

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

NGUYỄN LƯƠNG TÂM

**HIỆU QUẢ SỬ DỤNG VITAMIN D
TRONG DỰ PHÒNG HỘI CHỨNG NHIỄM KHUẨN
HÔ HẤP CẤP DO VI RÚT Ở NGƯỜI KHỎE MẠNH
TẠI CỘNG ĐỒNG HUYỆN THANH LIÊM,
TỈNH HÀ NAM**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

NGUYỄN LƯƠNG TÂM

**HIỆU QUẢ SỬ DỤNG VITAMIN D
TRONG DỰ PHÒNG HỘI CHỨNG NHIỄM KHUẨN
HÔ HẤP CẤP DO VI RÚT Ở NGƯỜI KHỎE MẠNH
TẠI CỘNG ĐỒNG HUYỆN THANH LIÊM,
TỈNH HÀ NAM**

Chuyên ngành: Y TẾ CÔNG CỘNG

Mã số: 62 72 03 01

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS.ĐẶNG ĐỨC ANH

2. GS.TS. VŨ SINH NAM

HÀ NỘI - 2017

LỜI CAM ĐOAN

*Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu do chính tôi thực hiện.
Các số liệu, kết quả trong luận án là trung thực và chưa được ai công
bố trong bất kỳ công trình nào khác.*

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

Nguyễn Lương Tâm

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc nhất tới Giáo sư, Tiến sĩ Đặng Đức Anh; Giáo sư, Tiến sĩ Vũ Sinh Nam, những người Thầy đáng kính đã luôn dành thời gian và công sức để tận tình hướng dẫn, động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn ban Lãnh đạo, phòng Đào tạo Sau đại học-Viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương; các Thầy giáo, Cô giáo đã hết lòng giảng dạy, và tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới Sở Y tế tỉnh Hà Nam, Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hà Nam, trạm y tế tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam đã ủng hộ, giúp đỡ tôi trong quá trình triển khai nghiên cứu tại địa bàn. Trân trọng cảm ơn những người dân đã đồng ý tham gia công trình nghiên cứu này.

Tôi xin chân thành cảm ơn anh em bạn bè thân thiết, các đồng nghiệp tại Trung tâm Y tế dự phòng Hà Tĩnh luôn khuyến khích, động viên, chia sẻ kinh nghiệm, giúp tôi hoàn thành luận án.

Cuối cùng, tôi xin gửi lòng biết ơn vô hạn tới gia đình đã luôn bên tôi để động viên, hỗ trợ trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu của tôi.

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

Nguyễn Lương Tâm

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	ii
LỜI CẢM ƠN	iii
MỤC LỤC	iv
CÁC CHỮ VIẾT TẮT	vi
DANH MỤC BẢNG.....	vii
DANH MỤC HÌNH	x
DANH MỤC SƠ ĐỒ	x
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU	3
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	4
1.1. Khái quát Vitamin D- Thực trạng thiếu hụt Vitamin D trên thế giới và Việt Nam.....	4
1.2. Nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp do vi rút.....	16
1.3. Các biện pháp dự phòng nhiễm khuẩn hô hấp do vi rút hiện nay	29
1.4. Giới thiệu địa điểm nghiên cứu.....	36
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	37
2.1. Đối tượng nghiên cứu	37
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	38
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.4. Các biến số/ chỉ số trong nghiên cứu	48
2.5. Quản lý, xử lý và phân tích số liệu	50
2.6. Các biện pháp khống chế sai số	50
2.7. Tổ chức thực hiện và lực lượng tham gia	51
2.8. Vấn đề đạo đức của nghiên cứu	52
2.9. Những hạn chế của đề tài	54
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	55

3.1. Tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng trong 12 tháng can thiệp ở người 3- 17 tuổi khỏe mạnh tại xã Thanh Hà, Huyện Thanh Liêm,tỉnh Hà Nam năm 2014.....	55
3.2. Tỷ lệ nhiễm các vi rút gây nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng trong 12 tháng can thiệp tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam năm 2014.....	63
3.3. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D trong máu và tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở người khoẻ mạnh từ 3- 17 tuổi tại cộng đồng ở huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam năm 2014	75
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	84
CHƯƠNG 5. KẾT LUẬN.....	107
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN.....	110
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	111
PHỤ LỤC 1	132
PHỤ LỤC 2	148

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ARN	Axit Ribonucleic
BYT	Bộ Y tế
Ca	Canxi
HA	Hemagglutinin (Protein trên bề mặt vi rút)
HR	Hazard ratio Tỷ số nguy cơ
NA	Neuraminidase (Protein trên bề mặt vi rút)
NKHHC	Nhiễm khuẩn hô hấp cấp
P	Photpho
PCR	Polymerase Chain Reaction Phản ứng chuỗi polymerase
HEF	Hemagglutinin Esterase Fusion (Protein trên bề mặt vi rút)
GP	Glycoprotein
OR	Odd ratio Tỷ suất chênh
QĐ	Quyết định
RR	Relative risk Nguy cơ tương đối

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tóm tắt các nghiên cứu về mối liên quan giữa vitamin D và viêm đường hô hấp cấp do vi rút hô hấp và vi rút cúm	32
Bảng 2.1. Tóm tắt các biến số/ chỉ số nghiên cứu và phương pháp thu thập	148
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng tham gia nghiên cứu	55
Bảng 3.2. Đặc điểm về tiền sử mắc bệnh của đối tượng nghiên cứu.....	56
Bảng 3.3. Hàm lượng vitamin D trước can thiệp của đối tượng nghiên cứu..	56
Bảng 3.4. Các triệu chứng nhiễm trùng đường hô hấp trong thời gian giám sát ở hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam.....	59
Bảng 3.5. Hiệu quả phòng nhiễm trùng đường hô hấp cấp theo nhóm tuổi giữa hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam.....	62
Bảng 3.6. Số mẫu bệnh ghi nhận trong thời gian giám sát ở hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam.....	63
Bảng 3.7. Nguy cơ nhiễm vi rút đường hô hấp trẻ 3- 17 tuổi tại Thanh Liêm, Hà Nam	64
Bảng 3.8. Tỷ lệ mắc vi rút gây nhiễm trùng đường hô hấp của các đối tượng trong thời gian nghiên cứu (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng) tại Thanh Liêm, Hà Nam.....	66
Bảng 3.9. Số lần mắc vi rút đường hô hấp trong thời gian nghiên cứu theo giới (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng) tại Thanh Liêm, Hà Nam	67
Bảng 3.10. Số lần mắc theo nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu trong thời gian theo dõi (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng; theo tuổi)	68
Bảng 3.11. Kết quả khẳng định mắc cúm trong thời gian nghiên cứu của hai nhóm (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng)	69

Bảng 3.12. Kết quả khẳng định mắc cúm trong thời gian nghiên cứu của hai nhóm theo giới (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng).....	69
Bảng 3.13. Kết quả khẳng định mắc cúm trong thời gian nghiên cứu của hai nhóm theo tuổi (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng).....	70
Bảng 3.14. Hàm lượng 25- hydroxyl Vitamin D sau can thiệp của đối tượng nghiên cứu theo ngưỡng.....	75
Bảng 3.15. Tỷ lệ mắc vi rút hô hấp giữa hai nhóm nghiên cứu theo hàm lượng vitamin D trong máu (sau can thiệp) tại Thanh Liêm, Hà Nam	76
Bảng 3.16. Hàm lượng vitamin D sau can thiệp và số lượt mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở hai nhóm nghiên cứu	77
Bảng 3.17. Mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng giả dược	78
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng vitamin D.....	80
Bảng 3.19. Mô hình hồi quy đa biến mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng giả dược.....	81
Bảng 3.20. Mô hình hồi quy đa biến mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng vitamin D	82
Bảng 3.21. Mô hình hồi quy tối ưu mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng vitamin D	83
Bảng 4.1. Tình hình mắc hội chứng cúm tại Hà Nam giai đoạn 2003- 2013.	85

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1. Số ca hội chứng cúm ghi nhận giai đoạn 2003- 2013, Việt Nam	24
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút qua quá trình giám sát hàng tháng của hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam.....	57
Biểu đồ 3.2. Số lượt mắc nhiễm trùng đường hô hấp do vi rút trong quá trình giám sát giữa hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam.....	58
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp theo giới giữa hai nhóm nghiên cứu trong thời gian giám sát tại Thanh Liêm, Hà Nam	60
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ lượt mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp theo nhóm tuổi giữa hai nhóm nghiên cứu trong thời gian giám sát tại Thanh Liêm, Hà Nam (theo tổng số mẫu ngoáy họng thu thập được).....	61
Biểu đồ 3.5. Số lượt nhiễm vi rút đường hô hấp khẳng định theo kết quả xét nghiệm ở hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam, năm 2014	65
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ mẫu dương tính với vi rút đường hô hấp (kỹ thuật RT-PCR) ở nhóm uống vitamin D tại Thanh Liêm, Hà Nam trong thời gian theo dõi.....	71
Biểu đồ 3.7. Số ca mắc Cúm A, B từ 1 lần trở lên trong thời gian nghiên cứu ở hai nhóm (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng).....	72
Biểu đồ 3.8. Số ca mắc cúm A, B trên nhóm đối tượng sử dụng vitamin D theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng theo giới.....	73
Biểu đồ 3.9. Số ca cúm A,B từ 1 lần trở lên trong thời gian nghiên cứu theo các nhóm tuổi (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng)	73
Biểu đồ 3.10. Số ca nhiễm vi rút cúm theo phân tít vi rút cúm khẳng định theo kết quả xét nghiệm ở nhóm được uống vitamin D trong thời gian theo dõi	74
Biểu đồ 4.1. Sự lưu hành các vi rút cúm tại miền Bắc từ năm 2006- 2014 qua hệ thống giám sát trọng điểm [18]	96

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của Vitamin D.....	5
Hình 1.2. Quá trình chuyển hóa Vitamin D3	7
Hình 1.3. Cấu trúc của vi rút cúm A, B, C.....	17
Hình 1.4. Tỷ lệ mẫu đường hô hấp dương tính với vi rút cúm theo khu vực .	23
Hình 1.5. Khu vực ghi nhận ca bệnh cúm A/H5N1 ở người, theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới, 2003- 2013	26
Hình 1.6. Khu vực ghi nhận ca bệnh và ca tử vong do cúm A(H1N1)/09 đại dịch ở người, theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới, 2010	27
Hình 2.1. Bản đồ hành chính tỉnh Hà Nam.....	39
Hình 2.2. Bản đồ xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam	40

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Các bước thực hiện nghiên cứu	47
------------------------------------------------	----

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp do vi rút là bệnh lý thường gặp ở tất cả các nhóm tuổi, nhưng thường xảy ra ở trẻ em, với nguyên nhân chủ yếu do vi rút cúm và các vi rút đường hô hấp khác [1], [3]. Cúm tuy được xem là bệnh của đường hô hấp nhưng lại gây ảnh hưởng toàn bộ cơ thể, để lại những hậu quả nặng nề cho cộng đồng [4], [5]. Theo thống kê của tổ chức Y tế thế giới, hằng năm có khoảng 10- 15% dân số mắc bệnh cúm, tỷ lệ tử vong do cúm ước tính khoảng 250.000- 500.000 người [6]. Việt Nam nằm trong vùng nhiệt đới gió mùa, khí hậu nóng ẩm tạo điều kiện cho vi sinh vật phát triển, làm gia tăng nhóm bệnh truyền nhiễm đặc biệt là các bệnh viêm đường hô hấp cấp do vi rút, trong đó có vi rút cúm và các vi rút đường hô hấp khác. Báo cáo giám sát bệnh truyền nhiễm hàng năm cho thấy hội chứng cúm luôn là vấn đề y tế công cộng, có số mắc cao nhất trong hệ thống giám sát bệnh truyền nhiễm, bên cạnh đó các đại dịch cúm lại luôn tiềm ẩn nguy cơ bùng phát. Vì vậy phòng chống nhiễm khuẩn hô hấp do vi rút, đặc biệt là vi rút cúm luôn là vấn đề được quan tâm hiện nay.

Dự phòng bằng vắc xin là một trong những biện pháp chính ngăn ngừa mắc bệnh, tuy nhiên vắc xin hiện nay mới chỉ dự phòng đối với bệnh cúm, hiệu quả bảo vệ đạt dưới 60%, đặc biệt ở trẻ nhỏ [7]. Gần đây vai trò của vitamin D trong phòng ngừa viêm đường hô hấp cấp do vi rút trong đó có vi rút cúm đã được phát hiện. Đây sẽ là một hướng đi mới cho Việt Nam trong tăng cường các biện pháp dự phòng khác bên cạnh tiêm phòng sẽ góp phần giảm tỷ lệ mắc viêm đường hô hấp cấp do vi rút, đặc biệt ở trẻ em thông qua bổ sung vitamin D [8], [9].

Vitamin D là một nhóm gồm các hợp chất sterol từ D2 đến D7, trong đó hai chất có hoạt tính mạnh nhất là vitamin D2 và vitamin D3. Con người hấp thụ vitamin D từ chế độ ăn uống [12] hoặc có thể tự tổng hợp vitamin D từ ánh nắng mặt trời [13]. Trong cơ thể, vitamin D tham gia quá trình hấp thụ canxi và photphat ở ruột, điều hòa việc tổng hợp và bài tiết nội tiết tố pho giáp trạng và làm tăng tái hấp thu canci, photpho ở thận [14]. Tuy nhiên các khám

phá khoa học gần đây cho thấy vai trò của vitamin D trong kích hoạt các chức năng phòng vệ của cơ thể qua trang bị vũ khí cho các tế bào T- là tế bào có nhiệm vụ tìm và tiêu diệt các vi khuẩn và vi rút xâm nhập, và tăng cường khả năng hoạt động hiệu quả của các tế bào này [15]. Ngoài ra, vitamin D còn góp phần ngăn ngừa biểu hiện quá mức của các cytokine gây viêm và kích thích vai trò của các peptide kháng khuẩn retrocyclin-2 có tác dụng trong việc bảo vệ cơ thể chống lại vi rút, đặc biệt vi rút cúm [16], [21]. Do đó, thiếu vitamin D sẽ tác động đến hệ miễn dịch, làm giảm khả năng miễn dịch của cơ thể, qua đó tăng nguy cơ mắc các bệnh truyền nhiễm do vi rút, đặc biệt là vi rút cúm [22], [25]. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu đã chỉ ra nguy cơ thiếu hụt vitamin D trong cộng đồng dân cư ở cả nam giới và nữ giới [10], [11], đồng thời cũng nêu lên những tác động của vitamin D lên sức khỏe và hậu quả của sự thiếu hụt vitamin D, tuy nhiên chưa có một nghiên cứu nào đề cập đến tác động của vitamin trong việc hỗ trợ công tác phòng ngừa bệnh cúm tại Việt Nam [10], [11].

Do đó, trước thực tế này chúng tôi đã tiến hành triển khai nghiên cứu ***“Hiệu quả sử dụng vitamin D trong dự phòng hội chứng nhiễm khuẩn hô hấp cấp do vi rút ở người khỏe mạnh tại cộng đồng huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam”***. Kết quả của nghiên cứu sẽ giúp các nhà hoạch định chính sách các cấp có kế hoạch hành động và kế hoạch kinh phí phù hợp cho các chiến lược và hành động phù hợp để giảm nhẹ ảnh hưởng của viêm đường hô hấp cấp đến sức khỏe cộng đồng.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. So sánh tỷ lệ mắc hội chứng nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng tại cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, năm 2014
2. So sánh tỷ lệ nhiễm các vi rút gây hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng trong 12 tháng can thiệp tại cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, năm 2014
3. Xác định mối liên quan giữa nồng độ vitamin D và nhiễm khuẩn hô hấp cấp người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi tại cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, năm 2014

CHƯƠNG 1.

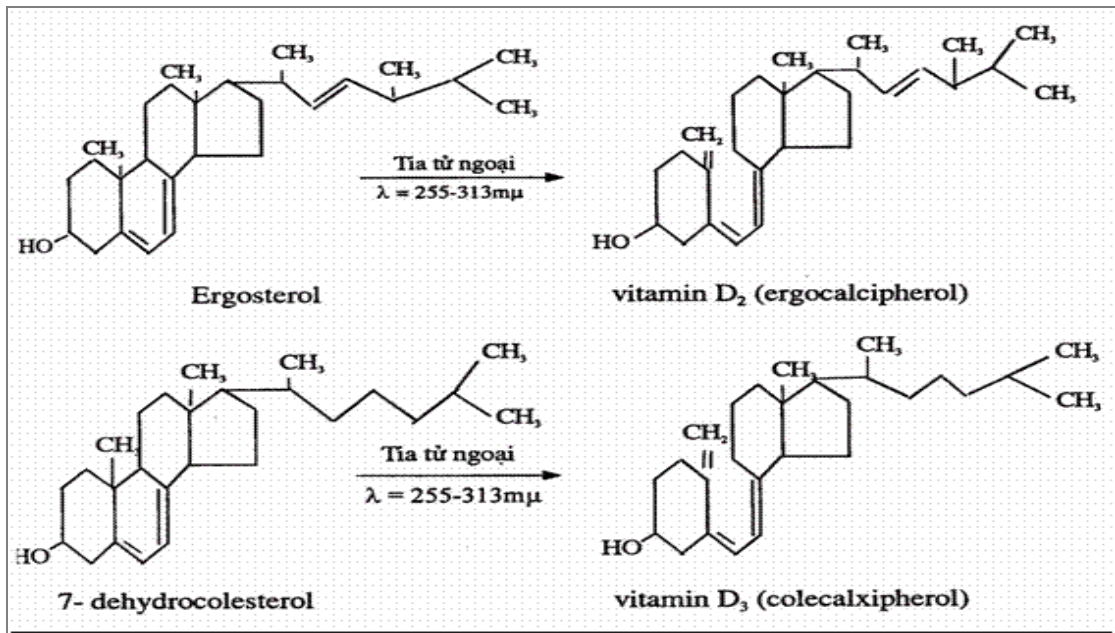
TỔNG QUAN

1.1. Khái quát Vitamin D- Thực trạng thiếu hụt Vitamin D trên thế giới và Việt Nam

1.1.1. Khái quát về vitamin D

1.1.1.1. Cấu trúc của vitamin D

Vitamin D là một nhóm gồm các hợp chất sterol có cấu trúc tương tự, từ D2 đến D7, trong đó hai chất có hoạt tính mạnh nhất là vitamin D2 và vitamin D3. Vitamin D2 có nguồn gốc thực vật, là dẫn xuất của ergosterol thường thấy nhiều ở các loại nấm. Dưới tác động của tia tử ngoại, ergosterol sẽ hình thành vitamin D2 (ergocalciferol). Trong khi đó vitamin D3 bắt nguồn từ 7-dehydrocholesterol là dẫn xuất oxy hoá của cholesterol trong cơ thể động vật, dưới tác dụng của tia tử ngoại sẽ mở mạch nối 9- 10 để hình thành vitamin D3 (cholecalciferol) (Hình 1.1). Khoảng 90% vitamin D được tổng hợp trong da sau khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời [56], [81]. Một lượng nhỏ vitamin D có thể được hấp thụ qua lượng thức ăn (cá, trứng, sữa, dầu gan cá). Trong gan, vitamin D được chuyển hóa thành calcidiol còn được gọi là calcifediol (INN), 25-hydroxycholecalciferol, hoặc 25-hydroxyvitamin D- viết tắt là 25(OH)D (Hình 1.1) [56], [82]. Theo dõi hàm lượng 25(OH)D trong máu là cách để nhận biết sự thiếu hụt vitamin D của cơ thể [56], [81], [100].



Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của Vitamin D

(Nguồn: Dussco và cộng sự, 2005) [56]

Các công trình nghiên cứu về vitamin D được triển khai từ những năm đầu thế kỷ XX. Năm 1928, Windaus- nhà hóa học người Đức được đã nhận giải Nobel Hóa Học nhờ kết quả phân lập vitamin D₂ từ nguồn thực vật và động vật (dầu cá ngừ). Đến năm 1931, các nhà khoa học đã tổng hợp thành công vitamin D trong phòng thí nghiệm mở đầu cho những ứng dụng tiếp theo của nhóm vitamin này trong đời sống [28], [45], [100].

1.1.1.2. Nguồn cung cấp và nhu cầu vitamin D của cơ thể

Nguồn cung cấp vitamin D của cơ thể

Quá trình tổng hợp vitamin D ở da là nguồn cung cấp từ 90- 95% lượng vitamin D cho cơ thể. Vitamin D qua quá trình tổng hợp này sẽ được hấp thu trực tiếp vào máu. Quá trình tổng hợp phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: sắc tố da, người có làn da sẫm màu khi ra ánh nắng sẽ tổng hợp được ít vitamin D hơn so với người có làn da sáng màu; vùng thượng bì, nơi quá trình tổng hợp được thực hiện; chiều dài của bước sóng và số lượng tia cực tím mà da nhận

được; nhiệt độ của da, thông thường quá trình biến đổi xảy ra thuận lợi ở nhiệt độ 36,5°C- 37°C. Quá trình tổng hợp vitamin D cũng chịu tác động của chế độ ăn uống, nếu chế độ ăn thiếu hụt canxi, sẽ làm tăng quá trình dị hóa vitamin D, nên đòi hỏi cơ thể phải tăng quá trình tổng hợp, tránh cho quá trình thiếu hụt vitamin D của cơ thể. Ngoài ra, quá trình tổng hợp vitamin D cũng có sự khác biệt theo nhóm tuổi, khi tăng lên ở trẻ em và phụ nữ có thai, trong khi đó lại giảm từ 2- 4 lần ở nhóm người cao tuổi [56], [81], [124]. Một số nghiên cứu còn cho thấy yếu tố mùa cũng đóng một vai trò quan trọng. Vào mùa hè khi cơ thể ở ngoài nắng từ 10- 30 phút hoặc thấy da chuyển màu sẫm hơn là lúc đó đã tổng hợp được trung bình 500µg vitamin D (dao động từ 250- 1250µg vitamin D) [56], [124].

Bên cạnh việc tổng hợp ở da, 5- 10% lượng vitamin D được cơ thể hấp thu từ thực phẩm qua bữa ăn hàng ngày. Thực phẩm chứa rất ít vitamin D. Vitamin D có nguồn gốc động vật chủ yếu từ các loại cá giàu chất dầu như cá hồi, cá tuyết, cá thu, hay cá trích do ở các loài cá này vitamin D được tích tụ trong quá trình ăn những thức ăn có nguồn gốc vi tảo. Trong thực vật, vitamin D có nhiều trong các loại nấm, đặc biệt khi nấm được phơi khô. Ngoài ra vitamin D cũng được tìm thấy trong các loại tảo. Vi tảo có thể chứa cả vitamin D₃ và tiền vitamin D₃. Những thực phẩm như cá, nấm hay tảo nói trên có thể cung cấp khoảng 10- 12,5µg vitamin D tùy vào liều lượng ăn uống [88], [124].

Nhu cầu dinh dưỡng vitamin D

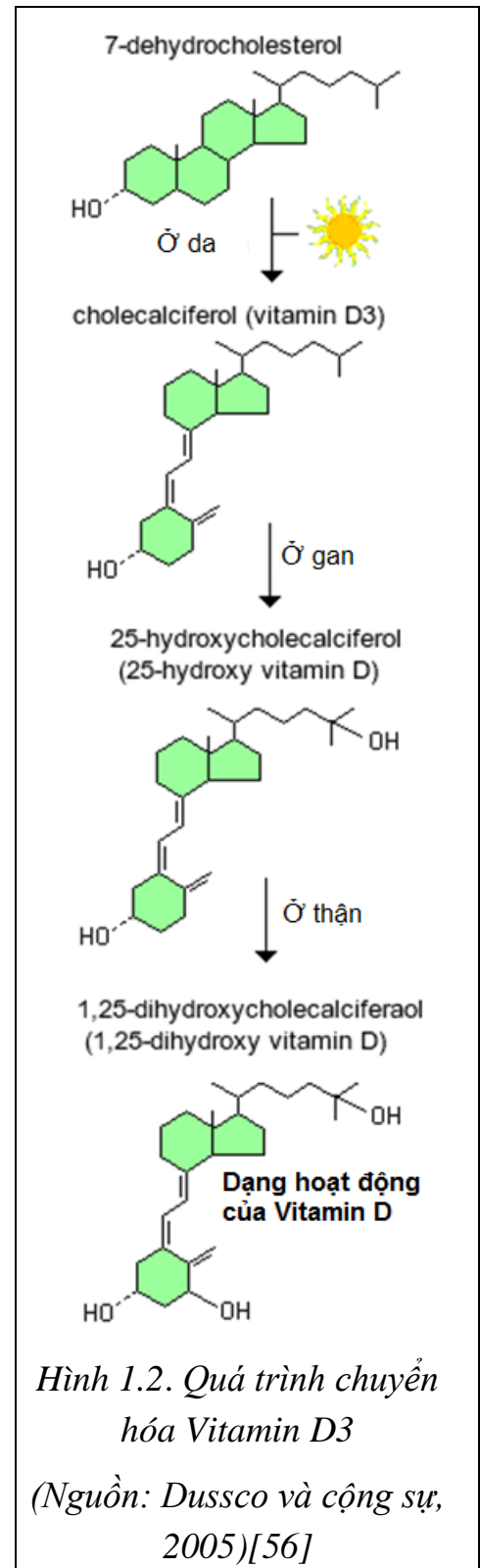
Liều lượng vitamin D được khuyến cáo phụ thuộc vào điều kiện dinh dưỡng, nhiệt độ, khí hậu và điều kiện hấp thụ canxi và photpho trong cơ thể.

Tuy nhiên, theo bảng nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị chung cho người Việt Nam được ban hành kèm theo quyết định số 2615/QĐ- BYT ngày 16 tháng 6 năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế, trẻ từ 0- 11 tháng tuổi cần 10 μ g/ ngày. Trẻ từ 1- 19 tuổi sẽ cần bổ sung 15 μ g/ ngày. Trong khi đó đối với thanh niên và người trưởng thành từ 20- 49 tuổi sẽ cần 15 μ g/ ngày. Riêng với phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú và người già từ 50 tuổi trở lên sẽ có nhu cầu bổ sung vitamin D cao hơn, 20 μ g/ ngày [20].

1.1.1.3. *Dạng hoạt động và vai trò của vitamin D trong cơ thể*

Dạng hoạt động của vitamin D

Vitamin D₂ được tích lũy trong da, dưới tác động của ánh sáng mặt trời sẽ chuyển thành vitamin D₃. Vitamin D₃ hoạt động mạnh hơn vitamin D₂ với tỉ lệ 4:3. Một phần nhỏ vitamin D₃ (cholecalciferol) được dự trữ trong cơ, mô mỡ, còn phần lớn được vận chuyển tới gan và thận. Tại gan, vitamin D₃ bị hydroxyl hóa ở vị trí thứ 25 tạo ra 25-hydroxylcholecalciferol (caldiol). Tại thận vitamin D₃ bị hydroxyl hóa ở vị trí thứ 1, đồng thời kết hợp với caldiol tạo thành 1,25dehydro cholecalciferol



1,25dehydro cholecalciferol

(calcitriol) (Hình 1.2). Đây là dạng vitamin D hoạt động mạnh nhất trong cơ thể con người [80], [100].

Vai trò của vitamin D trong cơ thể

Ở dạng hoạt động mạnh nhất, vitamin D góp phần tạo điều kiện cho ruột hấp thụ canxi và photpho, chuyển canxi vào xương và kích thích tái hấp thụ photpho ở ống thận, duy trì cân bằng P/Ca⁺⁺ nội môi. Sự thay đổi trong hàm lượng vitamin D trong cơ thể sẽ dẫn đến sự thay đổi nồng độ canxi và photpho trong máu [51], [100]. Vitamin D đóng vai trò chủ đạo trong quá trình cốt hóa xương, răng bằng cách tăng khả năng hấp thụ và cố định canxi và photpho [100]. Ngoài ra, nhiều mô chứa các bộ phận thụ cảm với vitamin D cũng tham gia vào quá trình chuyển hóa đó là quá trình tập trung canxi trong sữa và tuyến sữa, vận chuyển Ca về phía phôi thai qua nhau thai; sự biệt hóa bạch cầu cần thiết đáp ứng miễn dịch, tổng hợp interferon là một tác nhân chống lại vi rút; tại cơ trong cơ chế co cơ, hay bệnh lý về cơ hay tại thành mạch trong cơ chế giảm huyết áp, huy động Ca⁺⁺ nội bào. Bên cạnh đó, vitamin D còn tham gia một số chức năng bài tiết của insulin, hormon tuyến cận giáp [100]. Ở một vài phần của não có những bộ phận thụ cảm với sự chuyển hóa vitamin D, tuy nhiên cho đến nay vai trò vẫn chưa rõ ràng và cần được nghiên cứu sâu hơn sau này [80], [100].

1.1.1.4. Vitamin D và nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp

Giảm nguy cơ nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp

Nhiều nghiên cứu đã cung cấp bằng chứng về vai trò của vitamin D trong phòng ngừa hoặc làm giảm nguy cơ viêm đường hô hấp ở những nhóm tuổi khác nhau. Đối với nhóm trẻ em, viêm đường hô hấp nói chung và viêm phổi nói riêng là một trong các bệnh khá thường gặp, đặc biệt là tại các nước đang phát triển [154]. Một số nghiên cứu cho thấy những trẻ được bú mẹ đầy

đủ hoặc được tiếp xúc với ánh sáng mặt trời thường xuyên hay bổ sung vitamin D hợp lý có thể giảm tần suất và mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm đường hô hấp [33], [42], [86], [97], [175].

Trên cơ sở quan sát thấy những đứa trẻ bị thiếu vitamin D, còi xương có xu hướng mắc viêm đường hô hấp nặng hơn, nghiên cứu của bệnh viện đa khoa Massachusetts (Mỹ) đã được tiến hành nhằm tìm ra mối liên quan giữa liều lượng vitamin D và bệnh viêm đường hô hấp ở trẻ nhỏ. Kết quả ghi nhận trẻ không còi xương, và không ở tình trạng thiếu hụt vitamin D giảm đáng kể nguy cơ viêm đường hô hấp, đặc biệt vào mùa đông so với trẻ có lượng vitamin D thấp hơn bình thường hoặc đang ở tình trạng còi xương. Do đó các tác giả đã khuyên các bà mẹ đang nuôi con và cho con bú nên cho trẻ bú mẹ đủ và uống sữa đều đặn để bổ sung vitamin D một cách tự nhiên nhằm tránh viêm đường hô hấp ở trẻ nhỏ [63]. Gần đây một bằng chứng khác từ nghiên cứu của đại học y khoa Colorado Anschutz, Mỹ cho thấy việc bổ sung vitamin D3 liều cao hàng tháng giúp giảm tỷ lệ mắc viêm đường hô hấp cấp ở những trẻ bệnh cần chăm sóc trong thời gian dài [62].

Bên cạnh đó, một vài nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em cũng đưa ra những kết quả về hiệu quả của vitamin D trong giảm nguy cơ mắc viêm đường hô hấp ở trẻ em nói chung [55], [65], [68], [91], [106], [107], [116], [125], [156]. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng được thực hiện trên 744 trẻ em ở Mông Cổ cho thấy việc cho trẻ uống sữa hàng ngày ở nhóm theo dõi đã khiến hàm lượng vitamin D trong máu ở nhóm này có sự khác biệt đáng kể so với nhóm chứng (7 ng/mL so với 19 ng/mL; $p < 0,001$) với mức khởi điểm ban đầu ở hai nhóm đều là 7 ng/mL. Trong thời gian theo dõi, tỷ lệ trẻ viêm đường hô hấp cấp ở nhóm được bổ sung sữa ghi nhận thấp hơn so với nhóm trẻ chứng (Trung bình là: 0,45 so với 0,8; $p = 0,047$) (RR= 0,52 (95% CI: 0,31- 0,89)). Khi hiệu chỉnh theo tuổi, giới

tính, và tiền sử có thở khò khè, nhóm được bổ sung vitamin D có nguy cơ mắc viêm đường hô hấp giảm một nửa so với nhóm chứng (RR= 0,50 [95%CI: 0,28- 0,88]). Kết quả tương tự cũng được ghi nhận ở những nhóm trẻ có hàm lượng vitamin D trong máu trên hoặc dưới mức trung bình. Như vậy có thể thấy việc bổ sung Vitamin D đã làm giảm đáng kể nguy cơ mắc viêm đường hô hấp ở trẻ em Mông Cổ đang trong tình trạng thiếu hụt vitamin D, đặc biệt là trong mùa đông [36]. Một nghiên cứu trên 600 học sinh cũng cho thấy vitamin D3 là một giải pháp can thiệp đầy hứa hẹn cho hoạt động phòng chống viêm đường hô hấp trên ở trẻ em [64].

Đối với nhóm tuổi lớn hơn, một vài nghiên cứu phân tích tổng hợp cũng đưa ra những bằng chứng tương tự. Tác giả Charan và cộng sự năm 2012 sử dụng phương pháp phân tích tổng hợp 5 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp thấp hơn đáng kể ở nhóm sử dụng vitamin D so với nhóm chứng [OR= 0,582 (0,417- 0,812) p= 0,001] theo mô hình ngẫu nhiên. Kết quả tương tự khi phân tích trong mô hình cố định. Khi phân tích riêng biệt từng nghiên cứu lâm sàng đối với nhóm trẻ em và người lớn, tác động có lợi của vitamin D cũng được quan sát thấy ở cả hai nhóm phân tích theo mô hình cố định [OR= 0,579 (0,416- 0,805), p= 0,001 và OR= 0,653 (0,472- 0,9040), p= 0,010, tương ứng]. Nghiên cứu đã đưa ra kết luận việc bổ sung Vitamin D đã làm giảm các bệnh viêm đường hô hấp ở các nhóm tuổi khác nhau tuy nhiên cần có những nghiên cứu tiếp theo để cung cấp các bằng chứng mạnh hơn [42]. Sử dụng phương pháp tương tự, tác giả Bergman và cộng sự trong năm 2013 đã tiến hành phân tích tổng hợp 1137 trích dẫn, 11 nghiên cứu bệnh chứng của 5660 bệnh nhân để đưa ra những bằng chứng về mối liên quan giữa vitamin D và bệnh viêm đường hô hấp cấp. Kết quả phân tích đã ghi nhận vitamin D có tác dụng bảo vệ chống lại viêm đường hô hấp (OR= 0,64; 95% CI, 0,49- 0,84). Có khác biệt đáng kể giữa các

nghiên cứu (Cohran' Q $p < 0,0001$, $I(2) = 72\%$). Tác dụng bảo vệ lớn hơn trong các nghiên cứu sử dụng liều mỗi ngày một lần so với cách kê liều khác (OR= 0,51 vs OR= 0,86, $p = 0,01$) [33].

Những bằng chứng rõ hơn về mối liên quan và hiệu quả của bổ sung vitamin D đối với phòng và điều trị bệnh viêm đường hô hấp ở những nhóm đối tượng khác nhau được mô tả theo bảng dưới đây qua 11 công trình nghiên cứu trong 10 năm từ 2007 - 2016.

Giảm nguy cơ mắc bệnh cúm

Vai trò của vitamin D không chỉ được chứng minh trong phòng ngừa viêm đường hô hấp nói chung và do vi rút, công trình nghiên cứu của tác giả Yamshchikov cũng đã đưa ra những bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa vitamin D và dự phòng cúm qua phân tích tổng hợp 13 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng cùng chủ đề [176]. Tuy nhiên vai trò của vitamin D đối với sự xuất hiện các dịch cúm đã được quan sát từ lâu. Năm 1981, tác giả Hope-Simpson qua phân tích sự biến động của các đại dịch cúm đã đề xuất giả thiết vitamin D có liên quan đến các đại dịch cúm với sự tham gia của yếu tố mùa và bức xạ mặt trời. Theo quan sát của Hope-Simpson, các đại dịch cúm thường xuất hiện vào mùa đông khi bức xạ mặt trời yếu. Hope-Simpson đề xuất do bức xạ mặt trời giúp tổng hợp vitamin D dưới da, mùa đông khi lượng bức xạ mặt trời yếu sẽ xảy ra hiện tượng thiếu hụt vitamin D, qua đó tác động lên hệ miễn dịch của con người và làm tăng nguy cơ mắc cúm [83]. Nhiều nhà khoa học sau đó cũng đưa ra giả thuyết việc giảm cường độ ánh sáng vào mùa đông tại các nước ôn đới làm tăng nguy cơ mắc bệnh cúm do liên quan đến việc tổng hợp vitamin D trong cơ thể và cơ chế đáp ứng miễn dịch khi thiếu hụt vitamin D [22], [39], [83], [146].

Tác động của vitamin D đối với hệ thống miễn dịch đã được ghi nhận từ nhiều năm nay qua các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trong phòng thí nghiệm cũng như ở cộng đồng [120], [122], [140], [151], [152]. Vitamin D được nhận định làm kích hoạt hệ miễn dịch không đặc hiệu (miễn dịch bẩm sinh, tự nhiên) và làm giảm hệ miễn dịch đặc hiệu (miễn dịch thích nghi) [74]. Thiếu vitamin D có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm vi rút cúm [30]. Do đây là loại vitamin giúp ngăn ngừa biểu hiện quá mức của các cytokine gây viêm và kích thích vai trò của các peptide kháng khuẩn retrocyclin-2 có tác dụng trong việc bảo vệ cơ thể chống nhiễm cúm [27], [40], [73], [96], [130], [136]. Khả năng phòng bệnh cúm của vitamin D đã được nhiều nhà khoa học chứng minh bằng mô hình thực nghiệm trên động vật như chuột hay lợn từ rất sớm [177]. Bên cạnh đó các nghiên cứu can thiệp trên người cũng cho thấy bổ sung vitamin D qua dầu gan cá hoặc tăng thời gian tiếp xúc với bức xạ tia cực tím từ nguồn nhân tạo hay qua ánh sáng mặt trời có liên quan đến giảm tỷ lệ mắc các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp do vi rút, đặc biệt là vi rút cúm ở những đối tượng tham gia nghiên cứu [25], [131]. Vào mùa đông, khi ánh sáng mặt trời yếu dẫn đến việc tổng hợp vitamin D giảm, là một trong những nguyên nhân làm tăng tỉ lệ mắc bệnh cúm trong mùa này [38].

Một vài nghiên cứu đã cung cấp những bằng chứng về mối liên quan giữa vitamin D và bệnh cúm. Nghiên cứu tại Mỹ đo lường nồng độ vitamin D (25D) ở 18.883 đối tượng (nam và nữ) tuổi từ 12 trở lên. Các tình nguyện viên trong nghiên cứu sẽ tham gia trả lời câu hỏi “Trong vài ngày qua, bạn có bị ho, cảm lạnh, hay một bệnh cấp tính nào khác?”. Kết quả cho thấy trong số 18.883 đối tượng tham gia, có 19% (95% CI: 18- 20) bị cảm cúm. Không có khác biệt nào đáng kể giữa nam (18%) hay nữ (20%) cũng như người có cân nặng khác nhau. Tuy nhiên phân tích cho thấy tỉ lệ bệnh nhân có biểu hiện cúm cao trong mùa đông (26%) khi nồng độ vitamin D trong máu thấp và

thấp nhất ở mùa hè (13%) là mùa mà nồng độ vitamin D trong máu tăng cao. Ngoài ra, kết quả phân tích cũng cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ vitamin D trong máu và bệnh cúm. Khi nồng độ vitamin D trong máu giảm, nguy cơ mắc bệnh cảm cúm tăng. Người có nồng độ vitamin D trong máu 30+ ng/mL trở lên có tỉ lệ bị cảm cúm thấp nhất (17%) so với người có nồng độ dưới 10 ng/mL (24%) [63].

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi có nhóm chứng trong thời gian từ tháng 12/2008 đến tháng 03/2009 của các nhà khoa học Nhật Bản trên đối tượng trẻ em cũng đưa ra các kết quả tương tự như những nghiên cứu của các tác giả khác trên nhóm người trưởng thành. Kết quả nghiên cứu đã ghi nhận tỷ lệ mắc cúm A trong mùa đông ở nhóm đối tượng được uống bổ sung vitamin D (10,8%) thấp hơn so với ở nhóm uống giả dược (18,6%) ($p < 0,05$) (RR= 0,58; 95% CI: 0,34- 0,99; $p = 0,04$). Việc giảm tỷ lệ mắc cúm A đặc biệt ở nhóm đối tượng chỉ bổ sung vitamin D trong nghiên cứu mà không uống vitamin D khác (RR= 0,36; 95% CI: 0,17- 0,79; $p = 0,006$) và những trẻ 3 tuổi bắt đầu đi học mẫu giáo (RR= 0,36; 95% CI: 0,17- 0,78; $p = 0,005$) [150].

1.1.2. Thực trạng thiếu hụt vitamin D trên thế giới và Việt Nam

1.1.2.1. Thực trạng thiếu hụt vitamin D trên thế giới

Hiện nay chưa có sự thống nhất trong định nghĩa về thiếu hụt vitamin D. Phần lớn các nghiên cứu sử dụng hàm lượng 25(OH)D dưới 20 ng/mL được coi là thiếu vitamin D. Với tiêu chí này, theo các nghiên cứu đánh giá tỷ lệ thiếu vitamin D trong dân số thế giới dao động khoảng 30%- 50% [66], [71], [112], [155]. Người dân sinh sống tại các vùng ôn đới có tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn so với người dân sống ở các vùng nhiệt đới do có những khác biệt về góc chiếu và thời gian chiếu sáng trong năm chênh lệch lớn giữa hai vùng

[81]. Nghiên cứu của tác giả Holick năm 2008 đã lấy hàm lượng 25(OH)D dưới 30 ng/ml (tương đương 75 nmol/L) là ngưỡng thiếu vitamin D của cơ thể [79]. Với ngưỡng này, kết quả nghiên cứu cho thấy 40% nam giới và 100% phụ nữ trưởng thành ở Châu Mỹ và Châu Âu ở tình trạng thiếu hụt vitamin D. Nghiên cứu của Wat và cộng sự năm 2007 cũng ghi nhận 63% nam giới và nữ giới ở Hồng Kông thiếu vitamin D khi lấy ngưỡng thiếu hụt là hàm lượng 25(OH)D dưới 30 ng/mL [155]. Những nghiên cứu này đã cho thấy một thực trạng thiếu hụt vitamin D của người dân sống và làm việc ở khu vực đô thị, với công việc chủ yếu làm văn phòng, thời gian tiếp xúc với ánh sáng mặt trời thấp hơn so với người dân ở khu vực nông thôn.

Cũng với ngưỡng hàm lượng 25(OH)D dưới 20 ng/mL được coi là thiếu vitamin D, tổng hợp nghiên cứu của hai tác giả Nimitphong và Holick cho thấy tình trạng thiếu hụt vitamin D hiện nay khá phổ biến ở khu vực Nam Á và Đông Nam Á. Tỷ lệ này vào khoảng hơn 70% ở khu vực Nam Á và dao động từ 6- 70% ở khu vực Đông Nam Á. Một số yếu tố tác động đến tình trạng thiếu hụt này đó là sắc tố da, hay sự khác biệt trong chế độ dinh dưỡng. Ngoài ra, tuổi cũng là một yếu tố đáng chú ý khi thời gian trước tuổi cao là một yếu tố nguy cơ của thiếu hụt vitamin D thì một số nghiên cứu lại cho thấy người cao tuổi ở các nước như Hàn Quốc và Thái Lan, có hàm lượng 25(OH)D trong máu cao hơn khi so sánh với thanh niên. Vấn đề thiếu hụt vitamin D đang ngày một phổ biến hơn ở thế hệ trẻ là một vấn đề y tế công cộng đáng chú ý [117]. Bên cạnh đó, tại một số nước trong khu vực, do tập quán, lối sống cũng như những tập tục kiêng kỵ sau sinh khác nhau giữa thành thị và nông thôn đã dẫn đến sự hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời của trẻ em và phụ nữ dẫn đến những nhóm đối tượng này đang có nguy cơ thiếu hụt vitamin D cao hơn so với các nhóm khác [128].

1.1.2.2. Thực trạng thiếu hụt vitamin D ở Việt Nam

Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về thực trạng thiếu vitamin D và ảnh hưởng của tình trạng này lên sức khỏe. Nghiên cứu của Hồ Phạm và cộng sự năm 2011 tại thành phố Hồ Chí Minh chỉ ra rằng tỷ lệ phụ nữ bị thiếu hụt vitamin D là 46% cao hơn so với nam giới (20%) [75]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thuý Hương và cộng sự năm 2012 đã đưa ra số liệu về tình trạng thiếu hụt vitamin ở miền Bắc qua phân tích hàm 25(OH)D trong huyết thanh của 222 nam và 269 nữ tuổi từ 13 đến 83 tại hai khu vực thành thị và nông thôn. Dựa trên định nghĩa thiếu Vitamin D là hàm lượng 25(OH)D huyết thanh dưới 20 ng/mL, kết quả nghiên cứu cho thấy 30% nữ và 16% nam ở tình trạng thiếu vitamin D. Phụ nữ ở độ tuổi dưới 30 thiếu vitamin D nhiều nhất ($p < 0,01$). Người dân ở thành phố thiếu vitamin D hơn so với người ở nông thôn (nam: 81% so với 56%; nữ: 90% so với 84%) ($p < 0,01$). Ngoài ra, mùa đông là mùa thiếu vitamin D nhiều nhất ($p < 0,01$) [114]. Hai nghiên cứu cũng chỉ ra việc hạn chế hoạt động ngoài trời, sử dụng các phương tiện chống nắng như ô dù, áo khoác hay kem chống nắng sẽ làm giảm khả năng tổng hợp vitamin D của cơ thể. Đô thị hóa được biết đến như một yếu tố dự báo mức độ vitamin D thấp và đã được xác định là một yếu tố nguy cơ của thiếu hụt hàm lượng vitamin D. Đồng thời các kết quả nghiên cứu cho thấy hàm lượng vitamin D trong các mẫu máu thu thập vào mùa đông (tháng Mười Hai và tháng Giêng) thấp hơn rất nhiều so với các mẫu máu thu thập trong mùa thu (tháng mười và tháng mười một) và mùa hè (tháng Năm và tháng Sáu) [75], [114]. Năm 2013, một nghiên cứu với quy mô lớn hơn, thực hiện trên 595 phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ và 532 trẻ < 5 năm từ 19 tỉnh của Việt Nam sử dụng ngưỡng thiếu hụt vitamin mới cũng cho thấy tỷ lệ người có hiện tượng giảm hàm lượng vitamin D trong máu (25(OH)D trong khoảng 26- 30 ng/mL) rất cao, tỷ lệ thiếu hụt vitamin D (25(OH)D < 10 ng/mL) và thiếu vitamin D

(25(OH)D trong khoảng từ 10- 25 ng/mL) là 17% và 40 % ở phụ nữ và 21% và 37% ở trẻ em, tương ứng [95].

Bên cạnh những tác động đến hệ cơ xương đã biết từ lâu, gần đây các nghiên cứu tại Việt Nam đã ghi nhận những bằng chứng mới cho thấy tình trạng thiếu vitamin D được coi như một yếu tố nguy cơ và tác động đến sự hình thành bệnh không lây nhiễm như tim mạch [102], bệnh hệ thần kinh như parkinson [14], hay các bệnh truyền nhiễm như lao [76], hay viêm gan [77], [103]. Ngoài ra, thiếu hụt vitamin D ở phụ nữ có thai và cho con bú cũng ảnh hưởng tới sự phát triển nhận thức và ngôn ngữ của trẻ [69]. Tuy nhiên, chưa một nghiên cứu ghi nhận tình trạng thiếu hụt vitamin D và nguy cơ của tình trạng thiếu hụt này tác động lên sức đề kháng của cơ thể đối với các bệnh truyền nhiễm có tính chất lây lan mạnh như cúm.

1.2. Nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp do vi rút

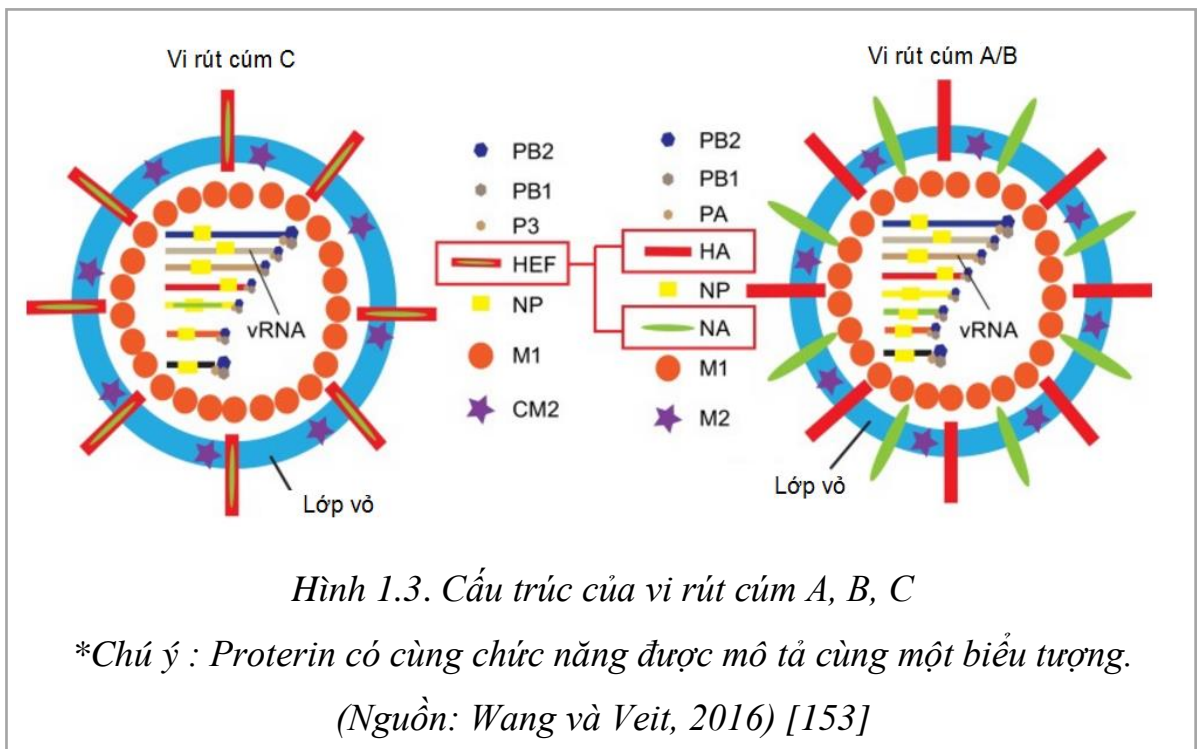
Nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính do vi rút là các trường hợp nhiễm khuẩn ở đường hô hấp trên hoặc đường hô hấp dưới (từ mũi họng đến phế nang) do tác nhân là vi rút [139]. Đây là bệnh lý thường gặp ở tất cả các nhóm tuổi, nhưng thường xảy ra ở trẻ em. Tác nhân vi rút gây bệnh thường gặp là vi rút thuộc họ Orthomyxoviridae (vi rút cúm A, cúm B...) và Picornaviridae, Paramyxoviridae (RSV, vi rút á cúm...) [92]. Trong đó, vi rút cúm được xem là một trong những căn nguyên quan trọng nhất gây bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp do vi rút [49], [145], [148]. Ở trẻ em, nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp là một trong nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong, đặc biệt ở trẻ dưới 5 tuổi [123].

1.2.1. Nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp do vi rút cúm

1.2.1.1. Tác nhân gây bệnh

Cấu trúc của vi rút cúm

Bệnh cúm do vi rút cúm gây ra, thuộc họ Orthomyxoviridae với bộ gen ARN mạch đơn (-), và được chia thành 4 nhóm vi rút chính: vi rút cúm A, cúm B, cúm C và Thogoto vi rút (đôi khi còn gọi là vi rút cúm D) dựa trên sự khác biệt của các kháng nguyên protein Nucleocapsid (NP) và proterin Matrix (M)[174]. Ở vi rút cúm A và B là Hemagglutinin (HA), ở vi rút cúm C là Hemagglutinin Esterase Fusion (HEF) (Hình 1.3), và ở Thogoto vi rút là Glycoprotein (GP) [153], [174].



Dưới kính hiển vi điện tử các hạt vi rút cúm A có cấu trúc hình cầu hoặc hình khối đa diện, đường kính 80- 120 nm, đôi khi có dạng hình sợi. Thành phần cấu trúc của virus cúm A gồm có: 1% ARN, 70% protein, 20% lipid, và 5- 8% carbohydrate. Hạt vi rút có cấu tạo đơn giản gồm vỏ (*capsid*), vỏ bọc

ngoài (envelope) và lõi là ARN sợi đơn (-) (kí hiệu ssRNA(-)). Lớp vỏ ngoài của vi rút cúm được cấu trúc từ màng sinh chất của tế bào chủ (Hình 1.4) [43], [153], [174].

Vi rút cúm A có khoảng 500 mấu gai nhô ra xung quanh vỏ ngoài (envelope) dài 8- 10nm, cách nhau 8nm. Các mấu gai này có 2 loại: mấu gai hình que của kháng nguyên HA (Hemagglutinin) và mấu gai hình nấm của kháng nguyên NA (Neuraminidase) là hai kháng nguyên quyết định khả năng ngưng kết hồng cầu động vật. Có 16 loại kháng nguyên HA (xếp từ 1- 16) và 9 loại kháng nguyên NA (xếp từ 1- 9). Sự kết hợp giữa các kháng nguyên HA và kháng nguyên NA sẽ tạo ra các chủng vi rút cúm A khác nhau [111], [133], [173], [174]. Bên dưới lớp vỏ là các nucleocapsid có cấu trúc đối xứng kiểu xoắn tròn ốc chứa 1 sợi ARN có trọng lượng phân tử khoảng 4×10^6 daltons và các enzyme ARN polymerase phụ thuộc ARN (PB1, PB2, và PA). ARN của vi rút cúm A gồm 8 phân đoạn riêng biệt (HA, NA, M, NS, NP, PA, PB1 và PB2) mã hóa cho 12- 14 protein tùy thuộc vào chủng vi rút. Nucleocapsid được bao bọc bởi lớp màng protein nền M1 (matrix protein) Bên cạnh đó, vi rút cúm A còn có ARN mã hóa cho một protein xuyên màng M2, đóng vai trò như kênh ion kiểm soát các proton (ion H⁺) [111], [133], [173], [174].

Đối với vi rút cúm B và vi rút cúm C, hạt vi rút cũng có cấu trúc tương tự vi rút cúm A. Các hạt vi rút cúm B và cúm C thông thường có hình tròn, bề mặt không đồng đều, với đường kính 80- 120 nm, đôi khi có hình sợi [134], [135]. Vi rút cúm B có vật chất di truyền ssRNA(-) chứa 8 phân đoạn mã hóa cho 11 protein [135] trong khi ở vi rút cúm C vật chất di truyền ssRNA(-) chứa 7 phân đoạn mã hóa cho 9 protein [134]. Bao ngoài hạt vi rút cũng là lớp vỏ với trên bề mặt là hai kháng nguyên HA và NA ở vi rút cúm B và một kháng nguyên HEF ở vi rút cúm C (vi rút cúm C không có kháng nguyên NA) [59]. Kháng thể của kháng nguyên HA là yếu tố quyết định sự miễn dịch đối

với vi rút cúm, trong khi những kháng thể của kháng nguyên NA giới hạn sự lây truyền và góp phần làm giảm nhiễm vi rút. Bên dưới lớp vỏ là nucleocapsid chứa ARN sợi đơn và các enzyme ARN polymerase phụ thuộc ARN (PB1, PB2, và PA). Bao ngoài nucleocapsid là protein nền M1 (matrix protein) và protein xuyên màng M2 (BM2 ở vi rút cúm B và CM2 ở vi rút cúm C) là kênh ion kiểm soát các proton (ion H⁺) (Hình 1.5) [111], [133], [153], [173], [174].

Cơ chế thay đổi kháng nguyên

Cứ chu kỳ 10- 15 năm lại có một đại dịch cúm xuất hiện. Xen kẽ giữa các đại dịch có những đại dịch nhỏ xảy ra hàng năm. Các nghiên cứu cho thấy vi rút cúm A là nguyên nhân chính gây ra các dịch và đại dịch cúm ở người, trong khi vi rút cúm B thường gây ra các dịch khu vực, thường là vào mùa đông và ở trẻ em còn vi rút cúm C thường ít khi gây dịch, nếu có sẽ là các vụ dịch nhỏ tản phát [173], [174]. Sự đột biến, thay đổi kháng nguyên HA (H1, H2, H3...) và NA (N1, N2...), đặc biệt ở vi rút cúm A đã tạo ra những chủng vi rút mới và là nguyên nhân gây ra các vụ đại dịch cúm [12], [173], [174]. Có hai kiểu đột biến kháng nguyên, bao gồm:

- Hiện tượng “*lệch kháng nguyên*” hay “*sự thay đổi nhỏ*” (antigenic drift): là quá trình đột biến ngẫu nhiên xảy ra ở gen mã hóa cho kháng nguyên HA dẫn đến sự thay đổi một số axit amin trong cấu trúc protein mã hóa kháng nguyên HA. Hiện tượng này xảy ra ở cả 2 vi rút cúm A và B, nhưng nhiều hơn ở vi rút cúm A so với cúm B. Trong khi đó chưa tìm thấy bằng chứng cho thấy có sự đột biến kháng nguyên xảy ra ở vi rút cúm C [12], [15], [173], [174].
- Hiện tượng “*trộn kháng nguyên*” hay “*sự thay đổi lớn*” (antigenic shift): xảy ra khi có 2 hay nhiều chủng vi rút, với nhiều đoạn ARN khác nhau về mặt

di truyền cùng lúc xâm nhiễm vào một tế bào vật chủ. Các đoạn gen hoán vị với nhau dẫn đến hình thành chủng vi rút mới, có thể lây nhiễm vào vật chủ mới. Hiện tượng “*trộn kháng nguyên*” mới chỉ quan sát thấy ở vi rút cúm A và là nguyên nhân gây ra các vụ đại dịch cúm trên toàn cầu [12], [15], [173]; [174].

1.2.1.2. Nguồn bệnh và đường lây truyền

Nguồn bệnh

Đối với vi rút cúm nói chung, nguồn bệnh chính là người bệnh. Khi bệnh nhân cúm ho, hắt hơi hoặc nói to, vi rút sẽ được đào thải ra không khí xung quanh (1- 2 mét). Người bệnh có thể đào thải vi rút liên tục trong vòng 7 ngày sau khi khởi phát ở người lớn hoặc lên đến 13 ngày ở trẻ em. Nếu người lành hít phải vi rút cúm vào đường hô hấp, họ có thể mắc bệnh [12], [173], [174]. Riêng đối với vi rút cúm A có thể gây bệnh cho cả động vật và người thì nguồn dự trữ vi rút cúm A còn có thể là động vật mang mầm bệnh hoặc đang mắc bệnh. Ở nhiều loài động vật (như lợn, ngựa, chồn, gia cầm...) đã phân lập được các chủng vi rút cúm có cấu trúc kháng nguyên giống hoặc gần giống với các chủng vi rút cúm ở người. Quần thể chim hoang dã (chủ yếu là vịt trời) và gia cầm (vịt, gà tây, gà, ngan, ngỗng) là các vật chủ tự nhiên của vi rút cúm A [24], [87], [99], [174].

Đường lây truyền

Vi rút cúm lây giữa nguồn bệnh với người lành qua đường hô hấp theo hai cơ chế chủ yếu sau:

- *Tiếp xúc trực tiếp*: Khi bệnh nhân cúm ho, hắt hơi hoặc nói to, vi rút bị bắn tung ra không khí xung quanh (1- 2 mét). Nếu người lành hít phải vi rút cúm vào đường hô hấp, vi rút sẽ bám vào các tế bào hình trụ của niêm mạc, nhân lên ồ ạt, làm tế bào bị hủy hoại và bong ra. Sự phát triển ồ ạt của vi rút

cộng với độc tính của vi rút và của sản phẩm tế bào bị hủy hoại, gây ra một tình trạng nhiễm trùng nhiễm độc toàn thân kèm theo hội chứng hô hấp cấp: viêm họng, phế quản hoặc viêm phổi cấp. Trường hợp nặng, vi rút lan vào tận phế bào, gây ra viêm phổi nguyên phát do vi rút. Ở trẻ em, vi rút cúm dễ gây các biến chứng viêm phổi, viêm cơ tim hoặc viêm não nguy cơ tử vong cao [1], [12], [173], [174].

- *Tiếp xúc gián tiếp*: Người lành có thể mắc bệnh khi tiếp xúc với động vật bị bệnh hoặc sản phẩm từ động vật bị bệnh (dịch bài xuất, xác vật bệnh, chất thải, thịt hoặc trứng gia cầm bệnh...) hoặc qua các phương tiện vận chuyển, dụng cụ chăn nuôi bị nhiễm vi rút từ nguồn bệnh [24], [137].

1.2.1.3. Khỏi cảm thụ và khả năng miễn dịch

Mọi người, mọi lứa tuổi đều nhạy cảm với cúm, đặc biệt là lứa tuổi thanh thiếu niên. Người già, người có bệnh mạn tính ở đường hô hấp dễ bị nhiễm cúm nặng, có nhiều biến chứng, tỷ lệ tử vong cao. Sau khi bị nhiễm virút cúm, cơ thể sẽ sinh miễn dịch đặc hiệu. Thời gian miễn dịch phụ thuộc vào mức độ biến đổi kháng nguyên và số lần bị nhiễm trước đây. Khi xuất hiện chủng virút cúm mới, mọi lứa tuổi đều có sức cảm thụ bệnh như nhau [1], [12].

Đối với vi rút cúm A, sau khi bị nhiễm vi rút, cơ thể vật chủ sinh ra đáp ứng miễn dịch chống bảo vệ cơ thể, tuy nhiên đáp ứng miễn dịch này có thể không có tác dụng bảo vệ hoàn toàn cho những lần nhiễm sau, do vi rút cúm A luôn có sự biến đổi kháng nguyên trong quá trình lưu hành ở tự nhiên, và không có đáp ứng miễn dịch chéo giữa các chủng vi rút cúm A [158]. Khi xuất hiện những biến chủng vi rút cúm A có đặc tính kháng nguyên khác với các chủng vi rút trước đó, cơ thể nhiễm sẽ không hoặc ít có đáp ứng miễn dịch bảo hộ thích ứng với chủng vi rút cúm mới. Đây là nguyên nhân làm cho

gia cầm và con người thường bị mắc bệnh cúm nhiều lần trong năm, và các đợt dịch cúm xảy ra về sau thường nặng nề hơn và có thể gây nên đại dịch cúm mới [54]. Khả năng gây bệnh của biến chủng vi rút cúm mới giảm hoặc biến mất khi cơ thể có được đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với biến chủng đó và chúng trở nên thích nghi lây nhiễm ở loài vật chủ mới [44], [157], [159]. Trong khi đó vi rút cúm B và vi rút cúm C là một vi rút lành tính. Sau khi mắc bệnh, thời gian miễn dịch ngắn, chỉ một vài năm, bệnh nhân có thể nhiễm bệnh trở lại. Bệnh do vi rút nên không có kháng sinh dự phòng [173], [174].

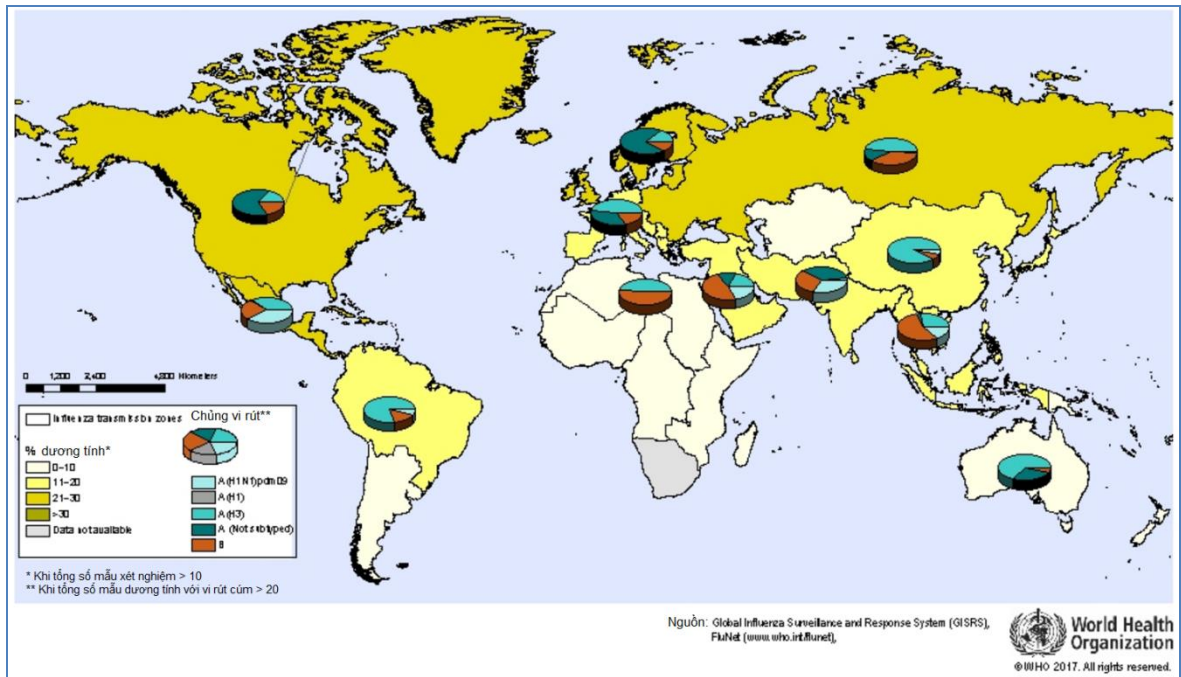
1.2.1.4. Tình hình dịch, bệnh cúm trên thế giới và Việt Nam

Tình hình cúm mùa trên thế giới và Việt Nam

Theo Tổ chức Y tế thế giới, bệnh cúm mùa thường xảy ra vào mùa đông ở khu vực có khí hậu ôn đới, còn tại vùng nhiệt đới, bệnh cúm có thể xảy ra quanh năm và có thể bùng phát thành dịch. Trên thế giới hàng năm các vụ dịch cúm gây ra khoảng từ 3 đến 5 triệu ca bệnh nặng. Ước tính khoảng 5-10% người trưởng thành và khoảng 20-30% trẻ em bị nhiễm bệnh, trong đó 3-5 triệu trường hợp có diễn biến nặng và khoảng 250.000 đến 500.000 trường hợp tử vong. Tại các nước phát triển, hầu hết các ca tử vong do cúm xảy ra ở những người trên 65 tuổi. Tác động của dịch cúm theo mùa ở các nước đang phát triển tuy chưa được biết đầy đủ, nhưng các nghiên cứu cho thấy 99% số ca tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới ở các nước này là do vi rút cúm gây ra. Hầu hết các ca bệnh cúm đều liên quan đến các chủng khác nhau của vi rút cúm A (Hình 1.6) [171].

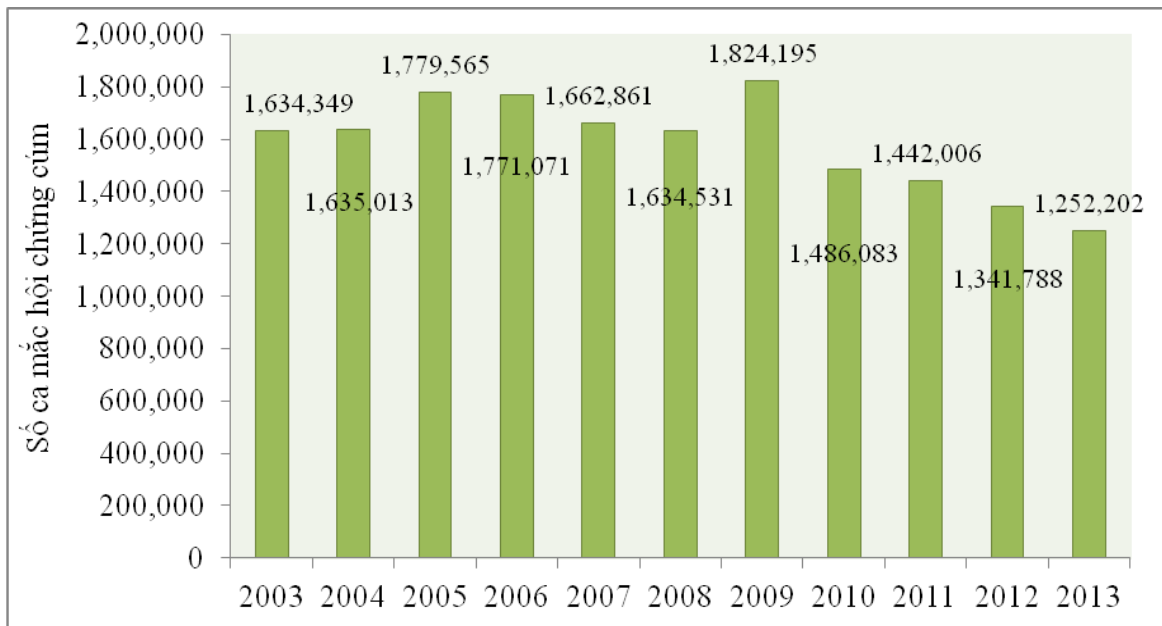
Tại Mỹ, số liệu giám sát cúm trọng điểm từ 10 bang cho thấy trong vòng 6 tháng nửa cuối năm 2016 và đầu năm 2017 đã có 12.173 trường hợp nhập viện vì cúm được phòng xét nghiệm khẳng định. Tỷ lệ nằm viện trung bình là 43,5/100.000 dân. Trong đó phần lớn người mắc bệnh nhập viện là người già

từ 65 tuổi trở lên (198,8/ 100.000 dân), và người ở độ tuổi từ 50- 64 (42,2/100.000 dân). Trẻ em từ 0- 4 tuổi là nhóm đứng thứ ba về tỷ lệ nhập viện do cúm (28,8/ 100.000 dân). Hơn 90% các trường hợp nhập viện có liên quan đến vi rút cúm A, và chỉ 8,6% liên quan đến vi rút cúm B [41].



Hình 1.4. Tỷ lệ mẫu đường hô hấp dương tính với vi rút cúm theo khu vực
(Nguồn: Tổ chức Y tế thế giới, 2017) [172]

Tại khu vực Đông và Đông Nam Á trong đó có Việt Nam, theo các nghiên cứu cho thấy bệnh cúm được coi là nguyên nhân quan trọng gây viêm đường hô hấp [126]. 11- 26% bệnh nhân có sốt điều trị ngoại trú và 6- 14% bệnh nhân viêm phổi nhập viện là do vi rút cúm, với tác nhân chính là vi rút cúm A theo tổng hợp số liệu từ 1980- 2006 của tác giả Simmerman và Uyeki, 2008 [138]. Trong khi đó tại Việt Nam, giai đoạn 2003- 2013 trung bình mỗi năm hệ thống giám sát bệnh truyền nhiễm ghi nhận được hơn 1,5 triệu trường hợp mắc hội chứng cúm, cao nhất năm 2009 (trên 1,8 triệu ca) và thấp nhất năm 2013 (trên 1,2 triệu ca) (Biểu đồ 1.1) [8].



Biểu đồ 1.1. Số ca hội chứng cúm ghi nhận giai đoạn 2003- 2013, Việt Nam

(Nguồn: Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm, 2003- 2013) [8]

Kết quả giám sát cúm trọng điểm từ năm 2006- 2009 cũng đã cho thấy 21,9% các trường hợp có biểu hiện hội chứng cúm đã được phòng thí nghiệm xác định nhiễm vi rút cúm [21]. Các chủng của vi rút cúm A là nguyên nhân chính của các ca bệnh cúm tại Việt Nam. Kết quả giám sát trọng điểm cúm quốc gia đầu năm 2015 cho thấy 77,8% ca mắc cúm là do chủng vi rút cúm A(H3), tiếp đó là chủng vi rút cúm A(H1N1) và cúm B cùng chiếm 11,1%. Tại Việt Nam cũng chưa phát hiện các chủng vi rút cúm mới hay sự đột biến làm tăng độc tính ở các chủng hiện đang lưu hành [10].

Tình hình các vụ dịch cúm trên thế giới và Việt Nam

Tình hình các vụ dịch cúm trên thế giới

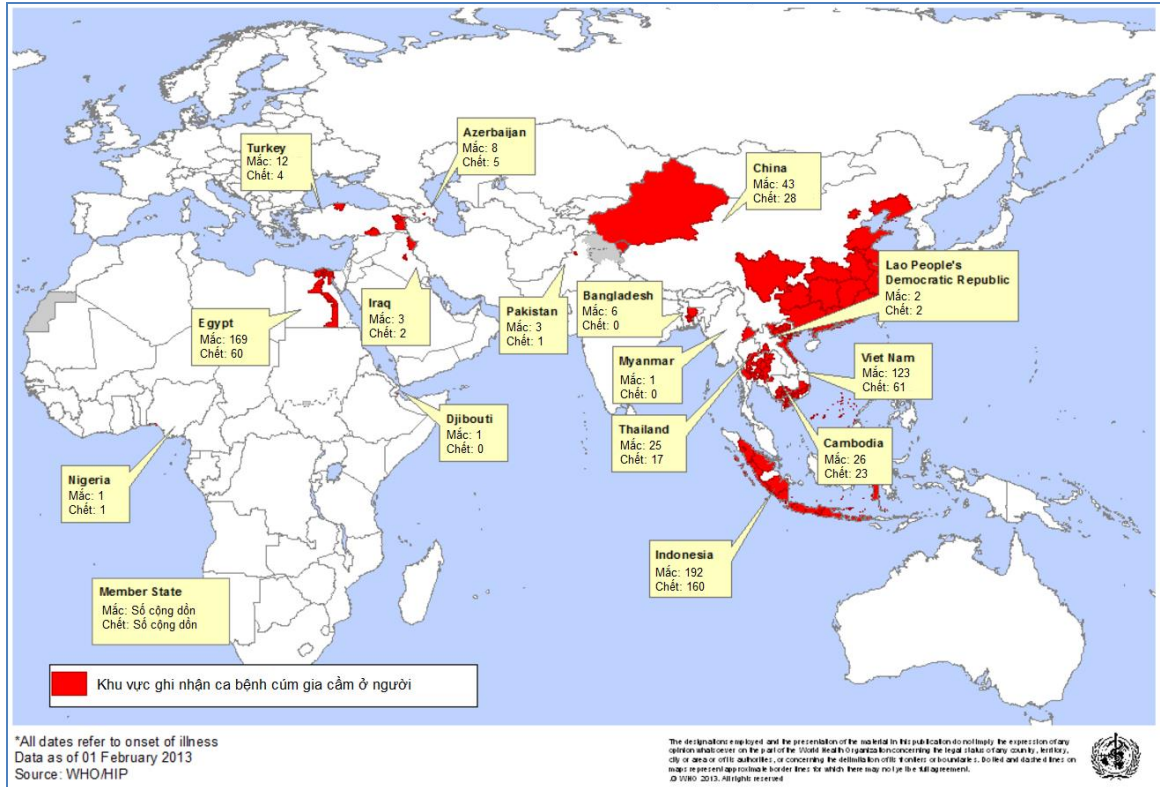
Vụ dịch cúm đầu tiên được ghi nhận trong lịch sử là năm 1580, khởi phát từ Châu Á lan sang Châu Phi và đến Châu Âu. Kể từ đó đến nay, đã có những vụ dịch rải rác xảy ra. Trong thế kỷ XVIII- XIX, đặc biệt là khoảng năm 1830- 1833, dịch cúm lan tràn khắp nơi, khiến một phần tư dân số thế

giới lúc đó mắc bệnh [121]. Đến thế kỷ XX, thế giới đã trải qua 3 đại dịch cúm, tuy không quá tàn khốc so với thời gian trước đó, tuy nhiên cũng để lại những hậu quả nặng nề về số tử vong [144]. Thế kỷ XXI đã chứng kiến 2 đại dịch cúm lớn, để lại những hậu quả nặng nề về kinh tế, xã hội và con người đó là vụ dịch cúm A/H5N1 và vụ dịch cúm A/H1N1/09 đại dịch [84], [115], [143], [167], [168].

Cúm A/H5N1 là vi rút có độc lực cao, có thể gây bệnh trên người trong các vụ dịch cúm gà những năm 1996– 2008 [84], [115], [143]. Chủng vi rút cúm A/H5N1 được phát hiện lần đầu tiên trên đàn gà mang bệnh tại Scotland vào năm 1959, đây được coi là chủng vi rút cúm A/H5N1 cổ điển. Từ đó cho đến nay, H5 và N1 đã có thay đổi lớn về cấu trúc gen và kháng nguyên miễn dịch [85]. Sau gần 40 năm không xuất hiện, đến năm 1996, cúm A/H5N1 đã tái xuất hiện tại Quảng Đông và sau đó năm 1997 tại Hồng Kông với biến đổi sâu sắc, với độc lực rất mạnh, không những gây chết gia cầm mà còn thích ứng và gây chết người bệnh. Đây được coi là chủng vi rút cúm A/H5N1 hiện đại mới xuất hiện với cấu trúc về cơ bản vẫn như trước đó, nhưng độc lực (tính gây bệnh), loài vật chủ nhiễm bệnh, tính kháng nguyên- miễn dịch và mức độ truyền lây có nhiều nét đặc trưng hơn và khác với nhiều biến chủng H5N1 trước đây [50]. Từ 2003 đến nay, vi rút cúm A/H5N1 đã gây ra dịch cúm trên gia cầm tại Hồng Kông, Trung Quốc và lây lan sang hàng chục quốc gia trên thế giới [87], [141], [178].

Từ cuối 2005, cúm A/H5N1 chủ yếu là các chủng vi rút thuộc phân dòng Thanh Hải (nguồn gốc vùng Bắc Trung Quốc) bắt đầu lan sang một số nước vùng Trung Á, trong đó có Nga, rồi sang Đông Âu và xâm nhập vào các nước vùng Tiểu Á, bao gồm Thổ Nhĩ Kỳ, các nước Bắc- Trung Phi, đặc biệt Ai Cập là nước chịu thiệt hại nhiều nhất [129], [170]. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới, số người nhiễm cúm gia cầm A/H5N1 từ năm 2003 đến năm 2013 là

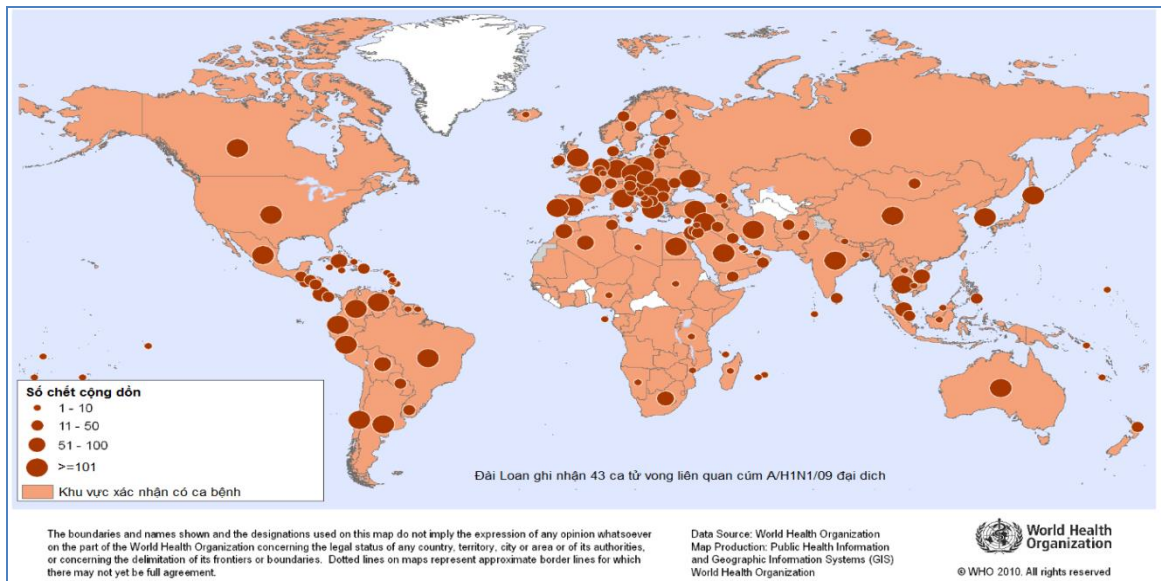
615 trường hợp, trong đó 364 trường hợp đã tử vong, chiếm tới 59,18% (Hình 1.7) [170].



Hình 1.5. Khu vực ghi nhận ca bệnh cúm A/H5N1 ở người, theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới, 2003- 2013

(Nguồn: Tổ chức Y tế thế giới, 2013) [170]

Đại dịch cúm A(H1N1)/09 được ghi nhận lần đầu tiên ngày 17/04/2009 tại Bắc Mỹ do một chủng vi rút cúm A/H1N1 hoàn toàn mới gây ra. Ngay sau khi xuất hiện, các ca bệnh viêm đường hô hấp cấp tính do vi rút cúm mới đã được phát hiện tại Mexico, Canada và sau đó lan qua Châu Âu, Châu Úc. Nhiều ca bệnh đã được xác định ở Anh, Tây Ban Nha và New Zealand và đã có những trường hợp tử vong [161].



Hình 1.6. Khu vực ghi nhận ca bệnh và ca tử vong do cúm A(H1N1)/09 đại dịch ở người, theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới, 2010
(Nguồn: Tổ chức Y tế thế giới, 2010) [169]

Chỉ hai tháng sau đó, ngày 11/6/2009, lần đầu tiên sau 41 năm Tổ chức Y tế thế giới đã công bố đại dịch cúm toàn cầu và nâng cấp báo động lên cấp độ 6, cấp độ cao nhất trong cảnh báo dịch [162]. Tại thời điểm này, đã có 29.669 trường hợp được xác định nhiễm cúm A(H1N1)/09 đại dịch và 145 trường hợp tử vong tại 74 quốc gia, trong đó số ca tử vong nhiều nhất được ghi nhận tại Mexico (108 trường hợp) và tại Mỹ (27 trường hợp) [163]. Dịch cúm tiếp tục tiếp diễn với làn sóng thứ 2 và thứ 3 ghi nhận ở một số nước trước khi thoái lui vào mùa thu năm 2010. Ngày 10/08/2010, Tổ chức Y tế thế giới đã chính thức công bố đại dịch cúm A(H1N1)/09 đã chuyển sang giai đoạn hậu đại dịch, thế giới đã không còn ở mức cảnh báo số 6 [166]. Tại thời điểm tháng 8/2010, đã có ít nhất 18.449 trường hợp tử vong do cúm A(H1N1)/09 đại dịch ở tất cả các châu lục, trong đó các ca tử vong tập trung chủ yếu tại Châu Mỹ (ít nhất 8533 trường hợp) và Châu Âu (ít nhất 4879 trường hợp) [168].

Tình hình các vụ dịch cúm tại Việt Nam

Tại Việt Nam ghi nhận hai vụ dịch quan trọng, đó là dịch cúm gia cầm do vi rút cúm A/H5N1 gây ra và vụ dịch cúm A/H1N1/09 đại dịch.

Dịch cúm gia cầm A/H5N1 bùng phát tại Việt Nam vào cuối tháng 12/2003 ở các tỉnh phía Bắc, sau đó đã nhanh chóng lan tới hầu hết các tỉnh/thành trong cả nước chỉ trong một thời gian ngắn. Đây là lần đầu tiên dịch cúm A/H5N1 xảy ra tại Việt Nam, có tới hàng chục triệu gia cầm bị tiêu hủy, gây thiệt hại nặng nề tới nền kinh tế quốc dân. Tính đến tháng 4/2010, dịch cúm gia cầm liên tục tái bùng phát hàng năm tại nhiều địa phương trong cả nước, với nhiều đợt dịch lớn xảy ra. Đợt dịch thứ nhất từ tháng 12/2003 và 30/03/2004, xảy ra ở 57/64 tỉnh/ thành phố trong cả nước. Tổng số gà và thủy cầm mắc bệnh, chết và tiêu hủy hơn 43,9 triệu con, chiếm 17% tổng đàn gia cầm. Đặc biệt, có 3 người được xác định nhiễm vi rút cúm A/H5N1 và cả 3 đã tử vong trong đợt dịch này [2], [7].

Đợt dịch thứ 2 từ tháng 4 đến tháng 11/2004, dịch tái phát tại 17 tỉnh, cao điểm nhất là tháng 7, sau đó giảm dần đến tháng 11/2004 chỉ còn một điểm phát dịch. Tổng số gia cầm tiêu hủy được thống kê trong vụ dịch này là 84.078 con. Đã có 27 người mắc vi rút cúm A/H5N1, trong đó 9 ca tử vong [7]. Đợt thứ 3 từ tháng 12/2004 cho đến tháng 15/12/2005 xảy ra trên 36 tỉnh thành trong cả nước. Số gia cầm bị tiêu hủy 1,846 triệu con. Vào những tháng cuối năm 2005, dịch cúm gà lại bùng phát và lan nhanh ra 40 tỉnh/ thành sau đó giảm dần trong tháng 12/2005 [5], [7]. Kể từ đợt dịch thứ 3, mặc dù dịch cúm A/H5N1 vẫn tiếp tục bùng phát triển đàn gia cầm, tuy nhiên không phát hiện các ca bệnh ở người [6], [7].

Ca bệnh cúm A(H1N1)/09 đại dịch đầu tiên xâm nhập vào Việt Nam ngày 31/5/2009 khiến Việt Nam trở thành quốc gia thứ 23 thông báo có bệnh

nhân nhiễm cúm A/H1N1. Ngay sau đó, dịch cúm A(H1N1) đã lan nhanh chóng ra các tỉnh/ thành phố trong cả nước. Sau gần một năm thông báo dịch, tính đến ngày 19/3/2010 cả nước ghi nhận 11.214 trường hợp mắc, trong đó 58 trường hợp đã tử vong có xét nghiệm dương tính với vi rút cúm A(H1N1) tại 11 tỉnh/ thành phố, và đây cũng là thời điểm sau hơn 4 tháng không ghi nhận trường hợp mắc mới cúm A(H1N1) đại dịch, Bộ Y tế Việt Nam đã công bố Việt Nam không chế thành công đại dịch cúm A(H1N1) [9].

1.2.2. Nhiễm khuẩn hô hấp cấp do các vi rút khác

Bên cạnh vi rút cúm, các vi rút đường hô hấp khác bao gồm Rhino vi rút, Metapneumo vi rút, adeno vi rút hay các vi rút á cúm cũng là những tác nhân quan trọng gây viêm đường hô hấp ở trẻ nhỏ [32], trong số đó, Rhino vi rút là vi rút chiếm ưu thế nhất [72]. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã cho thấy một tỷ lệ cao trẻ nhập viện do tác nhân này. Một nghiên cứu tại Tây Ban Nha cho thấy 25% trẻ nhập viện trong tổng số 340 trẻ vào viện do sốt và viêm đường hô hấp cấp được xác định do Rhino vi rút [35]. Tại Việt Nam, một vài nghiên cứu cũng cho thấy một tỷ lệ mắc cao Rhino vi rút trong các trường hợp nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp ở trẻ em, như nghiên cứu của tác giả Tran và cộng sự năm 2016 cho thấy tỷ lệ mắc Rhino vi rút khoảng 30% trẻ em nhập viện do nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp [147].

1.3. Các biện pháp dự phòng nhiễm khuẩn hô hấp do vi rút hiện nay

Phòng bệnh không đặc hiệu là một biện pháp rất quan trọng góp phần ngăn ngừa nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp do vi rút, đặc biệt là vi rút cúm do tính biến dị kháng nguyên của vi rút cúm. Tuy vậy, để ngăn chặn đại dịch cúm vắc xin phòng bệnh vẫn được xem là một biện pháp hữu hiệu, tuy hiện hiện nay mới chỉ có vắc xin phòng ngừa vi rút cúm [3], [4], [13], [121].

Vắc xin phòng cúm

Việc phân lập được vi rút cúm vào năm 1933 đã mở ra hướng phát triển cho thể hệ vắc xin cúm bất hoạt đầu tiên. Vắc xin cúm bất hoạt đầu tiên là đơn nguyên chứa kháng nguyên của một chủng vi rút cúm A (PR8). Năm 1940 một chủng vi rút cúm khác đã được phát hiện và phân lập với tính kháng nguyên khác so với chủng cúm đã được phân lập năm 1933, do đó được đặt tên là vi rút cúm B. Do đó, đến năm 1942, 10.000 liều vắc xin nhị giá chứa kháng nguyên của vi rút cúm A/PR8 và cúm B/Lee ra đời và thử nghiệm trên người. Những thử nghiệm lâm sàng đầu tiên này đã cho thấy đáp ứng huyết thanh tốt của vắc xin mới với hai chủng vi rút cúm hiện tại. Năm 1973, Tổ chức Y tế thế giới đã đưa ra các khuyến cáo hàng năm về thành phần của vắc xin cúm dựa trên kết quả giám sát cúm hàng năm của các nước trong khu vực. Năm 1978, vắc xin tam giá đầu tiên ra đời chứa kháng nguyên của hai chủng cúm A và một chủng cúm B. Cho đến nay thế giới trải qua các đại dịch cúm gia cầm cúm A(H5N2) và cúm A(H1N1)/pdm09, các vắc xin đại dịch đơn nhân đã được phát triển với những khuyến cáo sử dụng khác nhau theo từng khu vực và quốc gia. Như vậy, hơn tám mươi năm sau khi cô lập được chủng vi rút cúm đầu tiên, dựa trên sự tiến bộ công nghệ và quy trình sản xuất vắc xin, vắc xin cúm đã liên tục được phát triển để đáp ứng với sự tiến hóa tự nhiên của các chủng vi rút cúm nhằm giảm gánh nặng bệnh tật của cúm ở mọi lứa tuổi [70].

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp đánh giá hiệu quả của vắc xin cúm qua phân tích, đánh giá các nghiên cứu về vắc xin cúm từ 01/01/1967 đến 31/02/2011 gần đây thấy hiệu quả ngăn ngừa bệnh của vắc xin cúm trong thời gian qua là 67%. Hiệu quả bảo vệ cao nhất của vắc xin ghi nhận ở nhóm đối tượng từ 18- 55 tuổi có HIV dương tính (76%), tiếp đó là nhóm người khỏe mạnh từ 18- 46 tuổi (khoảng 70%) và trẻ khỏe mạnh từ 6- 24 tháng tuổi

(66%). Vắc xin dạng xịt có hiệu quả bảo vệ khoảng 75% đối với cúm mùa, nhưng không có hiệu quả với người lớn từ 18- 46 tuổi, tuy nhiên lại có hiệu quả bảo vệ từ 78%- 83% đối với nhóm trẻ em từ 6 tháng- 7 tuổi và nhóm người già từ 70 tuổi trở lên (57%). Bên cạnh đó, qua phân tích tổng hợp, các tác giả cũng ghi nhận chỉ 38% trẻ em từ 6- 59 tháng tuổi và 33% bệnh nhân đã được xác định có nguy cơ cao mắc bệnh cúm, hoặc đang bị bệnh đường hô hấp hoặc có các triệu chứng mắc cúm có đáp ứng với vắc xin cúm. Ngoài ra, vắc xin cúm cũng giúp ngăn ngừa các biến chứng nặng của cúm như nghiên cứu tại Bắc Mỹ cho thấy việc tiêm phòng vắc xin cúm đã giảm 4,6% tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân ở người từ 65 tuổi trở lên và giảm tỷ lệ nhập viện vì bệnh viêm phổi và cúm ở mức 8,5% [119].

Interferon và Interferonogen

Bên cạnh vắc xin cúm, sử dụng Interferon và Interferonogen cũng là một hướng khác trong phòng nhiễm khuẩn đường hô hấp do vi rút. Interferon là một loại protein tự nhiên, một cytokine được sản xuất bởi các tế bào miễn dịch ức chế sự hoạt động của vật chất di truyền của vi rút, dẫn đến ức chế sự sinh sản của vi rút. Trong phòng cúm, một xu hướng mới hiện nay là nghiên cứu tách chiết các interferonogen mạnh và vô hại để ứng dụng bào chế thành các dạng thuốc xịt vào mũi họng, kích thích sản sinh Interferon "nội sinh", có tác dụng tối đa trong phòng ngừa vi rút cúm do có tính kháng nguyên như vắc xin [16], [60]. Tuy nhiên phần lớn các nghiên cứu về interferon mới chỉ thử nghiệm trên động vật, hoặc trong phòng thí nghiệm, chưa có thử nghiệm trên người tác dụng của interferon tách chiết, do đó đây vẫn là hướng nghiên cứu ứng dụng cho tương lai [48], [60], [61], [89].

Vitamin D trong phòng chống nhiễm khuẩn hô hấp cấp do vi rút

Như đã trình bày ở mục 1.1.1.4, nhiều nghiên cứu đã cho thấy vai trò của vitamin D trong phòng chống cúm và các vi rút đường hô hấp. Bảng 1.2 tóm tắt các nghiên cứu trong vòng 10 năm trở lại đây cho thấy những mối liên quan này.

Bảng 1.1. Tóm tắt các nghiên cứu về mối liên quan giữa vitamin D và viêm đường hô hấp cấp do vi rút hô hấp và vi rút cúm

Nguồn	Thiết kế nghiên cứu	Đối tượng nghiên cứu	Kết quả chính
Vai trò của Vitamin D trong phòng ngừa viêm đường hô hấp do vi rút			
Laaksi và cộng sự (2007) [94]	Nghiên cứu tiền cứu	800 thanh niên nam-Phân Lan	Vitamin D trong huyết thanh có liên quan đến viêm đường hô hấp cấp ở người trẻ. Đối tượng có nồng độ 25(OH) D < 40 nmol / L có số ngày nghỉ do viêm đường hô hấp cao hơn so với nhóm chứng (p= 0,004)
Ginde và cộng sự (2009) [63]	Nghiên cứu hồi cứu số liệu thứ cấp	18 883 người ≥ 12 tuổi- Mỹ	Mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D và viêm đường hô hấp cấp (tự báo cáo) rõ nhất ở nhóm người có tiền sử hen và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (OR= 5,67 và 2,26, tương ứng).
Sabetta và cộng sự (2010) [127]	Nghiên cứu tiền cứu	198 người trưởng thành khỏe mạnh- Ý	Hàm lượng 25(OH)D ₃ > 38 ng/mL có liên quan đến giảm 2 lần nguy cơ viêm đường hô hấp trên do vi rút (p < 0,001).
Laaksi và cộng sự (2010) [93]	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng	164 thanh niên nam-Phân Lan	Bổ sung 400 đơn vị vitamin D hàng ngày giảm đáng kể nguy cơ viêm đường hô hấp ở thanh niên nam. Tỷ lệ nam giới khỏe mạnh trong suốt thời gian nghiên cứu 6 tháng lớn hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm giả

			<p>được (51,3% so 35,7% p= 0,045). Phân tích hồi qui Cox với hiệu chỉnh cho hút thuốc và tiêm phòng cúm, tỷ số nguy cơ hiệu chỉnh cho những ngày nghỉ do nhiễm trùng đường hô hấp thấp hơn ở nhóm can thiệp (HR = 0,71; 95%CI: 0,43- 1,15).</p>
Belderbos và cộng sự (2011) [31]	Nghiên cứu tiền cứu	156 trẻ sơ sinh- Hà Lan	<p>Những trẻ sau này mắc viêm đường hô hấp cấp do vi rút có nồng độ 25(OH)D thấp hơn so với trẻ bình thường (65 nmol/L so với 84 nmol/L, p= 0,009). Trẻ sơ sinh được sinh ra với nồng độ 25(OH)D < 50 nmol/L tăng nguy cơ viêm đường hô hấp do vi rút gấp 6 lần (95%CI: 1,6- 24,9; p = 0,01) so với trẻ sinh ra có nồng độ 25(OH)D ≥ 75 nmol/L.</p>
Leis và cộng sự (2012) [98]	Nghiên cứu bệnh chứng	Trẻ < 5 tuổi nhập viện vì viêm phế quản, phổi/ 197 người chăm sóc trẻ - Canada	<p>T trẻ có hàm lượng vitamin D tiêu thụ < 80 đơn vị/kg/ngày có nguy cơ viêm đường hô hấp cao hơn 4 lần so với trẻ tiêu thụ > 80 đơn vị/kg/ngày (OR = 4,9, 95% CI: 1,5- 16,4).</p>
Camargo và cộng sự (2012) [36]	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng	744 trẻ lứa tuổi đi học- Mông Cổ	<p>Bổ sung vitamin D hàng ngày (300 đơn vị/ ngày) làm giảm đáng kể nguy cơ viêm đường hô hấp vào mùa đông ở trẻ thiếu hụt vitamin D. Trẻ được bổ sung vitamin D ghi nhận tỷ lệ mắc viêm đường hô hấp cấp ít hơn so với nhóm chứng, (trung bình 0,45 và 0,8 đợt p= 0,047). Hiệu chỉnh theo tuổi, giới tính, và tiền sử thờ khò khè, nhóm được bổ sung vitamin D giảm một nửa nguy cơ viêm đường hô hấp cấp do vi rút (Tỷ lệ</p>

			0,5; 95% CI: 0,28- 0,88).
Bergman và cộng sự (2012) [34]	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng	140 bệnh nhân- Thụy Điển	Sử dụng thang điểm đánh giá viêm đường hô hấp, điểm thấp cho thấy nguy cơ mắc thấp. Kết quả cho thấy tổng điểm viêm đường hô hấp đã giảm đáng kể ở những bệnh nhân được bổ sung vitamin D (202 điểm) so với nhóm dùng giả dược (249 điểm) p= 0,04).
Science và cộng sự (2013) [132]	Nghiên cứu tiền cứu	743 trẻ từ 3-15 tuổi- Canada	Nồng độ 25(OH)D ₃ trong huyết tương thấp có liên quan tới tăng nguy cơ viêm đường hô hấp ở trẻ. Theo nghiên cứu, nồng độ 25(OH)D ₃ < 75 nmol/L tăng 50% nguy cơ viêm đường hô hấp do vi rút (HR= 1,51; 95% CI: 1,10- 2,07, p= 0,011) và mức < 50 nmol/L tăng 70% nguy cơ mắc (HR= 1,67; 95% CI: 1,16- 2,40, p= 0,006)
Mohamed và Al-Shehri (2013) [108]	Nghiên cứu tiền cứu	206 trẻ sơ sinh- Ai Cập	Nồng độ 25(OH)D ₃ huyết tương thấp có liên quan đến tăng nguy cơ viêm đường hô hấp trong 2 năm đầu đời ở trẻ nhỏ (p= 0,000).
Ginde và cộng sự (2016) [62]	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có nhóm chứng	107 người từ 60 tuổi trở lên- Mỹ	Bổ sung vitamin D3 liều cao hàng tháng giảm tỷ lệ mắc viêm đường hô hấp ở những bệnh nhân cần chăm sóc trong thời gian dài. Nghiên cứu cho thấy nhóm bổ sung vitamin D3 liều cao (100.000 đơn vị/ ngày) có 0,67 ngày- người/ năm mắc viêm đường hô hấp, thấp hơn so với nhóm sử dụng liều tiêu chuẩn (400 - 1000 đơn vị/ ngày) (1,11 ngày- người/ năm) (Tỷ số tốc độ mắc bệnh (IRR) = 0,60, 95% CI: 0,38- 0,94, p= 0,02)

Nguồn	Thiết kế nghiên cứu	Đối tượng nghiên cứu	Kết quả chính
Vai trò của Vitamin D trong phòng ngừa bệnh cúm			
Ginde và cộng sự (2009) [63]	Nghiên cứu hồi cứu số liệu thứ cấp	18 883 người \geq 12 tuổi- Mỹ	Người có nồng độ vitamin D trong máu 30+ ng/mL trở lên có tỉ lệ bị cảm cúm thấp nhất (17%) so với người có nồng độ dưới 10 ng/mL (24%) ($p < 0,001$).
Urashima và cộng sự (2010) [150]	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng	Trẻ em lứa tuổi đi học- Nhật Bản	Tỷ lệ mắc cúm A trong mùa đông ở nhóm đối tượng được uống bổ sung vitamin D (10,8%) thấp hơn so với ở nhóm uống giả dược (18,6%) ($p < 0,05$) (RR= 0,58; 95% CI: 0,34, 0,99; $p = 0,04$).
Urashima và cộng sự (2014) [149]	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng	247 học sinh trung học cơ sở- Nhật Bản	Cúm A xảy ra ít hơn ở nhóm dùng vitamin D3 (2/148: 1,4%) so với nhóm dùng giả dược (8/99: 8,1%) (RR= 0,17; 95% CI, 0,04- 0,77 ; $p = 0,009$) ở tháng đầu tiên

Đã có những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi có nhóm chứng trên người ở những nhóm đối tượng khác nhau, đặc biệt là ở trẻ em cho thấy việc bổ sung vitamin D là một hướng đi mới cho công tác phòng ngừa nhiễm khuẩn đường hô hấp do vi rút, đặc biệt là vi rút cúm [34], [36], [62], [93], [149], [150]. Những nghiên cứu này đều được tiến hành tại các nước trên thế giới, tuy nhiên chưa có một thử nghiệm lâm sàng nào được tiến hành tại Việt Nam cho thấy tác dụng cụ thể của vitamin D trong phòng nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp do vi rút trên người Việt Nam. Do đó việc thực hiện những nghiên cứu như vậy trên người Việt Nam sẽ là những hướng đi phù hợp góp phần giảm thiểu gánh nặng của nhiễm khuẩn đường hô hấp do vi rút, đặc biệt là vi rút cúm tại Việt Nam.

1.4. Giới thiệu địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm tỉnh Hà Nam. Thanh Liêm là huyện đồng bằng thấp trong lưu vực sông Đáy, thuộc đồng bằng Bắc Bộ. Huyện Thanh Liêm có ranh giới phía Đông giáp huyện Bình Lục, phía Đông Bắc giáp huyện Duy Tiên, phía Bắc giáp thành phố Phủ Lý, phía Tây Bắc giáp huyện Kim Bảng. Phía Tây giáp huyện Lạc Thủy của tỉnh Hòa Bình. Trên ranh giới phía tây của huyện có điểm ngã ba ranh giới của tỉnh Hà Nam với hai tỉnh Hòa Bình, Ninh Bình. Phía Tây Nam giáp huyện Gia Viễn của tỉnh Ninh Bình. Phía Đông Nam giáp huyện Ý Yên của tỉnh Nam Định. Tổng diện tích đất tự nhiên toàn huyện là 17.501,94 ha, trong đó đất nông nghiệp 9.200,95 ha chiếm 53%, đất lâm nghiệp chiếm 26%, đất chuyên dùng chiếm 12,2%, đất khu dân cư chiếm 4,2%, còn lại là đất chưa sử dụng.

Thanh Hà là xã thuộc huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam với diện tích 81957 km² tự nhiên. Xã Thanh Hà nằm cạnh quốc lộ 1A, có 2.626 hộ với 9.699 người ở 7 thôn. Trong số 2.626 hộ thì có 2.002 hộ làm nghề thủ công chiếm 76,2%, với 5.740 lao động tham gia, trong số này lao động chính có 2.684 người, lao động phụ là 2.896 người và lao động thuê là 160 người. Thanh Hà là xã có số hộ và số lao động làm nghề thủ công nhiều nhất tỉnh. Ngày nay, làng nghề mở rộng về quy mô và thu hút hàng ngàn lao động, nghề thủ công được truyền dạy rộng rãi, sản xuất không ngừng phát triển.

CHƯƠNG 2.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các đối tượng từ 3- 17 tuổi vào thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu, không phân biệt giới tính thuộc xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam. Việc lựa chọn đối tượng dưới 20 tuổi là để có cơ sở so sánh với kết quả của các nghiên cứu trước đây về mối liên quan giữa nồng độ Vitamin D trong máu và khả năng phòng bệnh cúm đã được thực hiện trên thế giới (hầu hết được thực hiện trên nhóm tuổi trẻ). Mặt khác, theo một nghiên cứu của Horby và cộng sự tại Hà Nam thì hai nhóm trẻ 5- 9 tuổi và 10- 19 tuổi có xu hướng mắc cúm cao hơn các nhóm khác trong giai đoạn 2007- 2010 [5]. Nghiên cứu này không chọn nhóm trẻ dưới 3 tuổi vì ít có khả năng tuyển được người tham gia ở nhóm tuổi quá nhỏ này (liên quan đến việc lấy 2 mẫu máu xét nghiệm).

* *Tiêu chí lựa chọn đối tượng*

- Tự nguyện tham gia và ký vào giấy tình nguyện tham gia nghiên cứu. Có người đại diện hợp pháp (bố/mẹ, người giám hộ) chấp nhận và giám sát.
- Có khả năng hiểu và đồng ý tuân thủ theo kế hoạch nghiên cứu. Bố/mẹ, người giám hộ phải có khả năng hiểu và tuân thủ kế hoạch nghiên cứu.
- Tình trạng sức khỏe tốt, xác định bằng các tiêu chí: nhịp tim, huyết áp, thân nhiệt và hiện không mắc các bệnh cấp tính, mãn tính nặng.
- Không mắc các bệnh liên quan đến chuyển hóa Vitamin D.
- Không có tiền sử phản ứng với các thành phần của dung dịch Vitamin D.
- Sẵn sàng tham gia uống bổ sung Vitamin D/giả dược hàng tháng theo kế hoạch nghiên cứu.

- Đồng ý theo dõi bệnh cúm và các bệnh giống cúm trong thời gian tham gia nghiên cứu (tự đo nhiệt độ cơ thể, theo dõi sức khỏe bản thân, trẻ nhỏ được bà mẹ hoặc ông, bà đo...). Trong quá trình tham gia nghiên cứu, nếu có bất cứ triệu chứng nào (sốt, ho, đau họng,...) sẽ thông báo ngay cho cán bộ y tế để lấy mẫu hầu họng. Đồng ý cho nhân viên y tế đến thăm hỏi, phỏng vấn trong quá trình tham gia nghiên cứu).

* ***Tiêu chuẩn loại trừ***

- Có tiền sử dị ứng với các thành phần của thuốc
- Mắc bệnh liên quan đến chuyển hóa Vitamin trong cơ thể: Quá mẫn với Vitamin D; Tăng Calci máu hoặc nhiễm độc Vitamin D.
- Đang bị suy giảm miễn dịch do kết quả của điều trị bệnh đang tiến triển.
- Đang sử dụng steroid uống hoặc tiêm liều cao, steroid theo dạng hít hoặc các thuốc gây suy giảm miễn dịch hoặc gây độc khác
- Các đối tượng mắc bệnh thiếu năng cận giáp (có thể gây tăng nhạy cảm với Vitamin D); suy chức năng thận; bệnh tim; sỏi thận; xơ vữa động mạch.
- Bất cứ điều gì theo ý kiến của nghiên cứu viên cho là có thể không có lợi cho người tham gia hoặc làm cho người tham gia cảm thấy không yên tâm.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.2.1. Thời gian nghiên cứu

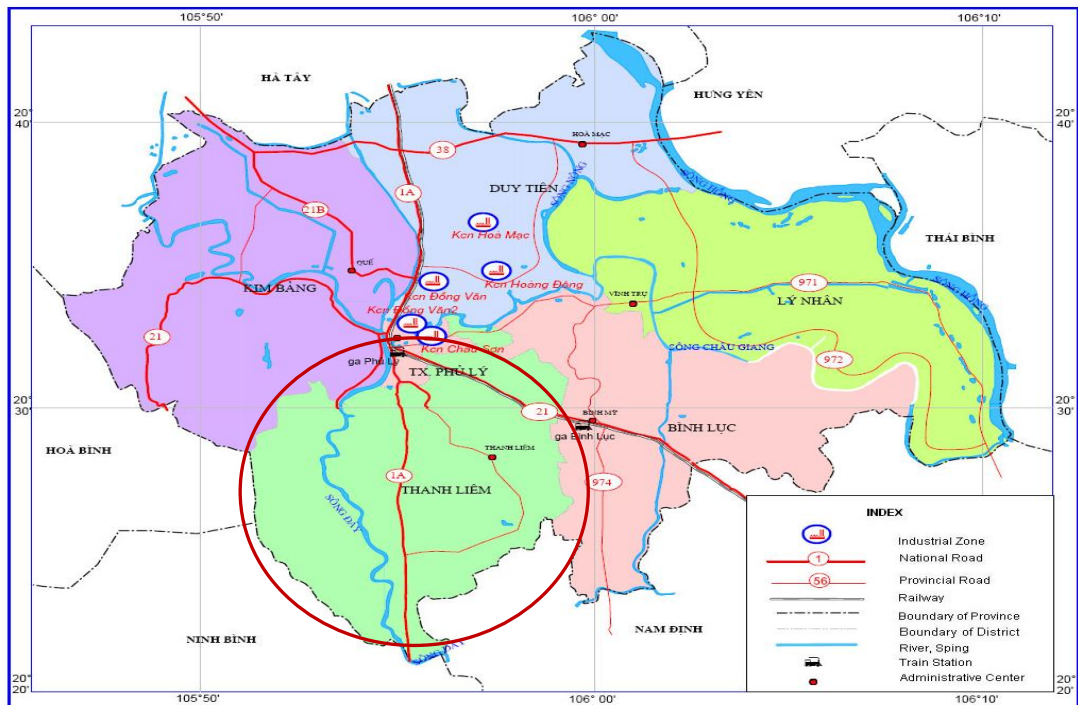
Thời gian nghiên cứu: từ năm 2013- 2017, chia thành 3 giai đoạn:

- Giai đoạn 1: từ tháng 6/2013- tháng 8/2013: Xây dựng đề cương nghiên cứu, bảo vệ đề cương qua hội đồng y đức Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. Khảo sát thực địa, lựa chọn địa điểm nghiên cứu. Tập huấn triển khai nghiên cứu tại thực địa và lựa chọn đối tượng vào nghiên cứu.

- Giai đoạn 2: từ tháng 9/2013- tháng 12/2014: điều tra tại thực địa
 - + Từ tháng 9/2013- tháng 8/2014: Triển khai các hoạt động tại thực địa: Tiến hành lấy mẫu máu lần 1, can thiệp cho uống Vitamin D và giả dược trong 8 tháng; Theo dõi những người mắc các hội chứng cúm, bệnh về đường hô hấp theo tuần và tiến hành lấy mẫu bệnh phẩm xét nghiệm; Lấy mẫu máu lần 2.
 - + Từ tháng 9/2014- tháng 12/2014: Tiếp tục theo dõi những người mắc hội chứng cúm, bệnh về đường hô hấp và tiến hành theo dõi những người mắc hội chứng cúm theo tuần và lấy mẫu bệnh phẩm xét nghiệm.
- Giai đoạn 3: Từ tháng 1/2015- tháng 11/2017: Thu thập đủ các kết quả xét nghiệm, nhập và xử lý số liệu, viết luận văn, bảo vệ luận văn các cấp.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam



Hình 2.1. Bản đồ hành chính tỉnh Hà Nam



Hình 2.2. Bản đồ xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam

Xã Thanh Hà (Thanh Liêm) nằm cạnh quốc lộ 1A, có 2.626 hộ với 9.699 người ở 7 thôn. Lao động chủ yếu là thủ công, làm nghề thêu ren. Các đối tượng tham gia nghiên cứu (nhóm bệnh và nhóm chứng) đều được lựa chọn tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài áp dụng thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng; tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu được phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm:

- Nhóm nghiên cứu (nhóm được uống bổ sung Vitamin D hàng tuần): tất cả các đối tượng tham gia nhóm này được uống Vitamin D một lần mỗi tuần, mỗi lần uống 7 giọt Vitamin D (0,028ml/1 giọt) tương đương 14000 đơn vị quốc tế (IU) ((1 μ g= 40 UI))
- Nhóm đối chứng (nhóm uống giả dược): Tất cả các đối tượng tham gia nhóm này được uống giả dược 1 lần mỗi tuần, mỗi lần uống 7 giọt (0,028ml/1 giọt).
- Tất cả các đối tượng tham gia được cho uống Vitamin D hoặc giả dược hàng tuần trong 8 tháng liên tục và được theo dõi tình trạng mắc cúm trong thời gian 12 tháng. Trong quá trình tham gia nghiên cứu, nếu phát hiện thấy đối tượng tham gia có các dấu hiệu mắc hội chứng cúm hoặc bệnh nhiễm trùng đường hô hấp được làm các xét nghiệm cúm và các xét nghiệm xác định các vi rút gây bệnh đường hô hấp.

2.3.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

* Cỡ mẫu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức áp dụng cho nghiên cứu can thiệp cộng đồng có đối chứng, so sánh tỷ lệ giữa hai nhóm [11], [104]

$$n = \frac{\{Z_{1-\alpha} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}\}^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:

- n : cỡ mẫu tối thiểu cho 1 nhóm nghiên cứu
- α : sai lầm loại một-sai lầm khi loại bỏ giả thuyết H_0 , khi giả thuyết này đúng. $\alpha = 0,05$
- β : sai lầm khi chấp nhận giả thuyết H_0 , khi giả thuyết này sai. $\beta = 0,1$
- p_1 : Tỷ lệ nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp ở trẻ em. Trong nghiên cứu, lấy tỷ lệ mắc hội chứng cúm ở nhóm đối chứng, dựa theo những nghiên cứu trước đó, lấy tỷ lệ là 46% [23].
- p_2 : tỷ lệ mắc hội chứng cúm ở nhóm can thiệp, ước tính 30%

$$\bar{P} = (p_1 + p_2) / 2$$

- Thay các giá trị vào công thức, tính được $n = 184$ người. Ước tính tỷ lệ không tiếp tục tham gia hoặc không đủ thông tin để phân tích là 10% và sau khi làm tròn số, số đối tượng cần tuyển chọn để tham gia cho một nhóm nghiên cứu là **$n_1 = 200$ đối tượng**. Tỷ lệ phân ngẫu nhiên giữa 2 nhóm uống vitamin D và giả dược là 1:1, \rightarrow cỡ mẫu cho toàn bộ nghiên cứu là **400 đối tượng** (200 ở nhóm uống vitamin D, 200 ở nhóm uống giả dược).

* ***Chiến lược chọn mẫu***

- Các đối tượng trong độ tuổi từ 3- 17 tuổi, không phân biệt giới tính sinh sống trong địa bàn nghiên cứu (xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam) đồng ý tham gia nghiên cứu được lựa chọn và lập danh sách.
- Sau khi lập danh sách, các đối tượng được phỏng vấn theo mẫu phiếu X- Khám sàng lọc ban đầu (Mẫu X- Phụ lục 2) và khám sàng lọc sức khỏe miễn phí. Hoạt động này được thực hiện tại trạm y tế xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam. Mục đích nhằm loại trừ các trường hợp không đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu bao gồm mắc bệnh mãn tính và các rối loạn ảnh hưởng đến vitamin D và chuyển hóa xương như ung thư, hội chứng kém hấp thu, gan và bệnh thận, bệnh đái tháo đường, mang thai hoặc cho con bú liên tục, sử dụng các loại thuốc ảnh hưởng đến xương và vitamin D quá trình trao đổi chất trong vòng bốn tuần lễ trước khi nghiên cứu.
- Các đối tượng sau khi đáp ứng với tiêu chuẩn chọn mẫu (như đã nêu ở mục đối tượng nghiên cứu) sẽ được lập thành một danh sách theo thứ tự bảng chữ cái, từ đây chọn ngẫu nhiên 400 đối tượng từ 3 tuổi- 17 tuổi, vào tham gia nghiên cứu.
- 400 đối tượng tiếp đó sẽ được phân nhóm ngẫu nhiên vào nhóm can thiệp (cho uống Vitamin D hàng tuần) và nhóm đối chứng (nhóm cho uống giả dược) theo tỷ lệ 1:1 với sự hỗ trợ bằng phần mềm máy tính do bên thứ ba thực hiện. Với kỹ thuật làm mù đôi, các đối tượng tham gia nghiên cứu được gán mã số tương ứng trong toàn bộ thời gian tham gia nghiên cứu. Đối tượng tham gia nghiên cứu, cha mẹ, và các thành viên nhóm nghiên cứu đều bị làm mù thông tin về nhóm được uống vitamin D và nhóm được uống giả dược.

2.3.3. Công cụ và phương pháp thu thập số liệu

* *Phương pháp thu thập thông tin*

- Thu thập thông tin chung và tiền sử bệnh (Mẫu A- Phụ lục 2): Mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu hoặc cha/mẹ/người giám hộ điền vào mẫu phiếu A, phiếu điều tra về các thông tin chung và tiền sử bệnh liên quan.
- Các đối tượng sẽ được lấy máu lần 1 (khoảng 5 ml) khi tham gia nghiên cứu để đo hàm lượng Vitamin D trong máu.
- Trong thời gian cho uống vitamin D/ giả dược, hàng tuần, cán bộ y tế thực hiện giám sát bệnh nhân uống vitamin D/ giả dược tại trạm y tế và 2 lần một tuần giám sát qua điện thoại hay gặp trực tiếp đối tượng và điền thông tin vào mẫu phiếu B (Mẫu phiếu B- Phụ lục 2) nhằm kịp thời phát hiện các đối tượng có bất cứ triệu chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp, hoặc nghi ngờ nhiễm cúm với các triệu chứng như sau:
 - Sốt ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), ho, ngạt mũi/chảy nước mũi, đau họng, đau đầu, đau xoang, đau cơ, mệt mỏi, đau tai, nhiễm trùng tai (có chẩn đoán của bác sỹ), hoặc ớn lạnh.
 - Các đối tượng nghi ngờ sẽ được chuyển lên trạm y tế xã để hoàn thiện các bước tiếp theo của nghiên cứu.
- Các đối tượng có biểu hiện nhiễm trùng đường hô hấp hoặc nghi ngờ nhiễm cúm được lấy mẫu ngoáy họng xét nghiệm xác định cúm. Cán bộ y tế lấy mẫu đồng thời hỏi các thông tin về các triệu chứng bệnh và các thông tin lấy mẫu có liên quan của bệnh nhân và điền thông tin vào mẫu phiếu D (Mẫu D- Phụ lục 2).
- Những bệnh nhân có nhiễm khuẩn hô hấp cũng được thu thập các thông tin về kết quả xét nghiệm mẫu ngoáy họng, kết quả điều trị, các ảnh hưởng của bệnh đến công việc và cuộc sống... bởi cán bộ y tế theo mẫu phiếu E (Mẫu E- Phụ lục 2).

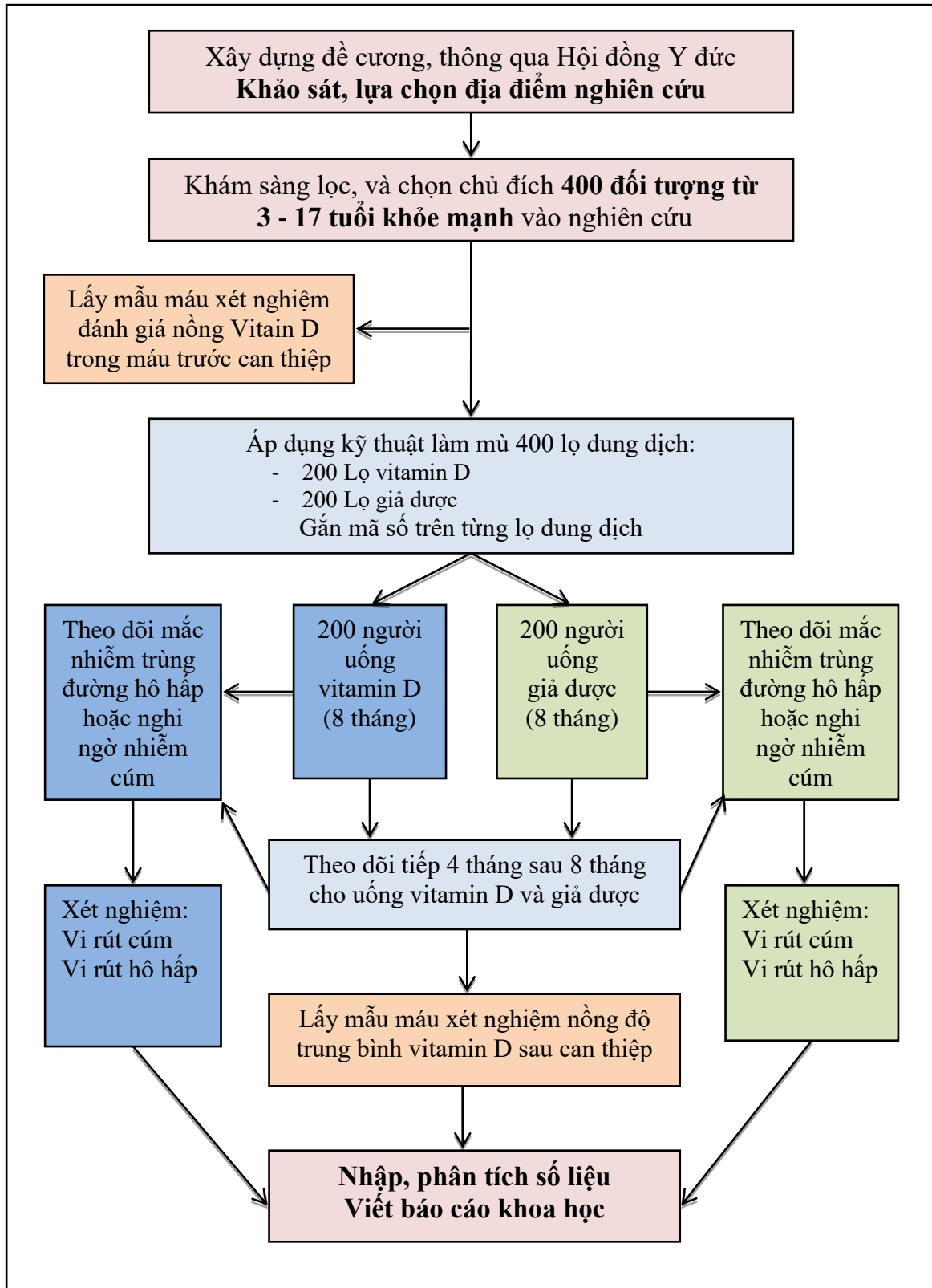
- Trong thời gian theo dõi, nếu có bất kỳ triệu chứng không mong muốn, hoặc có dấu hiệu tăng canxi huyết, hoặc ngộ độc vitamin D đều được cán bộ y tế thu thập lại và điền thông tin vào mẫu phiếu C- Giám sát hàng tháng khả năng ngộ độc vitamin D và mẫu phiếu F- Báo cáo biến cố bất lợi (Mẫu C và mẫu F- Phụ lục 2).
- Các mẫu phiếu điều tra A, B, C, D, E, F được xây dựng tại viện VSDT Trung ương là nơi NCS tham gia nghiên cứu. Đã được chuẩn hóa về tính giá trị, độ tin cậy, chính xác của bộ câu hỏi và nguồn thu thập thông tin.
- Sau 12 tháng theo dõi, các đối tượng nghiên cứu được lấy máu lần cuối (khoảng 5ml) xét nghiệm đo hàm lượng Vitamin D trong máu.

* ***Các kỹ thuật tiến hành trong nghiên cứu***

- *Xét nghiệm chẩn đoán cúm và các vi rút gây bệnh hô hấp*
- + *Xét nghiệm PCR đa mồi (Multiplex PCR):* Nghiên cứu sử dụng kỹ thuật PCR đa mồi để chẩn đoán tác nhân vi rút gây bệnh bao gồm vi rút cúm A, cúm B (dùng kit chẩn đoán Multiplex PCR, primers của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh tật Mỹ), vi rút hợp bào hô hấp, parainfluenza 1, 2, 3, metapneumovirus và adenovirus. Multiplex PCR là một phương pháp sinh học phân tử phổ biến nhằm khuếch đại nhiều trình tự vật chất di truyền chỉ trong một phản ứng PCR. Đây được coi như một phương pháp cải tiến của phản ứng PCR thông thường, rút ngắn thời gian thực hiện và không ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm, với độ nhạy từ 95%- 100% khi chẩn đoán cúm. Xét nghiệm này sẽ được thực hiện tại Trung tâm cúm quốc gia, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.
- + *Xét nghiệm huyết thanh học:* Mặc dù các xét nghiệm phát hiện vật liệu di truyền (PCR) có độ nhạy cao khi xét nghiệm ở giai đoạn đầu của bệnh cúm, nhưng một vài đối tượng tham gia nghiên cứu không biểu hiện bệnh cúm rõ ràng, hoặc ở giai đoạn giữa của bệnh thì xét nghiệm này ít

có giá trị chẩn đoán. Để khẳng định những trường hợp này, cần thiết phải tiến hành các chẩn đoán huyết thanh học (chỉ thực hiện đối với vi rút cúm A và cúm B bằng kỹ thuật ức chế ngưng kết hồng cầu) cúm A, cúm B, RSV. Các xét nghiệm này sẽ tiến hành ở Bệnh viện Nhi St.Jude ở Canada.

- *Xét nghiệm xác định hàm lượng Vitamin D trong máu*
- + Xét nghiệm định lượng hàm lượng vitamin D (25(OH)D) trong máu bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang DiaSRRin Vitamin D TOTAL trên máy phân tích tự động LIAISON được tiến hành tại Bệnh viện Mount Sinai, thành phố Toronto, Canada.



Sơ đồ 1.1. Các bước thực hiện nghiên cứu

2.4. Các biến số/ chỉ số trong nghiên cứu

➤ *Các biến số/ chỉ số về thông tin chung và tiền sử bệnh*

- Thông tin chung:
 - + Giới
 - + Tuổi (tính theo năm)/ Ngày tháng năm sinh
- Lý lịch sức khỏe
 - + Tiền sử bệnh hen và các bệnh đường hô hấp: ngày chẩn đoán, tình trạng bệnh, phương pháp điều trị đang áp dụng.
 - + Tình trạng điều trị nội trú ở bệnh viện trong vòng 1 năm trước nghiên cứu (nếu có)
 - + Tình trạng truyền máu trong vòng 1 năm trước nghiên cứu (nếu có)
 - + Tình trạng các loại thuốc hiện đang sử dụng theo đơn
- *So sánh tỷ lệ mắc hội chứng nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng tại cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, năm 2014*
 - Sự xuất hiện các triệu chứng liên quan, ngày bắt đầu và mức độ khởi phát của các triệu chứng (1: nhẹ, 3: trung bình, 5: nặng) bao gồm: Sốt ($\geq 38^{\circ}\text{C}$); Ho; Ngạt mũi/chảy nước mũi; Đau họng; Đau đầu; Vấn đề về xoang; Đau cơ; Mệt mỏi; Đau tai; Nhiễm trùng tai (theo chẩn đoán của bác sỹ); Ổn lạnh và các triệu chứng khác kèm theo.
 - Các biểu hiện ngộ độc vitamin D nếu có:
 - + Sự xuất hiện của các triệu chứng ngộ độc vitamin D (Yếu cơ (giảm trương lực cơ), Chán ăn, Dễ cáu gắt/bị kích thích hơn bình thường, Táo bón, Khát nước hơn bình thường, Đi tiểu nhiều (đa niệu), Nôn mửa, Mệt mỏi nhiều.

- + Thời gian xuất hiện (ngày bắt đầu, ngày kết thúc)
- + Kết quả xét nghiệm máu khẳng định nồng độ vitamin D (> 100ng/ml)
- Các triệu chứng bất lợi nếu có:
 - + Các bất lợi gặp phải,
 - + Tỷ lệ xuất hiện của các mức độ gặp phải ở bệnh nhân theo 5 mức: nhẹ, trung bình, nặng, đe dọa tính mạng và tử vong.
 - + Tỷ lệ liên quan đến các hoạt động trong nghiên cứu theo 5 mức độ: không liên quan, ít có khả năng không liên quan, có thể liên quan, nhiều khả năng liên quan và chắc chắn có liên quan.
- ***So sánh tỷ lệ nhiễm các vi rút gây hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng trong 12 tháng can thiệp tại cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, năm 2014***
- Kết quả xét nghiệm PCR đa mồi chẩn đoán nhiễm vi rút đường hô hấp (cúm A, cúm B, cúm C, vi rút hợp bào hô hấp, Parainfluenza 1, 2, 3, Metapneumovirus và Adenovirus) giữa nhóm uống vitamin D và nhóm giả dược
- ***Xác định mối liên quan giữa nồng độ vitamin D và nhiễm khuẩn hô hấp cấp người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi tại cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, năm 2014***
- Xét nghiệm đánh giá hàm lượng Vitamin D trong máu trước và sau can thiệp giữa nhóm uống vitamin D và nhóm giả dược

2.5. Quản lý, xử lý và phân tích số liệu

➤ *Quản lý số liệu*

- Với kỹ thuật làm mù đôi, các đối tượng tham gia nghiên cứu được gán mã số tương ứng trong toàn bộ thời gian tham gia nghiên cứu
- Tất cả các phiếu điều tra được thu thập, kiểm tra xem có sai sót dữ liệu, sau đó nhập theo mẫu nhập liệu trên máy tính.
- Việc nhập số liệu được thực hiện trên phần mềm Microsoft Excel 2010
- Số liệu được nhập 2 lần và có so sánh để kiểm tra sai lệch, các trường hợp sai sót được đối chiếu với số liệu gốc.

➤ *Phân tích số liệu*

- Số liệu được nhập bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và phân tích bằng phần mềm STATA 11. Các đặc điểm của người tham gia nghiên cứu được trình bày bằng giá trị trung vị và độ lệch chuẩn hoặc theo tần số, tỷ lệ phần trăm.
- Đối với các biến phân loại, tiến hành đếm tần số và tỷ lệ phần trăm.
- Phân tích số liệu: dùng test χ^2 để kiểm định sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ.
- Nguy cơ tương đối (RR-Relative risk) được sử dụng để đánh giá hiệu quả của vitamin D trong phòng ngừa viêm đường hô hấp do vi rút.
- Phân tích hồi qui logistic được tiến hành để tìm hiểu các yếu tố liên quan. Tất cả các phân tích liên quan đến các phân tích hồi quy được thực hiện một cách riêng biệt cho từng giới và nhóm tuổi.

2.6. Các biện pháp khống chế sai số

- Chọn đối tượng theo đúng tiêu chuẩn nghiên cứu.
- Bộ câu hỏi được xây dựng phù hợp với mục tiêu, dễ sử dụng và sát với thực tế.

- Các định nghĩa được thống nhất trong nhóm nghiên cứu thông qua tập huấn và sau tiến khi tiến hành thu thập thử.
- Người thu thập thông tin và người lấy mẫu được tập huấn kỹ mục đích và cách thu thập số liệu.

2.7. Tổ chức thực hiện và lực lượng tham gia

➤ *Tổ chức thực hiện*

Các bước tổ chức thực hiện:

- Bước 1. Xây dựng đề cương nghiên cứu và bộ công cụ nghiên cứu.
- Bước 2. Thử nghiệm bộ công cụ điều tra, chỉnh sửa, hoàn thiện.
- Bước 3. Chọn mẫu, lập danh sách điều tra, tập huấn điều tra viên, giám sát viên.
- Bước 4. Tổ chức các hoạt động điều tra.
- Bước 5. Xử lý, phân tích số liệu đầu vào, viết báo cáo chuyên đề, viết và đăng các bài báo khoa học.
- Bước 6. Viết báo cáo tổng hợp đề tài, bảo vệ các cấp.

Quá trình thực hiện có sự tổ chức phối hợp chặt chẽ với chính quyền và các ban ngành đoàn thể địa phương để đảm bảo các hoạt động được triển khai theo khuôn khổ pháp luật và được sự đồng ý của địa phương. Theo dõi, giám sát chặt chẽ trong quá trình thử nghiệm tại cộng đồng.

➤ *Lực lượng tham gia*

- Nghiên cứu sinh;
- Giám sát viên, điều tra viên là cán bộ y tế của Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương, Trung tâm Y tế dự phòng Hà Nam, Trung tâm Y tế huyện Thanh Liêm, trạm y tế xã Thanh Hà là những người có kinh nghiệm trong điều tra xã hội học, nghiên cứu sức khỏe cộng đồng, có kinh nghiệm trong khám sàng lọc các bệnh liên quan vitamin D và các bệnh đường hô hấp.

2.8. Vấn đề đạo đức của nghiên cứu

- Việc tham gia nghiên cứu của đối tượng là hoàn toàn tự nguyện. Các đối tượng để được đồng ý tham gia nghiên cứu đều có chữ ký của người chăm sóc chính là cha hoặc mẹ.
- Các đối tượng nghiên cứu đủ tuổi để nghe hiểu hoặc người chăm sóc chính của trẻ đều được thông báo và giải thích về mục đích nghiên cứu, phương pháp tiến hành nghiên cứu, những lợi ích được hưởng khi tham gia nghiên cứu, những rủi ro tiềm tàng và nguyên tắc giữ bí mật về số liệu nghiên cứu.
- Đối tượng nghiên cứu có quyền chấm dứt việc tham gia nghiên cứu vào bất cứ lúc nào mà không phải chịu ảnh hưởng gì và có trách nhiệm ký vào phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được nhận khoản tiền thù lao 120.000 nghìn đồng cho mỗi lần tham gia cho mẫu máu xét nghiệm (2 lần).
- Đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được theo dõi mọi diễn biến bất lợi và được nhận những tư vấn và điều trị hợp lý khi có sự cố xảy ra.
- Nhóm được uống giả được bổ sung vitamin D sau nghiên cứu trong thời gian tương tự như nhóm chứng để đảm bảo quyền lợi công bằng giữa hai nhóm.
- Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương thông qua trước khi triển khai.
- Nghiên cứu viên có trách nhiệm lưu trữ chính xác và đầy đủ tất cả những giấy tờ đã đệ trình lên Bộ y tế bao gồm danh sách toàn bộ các báo cáo và văn bản liên quan. Đồng thời, nghiên cứu viên có trách nhiệm thông báo tới Hội đồng Đạo đức về tất cả những vấn đề nảy sinh liên quan tới rủi ro xảy đến cho đối tượng tham gia và những người khác.

- Nghiên cứu viên có trách nhiệm đảm bảo nghiên cứu được tiến hành hoàn toàn phù hợp với những nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của quốc tế và phù hợp với luật pháp và quy định của Việt Nam để có thể bảo vệ từng cá nhân đối tượng tham gia tốt hơn.
- Nghiên cứu viên đảm bảo tôn trọng đối tượng điều tra, mọi thông tin liên quan đến danh tính cá nhân được hoàn toàn bảo mật.
- Điều tra viên và giám sát viên tuân thủ đề cương trong việc thu thập số liệu và tiếp xúc với cán bộ và nhân dân trong cộng đồng.

Xảy ra các phản ứng phụ khi dùng Vitamin D hoặc giả dược

- Dùng Vitamin D với liều không vượt quá nhu cầu sinh lý thường không độc và không có phản ứng phụ. Tuy nhiên, có thể xảy ra cường Vitamin D khi điều trị liều cao hoặc kéo dài hoặc khi tăng đáp ứng với liều bình thường Vitamin D và sẽ dẫn đến những biểu hiện lâm sàng rối loạn chuyển hóa calci. Một số trẻ nhỏ có thể tăng phản ứng với một lượng nhỏ Vitamin D. Ở người lớn, cường Vitamin D có thể do sử dụng quá liều Vitamin D trong trường hợp thiếu năng cận giáp hoặc khi dùng Vitamin D với liều quá cao. Cũng có thể xảy ra nhiễm độc ở trẻ em sau khi uống nhầm liều Vitamin D của người lớn.
- Lượng Vitamin D gây cường Vitamin D thay đổi nhiều từ người này tới người khác. Thông thường, người có chức năng cận giáp bình thường và nhạy cảm bình thường với Vitamin D uống liên tục 50.000 đơn vị Vitamin D/ngày hoặc nhiều hơn hàng ngày, có thể bị nhiễm độc Vitamin D. Trong nghiên cứu này liều Vitamin D dùng của đối tượng tham gia là 14.000 đơn vị Vitamin D/ngày/tuần thấp hơn rất nhiều so với liều dùng có thể gây ngộ độc.
- Các đối tượng tham gia nghiên cứu phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn mới được xét tham gia nghiên cứu. Các cán bộ y tế cũng theo dõi đối tượng sau khi uống Vitamin D hoặc giả dược. Khi có sự cố bất thường cán bộ y

tế cần đánh giá xem có phải những triệu chứng đó do đối tượng sử dụng thuốc không từ đó đưa ra quyết định tiếp tục tham gia hay dừng dùng thuốc. Các cán bộ tham gia nghiên cứu cần ghi chép đầy đủ thông tin khi xảy ra sự cố.

- Đề tài chi trả toàn bộ các chi phí cho việc xử trí, chữa trị các phản ứng, sự cố ảnh hưởng tới sức khỏe của người tham gia nghiên cứu mà được cho là hậu quả của việc uống Vitamin D hoặc giả dược trong khuôn khổ nghiên cứu này.

2.9. Những hạn chế của đề tài

- Đề tài mới chỉ thực hiện nghiên cứu ở nhóm trẻ em từ 3- 17 tuổi, chưa thực hiện nghiên cứu ở nhóm từ 0- 3 tuổi để xác định hiệu quả của việc bổ sung vitamin D cho nhóm đối tượng trẻ này, đặc biệt là ở những trẻ không được bú mẹ nên kết quả chưa mang tính toàn diện cho đối tượng trẻ em.
- Để chẩn đoán các chủng vi rút cúm, đề tài mới chỉ lấy mẫu ngoáy họng, tuy khi thực hiện đơn giản nhưng phụ thuộc rất nhiều vào kỹ thuật của người lấy, nếu lấy sai vị trí có thể dẫn đến sai lệch kết quả xét nghiệm.
- Đề tài chưa có sự khảo sát nhanh về hàm lượng vitamin D trước can thiệp để đưa ra hàm lượng bổ sung và tần suất bổ sung phù hợp do dựa vào tỷ lệ thiếu hụt hàm lượng vitamin D trong máu từ những nghiên cứu trước đó nên kết quả có những hạn chế nhất định.
- Đề tài cũng chưa thực hiện đo lường hàm lượng vitamin D trong mỗi lần mắc cúm và theo từng tháng theo dõi, do những hạn chế về nguồn lực nên chưa thể thực hiện đánh giá hiệu quả của việc bổ sung vitamin D trong phòng hội chứng cúm theo mùa, điều này là cần thiết đối với tình hình mắc cúm theo mùa trên nền điều kiện tự nhiên có sự thay đổi khí hậu theo mùa ở Việt Nam.

CHƯƠNG 3.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng trong 12 tháng can thiệp ở người 3- 17 tuổi khỏe mạnh tại xã Thanh Hà, Huyện Thanh Liêm,tỉnh Hà Nam năm 2014

3.1.1. Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm uống vitamin D (n = 200)		Nhóm uống giả dược (n = 200)		Chung (N = 400)		p
	SL	%	SL	%	SL	%	
Nhóm tuổi							
3- 10 tuổi	122	61,00	131	65,5	253	63,25	0,17
11- 14 tuổi	52	26,00	37	18,5	89	22,25	
15- 17 tuổi	26	13,00	32	16,00	58	14,50	
Giới tính							
Nam	105	52,50	97	48,50	202	50,50	0,42
Nữ	95	47,50	103	51,50	198	49,500	

Tổng số đối tượng nghiên cứu là 400 trẻ em trong độ tuổi từ 3- 17, không phân biệt giới tính. Không có đối tượng bỏ cuộc trong quá trình theo dõi. Nhóm từ 3- 10 tuổi chiếm tỷ lệ 63,25% cao nhất trong các nhóm nghiên cứu. Tỷ lệ trẻ em nam chiếm tỷ lệ cao hơn so với trẻ em nữ (50,5% so với 49,5%). Tuy nhiên so sánh giữa nhóm được uống vitamin D và nhóm uống giả dược cho thấy không có sự khác biệt về tuổi và giới tính giữa hai nhóm, với p lần lượt là 0,17 và 0,42, tương ứng.

Bảng 3.2. Đặc điểm về tiền sử mắc bệnh của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm uống vitamin D (n = 200)		Nhóm uống giả dược (n = 200)		p
	SL	%	SL	%	
Viêm đường hô hấp trên	49	24,5	49	24,5	1
Viêm đường hô hấp dưới	16	8	15	7,5	0,85
Bệnh khác (bệnh đường tiêu hóa, bệnh về máu...)	30	15	27	13,5	0,66

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu về tiền sử mắc bệnh ($p > 0,05$). Tỷ lệ mắc viêm đường hô hấp cấp là 24,5% ở cả hai nhóm nghiên cứu. Trong khi đó 8% trẻ ở nhóm uống vitamin D có tiền sử mắc viêm đường hô hấp dưới, tỷ lệ này ở nhóm uống giả dược là 7,5%. Tỷ lệ mắc bệnh khác (bao gồm các bệnh đường tiêu hóa, bệnh về máu) cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu.

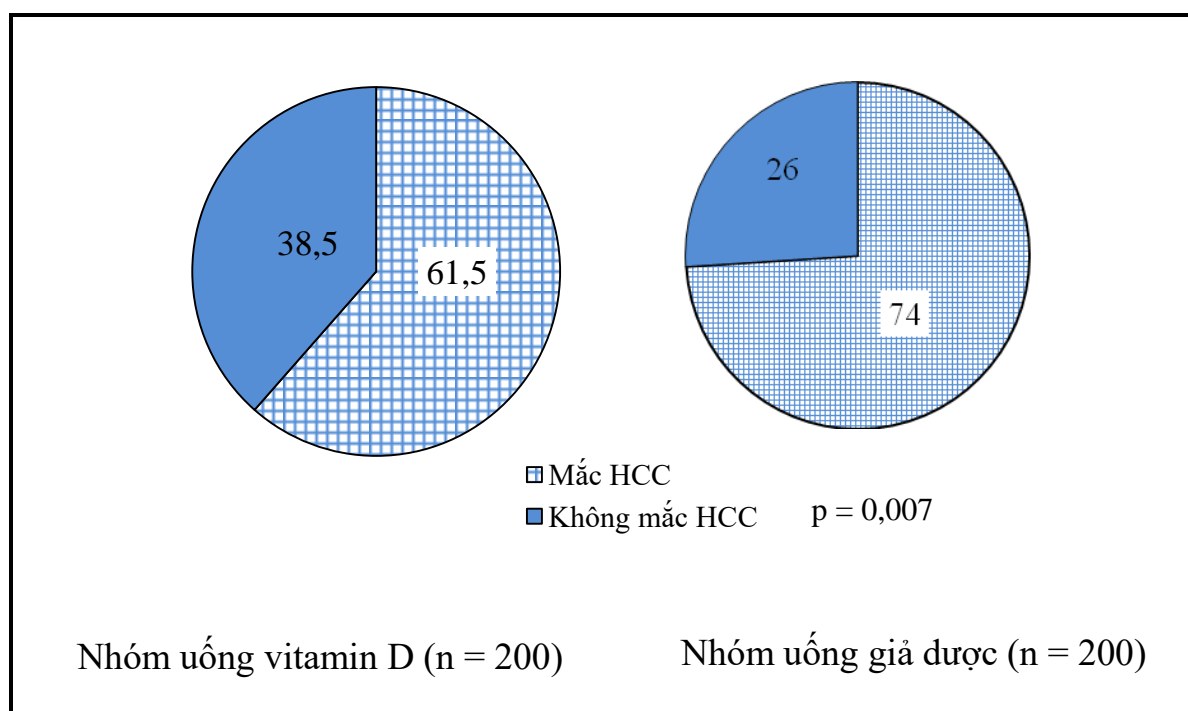
Bảng 3.3. Hàm lượng vitamin D trước can thiệp của đối tượng nghiên cứu

Hàm lượng vitamin D (nmol/L)	Nhóm uống vitamin D (n = 200)		Nhóm uống giả dược (n = 200)		Chung (N = 400)		p
	SL	%	SL	%	SL	%	
Trung bình (SD)	68,9 (16,44)		69,73 (16,91)		70,06 (16,5)		0,619
Theo ngưỡng							
< 25 nmol/L	1	0,5	0	0	1	0,25	0,42
25- 49 nmol/L	18	9	17	8,5	35	8,75	
50- 74 nmol/L	102	51	100	50	202	50,5	
≥ 75 nmol/L	79	39,5	83	41,5	162	40,5	

Hàm lượng vitamin D huyết thanh trung bình trước can thiệp của đối tượng nghiên cứu là $70,06 \pm 16,5$ nmol/L, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về hàm lượng vitamin D trung bình trước can thiệp ($p = 0,619$), với hàm lượng ở nhóm được uống vitamin D là $68,9 \pm 16,44$ nmol/L và ở nhóm còn lại là $69,73 \pm 16,91$ nmol/L.

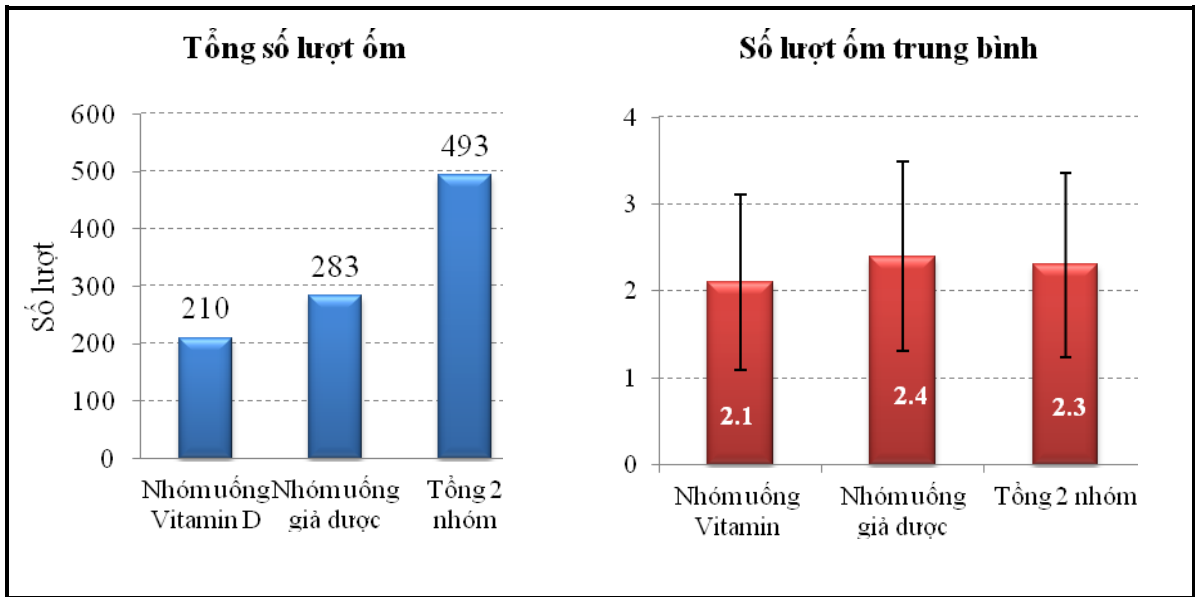
Tuy nhiên, điều đặc biệt chú ý là tỷ lệ trẻ có hàm lượng vitamin D huyết thanh < 50 nmol/L chỉ chiếm dưới 10% ở cả hai nhóm tham gia nghiên cứu.

3.1.2. Tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút giữa hai nhóm nghiên cứu qua kết quả các đợt giám sát hàng tháng



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút qua quá trình giám sát hàng tháng của hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam

Tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút qua quá trình giám sát ở nhóm uống vitamin D thấp hơn ở nhóm uống giả dược (61,5% so với 74%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,007$.



Biểu đồ 3.2. Số lượt mắc nhiễm trùng đường hô hấp do vi rút trong quá trình giám sát giữa hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam

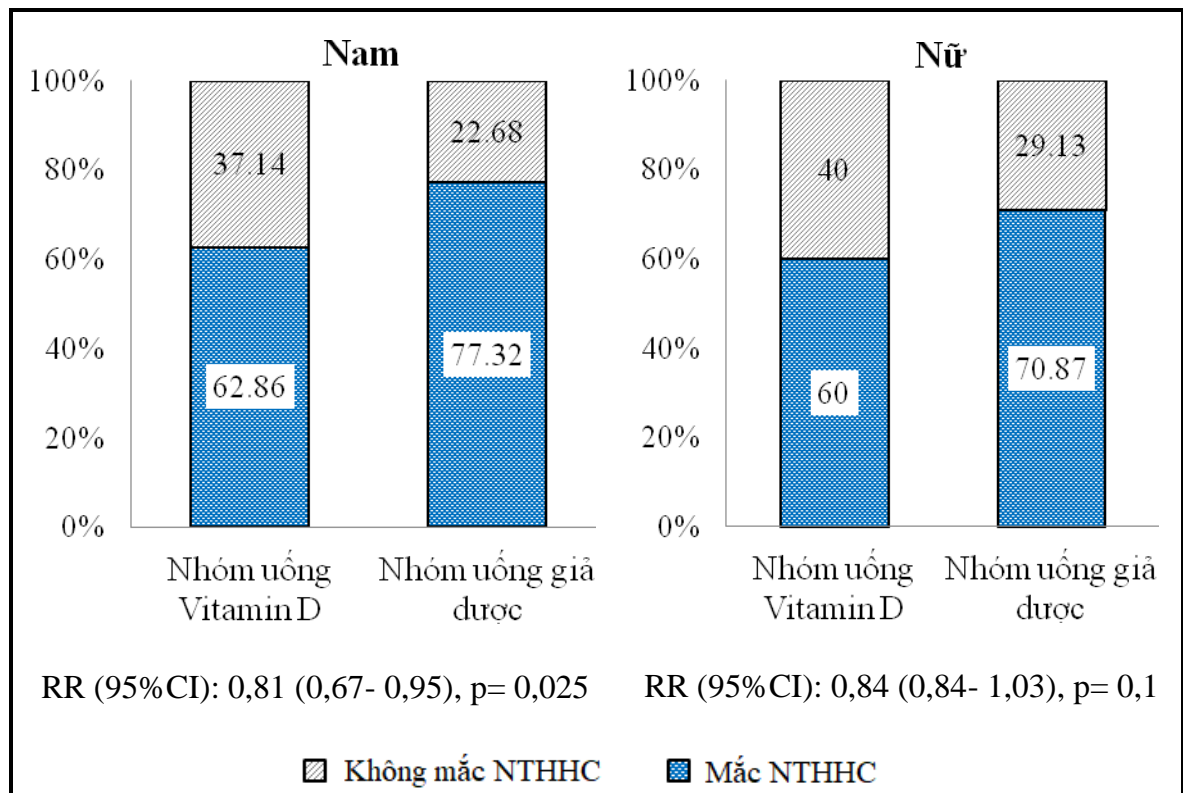
Qua giám sát, ở nhóm được uống vitamin D thường xuyên, số lượt mắc nhiễm trùng đường hô hấp thấp hơn so với nhóm uống giả dược (210 lượt so với 283 lượt). Số lần bị mắc hội chứng viêm đường hô hấp cấp trung bình ở nhóm uống vitamin D ($2,1 \pm 1,01$ lần) cũng thấp hơn so với nhóm uống giả dược ($2,4 \pm 1,09$ lần). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$

Bảng 3.4. Các triệu chứng nhiễm trùng đường hô hấp trong thời gian giám sát ở hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam

Triệu chứng/ mức độ	Nhóm uống vitamin D		Nhóm uống giả dược		p
	SL	%	SL	%	
Sốt	<i>n= 32</i>		<i>n=32</i>		
≥ 38,5 °C	14	43,75	20	62,5	0,13
< 38,5 °C	18	56,25	12	37,5	
Ho	<i>n= 182</i>		<i>n= 242</i>		
Nhẹ	19	10,44	27	11,6	0,93
Trung bình	162	89,01	214	88,43	
Nặng	1	0,55	1	0,41	
Ngạt mũi	<i>n= 148</i>		<i>n= 208</i>		
Nhẹ	17	11,49	18	8,65	0,65
Trung bình	127	85,81	185	88,94	
Nặng	4	2,7	5	2,4	
Đau họng	<i>n= 119</i>		<i>n= 157</i>		
Nhẹ	7	5,88	5	3,18	0,27
Trung bình	112	94,12	152	96,82	
Đau đầu nhẹ	26	100	29	100	-
Mệt mỗi nhẹ	6	100	8	100	-

Trong thời gian giám sát ở hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam, các triệu chứng chính của nhiễm trùng đường hô hấp bao gồm: sốt, ho, ngạt mũi/chảy nước mũi, đau họng, đau đầu, mệt mỏi. Mức độ nặng nhẹ của bệnh theo quan sát của cán bộ lấy mẫu ngoáy họng được đánh giá theo 3 thang điểm nhẹ, trung bình và nặng. Trong số các triệu chứng kể trên, ho là triệu chứng được các giám sát viên ghi nhận nhiều nhất, chiếm 424 lượt quan sát, tiếp đến là các triệu chứng như ngạt mũi, đau họng (356 quan sát và 276 quan sát). Các nhóm triệu chứng ít gặp gồm: sốt, đau đầu và mệt mỏi (64; 55 và 14 quan sát).

Các triệu chứng xuất hiện nhiều và có mức độ nặng hơn ở nhóm không sử dụng vitamin D. Tỷ lệ đối tượng có triệu chứng sốt từ 38,5 độ trở lên trong nhóm uống vitamin D thấp hơn trong nhóm uống giả dược lần lượt là 43,75% và 62,5%. Tỷ lệ đối tượng có triệu chứng ngạt mũi, đau họng mức độ trung bình trở lên trong nhóm uống vitamin D cũng thấp hơn trong nhóm uống giả dược (88,51% và 94,12% so với 91,35% và 96,82%). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc ở các nhóm này ($p > 0,05$). Các nhóm triệu chứng ho, đau đầu, mệt mỏi không có khác biệt rõ ràng.

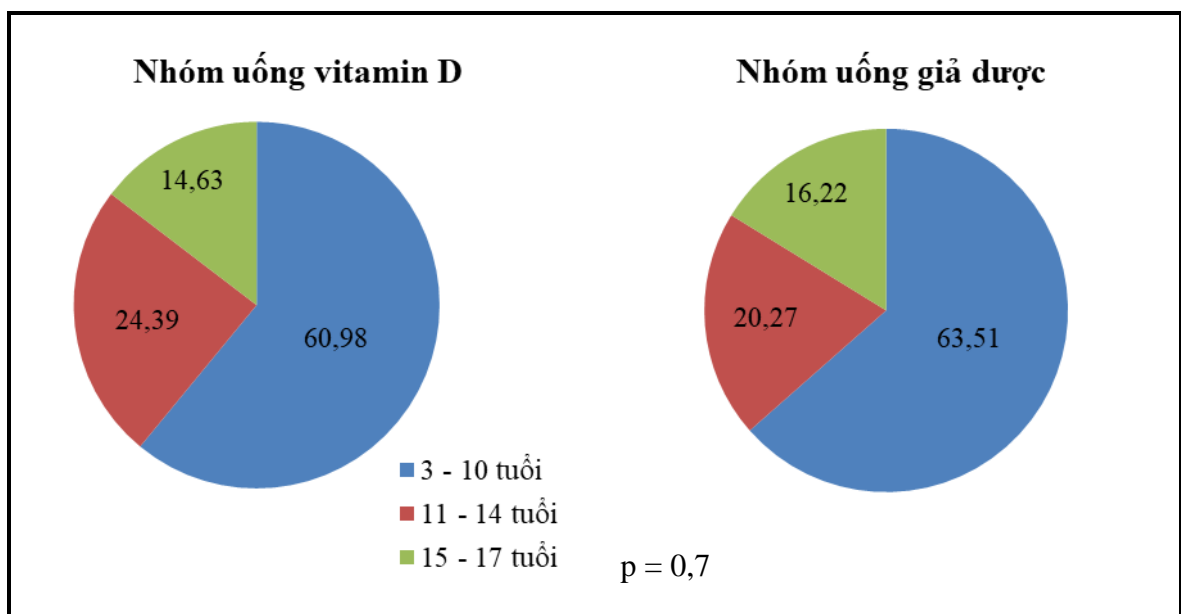


Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp theo giới giữa hai nhóm nghiên cứu trong thời gian giám sát tại Thanh Liêm, Hà Nam

Qua giám sát, kết quả cho thấy tỷ lệ nam giới mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp trong nhóm sử dụng vitamin D là 62,86%, bằng 0,81 lần so với nhóm giả dược là 77,32% (RR (95%CI)= 0,81 (0,67- 0,95); p= 0,025). Như vậy,

việc bổ sung vitamin D đã làm giảm 19% nguy cơ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở nhóm được bổ sung so với nhóm uống giả dược.

Tỷ lệ nữ giới mắc nhiễm trùng đường hô hấp trong nhóm sử dụng vitamin D bằng 0,84 lần tỷ lệ này trong nhóm giả dược (60% so với 70,87%). Việc bổ sung vitamin D đã làm giảm 16% nguy cơ mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở nhóm được uống vitamin D so với nhóm giả dược (RR (95%CI)= 0,84 (0,835- 1,03). Tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p= 0,1$).



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ lượt mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp theo nhóm tuổi giữa hai nhóm nghiên cứu trong thời gian giám sát tại Thanh Liêm, Hà Nam (theo tổng số mẫu ngoáy họng thu thập được)

Lứa tuổi có số lượt mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp nhiều nhất ở cả 2 nhóm bổ sung vitamin D và nhóm uống giả dược là nhóm tuổi từ 3- 10 tuổi (60,98% và 63,51%). Tuổi càng cao xu hướng lượt mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp càng giảm. Nhóm tuổi 11- 14 tuổi ở nhóm uống vitamin D có tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp cao hơn nhóm uống giả dược (24,39% và

20,27%). Tỷ lệ lượt mắc NTHHC ít nhất ở nhóm 15- 17 tuổi (14,63% trong nhóm bổ sung vitamin D và 16,22% trong nhóm uống giả dược). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p= 0,7$)

Bảng 3.5. Hiệu quả phòng nhiễm trùng đường hô hấp cấp theo nhóm tuổi giữa hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam (theo số trẻ được lấy mẫu)

Hội chứng NTHHC	Nhóm uống vitamin D		Nhóm uống giả dược		p	RR (95% CI)
	SL	%	SL	%		
3- 10 tuổi	75	61,48	94	71,76	0,08	0,85 (0,71- 1,02)
11- 14 tuổi	30	57,69	30	81,08	0,02	0,71 (0,52- 0,94)
15- 17 tuổi	18	69,23	24	75,00	0,62	0,92 (0,66- 1,27)

Kết quả nghiên cứu cho thấy nguy cơ trẻ trong độ tuổi 3- 10 tuổi bị mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở nhóm uống vitamin D chỉ bằng 0,85 lần tỷ lệ này trong nhóm uống giả dược (CI: 0,71- 1,02). Như vậy hiệu quả bổ sung vitamin D đã làm giảm 15% nguy cơ nhiễm trùng hô hấp cấp ở nhóm tuổi này so với nhóm uống giả dược ($p= 0,08$). Tương tự, việc bổ sung vitamin D đã làm giảm 29% nguy cơ nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở nhóm tuổi 11- 14 tuổi, cao nhất trong 3 nhóm (RR= 0,71 (0,52– 0,94), $p= 0,02$). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong độ tuổi 15- 17, kết quả nghiên cứu cũng ghi nhận có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ nhiễm trùng đường hô hấp, nguy cơ nhiễm trùng đường hô hấp cấp giảm 8% ở nhóm uống vitamin D so với nhóm uống giả dược, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p> 0,05$).

3.2. Tỷ lệ nhiễm các vi rút gây nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng trong 12 tháng can thiệp tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam năm 2014

3.2.1. Tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút giữa hai nhóm nghiên cứu theo kết quả xét nghiệm

Bảng 3.6. Số mẫu bệnh ghi nhận trong thời gian giám sát ở hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam

	Nhóm uống vitamin D		Nhóm uống giả dược		p
	SL	%	SL	%	
Tổng số mẫu ngoáy họng thu thập được/ tổng số trẻ	210	84,4	283	73,08	< 0,001*
Số trẻ được lấy mẫu ngoáy họng/ tổng số trẻ	123	61,5	148	74,0	0,007*

Trẻ được lấy mẫu ngoáy họng trong các đợt bệnh có biểu hiện viêm đường hô hấp trên cấp khi xuất hiện từ 2 triệu chứng trở lên của viêm đường hô hấp trên cấp tính trong vòng 7 ngày. Kết quả cho thấy tổng số mẫu ngoáy họng được lấy ở nhóm được uống vitamin D ít hơn so với nhóm giả dược (210 mẫu so với 283 mẫu). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Xét theo đối tượng lấy mẫu ngoáy họng, số trẻ cần lấy mẫu ở nhóm uống vitamin D ít hơn so với nhóm giả dược, với 123 trẻ (61,5%) và 148 trẻ (74%), tương ứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,007$).

Bảng 3.7. Nguy cơ nhiễm vi rút đường hô hấp ở trẻ em từ 3- 17 tuổi tại Thanh Liêm, Hà Nam

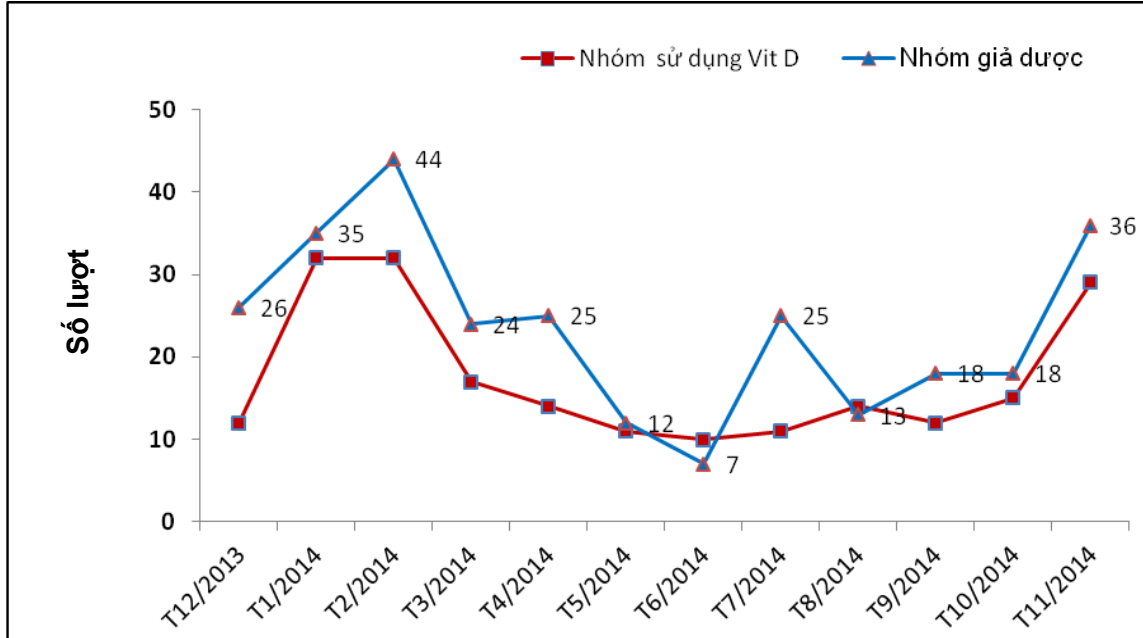
	Nhóm uống vitamin D (n=200)	Nhóm uống giả dược (n=200)	p	HR (95% CI)
Trẻ nhiễm ít nhất một loại vi rút đường hô hấp	72 (36,0%)	90 (45,0%)	0,002	0,73 (0,53- 0,99)
Trẻ nhiễm vi rút cúm	25 (12,5%)	29 (14,5%)	0,661	0,85 (0,50- 1,46)
Trẻ nhiễm vi rút hô hấp khác	54 (27,0%)	75 (37,5%)	0,032	0,65 (0,46- 0,93)

72 trẻ ở nhóm được uống vitamin D, chiếm tỷ lệ 36%, đã nhiễm ít nhất một loại vi rút đường hô hấp (qua khẳng định bằng kỹ thuật RT- PCR). Tỷ lệ mắc này thấp hơn so với nhóm được uống giả dược (90 trẻ, chiếm tỷ lệ 45%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p= 0,002$. Tỷ số nguy cơ (HR)= 0,73 (95% CI: 0,53- 0,99) cũng cho thấy nguy cơ nhiễm vi rút đường hô hấp ở nhóm được uống vitamin D thấp hơn so với nhóm uống giả dược 27%.

Tỷ lệ trẻ nhiễm vi rút cúm ở nhóm uống vitamin D là 12,5%, thấp hơn so với nhóm uống giả dược (14,5%). Tuy sự khác biệt về tỷ lệ không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), nhưng tỷ số nguy cơ HR= 0,85 (95% CI: 0,5- 1,46) một lần nữa ghi nhận nhóm được uống vitamin D có khả năng nhiễm vi rút cúm thấp hơn 15% so với nhóm uống giả dược.

Xu hướng nhiễm các loại vi rút đường hô hấp khác cũng thấp hơn ở nhóm được uống vitamin D, với tỷ lệ mắc là 27% và 37,5% ở nhóm được uống vitamin D và nhóm giả dược, tương ứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p= 0,032$). Tỷ số nguy cơ HR= 0,65 (95%CI: 0,46- 0,93) có nghĩa nhóm

trẻ được uống vitamin D có nguy cơ mắc các loại vi rút đường hô hấp khác (ngoài vi rút cúm) thấp hơn nhóm được cho uống giả dược 35%.



Biểu đồ 3.5. Số lượt nhiễm vi rút đường hô hấp khẳng định theo kết quả xét nghiệm ở hai nhóm nghiên cứu tại Thanh Liêm, Hà Nam, năm 2014

Mặc dù bị tác động bởi các yếu tố như tính mùa, tính chu kỳ và các yếu tố kinh tế xã hội, số lượt nhiễm vi rút đường hô hấp khẳng định bằng kết quả xét nghiệm ở nhóm sử dụng vitamin D có xu hướng giảm rõ rệt theo thời gian. Số lượt nhiễm vi rút đường hô hấp khẳng định ở nhóm uống vitamin D tăng cao vào tháng 1- 2/2014 và giảm dần đến tháng 11/2014 thì tăng trở lại. Trong suốt chu kỳ 1 năm, chỉ có 1 đỉnh dịch mắc là vào vụ đông xuân (kéo dài từ giữa tháng 11- tháng 2). Ở nhóm uống giả dược, trong 1 năm có tới 4 đỉnh dịch tương ứng với 4 mùa xuân, hạ, thu, đông. Số lượt nhiễm vi rút đường hô hấp khẳng định tăng cao vào các tháng 2/2014, tháng 4/2014, tháng 7/2014 và tháng 11/2014. Số lượng ca mắc vi rút đường hô hấp ở nhóm uống giả dược luôn cao hơn số lượng này ở nhóm được uống vitamin D.

Bảng 3.8. Tỷ lệ mắc vi rút gây nhiễm trùng đường hô hấp của các đối tượng trong thời gian nghiên cứu (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng) tại Thanh Liêm, Hà Nam

Số lần mắc VRHH	Nhóm uống Vitamin D	Nhóm uống giả dược	p
Trung bình (SD)	1,5 ± 1,28	2,06 ± 0,34	0,002
Tần suất mắc (SL/ %)	(n=200)	(n=200)	
0 lần	77 38,5	52 26,0	0,01
1- 3 lần	116 58,21	134 67,0	
Trên 3 lần	7 3,5	14 7,0	

Hiệu quả của việc bổ sung vitamin D được ghi nhận qua số lần mắc vi rút gây nhiễm trùng đường hô hấp giữa hai nhóm theo bảng trên. Kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng cho thấy số lượt mắc vi rút đường hô hấp trung bình của các đối tượng trong nhóm uống vitamin D là $1,5 \pm 1,28$ lần, ít hơn so với nhóm uống giả dược là $2,06 \pm 0,34$ lần. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p= 0,002$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về số lần mắc vi rút đường hô hấp theo từng mức độ 0 lần, 1- 3 lần và trên 3 lần cũng được ghi nhận với $p= 0,01$. Đặc biệt tần suất không mắc vi rút đường hô hấp lần nào cao hơn ở nhóm được uống vitamin D so với nhóm giả dược (38,5% so với 26%, tương ứng) đồng thời tần suất mắc vi rút đường hô hấp trên 3 lần trong suốt quá trình nghiên cứu ở nhóm uống vitamin D cũng chỉ bằng một nửa so với nhóm uống giả dược (3,5% so với 7%).

Bảng 3.9. Số lần mắc vi rút đường hô hấp trong thời gian nghiên cứu theo giới (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng) tại Thanh Liêm, Hà Nam

Tần suất mắc VRHH	Nhóm uống Vitamin D (n= 200)	Nhóm uống giả dược (n= 200)	p
Nam	<i>n= 105</i>	<i>n= 97</i>	
0 lần	39 (37,14%)	22 (22,68%)	0,003
1- 3 lần	65 (61,9%)	65 (67,01%)	
Trên 3 lần	1 (0,95%)	10 (10,31%)	
Nữ	<i>n= 95</i>	<i>n= 103</i>	
0 lần	38 (40,0%)	30 (29,13%)	0,15
1- 3 lần	51 (53,68%)	69(66,99%)	
Trên 3 lần	6 (6,32%)	4 (3,88%)	

Phân tích số lần mắc vi rút đường hô hấp theo giới, kết quả xét nghiệm, số lần mắc vi rút hô hấp ở nam giới của 2 nhóm cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p= 0,003$). Tương tự như xu thế chung, số lần không mắc vi rút hô hấp ở nam giới thuộc nhóm uống vitamin D ít hơn ở nhóm uống vitamin D so với nhóm uống giả dược với tỷ lệ 37,14% so với 22,68%. Và số lần mắc vi rút hô hấp từ 3 lần trở lên trong nhóm uống vitamin D ít hơn so với nhóm uống giả dược (0,95% so với 10,31%).

Xu hướng tương tự được ghi nhận ở nữ giới khi số lần không mắc chiếm tỷ lệ 40% so với nhóm uống giả dược hơn 29%, tuy nhiên ở nữ giới, tỷ lệ mắc từ 3 lần trở lên trong nhóm uống vitamin D lại cao hơn so với nhóm uống giả dược (6,32% so với 3,88%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p= 0,15$).

Bảng 3.10. Số lần mắc theo nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu trong thời gian theo dõi (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng; theo tuổi)

Tần suất mắc cúm	Nhóm uống Vitamin D	Nhóm uống giả dược	P
3- 10 tuổi	<i>n= 131</i>	<i>n= 122</i>	
0 lần	47 (38,52%)	37 (28,24%)	0,12
1- 3 lần	70 (57,38%)	83 (63,36%)	
Trên 3 lần	5 (4,1%)	11 (8,4%)	
11- 14 tuổi	<i>n= 52</i>	<i>n= 37</i>	
0 lần	22 (42,31%)	7 (18,92%)	0,03*
1- 3 lần	29 (55,77%)	27 (72,97%)	
Trên 3 lần	1 (1,92%)	3 (8,11%)	
15- 17 tuổi	<i>n= 26</i>	<i>n= 32</i>	
0 lần	8 (30,77%)	8 (25,0%)	0,46
1- 3 lần	17 (65,38%)	24 (75,0%)	
Trên 3 lần	1 (3,85%)	0	

Phân tích số lần mắc vi rút hô hấp theo nhóm tuổi tương tự như xu thế chung, số lần không mắc vi rút đường hô hấp cao hơn ở nhóm uống vitamin D so với nhóm uống giả dược, đặc biệt là ở nhóm tuổi từ 11- 14 tuổi khi tỷ lệ không mắc cao hơn 2 lần so với nhóm uống giả dược. Tỷ lệ mắc từ 3 lần trở lên sự khác biệt cũng rõ rệt ở nhóm tuổi từ 11- 14 tuổi khi chỉ có 1 ca bệnh trong nhóm tuổi này ghi nhận ở nhóm được uống vitamin D, trong khi ở nhóm uống giả dược là 3 ca bệnh. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ghi nhận ở nhóm 11- 14 tuổi trong khi ở hai nhóm tuổi còn lại tuy có xu hướng khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p= 0,12$ và $p= 0,46$, tương ứng).

Bảng 3.11. Kết quả khẳng định mắc cúm trong thời gian nghiên cứu của hai nhóm (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng)

	Nhóm uống vitamin D (n= 123)		Nhóm uống giả dược (n= 148)		P
	SL	%	SL	%	
Âm tính	104	84,55	123	83,1	0,94
Cúm A+B	16	13,0	21	14,2	
Nghi ngờ	3	2,45	4	2,7	

Theo kết quả khẳng định mắc cúm bằng phương pháp PCR dịch ngoáy họng trong thời gian nghiên cứu giữa 2 nhóm, tỷ lệ âm tính với vi rút cúm cao hơn ở nhóm uống vitamin D so với nhóm giả dược, 84,55% so với 83,1%. Tỷ lệ khẳng định nhiễm cúm A và B và nghi ngờ có xu hướng thấp hơn ở nhóm được uống vitamin D so với nhóm uống giả dược với tỷ lệ tương ứng lần lượt là 13% và 2,45% so với 14,2% so với 2,7%. ở 2 nhóm vitamin D và nhóm sử dụng giả dược là 84,55% và 83,1%.

Bảng 3.12. Kết quả khẳng định mắc cúm trong thời gian nghiên cứu của hai nhóm theo giới (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng)

	Nhóm uống vitamin D (n= 123)		Nhóm uống giả dược (n= 148)		P
	SL	%	SL	%	
Nam					
Âm tính	56	84,85	64	85,33	0,81
Cúm A+B	7	10,61	9	12,0	
Nghi ngờ	3	4,55	2	2,67	
Nữ					
Âm tính	48	84,21	59	80,82	0,46
Cúm A+B	9	15,79	12	16,44	
Nghi ngờ	0	0	2	2,74	

Phân tích theo kết quả khẳng định mắc cúm bằng phương pháp PCR dịch ngoáy họng trong thời gian nghiên cứu giữa 2 nhóm theo giới không cho thấy ý nghĩa thống kê về sự khác biệt về kết quả xét nghiệm trong nhóm nam và trong nhóm nữ ($p= 0,81$ và $p= 0,46$). Tỷ lệ dương tính với vi rút cúm A và B trong nhóm nam giới uống vitamin D là 10,61%, khá tương đồng với tỷ lệ này trong nhóm uống giả dược là 12,0%. Trong nhóm nữ giới uống và không uống vitamin D, tỷ lệ dương tính với vi rút cúm A và B cũng không có sự khác biệt rõ rệt, tỷ lệ này lần lượt là 15,79% và 16,44%.

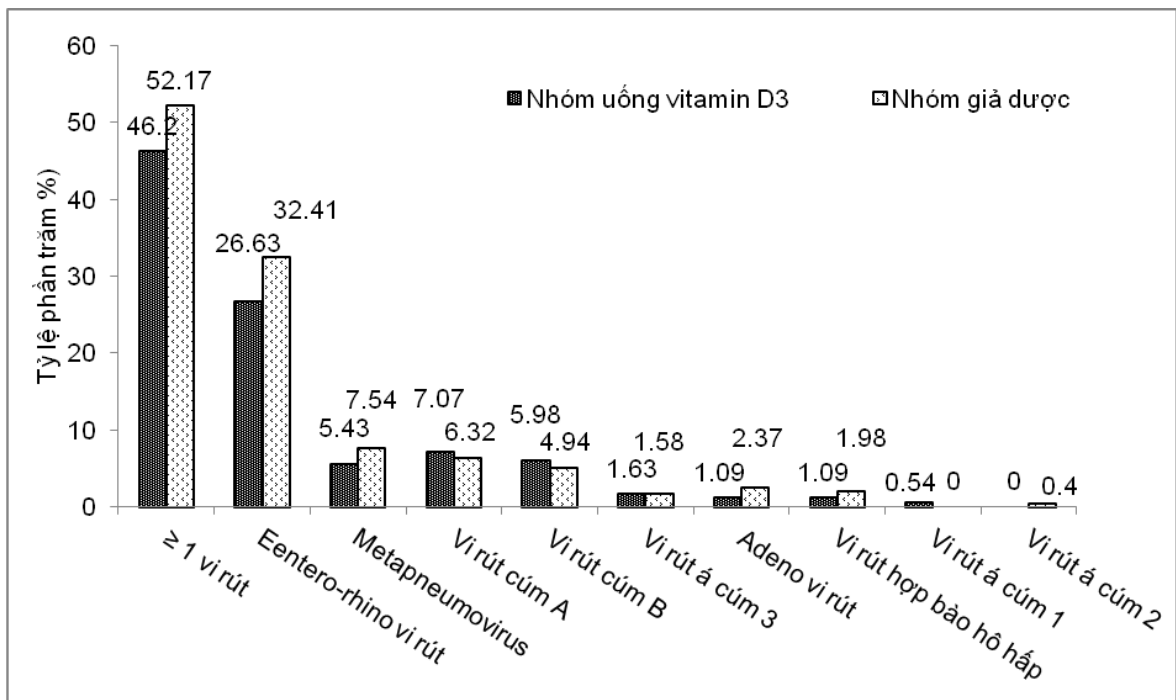
Bảng 3.13. Kết quả khẳng định mắc cúm trong thời gian nghiên cứu của hai nhóm theo tuổi (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng)

	Nhóm uống vitamin D (n= 123)		Nhóm uống giả dược (n= 148)		p
	SL	%	SL	%	
3-10 tuổi					
Âm tính	59	78,67	75	79,79	1
Cúm A+B	13	17,33	16	17,02	
Nghi ngờ	3	4,00	3	3,19	
11-14 tuổi					
Âm tính	28	93,33	27	90,00	1
Cúm A+B	2	6,67	2	6,67	
Nghi ngờ	0	0,00	1	3,33	
15-17 tuổi					
Âm tính	17	94,44	21	87,50	0.6
Cúm A+B	1	5,56	3	12,50	
Nghi ngờ	0	0,00	0	0,00	

Phân tích theo kết quả khẳng định mắc cúm bằng phương pháp PCR dịch ngoáy họng trong thời gian nghiên cứu giữa 2 nhóm theo nhóm tuổi cho thấy, tỷ lệ dương tính với vi rút cúm A và B trong nhóm 3- 10 tuổi chỉ chiếm khoảng 17% và khá tương đồng giữa 2 nhóm ($p= 1$). Tỷ lệ dương tính với vi rút cúm A và B trong nhóm 11- 14 tuổi chiếm khoảng 7% và tỷ lệ này bằng

nhau giữa 2 nhóm ($p = 1$). Tỷ lệ dương tính với vi rút cúm A và B trong nhóm 15- 17 tuổi có uống vitamin D là 5,56%, thấp hơn rất nhiều so với tỷ lệ này trong nhóm 15- 17 tuổi sử dụng giả dược, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p= 0,6$).

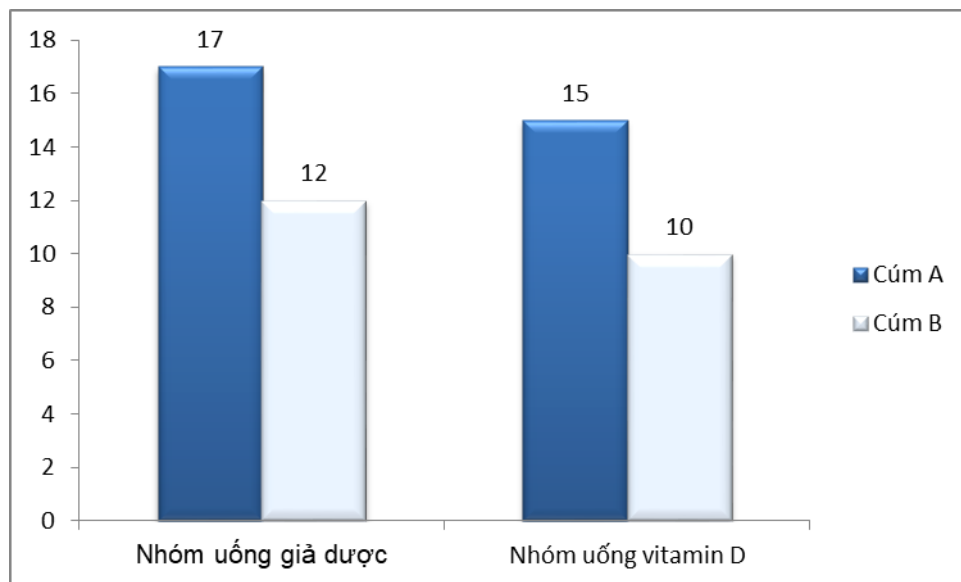
3.2.2. So sánh tỷ lệ nhiễm vi rút Cúm và một số tác nhân vi rút hô hấp khác trên 2 nhóm.



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ mẫu dương tính với vi rút đường hô hấp (kỹ thuật RT-PCR) ở nhóm uống vitamin D tại Thanh Liêm, Hà Nam trong thời gian theo dõi

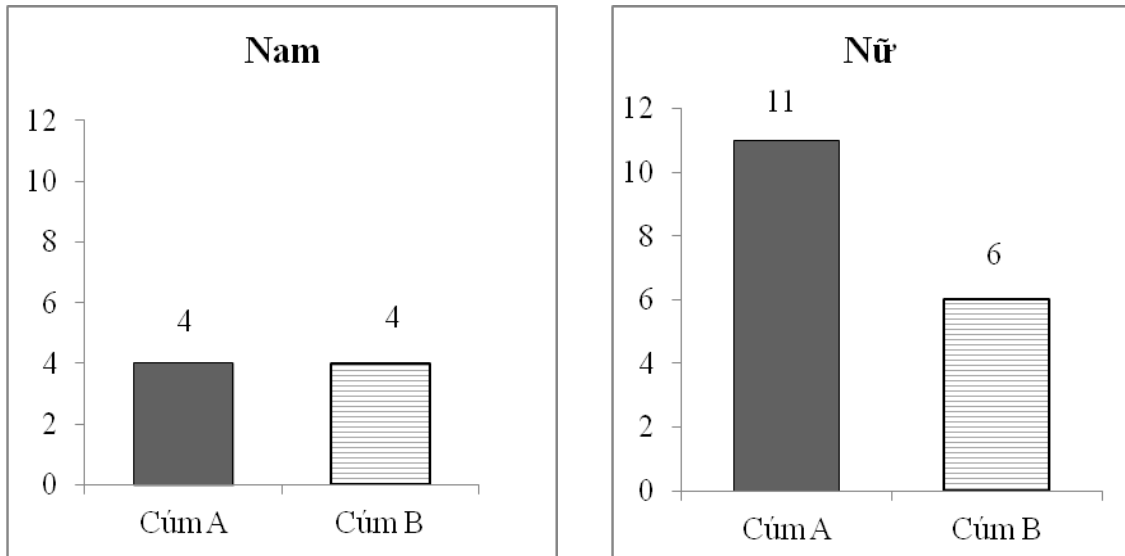
Tỷ lệ dương tính với ít nhất 1 loại vi rút đường hô hấp có xu hướng cao hơn ở nhóm được uống giả dược, 52,17% mẫu dương tính so với 46,2% ở nhóm được uống vitamin D. Nhiễm vi rút Enterorhino là nguyên nhân chính gây viêm đường hô hấp cấp ở trẻ tham gia nghiên cứu tại Thanh Liêm khi tỷ lệ mẫu dương tính với vi rút này 26,63%, cao nhất trong các loại vi rút được tìm thấy, xu hướng dương tính nhiều hơn ở nhóm uống giả dược (32,41% so với 26,63%). Tỷ lệ mẫu dương tính với vi rút cúm (cúm A, cúm B) chiếm tỷ

lệ thấp, giao động từ 4,94%- 7,07% tùy nhóm và loại vi rút. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu về số mẫu dương tính với vi rút cúm ($p > 0,05$). Các nhóm vi rút khác được phát hiện như Adeno vi rút, vi rút hợp bào hô hấp, vi rút á cúm... tuy nhiên chỉ chiếm một số lượng nhỏ.



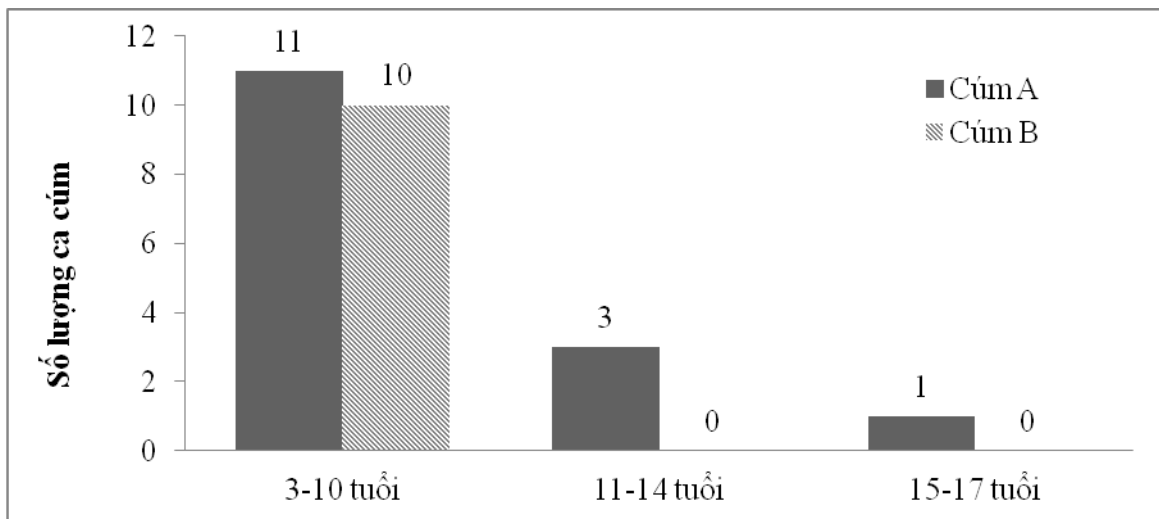
Biểu đồ 3.7. Số ca mắc Cúm A,B từ 1 lần trở lên trong thời gian nghiên cứu ở hai nhóm (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng)

Theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng, số đối tượng mắc cúm A là 15 đối tượng trong khi chỉ 10 đối tượng mắc cúm B trong nhóm được uống vitamin D. Ở nhóm uống giả dược, số đối tượng mắc cúm A và B lần lượt là 17 và 12. Kết quả xét nghiệm cũng cho thấy, tổng số đối tượng mắc cúm A và B ở nhóm giả dược cũng cao hơn nhóm uống vitamin D.



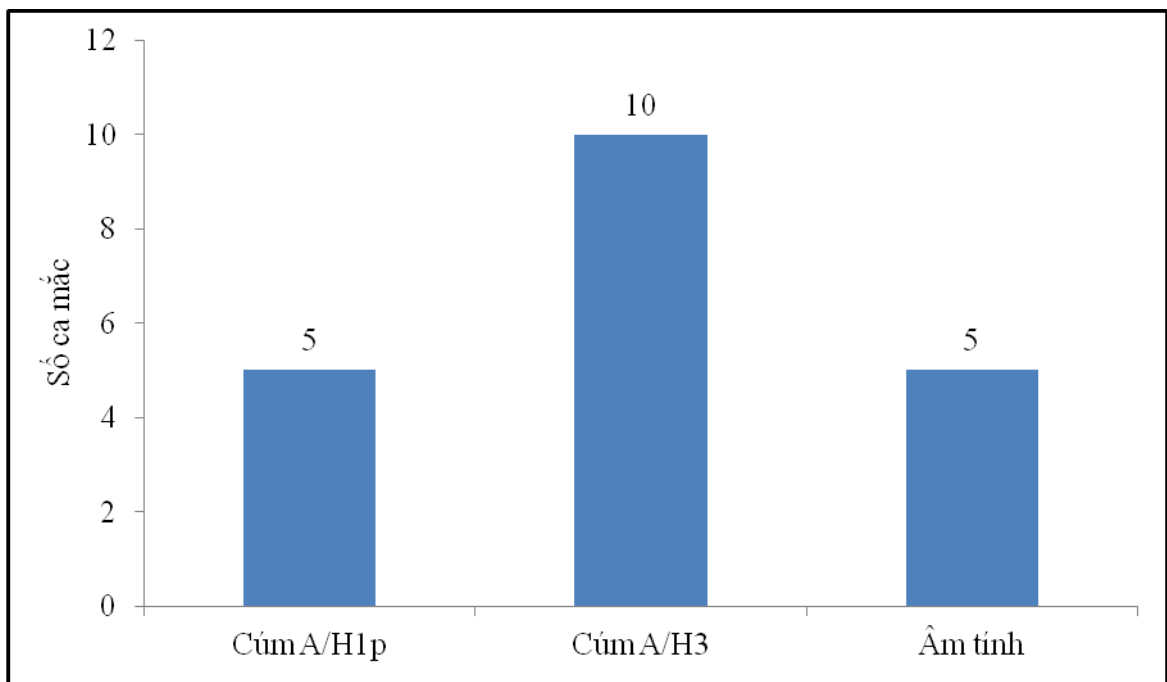
Biểu đồ 3.8. Số ca mắc cúm A, B trên nhóm đối tượng sử dụng vitamin D theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng theo giới

Khi phân tích theo giới, số lượng nam giới mắc cả 2 loại cúm là như nhau, 4 ca mắc cúm A và 4 ca mắc cúm B. Trong khi ở nữ giới, số lượng đối tượng mắc cúm A nhiều gấp 1,8 lần số lượng đối tượng mắc cúm B.



Biểu đồ 3.9. Số ca cúm A, B từ 1 lần trở lên trong thời gian nghiên cứu theo các nhóm tuổi (theo kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng)

Kết quả xét nghiệm PCR dịch ngoáy họng cho thấy trong tổng số 15 ca dương tính với vi rút cúm A, số ca dương tính trong nhóm tuổi từ 3- 10 chiếm nhiều nhất (11 ca), số ca dương tính với vi rút cúm A trong 2 nhóm còn lại chiếm tỷ lệ khá thấp, lần lượt là 3 ca và 1 ca. Số ca dương tính với vi rút cúm B cũng chỉ được tìm thấy nhiều nhất ở nhóm tuổi từ 3- 10 tuổi (10 ca). Không phát hiện thấy ca dương tính với vi rút cúm B nào trong nhóm tuổi từ 11-14 tuổi và 15- 17 tuổi.



Biểu đồ 3.10. Số ca nhiễm vi rút cúm theo phân týp vi rút cúm khẳng định theo kết quả xét nghiệm ở nhóm được uống vitamin D trong thời gian theo dõi

Xét riêng nhóm được bổ sung vitamin D, kết quả xét nghiệm phân týp cúm A cho thấy trong tổng số 20 mẫu dịch ngoáy họng được xét nghiệm định danh, tỷ lệ mẫu nhiễm cúm A/H3 là 10/20 mẫu, tỷ lệ mẫu nhiễm cúm A/H1p là 5/20 mẫu.

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D trong máu và tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi tại cộng đồng ở huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam năm 2014

Bảng 3.14. Hàm lượng 25- hydroxyl Vitamin D sau can thiệp của đối tượng nghiên cứu theo ngưỡng

Hàm lượng vitamin D (nmol/L)	Nhóm uống vitamin D (n = 200)		Nhóm uống giả dược (n = 200)		P
	SL	%	SL	%	
Trung bình (SD)	82,53(19,35)		75,46 (16,21)		0,001*
25- 49 nmol/L	7	3,5	10	5	
50- 74 nmol/L	62	31	97	48,5	0,0001*
≥ 74 nmol/L	131	65,5	93	46,5	

Hàm lượng vitamin D trung bình trong nhóm có sử dụng vitamin D là 82,53 + 19,35, cao hơn trong nhóm uống giả dược là 75,46 + 16,21. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Phân tích tỷ lệ mắc cúm giữa hai nhóm nghiên cứu theo hàm lượng vitamin D trong máu sau can thiệp là một trong những chỉ số đáng tin cậy để đánh giá hiệu quả dự phòng cúm của vitamin D. Kết quả cho thấy, sau khi được uống vitamin D định kỳ hàng tuần trong vòng 8 tháng, tỷ lệ đối tượng thiếu hụt vitamin D ở cả hai nhóm chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ (3,5% ở nhóm bổ sung vitamin D và 5% ở nhóm giả dược). 31% đối tượng ở nhóm bổ sung vitamin D có hàm lượng từ 50- 74 nmol/L trong khi tỷ lệ này ở nhóm giả dược là 48,5%. Tỷ lệ đối tượng có hàm lượng từ 74 nmol/L trở lên cũng cao hơn ở nhóm được bổ sung vitamin D. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Bảng 3.15. Tỷ lệ mắc vi rút hô hấp giữa hai nhóm nghiên cứu theo hàm lượng vitamin D trong máu (sau can thiệp) tại Thanh Liêm, Hà Nam

Hàm lượng vitamin D (nmol/L)	Nhóm uống vitamin D (n = 123)		Nhóm uống giả dược (n = 148)		p
	SL	%	SL	%	
25- 49 nmol/L	4	57,1	6	60	1
50- 74 nmol/L	35	56,5	73	75,25	0,02*
> 74 nmol/L	84	64,1	69	74,2	0,146

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc vi rút hô hấp giữa hai nhóm nghiên cứu chỉ ghi nhận ở nhóm có hàm lượng vitamin D trong máu từ 50- 74 nmol/L. Trong nhóm có hàm lượng vitamin D này, tỷ lệ mắc vi rút hô hấp ở nhóm được bổ sung vitamin D là 56,5% trong khi một tỷ lệ cao hơn ghi nhận ở nhóm uống giả dược (75,25%) với $p = 0,02$. Trong các nhóm khác, không ghi nhận sự khác biệt giữa hai nhóm uống vitamin D và nhóm uống giả dược.

Bảng 3.16. Hàm lượng vitamin D sau can thiệp và số lượt mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở hai nhóm nghiên cứu

	Nhóm uống Vitamin D (n= 286)		Nhóm uống giả dược (n= 335)		p
	SL	%	SL	%	
25- 49 nmol/L					
0 lần	3	42,86	4	57,14	
1- 3 lần	4	33,33	8	66,67	0,06*
Trên 3 lần	4	100	0	0	
50 - 74 nmol/L					
0 lần	27	52,94	24	47,06	
1- 3 lần	43	26,22	121	73,78	0,001*
Trên 3 lần	16	57,14	12	42,86	
> 74 nmol/L					
0 lần	47	66,2	24	33,8	
1- 3 lần	134	58,01	97	41,99	0,001*
Trên 3 lần	8	15,09	45	84,91	

Bảng trên hiển thị kết quả hàm lượng vitamin D sau can thiệp và số lượt mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở hai nhóm nghiên cứu. Có sự khác nhau về nồng độ vitamin D trong máu ở giữa số lần mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở cả 2 nhóm nghiên cứu ($p < 0,05$). Số lượt nhiễm trùng đường hô hấp trên 3 lần có nồng độ vitamin D trong máu $>74\text{nmol/L}$ ở nhóm uống vitamin D là 15,09%, trong khi số lượng này ở nhóm giả dược là 84,91% ($p < 0,01$). Số lượt mắc nhiễm trùng đường hô hấp trên 3 lần có nồng độ vitamin D trong máu 50- 74nmol/L ở nhóm uống vitamin D là 57,14%, ở nhóm giả dược là 42,86% ($p < 0,01$). Số lượt nhiễm trùng đường hô hấp trên 3 lần có nồng độ vitamin D trong máu 25- 49 nmol/L ở nhóm uống vitamin D là 100%, nhóm giả dược là 0%.

Đặc biệt, nồng độ vitamin D trong máu càng cao, số lượt nhiễm trùng đường hô hấp càng thấp. Đối với nồng độ vitamin D ở mức > 74 nmol/L, tỷ lệ ghi nhận đối tượng mắc nhiễm trùng đường hô hấp từ 3 lần trở lên ở 2 nhóm có sự khác biệt rõ rệt ($p < 0,01$). Ở nhóm sử dụng vitamin D, tỷ lệ này là 15,09%, ở nhóm sử dụng giả dược là 84,91%.

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng giả dược

Yếu tố	RR	95% CI	p
Hàm lượng vitamin D theo ngưỡng			
25- 49 nmol/L	1		
50- 74 nmol/L	0,79	0,28- 1,82	0,32
>74 nmol/L	0,81	0,28- 1,85	0,31
Giới tính			
Nữ	1		
Nam	1,14	0,74- 2,65	0,3
Nhóm tuổi			
3- 10 tuổi	1		
11- 14 tuổi	0,88	0,58- 1,38	0,27
15- 17 tuổi	0,85	0,61- 1,56	0,41
Tiền sử bệnh tật			
Viêm đường hô hấp trên	0,85	0,55- 1,26	0,21
Viêm đường hô hấp dưới	1,01	0,51- 1,83	0,46

Bảng trên thể hiện kết quả về mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng giả dược. Những đối tượng có

hàm lượng vitamin D trong máu > 74 nmol/L có nguy cơ mắc cúm chỉ bằng 0,81 lần những đối tượng có hàm lượng vitamin D ở mức 25- 49 nmol/L (95% CI: 0,28- 1,85). Những đối tượng có hàm lượng vitamin D trong máu từ 50- 74 nmol/L cũng có nguy cơ mắc cúm chỉ bằng 0,79 lần nguy cơ này ở nhóm có hàm lượng 25- 49 nmol/L. Nam giới có nguy cơ mắc cúm gấp 1,14 lần nữ giới (95% CI: 0,74- 2,65). Nhóm 11- 14 tuổi và 15- 17 tuổi có nguy cơ mắc cúm ít hơn nhóm 3- 10 tuổi lần lượt là 0,88 và 0,85 lần (95% CI: 0,58- 1,38 và 0,61- 1,56). Nhóm có tiền sử viêm đường hô hấp dưới có nguy cơ mắc cúm cao gấp 1,01 lần nhóm không có tiền sử này (95% CI: 0,51- 1,83). Tuy nhiên nhóm có tiền sử viêm đường hô hấp trên lại có nguy cơ mắc cúm thấp hơn nhóm không có tiền sử viêm đường hô hấp trên 0,85 lần (95% CI: 0,55- 1,26)

Tuy nhiên, khi sử dụng các thuật toán kê để tìm kiếm mối liên quan thì các yếu tố như giới tính, nhóm tuổi, tiền sử bệnh tật, nồng độ vitamin D trong máu được ghi nhận là những yếu tố có mối liên quan đến tỷ lệ mắc cúm nhưng không có ý nghĩa thống kê trong nhóm sử dụng giả dược ($p > 0,05$)

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng vitamin D

Yếu tố	RR	95% CI	p
Hàm lượng vitamin D theo ngưỡng			
25- 49 nmol/L	1		
50- 74 nmol/L	1,51	0,58- 3,92	0,39
> 74 nmol/L	1,84	0,72- 4,69	0,2
Giới tính			
Nữ	1		
Nam	1,21	0,82- 1,8	0,32
Nhóm tuổi			
3- 10 tuổi	1		
11- 14 tuổi	1,06	0,68- 1,68	0,31
15- 17 tuổi	0,88	0,52- 1,57	0,31
Tiền sử bệnh tật			
Viêm đường hô hấp trên	0,62	0,4- 0,97	0,03*
Viêm đường hô hấp dưới	2,95	1,14- 7,6	0,01*

Kết quả hiển thị cho thấy, đối với nhóm được uống vitamin D hàng tuần, các yếu tố như hàm lượng vitamin D theo ngưỡng, giới tính, nhóm tuổi đều là những yếu tố có mối liên quan thuận biến đến tỷ lệ nhiễm cúm, tuy nhiên các yếu tố này chưa đạt đến mức ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hai yếu tố là tiền sử viêm đường hô hấp trên và dưới là nhóm yếu tố có mối liên quan mật thiết đến tỷ lệ nhiễm cúm. Đặc biệt ở nhóm viêm đường hô hấp dưới, nhóm có tiền sử mắc bệnh này có nguy cơ mắc cúm gấp 2,95 lần nhóm không có tiền sử này (95% CI: 1,14- 7,6, $p = 0,01$). Kết quả yếu tố nguy cơ thể hiện chiều hướng ngược lại ở nhóm viêm đường hô hấp trên. Tỷ lệ nhiễm cúm trong nhóm đối tượng có tiền sử viêm đường hô hấp trên chỉ bằng 0,62 lần trong nhóm không có tiền sử này (95% CI: 0,4- 0,97). Đây là mối liên quan nghịch biến và có ý nghĩa thống kê ($p = 0,03$).

Bảng 3.19. Mô hình hồi quy đa biến mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng giả dược

Yếu tố	RR	R ²	95% CI	p
Mô hình hồi quy đa biến		0,02		0,73
Hàm lượng vitamin D theo ngưỡng				
25- 49 nmol/L	1			
50- 74 nmol/L	2,33		0,56- 9,5	0,239
> 74 nmol/L	2,33		0,54- 1,01	0,255
Tiền sử viêm đường hô hấp dưới				
Không mắc bệnh	1			
Mắc bệnh	1,19		0,34- 4,19	0,776
Tiền sử viêm đường hô hấp trên				
Không mắc bệnh	1			
Mắc bệnh	0,59		0,28- 1,23	0,161
Nhóm tuổi				
Nhóm tuổi 3- 10	1			
Nhóm tuổi 11- 14 tuổi	0,82		0,42- 4,77	0,67
Nhóm tuổi 15- 17 tuổi	0,88		0,32- 5,12	0,61
Giới				
Nữ	1			
Nam	1,25		0,63- 2,5	0,65

Khi đưa tất cả các yếu tố nguy cơ trên vào mô hình hồi quy đa biến của nhóm sử dụng giả dược, kết quả nghiên cứu cho thấy không thiết lập được một mô hình hồi quy nào có ý nghĩa thống kê và có mức độ giả thích cao ($p=0,73$, $R^2=0,02$) ở nhóm được uống giả dược

Bảng 3.20. Mô hình hồi quy đa biến mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng vitamin D

Yếu tố	RR	R ²	95% CI	p
Mô hình hồi quy đa biến		0,02		0,04*
Hàm lượng vitamin D theo ngưỡng				
> 74 nmol/L	1			
50- 74 nmol/L	1,68		1,63- 4,5	0,02*
25- 49 nmol/L	2,03		1,75- 5,1	0,03*
Tiền sử viêm đường hô hấp dưới				
Không mắc bệnh	1			
Mắc bệnh	7,49		1,92- 8,05	0,04*
Tiền sử viêm đường hô hấp trên				
Không mắc bệnh	1			
Mắc bệnh	0,63		0,31– 1,27	0,05
Nhóm tuổi				
3-10 tuổi	1			
11-14 tuổi	0,62		0,32– 1,19	0,15
15 -17 tuổi	0,75		0,35- 1,57	0,4
Giới				
Nữ	1			
Nam	1,07		0,7- 1,64	0,73

Bảng trên trình bày mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng vitamin D. Hồi quy logistic đa biến là một phương pháp phân tích hồi quy nhằm dự đoán hoặc ước lượng giá

trị của biến phụ thuộc dựa trên giá trị của nhiều biến độc lập. Do đó, khi đưa những yếu tố đơn biến không có ý nghĩa thống kê vào mô hình đa biến, chúng tôi tìm được mô hình đa biến có ý nghĩa thống kê ($p= 0,04$) và yếu tố về tiền sử viêm đường hô hấp dưới trong mô hình là có ý nghĩa thống kê với $p= 0,04$, (95% CI: 1,92- 8,05). Mô hình trên được giải thích như sau: khi đưa các yếu tố nhóm tuổi, giới tính, tiền sử mắc bệnh, hàm lượng vitamin D trong máu vào mô hình đa biến ta được một mô hình có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên mức độ giải thích của mô hình là không cao ($R^2= 0,02$). Đặc biệt những đối tượng có tiền sử mắc viêm đường hô hấp dưới có nguy cơ mắc cúm gấp 7,49 lần đối tượng không có tiền sử mắc bệnh này.

Bảng 3.21. Mô hình hồi quy tối ưu mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ nhiễm cúm ở nhóm sử dụng vitamin D

Yếu tố	RR	R ²	95% CI	p
Mô hình hồi quy tối ưu		0,02		0,002*
Hàm lượng vitamin D	1,01		1,001- 1,02	0,03*
Tiền sử viêm đường hô hấp dưới	2,39		1,92- 6,21	0,045*
Tiền sử viêm đường hô hấp trên	0,61		0,38- 0,96	0,03*

Loại bỏ những biến không liên quan trong mô hình, ta được mô hình hồi quy tối ưu: tỷ lệ nhiễm cúm trong nhóm sử dụng vitamin D phụ thuộc vào 3 yếu tố chính đó là hàm lượng vitamin D trong máu, tiền sử viêm đường hô hấp trên, tiền sử viêm đường hô hấp dưới. Tuy nhiên, mức độ giải thích của mô hình không cao.

CHƯƠNG 4.

BÀN LUẬN

Viêm đường hô hấp cấp thường gặp nhất ở trẻ em với nguyên nhân chủ yếu do vi rút cúm và các vi rút đường hô hấp khác. Hầu hết trẻ em nhiễm cúm đều khỏe mạnh, tuy nhiên những trẻ đã từng có tiền sử mắc cúm trong những năm đầu đời thường có nguy cơ bị nặng hơn trong những đợt bệnh sau. Nhiễm khuẩn thứ phát cũng thường xảy ra trong đợt bệnh cúm khiến tình trạng nặng hơn ở trẻ em [49], [145], [148]. Ngoài ra, trẻ em là một trong những đối tượng nguy cơ cao, đồng thời là đối tượng quan trọng trong lan truyền bệnh cúm do thời gian đào thải vi rút ở trẻ em dài hơn [29].

Viêm đường hô hấp cấp ở trẻ em hiện nay đang gây ra những gánh nặng lớn cho nền kinh tế xã hội và cơ sở hạ tầng cho hoạt động chăm sóc sức khỏe. Chi phí điều trị ngoại trú cho mỗi đợt tùy thuộc vào từng loại vi rút. Theo một nghiên cứu tại Đức, tổng chi phí điều trị ngoại trú là 123 Euro cho mỗi trường hợp viêm đường hô hấp cấp, trong đó nếu phân theo loại vi rút, tổng chi phí cho mỗi trường hợp nhiễm vi rút hợp bào hô hấp là 163 Euro, với vi rút á cúm là 100 Euro cho vi rút cúm là 223 Euro. Bên cạnh đó, tổng chi phí điều trị nội trú cho mỗi trường hợp viêm đường hô hấp cấp nằm viện là 2579 Euro, và tương ứng với từng loại vi rút là 2772 Euro, 2374 Euro và 2597 Euro, với vi rút hợp bào hô hấp, vi rút á cúm và vi rút cúm, tương ứng [57]. Những chi phí này ước tính bao gồm chi phí trực tiếp và gián tiếp cho người chăm sóc. Do đó, các biện pháp dự phòng là cần thiết để giảm thiểu gánh nặng của viêm đường hô hấp cấp ở trẻ em. Dự phòng cúm bằng vắc xin cho đến nay vẫn được cho là một trong những biện pháp hiệu quả ngăn ngừa mắc bệnh. Tuy nhiên thực tế cho thấy hiệu quả bảo vệ đạt của vắc xin cúm chỉ đạt dưới 60%,

đặc biệt ở trẻ nhỏ [118]. Bên cạnh đó, để dự phòng hiệu quả nhất thì tất cả các thành viên khác trong gia đình, những người tiếp xúc gần gũi với trẻ, bao gồm anh chị em ruột, người chăm sóc trẻ... cũng cần được tiêm chủng để giảm khả năng truyền sang trẻ em là nhóm đối tượng nguy cơ cao [110]. Vì thế, tăng cường các biện pháp dự phòng khác như bổ sung vitamin D là cần thiết, góp phần giảm tỷ lệ mắc viêm đường hô hấp cấp do vi rút ở trẻ em.

Tại Việt Nam, bệnh cúm vẫn là một trong những gánh nặng của cộng đồng. Trong 10 năm trở lại đây, hệ thống giám sát bệnh truyền nhiễm ghi nhận mỗi năm có hơn 1,5 triệu trường hợp mắc hội chứng cúm. Trong đó, tại Hà Nam, tình hình bệnh cúm có những diễn biến phức tạp, là thách thức lớn với chính quyền và ngành y tế sở tại. Hàng năm hơn 18.000 ca mắc hội chứng cúm được ghi nhận, cao hơn so với nhiều tỉnh ở miền Bắc (Bảng 2.1) [8].

*Bảng 4.1. Tình hình mắc hội chứng cúm tại Hà Nam giai đoạn 2003- 2013
(Nguồn: Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm- Cục Y tế dự phòng) [8]*

Năm	Số mắc	Số chết	Số mắc/100.000	Số chết/100.000
2003	22,210	0	2,720.00	0.00
2004	23,016	0	2,806.49	0.00
2005	17,720	0	2,111.95	0.00
2006	17,227	0	2,030.31	0.00
2007	18,390	0	2,228.01	0.00
2008	18,365	0	2,199.42	0.00
2009	24,225	0	3,080.49	0.00
2010	16,987	0	2,117.74	0.00
2011	14,865	0	1,889.05	0.00
2012	15,059	0	1,900.41	0.00
2013	12,130	0	1,530.78	0.00

Hà Nam là một trong những tỉnh có dịch cúm A/H5N1 và cúm A/H1N1 xảy ra, gây ảnh hưởng không nhỏ tới đời sống, kinh tế, văn hóa xã hội của nhân dân trong tỉnh. Việc triển khai nghiên cứu về hiệu quả phòng ngừa bệnh cúm tại những địa điểm nghiên cứu như thế này là phù hợp góp phần nâng cao hoạt động phòng chống cúm tại địa phương, đồng thời đảm bảo cho nghiên cứu được diễn ra đúng kế hoạch, không gián đoạn bởi hiện tượng thiếu hụt bệnh nhân trong nghiên cứu hoặc có những khoảng trống bệnh nhân trong quá trình theo dõi.

Một điểm đáng chú ý, tuy nhiều nước trên thế giới triển khai những nghiên cứu về vitamin D và bệnh cúm, nhưng đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam về vai trò của vitamin D ngoài hệ cơ xương, góp phần đưa đến tính mới cho đề tài. Một trong nguyên nhân chính là do những ưu tiên y tế của Việt Nam nổi bật ở trẻ em nhiều năm nay liên quan đến vitamin D đó là còi xương, suy dinh dưỡng... Ngoài ra, cũng chưa có những tổng hợp nghiên cứu nào hoặc những bài luận cập nhật đánh giá đầy đủ về vai trò của vitamin D đối với cơ thể con người tại Việt Nam, dẫn đến những khoảng trống kiến thức về vitamin D. Vì vậy, hướng nghiên cứu này sẽ góp phần lấp đi một phần khoảng trống đó và mở ra những hướng tiếp theo trong ứng dụng vitamin D trong phòng và chữa bệnh.

4.1. Tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3-17 tuổi giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng trong 12 tháng can thiệp tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam năm 2014

Vai trò của vitamin D trong giảm nguy cơ mắc cúm ban đầu được đưa ra qua các nghiên cứu quan sát mô tả, đó là những quan sát về tỷ lệ mắc cúm theo mùa hay ở những đứa trẻ được bú mẹ đầy đủ so với những trẻ không được bú mẹ đầy đủ. Từ đó hình thành giả thuyết liên quan đến việc tổng hợp

vitamin D trong cơ thể và cơ chế đáp ứng miễn dịch khi thiếu hụt vitamin D với bệnh cúm [22], [39], [83], [146]. Chỉ đến những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng thì tác động của vitamin D đối với hệ thống miễn dịch mới được thực sự ghi nhận [120], [122], [140], [151], [152], qua tác động lên cả hệ miễn dịch không đặc hiệu (miễn dịch bẩm sinh, tự nhiên) và hệ miễn dịch đặc hiệu (miễn dịch thích nghi) [30], [74]. Đây là loại vitamin giúp ngăn ngừa biểu hiện quá mức của các cytokine gây viêm và kích thích vai trò của các peptide kháng khuẩn retrocyclin-2 có tác dụng trong việc bảo vệ cơ thể chống nhiễm cúm [27], [40], [73], [96], [130], [136]. Ngoài ra, vitamin D cũng được chứng minh có những tác động lên tế bào miễn dịch như tế bào T, tế bào B ở trẻ nhỏ [58]. Trong phòng thí nghiệm, vitamin D cũng được chứng minh có ảnh hưởng đến cơ chế miễn dịch thông qua ảnh hưởng đến một số thành phần trong hệ thống, đặc biệt là tế bào T hay tế bào B qua ức chế sự phát triển, thúc đẩy quá trình tự hủy của tế bào [142]. Do đó, khi thiếu hụt vitamin D làm giảm khả năng miễn dịch của cơ thể, giảm khả năng đáp ứng của cơ thể với các vi rút hô hấp, dẫn đến sự gia tăng khả năng viêm đường hô hấp dưới cấp ở trẻ em tại cộng đồng [142].

Nghiên cứu mới nhất công bố năm 2017, qua phân tích dữ liệu từ hơn 11.000 người tham gia trong 25 thử nghiệm lâm sàng được thực hiện tại 14 quốc gia có nền y học phát triển cao đã đưa ra những bằng chứng đáng tin cậy cho thấy, vitamin D thực sự có khả năng bảo vệ chống lại các bệnh viêm đường đường hô hấp do vi rút. Tuy nhiên, ghi nhận tại các nghiên cứu cũng cho thấy hiệu quả thử nghiệm khác nhau. Điểm mấu chốt ở đây chính là hiệu quả bảo vệ của vitamin D mạnh nhất ở những người trước đó có hàm lượng vitamin D thấp và những người được bổ sung vitamin D hàng ngày hoặc hàng tuần hơn là sử dụng liều vitamin D lớn. Những người có hàm lượng vitamin D cao ban đầu cũng được hưởng lợi từ việc bổ sung vitamin D, mặc dù hiệu

quả thấp hơn. Nghiên cứu cũng đồng thời chỉ ra rằng, hiệu quả giảm nguy cơ viêm đường hô hấp cấp do vi rút của vitamin D tương đương với hiệu quả bảo vệ của vắc xin cúm trong khi bổ sung vitamin D lại an toàn và không tốn kém, tránh được các phản ứng bất lợi do tiêm phòng gây ra, cũng như giảm các chi phí về mặt vắc xin và xử lý chất thải y tế, do đó bổ sung vitamin D có thể mang lại hiệu quả lớn về mặt chi phí [105]. Hiện nay, trong nền y học thực chứng, bằng chứng từ các nghiên cứu đi trước là hết sức quan trọng, được coi là cơ sở để thực hiện các nghiên cứu tiếp theo. Vì vậy, từ những bằng chứng của các nghiên cứu trên thế giới, nghiên cứu về hiệu quả của việc bổ sung vitamin D đã được triển khai tại Việt Nam, trên quần thể người Việt Nam với những đặc tính về kinh tế xã hội và nhân chủng học khác biệt.

Trong nghiên cứu này ở Việt Nam, tác giả và cộng sự đã lựa chọn hai nhóm đối tượng khá tương đồng về tuổi, giới và hàm lượng vitamin D huyết thanh trước nghiên cứu. Hai nhóm đối tượng cũng không có sự khác biệt về tiền sử mắc bệnh trước nghiên cứu ($p > 0,05$). Đồng thời như đã đề cập trong phần phương pháp nghiên cứu ở chương 2, các đối tượng tham gia nghiên cứu đều được giám sát hai lần một tuần nhằm phát hiện kịp thời các trường hợp có biểu hiện hội chứng cúm hoặc viêm đường hô hấp cấp. Đó là những người có các biểu hiện: sốt ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), ho, ngạt mũi/chảy nước mũi, đau họng, đau đầu, đau xoang, đau cơ, mệt mỏi, đau tai, nhiễm trùng tai (có chẩn đoán của bác sỹ), hoặc ớn lạnh. Đối tượng nghiên cứu có các triệu chứng như trên sẽ được kịp thời báo lên nhóm nghiên cứu để thu thập thông tin và thu thập mẫu ngoáy họng. Việc giám sát trong nghiên cứu các triệu chứng của đối tượng được thực hiện bởi nhóm cộng tác viên là các cán bộ y tế làm việc tại trạm y tế, những người trước đó đã được tập huấn kỹ về các triệu chứng của bệnh cũng như ý nghĩa của nghiên cứu, tầm quan trọng của việc tránh bỏ sót ca bệnh. Do đó, việc phát hiện các ca bệnh luôn kịp thời, đảm bảo số lượng mẫu

nghiên cứu, đồng thời việc tập huấn cho nhóm cộng tác giúp cho nghiên cứu tránh được những sai số hệ thống trong lựa chọn đối tượng lấy mẫu.

Các triệu chứng của bệnh nhân trong đợt bệnh được ghi lại thông qua bảng hỏi và được đánh giá tại cơ sở y tế bởi cán bộ thăm khám. Ở đây, thang điểm đánh giá với 3 mức độ từ nhẹ tới nặng (1- nhẹ, 3- trung bình, 5- nặng) đã được sử dụng để đánh giá các triệu chứng về hội chứng cúm hoặc viêm đường hô hấp cấp ở trẻ. Việc đánh giá theo thang điểm cho phép xác định hiệu quả của vitamin D trong giảm các triệu chứng trong đợt bệnh ở trẻ. Bên cạnh đó, trẻ có các triệu chứng kể trên cũng được đánh giá xem đủ tiêu chuẩn để lấy mẫu ngoáy họng hay không? Tiêu chuẩn ở đây là đối tượng tham gia nghiên cứu phải có ít nhất 2 trong các dấu hiệu trên trong đợt bệnh dưới 7 ngày. Như vậy, ở nhóm uống vitamin D có tổng số 184 mẫu đảm bảo tiêu chuẩn được lấy, tính theo số trẻ thì có tổng cộng 113 trẻ được lấy mẫu ở nhóm này. Trong khi đó, nhóm giả dược là 253 mẫu và 138 mẫu tương ứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng mẫu được lấy ở nhóm uống giả dược nhiều hơn so với nhóm uống vitamin D. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p= 0,012$ và $0,013$, tương ứng. Sự khác biệt trên đã cho thấy bước đầu hiệu quả của sự can thiệp lên nhóm uống vitamin D khi số lần có triệu chứng cúm hoặc viêm đường hô hấp trên ở nhóm này có xu hướng thấp hơn nhóm uống giả dược.

Thời gian theo dõi trong nghiên cứu là 1 năm bao gồm 8 tháng uống vitamin D, sau đó đối tượng nghiên cứu được theo dõi tiếp 4 tháng để thu thập thông tin về hội chứng cúm hoặc viêm đường hô hấp cấp ở trẻ, đồng thời lấy mẫu xét nghiệm. Khoảng thời gian 1 năm đảm bảo đủ 4 mùa với sự khác biệt về lượng ánh sáng mặt trời khi tiếp xúc, qua đó đánh giá được ảnh hưởng của bổ sung vitamin D không phụ thuộc vào yếu tố mùa thông qua tỷ lệ mắc hội chứng cúm hoặc viêm đường hô hấp cấp trong 1 năm theo dõi ở những thời

điểm khác nhau. Đồng thời, theo dõi đủ 1 năm đảm bảo ghi nhận sự xuất hiện các chủng vi rút hô hấp thường gặp khác nhau ở trẻ nhỏ, từ đó đánh giá được chủng vi rút thường gặp nhất và hiệu quả của vitamin D ở nhóm vi rút hô hấp nào là mạnh nhất.

Cũng trong nghiên cứu này, 400 trẻ đã được lựa chọn có chủ đích cho việc nghiên cứu. Đối với thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về hiệu quả của việc bổ sung vitamin D, cỡ mẫu tại cộng đồng như trên là đủ lớn. Việc áp dụng công thức tính cỡ mẫu phù hợp, chỉ một vài nghiên cứu trước ở một số quốc gia thực hiện được, trong khi đa số nghiên cứu khác mới chỉ thực hiện ở quy mô phòng thí nghiệm, hoặc quy mô cộng đồng nhỏ [36], [150]. Bên cạnh đó, sử dụng phương pháp RT- PCR khẳng định kết quả xét nghiệm cũng đem lại độ tin cậy và chính xác cao hơn với các kết quả thu được, đây cũng là phương pháp phù hợp với chẩn đoán các bệnh do vi rút RNA gây ra. Việc sử dụng kỹ thuật RT- PCR đã khắc phục được hạn chế của những nghiên cứu trước đó, khi không sử dụng RT- PCR để khẳng định kết quả, hoặc chỉ thu thập qua hoạt động tự báo cáo triệu chứng bệnh của người bệnh khi so sánh kết quả [36], [142], [150].

Hiệu quả của việc bổ sung vitamin D được đánh giá qua tính toán chỉ số nguy cơ tương đối (Relative risk- RR). Đây là chỉ số của hai tỷ lệ hay hai nguy cơ, là một trong những chỉ số phù hợp trong đánh giá hiệu quả trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng. Trong thời gian 8 tháng bổ sung vitamin D3 với hàm lượng 14.000 đv/ tuần, kết quả giám sát viêm đường hô hấp cấp hàng tuần cho thấy, tỷ lệ mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút ở nhóm được uống vitamin D là 61,5%, nhóm uống giả dược là 74%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Từ kết quả này thấy rằng, xu hướng mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút ở nhóm được bổ sung vitamin D thấp hơn nhóm uống giả dược. Tổng số lượt mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô

hấp cấp do vi rút ghi nhận cũng thấp hơn ở nhóm được uống vitamin D, với 210 lượt mắc trong toàn bộ thời gian theo dõi, so với nhóm uống giả dược là 283 lượt. Số lượt ốm trung bình theo phân tích ở nhóm uống vitamin D là $2,1 \pm 1,01$, ở nhóm uống giả dược là $2,4 \pm 1,09$, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p= 0,0019$ (biểu đồ 3.1 và 3.2). Như vậy, kết quả giám sát hàng tuần cho thấy: Số người mắc, tổng số lượt mắc, số lượt mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút trung bình ở nhóm bổ sung vitamin D đều thấp hơn nhóm uống giả dược, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của đề tài khá tương đồng với các nghiên cứu trước đó về hiệu quả bổ sung vitamin D, khi tỷ lệ mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút ở nhóm uống vitamin D thấp hơn so với nhóm uống giả dược [63], [90], [149], [156].

Hiệu quả của việc bổ sung vitamin D còn được ghi nhận giảm mức độ nặng các triệu chứng chính của hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút. Kết quả phân tích cho thấy, tỷ lệ trẻ em có sốt $\geq 38,5$ °C ở nhóm uống vitamin D (43,75%), có xu hướng thấp hơn so với nhóm uống giả dược (62,5%). Bên cạnh đó, tỷ lệ ngạt mũi ở mức độ trung bình ở nhóm uống vitamin D cũng thấp hơn so với nhóm uống giả dược (85,81% so với 88,94%). Đồng thời tỷ lệ đau họng ở mức trung bình trong nhóm trẻ uống vitamin D (94,12%), cũng thấp hơn so với nhóm uống giả dược (96,82%) (bảng 3.4). Việc giảm mức độ nặng các triệu chứng viêm đường hô hấp trên có vai trò quan trọng ở trẻ nhỏ, vì các bệnh viêm đường hô hấp trên hiện nay đều chưa có thuốc đặc hiệu. Do vậy, khi sốt nhẹ, trẻ sẽ không cần chỉ định các thuốc điều trị triệu chứng khác như sốt $\geq 38,5$ °C cần thuốc giảm sốt. Việc giảm nhẹ các triệu chứng cũng giúp giảm chi phí trong điều trị do việc bổ sung các thuốc phụ trợ ở trẻ, đồng thời giảm đi các nguy cơ biến chứng nặng có thể gặp như viêm phế quản phổi. Theo kết quả phân tích, sự khác biệt giữa

hai nhóm không có ý nghĩa thống kê nhưng đã cho thấy bước đầu tính hiệu quả trong phòng ngừa sự xuất hiện các triệu chứng nặng của hội chứng cúm ở các đối tượng được bổ sung vitamin D. Do vậy, cần có những nghiên cứu tiếp theo để cung cấp các bằng chứng rõ ràng hơn về hiệu quả vitamin D trong giảm mức độ nặng của các triệu chứng viêm đường hô hấp trong hội chứng cúm ở trẻ em.

Phân tích tỷ lệ mắc hội chứng theo giới cho thấy, hiệu quả phòng hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút rõ hơn ở nam so với nữ. Bổ sung vitamin D ở nhóm nam giới làm giảm nguy cơ mắc nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút so với nhóm uống giả dược, khi tỷ lệ mắc cúm ở nam giới (nhóm uống vitamin D) thấp hơn 19% ở nhóm uống giả dược (RR= 0,81: 95%CI (0,67- 0,95), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p= 0,025$). Ở nữ giới, việc bổ sung vitamin D chỉ làm giảm 16% nguy cơ nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút ở nhóm uống vitamin D so với nhóm uống giả dược, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (RR (95%CI): 0,84 (0,84- 1,03), $p= 0,1$).

Số liệu phân tích theo nhóm tuổi cho thấy, hiệu quả giảm tỷ lệ mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút rõ hơn ở nhóm 11- 14 tuổi, với tỷ lệ mắc ở nhóm uống vitamin D giảm 28% so với nhóm giả dược, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó, hai nhóm tuổi còn lại tỷ lệ thấp hơn, 15% ở nhóm 3- 10 tuổi và 8% ở nhóm 15- 17 tuổi. Những nghiên cứu trước đây cũng chưa ghi nhận rõ ràng sự khác biệt theo giới, tuổi về hiệu quả bổ sung vitamin D trong phòng chống nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút. Vì vậy, yếu tố giới và tuổi trong nghiên cứu này là một vấn đề đáng chú ý cho những nghiên cứu tiếp theo trong hoạt động dự phòng,

cũng như tính toán liều lượng bổ sung vitamin D giữa các nhóm để đem lại hiệu quả đồng đều hơn.

Đối với nhóm nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút, việc bổ sung vitamin D3 làm giảm khả năng nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút 15%, nhưng tỷ lệ mắc từng chủng vi rút cúm lại không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$). Một vài nguyên nhân giải thích cho kết quả này. Trong 400 đối tượng lựa chọn theo dõi, tỷ lệ trẻ có hàm lượng vitamin D huyết thanh dưới 50 nmol/L (ngưỡng xác định thiếu vitamin D [19]) chỉ chiếm dưới 10%, thấp hơn rất nhiều so với các nghiên cứu về tỷ lệ thiếu hụt vitamin D ở người Việt Nam (gần nhất là một nghiên cứu trước đó năm 2013 khi các tác giả đã nhấn mạnh hơn 50% trẻ em Việt Nam thiếu vitamin D và thiếu vitamin D ở mức độ nặng) [95]. Nghiên cứu này, Do tỷ lệ nhỏ trẻ thiếu hụt vitamin D nên có những tác động nhất định tới hiệu quả bổ sung vitamin D3 làm giảm nguy cơ mắc vi rút cúm. Điều này phù hợp với phát hiện của tác giả Martineau và cộng sự năm 2017, về hiệu quả của vitamin D ở những người có hàm lượng vitamin D thời điểm trước nghiên cứu cao [105]. Mặt khác, nghiên cứu thực hiện việc bổ sung vitamin D hàng tuần chứ không hàng ngày như một vài nghiên cứu trước đó [93], [149], [150]. Theo phân tích tổng hợp của tác giả Martineau và cộng sự, việc bổ sung hàng ngày vitamin D đã đem lại hiệu quả hơn trong phòng ngừa các bệnh viêm đường hô hấp cấp so với việc bổ sung hàng tuần [105]. Đây cũng có thể là lý do khiến kết quả nghiên cứu này còn hạn chế. Đây được coi như bài học cho những nghiên cứu sau này trong dự phòng cúm thông qua vitamin D, đó là sự cân nhắc bổ sung vitamin D hàng ngày hay hàng tuần với liều lượng thích hợp. Đồng thời, liều lượng cần được xây dựng dựa trên sự thiếu hụt vitamin D trong cộng đồng và theo khuyến nghị của Viện Dinh dưỡng

Quốc gia, từ đó đưa đến hiệu quả cao nhất trong phòng bệnh viêm đường hô hấp cấp nói chung và bệnh cúm nói riêng ở trẻ em.

Một điều cần lưu ý nữa, nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút có tính mùa. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, số lượt nhiễm ở nhóm uống vitamin D tăng cao vào vụ đông xuân (kéo dài từ giữa tháng 11- tháng 2). Trong khi đó nhóm uống giả dược, xuất hiện tương ứng với 4 mùa xuân, hạ, thu, đông. Là hội chứng có tính mùa, nên sự thay đổi thời tiết, khí hậu sẽ tác động tới tỷ lệ nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút ở các nghiên cứu, đồng thời việc hấp thụ và tổng hợp vitamin D của cơ thể cũng thay đổi trong điều kiện thời tiết và ánh sáng khác nhau. Trong nghiên cứu này, khó tách bạch các yếu tố tác động từ môi trường trong phân tích mối liên quan giữa bệnh cúm và vitamin D, điều này cũng tương tự nhận định của tác giả Sundaram và cộng sự trong nghiên cứu năm 2012 [142]. Một yếu tố nữa, sự thiếu hụt thông tin về tiêm phòng vắc xin cúm của các đối tượng nghiên cứu cũng là một yếu tố tác động đến kết quả. (Mặc dù theo báo cáo tỷ lệ tiêm phòng cúm tại địa bàn nghiên cứu là không cao). Đây cũng là thực trạng chung hiện nay, khi người dân chưa thực sự quan tâm đến dự phòng bệnh cúm do quan niệm bệnh cúm là bệnh có thể tự khỏi. Trong nghiên cứu này, thông tin về tiêm phòng cúm không được thu thập, đây là một hạn chế cho nghiên cứu. Không có thông tin về vắc xin sẽ rất khó đánh giá thực sự hiệu quả của việc bổ sung vitamin D hay tác động của các biện pháp dự phòng khác, bao gồm vắc xin lên kết quả giữa hai nhóm nghiên cứu. Do đó, những nghiên cứu tiếp theo, việc bổ sung các thông tin có thể gây nhiễu cho nghiên cứu là cần thiết để giúp nhà nghiên cứu loại bỏ yếu tố nhiễu, cung cấp những bằng chứng tốt hơn hỗ trợ cho nghiên cứu của mình.

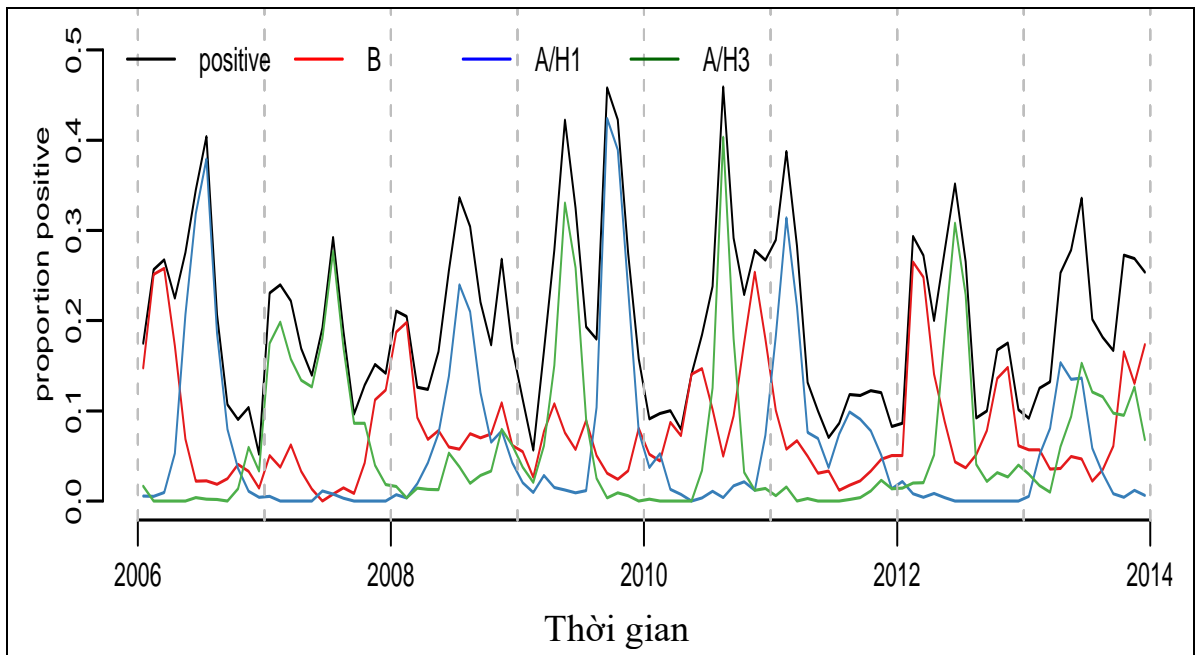
Nhìn chung, kết quả nghiên cứu này khá tương đồng với một vài nghiên cứu trước đây. Hai nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả bổ sung

vitamin D3 trên trẻ em tại Mông Cổ và Nhật Bản cũng cho thấy vitamin D3 góp phần làm giảm nguy cơ mắc các vi rút đường hô hấp ở trẻ em. Tuy nhiên, hiệu lực trên các vi rút cúm lại không rõ ràng [36], [150]. Một phân tích tổng hợp khác cung cấp các bằng chứng cho thấy, mối liên quan giữa vitamin D và hoạt động dự phòng, điều trị các bệnh viêm đường hô hấp cấp tính do vi rút và bệnh cúm [142]. Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra vi rút đường hô hấp là nguyên nhân gây bệnh chủ yếu ở trẻ em. Điều này khá phù hợp với các báo cáo trước đó về mô hình bệnh tật phổ biến ở trẻ em Việt Nam [53], [113].

Nghiên cứu được thực hiện ở trong nước, là quốc gia có thu nhập trung bình, với tỷ lệ trẻ thiếu hụt vitamin D ở mức thấp, những dữ liệu này đưa ra có thể ứng dụng cho những nước có điều kiện kinh tế tương tự Việt Nam khi mà tình trạng thiếu hụt vitamin D trong trẻ em ở cộng đồng đã có thể kiểm soát.

4.2. Tỷ lệ nhiễm các vi rút gây hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3-17 tuổi giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng trong 12 tháng can thiệp tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam năm 2014

Theo như Tổ chức Y tế thế giới, tại các vùng có khí hậu nhiệt đới, bệnh cúm có thể xảy ra quanh năm và có thể bùng phát thành dịch tùy theo chủng loại vi rút. Hầu hết các ca bệnh cúm đều liên quan đến các chủng khác nhau của vi rút cúm A (Hình 1.6, phần tổng quan) [171].



Biểu đồ 4.1. Sự lưu hành các vi rút cúm tại miền Bắc từ năm 2006- 2014 qua hệ thống giám sát trọng điểm [18]

Tại Việt Nam, qua báo cáo của hệ thống giám sát cúm trọng điểm cũng cho thấy vi rút cúm A cũng là nguyên nhân chính của các ca bệnh cúm tại Việt Nam, trong khi cúm B chỉ chiếm 11,1% số ca mắc [10]. Nghiên cứu của tác giả Vũ Văn Thành năm 2012 về các tác nhân gây viêm đường hô hấp cấp ở trẻ em dưới 5 tuổi cũng cho thấy vi rút cúm A cũng là tác nhân vi rút chính gây viêm đường hô hấp cấp ở trẻ dưới 5 tuổi [17]. Riêng đối với khu vực miền Bắc Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thi Thơ năm 2011 đã ghi nhận trong giai đoạn từ 2006 - 2011, vi rút cúm A với các chủng vi rút cúm A/H3N2 và cúm A/H1N1 là nguyên nhân chính của các ca bệnh cúm/ vụ dịch cúm được phát hiện qua hệ thống giám sát trọng điểm. Đặc biệt năm 2014, công trình của tác giả Phạm Quang Thái nghiên cứu trên toàn Quốc, cũng khẳng định lại một lần nữa các tác nhân chính của các ca bệnh cúm/ vụ dịch cúm là vi rút cúm A. (Biểu đồ 4.1) [18].

Kết quả trong nghiên cứu này cũng khá tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước từ trước tới nay. Số liệu phân tích ở nhóm uống vitamin D cho thấy, trong tổng số ca bệnh được xét nghiệm vi rút cúm, vi rút cúm A có 15 ca bệnh dương tính. Trong đó, số ca dương tính với cúm A/H1p là 5 trường hợp, A/H3 là 11 trường hợp. Tổng số ca mắc cúm B ở nhóm bổ sung vitamin D là 10 ca. Có sự khác biệt trong tỷ lệ mắc cúm A và B theo giới, khi nam giới có 4 ca mắc cúm A, 4 ca mắc cúm B ít nhất 1 lần; ở nữ giới 11 ca dương tính cúm A, 6 ca dương tính với vi rút cúm B. Số ca mắc cúm tập trung cao hơn ở nhóm 3 - 10 tuổi với 11 ca dương tính với cúm A (ít nhất 1 lần) và 10 trường hợp mắc cúm B. Trong khi đó, số ca mắc cúm ở nhóm tuổi khác rất thấp, nhóm 15- 17 tuổi chỉ 1 trường hợp mắc cúm A, không trường hợp nào mắc cúm B. Sự khác biệt theo nhóm tuổi cho thấy nguy cơ cao mắc viêm đường hô hấp cấp ở nhóm tuổi từ 3– 10. Kết quả này tương tự báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới về nhóm nguy cơ mắc cúm, thông thường là trẻ em mẫu giáo và tiểu học [171]. Trong nghiên cứu này, có sự khác biệt căn nguyên theo giới số ca mắc cúm A và B, khác với nghiên cứu của tác giả Vũ Văn Thành không tìm thấy sự khác biệt này [17]. Có thể là do tác động của việc bổ sung vitamin D gây ra sự khác biệt giữa hai giới về tỷ lệ mắc các chủng cúm khác nhau, nhưng cũng có thể do yếu tố khác?? Vì vậy, cần có các nghiên cứu tiếp theo để có thêm bằng chứng về hiệu quả tác động khác biệt, theo các đặc điểm nhân khẩu học đối tượng nghiên cứu, từ đó xây dựng các chương trình can thiệp ứng dụng vitamin D có chú ý đến sự khác biệt theo tuổi, giới để đưa ra các biện pháp khác nhau tùy theo nhóm đối tượng.

Kết quả RT-PCR bên cạnh chủng vi rút cúm cho thấy, mắc thêm các nhóm vi rút đường hô hấp khác bao gồm Rhino vi rút, Metapneumo vi rút, adeno vi rút và các vi rút á cúm. Rhino vi rút có tỷ lệ mắc cao nhất, chiếm 30% mẫu nghiên cứu thu thập được. Việc Rhino vi rút chiếm tỷ lệ cao trong

các mẫu xét nghiệm là điều cần chú ý ở trẻ em. Rhino vi rút từ trước đến nay chủ yếu gây viêm đường hô hấp trên ở trẻ em, mắc nhẹ. Tuy nhiên, gần đây một số trường hợp có biến chứng nặng, đặc biệt là biến chứng viêm phổi. Viêm phổi do Rhino vi rút gây ra biến chứng nặng, tỷ lệ tử vong cao do chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Tổn thương phổi ghi nhận ở những bệnh nhi này thường diễn biến nhanh và nặng giống như SARS với kết quả Xquang phổi mờ trắng, đồng thời khả năng lây lan sang trẻ em khác nhanh [67]. Trong khi đó, hiệu quả của bổ sung vitamin D rõ rệt nhất ghi nhận ở nhóm vi rút hô hấp không phải vi rút cúm. Do đó, việc có tỷ lệ cao mẫu dương tính với Rhino vi rút cho thấy công tác phòng bệnh viêm đường hô hấp cấp ở trẻ em cần chú trọng đến chủng vi rút này. Việc bổ sung vitamin D như là một biện pháp đơn giản, dễ thực hiện trong việc phòng bệnh do Rhino vi rút gây ra, đặc biệt là khi chưa có vắc xin phòng bệnh cũng như chưa có biện pháp điều trị đặc hiệu với loại vi rút này.

Tỷ lệ dương tính cao với Rhino vi rút trong nghiên cứu cũng phù hợp với báo cáo của Mạng lưới trực tuyến Dịch tễ học và bệnh truyền nhiễm trên toàn cầu (Global Infectious Disease and Epidemiology on- Line Network) hay GIDEON. Ở Việt Nam, thống kê 2008- 2010 tại Miền Trung, tỷ lệ mắc Rhino vi rút ở trẻ em là 28%; 2010- 2013 tỷ lệ mắc vi rút này ở trẻ em thành phố Hồ Chí Minh là 30% [32]. Kết quả này khá tương đồng về thực trạng mắc Rhino vi rút trên trẻ em Việt Nam của nhóm tác giả Tran và cộng sự năm 2016 (tỷ lệ mắc Rhino cũng khoảng 30%) [147]. So với nghiên cứu của Tran và cộng sự, nghiên cứu này mới ghi nhận tình trạng mắc đơn lẻ từng loại vi rút đường hô hấp, chưa xét đến tình trạng mắc phối hợp nhiều loại vi rút, mặc dù tình trạng nhiễm phối hợp thường có triệu chứng nhẹ hơn so với mắc đơn lẻ Rhino vi rút. Việc xét đến tình trạng mắc phối hợp cũng quan trọng cho các hoạt động dự phòng các biến chứng nặng của viêm đường hô hấp ở trẻ em.

4.3. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D trong máu và tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở người khoẻ mạnh từ 3- 17 tuổi tại cộng đồng ở huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam năm 2014

Mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D và bệnh cúm đã được nhiều nghiên cứu ghi nhận. Sự thiếu hụt vitamin D trong máu đã được chứng minh liên quan đến tăng nguy cơ mắc viêm đường hô hấp cấp do vi rút trong đó có cúm. Tuy nhiên, mức độ thiếu hụt khác nhau đưa ra những nguy cơ khác nhau. Nghiên cứu của Laaksi và cộng sự năm 2007 [94], Qua phân tích số liệu từ 800 thanh niên nam ở Phần Lan, tác giả đã chỉ ra rằng những người có hàm lượng $25(\text{OH})\text{D} < 40 \text{ nmol/L}$ có số ngày nghỉ do viêm đường hô hấp cao hơn so với nhóm có hàm lượng $25(\text{OH})\text{D}$ cao hơn ($p = 0,004$). Ngoài ra, Belderbos và cộng sự trong năm 2011 cũng đưa ra những chỉ số đánh giá về hàm lượng vitamin D trong máu và khả năng viêm đường hô hấp cấp ở trẻ sơ sinh [31]. Theo đó, trẻ sơ sinh sinh ra với nồng độ $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ có nguy cơ viêm đường hô hấp do vi rút gấp 6 lần (95%CI: 1,6-24,9; $p = 0,01$) so với trẻ sinh ra có nồng độ $25(\text{OH})\text{D} \geq 75 \text{ nmol/L}$. Những nghiên cứu sau này cũng khá tương đồng như nồng độ $25(\text{OH})\text{D}_3$ ở trẻ từ 3- 15 tuổi $< 75 \text{ nmol/L}$ thì tăng 50% nguy cơ viêm đường hô hấp do vi rút (HR= 1,51; 95% CI: 1,10-2,07, $p = 0,011$); mức $< 50 \text{ nmol/L}$ tăng 70% nguy cơ mắc (HR= 1,67; 95%CI: 1,16-2,40, $p = 0,006$) theo nghiên cứu của Science và cộng sự năm 2013 [132]. Tương tự như với nghiên cứu của Mohamed và Al-Shehri cùng năm [108]. Do đó, bổ sung vitamin D là một trong những phương thức phòng chống cúm đã được nhiều nghiên cứu thử nghiệm. Tuy nhiên, liều lượng bổ sung như thế nào lại có sự khác biệt giữa các nghiên cứu. Nếu Laaksi và cộng sự (2010) thực hiện bổ sung vitamin D 400 đơn vị / ngày ở các đối tượng [93] thì nghiên cứu của Camargo và cộng sự (2012) [36] lại đưa ra mức bổ sung là 300 đơn vị/ ngày. Đặc biệt, trong nghiên cứu của Ginde và cộng sự (2016) lại đưa lên

mức bổ sung vitamin D3 liều cao là 100.000 đơn vị/ ngày [62]. Liều lượng khác nhau đưa ra một phần phụ thuộc vào tình trạng thiếu hụt vitamin D ở các đối tượng nghiên cứu, ngoài ra phụ thuộc vào nhu cầu vitamin D của nhóm tuổi khác nhau. Tuy liều lượng khác nhau nhưng hiệu quả bước đầu ghi nhận sự giảm nguy cơ mắc viêm đường hô hấp cấp do vi rút ở các nhóm đối tượng được thử nghiệm so với nhóm chứng. Tại nghiên cứu của Laaksi và cộng sự, nhóm can thiệp có những ngày nghỉ do nhiễm trùng đường hô hấp thấp hơn ở nhóm can thiệp (HR= 0,71; 95%CI: 0,43- 1,15) [93]. Trong khi đó Camargo và cộng sự cũng cho thấy nhóm được bổ sung vitamin D giảm một nửa nguy cơ viêm đường hô hấp cấp do vi rút (Tỷ lệ 0,5; 95%CI: 0,28- 0,88) [36]. Đặc biệt nghiên cứu của Ginde và cộng sự lại cho thấy nhóm bổ sung vitamin D3 liều cao (100.000 đơn vị/ ngày) có 0,67 ngày/ người/ năm mắc viêm đường hô hấp, thấp hơn so với nhóm sử dụng liều tiêu chuẩn (400- 1000 đơn vị/ ngày) (1,11 ngày- người/ năm) (Tỷ số tốc độ mắc bệnh (IRR)= 0,60, 95%CI: 0,38- 0,94, p= 0,02) [62]. Như vậy, việc đưa ra những liều lượng bổ sung khác nhau sẽ đưa đến những hiệu quả nhất định, tuy có thể khác nhau. Tuy nhiên, đưa liều lượng quá cao có thể gây những phản ứng phụ cho các đối tượng nghiên cứu, có thể dẫn đến tình trạng ngộ độc vitamin D [26].

Trong nghiên cứu này, liều lượng đưa ra là 14.000 đơn vị/ tuần tương đương 350µg/tuần, cao hơn so với khuyến nghị của Viện Dinh dưỡng Quốc gia theo độ tuổi của trẻ [20], nhưng thấp hơn so với các nghiên cứu đã được thử nghiệm với cùng phương pháp trước đó [26], [36], [62], [93]. Tuy liều lượng cao hơn khuyến nghị cho người Việt Nam, nhưng đây là liều lượng đề xuất cho phòng và giảm nguy cơ mắc cúm đã được xem xét dựa trên những nghiên cứu trước đó. Đồng thời trong quá trình nghiên cứu, các tác dụng phụ hay dấu hiệu ngộ độc vitamin D được theo dõi cẩn thận trên tất cả các đối tượng qua giám sát của cán bộ y tế địa phương phối hợp. Do đó, suốt quá

trình nghiên cứu không ghi nhận bất cứ một bất lợi hay tác dụng phụ nào trên đối tượng nghiên cứu ở các nhóm tuổi khác nhau.

Bên cạnh đó, một hạn chế của nghiên cứu đó là thiếu thông tin về tình trạng thiếu hụt vitamin ở cộng đồng nghiên cứu. Nghiên cứu chỉ dựa vào những kết quả nghiên cứu trước đó đã được tiến hành ở Việt Nam về tình trạng thiếu hụt vitamin D để đưa ra căn cứ cho việc xác định liều lượng bổ sung cho nghiên cứu ở Hà Nam này. Nghiên cứu của Hồ Phạm và cộng sự năm 2011 tại thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ thiếu hụt vitamin D giao động từ 20%- 40% tùy thuộc theo nhóm giới [75]; Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thuý Hương và cộng sự năm 2012 cho thấy 30% nữ và 16% nam ở tình trạng thiếu vitamin D. Đặc biệt người dân ở thành phố thiếu vitamin D hơn so với người ở nông thôn (nam: 81% so với 56%; nữ: 90% so với 84%) ($p < 0,01$) [114]. Năm 2013, một nghiên cứu quy mô lớn, trên 595 phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ và 532 trẻ < 5 tuổi từ 19 tỉnh/ thành phố, đưa ra một tỷ lệ cao về tình trạng thiếu hụt vitamin D ở phụ nữ và trẻ em Việt Nam. với tỷ lệ người có hiện tượng giảm hàm lượng vitamin D trong máu (25(OH)D trong khoảng 26- 30 ng/mL) rất cao. Tỷ lệ thiếu hụt vitamin D 25(OH)D <10 ng/mL và trong khoảng từ 10- 25 ng/mL là 17% và 40 % ở phụ nữ; 21% và 37% ở trẻ em, tương ứng [95]. Với tỷ lệ cao sự thiếu hụt vitamin D trong cộng đồng như vậy, nghiên cứu đã lựa chọn bổ sung 350 μ g/tuần, tương đương 14.000 đơn vị vitamin D/ tuần. Thực tế khi triển khai nghiên cứu, số liệu điều tra ban đầu về liều lượng vitamin D của đối tượng nghiên cứu tại Thanh Hà, Thanh Liêm cho thấy, một tỷ lệ rất thấp sự thiếu hụt vitamin D. Hàm lượng vitamin D3 huyết thanh trung bình của đối tượng nghiên cứu gần 70 nmol/L, trong đó tỷ lệ trẻ em 3- 17 tuổi có hàm lượng vitamin D3 huyết thanh <50 nmol/L chỉ chiếm dưới 10% ở cả hai nhóm nghiên cứu. Đây là một con số khác xa so với những nghiên cứu về thiếu hụt vitamin D trước đó ở Việt Nam, dẫn đến phần

nào ảnh hưởng đến hiệu quả can thiệp, cũng như các phân tích về mối liên quan của vitamin D và viêm đường hô hấp cấp do vi rút ở trẻ nhỏ (như đã bàn luận ở mục tiêu 1). Một lý giải tỷ lệ thiếu hụt thấp vitamin D ở địa bàn nghiên cứu do Thanh Hà là vùng nông thôn, lao động thủ công và nông nghiệp là nghề chính của đối tượng nghiên cứu. Trẻ em sớm được tham gia các hoạt động nông nghiệp ngoài trời như cấy lúa, thu hoạch hoa màu... Trong khi đó 90- 95% vitamin D lại được tổng hợp dưới tác động của ánh sáng mặt trời, do đó chính đặc điểm về nghề nghiệp đã phần nào dẫn đến tỷ lệ thiếu hụt vitamin D thấp hơn.

Trong nghiên cứu này, hàm lượng vitamin D ban đầu cho thấy trên 90% đối tượng có hàm lượng vitamin D3 trong máu trên 50nm/L. Nghiên cứu tổng hợp phân tích mới nhất của tác giả Martineau và cộng sự năm 2017 đã chỉ ra rằng những nhóm đối tượng có hàm lượng vitamin D ban đầu cao thì hiệu quả can thiệp sẽ thấp hơn so với những nhóm có hàm lượng vitamin D ban đầu thấp, mặc dù hàm lượng ban đầu cao cũng được hưởng lợi từ hoạt động bổ sung vitamin D trong phòng ngừa bệnh cúm [105]. Do đó ở nghiên cứu này tại Việt Nam, hàm lượng vitamin D ở nhóm nghiên cứu ban đầu cao so với dự kiến, nên mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D và bệnh cúm chưa thực sự được rõ ràng như mong muốn. Việc giảm 15% nguy cơ mắc cúm so với nhóm giả dược, nghiên cứu bước đầu cho thấy hiệu quả của can thiệp bổ sung vitamin D trong phòng ngừa cúm. Đây là hướng đi phù hợp bổ sung cho những nghiên cứu can thiệp trước đó, đồng thời hướng đến những biện pháp can thiệp an toàn và tiện lợi hơn cho cộng đồng. Ở nghiên cứu này, việc thiếu thông tin về hàm lượng vitamin D ban đầu cũng là một bài học cho những nghiên cứu tiếp theo khi mà vấn đề thu thập thông tin ban đầu hết sức quan trọng. Việc nắm bắt thông tin về địa bàn, đối tượng nghiên cứu, hoặc những

thông tin có liên quan trực tiếp đến kết quả nghiên cứu, kế hoạch nghiên cứu sẽ quyết định hướng đi tiếp theo.

Nghiên cứu chỉ tiến hành đo hàm lượng vitamin D ở hai thời điểm là trước, sau nghiên cứu chứ không xác định hàm lượng vitamin D tại các thời điểm khác nhau, đó là thời điểm bệnh nhân có xuất hiện các triệu chứng viêm đường hô hấp cấp do vi rút. Tuy nhiên, thông tin hàm lượng vitamin D ở thời điểm trước sau đã bước đầu giúp đánh giá hiệu quả tương quan giữa hàm lượng vitamin D và viêm đường hô hấp cấp ở trẻ em. Và nữa, do hạn chế nguồn lực và kinh phí nên việc thu thập thông tin hàm lượng vitamin D trong suốt quá trình nghiên cứu không được thực hiện, nên những phân tích sâu hơn về mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D và tình trạng mắc viêm đường hô hấp cấp do vi rút trong nghiên cứu này chưa thực hiện được. Do không thu thập được thông tin về hàm lượng vitamin trong quá trình theo dõi, đặc biệt ở các thời điểm mắc cúm, hoặc sau từng tuần bổ sung vitamin D nên nghiên cứu cũng không thực hiện được phân tích sự biến động vitamin D theo thời gian và theo mùa. Điều này cũng phản ánh sự kỳ vọng của nhà nghiên cứu và thực tế triển khai thường có khác biệt do tác động của yếu tố nguồn lực.

Tại nghiên cứu này, hầu hết số trường hợp mắc vi rút cúm đều ở nhóm có hàm lượng vitamin D từ 50 nmol/L trở lên. Kết quả nghiên cứu có sự khác biệt so với một vài nghiên cứu trước đó. Nghiên cứu của Laaksi và cộng sự năm 2007 trên đối tượng > 18 tuổi cho thấy, đối tượng có nồng độ 25(OH) D <40 nmol/L có nguy cơ mắc cúm cao hơn [94]. Hoặc nghiên cứu của Science và cộng sự năm 2013 trên đối tượng 3- 15 tuổi cho thấy, nhóm đối tượng hàm lượng vitamin D trong máu < 50 nmol/L tăng 70% nguy cơ mắc cúm so với các nhóm khác [132]. Ở đây, nghiên cứu của Science, đối tượng nghiên cứu khá trùng khớp với chúng tôi khi tác giả cũng chọn đối tượng là trẻ từ 3- 15 tuổi. Tuy nhiên, cần lưu ý các nghiên cứu trên thực hiện tại các nước ôn đới,

số giờ chiếu sáng trong ngày ngắn hơn so với vùng khí hậu nhiệt đới như Việt Nam, và sự tổng hợp vitamin D lại chịu tác động của tia sáng mặt trời. Quá trình bổ sung vitamin D qua đường ăn uống chỉ chiếm 5%, trong khi đó hơn 90% vitamin D được tổng hợp qua da từ ánh sáng mặt trời. Vì thế, các nghiên cứu thực hiện ở các điều kiện khí hậu địa lý khác nhau cũng sẽ ảnh hưởng đến hàm lượng vitamin D trong máu của các đối tượng khác nhau, đây là một yếu tố tác động đến mắc hoặc không mắc viêm đường hô hấp. Ngoài ra, khác biệt trong chế độ ăn uống, nuôi dưỡng cũng sẽ tác động đến sự hấp thu vitamin D, dẫn đến những kết quả khác nhau về hàm lượng vitamin D và tỷ lệ mắc viêm đường hô hấp cấp. Vì vậy, để có thêm bằng chứng về hiệu quả sử dụng vitamin D ở Việt Nam sẽ rất cần những nghiên cứu tiếp theo, thử nghiệm trên những vùng khí hậu khác nhau. Đặc biệt trong giai đoạn này, Việt Nam đang chịu tác động mạnh của biến đổi khí hậu.

Trong nghiên cứu này, nhóm 50- 74 nmol/L, 56,5% trường hợp mắc vi rút hô hấp cấp ở nhóm được uống vitamin D trong khi ở nhóm giả dược là 75,25%, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ở nhóm có hàm lượng từ 74 nmol/L trở lên, cũng cho thấy nhóm được bổ sung vitamin D có tỷ lệ mắc vi rút hô hấp cấp thấp hơn so với nhóm giả dược, mặc dù không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc giữa hai nhóm nghiên cứu. Đánh giá số lượt mắc cúm cũng cho kết quả tương tự, nhóm có hàm lượng từ 50- 74 nmol/L, tỷ lệ lượt mắc viêm đường hô hấp cấp/ hoặc hội chứng cúm ở nhóm uống vitamin D cũng thấp hơn so với nhóm uống giả dược, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Đối với nhóm hàm lượng > 74 nmol/L, tỷ lệ lượt mắc hội chứng viêm đường hô hấp từ 3 lần trở lên đã giảm rõ rệt ở nhóm bổ sung vitamin D so với nhóm uống giả dược (15,09% so với 84,91%), sự khác biệt ở đây có ý nghĩa thống kê. Như vậy, có thể thấy hiệu quả phòng viêm đường hô hấp do vi rút trong nghiên cứu này được ghi nhận ở nhóm có hàm lượng từ 50- 74

nmol/l, và đặc biệt với những nhóm có hàm lượng vitamin D trong máu từ 74 nmol/L trở lên, việc bổ sung vitamin D đã giúp giảm số lượt mắc viêm đường hô hấp cấp do vi rút ở đối tượng nghiên cứu. Như vậy điều này một lần nữa cho thấy, việc tìm hiểu thông tin về hàm lượng vitamin D trong máu của các nhóm đối tượng là cần thiết để đưa ra liệu bổ sung thích hợp.

Cũng trong nghiên cứu này, mô hình hồi quy đơn biến được thực hiện để xác định các yếu tố tác động tới tỷ lệ mắc cúm của các đối tượng nghiên cứu, từ đó xây dựng mô hình đa biến để xác định các yếu tố tác động đến việc bổ sung vitamin D. Các yếu tố được tính đến có mối liên quan với hàm lượng vitamin D trong máu và tỷ lệ mắc cúm đó là nhóm tuổi, giới tính và tiền sử mắc bệnh... do những kết quả về tỷ lệ mắc đã được tính trước đó. Kết quả phân tích cho thấy, việc bổ sung vitamin D đưa đến những kết quả trái chiều giữa hai nhóm được uống vitamin D và nhóm giả dược. Đặc biệt ở mối liên quan giữa hàm lượng vitamin D trong máu và tác động theo nhóm tuổi đến tỷ lệ mắc bệnh cúm. Trong nhóm giả dược, hàm lượng vitamin D cao hơn trong máu có xu hướng mắc cúm thấp hơn, tuy nhiên ở nhóm uống vitamin D, nhóm 11- 14 tuổi có xu hướng mắc cao hơn nhóm 3- 10 tuổi. Trong khi đó, nhóm 15- 17 tuổi là nhóm có tỷ lệ mắc thấp nhất so với hai nhóm còn lại. Điều này ngược với những báo cáo trước đây cho thấy nhóm tuổi nguy cơ cao nhất vẫn là nhóm tuổi ở mẫu giáo và tiểu học [160], [173]. Như vậy, bổ sung vitamin D đã góp phần nâng cao hiệu quả bảo vệ khỏi bệnh cúm cho nhóm tuổi nhỏ từ 3- 10 tuổi. Điều này là quan trọng, vì đây là nhóm tuổi có nguy cơ mắc cao. Một điều đáng chú ý, đó là tiền sử viêm đường hô hấp trên ở cả hai nhóm đều có nguy cơ mắc cúm thấp hơn so với nhóm không có tiền sử, và ở nhóm uống vitamin D, nguy cơ này đã giảm gần 40% trong khi ở nhóm giả dược nguy cơ này chỉ giảm khoảng 20%. Sự khác biệt trong nhóm uống vitamin D về tiền sử viêm đường hô hấp trên được ghi nhận. Ngoài ra, những

đối tượng có tiền sử mắc viêm đường hô hấp dưới, không có sự thay đổi nhiều. Thậm chí đối với nhóm trẻ được uống vitamin D trước đó có tiền sử viêm đường hô hấp dưới, nguy cơ mắc cúm còn cao hơn so với nhóm không có tiền sử, và cao hơn ở nhóm trẻ uống giả dược. Như vậy có thể thấy hiệu quả bổ sung vitamin D rõ ràng hơn ở nhóm tuổi nhỏ và ở những trẻ trước đó đã có tiền sử viêm đường hô hấp trên.

Từ kết quả phân tích đơn biến, lựa chọn mỗi nhóm nguy cơ các biến tuổi, giới, tiền sử mắc bệnh và hàm lượng vitamin D trong máu. Yếu tố liên quan nhất trong mô hình đơn biến như 1 nhóm tuổi (trong các nhóm tuổi dùng phân tích), một giới, một mức hàm lượng vitamin D... được đưa vào mô hình hồi quy đa biến và mô hình tối ưu để xem sự tương tác lên tỷ lệ mắc cúm của hai nhóm nghiên cứu. Kết quả cho thấy, mô hình hồi quy đa biến và mô hình tối ưu chỉ tồn tại ở nhóm được bổ sung vitamin D, với $p=0,04$ và $0,002$ (tương ứng) (bảng 3.20 và 3.21). Kết quả cho thấy, bổ sung vitamin D trong tương tác với các yếu tố khác bao gồm hàm lượng vitamin D, tuổi, giới và tiền sử bệnh đã giúp giảm tỷ lệ mắc cúm ở những đối tượng có tiền sử viêm đường hô hấp trên hơn 40%. Kết quả nghiên cứu cũng khá tương đồng với những nghiên cứu trước đó, khi cho thấy hiệu quả sử dụng vitamin D rõ nhất ở nhóm có tiền sử về bệnh đường hô hấp như nghiên cứu của Ginde và cộng sự năm 2009 [63] hay Camargo và cộng sự năm 2012 [36]. Tuy nhiên các yếu tố khác lại không tìm thấy mối liên quan. Do đó việc tiến hành các nghiên cứu xa hơn vẫn cần đặt ra trong thời gian tới.

CHƯƠNG 5. KẾT LUẬN

5.1. Tỷ lệ mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng trong 12 tháng can thiệp tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam năm 2014

- Tỷ lệ mắc, số lần mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút ở nhóm uống vitamin D thấp hơn nhóm uống giả dược (61,5% so với 74%)
- Tỷ lệ mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút ở nam nhóm uống vitamin D thấp hơn nhóm uống giả dược.(62,86% so với 77,32%)
- Bổ sung vitamin D làm giảm 15% nguy cơ mắc vi rút cúm và 35% nguy cơ mắc các vi rút đường hô hấp khác.

5.2. Tỷ lệ nhiễm các vi rút gây hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi giữa nhóm uống vitamin D và nhóm đối chứng trong 12 tháng can thiệp tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam năm 2014

- Tác nhân gây nhiễm khuẩn đường hô hấp chính bao gồm vi rút cúm A (cúm A/H1p và H3), cúm B và các vi rút không phải vi rút cúm. Tỷ lệ mẫu dương tính với vi rút cúm A, B chiếm tỷ lệ thấp.
- Rhino vi rút là tác nhân chính gây viêm đường hô hấp ở nhóm vi rút hô hấp không phải vi rút cúm.
- Nữ giới có xu hướng mắc cúm A cao hơn cúm B trong khi ở nam giới không có sự khác biệt này. Tỷ lệ mắc cúm A và B cũng cao nhất ở nhóm

3 - 10 tuổi, với 11/15 trường hợp mắc cúm A và 10/10 trường hợp mắc cúm B xảy ra ở nhóm tuổi này. Không phát hiện thấy ca dương tính với vi rút cúm B nào trong nhóm tuổi từ 11- 14 tuổi và 15- 17 tuổi.

5.3. Môi liên quan giữa nồng độ vitamin D trong máu và tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở người khỏe mạnh từ 3- 17 tuổi tại cộng đồng ở huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam năm 2014.

- Đối tượng có hàm lượng vitamin D trong máu từ 50- 74 nmol/L ; 25- 49 nmol/L có nguy cơ mắc cúm cao hơn 1,68 lần và 2,03 lần so với nhóm đối tượng có hàm lượng vitamin D trong máu > 74 nmol/L.
- Nồng độ vitamin D trong máu càng cao, số lần mắc cúm càng thấp, đặc biệt tỷ lệ mắc hội chứng nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút từ 3 lần trở lên có sự khác biệt rõ rệt ở nhóm đối với nồng độ vitamin D ở mức > 74 nmol/L.
- Mô hình hồi quy đa biến tối ưu cho thấy các yếu tố có liên quan đến tỷ lệ mắc cúm bao gồm hàm lượng vitamin D (RR= 1,01; 95%CI:1,001- 1,02; $p < 0,05$), tiền sử mắc viêm đường hô hấp trên (RR= 2,39; 95%CI: 1,92- 6,21; $p < 0,05$) và tiền sử mắc viêm đường hô hấp dưới (OR= 1,61; 95%CI: 0,92- 6,21; $p < 0,05$).

KHUYẾN NGHỊ

1. Cập nhật kiến thức cho cán bộ y tế dự phòng các tuyến về vai trò đầy đủ của vitamin D đối với cơ thể con người, đặc biệt vai trò trong phòng ngừa các bệnh viêm đường hô hấp cấp ở trẻ em do vi rút, vi rút Cúm để từ đó có các hoạt động truyền thông phù hợp cho cộng đồng.
2. Thực hiện tuyên truyền để cộng đồng hiểu rõ về các nguồn bổ sung và vai trò của vitamin D trong phòng ngừa nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút. Hướng dẫn cách bổ sung vitamin D hợp lý qua các hoạt động ngoài trời, qua chế độ ăn bổ sung vitamin D hợp lý theo lứa tuổi cho trẻ nhỏ theo khuyến cáo của Bộ Y tế, từ đó có thể thực hiện các biện pháp phòng ngừa thiếu hụt vitamin D và giảm nguy cơ mắc viêm đường hô hấp do vi rút cúm và các vi rút đường hô hấp khác.
3. Thực hiện giám sát thường xuyên, duy trì các hoạt động điều tra tác nhân viêm đường hô hấp cấp ở trẻ em, đặc biệt là Rhino vi rút, vi rút cúm A và vi rút cúm B... để từ đó đề ra các biện pháp dự phòng hợp lý, phối hợp giữa tiêm phòng vắc xin và bổ sung vitamin D với liều lượng phù hợp theo khuyến cáo ở trẻ nhỏ.
4. Cần có những nghiên cứu tương tự, tiếp theo về hiệu quả của việc bổ sung vitamin D lên những nhóm đối tượng có nguy cơ mắc vi rút cúm cao và biến chứng nặng như người già và người có tiền sử bệnh mạn tính, và các nghiên cứu về các yếu tố tác động tới việc bổ sung vitamin D này lên các nhóm đối tượng khác nhau để có thêm các bằng chứng khoa học phục vụ cho công tác phòng ngừa và giảm thiểu gánh nặng của viêm đường hô hấp cấp do vi rút ở trẻ em nói riêng và nhóm đối tượng có nguy cơ mắc cúm cao ở Việt Nam hiện nay./.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN

1. **Nguyễn Lương Tâm, Đặng Đức Anh, Vũ Sinh Nam** (2017), “Vitamin D và vai trò trong phòng ngừa bệnh viêm đường hô hấp cấp”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập 27, 2(190), tr. 9 - 19.
2. **Nguyễn Lương Tâm, Vũ Sinh Nam, Vũ Đình Thiêm, Đặng Đức Anh**(2017), “Hiệu quả của vitamin D trong giảm nguy cơ mắc viêm đường hô hấp cấp do vi rút trên trẻ em 3 - 17 tuổi tại tỉnh Hà Nam, Việt Nam”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập 27, 1(189), tr. 58 - 65.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tiếng Việt

1. Bộ môn Dịch tễ – Học viện Quân y (2007), *Dịch tễ học*, Học viện Quân y, Hà Nội.
2. Bộ Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn (2005), *Công tác phòng chống dịch cúm gia cầm và Kế hoạch tiêm phòng vắc xin cúm gia cầm năm 2005-2006*, Bộ Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn, Hà Nội.
3. Bộ Y tế (2005), *Hướng dẫn kỹ thuật lấy mẫu, bảo quản và vận chuyển bệnh phẩm vi rút cúm A(H5N1)*, Bộ Y tế, Hà Nội.
4. Bộ Y tế (2005), *Quy trình xử lý ổ dịch cúm A(H5N1)*, Bộ Y tế, Hà Nội.
5. Bộ Y tế (2005), *Quyết định số 38/2005/QĐ-BYT ngày 24 tháng 11 năm 2005 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành "Kế hoạch hành động phòng chống đại dịch cúm ở người tại Việt Nam"*, Bộ Y tế, Hà Nội,
6. Cục Thú y (2006), *Báo cáo tổng kết công tác năm 2005 và Kế hoạch năm 2006*, Hội nghị Tổng kết năm 2005 tháng 3 năm 2006, Cục Thú y - Bộ NN&PTNT, Hà Nội.
7. Cục Thú y (2014), *Báo cáo triển khai tháng vệ sinh, tiêu độc, khử trùng khẩn cấp để phòng, chống dịch cúm gia cầm*, Cục Thú y - Bộ NN&PTNT, Hà Nội.
8. Cục Y tế dự phòng - Bộ Y tế (2004 - 2014), *Niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm năm 2003 - 2013*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
9. Cục Y tế dự phòng - Bộ y tế (2010), *Thông báo số 385/TB-DP ngày 29/7/2010 về tình hình cúm A(H1N1), cúm A(H5N1)*, Bộ Y tế, Hà Nội.
10. Cục Y tế dự phòng - Bộ Y tế (2015), *Sự lưu hành các chủng vi rút cúm và công tác giám sát cúm tại Việt Nam*, Cục Y tế dự phòng, Hà Nội,

accessed 13 tháng 3 năm 2016, from <http://vncdc.gov.vn/vi/van-phong-eoc/381/su-luu-hanh-cac-chung-vi-rut-cum-va-cong-tac-giam-sat-cum-tai-viet-nam>.

11. Đào Văn Dũng (2010), *Thiết kế nghiên cứu hệ thống y tế*, Giáo trình sau đại học chuyên ngành Y tế cộng đồng, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
12. Lê Văn Hiệp (2009), *Bệnh cúm và vắc xin*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
13. Lê Thanh Hòa (2010), *Tổng quan về virus cúm A/H5N1: vấn đề dịch tễ học, tiến hóa, hình thành genotype và tương đồng kháng nguyên-miễn dịch-vaccine*, Viện sốt rét ký sinh trùng, Hà Nội, accessed 12 tháng 2 năm 2016, from <http://www.nimpe.vn/>.
14. Nguyễn Thị Hùng and Nguyễn Lê Minh Trang (2011), *Nghiên cứu nồng độ Vitamin D huyết thanh của bệnh nhân Parkinson*, Hội Thần kinh học Việt Nam, Thành phố Hồ Chí Minh, accessed 11/1/ 2017, from <http://hoithankinhhocvietnam.com.vn/nghien-cuu-nong-vitamin-d-huyet-thanh-cua-benh-nhan-benh-parkinson/>.
15. Nguyễn Thị Bích Nga (2012), *Nghiên cứu đặc điểm gen H5 và N1 của vi rút cúm A/H5N1 phân lập tại Việt Nam để tạo nguồn nguyên liệu sản xuất vắc xin thế hệ mới*, Luận án Tiến sĩ Sinh học, Đại học Thái Nguyên.
16. Nguyễn Thái Sơn (2015), *Vi rút Cúm*, Bệnh viện Quân Y 103, Hà Nội, accessed 16/03/2016, from <http://www.benhvien103.vn/vietnamese/bai-giang-chuyen-nganh/vi-sinh-vat/virut-cum/1181.prt>.

17. Vũ Văn Thành (2012), *Nghiên cứu căn nguyên gây nhiễm trùng hô hấp cấp tính ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Nha Trang, năm 2009*, Luận án Tiến sĩ Vi sinh Y học, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
18. Nguyễn Thị Thi Thơ (2011), *Đặc điểm dịch tễ học và một số yếu tố nguy cơ của bệnh cúm A/H1N1/09 đại dịch tại khu vực miền Bắc, Việt Nam, 2009 - 2011*, Luận án Tiến sĩ, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
19. Viện Dinh dưỡng Quốc gia (2014), *Thiếu Vitamin D ở trẻ em*, Viện Dinh dưỡng Quốc gia, Hà Nội, accessed-11/5/2015, from <http://www.viendinhduong.vn/news/vi/680/0/thieu-vitamin-d-o-tre-em.aspx>.
20. Viện Dinh dưỡng (2016), *Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam*, Viện Dinh dưỡng, Hà Nội.
21. Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (2010), *Báo cáo hệ thống giám sát cúm trọng điểm Quốc gia*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.

Tài liệu tiếng Anh

22. Abhimanyu and Coussens, A.K. (2017), "The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease".
23. Adler, A.J., Eames, K.T.D., Funk, S., et al. (2014), "Incidence and risk factors for influenza-like-illness in the UK: online surveillance using Flusurvey", *BMC Infectious Diseases*. 14, pp. 232-232.
24. Alexander, D.J. (2007), "An overview of the epidemiology of avian influenza", *Vaccine*. 25(30), pp. 5637-44.
25. Almerighi, C., Sinistro, A., Cavazza, A., et al. (2009), "1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and

- immunomodulatory activity in human monocytes", *Cytokine*. 45(3), pp. 190-7.
26. Alshahrani, F. and Aljohani, N. (2013), "Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity", *Nutrients*. 5(9), pp. 3605-3616.
 27. Aranow, C. (2011), "Vitamin D and the Immune System", *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 59(6), pp. 881-886.
 28. Armas, L.A., Hollis, B.W., and Heaney, R.P. (2004), "Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans", *J Clin Endocrinol Metab*. 89(11), pp. 5387-91.
 29. Bautista, E., Chotpitayasunondh, T., Gao, Z., et al. (2010), "Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection", *N Engl J Med*. 362(18), pp. 1708-19.
 30. Beard, J.A., Bearden, A., and Striker, R. (2011), "Vitamin D and the anti-viral state", *J Clin Virol*. 50(3), pp. 194-200.
 31. Belderbos, M.E., Houben, M.L., Wilbrink, B., et al. (2011), "Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis", *Pediatrics*. 127(6), pp. e1513-20.
 32. Berger, S.A. (2017), *Infectious Diseases of Vietnam: 2017 edition*, Global Infectious Diseases and Epidemiology Networ Informatics Inc, California, USA.
 33. Bergman, P., Lindh, A.U., Bjorkhem-Bergman, L., et al. (2013), "Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", *PLoS One*. 8(6), p. e65835.
 34. Bergman, P., Norlin, A.-C., Hansen, S., et al. (2012), "Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a

- randomised and double-blind intervention study ", *BMJ Open*. 2(6), pp. e001663. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001663.
35. Calvo, C., Garcia-Garcia, M.L., Blanco, C., et al. (2007), "Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain", *Pediatr Infect Dis J*. 26(10), pp. 904-8.
 36. Camargo, C.A., Jr., Ganmaa, D., Frazier, A.L., et al. (2012), "Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia", *Pediatrics*. 130(3), pp. e561-7.
 37. Cannell, J.J., Vieth, R., Umhau, J.C., et al. (2006), "Epidemic influenza and vitamin D", *Epidemiol Infect*. 134(6), pp. 1129-40.
 38. Cannell, J J., Vieth, R., Umhau, J C., et al. (2006), "Epidemic influenza and vitamin D", *Epidemiology and Infection*. 134(6), pp. 1129-1140.
 39. Cannell, J.J., Zasloff, M., Garland, C.F., et al. (2008), "On the epidemiology of influenza", *Virol J*. 5, p. 29.
 40. Cantorna, M.T., Zhu, Y., Froicu, M., et al. (2004), "Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system", *Am J Clin Nutr*. 80(6 Suppl), pp. 1717s-20s.
 41. CDC (2017), *Weekly U.S. Influenza Surveillance Report*, accessed 12 Feb, 2017, from <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm#ILIMap>.
 42. Charan, J., Goyal, J.P., Saxena, D., et al. (2012), "Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis", *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 3(4), pp. 300-303.
 43. Cheepsattayakorn, A. and Cheepsattayakorn, R. (2013), "Novel Avian Flu A (H7N9): Clinical and Epidemiological Aspects, and Management", *Virol Mycol*. 2(121), pp. doi:10.4172/2161-0517.1000121.

44. Chen, L.M., Davis, C.T., Zhou, H., et al. (2008), "Genetic compatibility and virulence of reassortants derived from contemporary avian H5N1 and human H3N2 influenza A viruses", *PLoS Pathog.* 4(5), p. e1000072.
45. Chua, G.T., Chan, Y.C., and Cheng, S.W. (2011), "Vitamin D status and peripheral arterial disease: evidence so far", *Vasc Health Risk Manag.* 7, pp. 671-5.
46. Cranney, A., Horsley, T., O'Donnell, S., et al. (2007), "Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health", *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*(158), pp. 1-235.
47. Cutolo, M. and Otsa, K. (2008), "Review: vitamin D, immunity and lupus", *Lupus.* 17(1), pp. 6-10.
48. Davidson, S., Crotta, S., McCabe, T.M., et al. (2014), "Pathogenic potential of interferon $\alpha\beta$ in acute influenza infection", *Nature Communications.* 5, p. 3864.
49. de Francisco Shapovalova, N., Donadel, M., Jit, M., et al. (2015), "A systematic review of the social and economic burden of influenza in low- and middle-income countries", *Vaccine.* 33(48), pp. 6537-44.
50. De Wit E and Fouchier RA (2008), "Emerging influenza", *J Clin Virol.* 41(1), pp. 1-6.
51. DeLuca, H.F. (1988), "The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine", *Faseb j.* 2(3), pp. 224-36.
52. Divangahi, M., Yang, T., Kugathasan, K., et al. (2007), "Critical negative regulation of type 1 T cell immunity and immunopathology by signaling adaptor DAP12 during intracellular infection", *J Immunol.* 179(6), pp. 4015-26.

53. Do, A.H., van Doorn, H.R., Nghiem, M.N., et al. (2011), "Viral etiologies of acute respiratory infections among hospitalized Vietnamese children in Ho Chi Minh City, 2004-2008", *PLoS One*. 6(3), p. e18176.
54. Doherty, P.C., Turner, S.J., Webby, R.G., et al. (2006), "Influenza and the challenge for immunology", *Nat Immunol*. 7(5), pp. 449-455.
55. Dror, D.K., King, J.C., Durand, D.J., et al. (2011), "Association of modifiable and nonmodifiable factors with vitamin D status in pregnant women and neonates in Oakland, CA", *J Am Diet Assoc*. 111(1), pp. 111-6.
56. Dusso, A.S., Brown, A.J., and Slatopolsky, E. (2005), "Vitamin D", *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 289(1), pp. F8-F28.
57. Ehlken, B., Ihorst, G., Lippert, B., et al. (2005), "Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany", *Eur J Pediatr*. 164(10), pp. 607-15.
58. Frisullo, G., Iorio, R., Plantone, D., et al. (2011), "Involvement of type I immune responses in swine-origin H1N1 influenza virus infection", *Hum Immunol*. 72(8), pp. 632-5.
59. Gao, Q., Brydon, E.W.A., and Palese, P. (2008), "A Seven-Segmented Influenza A Virus Expressing the Influenza C Virus Glycoprotein HEF", *Journal of Virology*. 82(13), pp. 6419-6426.
60. García-Sastre, A. (2011), "Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses", *Virus research*. 162(0), pp. 12-18.
61. Garcia-Sastre, A., Durbin, R.K., Zheng, H., et al. (1998), "The role of interferon in influenza virus tissue tropism", *J Virol*. 72(11), pp. 8550-8.

62. Ginde, A.A., Blatchford, P., Breese, K., et al. (2016), "High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial", *J Am Geriatr Soc.*
63. Ginde, A.A., Mansbach, J.M., and Camargo, C.A., Jr. (2009), "Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey", *Arch Intern Med.* 169(4), pp. 384-90.
64. Goodall, E.C., Granados, A.C., Luinstra, K., et al. (2014), "Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial", *BMC Infectious Diseases.* 14(1), p. 273.
65. Grant, C.C., Wall, C.R., Gibbons, M.J., et al. (2011), "Child nutrition and lower respiratory tract disease burden in New Zealand: a global context for a national perspective", *J Paediatr Child Health.* 47(8), pp. 497-504.
66. Green, T.J., Skeaff, C.M., Rockell, J.E., et al. (2008), "Vitamin D status and its association with parathyroid hormone concentrations in women of child-bearing age living in Jakarta and Kuala Lumpur", *Eur J Clin Nutr.* 62(3), pp. 373-8.
67. Hai, L.T., Bich, V.T.N., Ngai, L.K., et al. (2012), "Fatal Respiratory Infections Associated with Rhinovirus Outbreak, Vietnam", *Emerging Infectious Diseases.* 18(11), pp. 1886-1888.
68. Halicioglu, O., Aksit, S., Koc, F., et al. (2012), "Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey", *Paediatr Perinat Epidemiol.* 26(1), pp. 53-60.

69. Hanieh, S., Ha, T.T., Simpson, J.A., et al. (2014), "Maternal Vitamin D Status and Infant Outcomes in Rural Vietnam: A Prospective Cohort Study", *PLOS ONE*. 9(6), p. e99005.
70. Hannoun, C. (2013), "The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines", *Expert Rev Vaccines*. 12(9), pp. 1085-94.
71. Hawkins, R. (2009), "25-OH Vitamin D3 Concentrations in Chinese, Malays, and Indians", *Clinical Chemistry*. 55(9), pp. 1749-1751.
72. Heikkinen, T. and Järvinen, A. (2003), "The common cold", *The Lancet*. 361(9351), pp. 51-59.
73. Hewison, M. (2010), "Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme", *Endocrinol Metab Clin North Am*. 39(2), pp. 365-79, table of contents.
74. Hewison, M. (2011), "Vitamin D and innate and adaptive immunity", *Vitam Horm*. 86, pp. 23-62.
75. Ho-Pham, L.T., Nguyen, N.D., Lai, T.Q., et al. (2011), "Vitamin D status and parathyroid hormone in a urban population in Vietnam", *Osteoporos Int*. 22(1), pp. 241-8.
76. Ho-Pham, L.T., Nguyen, N.D., Nguyen, T.T., et al. (2010), "Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a vietnamese population", *BMC Infectious Diseases*. 10, pp. 306-306.
77. Hoan, N.X., Khuyen, N., Binh, M.T., et al. (2016), "Association of vitamin D deficiency with hepatitis B virus - related liver diseases", *BMC Infect Dis*. 16(1), p. 507.
78. Holick, M.F. (2004), "Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease", *Am J Clin Nutr*. 80(6 Suppl), pp. 1678s-88s.

79. Holick, M.F. (2006), "High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health", *Mayo Clin Proc.* 81(3), pp. 353-73.
80. Holick, M.F., Biancuzzo, R.M., Chen, T.C., et al. (2008), "Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D", *J Clin Endocrinol Metab.* 93(3), pp. 677-81.
81. Holick, M.F. and Chen, T.C. (2008), "Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences", *Am J Clin Nutr.* 87(4), pp. 1080S-6S.
82. Hollis, B.W. (1996), "Assessment of vitamin D nutritional and hormonal status: what to measure and how to do it", *Calcif Tissue Int.* 58(1), pp. 4-5.
83. Hope-Simpson, R.E. (1981), "The role of season in the epidemiology of influenza", *J Hyg (Lond).* 86(1), pp. 35-47.
84. Horimoto, T. and Kawaoka, Y. (2001), "Pandemic threat posed by avian influenza A viruses", *Clin Microbiol Rev.* 14(1), pp. 129-49.
85. Horimoto, T. and Kawaoka, Y. (2006), "Strategies for developing vaccines against H5N1 influenza A viruses", *Trends Mol Med.* 12(11), pp. 506-14.
86. Hughes, D.A. and Norton, R. (2009), "Vitamin D and respiratory health", *Clin Exp Immunol.* 158(1), pp. 20-5.
87. Hulse-Post, D.J., Sturm-Ramirez, K.M., Humberd, J., et al. (2005), "Role of domestic ducks in the propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia", *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102(30), pp. 10682-7.
88. Jäpelt, R.B. and Jakobsen, J. (2013), "Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis", *Frontiers in Plant Science.* 4, p. 136.

89. Johnson, T.R., Mertz, S.E., Gitiban, N., et al. (2005), "Role for innate IFNs in determining respiratory syncytial virus immunopathology", *J Immunol.* 174(11), pp. 7234-41.
90. Karatekin, G., Kaya, A., Salihoglu, O., et al. (2009), "Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers", *Eur J Clin Nutr.* 63.
91. Karatekin, G., Kaya, A., Salihoglu, O., et al. (2009), "Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers", *Eur J Clin Nutr.* 63(4), pp. 473-7.
92. Knipe, D.M. and Howley, P.M. (2013), *Fields Virology*, Lippincott Williams and Wilkins, USA.
93. Laaksi, I., Ruohola, J.P., Mattila, V., et al. (2010), "Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men", *J Infect Dis.* 202(5), pp. 809-14.
94. Laaksi, I., Ruohola, J.P., Tuohimaa, P., et al. (2007), "An association of serum vitamin D concentrations <40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men", *Am J Clin Nutr.* 86.
95. Laillou, A., Wieringa, F., Tran, T.N., et al. (2013), "Hypovitaminosis D and mild hypocalcaemia are highly prevalent among young Vietnamese children and women and related to low dietary intake", *PLoS One.* 8(5), p. e63979.
96. Lang, P.O., Samaras, N., Samaras, D., et al. (2013), "How important is vitamin D in preventing infections?", *Osteoporos Int.* 24(5), pp. 1537-53.

97. Larkin, A. and Lassetter, J. (2014), "Vitamin D deficiency and acute lower respiratory infections in children younger than 5 years: identification and treatment", *J Pediatr Health Care*. 28(6), pp. 572-82; quiz 583-4.
98. Leis, K.S., McNally, J.D., Montgomery, M.R., et al. (2012), "Vitamin D intake in young children with acute lower respiratory infection", *Translational Pediatrics*. 1(1), pp. 6-14.
99. Li, K.S., Guan, Y., Wang, J., et al. (2004), "Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia", *Nature*. 430(6996), pp. 209-13.
100. Lips, P. (2010), "Worldwide status of vitamin D nutrition", *J Steroid Biochem Mol Biol*. 121(1-2), pp. 297-300.
101. Liu, P.T., Stenger, S., Li, H., et al. (2006), "Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response", *Science*. 311(5768), pp. 1770-3.
102. Luong, K.V. and Nguyen, L.T. (2006), "Vitamin D and cardiovascular disease", *Curr Med Chem*. 13(20), pp. 2443-7.
103. Luong, K.V.Q. and Nguyen, L.T.H. (2013), "The Role of Vitamin D in Autoimmune Hepatitis", *Journal of Clinical Medicine Research*. 5(6), pp. 407-415.
104. Lwanga, S.K. and Lemeshow, S. (1993), *Sample size determination in health studies: A practical manual*, WHO, Geneva, Switzerland.
105. Martineau, A.R., Jolliffe, D.A., Hooper, R.L., et al. (2017), "Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data", *BMJ*. 356:i6583.

106. McNally, J.D., Leis, K., Matheson, L.A., et al. (2009), "Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection", *Pediatr Pulmonol.* 44(10), pp. 981-8.
107. Merewood, A., Mehta, S.D., Grossman, X., et al. (2010), "Widespread vitamin D deficiency in urban Massachusetts newborns and their mothers", *Pediatrics.* 125(4), pp. 640-7.
108. Mohamed, W.A. and Al-Shehri, M.A. (2013), "Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood", *J Trop Pediatr.* 59(1), pp. 29-35.
109. Munger, K.L., Zhang, S.M., O'Reilly, E., et al. (2004), "Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis", *Neurology.* 62(1), pp. 60-5.
110. Munoz, F.M. (2002), "The impact of influenza in children", *Semin Pediatr Infect Dis.* 13(2), pp. 72-8.
111. Murphy, B.R. and Webster, R.G. (1996), "Orthomyxoviruses. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM, (eds.) *Fields Virology*, 3rd ed, Lippincott-Raven Publishers", *Philadelphia.* 1397-1445.
112. Nakamura, K. (2006), "Vitamin D insufficiency in Japanese populations: from the viewpoint of the prevention of osteoporosis", *J Bone Miner Metab.* 24(1), pp. 1-6.
113. Nguyen, D.N., Mai le, Q., Bryant, J.E., et al. (2016), "Epidemiology and etiology of influenza-like-illness in households in Vietnam; it's not all about the kids!", *J Clin Virol.* 82, pp. 126-32.
114. Nguyen, H.T., von Schoultz, B., Nguyen, T.V., et al. (2012), "Vitamin D deficiency in northern Vietnam: prevalence, risk factors and associations with bone mineral density", *Bone.* 51(6), pp. 1029-34.
115. Nicholson KG, Wood JM, and Zambon M (2003), "Influenza", *Lancet* 362(93970), pp. 1733-1745.

116. Nicolaidou, P., Hatzistamatiou, Z., Papadopoulou, A., et al. (2006), "Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece", *Calcif Tissue Int.* 78(6), pp. 337-42.
117. Nimitphong, H. and Holick, M.F. (2013), "Vitamin D status and sun exposure in southeast Asia", *Dermato-endocrinology.* 5(1), pp. 34-37.
118. Osterholm, M.T., Kelley, N.S., Sommer, A., et al. (2011), "Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis", *The Lancet Infectious Diseases.* 12(1), pp. 36-44.
119. Osterholm, M.T., Kelley, N.S., Sommer, A., et al. (2012), "Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis", *Lancet Infect Dis.* 12(1), pp. 36-44.
120. Penna, G. and Adorini, L. (2000), "1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation", *J Immunol.* 164(5), pp. 2405-11.
121. Potter, C.W. (2001), "A history of influenza", *J Appl Microbiol.* 91(4), pp. 572-9.
122. Provvedini, D.M., Tsoukas, C.D., Deftos, L.J., et al. (1983), "1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes", *Science.* 221(4616), pp. 1181-3.
123. Ramani, V.K., Pattankar, J., and Puttahnappa, S.K. (2016), "Acute Respiratory Infections among Under-Five Age Group Children at Urban Slums of Gulbarga City: A Longitudinal Study", *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR.* 10(5), pp. LC08-LC13.
124. Ross, A.C., Taylor, C.L., and Del Valle HB Yaktine, A.L. (2011), *Dietary Reference intakes for calcium and vitamin D*, National Academies Press, Washington.

125. Roth, D.E., Shah, R., Black, R.E., et al. (2010), "Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh", *Acta Paediatr.* 99(3), pp. 389-93.
126. Russell, C.A., Jones, T.C., Barr, I.G., et al. (2008), "The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses", *Science.* 320(5874), pp. 340-6.
127. Sabetta, J.R., DePetrillo, P., Cipriani, R.J., et al. (2010), "Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults", *PLoS One.* 5.
128. Sachan, A., Gupta, R., Das, V., et al. (2005), "High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India", *Am J Clin Nutr.* 81(5), pp. 1060-4.
129. Salzberg, S.L., Kingsford, C., Cattoli, G., et al. (2007), "Genome analysis linking recent European and African influenza (H5N1) viruses", *Emerg Infect Dis.* 13(5), pp. 713-8.
130. Schoindre, Y., Terrier, B., Kahn, J.E., et al. (2012), "[Vitamin D and autoimmunity. First part: Fundamental aspects]", *Rev Med Interne.* 33(2), pp. 80-6.
131. Schwalfenberg, G. (2015), "Vitamin D for influenza", *Can Fam Physician.* 61(6), p. 507.
132. Science, M., Maguire, J.L., Russell, M.L., et al. (2013), "Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents", *Clin Infect Dis.* 57(3), pp. 392-7.
133. Shtyrya, Y.A., Mochalova, L.V., and Bovin, N.V. (2009), "Influenza Virus Neuraminidase: Structure and Function", *Acta Naturae.* 1(2), pp. 26-32.

134. SIB (2010), *Influenza C virus*, Swiss Institute of Bioinformatics, Lausanne, Switzerland, accessed-16 Nov, 2014, from http://viralzone.expasy.org/all_by_species/81.html.
135. SIB (2012), *Influenza B virus*, Swiss Institute of Bioinformatics, Lausanne, Switzerland, accessed-15 Nov, 2014, from http://viralzone.expasy.org/all_by_species/80.html.
136. Sibaii, H., El-Zayat, S.R., El-Shaheed, A.A., et al. (2016), "The Hidden Function of Vitamin D", *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 4(4), pp. 591-595.
137. Silas, L., Johnson, N., and Rexe, K. (2007), "Safety is not negotiable: the importance of occupational health and safety to pandemic planning", *Healthc Pap*. 8(1), pp. 8-16.
138. Simmerman, J.M. and Uyeki, T.M. (2008), "The burden of influenza in East and South-East Asia: a review of the English language literature", *Influenza Other Respir Viruses*. 2(3), pp. 81-92.
139. Simoes, E.A.F., Cherian, T., Chow, J., et al. (2006), "Acute Respiratory Infections in Children", in Jamison, DT, et al., Editors, *Disease Control Priorities in Developing Countries*, Oxford University Press, New York.
140. Staeva-Vieira, T.P. and Freedman, L.P. (2002), "1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells", *J Immunol*. 168(3), pp. 1181-9.
141. Subbarao, K. and Luke, C. (2007), "H5N1 viruses and vaccines", *PLoS Pathog*. 3(3), p. e40.
142. Sundaram, M.E. and Coleman, L.A. (2012), "Vitamin D and influenza", *Adv Nutr*. 3(4), pp. 517-25.

143. Swayne, D.E. and Suarez, D.L. (2000), "Highly pathogenic avian influenza", *Rev Sci Tech.* 19(2), pp. 463-82.
144. Taubenberger, J.K., Reid, A.H., Janczewski, T.A., et al. (2001), "Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus", *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 356(1416), pp. 1829-39.
145. Taylor, S., Lopez, P., Weckx, L., et al. (2016), "Respiratory viruses and influenza-like illness: Epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample", *J Infect.* pii: S0163-4453(16)30242-0. doi: 10.1016/j.jinf.2016.09.003.
146. Termorshuizen, F., Wijga, A., Gerritsen, J., et al. (2004), "Exposure to solar ultraviolet radiation and respiratory tract symptoms in 1-year-old children", *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 20(5), pp. 270-1.
147. Tran, D.N., Trinh, Q.D., Pham, N.T., et al. (2016), "Human rhinovirus infections in hospitalized children: clinical, epidemiological and virological features", *Epidemiol Infect.* 144(2), pp. 346-54.
148. Tregoning, J.S. and Schwarze, J. (2010), "Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology", *Clinical Microbiology Reviews.* 23(1), pp. 74-98.
149. Urashima, M., Mezawa, H., Noya, M., et al. (2014), "Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial", *Food Funct.* 5(9), pp. 2365-70.
150. Urashima, M., Segawa, T., Okazaki, M., et al. (2010), "Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren", *Am J Clin Nutr.* 91(5), pp. 1255-60.
151. van Halteren, A.G., van Etten, E., de Jong, E.C., et al. (2002), "Redirection of human autoreactive T-cells Upon interaction with

- dendritic cells modulated by TX527, an analog of 1,25 dihydroxyvitamin D(3)", *Diabetes*. 51(7), pp. 2119-25.
152. Veldman, C.M., Cantorna, M.T., and DeLuca, H.F. (2000), "Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system", *Arch Biochem Biophys*. 374(2), pp. 334-8.
 153. Wang, M. and Veit, M. (2016), "Hemagglutinin-esterase-fusion (HEF) protein of influenza C virus", *Protein & Cell*. 7(1), pp. 28-45.
 154. Wardlaw, T.M., Johansson, E.W., Hodge, M., et al. (2006), *Pneumonia: the forgotten killer of children*, WHO/UNICEF, Geneva, Switzerland.
 155. Wat, W.Z., Leung, J.Y., Tam, S., et al. (2007), "Prevalence and impact of vitamin D insufficiency in southern Chinese adults", *Ann Nutr Metab*. 51(1), pp. 59-64.
 156. Wayse, V., Yousafzai, A., Mogale, K., et al. (2004), "Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y", *Eur J Clin Nutr*. 58.
 157. Weber, T.P. and Stilianakis, N.I. (2007), "Ecologic immunology of avian influenza (H5N1) in migratory birds", *Emerg Infect Dis*. 13(8), pp. 1139-43.
 158. Webster, R.G. (1998), "Influenza: an emerging disease", *Emerg Infect Dis*. 4(3), pp. 436-41.
 159. Weiss, R.A. (2003), "Cross-species infections", *Curr Top Microbiol Immunol*. 278, pp. 47-71.
 160. WHO (2009), *Influenza*, The World Health Organization, Geneva, accessed 29 July, 2015, from <http://www.who.int/topics/influenza/en/>.

161. WHO (2009), *Influenza A(H1N1)*, WHO, accessed June 30, 2013, from http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090429/en/index.html.
162. WHO (2009), *Pandemic (H1N1) 2009 - update 42*, WHO, accessed June 30, 2013, from http://www.who.int/csr/don/2009_06_01a/en/index.html.
163. WHO (2009), *Pandemic (H1N1) 2009 - update 48*, WHO, accessed 2 July, 2013, from http://www.who.int/csr/don/2009_06_12/en/.
164. WHO (2009), *World now at the start of 2009 influenza pandemic*, The World Health Organization, Geneva, accessed 29 July, 2015, from http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html.
165. WHO (2010), *Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1)*, WHO, Geneva.
166. WHO (2010), *H1N1 in post-pandemic period*, WHO, accessed 2 July, 2013, from http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/.
167. WHO (2010), *H1N1 in post-pandemic period*, The World Health Organization, Geneva, accessed 29 July, 2015, from http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html.
168. WHO (2010), *Pandemic (H1N1)2009 - Update 112*, The World Health Organization, Geneva, accessed 29 July, 2015, from http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/index.html.
169. WHO (2010), *Pandemic (H1N1) 2009 Global Maps*, WHO, accessed June 30, 2015, from

http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/GlobalSubnationalMasterGradcolour_20100627_weekly.png.

170. WHO (2013), *Avian Influenza Global Maps*, WHO, accessed June 30, 2014, from http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/2003_AvianInfluenza_GlobalMap_01Feb13.png.
171. WHO (2016), *Influenza (Seasonal)*, The World Health Organization, Geneva, accessed 29 Dec, 2016, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
172. WHO (2017), *Influenza update - 284*, WHO, accessed 06 March 2017, from http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/.
173. Wilschut J.C., McElhaney J.E., and Palache A.M (2006), *Influenza, 2nd Edition*, Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA.
174. Wright P.V.F., Neumann G., and Kawaoka Y (2007), "Orthomyxoviruses", in Knipe D.M. and Howley P.M., Editors, *Fields Virology, 5th Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, pp. 1691- 1740.
175. Yakoob, M.Y., Salam, R.A., Khan, F.R., et al. (2016), "Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age", *Cochrane Database Syst Rev.* 11, p. Cd008824.
176. Yamshchikov, A.V., Desai, N.S., Blumberg, H.M., et al. (2009), "Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials", *Endocr Pract.* 15(5), pp. 438-49.

177. Young, G.A., Jr., Underdahl, N.R., and Carpenter, L.E. (1949), "Vitamin D intake and susceptibility of mice to experimental swine influenza virus infection", *Proc Soc Exp Biol Med.* 72(3), pp. 695-7.
178. Zhao, Z.M., Shortridge, K.F., Garcia, M., et al. (2008), "Genotypic diversity of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses", *J Gen Virol.* 89(Pt 9), pp. 2182-93.

PHỤ LỤC 1

BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN VÀ PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU DÀNH CHO CHA MẸ CỦA TRẺ (DƯỚI 18 TUỔI)

**Tên nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả của sử dụng Vitamin D trong phòng
bệnh cúm**

Nghiên cứu viên chính:

GS.TS. Đặng Đức Anh, Phó Viện trưởng Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

ThS. Nguyễn Lương Tâm, Nghiên cứu sinh khóa 33- Chuyên ngành YTCC-
Viện VSDT Trung ương.

Con của Bạn được mời tham gia nghiên cứu đánh giá hiệu quả của sử dụng Vitamin D trong phòng bệnh cúm. Đây là nghiên cứu hợp tác giữa Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương và Trường Đại học McMaster, Canada.

Trước khi quyết định đồng ý hay không đồng ý cho con mình tham gia nghiên cứu, bạn nên đọc kỹ và hiểu rõ các ích lợi và các nguy cơ có thể xảy ra khi con của mình tham gia nghiên cứu. Phiếu cung cấp thông tin này sẽ cung cấp các thông tin cần thiết về nghiên cứu để giúp bạn có thể đưa ra quyết định của bản thân mình đồng ý hay không đồng ý cho con mình tham gia. Bạn sẽ được đọc bản cung cấp thông tin này và ký vào phiếu chấp thuận tham gia nếu bạn muốn cho con mình tham gia nghiên cứu. Bạn có thời gian suy nghĩ tìm hiểu trước khi ra quyết định. Bạn cũng được đặt các câu hỏi cho các nghiên cứu viên. Bạn cũng có thể thảo luận với bạn bè, gia đình, người thân hay bác sỹ của mình trước khi quyết định cho con mình tham gia nghiên cứu hay không.

THÔNG TIN CHUNG

Cúm là một bệnh nhiễm trùng đường hô hấp được gây ra bởi vi rút cúm. Vi rút cúm này thay đổi hàng năm hoặc thậm chí ngay trong một năm. Bệnh cúm có nguy cơ lây nhiễm cao. Các dấu hiệu đặc trưng của bệnh là: sốt, ớn lạnh, đau đầu, ho và đau họng. Bệnh lây truyền qua không khí thông qua ho hay hắt hơi hoặc có những tiếp xúc trực tiếp với người mang vi rút cúm.

Bệnh cúm có thể xảy ra mọi nhóm tuổi nhưng tỷ lệ tử vong cao nhất ở trẻ nhỏ từ 6 tháng đến 24 tháng, người già từ 65 tuổi trở lên và những người mắc các bệnh mạn tính khác.

MỤC ĐÍCH CỦA NGHIÊN CỨU:

Có nhiều bằng chứng khoa học cho thấy trẻ em là nhóm đối tượng hay mắc bệnh và đóng vai trò quan trọng trong việc làm lây truyền bệnh cúm trong gia đình và trong cộng đồng. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá hiệu quả của sử dụng vitamin D trong phòng bệnh cúm.

Nếu nghiên cứu này chứng minh được rằng sử dụng vitamin D có hiệu quả làm giảm nguy cơ mắc bệnh cúm thì đây có thể là một biện pháp can thiệp rất quan trọng trong chiến lược phòng chống lây truyền bệnh cúm. Hiện nay dịch cúm có nguy cơ xảy ra trên toàn thế giới. Dịch bệnh cúm xảy ra khi xuất hiện một vi rút cúm mới chưa có đáp ứng miễn dịch trong cộng đồng dân cư, bắt đầu từ những trường hợp bệnh đầu tiên và sau đó lây truyền từ người sang người trên toàn thế giới. Mặc dù đã có vắc xin phòng bệnh cúm tuy nhiên hiệu quả của vắc xin còn hạn chế do có nhiều loại vi rút cúm và chúng luôn luôn biến đổi. Vì thế cần thêm một chiến lược bổ sung để chống lại tất cả các vi rút cúm.

Các đối tượng đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu sẽ được lựa chọn và phân chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm nghiên cứu. Con của bạn có 50% cơ hội được phân vào nhóm được uống Vitamin D và 50% cơ hội được phân vào nhóm được uống giả dược khi tham gia nghiên cứu. Tất cả các lọ chứa Vitamin D và giả dược đều được thiết kế, đóng gói hoàn toàn giống nhau.

Quá trình tham gia nghiên cứu như thế nào?

Khi con của bạn tham gia nghiên cứu, cháu sẽ được phân chia một cách ngẫu nhiên vào nhóm được uống Vitamin D hoặc nhóm uống giả dược 1 lần/tuần (mỗi lần 7 giọt) trong vòng 8 tháng và được theo dõi sức khỏe trong thời gian 12 tháng. Bạn và con bạn sẽ không biết mình thuộc nhóm nào. Thời điểm tham gia nghiên cứu của con bạn tính từ lần đầu tiên bạn được uống Vitamin D hay giả dược. Từ thời điểm đó các cán bộ nghiên cứu sẽ bắt đầu thu thập những thông tin về dấu hiệu và triệu chứng có thể mắc cúm của con bạn 2 lần/1 tuần trong 12 tháng. Vào thời gian này, các cán bộ nghiên cứu cũng đề nghị con bạn trả lời một bảng câu hỏi về các thông tin có liên quan đến nghiên cứu. Khi con bạn có bất kỳ các triệu chứng gì nghi do mắc cúm, bạn cần báo ngay cho cán bộ nghiên cứu, cán bộ nghiên cứu sẽ trực tiếp đến địa phương và đề nghị con bạn cho lấy mẫu ngoáy họng để xét nghiệm. Con bạn sẽ được lấy máu để xét nghiệm 2 lần vào thời điểm bắt đầu tham gia và sau đó 8 tháng (khi dừng uống thuốc), mỗi lần lấy khoảng 3,5ml máu. Ngoài ra, cán bộ nghiên cứu cũng theo dõi con bạn có xảy ra các dấu hiệu hay triệu chứng phụ nghiêm trọng có liên quan đến sử dụng Vitamin D như sỏi thận, tăng canxi máu hay không.

THỜI GIAN CON BẠN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu sẽ kéo dài trong thời gian 12 tháng (1 năm)

CÓ BAO NHIÊU NGƯỜI THAM GIA VÀO NGHIÊN CỨU

Có 400 người khỏe mạnh sẽ được mời tham gia vào nghiên cứu. 200 người sẽ được phân bổ vào nhóm được uống Vitamin D hàng tuần và 200 vào nhóm uống giả dược hàng tuần. Quá trình tuyển đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được thực hiện trong vòng 4 tuần.

NHỮNG NGUY CƠ CÓ THỂ XẢY RA KHI THAM GIA NGHIÊN CỨU

Mặc dù hiếm khi có những phản ứng phụ có thể xảy ra khi sử dụng Vitamin D trong nghiên cứu. Tuy nhiên chúng tôi cũng tiến hành theo dõi tất cả những phản ứng có thể xảy ra có liên quan đến sử dụng Vitamin D như sỏi thận, tăng can xi máu hàng tháng.

Con bạn cũng có thể cảm thấy không thoải mái, đau khi tiến hành cho máu. Rất hiếm trường hợp xảy ra biến chứng khi lấy máu như nhiễm trùng, chảy máu, hoặc viêm chỗ tiêm.

Con bạn cũng có thể cảm thấy không thoải mái khi được lấy mẫu ngoáy họng, tuy nhiên sự khó chịu đó sẽ qua rất nhanh và không ảnh hưởng đến sức khỏe của con bạn.

LỢI ÍCH CỦA CON BẠN KHI THAM GIA NGHIÊN CỨU:

Sự tham gia nghiên cứu của con bạn sẽ giúp các nhà nghiên cứu trả lời được câu hỏi về vai trò của Vitamin D trong phòng bệnh cúm. Thông tin này giúp các nhà khoa học xây dựng các chiến lược phòng bệnh hiệu quả trong tương lai và trong trường hợp xảy ra đại dịch cúm, và thông tin này cũng cung cấp cho các nhà khoa học một phương hướng mới trong việc phòng nhiều loại vi rút cúm.

Con bạn và các thành viên khác trong gia đình có khả năng giảm nguy cơ mắc các triệu chứng của cúm như (sốt, ho, đau họng), viêm tai, nghỉ học, bệnh

đường hô hấp khác, nhập viện, hoặc tử vong. Điều này không được đảm bảo 100%.

ĐIỀU GÌ XẢY RA KHI BẠN KHÔNG ĐỒNG Ý CHO CON THAM GIA NGHIÊN CỨU

Việc tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện. Việc con bạn không tham gia vào nghiên cứu hoàn toàn không ảnh hưởng gì đến việc con bạn sẽ nhận các dịch vụ y tế khác tại thời điểm hiện tại cũng như trong tương lai. Bạn có thể quyết định dừng việc tham gia nghiên cứu của con bạn tại bất kỳ thời điểm nào khi đang tham gia nghiên cứu.

TÔI CÓ PHẢI TRẢ PHÍ THAM GIA NGHIÊN CỨU

Bạn không phải trả bất kỳ một khoản tiền nào khi con mình tham gia nghiên cứu.

BẢO MẬT THÔNG TIN CÁ NHÂN

Bảo mật thông tin của con bạn khi tham gia nghiên cứu là một phần rất quan trọng. Chúng tôi sẽ có những biện pháp cụ thể bảo vệ thông tin cá nhân của con bạn.

Con bạn khi tham gia nghiên cứu sẽ được cung cấp một mã số, chúng tôi sẽ sử dụng mã số của con bạn thay cho sử dụng tên trong tất cả các bảng hỏi trong nghiên cứu. Danh sách mã số liên quan đến cá nhân sẽ được lưu giữ tại một nơi an toàn, khác với nơi lưu trữ thông tin nghiên cứu.

Với mục đích đảm bảo quá trình giám sát độc lập trong nghiên cứu, các thành viên tham gia nghiên cứu của trường Đại học McMaster đơn vị phối hợp với Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương tiến hành nghiên cứu có thể sử dụng số liệu của con bạn. Khi đồng ý ký vào phiếu thỏa thuận tham gia

nghiên cứu cũng có nghĩa là bạn cho phép tiến hành thu thập và sử dụng số liệu trên.

Nếu kết quả nghiên cứu được công bố, chúng tôi cũng hoàn toàn không công bố tên cũng như các thông tin cá nhân khác của con bạn.

Khi con bạn đến khám bác sỹ khi có các triệu chứng giống cúm hoặc bị nhiễm cúm, chúng tôi cũng đề nghị bạn cung cấp cho chúng tôi thông tin về lần khám đó. Tất cả các thông tin nghiên cứu sẽ được lưu giữ trong vòng 15 năm theo đúng quy định. Sau khi thời gian tham gia nghiên cứu của con bạn chấm dứt, chúng tôi tiếp tục sử dụng và lưu trữ các thông tin mà con bạn cung cấp trong thời gian tham gia nghiên cứu đến tận khi nghiên cứu hoàn thành.

ĐIỀU GÌ SẼ XẢY RA NẾU CON TÔI BỊ ẢNH HƯỞNG SỨC KHỎE DO THAM GIA VÀO NGHIÊN CỨU

Nếu con bạn bị ảnh hưởng bởi một vấn đề sức khỏe được xác định là trực tiếp liên quan đến nghiên cứu, chúng tôi sẽ chi trả cho các chăm sóc y tế cần thiết cho con bạn theo đúng quy định.

Chữ ký của bạn vào phần cuối của bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu chỉ khẳng định rằng bạn hiểu và sẵn lòng cho con mình tham gia vào nghiên cứu và không có bất kỳ sự cưỡng ép nào.

LỢI ÍCH KINH TẾ

Nghiên cứu này không có bất cứ lợi ích kinh tế nào đối với con bạn.

BẠN CÓ THỂ LIÊN LẠC VỚI AI NẾU CÓ CÂU HỎI

Nếu bạn có bất kỳ câu hỏi nào liên quan đến nghiên cứu. Bạn có thể liên hệ với các nghiên cứu viên chính để có thể được trả lời:

GS.TS. Đặng Đức Anh, Phó Viện trưởng Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

ĐT: 04.39712989. Fax: 04.38212660

ThS. BS. Nguyễn Lương Tâm. Giám đốc Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hà Tĩnh

Ý KIẾN CỦA ANH/CHỊ

Bạn hãy đánh dấu vào ô CÓ hay KHÔNG đồng ý với các nội dung sau

<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không	Tôi đồng ý cho nghiên cứu liên hệ với tôi trong thời gian nghiên cứu
<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không	Tôi đồng ý cho sử dụng hồ sơ bệnh án của con tôi trong trường hợp con tôi mắc các triệu chứng giống cúm phải đi gặp các nhân viên y tế để khám bệnh này hoặc phải nhập viện trong mùa cúm
<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không	Tôi đồng ý cho phép nghiên cứu được lấy và bảo quản mẫu máu của con tôi sử dụng trong tương lai cho những nghiên cứu được Hội đồng Y đức cho phép để nghiên cứu về bệnh cúm và các bệnh nhiễm trùng khác. Tôi hiểu rằng khi tôi điền vào ô CÓ, mẫu máu thừa của con tôi sau khi kết thúc nghiên cứu sẽ tiếp tục được lưu lại và sử dụng cho những nghiên cứu khác trong tương lai. Khi điền vào ô KHÔNG, các mẫu máu của con tôi sẽ được hủy sau khi nghiên cứu này kết thúc.

PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã đọc tất cả các thông tin liên quan đến nghiên cứu Đánh giá hiệu quả của Vitamin D trong phòng bệnh cúm. Tất cả các câu hỏi và thắc mắc của tôi đã được cán bộ y tế giải thích đầy đủ, rõ ràng. Tôi đồng ý cho con mình tham gia nghiên cứu này. Phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu này sẽ được ký thành 2 bản và tôi được giữ 1 bản. Việc tôi ký vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu này không có nghĩa là tôi từ bỏ các quyền hợp pháp của mình.

(Tên của trẻ tham gia nghiên cứu)

Ngày: / /

*(Tên của cha, mẹ/người giám hộ
hợp pháp)*

Ngày: / /

*(Chữ ký của
cha/mẹ, người
giám hộ hợp pháp)*

Cán bộ tư vấn và chịu trách nhiệm bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu

Tôi đã giải thích và trả lời đầy đủ, rõ ràng các câu hỏi của người tham gia nghiên cứu. Tôi tin rằng đối tượng đã hiểu những vấn đề liên quan đến cá nhân mình khi tham gia nghiên cứu.

(tên của cán bộ y tế)

Ngày: / /

(chữ ký của cán bộ y tế)

Nghiên cứu viên chính

Theo quan sát của tôi, đối tượng đủ khả năng hiểu được những thông tin trong bản cung cấp thông tin và thỏa thuận tham gia nghiên cứu, đối tượng tự nguyện tham gia nghiên cứu

(tên của điều tra viên chính)

Ngày: / /

(chữ ký của điều tra viên chính)

**BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN VÀ PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA
NGHIÊN CỨU (DÀNH CHO TRẺ TỪ 7 ĐẾN 17 TUỔI)**

**Tên nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả của sử dụng Vitamin D trong phòng
bệnh cúm**

Nghiên cứu viên chính:

GS.TS. Đặng Đức Anh, Phó Viện trưởng Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

ThS. Nguyễn Lương Tâm, Nghiên cứu sinh khóa 33- Chuyên ngành YTCC-
Viện VSDT Trung ương.

TẠI SAO CHÁU LẠI Ở ĐÂY

Chúng tôi muốn gặp cháu để giới thiệu với cháu về nghiên cứu này. Đây là một nghiên cứu mới, phiếu này sẽ cung cấp cho cháu những thông tin về nghiên cứu. Sau khi chúng tôi đọc cho cháu nghe thông tin trong phiếu này, hoặc sau khi cháu tự đọc phiếu này, nếu có bất kỳ câu hỏi nào cháu hãy hỏi chúng tôi hoặc cha mẹ của mình. Sau đó nếu cháu đồng ý, chúng tôi sẽ mời cháu tham gia vào nghiên cứu này. Cháu có thể từ chối tham gia nghiên cứu nếu không muốn.

NGHIÊN CỨU NÀY TÌM HIỂU GÌ

GS. TS Đặng Đức Anh, Ts. Mark Loeb, trường ĐH McMaster, Canada tiến hành nghiên cứu đánh giá sức khỏe của trẻ em Việt Nam từ 3 đến 17 tuổi để tìm hiểu tác dụng của Vitamin D trong việc phòng bệnh cúm. Ông muốn biết sử dụng Vitamin D có thể phòng bệnh cúm hay không.

BỆNH CÚM LÀ GÌ?

Cúm như là một bệnh giống như bệnh cảm lạnh. Cháu có thể bị ho, sốt, ngứa mũi, chảy nước mũi, và cảm thấy đau mọi cơ thể. Hàng năm, có rất nhiều người mắc bệnh này, một số người bệnh nặng phải điều trị tại bệnh viện. Bệnh cúm rất hay lây từ người này sang người khác.

Vitamin D là một loại vitamin mà cơ thể cháu có thể hấp thụ được từ ánh sáng mặt trời và từ thức ăn hàng ngày. Vitamin D giúp cơ thể người bổ sung canxi rất cần thiết cho xương và cho toàn bộ cơ thể.

TẠI SAO CẦN TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU NÀY

Sẽ có 2 nhóm tiến hành các hoạt động khác nhau. Cháu sẽ quan sát xem điều gì sẽ xảy ra ở 2 nhóm nghiên cứu. Có nhiều nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa Vitamin D và bệnh cúm trước đây. Trong nghiên cứu này chúng tôi muốn chứng minh Vitamin D có hiệu quả trong việc giảm bệnh cúm. Để kiểm tra điều này, chúng tôi mời 300 người khỏe mạnh tham gia vào nghiên cứu, một nửa trong số những người này sẽ được uống Vitamin D 1 lần mỗi tuần, và nửa còn lại sẽ uống một loại thuốc khác có hình dáng, mùi vị giống hệt Vitamin D (gọi là giả dược). Khi tham gia nghiên cứu, các cháu không hề biết mình đang thuộc nhóm nào.

ĐIỀU GÌ XẢY RA KHI CHÁU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU.

Nếu cháu tham gia nghiên cứu, cháu sẽ được phân chia ngẫu nhiên vào nhóm sử dụng Vitamin D hoặc vào nhóm sử dụng giả dược.

Chúng tôi sẽ đề nghị cháu uống 7 giọt (Vitamin D hoặc giả dược) 1 lần mỗi tuần trong thời gian 8 tháng. Thời điểm tham gia nghiên cứu của cháu tính từ lần đầu tiên cháu được uống Vitamin D hay giả dược. Từ thời điểm đó các cán bộ nghiên cứu sẽ bắt đầu thu thập những thông tin về dấu hiệu và

triệu chứng có thể mắc cúm của cháu 2 lần/1 tuần trong 12 tháng. Vào thời gian này, các cán bộ nghiên cứu cũng đề nghị cháu trả lời một bản hỏi được về các thông tin liên quan đến nghiên cứu.

Khi cháu có bất kỳ các triệu chứng nghi do mắc cúm, cán bộ nghiên cứu sẽ trực tiếp đến địa phương và đề nghị cháu cho lấy mẫu ngoáy họng và mũi. Cháu và bố mẹ cũng được hướng dẫn cách tự lấy mẫu trong trường hợp cán bộ nghiên cứu không đến ngay được. Khi cháu bị ốm, bố mẹ cháu sẽ theo dõi cháu và ghi thông tin vào bảng câu hỏi cho sẵn.

Khi tham gia nghiên cứu cháu cũng được đề nghị cho lấy khoảng 3,5ml máu vào thời điểm bắt đầu tham gia và kết thúc nghiên cứu (lượng máu ít hơn 1 thìa cà phê).

ĐIỂM TỐT KHI THAM GIA NGHIÊN CỨU

Việc tham gia nghiên cứu của cháu giúp các bác sỹ trả lời được câu hỏi liệu Vitamin D có khả năng giúp ngăn ngừa bệnh cúm hay không. Điều này rất có giá trị để xây dựng các kế hoạch ứng phó khi dịch cúm xảy ra.

CÁC BẤT LỢI KHI THAM GIA NGHIÊN CỨU

Không có khó khăn gì khi cháu uống Vitamin D hay giả dược hàng tuần.

Cháu cũng có thể cảm thấy không thoải mái, đau khi tiến hành cho máu. Rất hiếm trường hợp xảy ra biến chứng khi lấy máu như nhiễm trùng, đông máu, hoặc viêm chỗ tiêm.

Cháu cũng có thể cảm thấy không thoải mái khi cho lấy mẫu ở họng, tuy nhiên các dấu hiệu này rất nhẹ và không ảnh hưởng đến sức khỏe của cháu.

AI SẼ ĐƯỢC BIẾT CHÁU THAM GIA NGHIÊN CỨU

Chỉ những cán bộ hiện đang tham gia nghiên cứu và những người mà chúng tôi chắc chắn rằng theo đúng luật pháp họ có quyền được biết cháu tham gia nghiên cứu này. Chúng tôi cũng không đưa thông tin của cháu cho bất cứ người nào mà không hỏi ý kiến của cháu, của cha mẹ cháu hoặc người bảo hộ hợp pháp cho cháu. Sau khi kết thúc nghiên cứu, chúng tôi cũng sẽ có những báo cáo về kết quả nghiên cứu, trong các kết quả nghiên cứu này cũng không đưa tên của cháu vào.

SỰ LỰA CHỌN CỦA CHÁU

Cháu có thể quyết định đồng ý hay không đồng ý tham gia nghiên cứu này. Không ai có quyền ép buộc hay tức giận với cháu nếu cháu không đồng ý tham gia. Cháu cũng có thể đồng ý tham gia nghiên cứu nhưng sau đó từ bỏ không tham gia nữa trong quá trình tham gia nghiên cứu. Cháu có thể nói với chúng tôi việc cháu muốn hay không muốn tham gia nghiên cứu này.

CHÁU CÓ THỂ LIÊN LẠC VỚI AI NẾU CÓ CÂU HỎI

Nếu cháu có bất kỳ câu hỏi nào liên quan đến nghiên cứu, cháu có thể liên hệ với các nghiên cứu viên chính để có thể được trả lời:

Giáo sư, Tiến sỹ Đặng Đức Anh, Phó Viện trưởng Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

ĐT: 04.39712989. Fax: 04.38212660

Tiến sỹ Đặng Đình Thoảng. Giám đốc Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hà Nam

Tiến sỹ Sasha Eskandarian, Đại học McMaster. ĐT: 905 525 9140 số máy lẻ 26672.

Ý KIẾN CỦA CHÁU

Cháu hãy đánh dấu vào ô CÓ hay KHÔNG đồng ý với các nội dung sau

<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không	Cháu đồng ý cho cán bộ y tế lấy 2 lần máu ở tay mình. Lần thứ nhất sẽ lấy 3,5ml khi cháu bắt đầu tham gia nghiên cứu và lần thứ 2 sẽ lấy 3,5ml khi tham gia vào nghiên cứu được 8 tháng.
-----------------------------	--------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU CHO TRẺ

Cháu đã đọc những thông tin về nghiên cứu

Nếu cháu đồng ý tham gia nghiên cứu, hãy viết tên mình vào dòng dưới

Cháu,....., (tên chữ hoa) đồng ý tham gia nghiên cứu

Ngày tháng năm

Cán bộ tư vấn và chịu trách nhiệm bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu

Tôi đã giải thích và trả lời đầy đủ, rõ ràng các câu hỏi của người tham gia nghiên cứu. Tôi tin rằng đối tượng đã hiểu những vấn đề liên quan đến cá nhân mình khi tham gia nghiên cứu.

(tên của cán bộ y tế)

Ngày: / /

(chữ ký của cán bộ y tế)

Điều tra viên chính

Theo quan sát của tôi, đối tượng đủ khả năng hiểu được những thông tin trong bản cung cấp thông tin và thỏa thuận tham gia nghiên cứu, đối tượng tự nguyện tham gia nghiên cứu

(tên của điều tra viên chính)

Ngày: / /

(chữ ký của điều tra viên chính)

PHỤ LỤC 2

Các biến số/ chỉ số nghiên cứu và phương pháp thu thập

TT	Tên biến số/ chỉ số	Định nghĩa	Loại biến	Phương pháp thu thập
Thông tin chung và tiền sử bệnh				
1.	Tuổi	Tuổi của đối tượng nghiên cứu tính theo năm	Biến định lượng	Phỏng vấn bà mẹ/ đối tượng theo bảng hỏi
2.	Giới	Giới tính của đối tượng nghiên cứu (Nam/ nữ)	Biến định tính	Phỏng vấn bà mẹ/ đối tượng theo bảng hỏi
Triệu chứng lâm sàng và yếu tố liên quan				
3.	Các triệu chứng liên quan nhiễm trùng đường hô hấp cấp do vi rút	Sự có mặt hoặc không các triệu chứng liên quan hội chứng cúm khi lấy mẫu ngoáy họng: Sốt ($> = 38^{\circ}\text{C}$); Ho; Ngạt mũi/chảy nước mũi; Đau họng; Đau đầu; Vấn đề về xoang; Đau cơ; Mệt mỏi; Đau tai; Nhiễm trùng tai; Ốn lạnh và các triệu chứng khác	Biến định tính Nhị phân: Có/ Không	Phỏng vấn bà mẹ/ đối tượng theo bảng hỏi
	Mức độ khởi phát các triệu chứng	Đánh giá sự xuất hiện các triệu chứng theo mức độ từ nhẹ tới nặng	Biến định tính - Thứ bậc 1: nhẹ 3: trung bình 5: nặng	Phỏng vấn bà mẹ/ đối tượng theo bảng hỏi và đánh giá của cán bộ y tế
4.	Cơ sở điều trị trong quá trình nhiễm	Loại cơ sở y tế bệnh nhân đến	Biến định tính	

TT	Tên biến số/ chỉ số	Định nghĩa	Loại biến	Phương pháp thu thập
	khuẩn hô hấp	điều trị khi nhiễm khuẩn hô hấp		
5.	Các loại thuốc đã sử dụng	Các thuốc được chỉ định trong quá trình điều trị	Biến định tính	Phỏng vấn bà mẹ/ đối tượng theo bảng hỏi và đánh giá của cán bộ y tế
6.	Số ngày phải nghỉ học, số ngày bố/ mẹ phải nghỉ làm để chăm sóc	Số ngày nghỉ của đối tượng hoặc cha mẹ khi đối tượng phải nằm viện hoặc ở nhà điều trị bệnh	Biến định lượng	Phỏng vấn bà mẹ/ đối tượng theo bảng hỏi
7.	Thời gian nhập viện và số ngày nằm viện điều trị	Số ngày nằm viện điều trị	Biến định lượng	Phỏng vấn bà mẹ/ đối tượng theo bảng hỏi
8.	Bệnh được chẩn đoán khi nằm viện	Bệnh theo chẩn đoán khi ra viện của bác sĩ điều trị	Biến định tính	Phỏng vấn bà mẹ/ đối tượng theo bảng hỏi
9.	Các dấu hiệu ngộ độc vitamin D	Sự xuất hiện các dấu hiệu ngộ độc vitamin D	Biến định tính Nhị phân: Có/ Không	Quan sát của cán bộ y tế theo bảng hỏi
10.	Thời gian xuất hiện	Số ngày xuất hiện các triệu chứng ngộ độc: thời gian bắt đầu/ thời gian kết thúc	Biến định lượng	Phỏng vấn bà mẹ/ đối tượng theo bảng hỏi
11.	Kết quả xét nghiệm khẳng định ngộ độc	Kết quả xét nghiệm hàm lượng 25(OH)D trong máu > 100 ng/ml	Biến định lượng	Theo kết quả xét nghiệm máu hàm lượng vitamin D
12.	Các bất lợi gặp phải trong quá trình cho uống giả	Sự xuất hiện hoặc không của các bất lợi	Biến định tính Nhị phân: Có/ Không	Phỏng vấn bà mẹ/ đối tượng theo bảng hỏi

TT	Tên biến số/ chỉ số	Định nghĩa	Loại biến	Phương pháp thu thập
	được/ vitamin D			và đánh giá của cán bộ y tế
13.	Mức độ xuất hiện của các bất lợi	Mức độ xuất hiện của các bất lợi theo 5 mức độ từ nhẹ tới tử vong	Biến định tính - Thứ bậc: 5 mức độ: nhẹ/ trung bình/ nặng/ đe dọa tính mạng/ tử vong	Đánh giá của cán bộ y tế
14.	Liên quan đến các hoạt động trong nghiên cứu	Mức độ có liên quan của các bất lợi đến hoạt động nghiên cứu	Biến định tính - Thứ bậc: 5 mức độ: không liên quan/ ít có khả năng không liên quan/ có thể liên quan/ nhiều khả năng liên quan/ chắc chắn có liên quan	Đánh giá của cán bộ y tế
Kết quả cận lâm sàng				
15.	Kết quả xét nghiệm PCR đa môi chẩn đoán nhiễm vi rút đường hô hấp	Loại vi rút mà đối tượng có biểu hiện nhiễm hội chứng cúm hoặc viêm đường hô hấp mắc phải theo khẳng định từ kết quả PCR đa môi	Biến định tính Nhị phân: Có/ Không	Ghi nhận của cán bộ xét nghiệm
16.	Hàm lượng Vitamin D trong máu trước và sau can thiệp.	Hàm lượng của 25(OH)D trong máu đối tượng nghiên cứu trước và sau can thiệp	Biến định lượng	Ghi nhận của cán bộ xét nghiệm
Biến số khác				
17.	Số người bỏ cuộc	Số người bỏ cuộc trong quá trình	Biến định lượng	Ghi nhận của giám sát viên

TT	Tên biến số/ chỉ số	Định nghĩa	Loại biến	Phương pháp thu thập
		nghiên cứu		
18.	Nguyên nhân tử vong (nếu có)	Các nguyên nhân tử vong của các đối tượng tham gia nghiên cứu	Biến định tính Nhị phân: Có/ Không	Ghi nhận của nghiên cứu viên