiêm chủng

Về tiền sử tiêm chủng, theo các tài liệu, sổ, phiếu điều tra về tiền sử tiêm chủng, trong số các trường hợp mắc sởi chỉ có 2.283 trường hợp

(23,8%) đã được tiêm chủng, trong đó chỉ có 435 trường hợp (chiếm 19%) đã được tiêm 2 mũi vắc xin sởi. Số chỉ tiêm 1 mũi vắc xin sởi là 1.279 trường hợp, chiếm 56%. Tỷ lệ tiêm 1 mũi vắc xin trong số bệnh nhân từ 9 tháng trở lên chỉ đạt 18%. Trong số 5.247 bệnh nhân trên 2 tuổi chỉ có 8,3% đã được tiêm đủ 2 mũi vắc xin.

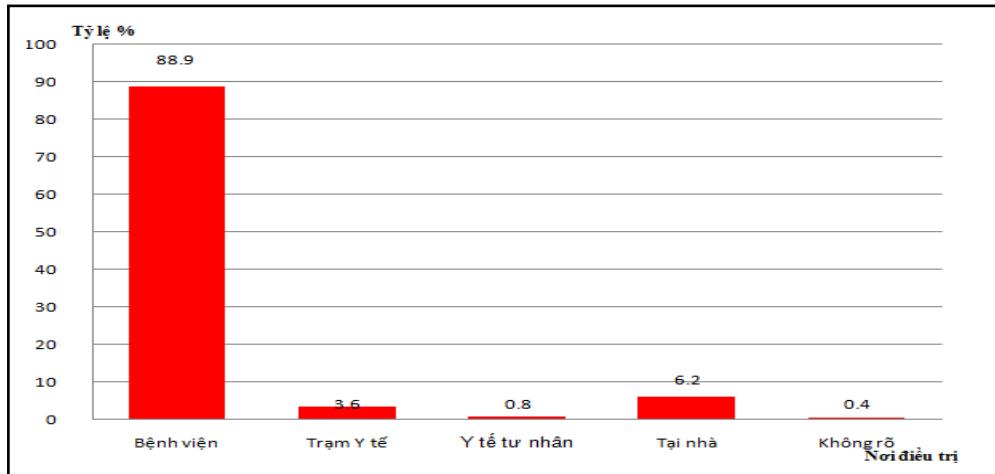
3.1.8. Đặc điểm về triệu chứng lâm sàng



Biểu đồ 3.11: Phân bố các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân sởi (n = 9.584)

Trong số 9.584 trường hợp mắc sởi, tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng điển hình của bệnh sởi là sốt và phát ban chiếm tới hơn 99,9%, tiếp theo là triệu chứng ho (94,2%), chảy nước mũi (77,8%), viêm kết mạc (59,2%), tiêu chảy (24,3%), viêm phổi (18,6%). Các biểu hiện thường thấy của sởi như sốt, phát ban, viêm long... xảy ra ở hầu hết các trường hợp. Tuy nhiên dấu hiệu đặc trưng của sởi là hạt Koplik chỉ gặp ở 11,5% các trường hợp.

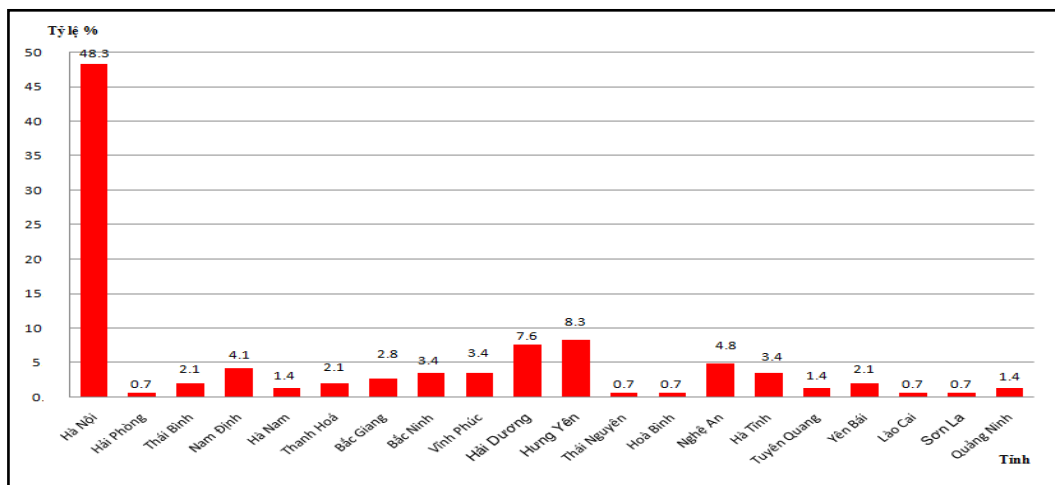
3.1.9. Phân bố theo nơi điều trị



Biểu đồ 3.12: Phân bố các trường hợp mắc theo nơi điều trị (n = 9.584)

Hầu hết các trường hợp mắc sởi trong vụ dịch năm 2013 - 2014 ở miền Bắc đều tới các cơ sở y tế để điều trị, cụ thể là có tới 8.945 trường hợp, chiếm 93,3% các trường hợp mắc. Trong số này tỷ lệ đến bệnh viện là cao nhất (8.522 trường hợp, chiếm 88,9%), tỷ lệ đến trạm y tế chiếm 3,6% (349 trường hợp mắc). Thấp nhất là tỷ lệ lựa chọn cơ sở y tế tư nhân (74 trường hợp, chiếm 0,8%). Số tự điều trị tại nhà là 596 trường hợp, chiếm 6,2%.

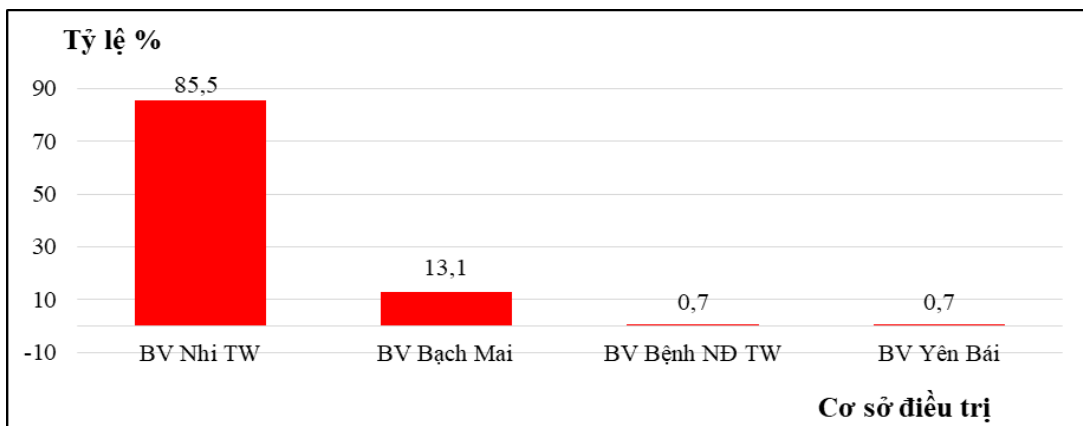
3.1.10. Đặc điểm các trường hợp tử vong liên quan đến sởi



Biểu đồ 3.13: Phân bố tỷ lệ % các trường hợp tử vong liên quan đến sởi theo tỉnh (nơi sống) (n = 145)

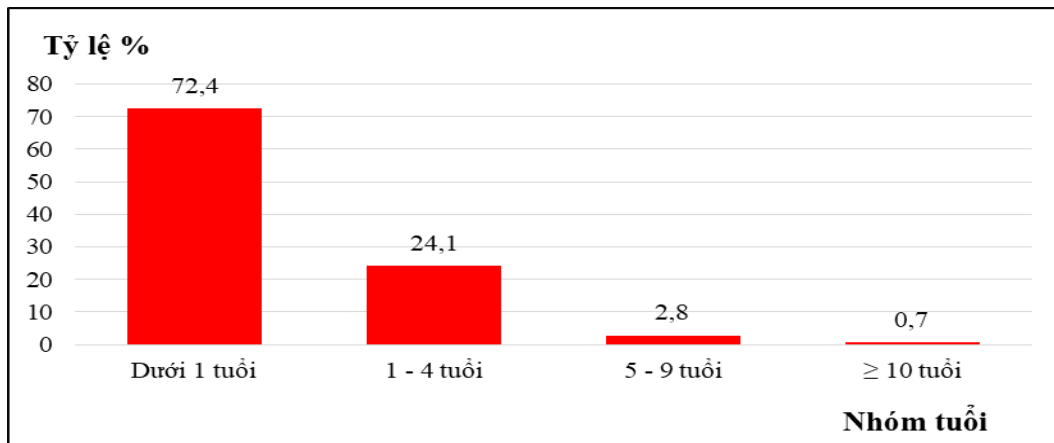
Trong vụ dịch năm 2013 - 2014 có 145 trường hợp tử vong liên quan đến sởi tại miền Bắc, trong đó 70 ca (48,3%) là tại Hà Nội.

Số trường hợp tử vong bắt đầu tăng từ tháng 2 đến tháng 4/2014, cao nhất là tháng 3 và tháng 4 với 57 và 53 ca, giảm từ tháng 6/2014 và từ tháng 7 đến tháng 11/2014 không còn trường hợp tử vong nào.



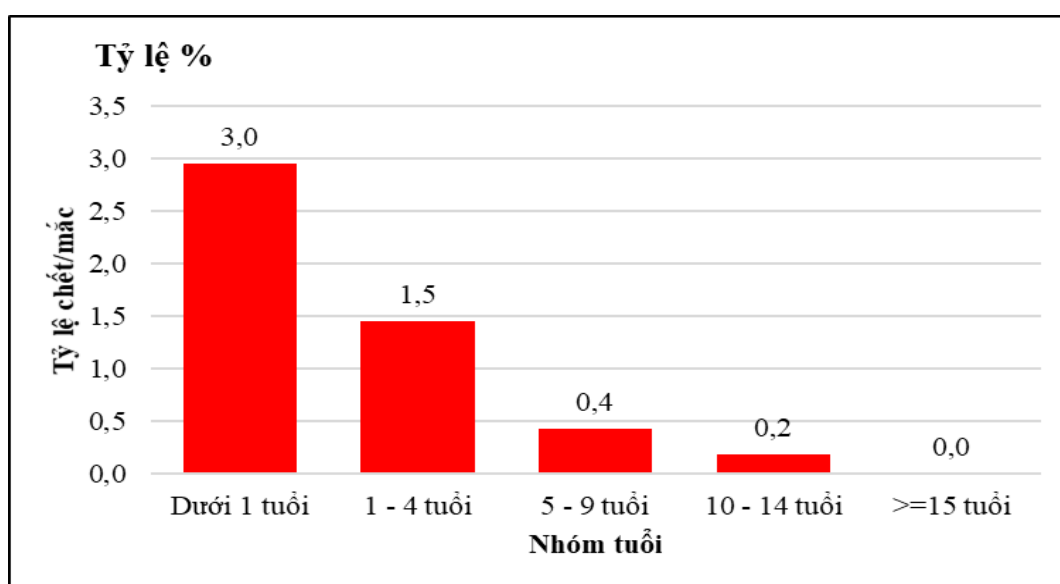
Biểu đồ 3.14: Phân bố tỷ lệ tử vong liên quan đến sởi tại các bệnh viện (n = 145)

Các trường hợp tử vong chủ yếu ghi nhận được nhiều nhất là tại Bệnh viện Nhi Trung ương (124 trường hợp), Bệnh viện Bạch Mai ghi nhận 19 trường hợp. Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương và Bệnh viện tỉnh Yên Bái mỗi nơi ghi nhận 01 trường hợp tử vong.



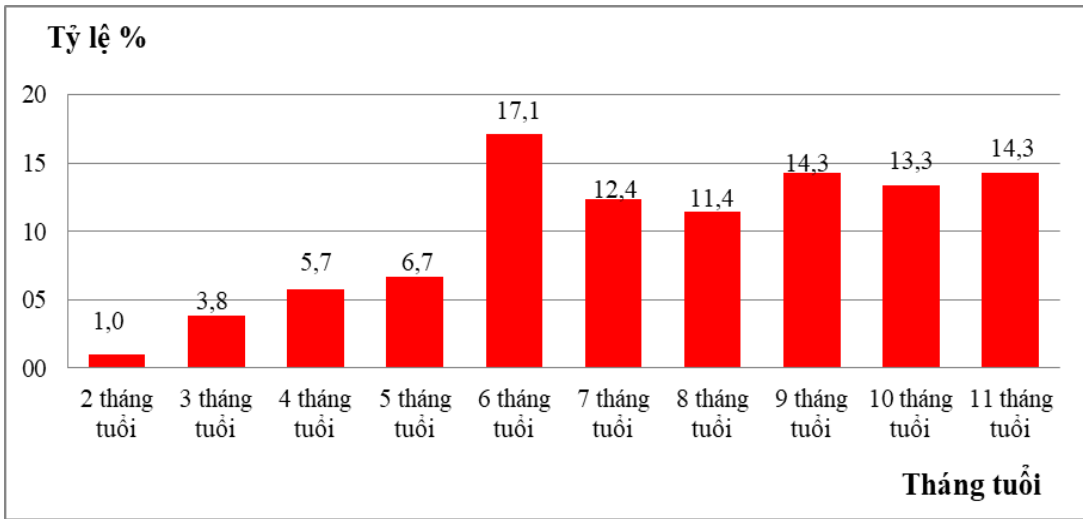
Biểu đồ 3.15: Phân bố các trường hợp tử vong liên quan đến sỏi theo tuổi (n = 145)

Trong số 145 trường hợp được xác định tử vong có liên quan đến sỏi có 96 nam (66,2%) và 49 nữ (33,8%). Tử vong cao nhất là nhóm trẻ dưới 5 tuổi (140 trường hợp, chiếm tới 96,5%), trong nhóm này thì chiếm tỷ lệ cao nhất là trẻ dưới 1 tuổi (105 trường hợp, chiếm 72,4% tổng số trường hợp tử vong). Số trẻ từ 1 - 4 tuổi tử vong là 35 trường hợp, chiếm 24,1% tổng số trường hợp tử vong. Số trường hợp tử vong ở trẻ từ 5 tuổi trở lên là thấp nhất (5 trường hợp, chiếm 3,5% tổng số trường hợp tử vong). Nhóm người lớn từ 15 tuổi trở lên không có trường hợp nào tử vong.



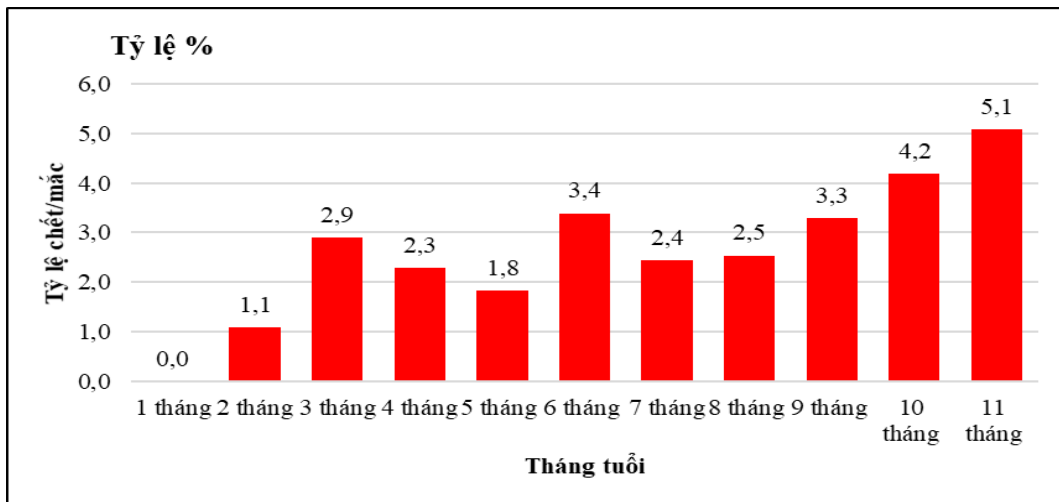
Biểu đồ 3.16: Tỷ lệ chết/mắc theo nhóm tuổi

Trong số 145 trường hợp tử vong, tỷ lệ chết/mắc ở nhóm trẻ dưới 1 tuổi là cao nhất (3,0%), tỷ lệ này thấp dần ở các nhóm tuổi lớn hơn (1,5% ở nhóm từ 1 - 4 tuổi, 0,4% ở nhóm từ 5 - 9 tuổi và thấp nhất là nhóm từ 10 - 14 tuổi (0,2%). Sự khác biệt giữa tỷ lệ chết/mắc ở trẻ dưới 1 tuổi và các nhóm trẻ từ 1 tuổi trở lên là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$.



Biểu đồ 3.17: Phân bố tỷ lệ các trường hợp tử vong liên quan đến sỏi theo tháng ở trẻ < 1 tuổi (n = 105)

Trong số 105 trường hợp tử vong ở trẻ < 1 tuổi, có 61 trẻ (58,1%) trẻ dưới 9 tháng tuổi - chưa đến tuổi tiêm chủng theo lịch. Nhóm trẻ dưới 6 tháng tuổi chiếm tỷ lệ 17,2% các trường hợp tử vong - thấp hơn so với các nhóm trẻ khác trong số trẻ < 1 tuổi. Nhóm trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi chiếm tỷ lệ 40,9% các trường hợp tử vong, nhóm trẻ từ 9 - 11 tháng tuổi chiếm tỷ lệ 41,9% các trường hợp tử vong ở trẻ < 1 tuổi.



Biểu đồ 3.18: Tỷ lệ chết/mắc theo tháng tuổi ở trẻ dưới 1 tuổi

Trong nhóm trẻ dưới 1 tuổi thì tỷ lệ chết/mắc ở trẻ 10 tháng và 11 tháng tuổi là cao nhất (4,2% và 5,1%). Tỷ lệ chết/mắc ở trẻ < 6 tháng tuổi

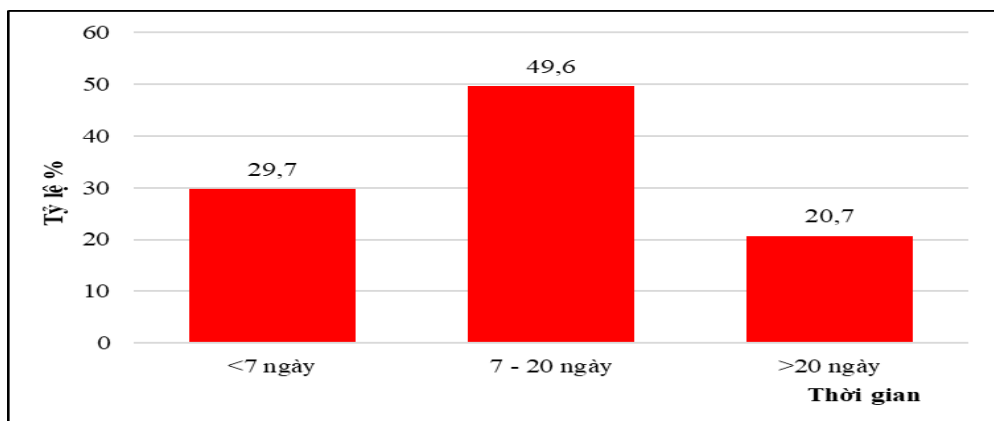
là 1,9%, thấp hơn so với tỷ lệ chết/mắc ở trẻ từ 6 tháng - 11 tháng tuổi (3,3%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.3: Tình trạng sốt phát ban khi nhập viện của các trường hợp tử vong (n = 145)

Tình trạng sốt phát ban	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Trước khi vào viện	104	71,8
Sau khi vào viện	34	23,4
Không rõ	7	4,8
Tổng số	145	100

Trong số 145 trường hợp tử vong có 104 trường hợp sốt phát ban trước khi vào viện (chiếm 71,8%) và 34 trường hợp (23,4%) có biểu hiện sốt phát ban sau khi đã nhập viện. Trong số 34 trường hợp này có 19 trường hợp (55,9%) phát ban sau khi nhập viện 5 ngày. Số này chiếm tỷ lệ 13,1% các trường hợp tử vong.

Trong số 104 trường hợp phát ban trước khi nhập viện có tới 50 trường hợp (47,6%) nhập viện chỉ trong vòng 1 ngày sau khi phát ban, 32 trường hợp (31,1%) nhập viện trong vòng từ 1 - 4 ngày sau khi phát ban.



Biểu đồ 3.19: Tỷ lệ thời gian nằm viện của các trường hợp tử vong (n = 145)

Theo Biểu đồ này, hầu hết các trường hợp tử vong đều có thời gian nằm viện dài ngày (72 trường hợp, chiếm 49,6% nằm viện từ 7 - 20 ngày; 30 trường hợp, chiếm 20,7% nằm viện trên 20 ngày). Số trường hợp nằm viện dưới 7 ngày là 43 trường hợp, chiếm 29,7%.

Bảng 3.4: Chẩn đoán nguyên nhân các trường hợp tử vong liên quan đến sởi (n = 145)

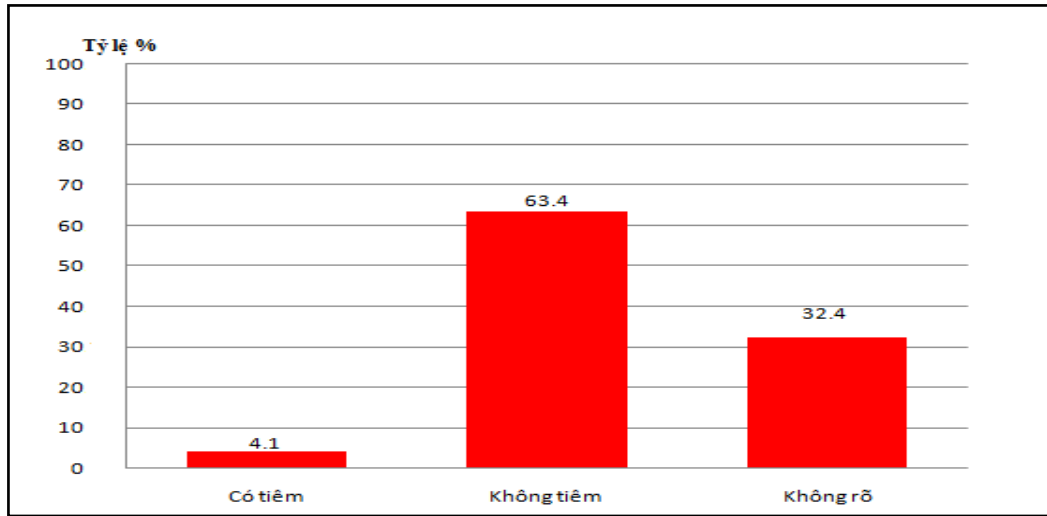
Chẩn đoán lúc ra viện/tử vong	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Sởi biến chứng viêm phổi/phế quản phế viêm/suy hô hấp	106	73,1
Sởi kèm bệnh khác	39	36,9
Tổng số	145	

Nguyên nhân tử vong chủ yếu được chẩn đoán là sởi có biến chứng viêm phổi/phế quản phế viêm/suy hô hấp (106 trường hợp, chiếm 73,1%). Số còn lại (39 trường hợp, chiếm 26,9%) là các bệnh khác như tim bẩm sinh, nhiễm khuẩn huyết... kèm theo sởi.

Bảng 3.5: Kết quả xét nghiệm các trường hợp tử vong liên quan đến sởi (n = 119)

Kết quả xét nghiệm	Sởi	Sởi và/hoặc tác nhân khác
Dương tính	109	16
Âm tính	10	1
Tổng số	119	17

Trong số 119 trường hợp được xét nghiệm thì có 109 trường hợp dương tính với sởi, trong đó 16 trường hợp phát hiện nhiễm các vi rút khác như CMV, Adenovirus, Epstein Barr, Rubella, H1N1... Trong số 10 trường hợp có kết quả xét nghiệm âm tính với sởi có 1 trường hợp nhiễm Klebsiella.



Biểu đồ 3.20: Tình trạng tiêm chủng vắc xin sởi của các ca tử vong liên quan đến sởi (n = 145)

Theo Biểu đồ trên, trong số các trường hợp tử vong có liên quan đến sởi chỉ có 6 ca đã được tiêm vắc xin (chiếm 4,1%). Số không tiêm là 92 trường hợp (chiếm 63,4%), trong đó 50 trường hợp là trẻ dưới 9 tháng tuổi (chiếm 54,3%), 42 trường hợp (45,7%) từ 9 tháng trở lên. Số không nhớ tiền sử tiêm chủng là 46 (chiếm 32,4%). Trong số 6 trường hợp đã tiêm vắc xin có 4 trường hợp mới tiêm 1 liều, trong đó có 3 trẻ từ 9 tháng - 18 tháng tuổi, 1 trẻ > 18 tháng tuổi. Chỉ có 2 trường hợp đã được tiêm đủ 2 liều vắc xin sởi là trẻ > 5 tuổi. Trong số 84 trẻ tử vong từ 9 tháng tuổi trở lên - lứa tuổi thuộc diện phải tiêm chủng bắt buộc, tỷ lệ tiêm 1 mũi vắc xin sởi rất thấp (4,8%).

3.2. Đặc điểm dịch tễ học phân tử của vi rút sởi tại miền Bắc, năm 2013 - 2014

Bảng 3.6: Số mẫu dương tính với vi rút sởi xét nghiệm bằng RT-PCR/nRT-PCR năm 2013 - 2014

Loại mẫu	Số lượng mẫu	Số dương tính	Tỷ lệ dương tính (%)
Dịch họng	448	390	87,1

Huyết thanh	5.667	83	1,5
-------------	-------	----	-----

Trong đợt dịch bùng phát trong năm 2013 - 2014, có 448 mẫu dịch họng và 5.667 mẫu huyết thanh được thu thập. Bằng kỹ thuật RT-PCR và nRT-PCR đã phát hiện RNA vi rút sởi.

Bảng 3.7: Sự phân bố của các chủng vi rút theo kiểu gen tại khu vực miền Bắc, 2013 - 2014

STT	Tỉnh, t/phố	H1		D8		Tổng số
		2013	2014	2013	2014	
1	Bắc Giang	-	9	-	-	9
2	Bắc Ninh	-	2	-	-	2
3	Điện Biên	-	6	-	-	6
4	Hà Giang	41	46	-	-	87
5	Hà Nam	-	1	-	-	1
6	Hà Nội	4	44	-	-	48
7	Hà Tĩnh	-	2	-	-	2
8	Hải Dương	-	3	-	2	5
9	Hải Phòng	-	1	-	-	1
10	Hòa Bình	-	7	-	-	7
11	Hưng Yên	-	6	-	-	6
12	Lai Châu	11	1	-	-	12
13	Lạng Sơn	-	1	-	-	1
14	Lào Cai	11	2	-	2	15
15	Nam Định	-	1	-	-	1
16	Ninh Bình	-	4	-	1	5
17	Nghệ An	-	44	-	2	46
18	Phú Thọ	-	1	1	-	2
19	Sơn La	-	8	-	-	8
20	Thái Bình	-	1	-	-	1

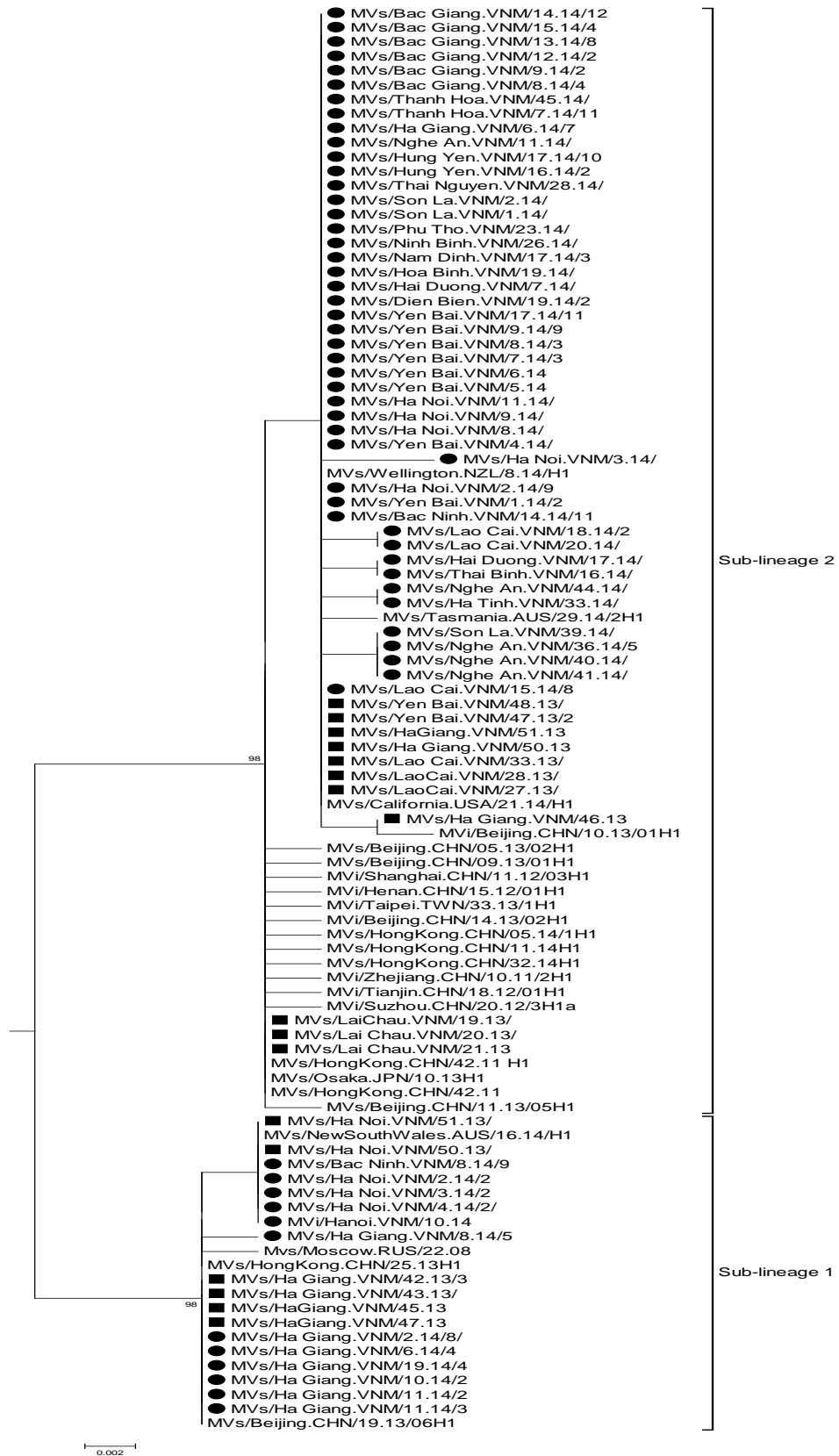
STT	Tỉnh, t/phố	H1		D8		Tổng số
		2013	2014	2013	2014	
21	Thái Nguyên	-	2	-	-	2
22	Thanh Hóa	-	2	-	1	3
23	Yên Bái	13	68	-	-	81
24	Vĩnh Phúc	-	3	-	-	3
Tổng số		80	265	1	8	354
		345		9		

Theo Bảng trên, tổng cộng 354 chủng sởi đã được giải trình tự thành công để xác định kiểu gen. Hai kiểu gen lưu hành là H1 và D8, trong đó chủng vi rút có kiểu gen H1 (97,5%) chiếm ưu thế hơn các chủng có kiểu gen D8 (2,5%).

Ở giai đoạn đầu của vụ dịch bùng phát vào năm 2013, hầu hết các chủng đều thuộc kiểu gen H1 (80 chủng) và nằm ở 5 tỉnh, thành phố miền núi phía Bắc (Hà Giang, Lai Châu, Lào Cai và Yên Bái) và Hà Nội.

Đến năm 2014, chủng có kiểu gen H1 đã lan rộng đến ít nhất 24/28 tỉnh, thành phố ở miền Bắc với 265 chủng. Có 4 tỉnh không có thông tin về kiểu gen là Cao Bằng, Bắc Kạn, Tuyên Quang và Quảng Ninh. Tất cả các mẫu dịch họng thu thập được từ các tỉnh này đều âm tính với sởi và tất cả mẫu huyết thanh đều được âm tính khi kiểm tra bằng nRT-PCR hoặc không đáp ứng các tiêu chuẩn chọn mẫu cho nRT-PCR (lấy huyết thanh muộn, không đủ thể tích ...).

Chủng D8 đầu tiên phát hiện trong đợt bùng phát này là tháng 12 năm 2013 tại Phú Thọ và sau đó đến năm 2014 đã phát hiện thêm 8 chủng D8 vào năm 2014 tại Lào Cai, Hải Dương, Nghệ An (2 chủng/tỉnh) và Thanh Hoá, Ninh Bình (1 chủng/tỉnh). Ba chủng D8 được phát hiện từ mẫu dịch họng và 5 chủng còn lại được phát hiện từ các mẫu huyết thanh.



Sơ đồ 3.1: Cây phả hệ thu gọn của các chủng sởi kiểu gen H1

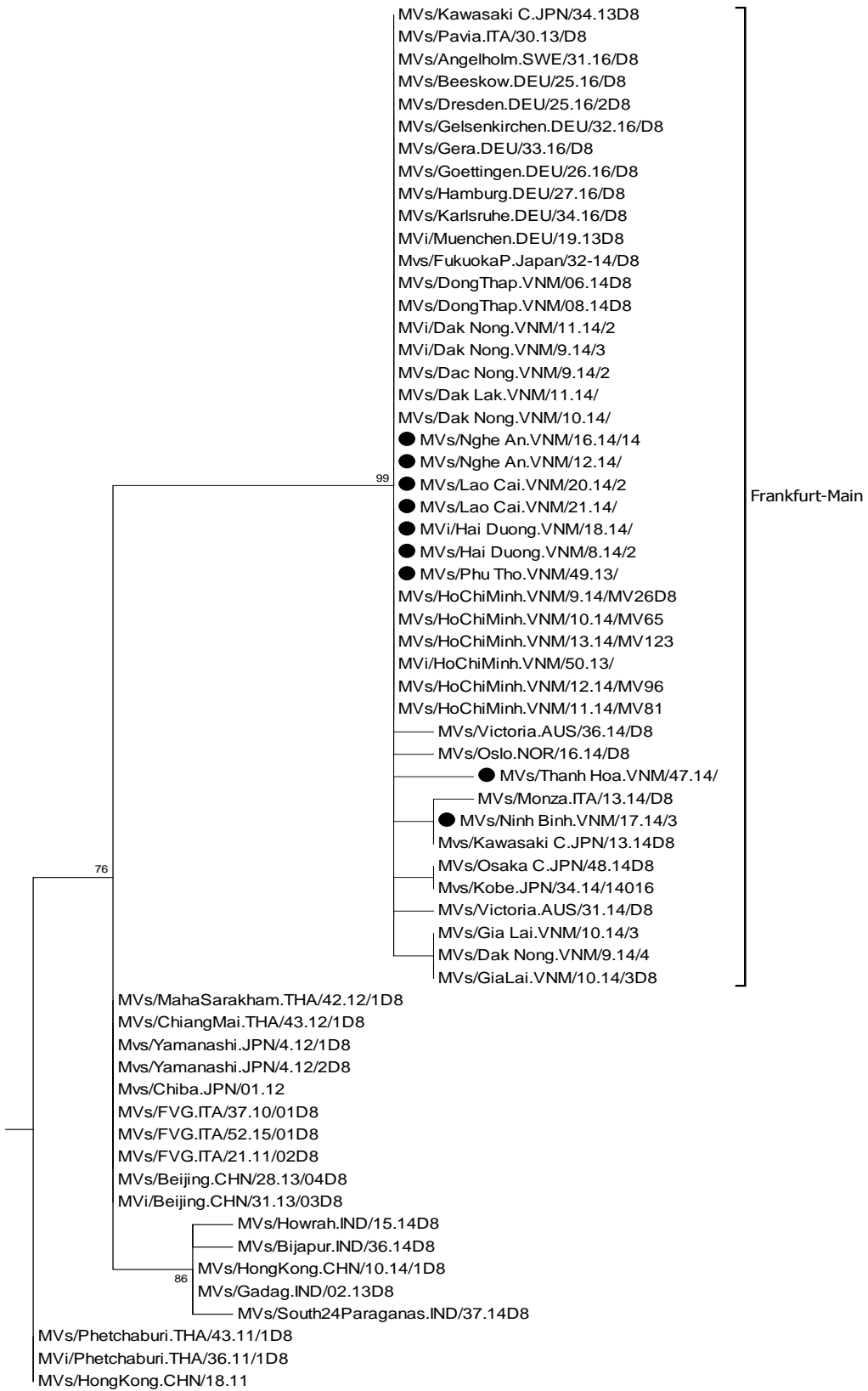
Trong cây phả hệ, các chủng H1 thuộc hai phân nhóm khác nhau với độ khác biệt (p-distance) là 1,9%. Do số lượng chủng nhiều, thu thập trong cùng một ổ dịch và có độ đồng nhất cao nên chỉ chọn các chủng đại diện cho một ổ dịch trong cùng 1 tuần để vẽ cây phả hệ cho các chủng thuộc kiểu gen H1 mà không làm thay đổi cấu trúc của cây.

Phân nhóm 1 chứa các chủng lưu hành chủ yếu ở Hà Giang (75 chủng), Hà Nội (15 chủng) và 01 chủng ở Bắc Ninh. Tất cả đều được phát hiện vào cuối năm 2013 (tuần thứ 44) đến tháng 4 năm 2014 (tuần thứ 19).

Trên sơ đồ 3.1, sub-lineage 2 là sub-lineage có chứa các chủng lưu hành từ những năm trước.

Sự sai khác trong phân nhóm này là 0,1%, dao động từ 0-0,2% và các chủng gần nhất với các chủng ở Việt Nam trong phân nhóm này là các chủng xuất hiện rải rác ở Trung Quốc, Úc, Hồng Kông và Nga. Sự sai khác giữa các chủng ở Việt Nam và các chủng các nước này là 1,9%.

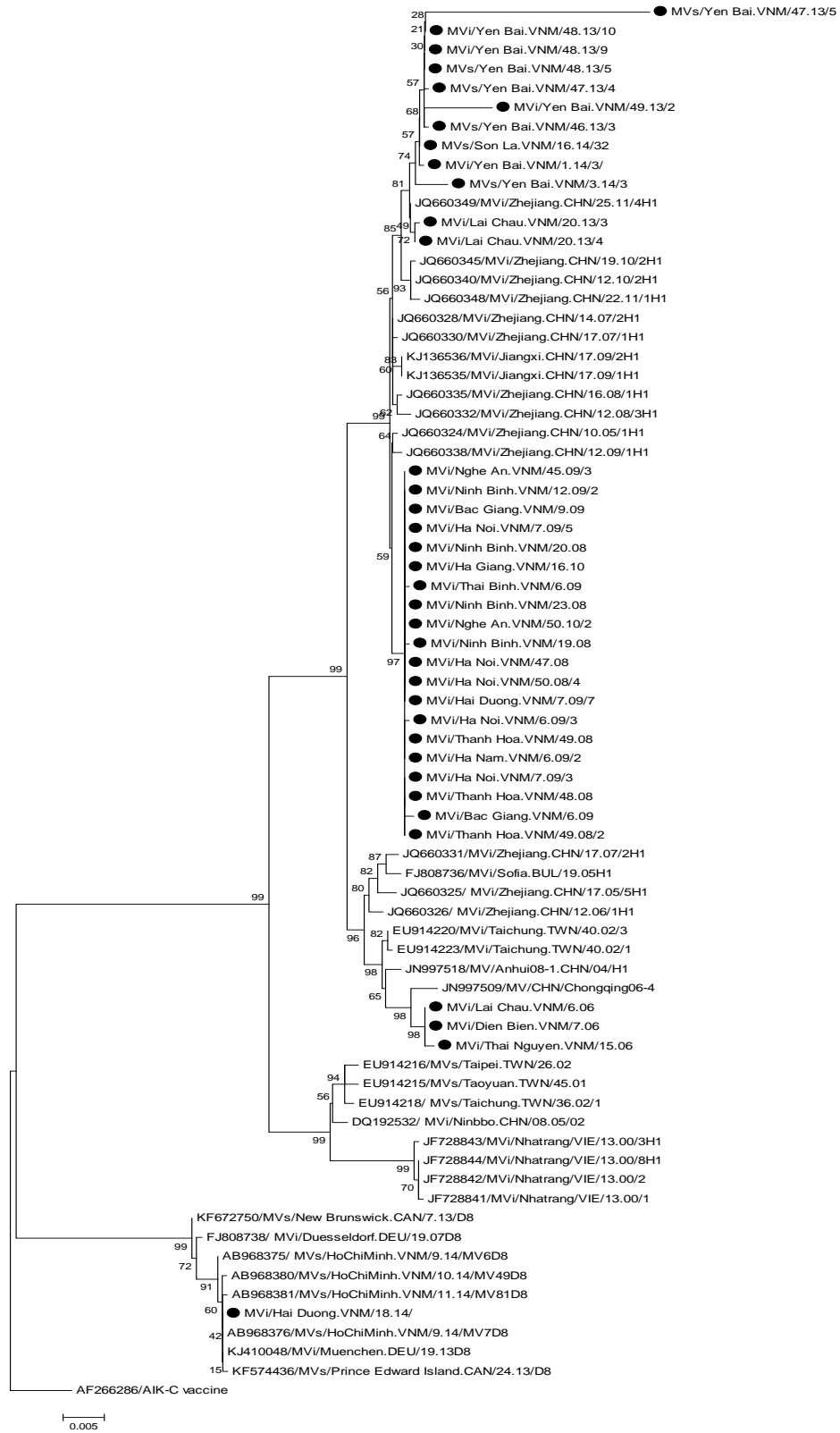
Các chủng còn lại trong kiểu gen H1 thuộc về phân nhóm 2 với sự sai khác là 0,2%. Các chủng trong phân nhóm này được phát hiện từ đầu cho đến cuối vụ dịch. Các chủng có mối liên hệ di truyền gần nhất với các chủng ở Việt Nam là các chủng gây dịch hoặc chiếm ưu thế ở Trung Quốc. Sự sai khác giữa các chủng ở Việt Nam và các chủng ở Trung Quốc là 0,5%.



Sơ đồ 3.2: Cây phả hệ của các chủng sợi có kiểu gen D8

Tương tự, các chủng đại diện cho 1 ổ dịch trong 1 tuần được lựa chọn để vẽ cây phả hệ cho các chủng thuộc kiểu gen D8. Trong cây phả hệ, tất cả các chủng D8 phát hiện trong nghiên cứu này thuộc về phân nhóm Frankfurt-Main với độ tin cậy là 99% và sự sai khác giữa các chủng này là 0,1%. Sự sai khác giữa các chủng D8 ở miền Bắc, miền Nam và Tây Nguyên là 0,1%. Phân nhóm Frankfurt-Main bao gồm các chủng chủ yếu ở các nước châu Âu (Đức, Thụy Điển, Italia) và một số chủng phát hiện rải rác ở Nhật Bản, Australia. Sự sai khác giữa các chủng này và các chủng ở Việt Nam là 0,1%. Phân nhóm này không có mối liên hệ di truyền gần với các chủng D8 phát hiện ở các nước trong khu vực như Trung Quốc, Indonesia và Thái Lan trong cùng kỳ (2010-2013). Sự sai khác các chủng Việt Nam với Trung Quốc, Indonesia, Thái Lan lần lượt là 1,6%, 2,3% và 2,1%.

Theo Sơ đồ 3.3, các chủng sử dụng trong nghiên cứu này được đánh dấu tròn đen.



Sơ đồ 3.3: Cây phả hệ vùng gen H các chủng H1 và D8 tại miền Bắc Việt Nam

3.3. Tình trạng miễn dịch đối với sởi ở trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 - 39 tuổi tại Hà Nội, năm 2013, trước thời điểm xảy ra dịch sởi

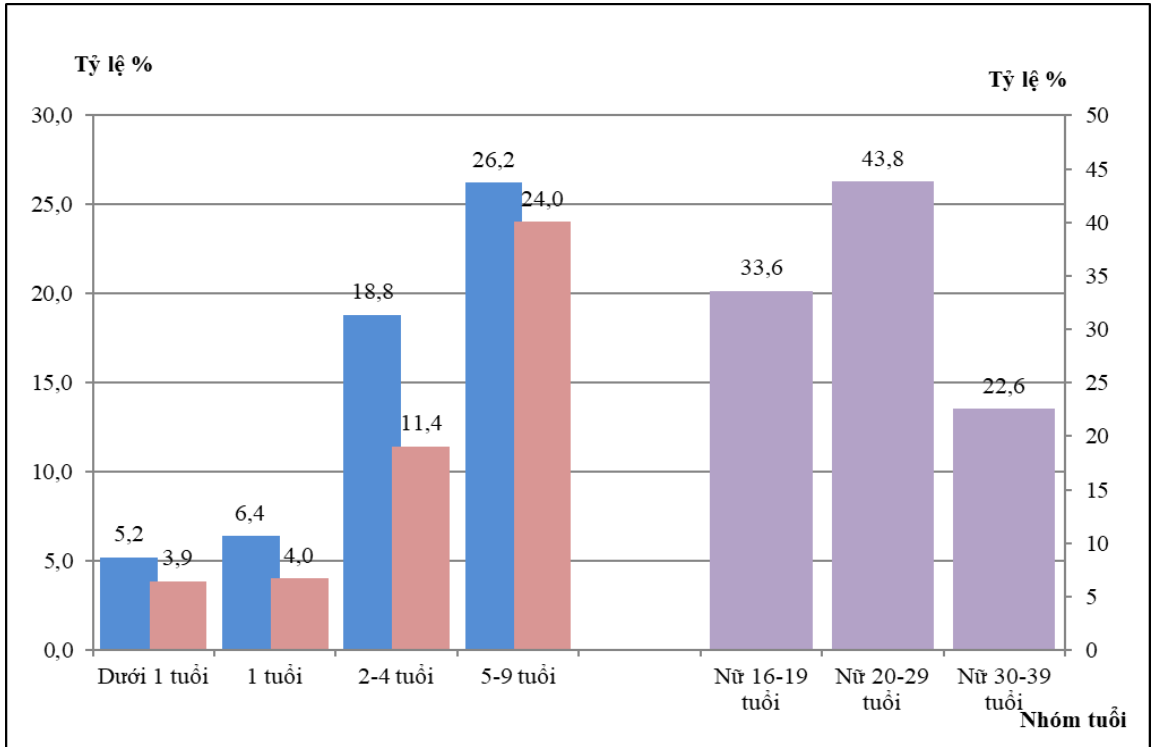
Năm 2013 có 976 mẫu huyết thanh thu được từ bệnh viện Thanh Nhân và bệnh viện Saint Paul từ các bệnh nhân ở khu vực Hà Nội.

3.3.1. Phân bố các đối tượng theo nhóm tuổi

Bảng 3.8: Phân bố các đối tượng theo nhóm tuổi

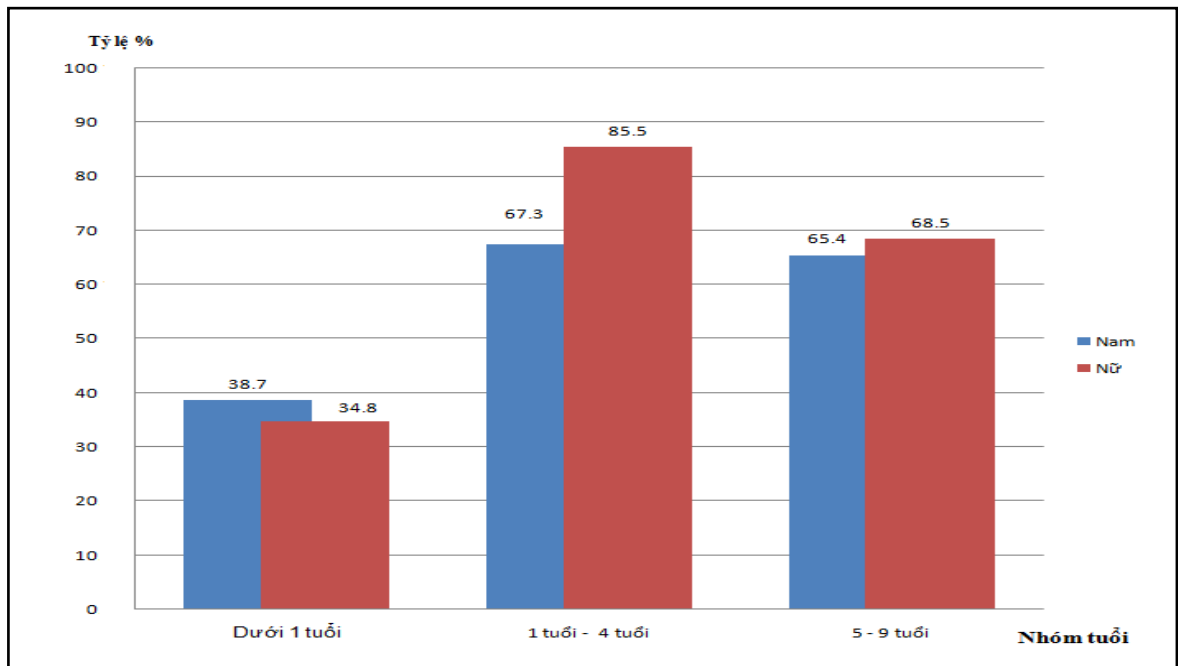
Nhóm tuổi	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Trẻ em (n = 595)		
Trẻ dưới 1 tuổi	54	9,0
Trẻ 1 tuổi	62	10,4
Trẻ từ 2 - 4 tuổi	180	30,2
Trẻ từ 5 - 9 tuổi	299	50,2
Phụ nữ (n = 381)		
Nữ từ 16 - 19 tuổi	128	33,6
Nữ từ 20 - 29 tuổi	167	43,8
Nữ từ 30 - 39 tuổi	86	22,6

Các trường hợp nghiên cứu được chia thành 6 nhóm tuổi: nhóm trẻ dưới 1 tuổi có 54 trẻ (chiếm 5,5% tổng số đối tượng); nhóm trẻ 1 tuổi có 62 trẻ (6,3%); nhóm trẻ từ 2 tuổi đến 4 tuổi là 180 trẻ (18,5%); nhóm trẻ từ 5 tuổi đến 9 tuổi là 299 trẻ (30,7%). Nhóm phụ nữ từ 16 tuổi đến 19 tuổi là 128 người (13,1%); nhóm phụ nữ từ 20 tuổi đến 29 tuổi là 167 người (17,1%) và nhóm phụ nữ từ 30 - 39 tuổi là 86 người (8,8%).



Biểu đồ 3.21: Phân bố mẫu theo nhóm tuổi và giới tính

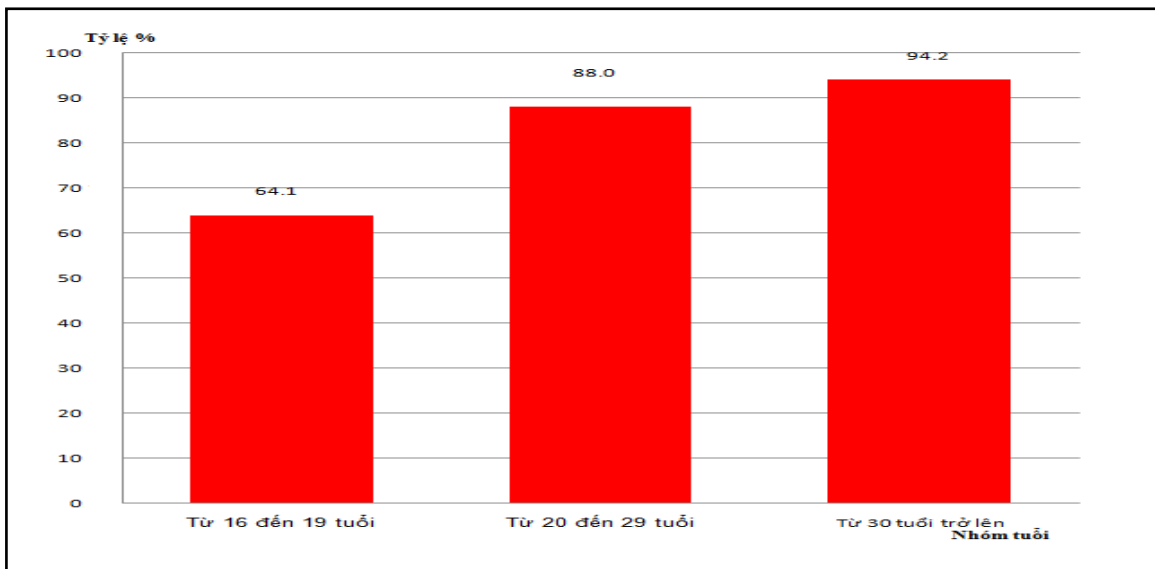
3.3.2. Phân bố hàm lượng kháng thể IgG theo nhóm tuổi, giới tính



Biểu đồ 3.22: Tỷ lệ kháng thể IgG đạt mức bảo vệ theo nhóm tuổi, giới tính ở trẻ từ 9 tuổi trở xuống, năm 2013 (n = 595)

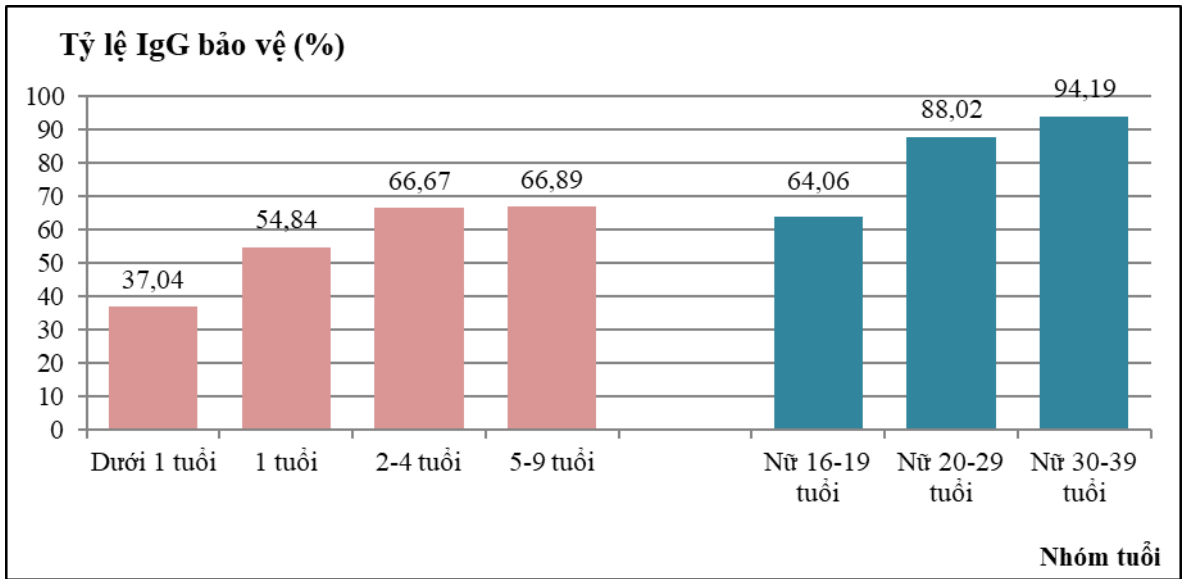
Trong nhóm trẻ từ 9 tuổi trở xuống, trẻ dưới 1 tuổi có tỷ lệ kháng thể IgG đạt mức bảo vệ thấp nhất (37% trẻ có kháng thể IgG ≥ 275 mIU/ml). Trong đó tỷ lệ trẻ nam là 38,7% và nữ là 34,8%. Tỷ lệ này cao nhất ở nhóm trẻ 1 tuổi - 4 tuổi (76,4%, trong đó nam 67,3% và nữ 85,5%).

Trong số trẻ từ 9 tuổi trở xuống, ở cả 2 nhóm có kháng thể IgG không đạt mức bảo vệ (< 275 mIU/ml) và nhóm có kháng thể IgG đạt mức bảo vệ (≥ 275 mIU/ml) thì sự khác biệt về tỷ lệ giữa nam và nữ là không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,6$.



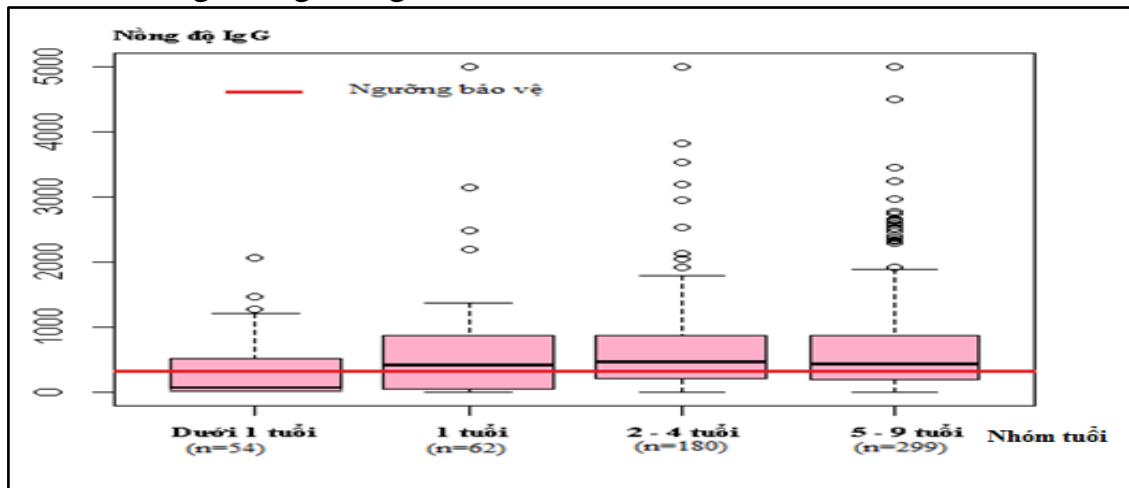
Biểu đồ 3.23: Tỷ lệ kháng thể IgG đạt mức độ bảo vệ ở nhóm phụ nữ từ 16 - 39 tuổi, năm 2013 (n = 381)

Trong nhóm phụ nữ từ 16 – 39 tuổi, nhóm từ 30 – 39 tuổi có tỷ lệ kháng thể IgG đạt mức bảo vệ cao nhất (94,2%), tỷ lệ này thấp nhất ở nhóm phụ nữ từ 16 - 19 tuổi (64,1% có kháng thể IgG ≥ 275 mIU/ml). Sự khác biệt về tỷ lệ có kháng thể IgG đạt mức có hiệu quả bảo vệ và chưa đạt mức có hiệu quả bảo vệ ở các nhóm phụ nữ từ 16 tuổi trở lên có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.24: Tỷ lệ kháng thể IgG đạt mức bảo vệ theo nhóm tuổi

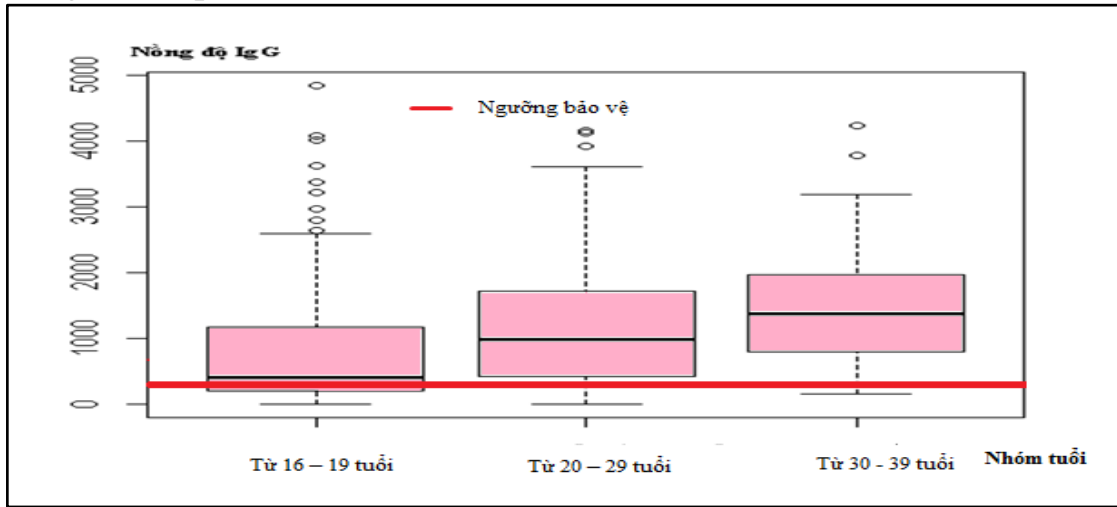
Trong số 54 trẻ dưới 1 tuổi (hầu hết chưa được tiêm chủng) chỉ có 37% có hàm lượng kháng thể IgG ở mức độ bảo vệ. Tỷ lệ này tăng dần ở lứa tuổi lớn hơn, đặc biệt ở nhóm phụ nữ từ 30 tuổi trở lên đạt tỷ lệ 94,2% có hàm lượng kháng thể IgG ở mức độ bảo vệ.



Biểu đồ 3.25: Phân bố kháng thể IgG ở trẻ từ 9 tuổi trở xuống (n = 595)

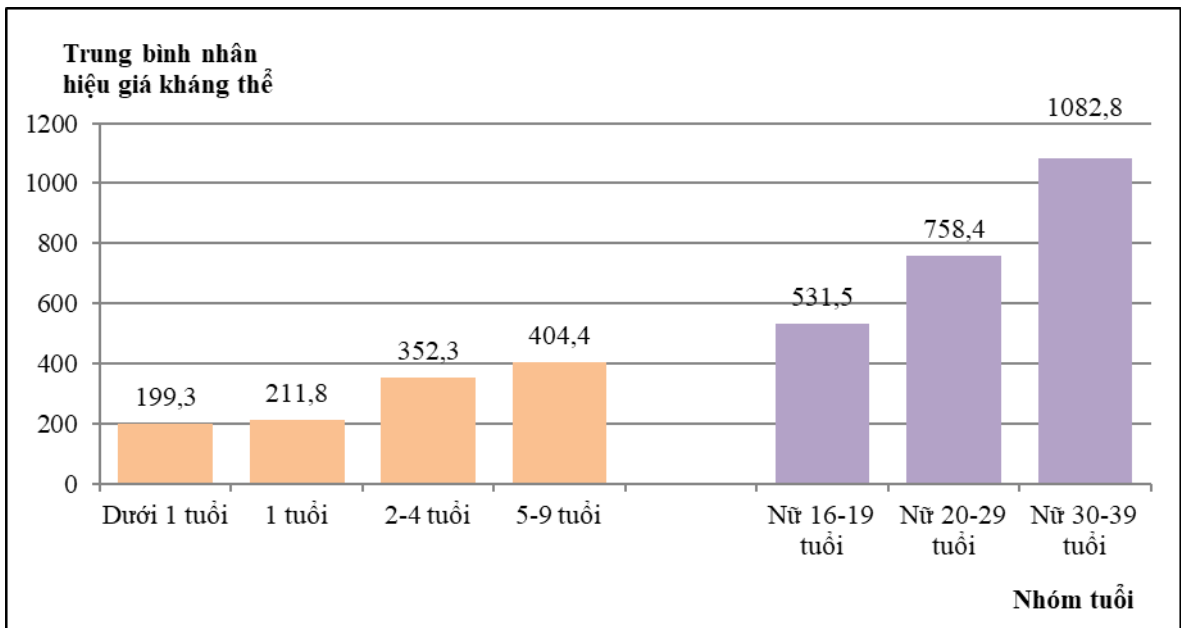
Biểu đồ này cho thấy kháng thể IgG trung bình ở các nhóm đều cao hơn ngưỡng bảo vệ, nhưng thấp nhất là nhóm trẻ dưới 1 tuổi (331,3 mIU/ml) và tăng dần ở các nhóm tuổi lớn hơn (trẻ 1 tuổi là 638,3 mIU/ml; trẻ từ 2 - 4 tuổi là 707,6 mIU/ml; trẻ từ 5 - 9 tuổi là 701,8 mIU/ml). Sự

khác biệt về lượng kháng thể IgG trung bình ở các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.



Biểu đồ 3.26: Phân bố kháng thể IgG ở các nhóm phụ nữ từ 16 tuổi (n = 381)

Trong nhóm phụ nữ từ 16 – 39 tuổi, kháng thể IgG trung bình ở các nhóm đều cao hơn ngưỡng bảo vệ, trong đó thấp nhất là nhóm 16 tuổi - 19 tuổi (864.3 mIU/ml), cao nhất là nhóm 30 - 39 tuổi (1476,4 mIU/ml). Sự khác biệt về hàm lượng kháng thể IgG trung bình ở các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.



Biểu đồ 3.27: Trung bình nhân hiệu giá kháng thể theo nhóm tuổi

Trung bình nhân hiệu giá kháng thể tăng dần từ nhóm trẻ dưới 1 tuổi đến nhóm phụ nữ từ 16 - 39 tuổi.

Bảng 3.9: Kháng thể IgG theo nhóm tuổi ở phụ nữ từ 16 tuổi - 39 tuổi(n = 381)

Nhóm tuổi	Hàm lượng IgG <275 mIU/ml		Hàm lượng IgG ≥275 mIU/ml		Tổng (n=381)	P
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ		
16 tuổi - 19 tuổi	46	35,9%	82	64,1%	128	<0,001
20 tuổi - 29 tuổi	20	12,0%	147	88%	167	
30 - 39 tuổi	5	5,8%	81	94,2%	86	

Trong số 128 phụ nữ từ 16 đến 19 tuổi, số người có kháng thể IgG đạt mức có hiệu quả bảo vệ chiếm tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với số người có kháng thể IgG ở dưới mức có hiệu quả bảo vệ với $p < 0,001$ (64,1% và 35,9%). Tương tự như vậy đối với nhóm phụ nữ từ 20 tuổi đến 29 tuổi (88% và 12%) và từ 30 - 39 tuổi (94,2% và 5,8%).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng bệnh sởi tại miền Bắc Việt Nam

Thời kỳ trước khi có vắc xin sởihầu như năm nào cũng có trường hợp mắc, tuy nhiên tỷ lệ mắc cao nhất là 137,7/100.000 dân vào năm 1979 và 127,5/100.000 dân năm 1983. Phân tích số liệu giám sát của khu vực miền Bắc cho thấy trước năm 2004, dịch sởi trên phạm vi toàn khu vực xảy ra hàng năm với tỷ lệ mắc từ 7,0 - 21,3/100.000 dân. Giai đoạn 1991 - 1996 tỷ lệ mắc trung bình hàng năm là 13,2/100.000 dân, giai đoạn 1997 - 2003 tỷ lệ mắc là 12,8/100.000 dân. Giai đoạn 2004 - 2007 dịch xuất hiện tại một số địa phương và tản phát tại một vài địa phương khác. Giai đoạn 2008 - 2012 bệnh sởi ở miền Bắc lưu hành trở lại, năm 2009 xảy dịch với qui mô khá lớn, với tỷ lệ mắc 9,2/100.000 dân [21]. Năm 2010 - 2012 số trường hợp sốt phát ban trên toàn quốc giảm mạnh so với năm 2009 [2][3][4]. Năm 2013 - 2014 dịch sởi lại xảy ra trên diện rộng tại khu vực miền Bắc với 9.584 ca mắc sởi xác định được ghi nhận tại 28/28 tỉnh, thành phố, tỷ lệ mắc cao hơn vụ dịch năm 2009 (11,9/100.000 dân). Trong đó có 7 tỉnh, thành phố có tỷ lệ mắc cao hơn 11,9/100.000 dân, đặc biệt Hà Giang (63,1/100.000 dân), Lào Cai (49,1/100.000 dân) và Hà Nội (29,8/100.000 dân). Theo vùng sinh thái, vùng Đồng bằng sông Hồng có tỷ lệ mắc/100.000 dân cao nhất (15,3), thấp nhất là vùng Bắc Trung bộ (2,1) [16].

4.1.1. Phân bố theo khu vực địa lý

Năm 2013- 2014 bệnh sởi đã được ghi nhận ở tất cả các tỉnh khu vực miền Bắc Việt Nam, tỷ lệ mắc cao ở vùng Đồng Bằng sông Hồng và Đông

Bắc bộ. Trong đó Hà Nội là địa phương có nhiều trường hợp mắc và tử vong nhất trong khu vực [16].

Tại các tỉnh có số mắc cao đại diện cho từng vùng địa lý, vùng Đồng Bằng sông Hồng dịch sởi tập trung chủ yếu tại khu vực nội thành và những huyện có nhiều khu công nghiệp [39]. Trong khi đó, tại các tỉnh miền núi, dịch sởi bùng phát từ các bản của đồng bào H'Mông rồi từ đó lan ra toàn tỉnh. Trong vụ dịch này có sự tập trung số lượng lớn ca bệnh sởi tại một số bản/xã của đồng bào H'Mông như: Hang Kia, Pà Cò (huyện Mai Châu, Hòa Bình), Mai Sơn (huyện Tương Dương, Nghệ An)... Điều này chứng tỏ nhóm dân tộc này không có miễn dịch đối với bệnh sởi. Lý do có khoảng trống miễn dịch trong nhóm đối tượng này là những khó khăn trong công tác quản lý đối tượng và triển khai tiêm chủng do đồng bào thường sinh sống tại các vùng núi cheo leo, cách biệt, thêm vào đó là tập quán du canh, du cư, sinh đẻ tại nhà không khai báo và tín ngưỡng tẩy chay tiêm chủng tại một số địa bàn của đồng bào H'Mông [39]. Chính vì vậy mặc dù mật độ dân cư thưa thớt hơn khu vực đồng bằng nhưng tỷ lệ tiêm chủng không đồng đều đã làm xuất hiện những vùng trống về miễn dịch với sởi, khiến dịch bùng phát và lây lan trong toàn bản, toàn xã. Trong khi đó tại các tỉnh đồng bằng, vùng nội thành, thị xã, thành phố và các khu công nghiệp là nơi ghi nhận nhiều ca bệnh nhất. Tuy nhiên, không có sự tập trung số lượng lớn ca bệnh tại một xã/phường mà các ca bệnh phân bố rải rác tại các quận huyện nội thành. Mặc dù mật độ dân cư đông hơn ở các tỉnh miền núi nhưng không xuất hiện các ổ dịch tập trung, điều này chứng tỏ công tác tiêm chủng được duy trì cả về chất lượng và tỷ lệ, sự đồng đều trong nhiều năm đã giúp tạo nên một nền miễn dịch tốt tại khu vực này [39].

4.1.2. Sự lan truyền của bệnh sởi theo thời gian

Tại khu vực miền núi, dịch lan truyền với tốc độ chậm, trong suốt 8 tháng kể từ tình đầu tiên ghi nhận vụ dịch sởi là Lai Châu vào tháng 4/2013 dịch chỉ lan truyền thêm 3 tỉnh là Lào Cai, Hà Giang, Yên Bái (đây là các tỉnh có đường biên giới với Lai Châu). Thời gian trung bình tồn tại dịch tại khu vực này kéo dài hơn so với vùng đồng bằng (trung bình 179 ngày). Một số tỉnh ghi nhận thành nhiều đợt dịch như Lai Châu, Lào Cai, Hòa Bình, Nghệ An (2 đợt dịch). Điều này có thể giải thích là do tại khu vực này mật độ phân bố dân cư thấp, địa hình phức tạp, nhiều vùng biệt lập nên tốc độ lan truyền dịch chậm nhưng dịch diễn ra dai dẳng, kéo dài. Với đặc điểm lan truyền của bệnh sởi như vậy thì việc tiêm vắc xin chống dịch cho nhóm đối tượng nguy cơ tại khu vực xung quanh với tỷ lệ cao và kịp thời là cần thiết và có thể mang lại hiệu quả ngăn chặn được sự bùng phát dịch cho khu vực xung quanh và hạn chế tối đa số ca mắc mới trong mỗi vụ dịch. Tuy nhiên để làm được điều đó thì công tác giám sát phát hiện sớm ca bệnh và triển khai sớm các biện pháp phòng chống dịch là rất cần thiết [39]. Qua đặc điểm lan truyền chậm của bệnh sởi tại khu vực miền núi phía Bắc do sự biệt lập về địa lý giữa các vùng, có thể thấy rằng bên cạnh việc sử dụng biện pháp hiệu quả nhất là vắc xin chống dịch thì biện pháp cách ly, khoanh vùng, hạn chế tiếp xúc với người bệnh cũng là giải pháp hữu ích nhằm hạn chế tốc độ lan truyền của bệnh dịch [99].

Tại khu vực đồng bằng, dịch lan truyền với tốc độ nhanh. Từ khi ghi nhận ca bệnh sởi đầu tiên thuộc vùng Đồng Bằng sông Hồng tại Hà Nội (ngày 11/12/2013), chỉ hơn một tháng sau đó (tháng 2/2014) dịch sởi đã nhanh chóng lan ra toàn bộ 23/28 tỉnh thuộc vùng Tây Bắc, Đồng Bằng sông Hồng và một vài tỉnh thuộc vùng Đông Bắc bộ. Thời gian này tại miền Bắc Việt Nam thời tiết lạnh và ẩm tạo điều kiện thuận lợi cho vi rút

sởi lan truyền. Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu hồi cứu về mối liên quan giữa bệnh sởi và một số yếu tố thời tiết tại thành phố Hà Nội trong thời gian 6 năm từ 2008 đến 2013 với 975 ca mắc sởi do tác giả Hoàng Đức Hạnh và cộng sự thực hiện, cho thấy các trường hợp chủ yếu tập trung vào mùa lạnh, số mắc sởi có tương quan thuận, yếu với độ ẩm tại khoảng trễ thời gian 2 tháng ($r = 0,12$), mặc dù nghiên cứu này chưa phát hiện mối liên quan giữa các yếu tố thời tiết với bệnh sởi [17]. Thêm vào đó, mật độ dân cư cao tại các vùng đô thị và khu công nghiệp càng khiến bệnh lây lan nhanh. Năm tỉnh chưa ghi nhận dịch sởi tại thời điểm tháng 2 năm 2014 hầu hết tập trung tại miền núi thuộc vùng Đông Bắc bộ. Đến tháng 3 năm 2014, dịch đã lan ra 27/28 tỉnh. Ở khu vực đồng bằng dịch diễn ra trong thời gian ngắn hơn ở khu vực miền núi - trung bình 140 ngày [39].

Tại miền Nam dịch cũng bắt đầu được ghi nhận từ tháng 10/2013, đến cuối tháng 3/2014 có 3.486 trường hợp sốt phát ban nghi sởi, trong đó có 811 trường hợp xác định sởi IgM dương tính tại 20 tỉnh, thành phố. Các ca mắc tập trung chủ yếu ở TP.Hồ Chí Minh và các tỉnh lân cận như Bình Dương, Đồng Nai, Long An (chiếm 71,6% số mắc toàn khu vực). Tương tự như đặc điểm ở khu vực miền Bắc, đây cũng là những tỉnh, thành phố tập trung nhiều khu công nghiệp, với lượng công nhân di biến động lớn, khó quản lý tình trạng tiêm chủng [26].

Vụ dịch sởi tại miền Bắc năm 2013 - 2014 cho thấy bệnh lan truyền tương đối chậm và diễn biến dai dẳng ở khu vực miền núi nhưng khá nhanh chóng ở khu vực nội thành, các khu công nghiệp, nơi tập trung đông dân cư. Việc sử dụng vắc xin chống dịch kịp thời và cách ly nhằm hạn chế dịch phát triển ngay từ đầu là hết sức cần thiết để kiểm soát dịch. Ngoài ra việc duy trì tỷ lệ tiêm chủng thường xuyên ở mức độ cao, quản lý tốt đối tượng

tiêm chủng, loại bỏ các vùng “lỗm” về tiêm chủng cần được coi là biện pháp cơ bản nhất trong phòng ngừa dịch bệnh sởi [22][39].

4.1.3. Phân bố theo lứa tuổi và tình trạng tiêm chủng

Tương tự như các vụ dịch sởi từ trước khi có vắc xin đến năm 2013, vụ dịch sởi năm 2013 - 2014 tại miền Bắc Việt Nam cũng chủ yếu tập trung vào đối tượng trẻ nhỏ dưới 5 tuổi (chiếm 62,2%), như vụ dịch năm 2005 - 2009 [61]. Tỷ lệ mắc/100.000 dân cao nhất ở nhóm trẻ dưới 1 tuổi và thứ 2 là nhóm trẻ từ 1 - 4 tuổi. Kết quả này cũng tương đồng các vụ dịch ở các quốc gia khác như tại tỉnh L - Trung Quốc năm 2012 - 2013 với 68% số trường hợp mắc là trẻ dưới 5 tuổi [48]. Trên thế giới, trước khi đưa vắc xin sởi vào chương trình tiêm chủng mở rộng, tỷ lệ mắc sởi và tử vong cao nhất cũng thường thấy ở trẻ nhỏ dưới 5 tuổi [46]. Tỷ lệ số ca mắc sởi giữa nam và nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, tương tự như tình hình sởi trong giai đoạn 2008 - 2012 tại khu vực miền Bắc [21]. Trong số trẻ dưới 5 tuổi mắc bệnh sởi thì chiếm tỷ lệ cao nhất là trẻ dưới 1 tuổi (63,6%), đặc biệt là trẻ dưới 9 tháng tuổi (41,5%). Nhóm trẻ dưới 9 tháng tuổi là lứa tuổi chưa được tiêm chủng, miễn dịch của trẻ phụ thuộc vào nồng độ kháng thể do mẹ truyền. Nếu người mẹ chưa mắc sởi hoặc chưa được tiêm vắc xin sởi thì sẽ không có kháng thể để truyền cho trẻ. Ngoài ra, những người mẹ có được miễn dịch đối với bệnh sởi do tiêm chủng thì nồng độ kháng thể cũng thấp hơn và giảm nhanh hơn so với miễn dịch do nhiễm sởi tự nhiên [92][103]. Nói chung, đa số trẻ từ 6 đến 9 tháng tuổi không còn kháng thể thụ động nhận được từ mẹ [104]. Điều này giải thích nguyên nhân số trường hợp mắc ở trẻ từ 6 tháng đến dưới 9 tháng tuổi chiếm tới 16% tổng số trường hợp mắc và chiếm hơn 40% số mắc ở trẻ dưới 1 tuổi. Nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ học của bệnh sởi tại Việt Nam năm 2013 - 2014 do tác giả Đặng Thanh Huyền và cộng sự thực hiện cũng

cho kết quả tương tự với nhóm trẻ dưới 1 tuổi có tỷ lệ mắc cao nhất, tiếp theo là nhóm từ 1 - 4 tuổi [22].

Trẻ dưới 6 tháng tuổi bình thường được thụ hưởng kháng thể thụ động từ mẹ truyền sang, nhóm này có tỷ lệ mắc thấp hơn các nhóm trẻ trên 6 tháng tuổi (chiếm 9,8% tổng số mắc trong vụ dịch và chiếm 26,3% số mắc ở trẻ dưới 1 tuổi). Tuy nhiên nếu người mẹ chưa được tiêm chủng hoặc chưa mắc sởi thì trẻ sẽ không có miễn dịch đối với bệnh sởi. Chương trình Tiêm chủng mở rộng được triển khai từ năm 1985 đã làm giảm mạnh số trường hợp mắc sởi, tuy nhiên những phụ nữ được tiêm chủng trong thời gian này khi sinh con thì nồng độ kháng thể truyền cho con cũng thấp hơn so với người mẹ nhiễm sởi tự nhiên [57]. Nghiên cứu của Đặng Thị Thanh Huyền và cộng sự về tình trạng kháng thể IgG kháng sởi ở các cặp mẹ con tại Bệnh viện đa khoa Đông Anh (Hà Nội) cho thấy có 75% trẻ sơ sinh có kết quả xét nghiệm IgG kháng sởi dương tính, trong khi 25% trẻ có kết quả xét nghiệm IgG kháng sởi âm tính. Tuổi bà mẹ càng lớn thì tỷ lệ trẻ sơ sinh được bảo vệ càng cao, những bà mẹ ≥ 30 tuổi (hầu hết đã nhiễm sởi tự nhiên) sinh con có tỷ lệ IgG kháng sởi dương tính cao gấp 8,1 lần so với tỷ lệ này ở trẻ sinh ra từ các bà mẹ 18 - 19 tuổi [23].

Mặt khác do tác dụng của tiêm chủng thường xuyên và nhiều chiến dịch tiêm chủng bổ sung đã cắt đứt đường lan truyền bệnh sởi, nhiều người không bị mắc sởi mặc dù không được tiêm chủng nên không có kháng thể, con của họ khi sinh ra sẽ không được bảo vệ khỏi bệnh sởi. Tỷ lệ kháng thể của người mẹ được tiêm chủng cao cũng dẫn tới những kết quả không mong muốn, điều này thể hiện rõ ở sự tăng tính nhạy cảm với sởi của ở trẻ nhỏ sống trong cộng đồng có tỷ lệ bao phủ tiêm chủng cao trong hàng chục năm [57]. Trong các vụ dịch sởi xảy ra ở những quốc gia có tỷ lệ tiêm

chủng cao cũng thấy sự chuyển dịch lứa tuổi mắc chủ yếu xuống dưới 12 tháng tuổi, trước tuổi tiêm chủng, tại hầu hết các nước phát triển [77].

Trong vụ dịch sởi tại miền Bắc năm 2013 - 2014, trong số các trẻ dưới 12 tháng tuổi thì tỷ lệ trẻ dưới 6 tháng tuổi mắc sởi thấp hơn so với nhóm tuổi lớn hơn. Nhóm trẻ từ 6 tháng - 8 tháng tuổi có tỷ lệ mắc cao nhất (43,2%). Nhóm từ 9 tháng - 11 tháng tuổi có tỷ lệ mắc sởi cao thứ 2 (30,5%). Điều này hoàn toàn phù hợp với những bình luận nêu trên, cho thấy những trẻ không còn đủ lượng kháng thể từ mẹ là nhóm nguy cơ cao mắc bệnh sởi. Tuy nhiên nhóm trẻ đã đến tuổi tiêm chủng (9 tháng - 11 tháng tuổi) nhưng mới được tiêm 1 mũi vắc xin hoặc chưa được tiêm do tiêm chậm so với lịch cũng là nhóm dễ mắc bệnh. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng của bệnh sởi trên toàn quốc năm 2013 - 2014 cho thấy nhóm trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi chiếm 39,9%, nhóm trẻ từ 9 - 11 tháng tuổi cũng chiếm tỷ lệ tương tự trong số các trẻ mắc dưới 1 tuổi, 99,9% số ca mắc ở lứa tuổi này (lứa tuổi lẽ ra phải được tiêm 1 mũi vắc xin sởi) chưa được tiêm chủng [22]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy tỷ lệ trẻ được tiêm chủng lúc 8 - 9 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể sau 1 liều vắc xin thấp hơn so với trẻ được tiêm chủng lúc 11 - 12 tháng tuổi [92], như vậy trẻ dù đã được tiêm 1 mũi vắc xin lúc 9 tháng tuổi cũng chưa đảm bảo 100% có đáp ứng miễn dịch với sởi. Việc tiêm chủng nhắc lại có thể làm tăng mức độ miễn dịch lên tới 99%. Tỷ lệ mắc của nhóm trẻ dưới 9 tháng tuổi (25,8%) cao hơn so với tỷ lệ mắc của các trẻ từ 9 tháng - 2 tuổi, lứa tuổi mà hầu hết các trẻ đã được tiêm 1 hoặc 2 mũi vắc xin sởi (1.864 ca mắc, chiếm tỷ lệ 19,4%). Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc tiêm chủng đúng lịch và đủ mũi vắc xin theo đúng hướng dẫn của Bộ Y tế, theo đó trẻ đủ 9 tháng tuổi cần được tiêm vắc xin sởi mũi 1 và khi đủ 18 tháng tuổi cần được tiêm nhắc lại mũi

thứ 2 [13]. Một số quốc gia khác có bệnh sởi lưu hành cao như Việt Nam cũng áp dụng lịch tiêm chủng 2 mũi vắc xin sởi với mũi thứ nhất tiêm vào lúc 8 tháng tuổi và mũi nhắc lại trong khoảng từ 7 tuổi - 18 tuổi [82]. Tại Trung Quốc, thực hiện mục tiêu loại trừ sởi của WHO khu vực Tây Thái Bình Dương, từ năm 2006 đã áp dụng lịch tiêm chủng vắc xin sởi 2 mũi cho trẻ 8 tháng tuổi và trẻ từ 18 - 23 tháng tuổi, với chỉ tiêu đặt ra là tỷ lệ tiêm chủng đạt trên 95% ở cả 2 liều tại tất cả các vùng, ngoài ra còn triển khai các chiến dịch tiêm chủng bổ sung để củng cố miễn dịch cho trẻ [48]. Nhờ vậy số mắc sởi đã giảm mạnh ở Trung Quốc, tuy nhiên dịch vẫn tiếp tục lưu hành và bùng phát vào năm 2012, tiếp diễn đến năm 2013. Trong đó 68% trong số hơn 26.000 ca mắc năm 2013 là trẻ dưới 5 tuổi [48]. Như vậy, ngoài việc tiêm chủng đúng lịch, đủ mũi vắc xin cho trẻ thì các hoạt động tiêm chủng bổ sung cũng hết sức cần thiết để củng cố miễn dịch cộng đồng, phòng bệnh cho nhóm trẻ lớn hơn.

Tương tự với kết quả nghiên cứu tình hình bệnh sởi tại Hà Nội giai đoạn 2010 - 2016 do tác giả Đào Hữu Thân và các cộng sự thực hiện cho thấy số trường hợp mắc tập trung chủ yếu ở nhóm trẻ < 5 tuổi, tiếp theo là nhóm từ 15 tuổi trở lên, các nhóm tuổi khác có tỷ lệ mắc thấp hơn [28], trong vụ dịch 2013 - 2014 tại miền Bắc lứa tuổi có tỷ lệ mắc thấp nhất là từ 20 - 24 tuổi (4,2%), đây là những người sinh ra từ những năm 1990, khi chương trình TCMR đã được triển khai thường xuyên trên toàn quốc và được tiêm chủng mũi 2 vào lúc 6 tuổi trong chiến dịch tiêm chủng bổ sung năm 2000. Tiếp đến là nhóm từ 15 - 19 tuổi cũng có tỷ lệ mắc thấp (4,6%), đây là nhóm sinh ra trong thời gian từ năm 1994 - 1998, thời gian này tỷ lệ bao phủ của tiêm chủng đã đạt > 90%. Nhóm trên 30 tuổi là nhóm sinh ra trước khi có chương trình tiêm chủng mở rộng, những người thuộc lứa tuổi

này hầu hết đã mắc sởi tự nhiên và có miễn dịch bền vững, phù hợp với tỷ lệ mắc thấp trong vụ dịch (6,1%).

Phân tích về tiền sử tiêm chủng trong số các trường hợp mắc sởi cũng cho thấy vai trò của tiêm chủng đầy đủ được thể hiện rõ trong việc bảo vệ trẻ khỏi mắc bệnh. Có đến hơn 70% các trường hợp mắc chưa được tiêm chủng hoặc không nhớ rõ đã tiêm chưa. Trong số 23,8% trường hợp đã tiêm chủng thì số đã được tiêm đủ 2 mũi cũng chỉ đạt chưa tới 20%, 56% trong nhóm này mới tiêm 1 liều vắc xin sởi. Trong tổng số bệnh nhân từ 9 tháng tuổi trở lên, tỷ lệ đã được tiêm 1 mũi vắc xin rất thấp (18%), trong số bệnh nhân trên 2 tuổi - lứa tuổi mà hầu hết phải được tiêm 2 mũi vắc xin sởi, tỷ lệ tiêm đủ 2 mũi cũng chỉ đạt chưa tới 10%. Tương tự như vụ dịch sởi ở miền Bắc, số liệu nghiên cứu về tình hình mắc sởi ở 20 tỉnh khu vực phía Nam trong thời gian này cũng cho thấy có tới 64,3% số bệnh nhân mắc sởi chưa được tiêm vắc xin [26]. Có thể thấy hầu hết các trường hợp mắc bệnh đều chưa được tiêm chủng hoặc tiêm chủng không đầy đủ [28]. Theo một nghiên cứu về dịch tễ học bệnh sởi trên toàn quốc trong 2 năm 2013 - 2014 thấy rằng nhóm không tiêm chủng vắc xin sởi chiếm số ca mắc cao hơn 16,9 lần so với nhóm tiêm chủng đủ 2 mũi [22]. Nghiên cứu tình hình bệnh sởi giai đoạn 2008 - 2012 ở khu vực miền Bắc cũng cho thấy kết quả tương tự, theo đó nhóm không tiêm chủng vắc xin sởi có tỷ lệ mắc sởi cao hơn 12,9 lần so với nhóm tiêm ≥ 2 mũi và 3,3 lần so với nhóm tiêm 1 mũi [21]. Ở các vụ dịch sởi khác trên thế giới, trong số các trường hợp mắc sởi thì những người chưa được tiêm chủng chiếm tỷ lệ cao ngay từ đầu vụ dịch [89].

Mặc dù tỷ lệ bao phủ vắc xin trong tiêm chủng mở rộng cao, nhưng theo thời gian tích lũy, số cá thể nhạy cảm tăng dần và sẽ gây ra dịch nếu số lượng đủ lớn (như tại một số tỉnh miền núi). Độ lớn của dịch tỷ lệ với số

cả 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). Do tỷ lệ tiêm chủng cao, số trường hợp cảm nhiễm tích lũy chưa đủ lớn nên tại Hà Nội chỉ có các trường hợp mắc tản phát, mặc dù số mắc cao nhưng không tập trung thành ổ dịch [16].

Tỷ lệ ca mắc báo cáo có tiền sử tiếp xúc hoặc ở gần khu vực với các trường hợp sốt phát ban thấp [16]. Như vậy các trường hợp mắc có thể đã bị lây nhiễm khi người bệnh còn đang trong thời gian ủ bệnh, chưa có biểu hiện lâm sàng, hoặc do người bệnh không chú ý tới các biểu hiện của người mà họ tiếp xúc. Điều này cho thấy công tác giám sát cần được tăng cường hơn, người dân cũng cần được tuyên truyền để tự cách ly nhằm phòng ngừa tốt hơn cho bản thân khi có dịch.

4.1.4. Triệu chứng lâm sàng của các trường hợp mắc sởi

Trong vụ dịch sởi năm 2013 - 2014, các trường hợp mắc sởi đều có những triệu chứng điển hình như sốt, phát ban chiếm tỷ lệ cao (99,9%), các biểu hiện thường gặp như viêm kết mạc, chảy nước mũi, ho cũng thể hiện ở hầu hết các trường hợp với tỷ lệ từ 59% đến hơn 94%. Tuy nhiên tiền sử phơi nhiễm với bệnh nhân sốt phát ban nghi sởi hoặc với các ca xác định sởi không rõ ràng [16]. Không phát hiện thấy những biểu hiện lâm sàng khác thường trong vụ dịch sởi này.

Hầu hết các trường hợp mắc sởi có diễn biến lành tính, có thể tự khỏi sau khoảng 7 - 10 ngày điều trị và chăm sóc tại nhà, nguy cơ cao diễn biến nặng và tử vong là ở trẻ nhỏ < 5 tuổi và người sống trong khu vực đông dân cư hoặc có bệnh khác... [92], tuy nhiên trong vụ dịch này hầu hết các trường hợp mắc đều tới bệnh viện hoặc cơ sở y tế bao gồm trạm y tế hoặc cơ sở y tế tư nhân. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị tại nhà rất thấp (6,2%). Việc nhiều bệnh nhân đến bệnh viện và các cơ sở y tế có thể khiến bệnh lây lan

cho các bệnh nhân khác vì sởi là bệnh rất dễ lây, khiến cho dịch bùng phát mạnh mẽ hơn, những bệnh nhân khác có nguy cơ diễn biến bệnh nặng hơn. Do đó việc cách ly, theo dõi, điều trị tại nhà đối với các trường hợp mắc sởi nhẹ, không có biến chứng là rất cần thiết để hạn chế mức độ nghiêm trọng của dịch bệnh.

4.1.5. Các trường hợp tử vong

Số ca tử vong chủ yếu tập trung ở Hà Nội, tại các bệnh viện lớn, mật độ bệnh nhân cao và có nhiều loại bệnh khác nhau. Đặc biệt các ca tử vong hầu hết là tại bệnh viện Nhi Trung ương (85,5% số ca tử vong). Hà Giang mặc dù có tỷ lệ mắc/100.000 dân cao nhất miền Bắc (63,1/100.000 dân) nhưng không có trường hợp nào tử vong. Tỉnh Lào Cai có tỷ lệ mắc/100.000 dân cao thứ 2 (49,1) nhưng chỉ có 1 trường hợp tử vong (chiếm 0,7% số tử vong). So với Hà Giang và Lào Cai, tỷ lệ mắc/100.000 dân ở Hà Nội thấp hơn (29,8/100,000 dân), nhưng số trường hợp tử vong ở Hà Nội là cao nhất (70 trường hợp, chiếm tới 48,3% số tử vong toàn miền Bắc) [16]. Như vậy có thể thấy tử vong trong vụ dịch sởi này có liên quan mật thiết đến mật độ dân số tại tỉnh, thành phố và tình trạng nhập viện của các trường hợp mắc sởi.

Số tử vong hầu hết là trẻ dưới 5 tuổi (chiếm 96,5%), đặc biệt là trẻ dưới 1 tuổi (chiếm 72,4%). Trong số trẻ tử vong dưới 1 tuổi thì nhóm trẻ từ 6 tháng tuổi trở lên chiếm tỷ lệ 82,8%, cao hơn nhóm trẻ dưới 6 tháng tuổi (17,2%)- nhóm trẻ vẫn còn tồn tại kháng thể kháng sởi từ mẹ truyền sang.

Tỷ lệ chết/mắc của nhóm trẻ dưới 1 tuổi cũng cao nhất trong số các nhóm tuổi (3,0%). Trong số trẻ dưới 1 tuổi thì tỷ lệ chết/mắc của trẻ từ 6 - 11 tháng tuổi cũng cao hơn so với nhóm trẻ dưới 6 tháng tuổi (3,3% và 1,9%), đặc biệt là nhóm trẻ từ 9 - 11 tháng tuổi (4,1%) (nhóm trẻ không còn được bảo vệ bởi kháng thể do mẹ truyền sang và có thể chưa được tiêm

vắc xin sởi do bị chậm lịch). Có thể thấy rằng lượng kháng thể kháng sởi mà trẻ có được do mẹ truyền hoặc do tiêm chủng có vai trò rất quan trọng đối với việc bảo vệ trẻ tránh tử vong. Tỷ lệ chết/mắc chung là 1,5%, tương đồng với tỷ lệ chết/mắc do sởi tại các nước đang phát triển là từ 3 - 6%. Trong khi tại các nước phát triển thì tỷ lệ chết/mắc chỉ từ 0,01 - 0,1% [92].

Tỷ lệ tiêm chủng trong số các trường hợp tử vong này rất thấp: ngoài 61 trẻ dưới 9 tháng tuổi (chưa đến tuổi tiêm chủng) thì trong số 84 trẻ từ 9 tháng tuổi trở lên- lứa tuổi thuộc diện phải tiêm chủng bắt buộc, tỷ lệ tiêm 1 mũi vắc xin chỉ đạt 4,8%. Tiêm chủng cũng là một biện pháp hiệu quả không những phòng được cho trẻ khỏi bị mắc bệnh mà còn giúp làm giảm nhẹ các triệu chứng bệnh và rút ngắn thời gian bị bệnh [92].

Nguyên nhân tử vong chính là do các bệnh lý đường hô hấp như phế quản phế viêm, viêm phổi (73,1%) và một phần do các bệnh khác như nhiễm khuẩn huyết, tim bẩm sinh..., xét nghiệm cho thấy có một số trường hợp đồng nhiễm các vi rút khác như CMV, Adenovirus, Epstein Barr, Rubella, H1N1, Klebsiella [16]. Nghiên cứu trên 54 mẫu bệnh phẩm đường hô hấp của các bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm tại 2 bệnh viện Bạch Mai (Khoa Nhi) và Nhi Trung ương năm 2014 cho thấy có 21 trường hợp (38,9%) đồng nhiễm với các vi rút khác, trong đó 15 trường hợp (27,8%) đồng nhiễm với 1 loại vi rút (cúm A(H1N1) chủng 2009, Adeno vi rút, RSV và Rhino vi rút). Có 6 trường hợp (11,1%) đồng nhiễm với 2 vi rút khác. Đồng nhiễm với Adeno vi rút là chủ yếu trong số các trường hợp nghiên cứu này, tiếp theo là RSV và các vi rút khác. Nhiễm vi rút Adeno thường có biểu hiện triệu chứng nhẹ, tuy nhiên do tình trạng suy giảm miễn dịch ở trẻ đã nhiễm sởi, đồng nhiễm vi rút Adeno có thể dẫn đến bệnh cảnh nặng hơn như viêm phổi, viêm não [33][66]. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với tỷ lệ cao nguyên nhân tử vong được chẩn đoán là sởi

kèm theo viêm phổi/ phế quản, phế viêm, suy hô hấp trong vụ dịch sởi 2013 - 2014 tại miền Bắc (chiếm hơn 73%).

Trong số các trẻ nhập viện sau khi phát ban thì tỷ lệ nhập viện chỉ 1 ngày sau khi phát ban chiếm tới gần 50%. Các trẻ này có khả năng đã mắc bệnh khác cùng với sởi trước khi nhập viện và lý do vào viện là do bệnh lý khác. Nhiều trường hợp mắc sởi sau khi nhập viện (13,1% phát ban sau khi nhập viện 5 ngày). Khi vào viện trẻ có nhiều khả năng mắc thêm bệnh khác trong thời gian nằm viện vì khi mắc sởi thì miễn dịch của cơ thể giảm [104], dễ dẫn tới bội nhiễm các vi khuẩn, vi rút khác, đặc biệt trong môi trường bệnh viện. Ngoài ra bệnh sởi còn làm nặng thêm các bệnh lý khác như tim bẩm sinh, bệnh hô hấp, bệnh di truyền. Hầu hết các trẻ tử vong đều có thời gian nằm viện kéo dài (hơn 70%), đây cũng là một lý do khiến bệnh nhân có nguy cơ mắc thêm các bệnh khác trong bệnh viện. Mặc dù các số liệu hiện có chưa thể khẳng định được điều này, nhưng qua kết quả nghiên cứu của Lê Khánh Nguyễn Hằng và cộng sự trên các bệnh nhân sởi được chẩn đoán xác định tại bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương và bệnh viện Nhi Trung ương đã cho thấy các mẫu bệnh phẩm thu thập trong vòng 5 ngày kể từ ngày nhập viện có tỷ lệ đồng nhiễm thấp hơn (13,8%) so với các mẫu bệnh phẩm thu thập được thời gian sau đó: 72,2% số mẫu bệnh phẩm thu được từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 10 sau khi nhập viện có đồng nhiễm, 57,1% số mẫu thu được sau 11 ngày nhập viện có đồng nhiễm [51]. Thời gian nằm viện kéo dài có thể do nguyên nhân trẻ mắc bệnh nặng từ khi nhập viện nhưng cũng đồng thời là yếu tố khiến trẻ dễ nhiễm thêm các vi rút, vi khuẩn khác khiến bệnh sởi nặng thêm.

Nguyên nhân tử vong cũng như tỷ lệ tiêm chủng thấp trong số các trường hợp tử vong cho thấy mặc dù bệnh sởi là lành tính và có thể tự khỏi nếu được chăm sóc tốt, nhưng việc tiêm chủng để phòng ngừa mắc bệnh

hoặc làm giảm nhẹ triệu chứng bệnh cũng như cách ly để tránh lây nhiễm và nhiễm thêm các loại vi khuẩn, vi rút khác, đặc biệt là Adeno virus trong quá trình điều trị là rất quan trọng để làm giảm tối đa các trường hợp bệnh nặng và tử vong [66][105].

Để ngăn ngừa dịch bệnh, ngay từ khi dịch sởi bắt đầu xuất hiện tại một số tỉnh miền núi phía Bắc, Bộ Y tế đã chỉ đạo tổ chức các chiến dịch tiêm vắc xin sởi tại các tỉnh có ổ dịch tập trung trong suốt các tháng 8-11/2013. Tháng 2/2014, Bộ Y tế ban hành Kế hoạch triển khai phòng chống dịch sởi và tiêm vét vắc xin cho tất cả các trẻ từ 9 tháng đến 2 tuổi trong toàn quốc (riêng TP. Hồ Chí Minh tiêm cho trẻ từ 9 tháng đến 3 tuổi) [8]. Từ tháng 5/2014, 11 tỉnh nguy cơ cao bao gồm các tỉnh, thành phố có mật độ dân cư cao, di biến động dân số lớn, tập trung nhiều khu công nghiệp và có nhiều hoạt động giao thương, du lịch đã triển khai tiêm vắc xin sởi miễn phí cho trẻ từ 2 đến 10 tuổi [9]. Đến hết tháng 7/2014 đã có 10/11 tỉnh đạt tỷ lệ tiêm chủng >95%, TP.Hồ Chí Minh đạt tỷ lệ 55,3%. Nhờ những nỗ lực trên, số mắc sởi giảm mạnh bắt đầu từ tháng 6 năm 2014. Các năm tiếp theo 2015, 2016 số trường hợp sốt phát ban và sởi xác định cũng rất thấp. Năm 2015 chỉ có 1.203 trường hợp sốt phát ban nghi sởi, trong đó có 84 trường hợp sởi xác định [6].

Năm 2016 có 597 trường hợp sốt phát ban nghi sởi, trong đó chỉ có 3 trường hợp sởi xác định. Các hoạt động tiêm chủng được triển khai liên tiếp cho các nhóm tuổi nguy cơ, tại nhiều tỉnh được lựa chọn cùng với chiến dịch tiêm vắc xin sởi - rubella trên toàn quốc năm 2014 - 2015 đã không chế được dịch sởi một cách rất hiệu quả.

Trên thế giới, sau giai đoạn năm 2013 - 2014 ghi nhận số mắc sởi tăng, đặc biệt tại khu vực Tây Thái Bình dương, đến năm 2015 số mắc giảm dần. Theo thông báo của WHO, đến tháng 10/2017 bệnh sởi đã được

ghi nhận tại 180 quốc gia, khu vực với 179.784 trường hợp nghi ngờ mắc, trong đó có 99.158 trường hợp được chẩn đoán xác định (55%). Cùng thời gian này năm 2016 có 184 quốc gia báo cáo 258.978 ca mắc, trong đó 153.075 ca (61%) được chẩn đoán xác định. Số liệu cho thấy năm 2017 số mắc giảm 35% so với cùng kỳ 2016.

Tại Việt Nam, đến 9 tháng đầu năm 2017, tỷ lệ tiêm chủng vắc xin sởi cho trẻ 9 tháng tuổi và tiêm vắc xin MR cho trẻ 18 tháng tuổi tại miền Bắc đạt chỉ tiêu so với kế hoạch (73% và 75%). Nhưng đến tháng 10/2017 trên toàn miền Bắc đã ghi nhận 99 ca mắc sởi, trong đó số trẻ dưới 9 tháng tuổi chiếm tới 43%, riêng tỷ lệ trẻ từ 6 tháng đến < 9 tháng tuổi là 28,8% [36]. Hà Nội có 45 trường hợp mắc (chiếm 45,5%) mặc dù Hà Nội đạt tỷ lệ tiêm chủng vắc xin sởi >90%.

Điều này cho thấy việc duy trì tỷ lệ tiêm chủng cao để phòng chống dịch sởi là hết sức quan trọng, nhưng bên cạnh đó cũng phải tổ chức các đợt tiêm vét, các chiến dịch tiêm chủng bổ sung nhằm duy trì tình trạng miễn dịch đầy đủ trong cộng đồng, triển khai các hoạt động tiêm chủng chống dịch kịp thời để khống chế sự lan truyền và kiểm soát dịch hiệu quả [95]. Theo thời gian, tỷ lệ mắc bệnh sởi thay đổi theo không gian và phân bố tuổi. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Yến và cộng sự về tình hình bệnh sởi năm 2017 - 2011 cho thấy có sự thay đổi về tuổi mắc từ nhóm 15 - 19 tuổi, 20 - 24 tuổi sang nhóm 0 - 4 tuổi và 5 - 9 tuổi trong giai đoạn 2008 - 2010 [40]. Vì vậy khi lập kế hoạch tiêm phòng đáp ứng dịch hay tổ chức các đợt tiêm chủng bổ sung (SIA) cần xem xét khả năng thay đổi về mặt địa lý và sự phân bố tuổi để xác định nhóm đối tượng và khu vực cần được can thiệp.

4.2. Đặc điểm dịch tễ học phân tử của vi rút sởi tại miền Bắc, năm 2013 - 2014

Vụ dịch sởi tại Việt Nam năm 2013 - 2014 bùng phát bắt đầu từ tháng 4 năm 2013 tại tỉnh Lai Châu, nhưng trong 8 tháng sau đó (đến tháng 12 năm 2013) vụ dịch mới chỉ bùng phát ở 3 tỉnh lân cận: Hà Giang, Lào Cai và Yên Bái [39]. Tuy nhiên đến đầu năm 2014 các ca mắc đã lan rộng ra toàn bộ 28 tỉnh của miền Bắc Việt Nam.

Nghiên cứu cho thấy kiểu gen chiếm ưu thế trong năm 2013 - 2014 ở miền Bắc là H1 (97,5%). Các chủng còn lại thuộc về kiểu gen D8 (2,5%).

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới, chủng sởi hoang dại có kiểu gen H1 được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1993-1994 ở Trung Quốc [105]. Cho đến bây giờ, kiểu gen H1 vẫn là kiểu gen gây dịch ở Trung Quốc [107] và ở các nước khác trong khu vực Tây Thái Bình Dương (Campuchia, Nhật Bản, Lào, Hàn Quốc và Việt Nam) ở khu vực Đông Nam Á (Bắc Triều Tiên) [107]. Ở Việt Nam, báo cáo đầu tiên về sự lưu hành kiểu gen H1 là vào năm 2003 tại Nha Trang [64]. Năm 2012, Việt Nam bắt đầu tiến hành giám sát có hệ thống dịch tễ học phân tử của vi rút sởi trong chương trình của WHO. Kết quả cho thấy các chủng chiếm ưu thế ở miền Bắc Việt Nam thuộc kiểu gen H1 [98].

Trong vụ dịch sởi năm 2013-2014, các chủng gây dịch ở miền Bắc Việt Nam vẫn là kiểu gen H1, nhưng chúng được phân chia thành hai nhánh phụ khác nhau với sự sai khác giữa hai phân nhóm là 1,9%. Kết quả này cho thấy các chủng sởi lưu hành trong ổ dịch này có tổ tiên khác nhau. Nói cách khác, chúng xuất hiện từ hai nguồn gốc khác nhau: chủng gây dịch có cùng tổ tiên với các chủng ở Trung Quốc và chủng còn lại có thể là chủng xâm nhập hoặc có tổ tiên chung với chủng sởi ở các nước láng giềng khác như Lào hoặc Campuchia. Tuy nhiên, hiện nay không có thông tin về

kiểu gen của vi rút sởi ở các nước láng giềng này mặc dù ở hai nước này cũng có vụ dịch sởi lớn trong cùng thời kỳ.

Chủng vi rút gây bệnh sởi có kiểu gen D8 là chủng gây dịch ở Ấn Độ nhưng phân nhóm Frankfurt-Main được phát hiện lần đầu tiên vào năm 2011 tại Đức. Các chủng của phân nhóm này đã bùng phát và lan rộng tại Đức, sau đó là Thụy Điển sau một buổi triển lãm quy mô lớn lại Đức [84]. Tuy nhiên, trước khi phát hiện ở Đức, "D8 Frankfurt-Main" đã được phát hiện ở Thổ Nhĩ Kỳ từ năm 2012 đến năm 2013 và ở Rumani. Tuy nhiên, phân nhóm này không phải là phân nhóm gây dịch ở bất kỳ nước nào nhưng xét về khía cạnh cả khu vực châu Âu, sự tồn tại của phân nhóm này kéo dài liên tục trong 18 tháng.

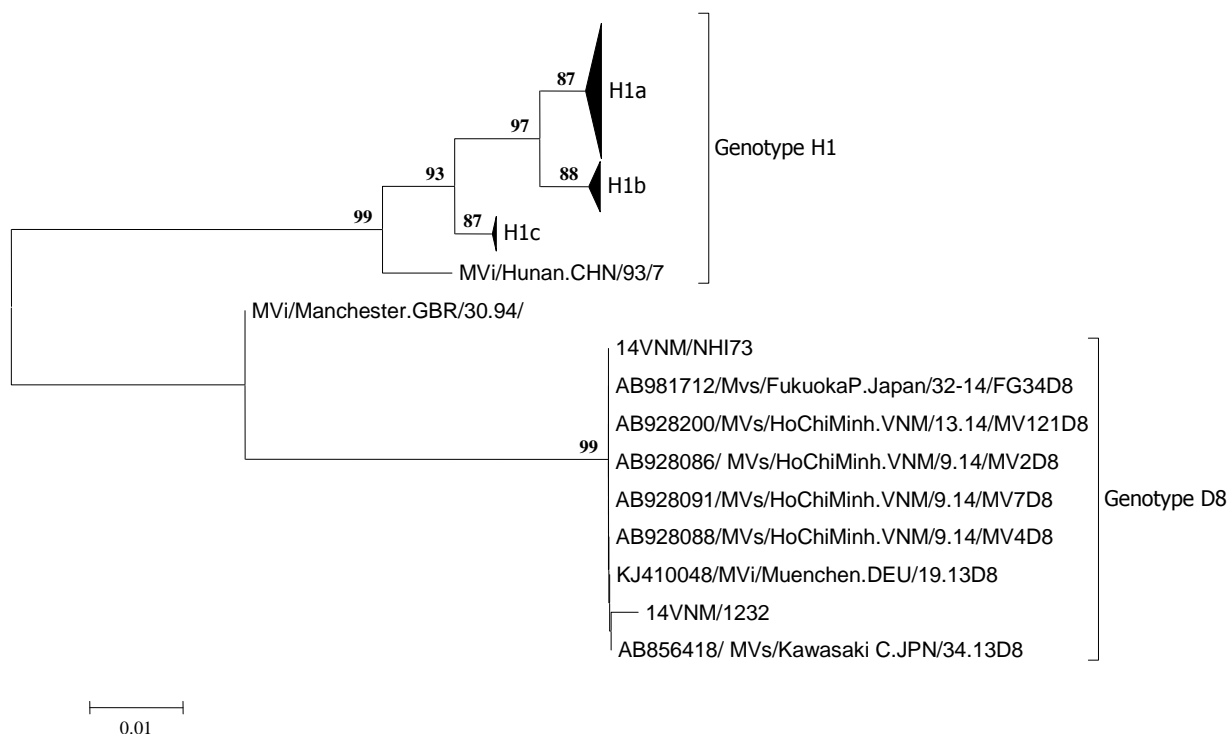
Các chủng có kiểu gen D8 của Việt Nam thuộc phân nhóm "D8 Frankfurt-Main" và chúng có mối quan hệ về mặt di truyền gần với các chủng Châu Âu hơn là các chủng có kiểu gen D8 lưu hành trong khu vực (Thái Lan, Indonesia, Nhật Bản) thể hiện bằng sự sai khác giữa các chủng Việt Nam và các chủng Châu Âu là 0,1% trong khi đó giữa các chủng Việt Nam và các chủng Trung Quốc, Indonesia và Thái Lan dao động từ 1,7-2,3%. Điều này cho thấy chủng kiểu gen D8 của Việt Nam có cùng tổ tiên với chủng kiểu gen D8 ở các chủng Châu Âu và khác nguồn gốc với các chủng kiểu gen D8 khác ở các nước láng giềng trong khu vực [51].

Tất cả các chủng có kiểu gen D8 lưu hành tại Việt Nam đều thuộc cùng phân nhóm và sự sai khác trong nhóm này là 0,1% cho thấy các dòng D8 ở Việt Nam có cùng tổ tiên. Các chủng có kiểu gen D8 lần đầu tiên được phát hiện ở miền Nam Việt Nam vào năm 2012 (số liệu chưa được công bố) và sau đó đã trở thành kiểu gen chiếm ưu thế ở khu vực này. Trong vụ dịch này, lần đầu tiên các chủng có kiểu gen D8 được phát hiện ở

miền Bắc Việt Nam và dường như chúng được du nhập từ miền Nam Việt Nam.

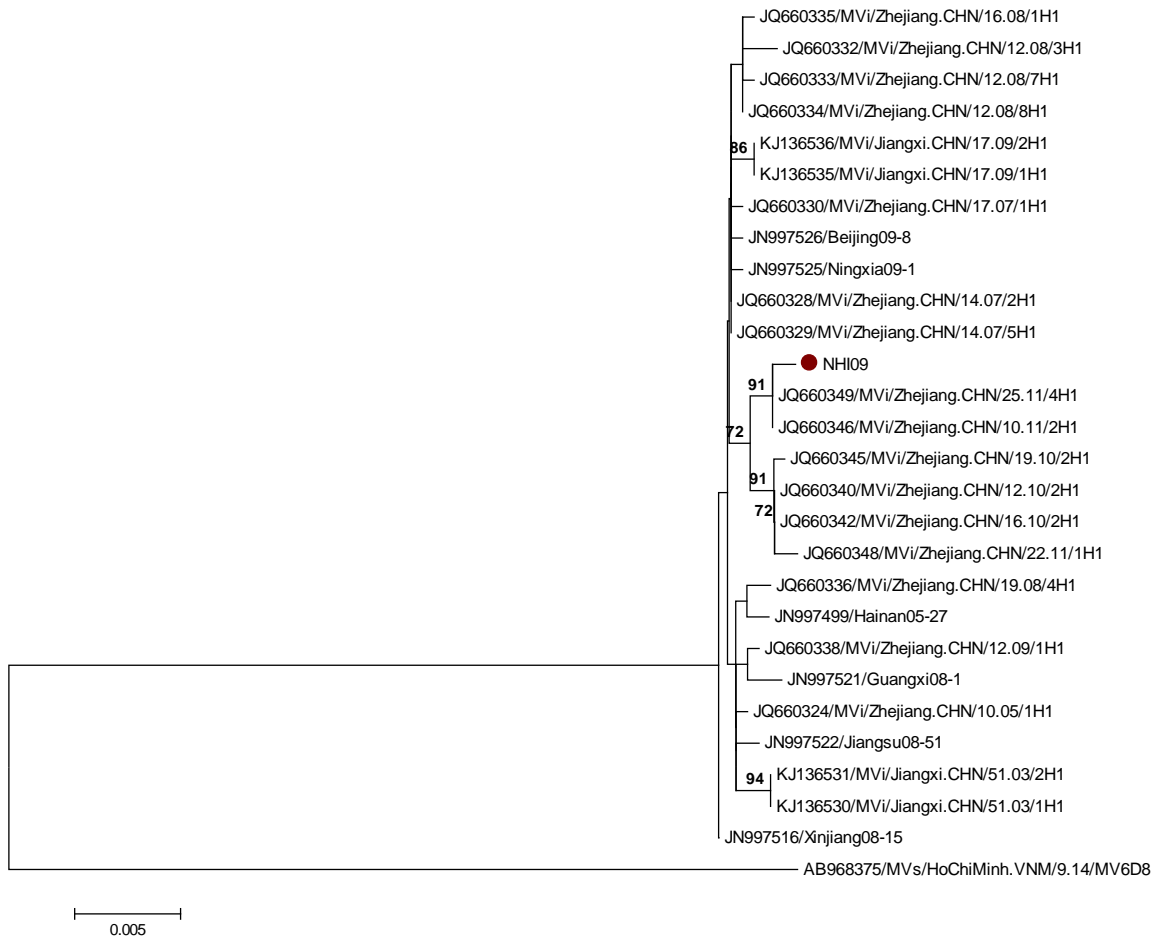
Tuy nhiên, không có đủ bằng chứng để đưa ra giả thuyết rằng các chủng có kiểu gen D8 đã lưu hành và lan truyền tại miền Bắc. Mặc dù các chủng kiểu gen D8 phát hiện ở 5 tỉnh, trong đó có 3 tỉnh đã phát hiện được hai chủng nhưng tất cả các chủng kiểu gen D8 dường như không có bằng chứng liên quan về mặt dịch tễ. Rất khó để nói liệu các chủng kiểu gen D8 xâm nhập vào miền Bắc độc lập hay là chúng là kết quả của việc lưu hành và lây truyền từ người này sang người khác với tần suất thấp tại miền Bắc Việt Nam [51].

Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã thực hiện thu thập mẫu bệnh phẩm trong vòng 9 năm từ 2006 - 2014 và thu được 722 mẫu dịch ngoáy họng của bệnh nhân sốt phát ban nghi sởi/rubella và phân lập được 142 chủng vi rút sởi [35]. Trong số các chủng vi rút sởi phân lập được từ 2006 đến 2014, vi rút sởi thuộc 2 nhóm kiểu gen: H1 và D8, trong đó chỉ có 2 chủng kiểu gen D8 được phát hiện năm 2014, còn lại là các chủng kiểu gen H1. Các chủng kiểu gen H1 lại chia thành 3 phân nhóm: các chủng phân lập được trong năm 2006 thuộc phân nhóm H1c, các chủng phân lập được từ năm 2007- 2011 thuộc phân nhóm H1b và các chủng phân lập được trong năm 2013 - 2014 thuộc phân nhóm H1a. Tỷ lệ khác biệt về nucleotide ở phân nhóm H1c là 0.2%, phân nhóm H1b là 0.1% và phân nhóm H1c là 0.7%. Chủng có kiểu gen D8 phát hiện tại miền Bắc Việt Nam thuộc cùng một phân nhóm với chủng có kiểu gen D8 tại thành phố Hồ Chí Minh lưu hành cùng thời điểm (sơ đồ 4.1).



Sơ đồ 4.1: Cây phả hệ của các chủng vi rút sởi phân lập tại miền Bắc Việt Nam, 2006 - 2014

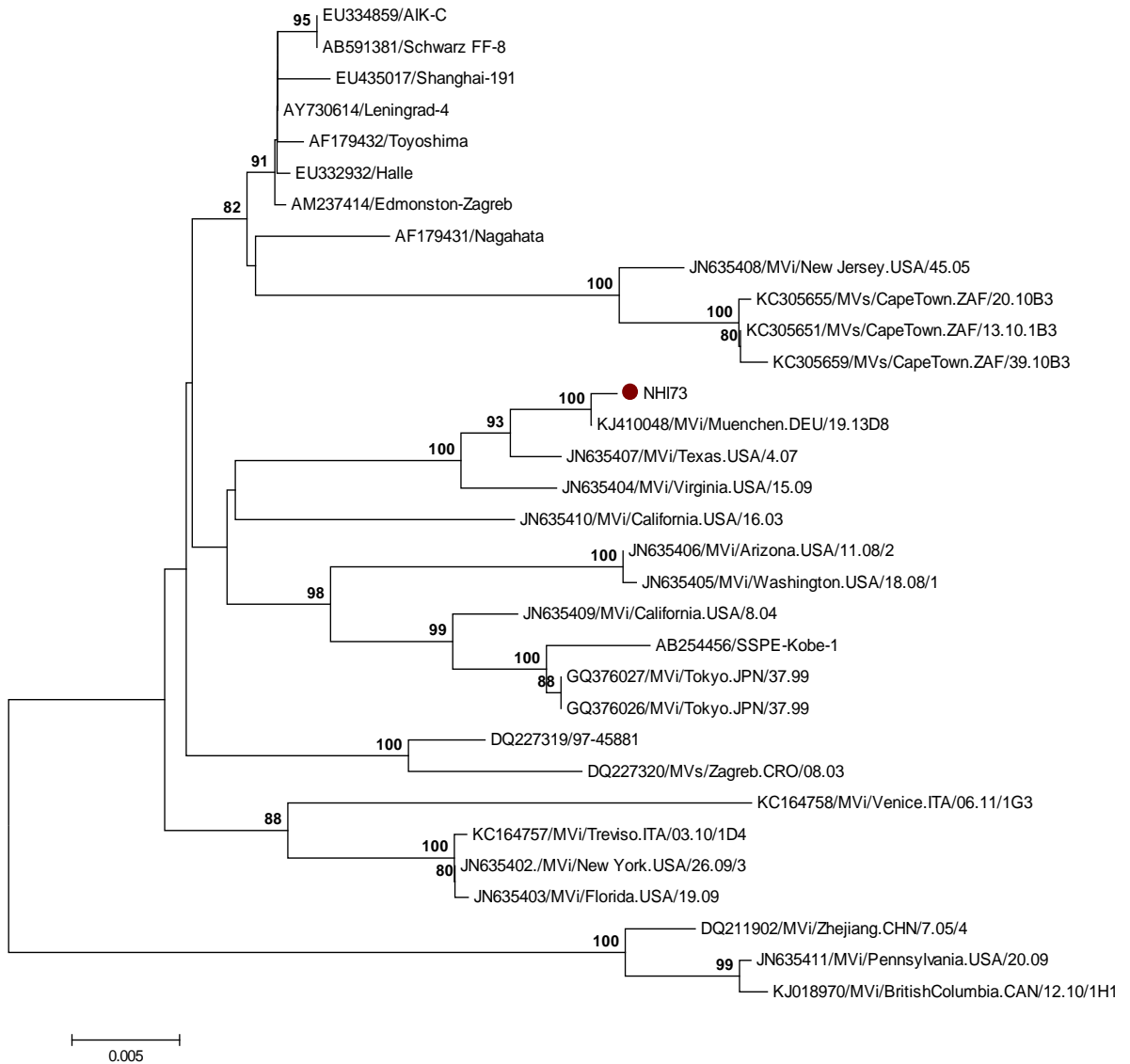
Chủng vi rút kiểu gen H1 của Việt Nam thuộc cùng một phân nhóm với hai chủng kiểu gen H1 của Trung Quốc với độ tin cậy là 91% và độ tương đồng là 99.9% ở độ nucleotide. Các chủng sởi kiểu gen H1 của Trung Quốc cũng được phân chia thành 3 phân nhóm và các chủng vi rút hiện tại cũng thuộc phân nhóm H1a. Kết quả trên cho thấy mối liên hệ di truyền gần gũi giữa các chủng vi rút H1 của Việt Nam và Trung Quốc.



Sơ đồ 4.2: Cây phả hệ gen H của các chủng sợi kiểu gen H1 của Việt Nam và Trung Quốc

Chủng có kiểu gen D8 của miền Bắc Việt Nam thuộc cùng một phân nhóm với chủng kiểu gen D8 của Đức và Mỹ với độ tin cậy là 100%. Độ tương đồng cao nhất so với chủng của Việt Nam là chủng Đức với giá trị tương đồng là 99.9% (Sơ đồ 4.3). Chủng vi rút kiểu gen D8 của miền Bắc Việt Nam có mối liên hệ gần với các chủng kiểu gen D8 của miền Nam Việt Nam. Ở miền Nam Việt Nam, chủng vi rút có kiểu gen D8 là chủng lưu hành rộng rãi nhất hiện nay [71]. Chủng vi rút kiểu gen D8 lưu hành tại miền Nam Việt Nam thuộc một phân nhóm riêng biệt, độc lập và tách rời với các phân nhóm D8 khác. Nghiên cứu năm 2014 cũng cho thấy chủng vi rút sợi gây dịch ở miền Nam Việt Nam là chủng có kiểu gen D8 có chuỗi

acid amin duy nhất trên đoạn gen N [71]. Điều này chứng tỏ chủng có kiểu gen D8 lưu hành tại Việt Nam là chủng nội địa. Tuy nhiên không thể lấy được trình tự của các chủng miền Nam để so sánh với chủng kiểu gen D8 phân lập được tại miền Bắc để thấy mối liên hệ di truyền giữa các vùng khác nhau của Việt Nam.

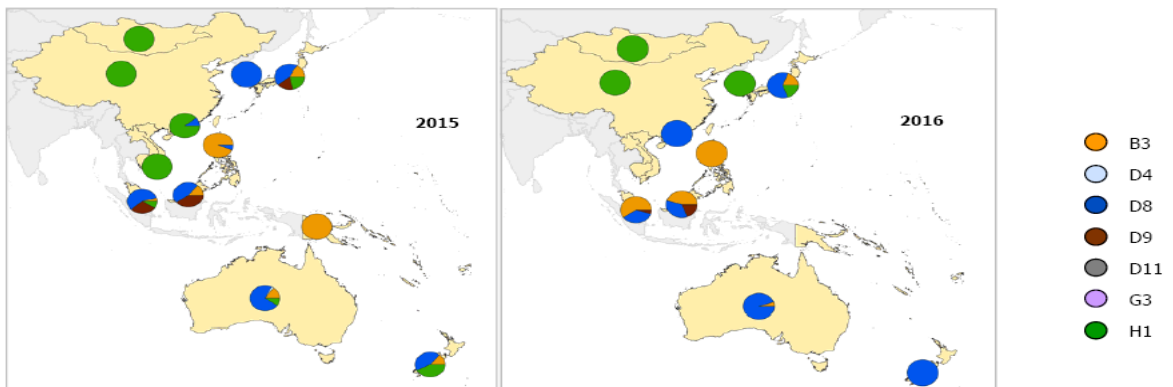


Sơ đồ 4.3: Cây phả hệ gen F của chủng sởi kiểu gen D8 tại Việt Nam và trên thế giới

Gen H của chủng vi rút sởi có kiểu gen H1 tại Việt Nam có mối quan hệ di truyền gần gũi với chủng kiểu gen H1 của Trung Quốc và đều có hai

vị trí acid amin biến đổi so với chủng vắc xin. Gen F của chủng vi rút có kiểu gen D8 tại Việt Nam không có sự biến đổi acid amin nào so với các chủng lưu hành hiện nay. Tuy nhiên, do số lượng trình tự nucleotide của gen F được công bố hạn chế nên việc so sánh với các chủng của Trung Quốc và các nước lân cận không thực hiện được.

Tại khu vực Tây Thái Bình Dương, kết quả giám sát vi rút sởi năm 2015 đến tháng 4/2016 cho thấy các gen B3, D8, D9, H1... vẫn tiếp tục lưu hành [97].



Bản đồ 4.1: Phân bố kiểu gen vi rút sởi trên các ca mắc năm 2015 - 2016 khu vực Tây Thái Bình Dương*

* Theo tài liệu của Tổ chức Y tế thế giới

4.3. Tình trạng miễn dịch với bệnh sởi của trẻ em từ 1 đến 9 tuổi và phụ nữ từ 16 đến 39 tuổi ở khu vực Hà Nội năm 2013, trước thời điểm xảy ra dịch sởi

Tương tự như các vụ dịch sởi từ trước khi có vắc xin đến năm 2013, vụ dịch sởi năm 2013 - 2014 cũng chủ yếu tập trung vào đối tượng trẻ nhỏ dưới 5 tuổi, phân bố đồng đều ở cả nam lẫn nữ. Trong số trẻ dưới 5 tuổi mắc bệnh sởi thì chiếm tỷ lệ cao nhất là trẻ dưới 9 tháng tuổi, lứa tuổi chưa được tiêm chủng. Tử vong liên quan đến sởi cũng tập trung chủ yếu ở trẻ dưới 5 tuổi (96,5%), trong số này hơn 70% là trẻ dưới 1 tuổi [16].

Mặc dù vắc xin sởi đã được đưa vào chương trình Tiêm chủng mở rộng tại Việt Nam từ năm 1985 để tiêm cho trẻ từ 9 tháng tuổi, tỷ lệ tiêm chủng 1 liều vắc xin sởi tại Việt Nam luôn đạt cao trên 90% kể từ năm 1993, nhưng cứ 7 - 8 năm 1 lần dịch lại xảy ra[58][75]. Năm 2010 lịch tiêm được thay đổi từ 1 liều thành 2 liều vào lúc trẻ 9 tháng và 18 tháng tuổi theo khuyến cáo của WHO từ năm 2009 [42], nhưng đánh giá nồng độ IgG ở trẻ từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 tuổi trở lên ở Hà Nội năm 2013 cho thấy chỉ có 70% có nồng độ IgG đạt mức có hiệu quả bảo vệ đối với bệnh sởi, 30% có nồng độ IgG ở dưới mức bảo vệ, cụ thể là mức trung gian (7%) và thấp hơn mức độ bảo vệ (23%). Đặc biệt ở nhóm trẻ dưới 1 tuổi - lứa tuổi có nhiều trẻ chưa được tiêm chủng do chưa đến tuổi tiêm chủng - thì tỷ lệ có nồng độ IgG đạt mức độ bảo vệ rất thấp (37%) so với 63% có nồng độ IgG chỉ ở mức trung gian hoặc không có hiệu quả bảo vệ. Tỷ lệ có nồng độ IgG đạt mức có hiệu quả bảo vệ tăng dần ở các nhóm tuổi lớn hơn, cao nhất ở nhóm phụ nữ từ 30 - 39 tuổi. Việc lý giải cho tỷ lệ miễn dịch rất thấp ở nhóm dưới 1 tuổi cũng có thể còn một lý do khác là tâm lý muốn dùng vắc xin trong tiêm chủng dịch vụ (TCDV) ở các thành phố lớn (cụ thể trong trường hợp này là Hà Nội). Tại thời điểm nghiên cứu, các phác đồ tiêm vắc xin sởi kết hợp cho trẻ loại phải trả tiền (vắc xin dịch vụ) là vào thời điểm trẻ tròn 1 tuổi nên việc trẻ dưới 1 tuổi có tỉ lệ bảo vệ thấp là cũng có thể do nguyên nhân chò đến tuổi tiêm vắc xin dịch vụ [22]. Nghiên cứu về loại hình tiêm chủng tại Hà Nội năm 2016 cho thấy những trẻ sử dụng vắc xin dịch vụ có khả năng được tiêm chủng đầy đủ chỉ bằng 0,19 lần so với những trẻ sử dụng vắc xin miễn phí trong TCMR. Trẻ sống ở khu vực thành thị có khả năng sử dụng vắc xin dịch vụ cao gấp 30,5 lần so với trẻ sống ở khu vực nông thôn [25]. Tại Hà Nội, tỷ lệ tiêm chủng đầy đủ vắc xin sởi năm 2016 chỉ đạt 75,71%, tiêm chủng đúng lịch chỉ đạt 68,54%

[27]. Như vậy, những trẻ ở các thành phố lớn có cơ hội tiếp xúc và sử dụng vắc xin dịch vụ nhiều hơn thì có 1 tỷ lệ lớn hơn tiêm chủng chậm so với lịch tiêm chủng quốc gia. Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu cho thấy những đứa trẻ con của các bà mẹ có trình độ văn hóa cao và gia đình có điều kiện kinh tế thì tỷ lệ tiêm chủng vắc xin sởi lại sụt giảm [91]. Như vậy, việc đồng nhất lịch tiêm chủng các vắc xin trong TCMR và TCDV cũng cần được xem xét để tránh việc trì hoãn do chờ đến tuổi tiêm vắc xin TCDV. Ngoài ra, một trong những nguyên nhân chính khiến trẻ không được tiêm chủng đúng lịch ở Hà Nội là do trẻ ốm [15][32]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thành Huế và cộng sự về thực trạng tiêm chủng đầy đủ, đúng lịch 8 loại vắc xin ở trẻ em dưới 1 tuổi tại khu vực ngoại thành Hà Nội năm 2016 cho thấy những trẻ đã nằm viện ít nhất 1 lần trong năm có tỷ lệ tiêm chủng đúng lịch thấp hơn những trẻ chưa nằm viện lần nào (OR = 0,65). Điều này có thể giải thích do trẻ ốm hoặc đi viện vào đúng thời gian tổ chức buổi tiêm chủng thường xuyên, hoặc bố mẹ trẻ cho rằng sức khỏe của trẻ không đủ để đi tiêm ở lần tiêm gần nhất khi đến tuổi tiêm chủng, dẫn đến việc tiêm chậm so với lịch [27].

Trong 9 tháng đầu năm 2017, mặc dù tỷ lệ tiêm chủng chung của toàn khu vực miền Bắc đối với mũi vắc xin sởi thứ nhất và thứ 2 đều đạt, tính riêng Hà Nội cũng đạt tỷ lệ này, nhưng toàn miền Bắc đã ghi nhận 99 ca mắc sởi [36]. Các ca mắc tại Hà Nội chiếm 45,5% số trường hợp mắc toàn quốc nhưng rải rác tại 42 quận huyện, xã phường, không tập trung thành ổ dịch.

Trong số các trường hợp mắc sởi ở Hà Nội có 68,9% là trẻ từ 9 tháng trở lên, nhưng có 22 trẻ chưa tiêm chủng (chiếm 70,9% số trẻ từ 9 tháng tuổi). Có thể thấy tỷ lệ tiêm chủng thấp hoặc không tiêm chủng do chưa đến tuổi tiêm có ảnh hưởng rõ rệt tới việc làm tăng tỷ lệ mắc bệnh sởi. Điều

này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu vụ dịch sởi tại Hà Nội năm 2014 do tác giả Nguyễn Ngọc Quỳnh và các cộng sự thực hiện cho thấy có hơn 74% trường hợp mắc không được tiêm chủng hoặc tiêm chủng không đầy đủ. Đối tượng không tiêm chủng có nguy cơ mắc sởi cao gấp 3,5 lần đối tượng được tiêm chủng đầy đủ, đối tượng tiêm vắc xin sởi chưa đầy đủ có nguy cơ mắc sởi cao gấp 2,1 lần đối tượng tiêm chủng đầy đủ [31].

Theo báo cáo tổng kết Tiêm chủng mở rộng năm 2012 của Dự án Tiêm chủng mở rộng quốc gia, tỷ lệ tiêm chủng vắc xin sởi mũi thứ nhất cho trẻ dưới 1 tuổi ở qui mô tỉnh, thành phố tại các tỉnh miền Bắc hầu hết đạt >90%, trừ Phú Thọ, Vĩnh Phúc chưa đạt 90%. Có 21/28 tỉnh đạt tỷ lệ tiêm vắc xin sởi mũi 1 >95%. Tuy nhiên toàn miền Bắc vẫn còn 31/326 huyện có tỷ lệ tiêm chủng đầy đủ cho trẻ dưới 1 tuổi thấp hơn 90% (chiếm 9,5%). Có 11/28 tỉnh có tỷ lệ tiêm vắc xin sởi mũi 2 cho trẻ 18 tháng tuổi thấp hơn 90%, trong đó những tỉnh thấp nhất là Lào Cai (53,2%), Quảng Ninh (67,9%), Hà Giang (70,3%) [37]. Năm 2013, 26/28 tỉnh miền Bắc đạt tỷ lệ tiêm vắc xin sởi mũi 1 trên 95% ở qui mô tỉnh, thành phố, chỉ có Quảng Ninh đạt tỷ lệ dưới 95% (91,6%) và Hà Giang đạt tỷ lệ dưới 90% (88,8%). Tuy nhiên ở qui mô quận huyện vẫn còn 14% số quận huyện có tỷ lệ tiêm chủng đầy đủ cho trẻ dưới 1 tuổi thấp hơn 80% và 21,6% số quận huyện có tỷ lệ tiêm chủng đầy đủ cho trẻ dưới 1 tuổi thấp hơn 90%. Tỷ lệ tiêm vắc xin sởi mũi 2 cho trẻ 18 tháng tuổi ở miền Bắc chỉ đạt 88,7% và có 13/28 tỉnh đạt tỷ lệ thấp hơn 90% ở qui mô tỉnh, thành phố, trong đó thấp nhất là Hà Giang (63,4%), Lạng Sơn (70,9%) và Yên Bái (72,3%) [38]. Tỷ lệ tiêm chủng thấp có thể là nguyên nhân khiến số trường hợp chưa có đáp ứng miễn dịch tích lũy nhiều khiến dịch bùng phát và lan truyền. Việc tiêm vắc xin đầy đủ, đúng lịch cho trẻ, đặc biệt là ở qui mô xã, phường đối với

các vắc xin thuộc Chương trình tiêm chủng mở rộng là rất quan trọng để phòng bệnh sởi cũng như các bệnh truyền nhiễm khác.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy tiêm chủng cho trẻ trước hoặc vào lúc 6 tháng tuổi thường không có hiệu quả do hệ miễn dịch chưa ổn định và do vẫn còn tồn tại kháng thể của mẹ trong cơ thể trẻ. Có tới 99% trẻ dưới 1 tuổi sinh ra từ những người mẹ đã được tiêm vắc xin bị thiếu hụt kháng thể với sởi vào lúc 6 tháng tuổi [57]. Nghiên cứu về dịch sởi ở Trung Quốc cho thấy tỷ lệ huyết thanh dương tính với sởi giảm từ 60% ở nhóm trẻ từ 0 - 1 tháng tuổi tới còn 18,2% ở nhóm trẻ 6 - 7 tháng tuổi [82]. Đến 9 - 12 tháng tuổi thì lượng kháng thể thụ động này không còn phát hiện được nữa [99]. Nồng độ kháng thể thụ động mà người mẹ truyền qua nhau thai cho trẻ một phần được xác định theo nồng độ kháng thể của mẹ trong thời gian mang thai, mà nồng độ này thì phụ thuộc vào tình trạng dinh dưỡng và miễn dịch của người mẹ [57]. Tuy nhiên nếu tiêm vắc xin sởi cho trẻ từ 3 tháng tuổi cũng cho thấy có tác dụng một phần [62][65][73]. Ở những quần thể có tỷ lệ tiêm chủng cao, số trẻ dưới 1 tuổi cảm nhiễm với sởi tăng. Do đó tại nhiều nước phát triển có tỷ lệ tiêm chủng cao, các vụ dịch sởi cũng thường ghi nhận tỷ lệ mắc cao ở trẻ dưới 1 tuổi [57]. Theo nghiên cứu tồn lưu miễn dịch với sởi ở trẻ 2 - 9 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, Hải Dương năm 2015 cho thấy có tới 86,9% trẻ không còn lượng kháng thể IgG đủ để bảo vệ. Nhóm trẻ 2 tháng tuổi có tỷ lệ kháng thể bảo vệ cao nhất (35,1%), tiếp theo là nhóm từ 3 - 5 tuổi (21,3%), nhóm trẻ từ 6 - 9 tháng tuổi có tỷ lệ có kháng thể bảo vệ thấp nhất (0,5%). 100% trẻ từ 7 - 9 tháng tuổi không còn kháng thể bảo vệ [20]. Như vậy nhóm trẻ từ 6 tháng - 9 tháng tuổi hầu như không có miễn dịch bảo vệ khỏi bệnh sởi, khi có nguy cơ xảy ra dịch hoặc trong vụ dịch cần phải xem xét tiêm vắc xin sởi cho nhóm trẻ này. Mặc dù khả năng tạo miễn dịch không cao nhưng chiến lược này cũng

đã mang lại hiệu quả trong vụ dịch tại Hoa Kỳ cũng như tại các quốc gia khác nơi có dịch sởi lưu hành [54][59]. Do đó vắc xin sởi cũng được khuyến cáo để tiêm cho trẻ từ 6 tháng tuổi trong các vụ dịch [93]

Nếu tiêm chủng cho trẻ lúc 8 - 9 tháng tuổi thì tỷ lệ có đáp ứng kháng thể sau 1 liều vắc xin là 89,6% (82% - 95%). Tiêm chủng cho trẻ vào lúc 11 - 12 tháng tuổi thì tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh là 99% (93% - 100%) [92]. Các nghiên cứu về sử dụng vắc xin sởi tại các nước đang phát triển cho thấy việc tiêm vắc xin sởi có tác dụng làm giảm tử vong không chỉ đối với bệnh sởi mà còn giảm tử vong do tất cả các bệnh nhiễm trùng khác, cho thấy ảnh hưởng chung (không đặc hiệu) của vắc xin sởi đối với hệ miễn dịch của trẻ [57].

Miễn dịch tạo ra do mắc sởi tự nhiên hoặc tiêm vắc xin đều kéo dài. Mặc dù lượng kháng thể tạo ra sau khi tiêm chủng giảm dần theo thời gian, nhưng trí nhớ miễn dịch vẫn tồn tại, và khi tái phơi nhiễm với vi rút sởi thì hầu hết những người đã được tiêm vắc xin đều tạo được miễn dịch bảo vệ [104]. Việc tiêm chủng nhắc lại có thể làm tăng mức độ miễn dịch lên tới 99%. Những người có được miễn dịch đối với bệnh sởi do tiêm chủng thì nồng độ kháng thể thấp hơn và giảm nhanh hơn so với miễn dịch do nhiễm sởi tự nhiên [18][57]. Điều này giải thích lý do nồng độ kháng thể của nhóm phụ nữ dưới 30 tuổi thấp hơn nhóm trên 30 tuổi (sinh từ năm 1983 trở về trước - khi chưa triển khai chương trình TCMR trên toàn quốc, những người này hầu hết đều đã nhiễm sởi tự nhiên) [23].

Đối với các trẻ từ 9 tuổi trở xuống, tỷ lệ có nồng độ IgG đạt mức độ bảo vệ ở nhóm trẻ từ 5 tuổi trở lên cũng cao hơn. Không có sự khác biệt về nồng độ IgG giữa nam và nữ. Điều này phù hợp với đặc điểm của vụ dịch sởi năm 2013 - 2014 chủ yếu tập trung vào đối tượng trẻ nhỏ dưới 5 tuổi, phân bố đồng đều ở cả nam lẫn nữ. Kết quả này cũng phù hợp với các

ngiên cứu trước đây không ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh giữa nam và nữ khi được tiêm vắc xin sởi và không có cơ sở miễn dịch học cho sự khác biệt về đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin sởi giữa hai giới [92].

Ở các phụ nữ từ 16 tuổi trở lên, nồng độ IgG cao hơn hẳn so với nhóm trẻ từ 9 tuổi trở xuống. Tỷ lệ có kháng thể IgG đạt mức có hiệu quả bảo vệ cao nhất là ở nhóm người từ 30 tuổi trở lên (94,2%), tiếp theo là nhóm từ 20 tuổi đến < 30 tuổi (88%). Nhóm từ 20 - 24 tuổi là những người sinh từ năm 1989 - 1993, khi tỷ lệ bao phủ 1 mũi vắc xin sởi đã đạt tới > 90% thì tỷ lệ mắc sởi trong vụ dịch cũng thấp (4,2%) tương ứng với tỷ lệ đạt nồng độ IgG bảo vệ cao. Tuy nhiên nhóm từ 16 - 19 tuổi (sinh từ 1993 - 1997) mặc dù đã được tiêm vắc xin sởi mũi 1 trong tiêm chủng thường xuyên và tiêm bổ sung mũi 2 trong chiến dịch năm 2002 tại miền Bắc nhưng tỷ lệ có kháng thể IgG đạt mức bảo vệ lại không cao bằng nhóm trên 20 tuổi và trên 30 tuổi. Nguyên nhân có thể do tỷ lệ bao phủ chưa đảm bảo hoặc chất lượng mũi tiêm chưa cao. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu do tác giả Đặng Thanh Huyền và các cộng sự thực hiện tại bệnh viện đa khoa Đông Anh, Hà Nội năm 2016 thực hiện trên 272 phụ nữ mang thai và 196 trẻ sơ sinh sinh ra từ các bà mẹ trên nhằm xác định tình trạng kháng thể IgG kháng sởi. Theo đó tỷ lệ phụ nữ mang thai có kết quả xét nghiệm IgG kháng sởi dương tính tăng dần theo tuổi, nhóm từ 30 tuổi trở lên có tỷ lệ dương tính cao nhất, tiếp theo là nhóm 25 - 29 tuổi và 20 - 24 tuổi, nhóm có tỷ lệ được bảo vệ thấp nhất là nhóm 18 - 19 tuổi [23].

Năm 2007 chiến dịch tiêm chủng bổ sung (SIA) cũng được triển khai tại 17 tỉnh miền núi phía Bắc cho lứa tuổi từ 6 - 20 tuổi, nhưng đến năm 2008 - 2010 dịch sởi vẫn xảy ra ở vùng đồng bằng sông Hồng, chứng tỏ SIA theo địa phương không ngăn chặn được dịch ở nơi không triển khai

SIA [86]. Điều này cũng tương tự như tại Trung Quốc: từ năm 2004 - 2009, 27 trong số 31 tỉnh thuộc lục địa Trung Quốc đã tiến hành các chiến dịch tiêm chủng bổ sung cho trẻ từ 8 tháng đến 14 tuổi theo từng tỉnh. Tháng 9/2010, Trung Quốc triển khai một chiến dịch tiêm chủng bổ sung trên toàn quốc cho nhiều nhóm tuổi khác nhau. Tất cả các trẻ đều được tiêm vắc xin không kể tiền sử tiêm chủng trước đó. Bằng cách thực hiện các chiến dịch tiêm chủng bổ sung ở qui mô toàn tỉnh hoặc toàn quốc, các tỉnh đều đã tiêm chủng bao phủ được cho nhóm trẻ sinh từ 1995 - 2009 thông qua các chiến dịch năm 2010. Nhờ những nỗ lực này, tỷ lệ mắc sởi giảm mạnh từ 99,4/1 triệu dân năm 2008 xuống còn 4,6/1 triệu dân năm 2012. tuy nhiên dịch vẫn tiếp tục lưu hành và bùng phát vào năm 2012 - 2013 [48]. Các chiến dịch tiêm chủng bổ sung rất có hiệu quả trong việc củng cố tỷ lệ tiêm chủng, hạn chế các lỗ hổng miễn dịch trong cộng đồng hoặc nhóm đối tượng đích và những hoạt động này đã được triển khai tại nhiều quốc gia, vùng lãnh thổ. Tuy nhiên vẫn cần thiết phải duy trì tiêm chủng thường xuyên chứ không chỉ dựa vào các chiến dịch tiêm chủng bổ sung vì các chiến dịch này được tiến hành không thường xuyên và sẽ khiến tạo ra khối cảm thụ lớn giữa các chiến dịch.

Nhóm phụ nữ từ 30 tuổi trở lên có tỷ lệ IgG đạt mức bảo vệ rất cao. Trung bình nhân hiệu giá kháng thể của nhóm này cũng đạt tới 1082,8. Việc phơi nhiễm với vi rút tại vùng lưu hành sởi có thể là nguyên nhân làm duy trì miễn dịch lâu dài và khiến nồng độ miễn dịch tăng lên ở nhóm người lớn, mặc dù chưa có bằng chứng chứng minh điều này [104]. Ngoài ra, trung bình nhân hiệu giá kháng thể của nhóm phụ nữ từ 16 - 39 tuổi cao hơn so với nhóm trẻ từ 9 tuổi trở xuống có thể do 1 nguyên nhân nữa là các phụ nữ tuổi sinh đẻ đã tiêm vắc xin phối hợp để phòng bệnh rubella trước khi mang thai, trong thành phần vắc xin này có cả kháng nguyên sởi.

Nhờ thành công của nhiều năm triển khai chương trình tiêm chủng mở rộng, tỷ lệ mắc sởi đã giảm đáng kể. Tuy nhiên điều này cũng khiến nhiều phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ (có miễn dịch do được tiêm chủng) không truyền được lượng kháng thể đủ để bảo vệ cho con [23]. Vì vậy để tăng nồng độ kháng thể bảo vệ cho trẻ nhỏ chưa đến tuổi tiêm chủng, cần cân nhắc việc tiêm vắc xin sởi cho phụ nữ tuổi sinh đẻ hoặc trước khi có thai. Theo kết quả nghiên cứu kháng thể IgG kháng sởi ở các cặp mẹ - con tại bệnh viện Đông Anh, Hà Nội năm 2016, nhóm trẻ sơ sinh từ những người mẹ đã tiêm vắc xin sởi có nồng độ trung bình nhân kháng thể kháng sởi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ sinh ra từ những người mẹ không tiêm vắc xin sởi (3.464,1 mIU/ml so với 1.446,9 mIU/ml) [23].

Nhóm tư vấn kỹ thuật về tiêm chủng và các bệnh có vắc xin dự phòng (TAG) họp tháng 7/2016 đã khuyến cáo các quốc gia cần tiêm vắc xin sởi vào năm tuổi thứ 2 cho tất cả các trẻ, bằng cách sử dụng vắc xin sởi - rubella (MR) hoặc các vắc xin khác theo lịch trình. Tiêm chủng cho lứa tuổi này cũng nhằm mục đích bảo vệ cho các trẻ chưa được tiêm chủng đầy đủ [94]. Trẻ nhiễm HIV cần được tiêm vắc xin sởi liều đầu tiên lúc 6 tháng tuổi và tiếp theo là 2 liều nữa ở những vùng có tỷ lệ nhiễm HIV và sởi cao [43].

Để phòng ngừa bệnh sởi, sử dụng vắc xin là biện pháp hiệu quả nhất. Đối với các quốc gia vẫn còn bệnh sởi lưu hành, với nguy cơ tử vong cao ở trẻ nhỏ thì cần tiêm mũi vắc xin thứ nhất lúc trẻ được 9 tháng tuổi. Việc tiêm chủng mũi thứ nhất đúng lịch rất quan trọng để tạo hiệu quả bảo vệ khi trẻ còn nhỏ. Mũi vắc xin sởi thứ 2 cần được tiêm vào lúc trẻ được 15 - 18 tháng tuổi, khoảng cách tối thiểu giữa 2 mũi vắc xin sởi là 4 tuần [92]. Nếu tiêm vắc xin mũi thứ nhất cho trẻ trước 9 tháng tuổi thì mũi đó sẽ được tính là mũi 0 và trẻ cần được tiêm thêm mũi 1 và mũi 2 theo lịch tiêm

chủng quốc gia [92]. Theo kết quả nghiên cứu đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi cho trẻ em 18 tháng tuổi tại huyện Kim Bôi, tỉnh Hòa Bình năm 2012, 100% trẻ 18 tháng tuổi đã được tiêm chủng 1 mũi vắc xin sởi nhưng tỷ lệ trẻ có nồng độ kháng thể đủ bảo vệ chỉ là 75%, như vậy vẫn còn 25% số trẻ không được bảo vệ. Tuy nhiên sau khi tiêm mũi thứ 2 tất cả các trẻ đều có kháng thể IgG kháng sởi trên ngưỡng bảo vệ [24]. Việc tiêm đủ 2 mũi vắc xin sởi là rất quan trọng để phòng bệnh cho trẻ. Ngoài ra, bên cạnh việc tiêm 2 mũi vắc xin sởi cho trẻ nhỏ thì vẫn cần tiến hành các đợt tiêm chủng bổ sung cho những nhóm trẻ lớn hơn do miễn dịch sau tiêm chủng giảm dần theo năm [41].

Kế hoạch hành động tiêm chủng toàn cầu của Tổ chức Y tế thế giới giai đoạn 2011 - 2020 (GVAP) cũng đã nhấn mạnh mục tiêu các quốc gia cần phải cam kết coi tiêm chủng là biện pháp ưu tiên và mọi người dân cũng như cộng đồng đều phải hiểu về giá trị của vắc xin, coi tiêm chủng là quyền lợi và trách nhiệm của mình [102].

WHO đưa ra mục tiêu tới cuối năm 2020 loại trừ được bệnh sởi và rubella tại ít nhất 5 khu vực của WHO. Chiến lược này tập trung vào 5 thành phần sau [96]:

- Đạt được và duy trì tỷ lệ tiêm chủng cao 2 liều vắc xin chứa thành phần sởi và rubella;
- Giám sát bệnh hiệu quả, đánh giá các hoạt động của chương trình để đảm bảo các hoạt động tiêm chủng đạt kết quả;
- Xây dựng và duy trì các giải pháp chuẩn bị sẵn sàng và đáp ứng nhanh với các vụ dịch và quản lý điều trị ca bệnh;
- Truyền thông và cam kết mạnh mẽ để cộng đồng tin tưởng và mong muốn được tiêm chủng; và

- Thực hiện các nghiên cứu cần thiết để hỗ trợ những hoạt động có tính hiệu quả/chi phí cao, nâng cao chất lượng tiêm chủng và các công cụ chẩn đoán.

Để thực hiện được mục tiêu này, WHO khuyến cáo các quốc gia phải duy trì tỷ lệ tiêm chủng thường xuyên đủ 2 mũi cho trẻ đạt tỷ lệ từ 95% trở lên ở qui mô tuyến quận huyện [92], kết hợp với các đợt tiêm vét cứ mỗi 3 năm một lần với tỷ lệ từ 90 - 95% đối với cả mũi thứ nhất và mũi thứ 2 trên qui mô toàn quốc, cùng với các chiến dịch tiêm chủng bổ sung [74]. Các chiến dịch tiêm chủng này rất hiệu quả đối với những quốc gia mà hoạt động tiêm chủng thường xuyên được tiến hành theo định kỳ, đây là một chiến lược quan trọng để bảo vệ những trẻ không tiếp cận được với dịch vụ tiêm chủng, đặc biệt là ở những vùng sâu vùng xa, vùng khó khăn [92]. Những thách thức đối với mục tiêu loại trừ sởi hiện nay là tỷ lệ tiêm chủng thường xuyên chưa được duy trì ở tỷ lệ cao, các chiến dịch tiêm vét và tiêm chủng bổ sung chưa đạt tỷ lệ hoặc tiến hành chậm, các hoạt động giám sát chưa đạt hiệu quả. Để đánh giá việc đạt được mục tiêu loại trừ sởi, Ủy ban xác nhận loại trừ sởi của khu vực sẽ xem xét 5 nhóm bằng chứng: dịch tễ học của bệnh, miễn dịch cộng đồng, chất lượng giám sát, tính bền vững của chương trình, và bằng chứng về kiểu gen vi rút sởi. Những bằng chứng này sẽ được đánh giá đồng thời để xác nhận tình trạng loại trừ được bệnh sởi [92].

Để thực hiện chiến lược loại trừ sởi của WHO, Ủy ban quốc gia loại trừ sởi của Việt Nam đã xây dựng hướng dẫn kỹ thuật các hoạt động tiến tới loại trừ sởi nhằm đáp ứng 3 tiêu chí (có đầy đủ tài liệu chứng minh không có sự lây truyền vi rút sởi lưu hành địa phương trong vòng 36 tháng kể từ khi ca sởi lưu hành cuối cùng được xác định; hệ thống giám sát sởi được xác nhận đạt yêu cầu và bằng chứng vi rút học chứng minh sự lây

truyền của vi rút sởi lưu hành bị cắt đứt) và 5 bằng chứng (dịch tễ bệnh sởi; chất lượng của hệ thống giám sát dịch tễ và giám sát phòng thí nghiệm bệnh sởi; phân tích tình hình tiêm chủng và tình trạng miễn dịch cộng đồng chứng minh các nhóm tuổi có miễn dịch ở mức cao; sự lây truyền vi rút sởi bị cắt đứt; sự bền vững của chương trình TCMR và nguồn lực tổ chức các chiến dịch tiêm chủng bổ sung và để duy trì loại trừ bệnh sởi) [19].

Trong đó hướng dẫn này hoạt động tiêm chủng vắc xin sởi và duy trì miễn dịch cộng đồng được đặt lên hàng đầu, bao gồm các hình thức tiêm chủng thường xuyên theo lịch (mũi 1 lúc trẻ 9 tháng tuổi và mũi 2 lúc trẻ 18-24 tháng tuổi với tỷ lệ tiêm chủng 2 liều vắc xin sởi trên quy mô tuyến huyện đạt trên 95%; Tiêm chủng chiến dịch bổ sung cho trẻ dưới 5 tuổi đạt $\geq 95\%$ ở qui mô toàn quốc và tuyến huyện, định kỳ mỗi 3 - 5 năm nhằm giảm thiểu khoảng trống miễn dịch ở trẻ nhỏ do chưa được tiêm chủng, tiêm chủng chưa đủ mũi, chưa có đáp ứng miễn dịch sau tiêm; Phối hợp với ngành giáo dục triển khai quy định về tiêm chủng vắc xin sởi trước khi trẻ nhập học; Tiêm chủng cho các đối tượng khác (cán bộ y tế, khu công nghiệp, người đi vào vùng dịch, vùng/nhóm nguy cơ cao). Khi có dịch thì cần đánh giá tình hình và lập kế hoạch chống dịch trong đó có tiêm vắc xin sởi cho nhóm nguy cơ (trẻ từ 9 tháng đến dưới 6 tuổi trên phạm vi xã, huyện, trẻ từ 9 tháng đến 15 tuổi chưa được tiêm vắc xin sởi) [19].

Mặc dù mục tiêu loại trừ sởi có thể đạt được bằng giải pháp sử dụng vắc xin, nhưng các quốc gia cần phải có cam kết chính trị mạnh mẽ để thực hiện [52]. Cụ thể là hệ thống tiêm chủng quốc gia cần được duy trì và củng cố, có nguồn ngân sách bền vững để đáp ứng được nhu cầu về vắc xin, vật tư tiêm chủng cũng như việc triển khai công tác tiêm chủng để tất cả người dân đều có thể tiếp cận được. Việc cung ứng vắc xin cho toàn cầu cũng là một thách thức trong những năm gần đây. Hiện tượng thiếu vắc xin xảy ra

ở cả các nước thu nhập trung bình cao và thấp [68]. Tại Việt Nam, tình trạng thiếu vắc xin cục bộ đôi khi cũng xảy ra đối với các vắc xin trong tiêm chủng mở rộng và tiêm chủng dịch vụ, nguyên nhân do việc cung ứng vắc xin không kịp tiến độ. Năm 2017, từ tháng 12 đã thiếu vắc xin MR tiêm nhắc lại cho trẻ 18 tháng tuổi ở nhiều tỉnh, thành phố.

Do đó, để đạt được mục tiêu loại trừ bệnh sởi, bên cạnh việc tối ưu hóa hiệu quả của tiêm chủng, duy trì tỷ lệ tiêm chủng cao [50], giảm thiểu những khoảng trống miễn dịch trong cộng đồng [67], những hoạt động phòng ngừa bệnh khác cũng cần được quan tâm, như giám sát phát hiện sớm dịch bệnh, cách ly, quản lý ca bệnh tốt, điều trị kịp thời các biến chứng để tránh tử vong và kiểm soát dịch hiệu quả.

4.4. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu:

Nghiên cứu có các ưu điểm sau:

- Nghiên cứu thu được các số liệu trên qui mô toàn miền Bắc
- Số liệu được thu thập theo qui trình giám sát chuẩn của Bộ Y tế, có các định nghĩa ca bệnh, tử vong, kỹ thuật thu thập số liệu, biểu mẫu báo cáo đầy đủ, thống nhất, sử dụng sổ hoặc phiếu tiêm chủng để đánh giá tiền sử tiêm chủng, do đó hạn chế được sai số nhớ lại.
- Hệ thống giám sát bệnh truyền nhiễm được triển khai đồng bộ từ trung ương đến địa phương, có nhiều kinh nghiệm trong giám sát và đáp ứng dịch bệnh.
- Kết quả xét nghiệm đáng tin cậy do sử dụng các kỹ thuật hiện đại, được thực hiện tại cơ sở xét nghiệm chuẩn thức, theo qui trình của Tổ chức Y tế thế giới.

Tuy nhiên nghiên cứu vẫn còn một số hạn chế như sau:

- Cơ sở dữ liệu từ nhiều nguồn khác nhau.

- Nghiên cứu hồi cứu báo cáo từ các tỉnh, sử dụng các số liệu đã được thu thập từ trước nên có thể có sai số như: thiếu thông tin về một số biến số nghiên cứu, bỏ sót số ca mắc trong quá trình thu thập; một số trường hợp không được báo cáo hoặc không được xét nghiệm chẩn đoán do số trường hợp mắc nhiều trong một thời gian ngắn dẫn đến tình trạng quá tải bệnh viện, cán bộ y tế không ghi nhận được đủ các số liệu. Tiền sử tiếp xúc với nguồn truyền nhiễm bệnh sởi có thể không đầy đủ do sai số nhớ lại.

- Đối với các trường hợp tử vong, các báo cáo từ bệnh viện thiếu một số thông tin về chẩn đoán lúc vào viện dẫn đến khó xác định có tình trạng lây chéo và nhiễm sởi sau khi vào viện hay không. Ngoài ra, thiếu thông tin về tình trạng đồng nhiễm với các tác nhân gây bệnh khác và thông tin về bệnh phối hợp cũng như thời điểm mắc sởi, dẫn đến việc khó xác định nguyên nhân tử vong của các trường hợp được chẩn đoán tử vong do sởi hay do bệnh lý có sẵn.

- Nghiên cứu sử dụng mẫu bệnh phẩm để xét nghiệm tình trạng miễn dịch của trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 - 39 tuổi được lấy từ ngân hàng mẫu của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương được thu thập từ các Bệnh viện ở Hà Nội nhằm mục tiêu nghiên cứu khác nên cỡ mẫu chưa đủ lớn, đặc biệt ở nhóm phụ nữ từ 16 - 39 tuổi, chưa đại diện cho toàn khu vực. Thiếu số liệu trẻ theo từng tháng tuổi ở nhóm trẻ dưới 1 tuổi nên không xác định được rõ nguyên nhân kháng thể IgG thấp ở trẻ dưới 1 tuổi là do thiếu kháng thể từ mẹ truyền, do kháng thể giảm nhanh hay do tiêm chủng chậm so với lịch. Thiếu thông tin về tiền sử tiêm chủng và mắc sởi của các trường hợp được lấy mẫu này nên không lý giải được nguyên nhân kháng thể IgG thấp hoặc cao hơn ngưỡng bảo vệ.

Mặc dù có các hạn chế nêu trên, nhưng nghiên cứu vẫn cung cấp được các bằng chứng khoa học đáng tin cậy về đặc điểm dịch tễ học, lâm

sàng, dịch tể học phân tử và nguyên nhân vụ dịch sởi 2013 - 2014 tại miền Bắc Việt Nam, làm cơ sở cho các đề xuất về giải pháp phòng chống dịch bệnh, tiến tới mục tiêu loại trừ sởi trong thời gian tới.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng bệnh sởi tại miền Bắc, năm 2013 - 2014

- Dịch sởi năm 2013 - 2014 xảy ra tại hầu hết các tỉnh, tập trung thành các ổ dịch ở khu vực miền núi và phân bố rải rác ở khu vực đồng bằng. Dịch khởi phát từ Lai Châu tháng 4/2013, lan ra các tỉnh miền núi lân cận, sau đó lan ra các tỉnh đồng bằng từ tháng 2/2014. Tỷ lệ mắc cao ở vùng Đồng Bằng sông Hồng và Đông Bắc bộ. Bệnh sởi tập trung chủ yếu ở trẻ dưới 1 tuổi (37,1%) và 1 - 4 tuổi (25,1%). Tỷ lệ mắc cao ở các nhóm trẻ chưa tiêm chủng hoặc tiêm chủng không đầy đủ (trong số trẻ dưới 1 tuổi thì trẻ dưới 9 tháng tuổi - lứa tuổi chưa được tiêm chủng chiếm tỷ lệ 69,5%, hơn 70% các trường hợp mắc chưa được tiêm chủng, tiêm chủng không đầy đủ hoặc không rõ tiền sử tiêm chủng).

- Các triệu chứng điển hình của sởi như sốt, phát ban, viêm long đường hô hấp trên chiếm tỷ lệ cao (trên 94%). Không có bất thường về các biểu hiện lâm sàng. Tiền sử phơi nhiễm không rõ ràng (92,7% báo cáo không có tiền sử tiếp xúc với các trường hợp sốt phát ban).

- Trong số các trường hợp tử vong liên quan đến sởi, hầu hết là trẻ dưới 5 tuổi (chiếm 96,5%), đặc biệt là nhóm trẻ dưới 9 tháng tuổi - là tuổi chưa đến tuổi tiêm chủng (chiếm 42%). Tử vong chủ yếu xảy ra tại các bệnh viện Trung ương, nguyên nhân chủ yếu có thể là sởi trên bệnh nhân có các bệnh lý nền khác. Trong số trẻ tử vong thuộc diện tiêm chủng bắt buộc, tỷ lệ tiêm vắc xin rất thấp (4,8%).

2. Đặc điểm dịch tễ học phân tử của vi rút sởi tại miền Bắc, năm 2013 - 2014

Chủng vi rút sởi kiểu gen H1 trong vụ dịch 2013 - 2014 không phải là chủng vi rút mới.

- Kiểu gen vi rút sởi chiếm ưu thế trong năm 2013 - 2014 ở miền Bắc là H1 (97,5%). Có mối liên hệ di truyền gần gũi giữa các chủng vi rút H1 trong vụ dịch 2013 - 2014 tại miền Bắc và các chủng vi rút H1 ở Việt Nam trước đó và với chủng vi rút H1 của Trung Quốc.

- Kiểu gen vi rút sởi D8 chỉ chiếm tỷ lệ rất thấp (2,5%), có mối quan hệ về mặt di truyền gần với các chủng Châu Âu. Có sự tương đồng cao (99,9%) giữa các chủng kiểu gen D8 ở miền Bắc, miền Nam và Tây Nguyên.

3. Tình trạng miễn dịch với bệnh sởi của trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 đến 39 tuổi ở khu vực Hà Nội, năm 2013, trước thời điểm xảy ra dịch sởi

- Trẻ dưới 1 tuổi có tỷ lệ kháng thể IgG đạt mức độ bảo vệ thấp (37%). Các nhóm trẻ lớn hơn có tỷ lệ kháng thể IgG đạt mức độ bảo vệ cao hơn (76,4% ở nhóm trẻ từ 1 - 4 và 66,9% ở trẻ 5 - 9 tuổi).

- Nhóm phụ nữ từ 16 - 19 tuổi (sinh ra sau khi triển khai chương trình TCMR) tỷ lệ có kháng thể IgG đạt mức độ bảo vệ thấp hơn so với phụ nữ từ 30 - 39 tuổi (sinh trước khi có chương trình TCMR) (tương ứng là 64,1% và 94,2%).

KIẾN NGHỊ

1. Cần đảm bảo tỷ lệ tiêm chủng thường xuyên cao, đầy đủ và đúng lịch, đặc biệt là ở khu vực miền núi phía Bắc nhằm làm giảm tối đa các trường hợp mắc và tử vong. Thực hiện giám sát và báo cáo tỷ lệ tiêm chủng thường xuyên ở qui mô xã phường để có kế hoạch tiêm chủng chiến dịch bổ sung kịp thời.

2. Khi có dịch xảy ra cần đánh giá nguy cơ lan truyền dịch sởi để kịp thời triển khai tiêm chủng chống dịch cho khu vực nguy cơ và khu vực xung quanh. Thực hiện tốt việc phân tuyến điều trị, hạn chế nhập viện các trường hợp nhẹ. Tại bệnh viện cần phân luồng khám, cách ly bệnh nhân nhằm giảm nguy cơ lây nhiễm chéo.

3. Cần nghiên cứu tiêm vắc xin sởi bổ sung cho trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi trong vụ dịch và tiêm nhắc lại vắc xin có chứa thành phần sởi (MR, MMR...) cho phụ nữ trước khi có thai để tăng cường miễn dịch thụ động nhằm bảo vệ cho trẻ nhỏ chưa đến tuổi tiêm chủng khỏi mắc sởi.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN

1. 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*, Tập XXVI, số 15 (188), năm 2016, tr 21-31.

2. 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*, Tập XXVII, số 7, năm 2017, tr 26-33.

3. Đỗ Phương Loan, Triệu Thị Thanh Vân, Nguyễn Thị Mai Duyên, Nguyễn Minh Hằng, Komase Katsuhiko, Nguyễn Trần Hiền (2017), “The first appearance of measles genotype D8 in Northern Vietnam during 2013-2014 outbreak”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXVII, số 12, năm 2017, tr 29-37.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. Đặng Đức Anh và cộng sự (2010), *Vi rút y học*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2011), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm 2009*, Hà Nội.
3. Bộ Y tế (2011), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm 2010*, Hà Nội.
4. Bộ Y tế (2012), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm 2011*, Hà Nội.
5. Bộ Y tế (2013), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm 2012*, Hà Nội.
6. Bộ Y tế (2016), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm 2015*, Hà Nội.
7. Bộ Y tế (2011), *Thông tư số 43/TT-BYT ngày 05 tháng 12 năm 2011 “qui định về chế độ quản lý mẫu bệnh phẩm bệnh truyền nhiễm”*, Hà Nội.
8. Bộ Y tế (2014), *Quyết định số 601/QĐ-BYT ngày 20 tháng 2 năm 2014 về việc phê duyệt “Kế hoạch triển khai tiêm vắc xin phòng chống dịch sởi và tiêm vét vắc xin sởi”*, Hà Nội.
9. Bộ Y tế (2014), *Quyết định số 1484/QĐ-BYT ngày 26 tháng 4 năm 2014 về việc phê duyệt “Kế hoạch tiêm bổ sung vắc xin sởi miễn phí cho trẻ từ 2 tuổi đến dưới 10 tuổi tại một số tỉnh nguy cơ cao”*, Hà Nội.
10. Bộ Y tế (2014), *Quyết định số 1878/QĐ-BYT ngày 28 tháng 5 năm 2014 về việc phê duyệt “Kế hoạch triển khai chiến dịch tiêm vắc xin sởi - rubella (MR) trong Tiêm chủng mở rộng”*, Hà Nội.
11. Bộ Y tế (2016), *Quyết định số 16/QĐ-BYT ngày 06 tháng 01 năm 2016 về việc phê duyệt “Kế hoạch triển khai chiến dịch tiêm vắc xin sởi - rubella cho đối tượng trẻ 18 tháng tuổi và đối tượng 16 - 17 tuổi”*, Hà Nội.
12. Bộ Y tế (2014), *Quyết định 4845/QĐ-BYT ngày 5 tháng 12 năm 2014 về việc phê duyệt “Hướng dẫn giám sát và phòng chống bệnh sởi, rubella”*, Hà Nội.
13. Bộ Y tế (2011), *Thông tư số 26/2011/TT-BYT ngày 24 tháng 6 năm 2011 của Bộ Y tế ban hành danh mục bệnh truyền nhiễm, phạm vi, đối tượng phải sử dụng vắc xin, sinh phẩm y tế bắt buộc*, Hà Nội.
14. Bộ Y tế (2017), *Thông tư số 38/2017/TT-BYT ngày 17 tháng 10 năm 2017 của Bộ Y tế ban hành danh mục bệnh truyền nhiễm, phạm vi, đối tượng phải sử dụng vắc xin, sinh phẩm y tế bắt buộc*, Hà Nội.
15. Nguyễn Nhật Cảm, Bùi Thị Mỹ Anh, Trần Hữu Bích (2017), “Một số yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ tiêm chủng đầy đủ, đúng lịch 8 loại vắc xin ở trẻ em dưới 1 tuổi tại Hà Nội, năm 2016”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 27 (số 6).
16. Nguyễn Minh Hằng và cộng sự (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, số 15 (188).

17. Hoàng Đức Hạnh và cộng sự (2015), “Mối liên quan giữa bệnh sởi và một số yếu tố thời tiết tại thành phố Hà Nội giai đoạn 2008 - 2013”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XXV, số 3 (163).

18. Trịnh Quân Huân và cộng sự (2009), *Cẩm nang phòng chống bệnh truyền nhiễm*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

19. Dự án Tiêm chủng mở rộng quốc gia (2017), *Dự thảo hướng dẫn kỹ thuật các hoạt động tiến tới loại trừ sởi*.

20. Đặng Thị Thanh Huyền, Dương Thị Hồng, Bùi Huy Phương, Đặng Đức Anh (2016), “Đánh giá tồn lưu miễn dịch với sởi ở trẻ từ 2 - 9 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương”. *Tạp chí Y học dự phòng 2015*, tập XXVI, số 6 (179).

21. Đặng Thị Thanh Huyền và cộng sự (2014), “Đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi tại khu vực miền Bắc giai đoạn 2008 - 2012”, *Tạp chí Y học dự phòng*, số 8 (157).

22. Đặng Thị Thanh Huyền, Dương Thị Hồng (2016), “Một số đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng của bệnh sởi tại Việt Nam năm 2013 - 2014”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XXVI, số 4 (177).

23. Đặng Thị Thanh Huyền, Dương Thị Hồng, Hoàng Hồng Mai 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 XXVII, số 3.

24. Đặng Thị Thanh Huyền, Phạm Ngọc Đính, Nguyễn Văn Cường và cộng sự (2013), “Đánh giá đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi cho trẻ em 18 tháng tuổi tại huyện Kim Bôi, tỉnh Hòa Bình, năm 2012”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XXIII, số 7 (143).

25. Ngô Khánh Hoàng, Đặng Thị Kim Hạnh, Nguyễn Nhật Cảm (2017), “Ảnh hưởng của loại hình tiêm chủng tới tỷ lệ tiêm chủng đầy đủ, đúng lịch 8 loại vắc xin ở trẻ em dưới 1 tuổi tại Hà Nội, năm 2016”, *Tạp chí Y tế dự phòng*, tập 28 (số 6).

26. Phan Trọng Lân và các cộng sự (2014), “Đặc điểm dịch tễ vụ dịch sởi tại khu vực phía Nam Việt Nam, 2013 - 2014”, *Tạp chí Y tế dự phòng*, Tập XXIV, Số 3(152).

27. Phí Thị Hương Liên, Nguyễn Nhật Cảm (2017), “Thực trạng tiêm chủng đầy đủ, đúng lịch 8 loại vắc xin ở trẻ em dưới 1 tuổi và yếu tố liên quan tại khu vực thành thị thành phố Hà Nội, năm 2016”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 27 (số 6).

28. Đào Hữu Thân và cộng sự (2017), “Đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi tại Hà Nội giai đoạn 2010 - 2016”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XXVII, số 3.
29. Thủ tướng Nguyễn Tấn Dũng (2012), *Quyết định số 1208/QĐ-TTg ngày 04/9/2012 phê duyệt Chương trình mục tiêu y tế quốc gia giai đoạn 2012-2015*, Hà Nội.
30. Thủ tướng Chính phủ Phạm Gia Khiêm (1999), *Chỉ thị số 21/1999/CT-TTg ngày 31/7/1999 về việc đẩy mạnh các hoạt động đảm bảo thực hiện mục tiêu thanh toán bại liệt, loại trừ uốn ván sơ sinh và khống chế bệnh sởi vào năm 2000*, Hà Nội.
31. Nguyễn Ngọc Quỳnh, Đặng Thị Kim Hạnh, Ngô Khánh Hoàng và cộng sự (2015), “Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh sởi tại Hà Nội”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XXV, số 3 (163).
32. Sở Y tế Hà Nội (2017), *Báo cáo tình hình dịch tại Hà Nội tại Hội nghị phòng chống dịch mùa đông xuân tháng 1/2018*.
33. Nguyễn Vũ Sơn, Nguyễn Lê Khánh Hằng, Ngô Hương Giang và cộng sự (2015), “Căn nguyên vi rút hô hấp ở trẻ nhiễm vi rút sởi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương và Bệnh viện Bạch Mai, 2014”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XXV, số 8 (168).
34. Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (2013), *Báo cáo tiến độ loại trừ bệnh sởi tại Việt Nam 2006 - 2012*, Hà Nội.
35. Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (2016), *Báo cáo tổng kết nghiên cứu Dự án “Nâng cao năng lực nghiên cứu một số bệnh truyền nhiễm bị lãng quên”*, Hà Nội.
36. Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (2017), *Báo cáo tại Hội nghị phòng chống dịch miền Bắc, tháng 11.2017*.
37. Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (2013), *Báo cáo tổng kết Tiêm chủng mở rộng 2012*.
38. Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (2014), *Báo cáo tổng kết Tiêm chủng mở rộng 2013*.
39. Nguyễn Thị Thu Yến và cộng sự (2015), “Đặc điểm lan truyền và phân bố các trường hợp mắc trong vụ dịch sởi ở miền Bắc Việt Nam, 2013 - 2014”. *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXV (số 8 (168): p. 81-88).
40. Nguyễn Thị Thu Yến, Vũ Hải Hà, Phạm Quang Thái và cộng sự (2014), “Một số đặc điểm bệnh sởi và rubella khu vực miền Bắc Việt Nam giai đoạn 2007 - 2011”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XXIV, số 6 (155).

TÀI LIỆU TIẾNG ANH

41. Alexis. Pillsbury, Helen. Quinn (2015), “An assessment of measles vaccine effectiveness, Australia, 2006 - 2012”, *WPSAR*, Vol 6, No 3.

42. Amra Uzicanin và Laura Zimmerman (2011), "Field Effectiveness of Live Attenuated Measles-Containing Vaccines: A Review of Published Literature", *The Journal of Infectious Diseases*, 2011:204, tr. 133-148.
43. Ashley. Fowlkes, Desiree Witte, Judy Beeler và cộng sự (2011), "Persistence of Vaccine Induced Measles Antibody beyond Age 12 months: A comparison of Response to One and Two Doses of Edmonston-Zagreb Measles Vaccine Among HIV-Infected and Uninfected Children in Malawi", *The Journal of Infectious Diseases*, 204, tr. 149-S157.
44. Abram S. Benenson, James Chin và cộng sự (1995), Control of Communicable Diseases Manual, *American Public Health Association*.
45. Abyot. Bekele. Woyessa và các cộng sự. (2012), "Investigation of measles outbreak-Herena and Dawe-Serer Districts of Bale Zone, Oromia Region, Ethiopia, February 2011", *Retrovirology*, 9(Suppl 1), tr. 39.
46. Burton. A và các cộng sự. (2009), "WHO and UNICEF estimates of national infant immunization coverage: methods and processes", *Bull World Health Organ*, 87(7), tr. 535-41.
47. CDC (2009). Global measles mortality, 2000-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58(47), tr. 1321-6.
48. Chao Ma và cộng sự (2015), "Measles vaccine coverage estimates in an outbreak three year after the nation-wide campaign in China: implication for measles elimination, 2013", *BMC Infectious Diseases*, 22, p.15 - 23.
49. Cutts. F.T và các cộng sự (1991), "Principles of measles control", *Bull World Health Organ*, 69(1), tr. 1-7.
50. Christian. L. Althaus, Marcel. Salathe (2015), "Measle vaccination coverage and case among vaccinated persons", *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 21, No.8.
51. Do Phuong Loan, Trieu Thi Thanh Van, Nguyen Thi Mai Duyen và cộng sự (2017), "The first appearance of measles genotype D8 in Northern Vietnam during 2013 - 2014 outbreak", *VJPM*; 27 (12): 29-37.
52. Felicity. T. Cutts, Justin. Lessler, Charlotte. J.E Metcalf (2013), "Measles elimination: progress, challenges and implication for rubella control", *Vaccines*, 12 (8), tr. 917-932.
53. Fine. P.E , Clarkson. J.A (1982), "Measles in England and Wales--I: An analysis of factors underlying seasonal patterns", *Int J Epidemiol*, 11, tr. 5-14.
54. Gans. H.A, Yasukawa. L.L, Alderson. A và cộng sự (2004), "Humoral and cell-mediated immune responses to an early 2-dose measles vaccination regimen in the United States", *Journal of Infectious Diseases*, 190, tr. 83-90.

55. Gustafson. T.N và các cộng sự. (1987),“Measles outbreak in a fully immunized secondary-school population”, *New England Journal of Medicine*, 316(13), tr. 771-774.
56. Gregory. Wallace và các cộng sự (2013),“Measles - United States, January 1-August 24, 2013”, *Centers for disease control and prevention*, 62(36), tr. 741-743.
57. Hayley. A. Gans và Yvonne. A. Maldonado (2013),“Loss of Passively Acquired Maternal Antibodies in Highly Vaccinated Populations: An Emerging Need to Define the Ontogeny of Infant Immune Responses”, *Journal of Infectious Diseases*, 208 (1), p.1-3.
58. Hitoshi Murakami, Nguyen Van Cuong, Hong Van Tuan và cộng sự (2008), Epidemiological impact of a nationwide measles immunization campaign in Viet Nam: a critical review”, *Bulletin of the World Health Organization*, 86 (12).
59. Hutchins. S.S, Dezayas. A, Le Blond K và cộng sự (2001),“Evaluation of an early 2-dose measles vaccination schedule”, *American Journal of Epidemiology*, 154 (11), tr. 1064-1071.
60. Hussey. G.D, Clements. C.J (1996),“Clinical problems in measles case management”. *Ann Trop Paediatr*, 16(4), tr. 307-17.
61. Jephtha. C.Nmor, Hoang. T. Thanh, Kensuke. Goto (2011),“Recurring Measles Epidemic in Vietnam 2005 - 2009: Implication for Strengthened Control Strategies, 2011”, *Int J Biol Sci*, 7(2), p.138-146.
62. Johnson. C.E. Nalin. D.R, Chui. L.W và cộng sự (1994),“Measles vaccine immunogenicity in 6 versus 15 month old infants born to mothers in the measles vaccine era”, *Pediatrics*, 93, tr. 939-44.
63. Kaoru. Takeuchi, Naoko. Miyajima, Fumio. Kobune và cộng sự (1999),“Comparative Nucleotide Sequence Analyses of the Entire Genomes of B95a Cell-Isolated and Vero Cell-Isolated Measles Viruses from the same Patient”, *Virus Genes* 20:3, 253±257.
64. Kremer. J.R, Nguyen. G.H, Shulga. S.V, Nguyen. P.H, Nguyen. U.T, Tikhonova N.T, Muller. C.P (2017),“Genotyping of recent measles virus strains from Russia and Vietnam by nucleotide-specific multiplex PCR”, *J Med Virol*, 79(7), p. 987-94.
65. Kumar. M.I, Johnson. C.E, Chui. L.W và cộng sự (1998),“Immune response to measles vaccine in 6-month-old infants of measles seronegative mothers”, *Vaccine*, 16, tr. 2047-51.
66. Le Khanh Nguyen Hang, Loan Phuong Do, Thanh Thi Trieu Van và cộng sự (2017),“Viral co-infection among children with confirmed measles at

hospital in Hanoi, Vietnam, 2014”, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(2), 171-174.

67. Oliver. Damm, Julian. Witte, Stefanie. Wetzka và cộng sự (2016), “Epidemiology and economic burden of measles, mumps, pertussis, and varicella in Germany: a systematic review”, *Int J Public Health*, 61:847-860.

68. Patrick Lydon, Benjamin Schreiber, Aurelia Gasca và cộng sự (2017), “Vaccine Stockouts around the world: Are essential vaccines always available when needed? ”, *Vaccine*, 35 (17), tr. 2121-2126.

69. Paul. A.Rota, Kevin. Brown và Annette. Mankertz (2011), “Global Distribution of Measles Genotypes and Measles Molecular Epidemiology”, *The Journal of Infectious Diseases*, 204(1), tr. S514-S523.

70. Paul. A.Rota, Kevin.E. Brown và cộng sự (2011), “Improving Global Virologic Surveillance for Measles and Rubella”, *Supplement Article.JID 2011*, 204 (Suppl 1), tr.506-513

71. Pham. V. H, Nguyet. D. P. H, Mai. K. N. H, Truong. K. H, Huynh. L. V, Pham. T. H. T (2014), “Measles Epidemics Among Children in Vietnam: Genomic Characterization of Virus Responsible for Measles Outbreak in Ho Chi Minh City, 2014”, *EbioMedicine*, 1 (2-3), tr. 133-140.

72. Maria. Mar Mosquera, Fernando. de Ory, Juan. Emilio Echevaria và cộng sự (2010), “Measles virus genotyping and circulating genotype”, *The Open Vaccine Journal* ,3,76-85.

73. Markowitz. L.E, Sepulveda. J, Diaz-Ortega. J.L và cộng sự (1990), “Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccine”, *N Engl J Med*, 322, tr. 580-7.

74. Marco Muntean, Constantin Caraion-Buzdea (2017), “A scoping review of supplementary programs for measles elimination and epidemic control”, *Management in health*, XXI, tr. 20-31.

75. Murakami. H và các cộng sự (2008), “Epidemiological impact of a nationwide measles immunization campaign in Viet Nam: a critical review”, *Bull World Health Organ*, 86(12), tr. 948-55.

76. Mulders. M.N, Nebie. Y.K và Fack. F (2003), “Limited diversity of measles field isolates after a national immunization day in Burkina Faso: progress from endemic to epidemic transmission”, *J Infect Dis*, 187(1), tr. 277-282.

77. Morb MoMeeting of the Technical Advisoryrtal Wkly Rep (2009), Global measles mortality, 58, 1321-6.

78. Morb Mortal Wkly Rep (2011), Measles imported by returning U.S. travelers aged 6 - 23 months, 2001-2011. 60, 397-400.
79. Nei, M. and Kumar S. Molecular evolution and phylogenetics, 2000, Oxford; New York; Oxford University Press, xiv, 333
80. Orenstein. Walter. A, Perry. Robert. T và Halsey. Neal. A (2004), "The Clinical Significance of Measles: A Review", *Journal of Infectious Diseases*, 189(Supplement 1), tr. S4-S16.
81. Ramsay. M và các cộng sự. (1994), "The epidemiology of measles in England and Wales: rationale for the 1994 national vaccination campaign", *Commun Dis Rep CDR Rev*, 4(12), tr. 141-6.
82. Rong-Qiang Zhang và cộng sự (2017), "Epidemiological characteristics of measles from 2000 to 2014: Results of a measles catch-up vaccination campaign in Xianyang, China", *Journal of Infection and Public Health*, 10 (5), p.624-629.
83. Rima. B.K, Earle. J.A và Yeo. R.P (1995), "Temporal and geographical distribution of measles virus genotypes", *J Gen Virol*, 76(5), tr. 1173-1180.
84. Santibanez. S, Hubschen. J.M, Muller. C.P, Freymuth. F, Mosquera. M.M, Mamou. M.B, Mulders. M.N, Brown. K.E, Myers. R. Mankertz A (2015), "Long-term transmission of measles virus in Central and continental Western Europe", *Virus Genes*, 50(1), tr. 2-11.
85. Shannon. M. Beaty, Benhur. Lee (2016), "Constraints on the Genetic and Antigenic Variability of Measles Virus", *Viruses*, 8, 109.
86. Sniadack. D. H, Mendoza-Aldana J, Huyen DT và cộng sự (2011), "Epidemiology of a measles epidemic in Vietnam 2008-2010", *J Infect Dis*, 204 (1), tr. 476-82.
87. The Measles & Rubella Initiative (2012), Annual Report 2012, truy cập ngày 21/12/2017, tại trang web http://www.who.int/immunization/diseases/MRI_2012_Annual_Report.pdf.
88. The Measles & Rubella Initiative (2012). Moving Faster than Measles & Rubella, truy cập ngày 23/11/2017, tại trang web <http://www.measlesrubellainitiative.org/wp-content/uploads/2013/07/MRI-Fact-Sheet-FINAL-JULY9.pdf>.
89. Varun. K. Phadke và cộng sự (2016), "Association Between Vaccine Refusal and Vaccine-Preventable Diseases in the United States", *JAMA*, March 15, 315 (11), p.1149-1158.
90. Vincent Iannelli. M.D (2015), International Measles Outbreaks, truy cập ngày 23/11/2016, tại trang web <http://pediatrics.about.com/od/measles/a/measles-outbreak.htm>.

91. Vu Duy Kien, Hoang Van Minh, Kim Bao Giang và cộng sự (2017), “Trends in childhood measles vaccination highlight socioeconomic inequalities in Vietnam”, *Int J Public Health*, 62 (1), tr. 41-S49.
92. WHO (2017), Weekly Epidemiological Record, 28 April 2017, vol.92, 17 (pp.205-228).
93. WHO (2017), Summary of WHO Position Papers - Recommendations for Routine Immunization, truy cập ngày 1/8/2018 tại trang web: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf
94. WHO (2016), *25th Meeting of the Technical Advisory Group on immunization and Vaccine Preventable Diseases*, Regional Office for the Western Pacific, 26-29 July 2016.
95. WHO (2016), Field Guide. *Planning and Implementing High-Quality Supplementary Immunization Activities for Injectable Vaccines - Using an Example of Measles and Rubella Vaccines*.
96. WHO (2016), *Weekly Epidemiological Record* No. 48, 91, 561 - 584.
97. WHO (2016), Measle-Rubella Bulletin 2016 Vol.10 No.5, truy cập ngày 21/12/2017, http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/13339/Measles-Rubella_Bulletin_2016_Vol_10_No_05.pdf?ua=1
98. WHO (2015), Reported Measles Cases by WHO region 2013, 2014, as of 11 February 2015, truy cập ngày 20/12/2017, http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measlesreportedcasesbycountry.pdf.
99. WHO (2013), Measles elimination field guide, 2013, truy cập ngày 21/12/2017, tại trang web: http://www.wpro.who.int/immunization/documents/measles_elimination_field_guide_2013.pdf.
100. WHO (2012), *Measles virus nomenclature update: 2012*. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87(9), p. 73-81.
101. WHO (2012), Status Report on Progress Towards Measles and Rubella Elimination SAGE working group on measles and rubella (22 October 2012), truy cập ngày 17/6/2016, tại trang web: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/1_Status_Report_Measles_Rubella_22_Oct.pdf
102. WHO (2011), Global Vaccine Action Plan 2011 - 2020, truy cập ngày 12/12/2017 tại trang web: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/.

103. WHO (2009), WHO epidemiological record 28 August 2009 - No.35. 2009. 84, 349 - 380, truy cập ngày 17/6/2016, tại trang web: <http://www.who.int/wer/2009/wer8435.pdf>.
104. WHO (2009), *The Immunological Basis for Immunization Series - Module 7: Measles*, The WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland.
105. Xu. W, Tamin. A, Rota. J.S, Zhang. L, Bellini. W.J.Rota P.A (1998), “New genetic group of measles virus isolated in the People's Republic of China”, *Virus Res*, 54(2), p. 147-56.
106. Yan. Zhang, Zhengrong. Ding, Huiling. Wang và cộng sự (2010), “New Measles virus genotype associated with outbreak, China”, *Emerging Infectious Diseases*, Vol.16, No.6.
107. Zhang. Y và cộng sự (2012), “Single endemic genotype of measles virus continuously circulating in China for at least 16 years”, *PLoS One*, 7(4), p. e34401.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1 Các kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm và kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán sởi

Phụ lục 2 Bộ công cụ trong nghiên cứu

Phụ lục 2.1. Phiếu điều tra trường hợp nghi Sởi/Rubella

Phụ lục 2.2. Bệnh án nghiên cứu bệnh Sởi

Phụ lục 1: Các kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm và kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán sởi

1. Các kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm

1.1. Lấy máu xét nghiệm huyết thanh học

Dùng bơm kim tiêm vô trùng sử dụng một lần loại 3 ml, 5 ml và kim cánh bướm để lấy máu.

Dùng ống nghiệm đường kính 10 mm và Cryotype đựng và lưu mẫu.

Thời điểm lấy: từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 28 sau khi phát ban.

Tiến hành lấy máu tĩnh mạch của các đối tượng tại thực địa, mỗi đối tượng lấy 2ml (trẻ nhỏ) hoặc 5ml (trẻ lớn), cho vào ống nghiệm không có chất chống đông rồi để nghiêng ống ở nhiệt độ thường, nơi thoáng mát khoảng một giờ, không di chuyển ống để tránh hiện tượng tan vỡ hồng cầu. Sau đó ly tâm và chiết huyết thanh cho vào cryotype hoặc ống nghiệm vô trùng khác để vận chuyển về la bê vi rút sởi của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

1.2. Lấy dịch mũi họng phân lập vi rút sởi

1.2.1. Quy trình lấy mẫu dịch ngoáy họng:

Bệnh nhân há miệng, có thể dùng đè lưỡi để bộc lộ rõ vùng họng.

Dùng tăm bông vô trùng miết mạnh khu vực 2 Amidan và vách phía sau vòm hầu họng, tránh chạm vào lưỡi để lấy dịch. Sau đó cho tăm bông vào tuýp đựng sẵn 3 ml môi trường vận chuyển vi rút, để vào phích đá và mang ngay về phòng thí nghiệm.

1.2.2. Quy trình lấy dịch rửa mũi:

Dung dịch rửa thường được sử dụng là nước muối sinh lý.

Dùng xi lanh vô trùng bơm 1 - 1,5ml dung dịch rửa vào mỗi mũi .

Thu dịch rửa mũi chảy vào cốc hoặc đĩa petri.

Lặp lại quá trình trên cả 2 mũi cho đến khi dịch rửa mũi thu được từ 10 đến 15 ml. Cho 1,5ml của dịch rửa mũi trong tuýp có sẵn 3 ml môi trường vận chuyển.

1.2.3. Quy trình lấy dịch tỵ hầu:

Nối dụng cụ lấy mẫu với hệ thống hút chân không hoặc bơm tiêm.

Đưa catheter vào trong mũi, song song vòm miệng tới điểm giữa khoảng cách từ cánh mũi tới dái tai.

Hút chân không, từ từ rút catheter ra, vừa rút vừa xoay.

Tương tự đối với mũi bên kia, sử dụng chung một catheter.

Sau khi lấy mẫu, hút rửa catheter bằng 3ml môi trường vận chuyển.

1.2.4. Quy trình lấy dịch nội khí quản:

Tạm dừng máy

Dùng bơm tiêm chứa 2 ml nước muối sinh lý bơm qua ống nội khí quản

Hút ngay ra bằng hệ thống hút chân không và nối lại máy thở ngay.

Cho 1,5 ml dịch khí quản vào ống chứa sẵn 3 ml môi trường vận chuyển.

1.2.5. Xử lý dịch nhày mũi họng (ngay khi mang về phòng thí nghiệm)

- Ly tâm 2000 vòng/phút x 15 phút.

- Lấy nước nổi lọc vô trùng qua màng lọc Millipore 0,45 µm sau đó chia vào 2 ống (Cryotube). Bệnh phẩm sau khi đã xử lý, được chuyển về phòng xét nghiệm sỏi của viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương để nuôi cấy và phân lập.

2. Bảo quản, vận chuyển mẫu bệnh phẩm:

- Tất cả mẫu bệnh phẩm đường hô hấp phải được bảo quản trong môi trường vận chuyển vi rút. Môi trường vận chuyển vi rút bảo quản ở 4°C hoặc ngăn mát tủ lạnh. Nếu vận chuyển về phòng thí nghiệm ở xa thì phải bảo quản bằng đá khô (âm 70°C) hoặc Ni tơ lỏng.

- Mẫu máu, huyết thanh bảo quản ở 4°C hoặc ngăn mát tủ lạnh (trường hợp sớm chuyển đến phòng thí nghiệm), hoặc ở nhiệt độ âm 20°C (trường hợp phải lưu giữ lâu) cho đến khi vận chuyển về phòng thí nghiệm Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương trong bình tích lạnh và được lưu trữ ở nhiệt độ âm 70°C đến âm 20°C cho đến khi thực hiện xét nghiệm.

- Các kỹ thuật chẩn đoán phân lập vi rút học được labo vi rút sởi - Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương thực hiện trong điều kiện tiêu chuẩn.

3. Phương pháp và kỹ thuật xét nghiệm

3.1. Kỹ thuật xét nghiệm bằng phương pháp ELISA

Kỹ thuật này dùng để xác định hiệu giá kháng thể IgM và IgG kháng vi rút sởi của một số trường hợp mắc sởi cấp ở trẻ đã tiêm và chưa tiêm vắc xin (*theo thường qui của phòng thí nghiệm virut sởi, Viện Vệ sinh Dịch tễ TU*). Những phương pháp trình bày ở đây sử dụng kháng nguyên tái tổ hợp nucleoprotein của virus sởi được chế tạo ra tại CDC.

3.1.1. Cách tiến hành xét nghiệm tóm tắt kháng thể IgM kháng sởi

Việc phát hiện kháng thể IgM kháng sởi đặc hiệu trong mẫu huyết thanh đơn, thu thập trong vài ngày đầu sau khi có ban sởi cho phép chẩn đoán khá chính xác về tình trạng mới nhiễm hoặc đang nhiễm virus sởi. Vì thế, phát hiện IgM là một phương pháp thích hợp trong chẩn đoán nhanh các trường hợp mắc sởi.

Kỹ thuật này dựa trên nguyên lý: Kháng nguyên vi rút sởi được gắn vào bản nhựa tương ứng. Các kháng thể IgM đặc hiệu kháng vi rút sởi có trong mẫu huyết thanh kết hợp với kháng nguyên vi rút sởi gắn bản tương ứng. Cộng hợp gồm kháng IgM của người gắn enzyme peroxidase sẽ kết hợp với kháng thể IgM đặc hiệu. Thành phần enzyme trong cộng hợp làm xúc tác cho dung dịch chuyển sang màu xanh. Phản ứng được dừng lại khi dung dịch dừng phản ứng được thêm vào và dung dịch chuyển sang màu vàng.

Kỹ thuật tiến hành:

- Chuẩn bị sinh phẩm

+ Để sinh phẩm (tấm phản ứng Enzygnost® Anti-Measles Virus/IgM phải được để nguyên trong túi) và huyết thanh ở nhiệt độ phòng 18 - 25°C trước khi sử dụng.

+ Pha loãng dung dịch rửa tấm: Để sử dụng cho 1 tấm cần pha loãng 20ml dung dịch nước rửa Washing solution với 380 ml nước cất hoặc nước trao đổi ion.

+ Hồi chỉnh lọ hấp phụ RF với 5ml nước cất. Mẫu huyết thanh sau khi pha loãng được xử lý với chất hấp phụ RF (RF absorbent). Chất hấp phụ RF sẽ gắn với kháng thể IgG trong mẫu bệnh phẩm hình thành phức hợp miễn dịch và bị loại bỏ. Vì vậy kết quả dương tính giả không xảy ra. Chất hấp phụ RF có thể kết hợp với 15 mg IgG/ml (được tính toán trên cơ sở mẫu không được pha loãng). Điều này góp phần làm tăng độ nhạy của phản ứng phát hiện IgM.

+ Tạo màu dung dịch pha loãng mẫu: Thêm 2,5ml dung dịch tạo màu xanh (Colour solution) vào 1 lọ dung dịch pha loãng mẫu (Diluent) 50ml.

+ Pha dung dịch cộng hợp kháng thể kháng IgM người/POD: Chuyển 250µl của dung dịch cộng hợp (dung dịch màu đỏ) vào 1 lọ dung dịch pha loãng cộng hợp 12,5ml. Trộn đều.

+ Pha dung dịch cơ chất (working chromogen solution): Để sử dụng cho 1 tấm pha 1ml Chromogen TMB với 10ml đệm TMB (Buffer TMB) từ bộ sinh phẩm bổ sung. Để dung dịch mới pha tránh ánh sáng. Sau khi sử dụng, rửa cẩn thận lọ pha loãng bằng nước cất hoặc nước trao đổi ion.

- Thực hiện xét nghiệm

Bước 1:

+ Pha loãng mẫu huyết thanh và mẫu nội kiểm (IQC) theo tỉ lệ 1 + 20: 200 μ l dung dịch pha loãng + 10 μ l mẫu huyết thanh (Mẫu huyết thanh sau khi pha loãng có thể để qua đêm ở 2- 8°C)

+ Thêm 210 μ l dung dịch hấp phụ RF vào mẫu huyết thanh đã pha loãng.

+Trộn đều và ủ ở nhiệt độ phòng 15 phút hoặc ở 2- 8°C qua đêm.

Bước 2:

+ Pha loãng chứng dương (P/P1), chứng dương (P/P2) và chứng âm (P/N) theo tỉ lệ 1+20: 400 μ l dung dịch pha loãng + 20 μ l mẫu chứng

Bước 3: Cho mẫu vào các giếng

+ Tiến hành cho 150 μ l/giếng mẫu chứng âm, mẫu chứng dương, mẫu huyết thanh (M) và mẫu IHC và điền vào biểu mẫu BMKT-VRHH-05.05.01.01

+ Dán băng dính phủ kín tấm và chuyển ngay vào tủ ấm.

+ Ủ tấm ở 37 \pm 10°C trong 60 \pm 2 phút

Bước 4: Rửa tấm 4 lần với dung dịch rửa đã pha loãng. Ngay sau khi hoàn thành rửa tấm lập tức chuyển sang bước tiếp theo nếu không các giếng có thể bị khô.

Bước 5: Cho cộng hợp

+ Dùng pipet đa kênh cho 100 μ l/giếng dung dịch cộng hợp.

+ Dán băng dính phủ kín tấm và chuyển ngay vào tủ ấm.

+ Ủ tấm ở 37 \pm 10°C trong 60 \pm 2 phút

Bước 6: Rửa tấm như bước 4.

Bước 7: Cho cơ chất

+ Dùng pipet kênh cho 100 μ l/giếng dung dịch tạo màu.

+ Dán băng dính phủ kín tấm.

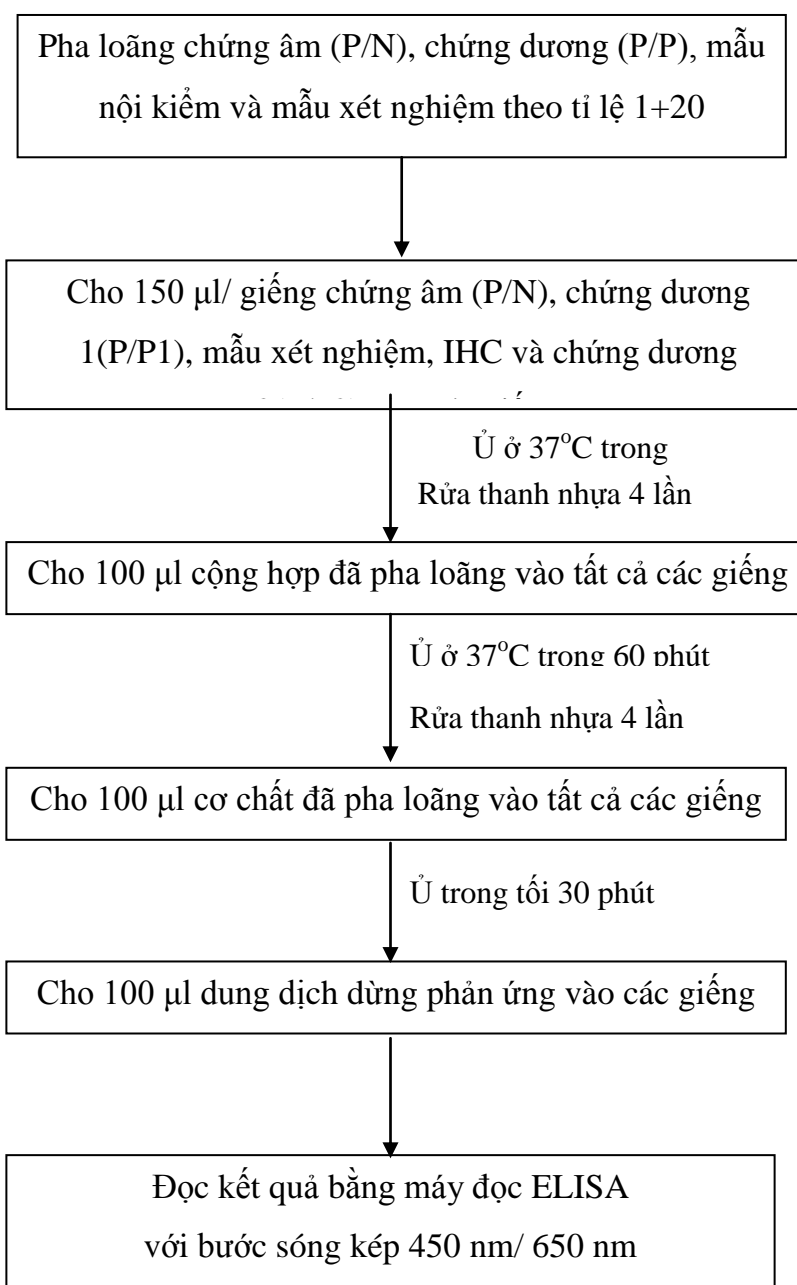
+ Ủ tằm ở nhiệt độ phòng 18- 25°C trong 30 ± 2 phút (Chú ý: Tránh ánh sáng)

Bước 8: Dừng phản ứng

+ Thêm 100µl/giếng dung dịch dừng phản ứng.

Bước 9: Đọc kết quả bằng máy đọc ELISA ở bước sóng kép 450/650nm (giữa 615 và 690nm) trong vòng 1 giờ.

- Sơ đồ tóm tắt qui trình xét nghiệm:



- Đọc kết quả

+ Giá trị $\Delta OD_{P/N} < 0,1$

+ Giá trị của $\Delta OD_{P/P1}$; $\Delta OD_{P/P2} \geq 0,2$

+ Mỗi loạt sinh phẩm đều có 1 giá trị ngưỡng trên và ngưỡng dưới của chúng dương và được ghi rõ trong bảng các thông số kèm theo từng bộ sinh phẩm:

Ngưỡng dưới $\leq \Delta OD_{P/P1}$; $\Delta A = OD_{P/P2} \leq$ Ngưỡng trên

(lower margin)

upper margin)

Trong đó: $\Delta OD = OD$ của giếng có kháng nguyên - OD của giếng chứng kháng nguyên

+ Giá trị $\Delta OD_{P/P1}$ và $\Delta OD_{P/P2}$ phải nằm trong khoảng $\pm 20\%$ của giá trị $\Delta OD_{P/P}$ trung bình: $\Delta OD_{P/P}$ trung bình - $20\% \leq \Delta OD_{P/P1}$; $\Delta OD_{P/P2} \leq \Delta OD_{P/P}$ trung bình + 20%

+ Mẫu nội kiểm IQC nằm trong khoảng $\pm 2SD$

- Tính toán kết quả

+ Yếu tố hiệu chỉnh (correction factor):

Để tối ưu hóa kết quả cần phải xác định yếu tố hiệu chỉnh. Yếu tố hiệu chỉnh được tính theo công thức sau: Yếu tố hiệu chỉnh = Giá trị danh nghĩa (nominal value)/Giá trị $\Delta OD_{P/P}$ trung bình

Trong đó: Giá trị danh nghĩa đã cho sẵn trong bảng thông số đi kèm trong mỗi bộ sinh phẩm

+ Tính toán kết quả:

$\Delta A = \Delta OD \times$ yếu tố hiệu chỉnh

Các mẫu xét nghiệm âm tính khi $\Delta A < 0,1$

Các mẫu xét nghiệm dương tính khi $\Delta A > 0,2$

Các mẫu xét nghiệm nghi ngờ khi $0,1 \leq \Delta A \leq 0,2$

(Các mẫu xét nghiệm có kết quả nghi ngờ cần làm lại lần 2)

+ Điền kết quả vào phiếu xét nghiệm huyết thanh học BMKT-VRHH-05.05.01.01 và phiếu trả lời kết quả xét nghiệm BMKT-VRHH-05.05.01.02.

3.1.2 Cách tiến hành xét nghiệm tóm tắt kháng thể IgG kháng sởi

Sự có mặt của kháng thể IgG kháng sởi đặc hiệu trong mẫu huyết thanh đơn chứng tỏ đã bị nhiễm vi rút sởi hoặc đã tiêm vắc xin sởi, nhưng không đảm bảo là cơ thể sẽ được bảo vệ tránh khỏi bị nhiễm hoặc tái nhiễm bệnh sởi.

Kỹ thuật miễn dịch enzyme gián tiếp được sử dụng để phát hiện kháng thể IgG kháng sởi đặc hiệu.

Kỹ thuật này dựa trên nguyên lý: Kháng nguyên vi rút sởi được gắn vào bản nhựa tương ứng. Các kháng thể IgG đặc hiệu kháng vi rút sởi có trong mẫu huyết thanh kết hợp với kháng nguyên vi rút sởi gắn bản tương ứng. Cộng hợp gồm kháng IgG của người gắn enzyme peroxidase sẽ kết hợp với kháng thể IgG đặc hiệu. Thành phần enzyme trong cộng hợp làm xúc tác cho dung dịch chuyển sang màu xanh. Phản ứng được dừng lại khi dung dịch dừng phản ứng được thêm vào và dung dịch chuyển sang màu vàng.

- Chuẩn bị sinh phẩm:

+ Pha loãng mẫu: Trước khi chạy xét nghiệm, mẫu bệnh phẩm được pha loãng bằng dung dịch pha loãng với tỉ lệ 1+100.

Sau khi pha loãng và trước khi trộn mẫu vào khay vi giếng, mẫu phải được trộn đều để thành dung dịch đồng nhất.

+ Chuẩn bị các thuốc thử:

* Để tất cả thuốc thử ở nhiệt độ phòng trước khi tiến hành xét nghiệm.

* Huyết thanh chứng/huyết thanh chuẩn (sẵn sàng sử dụng), không được pha loãng thêm nữa. Không pha loãng huyết thanh chứng/huyết thanh chuẩn với RF.

* Pha loãng đệm rửa đậm đặc (V1) 1:30 với nước cất cho ra thể tích cuối cùng của V2. Ví dụ:

Đệm rửa đậm đặc (V1)	Thể tích cuối cùng (V2)
33.3 ml	1000 ml
1.0 ml	30 ml

- Thực hiện xét nghiệm:

* Bước 1:

+ Pha loãng mẫu huyết thanh và mẫu nội kiểm (IHC) theo tỷ lệ 1 + 100 (1000 µl dung dịch pha loãng + 10 µl mẫu huyết thanh). (Mẫu huyết thanh sau khi pha loãng có thể để qua đêm ở 2 - 8°C).

+ Trộn đều và ủ ở nhiệt độ phòng 15 phút ± 2 phút hoặc ở nhiệt độ 2 - 8°C qua đêm.

* Bước 2: Cho mẫu vào các giếng

+ Thêm 100 µl mẫu pha loãng hoặc chất chứng sẵn sàng sử dụng vào các giếng thích hợp của thanh vi giếng. Để trống 1 giếng cho tham chiếu. Ví dụ:

Giếng	ELISA định lượng
A1	Trắng
B1	Chứng âm
C1	Huyết thanh chuẩn
D1	Huyết thanh chuẩn
E1	Bệnh phẩm 1...
F1	Bệnh phẩm 2...

* Bước 3:

+ Dán băng dính phủ kín tấm và chuyển ngay vào máy ủ nhiệt.

+ Ủ tấm ở 37 ± 1°C trong 60 ± 2 phút.

* Bước 4: Rửa tấm 4 lần với dung dịch rửa đã pha loãng. Ngay sau khi hoàn thành rửa tấm lập tức chuyển sang bước tiếp theo nếu không các giếng có thể bị khô.

* Bước 5: Cho cọng hợp

+ Dùng pipet đa kênh cho 100 μ l dung dịch cơ chất sẵn dùng sử dụng cho mỗi giếng (bao gồm giếng trống).

+ Dán kín tấm và chuyển ngay vào tủ ấm.

+ Ủ tấm ở $37 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 30 ± 2 phút.

* Bước 6: Rửa tấm như bước 4.

* Bước 7: Cho cơ chất

+ Dùng pipet đa kênh cho 100 μ l dung dịch cơ chất sẵn dùng sử dụng cho mỗi giếng (bao gồm giếng trống).

+ Dán kín tấm xét nghiệm.

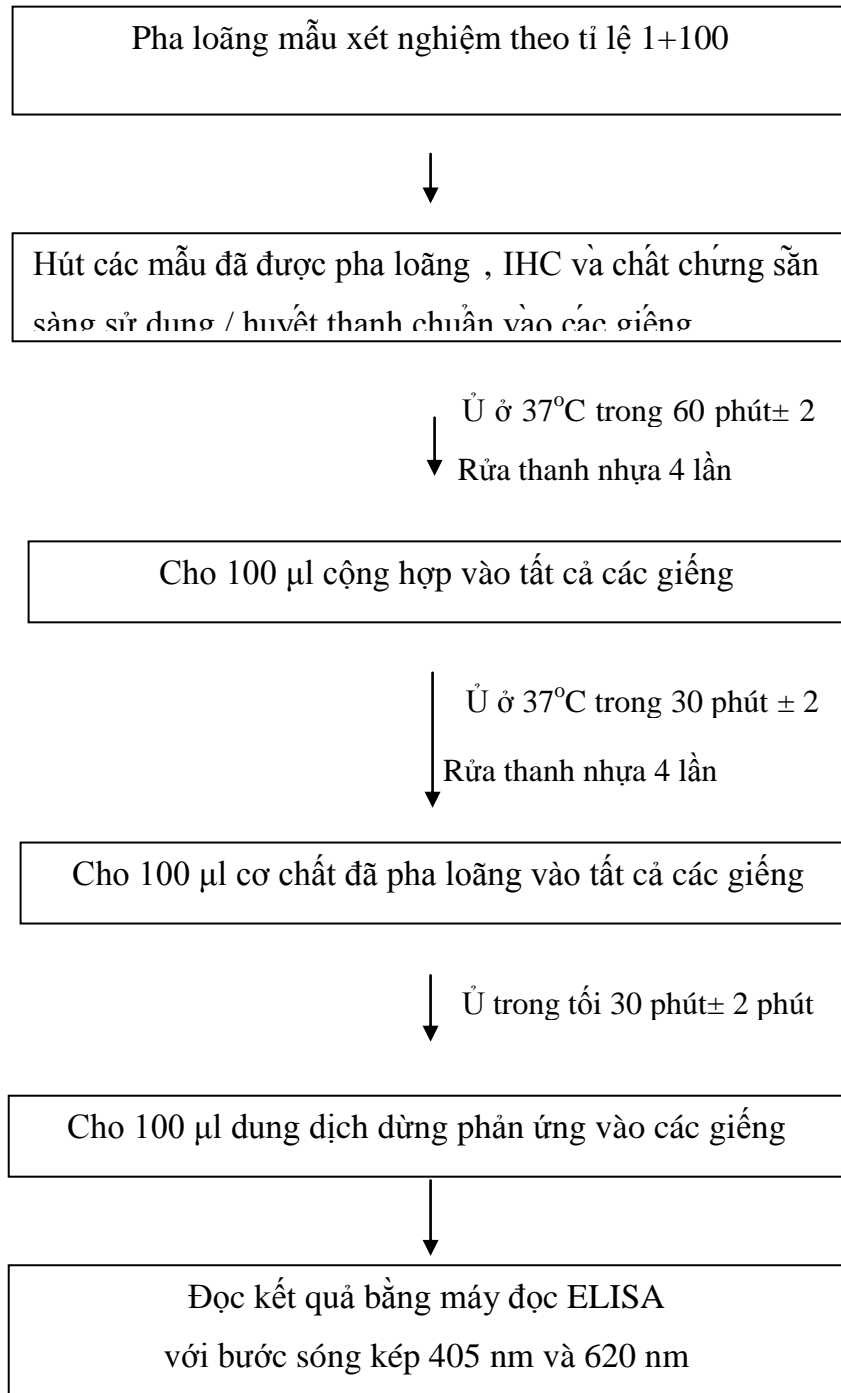
+ Ủ tấm ở nhiệt độ phòng 18- 25°C trong 30 ± 2 phút. (Chú ý: Tránh ánh sáng)

* Bước 8: Dùng phản ứng

+ Thêm 100 μ l/giếng dung dịch dùng phản ứng.

* Bước 9: Đọc kết quả bằng máy đọc ELISA ở bước sóng kép 405 nm và 620 nm trong vòng 1 giờ.

- Sơ đồ tóm tắt qui trình xét nghiệm



- Đọc kết quả

+ Tiêu chuẩn đọc kết quả:

Giếng trống có giá trị OD < 0.25

Chứng âm phải cho kết quả âm tính.

Với định lượng của xét nghiệm SERION ELISA classic, giá trị OD trung bình (sau khi trừ đi độ hấp thụ của giếng trắng) của huyết thanh chuẩn phải nằm trong khoảng tham chiếu cho phép, được ghi trong bảng thông số đi kèm trong mỗi bộ sinh phẩm

Sự dao động giá trị OD của huyết thanh chuẩn không được cao hơn 20%.

Nếu các tiêu chí này không được đáp ứng, các xét nghiệm là không hợp lệ và phải được làm lại.

Mẫu nội kiểm đạt tiêu chuẩn quy định theo quy trình VR-5.6-06.QTKT.01.

+ Tính toán kết quả:

Yếu tố hiệu chỉnh (correction factor): Để tối ưu hóa kết quả cần phải xác định yếu tố hiệu chỉnh. Yếu tố hiệu chỉnh được tính theo công thức sau:

$$\text{Yếu tố hiệu chỉnh} = \frac{\text{Giá trị OD chất chuẩn tham chiếu}}{\text{Giá trị OD chất chuẩn đo được}}$$

Trong đó: Giá trị OD chất chuẩn tham chiếu cho sẵn trong bảng thông số đi kèm trong mỗi bộ sinh phẩm.

Tất cả các giá trị đo được của các mẫu được nhân với yếu tố hiệu chỉnh

Tính toán kết quả:

Mỗi loạt sinh phẩm đều có 1 giá trị nồng độ kháng thể ngưỡng trên và ngưỡng dưới(U/ml) đi kèm trong mỗi bộ sinh phẩm.

Các mẫu xét nghiệm **âm tính** khi nồng độ kháng thể của mẫu < giá trị nồng độ kháng thể ngưỡng dưới.

Các mẫu xét nghiệm **dương tính** khi nồng độ kháng thể của mẫu > giá trị nồng độ kháng thể ngưỡng trên.

Các mẫu xét nghiệm **ngghi ngờ** khi giá trị nồng độ kháng thể ngưỡng dưới <nồng độ kháng thể của mẫu <giá trị nồng độ kháng thể ngưỡng trên.

Các mẫu xét nghiệm có kết quả nghi ngờ trả lời là nghi ngờ và làm lặp lại 2 lần trong các lần xét nghiệm tiếp theo.

3.2. Kỹ thuật phân lập vi rút, giải trình tự gen

Bệnh phẩm sau khi lấy, xử lý và bảo quản được chuyển tới phòng xét nghiệm vi rút sởi của viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương tiến hành nuôi cấy và phân lập vi rút theo các bước sau:

3.2.1. Phân lập vi rút

Sinh phẩm dùng để nuôi cấy, phân lập vi rút:

- Tế bào Vero/SLAM chỉ được cấy truyền tới 15 lần trong môi trường không có Geneticin tính từ khi lấy ra khỏi nito lỏng và bỏ đi sau 15 lần cấy truyền.

- Môi trường MEM (Minimum Essential Growth Medium).

- Dulbescco's Modified Eagle Medium (DMEM) :

- Kháng sinh Penicillin và Streptomycin: (Penicillin 10,000 đơn vị/ml và Streptomycin 10,000 µg/ml, GIBCO 15140-163)

- Trypsin-Versen

- Fetal Bovine Serum

- Geneticin (G418), GIBCO 10131-035, 50mg/ml.

Mẫu dịch họng được sử dụng để phân lập vi rút trên dòng tế bào Vero/SLAM. Theo dõi tế bào trong vòng 7 ngày để theo dõi hiện tượng huỷ hoại tế bào (CPE).

Khi thích hợp, tế bào Vero/SLAM có thể được cấy truyền bằng tryprin hóa như với bất kỳ dòng tế bào bám dính nào khác. Các tế bào thường xuyên

giữ ở bình $25\text{cm}^2 \times 75\text{cm}^2$, nhưng thể tích đó có thể thay đổi cho rộng hơn hay bé hơn.

Đối với bình nuôi cấy tế bào $25\text{cm}^2 \times 75\text{cm}^2$:

- Rửa tế bào 2 lần với 5ml dung dịch PBS trong 30 giây đến 1 phút.
- Loại bỏ dung dịch rửa vào dung dịch hypochlorit.
- Thêm 0,5 ml dung dịch trypsin và láng đều trypsin trên bề mặt tế bào.
- Đặt bình vào 37°C trong 3-4 phút.
- Quan sát chai mỗi phút để kiểm tra độ tách của tế bào. Khi tế bào tách ra, dùng tay đập nhanh đáy bình để tách rời các tế bào còn lại.
- Hòa tan tế bào bằng 5ml DMEM-PS hoặc DMEM-PSG + 10% FBS
- Dùng pipet hút lên xuống để phá vỡ các cục tế bào.
- Đưa tế bào vào chai chứa DMEM-PS hoặc DMEM-PSG + 10% FBS.
- Tỷ lệ 1:5 thường được sử dụng. Tỷ lệ 1:2 hay 1:3 thường tạo ra tế bào một lớp có mật độ đủ cho phân lập virus sau 24 giờ ủ (Tổng thể tích của môi trường với chai 25cm^2 là 10ml/chai, chai 75cm^2 là 30ml/chai; chai 150cm^2 là 50ml/chai).

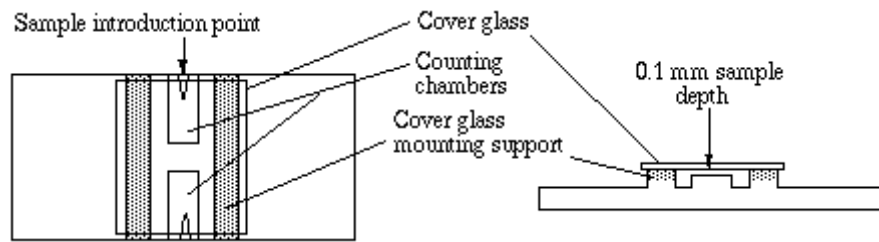
Tế bào nên được cấy chuyển ít nhất 1 tuần 1 lần. Các tế bào có thể được duy trì trong vòng vài ngày bằng cách thay môi trường chứa 2% FBS để ngăn chặn sự phát triển quá mức.

Các dòng tế bào nên được cấy truyền chỉ 15 lần sau khi phục hồi từ nitơ lỏng.

Đếm tế bào Vero/SLAM dùng buồng đếm hồng cầu:

Chuẩn bị buồng đếm hồng cầu:

- Rửa sạch buồng đếm hồng cầu và cover slip với cồn 70%
- Đậy lá kính lên buồng đếm



Buồng đếm hồng cầu

Chuẩn bị mẫu và nhỏ mẫu vào buồng đếm hồng cầu

- Pha dịch hỗn bào với trypan blue 4% theo tỉ lệ 1:1 (200ul dịch hỗn bào + 200ul trypan blue 4%) vào tube 5ml. Những tế bào không còn sống được nhuộm màu blue

- Trộn đều bằng cách pipet lên xuống.

- Nhỏ một thể tích vừa đủ (10ul) vào 1 cạnh của buồng đếm hồng cầu

Đếm tế bào

- Đặt buồng đếm hồng cầu dưới một kính hiển vi có len 10X

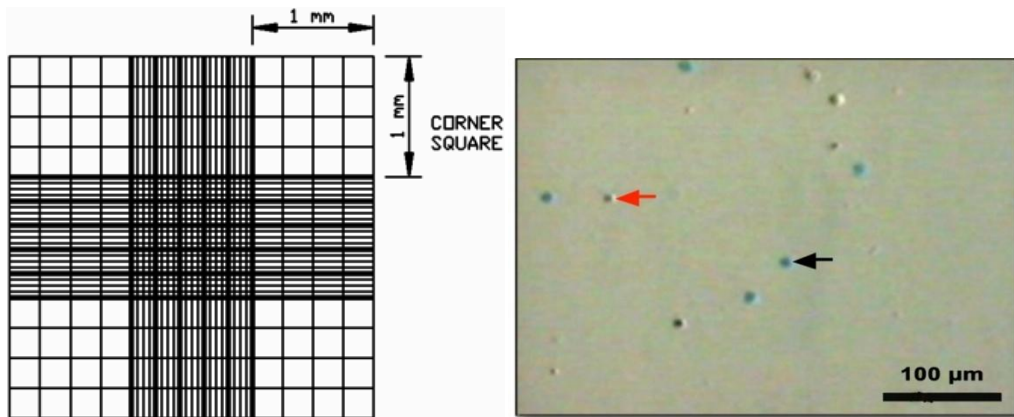
- Đếm các tế bào sống ở cả 4 góc của hình vuông được bao quanh bởi các dòng kẻ, bỏ qua các tế bào nằm trên các đường kẻ trên cùng và bên trái.

- Các tế bào chết bị nhuộm màu blue. Đếm tế bào được ít hơn 50 tế bào thì kết quả là không có giá trị.

- Nếu các tế bào bị cụm lại thì phải loại bỏ và hòa lại tế bào ban đầu.

- Đếm tế bào nằm bên trong và trên các đường màu đỏ

- Không đếm các tế bào nằm trên các đường màu xanh và các tế bào không còn sống bị nhuộm bởi trypan blue.



Buồng đếm hồng cầu và tế bào được nhuộm bởi trypan blue

Mũi tên đen: Tế bào chết bị nhuộm xanh bởi Trypan blue, mũi tên đỏ: tế bào sống

- Tính số tế bào có trong 1ml hỗn dịch ban đầu theo công thức sau:

$$C = t \times 1/4 \times TB \times 10^4$$

Trong đó: C là tổng số tế bào có trong 1ml hỗn dịch tế bào ban đầu

t là tổng số tế bào đếm được trong 4 ô vuông ở 4 góc của buồng đếm hồng cầu

TB: Hệ số pha loãng với trypan blue (2)

10^4 : Hệ số chuyển đổi cho buồng đếm hồng cầu

Chú ý: Đối với một thử nghiệm có giá trị thì đếm và tính toán giá trị trung bình của các cạnh khác của buồng đếm. Các kết quả của 2 lần đếm phải nằm trong 20% giá trị trung bình.

3.2.2. Xác định sự khuyếch đại của vi rút:

Sự nhân lên của vi rút được xác định bằng kỹ thuật huỳnh quang gián tiếp. Kỹ thuật được thực hiện theo thường quy hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới (TCYTTG).

- Làm bong tế bào có phân lập vi rút từ bề mặt chai nuôi cấy. Cho 1 ml môi trường có chứa tế bào vào tuýp và ly tâm ở 1.500 rpm trong 10 phút ở 4°C.

- Hút bỏ dịch nuôi tế bào và hoà tan cặn tế bào vào 0,25 ml ethanol 50% lạnh trong PBS và trộn đều để cặn tế bào hoà tan.

- Cho 15 µl dịch tế bào vào giếng của lam kính và để cho tế bào khô tự nhiên trên lam kính. Giếng chứng âm cho tế bào không nuôi cấy vi rút.

- Chuẩn bị dung dịch rửa PBS-Tween 0,1% Tween 20.

- Nhỏ 1 giọt (25 µl) kháng thể đơn dòng kháng vi rút sởi vào các giếng.

- Ủ lam kính ở 37°C trong 1 giờ ở trong buồng ẩm hoặc trong đĩa petri có phủ giấy ướt.

- Rửa lam kính bằng dung dịch PBS-Tween từ 15 - 20 giây. Làm khô lam kính bằng giấy khô nhưng không chạm vào bề mặt tế bào.

- Nhỏ 1 giọt (25 µl) cộng hợp kháng chuột IgG gắn FITC lên bề mặt giếng.

- Ủ lam kính ở 37°C trong 30 phút ở buồng ẩm.

- Rửa lam kính bằng dung dịch PBS-Tween từ 15 - 20 giây. Làm khô lam kính bằng giấy khô nhưng không chạm vào bề mặt tế bào.

- Đặt lam kính và quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang. FITC bị hấp thụ ở bước sóng 495 nm với đỉnh phát sáng ở 525 nm. Dưới điều kiện ánh sáng này, mẫu dương tính sẽ nhìn thấy các chấm màu xanh huỳnh quang trong bào tương tế bào.

3.2.3. Tách chiết ARN của vi rút và thực hiện RT-PCR:

- Các mẫu phân lập dương tính, mẫu dịch họng được thu hồi và sử dụng để tách chiết vật liệu di truyền ARN bằng bộ sinh phẩm QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN Sciences, Germantown, MD, USA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Vật liệu di truyền ARN sau đó được dùng làm khuôn cho phản ứng RT-PCR với việc sử dụng bộ kit QIAGEN OneStep RT-PCR và bộ mồi được cung cấp bởi Trung tâm Kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) (MeV216: 5'-

TGG AGC TAT GCC ATG GGA GT-3 'MeV214: 5'-TAA CAA TGA TGG AGG GTA GG-3').

- Để tăng độ nhạy trong việc phát hiện vật liệu di truyền của vi rút sởi trong huyết thanh, PCR vòng 2 đã được áp dụng sử dụng GoTaq® Green Master Mix (Promega, WI, USA) và bộ môi bên trong do Viện Quốc gia về Bệnh truyền nhiễm Nhật Bản (NIID) cung cấp (pMvGTf2: 5' -AGTA TTA GGG CA GAG ATG GT-3'; pMvGTr2: 5'-GAG GGT AGG CFF ATG TTG TT-3').

3.2.3. Giải trình tự và phân tích đặc điểm gen:

- Các mẫu dương tính sau khi kiểm tra bằng điện di thạch agarose sẽ được tinh sạch bằng bộ sinh phẩm ExoSAP-IT (Affymetrix Inc., Santa Clara, CA, USA). Các sản phẩm PCR sau khi tinh sạch làm khuôn mẫu cho phản ứng cycle sequence sử dụng bộ sinh phẩm BigDye Terminator Cycle Sequencing ReadyReaction Kit, phiên bản 3.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Các trình tự nucleotide được xác định bằng giải trình tự gen ABI Prism 3130xl (Applied Biosystems).

- Kiểu gen của vi rút sởi được xác định bằng cách so sánh trình tự nucleotide gen N vùng gen 450 nucleotide (N-450) đầu -COOH của chủng cần xác định kiểu gen với chủng chuẩn đại diện cho các kiểu gen của WHO trên trang web: http://www.who-measles.org/Public/Web_Front/main.php.

- Xây dựng cây phả hệ: trình tự các chủng được sắp xếp thẳng hàng bằng phần mềm Clustal W trong gói phần mềm MEGA (v6.02). Cây phả hệ sau đó được xây dựng theo phương pháp Maximum Likelihood method với độ lặp lại 1000 lần. Giá trị bootstrap được tính toán bằng mô hình phù hợp nhất với bộ số liệu, biểu thị bằng chỉ số BIC (Bayesian Information Criterion). Độ tương đồng/độ khác biệt ở mức độ nucleotide cũng được tính toán bằng phương pháp tương tự.

Phụ lục 2.1. Phiếu điều tra trường hợp nghi Sởi/Rubella

PHIẾU ĐIỀU TRA TRƯỜNG HỢP NGHI SỞI/RUBELLA

TỈNH:.....HUYỆN:.....XÃ:

1. SỐ XÁC ĐỊNH CA BỆNH

Năm mắc bệnh:..... Mã số của tỉnh:.....Số thứ tự trong số:.....

Ngày nhận thông tin: ____/____/____ Ngày điều tra: ____/____/____

Nguồn thông báo: *Y tế* Phòng *ám tư* *Cộng đồng*

Tìm kiếm *Khác*

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CÓ TRONG Ồ DỊCH: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>							
Ồ dịch: Sởi <input type="checkbox"/> Rubella <input type="checkbox"/> Khác <input type="checkbox"/>							
Số thứ tự ổ dịch:							

2. THÔNG TIN CÁ NHÂN

Họ và tên bệnh nhân:..... Giới: *Nam* *Nữ*

Ngày sinh: ____/____/____ hoặc tuổi: Trẻ dưới 5 tuổi ghi tháng tuổi:.....

Họ và tên mẹ (hoặc bố):

Địa chỉ: Số nhà Đường:.....

Địa chỉ nơi học tập/công tác:.....

Điện thoại liên hệ:

NẾU LÀ NỮ, TÌNH TRẠNG MANGTHAI:	
Có <input type="checkbox"/>	Không <input type="checkbox"/>
Nếu có, tuổi thai khi mắc (tháng):	

3. TIỀN SỬ

• Tiền sử tiêm vắc xin: Sởi: *Có* *Không* *Không rõ* *N* *có*, số liều: Ngày tiêm liều cuối: ____/____/____

• Rubella: *Có* *Không* *Không rõ* *N* *có*, số liều: Ngày tiêm liều cuối: ____/____/____

• TRONG VÒNG 3 TUẦN TRƯỚC KHI PHÁT BAN:

Bệnh nhân có đi nơi khác không? *Có* *Không* *Không rõ*

Đi đâu:

Bệnh nhân có tiếp xúc với trường hợp mắc sởi/rubella xác định nào không? *Sởi* *Rubella* *Không* *Không rõ*

Là ai?:

Ở đâu ?

Xung quanh có trường hợp sốt, phát ban nào không? *Có* *Không* *Không rõ*

Nếu có: *Sởi* *Rubella*

Có tiếp xúc với phụ nữ có thai không? *Có* *Không* *Không rõ*

Nếu có: Là ai: Địa chỉ:

• **NƠI ĐIỀU TRỊ:** *Bệnh viện* *Trạm Y tế* *tế tư nhân* *Tạ* *hà*

• **BỆNH NHÂN CHẾT:** *Có* *Không* Ngày chết (nếu có): ____/____/____

4. TRIỆU CHỨNG VÀ BIẾN CHỨNG

- | | |
|--|---|
| • Sốt: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> | Ngày bắt đầu sốt: ___/___/___ |
| • Ban: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> | Ngày xuất hiện ban: ___/___/___ |
| • Ho: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> | • Hội chứng màng não: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| • Chảy nước mũi: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> | • Viêm não: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| • Viêm kết mạc (Mắt đỏ): Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> | • Viêm phổi: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| • Nốt Koplik: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> | • Viêm tai: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| • Sưng hạch: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> | • Tiêu chảy: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| (sau tai, cổ, dưới cằm) | • Sảy thai, thai chết lưu: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |
| • Đau khớp: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> | • Phá thai theo chỉ định: Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> |

5. MẪU XÉT NGHIỆM:

Xét nghiệm kháng thể IgM Ngày lấy mẫu _____ Ngày gửi _____

- Huyết thanh 1: Có Không
- Huyết thanh 2 (nếu yêu cầu): Có Không

Xét nghiệm vi rút (nếu yêu cầu)

Dịch ngoáy họng: Có Không

Mẫu máu: Có Không

6. CHẨN ĐOÁN CA BỆNH

A. CHẨN ĐOÁN SỞI:

A1. Xác định sỏi phòng xét nghiệm

A2. Liên quan DTH với trường hợp sỏi xác định khác

A3. Sỏi lâm sàng

B. CHẨN ĐOÁN RUBELLA:

B1. Xác định rubella phòng xét nghiệm

B2. Liên quan DTH với trường hợp rubella xác định khác

B3. Rubella lâm sàng

C. KHÔNG PHẢI SỞI – RUBELLA

Điều tra viên
(Ký, ghi rõ họ tên)

Ngày _____ tháng _____ năm 20.....
THỦ TRƯỞNG CƠ QUAN
(Ký tên, đóng dấu)

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

Tên phòng xét nghiệm:

7. KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

Xét nghiệm IgM	Ngày PTN nhận mẫu	Ngày xét nghiệm	Kết quả Sởi			Kết quả Rubella		
			+	-	+/-	+	-	+/-
• Huyết thanh 1:	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Huyết thanh 2:	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Xét nghiệm chủng vi rút

Dịch ngoáy họng ___/___/___ ___/___/___ Chủng.....

Phụ lục 2.2. Bệnh án nghiên cứu bệnh Sởi

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU BỆNH SỞI

(Phiếu này được điền lần thứ nhất khi bệnh nhân vào viện,
sau đó tiếp tục cập nhật với các thông tin bổ sung khi bệnh nhân đã xuất viện)

A. PHẦN HÀNH CHÍNH

1. Mã bệnh nhân: _____

2. Khoa và Bệnh viện điều tra:

3. Ngày điều tra lần 1: ____/____/201____

Lần 2: ____/____/201____

4. Họ và tên người điều tra lần 1: _____

Lần 2: _____

B. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN

1. Họ và tên bệnh nhân: _____

2. Giới tính: ₁ Nam ₂ Nữ

3. Ngày tháng năm sinh: ____/____/____

4. Cân nặng lúc vào viện: _____ kg (1 chữ số thập phân)

4. Họ và tên bố/mẹ: _____

5. Điện thoại liên hệ bố mẹ: _____

6. Địa chỉ:

a. Số nhà, đường: _____

b. Thôn, xóm, khu phố, tổ dân phố: _____

c. Xã/Phường: _____

d. Quận/Huyện: _____

e. Tỉnh/Thành phố: _____

7. Địa chỉ nơi khởi phát triệu chứng bệnh sởi:

₁ Khu dân cư ₂ Bệnh viện/Cơ sở y tế

Địa chỉ/Tên bệnh viện (cơ sở y tế): _____

8. Ngày vào viện: ____/____/201____

9. Khoa/phòng đầu tiên điều trị bệnh nhân: _____

10. Chẩn đoán sơ bộ lúc vào viện: _____

C. TIỀN SỬ SỨC KHỎE VÀ DỊCH TỄ

1. TIÊM PHÒNG SỞI

a. Cháu đã tiêm phòng sởi chưa? ₁ Đã tiêm ₂ Chưa tiêm ₉ Không rõ

1. Nếu đã tiêm phòng sởi: Nguồn thông tin về tiền sử tiêm vắc xin sởi từ đâu?

(Định nghĩa đã tiêm phòng sởi: khi người nhà đã khẳng định chắc chắn bằng lời hoặc điều tra viên kiểm tra được phiếu/sổ tiêm chủng. Tất cả các trường hợp khác nói là được tiêm chủng mà không khẳng định chắc chắn đều được coi là không rõ)

Hỏi người nhà:

Phiếu/sổ tiêm chủng

₁ Mẹ trả lời

₁ Mẹ khẳng định chắc chắn.

₂ Mẹ không khẳng định chắc chắn

₂ Phiếu tiêm chủng của trẻ

₁ Có

₂ Không

₃ Không nhớ

₃ Sổ tiêm chủng của Trạm y tế/xã phường

₁ Có

₂ Không

₃ Không nhớ

2. Nếu đã tiêm phòng sởi: Trẻ được tiêm vắc xin sởi khi nào?

Mũi thứ	Tháng tuổi	Loại vắc xin (đơn liều hay MMR)	Ngày tiêm

3. Nếu không tiêm chủng thì lý do là gì:

4. Hiểu biết về bệnh sởi:

Có biết về bệnh sởi không: ₁ Có ₂ Không

Có biết để phòng bệnh sởi cần tiêm vắc xin không: ₁Có ₂Không

2. TRONG VÒNG 3 TUẦN TRƯỚC KHI PHÁT BAN:

a. Bệnh nhân có đi nhà trẻ, mẫu giáo trong thời gian 3 tuần trước khi phát ban không?

₁Có ₂Không ₃Không nhớ/không biết

b. Bệnh nhân có đến khám ngoại trú ở bệnh viện do bệnh khác không?

₁Có ₂Không ₃Không nhớ/không biết

c. Có tiếp xúc với bệnh nhân nghi sởi trong lúc đi khám bệnh không?

₁Có ₂Không ₃Không nhớ/không biết

d. Bệnh nhân có phải nằm viện để điều trị bệnh khác trong đợt điều trị này không?

₁Có ₂Không ₃Không nhớ/không biết

e. Bệnh nhân có tiếp xúc/nằm cùng phòng với bệnh nhân nghi sởi khi điều trị bệnh không?

₁Có ₂Không ₃Không nhớ/không biết

f. Bệnh nhân có đi nơi khác ngoài nơi cư trú không?

₁Có ₂Không ₃Không nhớ/không biết

g. Bệnh nhân có tiếp xúc với bệnh nhân nghi sởi trong lúc đi ra ngoài nơi cư trú không?

₁Có ₂Không ₃Không nhớ/không biết

Nếu CÓ, bệnh nhân đã đi đâu (địa chỉ chi tiết): _____

h. Bệnh nhân có tiếp xúc với bệnh nhân nghi sởi ở nơi khác không?

Sởi Rubella Phát ban Không Không rõ

1. Nếu CÓ, ghi rõ họ và tên và quan hệ với trẻ: _____

2. Nếu CÓ, tiếp xúc ở đâu (địa chỉ chi tiết): _____

3. Nếu CÓ, bệnh nhân đã tiếp xúc mấy ngày trước khi phát ban: ____ ngày

i. Gia đình có ai bị mắc bệnh nghi sởi không? ₁Có ₂Không

Nếu CÓ, là ai? (Ghi rõ bố, mẹ, anh, em hay chị...)

k. Xung quanh nơi trẻ ở, trường học có ai bị sốt phát ban không?

₁Có
thông tin

₂Không

₃ Không biết

₄ Không có

3. TIỀN SỬ SẢN KHOA

a. Bệnh nhân là con thứ mấy trong gia đình? Con thứ [___]

b. Thời gian mang thai của mẹ: [___] tuần

c. Trẻ được sinh ra bình thường hay có can thiệp?

₁ Sinh thường ₂Focef/giác hút ₃ Sinh mổ

d. Khi sinh ra, trẻ có khỏe mạnh bình thường không?

₁ Khỏe mạnh ₂ Ngạt lúc sinh

e. Cân nặng lúc sinh: _____ gram

f. Trẻ có bị dị tật bẩm sinh gì không? ₁Có ₂Không ₃ Không có thông tin

Nếu CÓ, ghi rõ dị tật gì? _____

4. TIỀN SỬ NUÔI DƯỠNG

a. Trong sáu tháng đầu (Trẻ <6 tháng: Từ khi sinh ra đến nay), trẻ được nuôi dưỡng bằng:

₁Sữa mẹ hoàn toàn

₂Sữa mẹ + sữa ngoài

₃Sữa ngoài

hoàn toàn

b. Cân nặng lúc vào viện của trẻ: _____ gram

5. TIỀN SỬ SỨC KHỎE

a. Cháu có bị mắc bệnh mãn tính gì không?

₁Có

₂Không

₃Không nhớ/không biết

Nếu CÓ, cháu đã bị bệnh mãn tính gì (ghi rõ)? _____

b. Hiện tại cháu có bị bệnh cấp tính gì kèm theo cùng với bệnh sỏi không?

₁Có

₂Không

₃Không nhớ/không biết

Nếu CÓ, cháu đang bị mắc bệnh cấp tính gì (ghi rõ)? _____

c. Ngay trước khi có triệu chứng của bệnh sỏi, bệnh nhân có đang nằm điều trị tại bệnh viện bởi bệnh lý khác không? ₁Có ₂Không

Nếu CÓ, bệnh gì? _____

Thời gian nằm điều trị trước khi có phát ban: _____

d. Tiền sử khác (mô tả chi tiết)?

Ngày khởi phát đợt sốt phát ban/sởi: _____

Ngày đầu tiên xuất hiện ban: _____

D. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ:

1. Tình trạng bệnh nhân khi xuất viện:

₁Khỏi, xuất viện, chẩn đoán lúc ra viện: _____

₂Chuyển viện hoặc chuyển PICU, lý do: _____

₃ Bệnh nặng, xin về

₄ Bệnh nhân tử vong → Hoàn thành chi tiết các câu 3 đến câu 5

2. Ngày ra viện, xin về, chuyển viện hoặc chuyển PICU

3. Ngày, giờ bệnh nhân tử vong: Lúc ____ giờ, ____ phút, ngày: ____/____/201____

4. Mô tả diễn biến dẫn đến bệnh nhân tử vong:

5. Chẩn đoán nguyên nhân tử vong:

E. MỘT SỐ THÔNG TIN VỀ MẸ TRẺ (điền vào lần điều tra thứ nhất)

1. Họ và tên mẹ: _____

2. Ngày tháng năm sinh của mẹ: ____/____/____ hoặc Tuổi (năm): ____ tuổi

3. Tiền sử sức khỏe của mẹ:

a. Mẹ tiêm phòng sởi chưa? ₁ Đã tiêm ₂ Chưa tiêm ₉ Không nhớ

Nếu đã tiêm phòng sởi:

1. Nguồn thông tin về tiền sử tiêm vắc xin sởi từ đâu?

₁ Người mẹ trả lời

₁ Người mẹ khẳng định chắc chắn

₂ Người mẹ không khẳng định chắc chắn

₂ Phiếu tiêm chủng của người mẹ

₁ Có

₂ Không

₃ Sổ tiêm chủng của Trạm y tế/xã phường

₁ Có

₂ Không

2. Người mẹ được tiêm vắc xin sởi khi nào?

Mũi thứ	Tháng tuổi	Ngày tiêm

4. Xét nghiệm kháng thể kháng sởi của mẹ (điền sau khi có kết quả):

a. Nồng độ kháng thể IgG trong huyết thanh: _____ Không làm

Lần điền phiếu	Họ tên người điều tra và điền phiếu	Ngày điền phiếu	Ký tên
1			
2			
3			