

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG



VŨ NGỌC HÀ

**TÍNH AN TOÀN, ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA
VẮC XIN HO GÀ VÔ BÀO Ở PHỤ NỮ MANG THAI,
ẢNH HƯỞNG CỦA KHÁNG THỂ TỪ MẸ TRUYỀN
SANG CON**

**Chuyên ngành: Vệ sinh Xã hội học và Tổ chức Y tế
Mã số: 62.72.01.64**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI, 2016

**Công trình được hoàn thành tại
Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS. TS. Đặng Đức Nhu**
- 2. GS. TS. Đặng Đức Anh**

Phản biện 1: PGS. TS. Trần Ngọc Hữu

Phản biện 2: GS. TSKH. Vũ Minh Thục

Phản biện 3: TS. Nguyễn Thị Lan Phương

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

Vào hồi 9 giờ, ngày 16 tháng 12 năm 2016.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện quốc gia
2. Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	TIẾNG VIỆT	TIẾNG ANH
DTaP	Vắc xin bạch hầu – uốn ván - ho gà vô bào	Diphtheria – tetanus acellular pertussis vaccine
DTwP	Vắc xin bạch hầu – uốn ván - ho gà toàn tế bào	Diphtheria–tetanus whole cell pertussis vaccine
ELISA	Xét nghiệm miễn dịch hấp thụ men	Enzyme - linked immunosorbent assay
EPI	Chương trình tiêm chủng mở rộng	Expanded Programme on Immunization
GMC	Nồng độ kháng thể trung bình nhân	Geometric Mean Concentrate
Hib		Haemophilus influenzae type B
Ig	Globulin miễn dịch	Immunoglobulin
IPV	Vắc xin bại liệt bất hoạt	Inactivated Polio Vaccine
PCR	Phản ứng khuếch đại gen	Polymerase Chain Reaction
PT	Độc tố ho gà	Pertussis toxin
Tdap	Vắc xin giải độc tố bạch hầu liều thấp – giải độc tố uốn ván - ho gà vô bào	
Th	Tế bào T hỗ trợ	T helper
VX TCMR	Vắc xin Tiêm chủng mở rộng	
WHO	Tổ chức Y tế thế giới	World Health Organization

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ho gà là bệnh truyền nhiễm cấp tính ở đường hô hấp gây ra bởi *Bordetella pertussis*, là một trong năm bệnh gây tử vong cao nhất ở trẻ em. Bệnh được truyền từ người sang người. Mặc dù đã thực hiện nhiều chiến lược tiêm chủng khác nhau nhưng số ca mắc ho gà vẫn tiếp tục tăng lên. Hàng năm ước tính trên toàn thế giới có khoảng 50 triệu ca mắc ho gà và khoảng 300.000 ca tử vong. Hầu hết các ca tử vong là trẻ em dưới một tuổi, đối tượng chưa được tiêm chủng hoặc tiêm chủng chưa đầy đủ.

Trong khi việc tiêm vắc xin ho gà cho trẻ đã được tiến hành rộng rãi thì việc tiêm vắc xin ho gà vô bào cho phụ nữ mang thai nhằm tăng hiệu quả bảo vệ trẻ sơ sinh chống lại ho gà còn rất hạn chế và chưa được tiến hành tại Việt Nam, bên cạnh đó những vấn đề về tính an toàn, đáp ứng miễn dịch và sự truyền kháng thể từ mẹ sang con, ảnh hưởng của kháng thể mẹ truyền tới đáp ứng miễn dịch của trẻ còn nhiều vấn đề chưa sáng tỏ, cần phải nghiên cứu thêm.

Xuất phát từ nhu cầu thực tế nói trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **”Tính an toàn, đáp ứng miễn dịch của vắc xin ho gà vô bào ở phụ nữ mang thai và ảnh hưởng của kháng thể từ mẹ truyền sang con”**, với các mục tiêu sau:

1. *Đánh giá tính an toàn và đáp ứng miễn dịch ở phụ nữ mang thai sau tiêm vắc xin có thành phần ho gà vô bào.*

2. *Đánh giá khả năng truyền kháng thể từ mẹ sang con và ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch ở trẻ sau tiêm vắc xin có thành phần ho gà vô bào.*

*** Những đóng góp mới về khoa học của luận án**

- Kết quả nghiên cứu lần đầu tiên đánh giá tính an toàn, đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin ho gà vô bào cho phụ nữ mang thai tại Việt Nam.

- Đánh giá sự truyền kháng thể từ mẹ sang con nhằm bảo vệ trẻ chống lại ho gà trong khoảng thời gian từ lúc sinh tới lúc được tiêm phòng vắc xin theo Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia.

- Đánh giá ảnh hưởng của kháng thể mẹ truyền tới đáp ứng miễn dịch của trẻ sau tiêm những mũi vắc xin cơ bản theo Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia.

*** Giá trị thực tiễn của luận án**

- Việc tiêm phòng vắc xin ho gà vô bào trong thời kỳ mang thai sẽ bảo vệ cả mẹ và con chống lại ho gà.

- Kết quả luận án sẽ góp phần xây dựng chiến lược tiêm phòng mới nhằm bảo vệ trẻ sơ sinh chống lại ho gà.

*** Cấu trúc của luận án**

- Luận án gồm 118 trang;

- Đặt vấn đề: 2 trang; Chương 1: Tổng quan 31 trang; Chương 2: Phương pháp nghiên cứu 17 trang; Chương 3: Kết quả nghiên cứu 39 trang; Chương 4: Bàn luận 26 trang; Kết luận: 2 trang; Kiến nghị: 1 trang; 16 bảng; 26 biểu đồ; 138 tài liệu tham khảo (6 tài liệu tiếng Việt và 132 tài liệu tiếng Anh).

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1 Dịch tễ bệnh ho gà

Bệnh ho gà xuất hiện ở mọi nơi trên thế giới và thường xảy ra ở trẻ em. Trước khi có vắc xin, bệnh ho gà phát triển mạnh và bùng nổ thành dịch có tính chu kỳ khoảng 3 - 4 năm ở nhiều nước. Sau hơn 40 năm sử dụng vắc xin cùng với việc cải

thiện đời sống và chăm sóc sức khỏe, tỷ lệ mắc bệnh ho gà trên thế giới đã giảm xuống từ 100 đến 150 lần vào năm 1970. Nhưng ở thập kỷ 80 và 90 của thế kỷ 20, tỷ lệ mắc ho gà lại tiếp tục tăng. Kết quả nghiên cứu dịch tễ học cho biết số mắc thật còn cao hơn số được báo cáo do miễn dịch bảo vệ sau tiêm vắc xin ho gà bị suy giảm nhanh nên trẻ đã được tiêm phòng sau một thời gian vẫn bị mắc bệnh.

Tại Việt Nam, nhờ làm tốt công tác tiêm chủng, tỷ lệ mắc của ho gà năm 1984 là 84,4/100.000 dân nhưng đến năm 2004 đã giảm còn 0,46/100.000 dân, giảm 183 lần. Tuy nhiên việc chẩn đoán các ca bệnh ho gà chủ yếu dựa vào lâm sàng và có thể nhầm lẫn với các bệnh viêm đường hô hấp khác. Số các ca bệnh ho gà được báo cáo hàng năm luôn ở mức thấp, tuy nhiên trong một nghiên cứu được thực hiện năm 2014 tại Bệnh viện Nhi Trung ương, có khoảng 23,5% (n=102) mẫu dịch nhày đường hô hấp của trẻ viêm đường hô hấp cấp dương tính với PCR, bao gồm trẻ dưới 3 tháng tuổi chiếm 33,3%, trẻ chưa tiêm đủ liều chiếm 58,3% và đã tiêm đầy đủ chiếm 8,3%. Sự khác biệt về định nghĩa ca bệnh khiến nhiều ca bệnh nhẹ với triệu chứng lâm sàng không điển hình không được chẩn đoán chính xác, trở thành nguồn lây, trung gian truyền bệnh ho gà.

1.2 Định nghĩa ca bệnh ho gà

- Theo định nghĩa ca bệnh ho gà của Tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 1991: Một trẻ được coi là bị ho gà khi: ho kéo dài ≥ 21 ngày + nuôi cấy vi khuẩn ho gà (+) và/hoặc xét nghiệm kháng thể kháng PT, FHA, FIM_{2,3} tăng cao hoặc trong vòng 28 ngày có tiếp xúc trực tiếp với một ca bệnh ho gà đã được chẩn đoán xác định. Năm 2000, WHO sử dụng định nghĩa ca

bệnh ho gà đã được điều chỉnh lại, ca bệnh ho gà được chẩn đoán xác định khi:

+ Bệnh nhân ho kéo dài ≥ 14 ngày + nuôi cấy vi khuẩn (+) và/hoặc xét nghiệm huyết thanh dương tính (sử dụng ELISA phát hiện nồng độ kháng thể kháng ho gà tăng cao); hoặc: có yếu tố dịch tễ (liên quan đến một ca bệnh ho gà khác đã được chẩn đoán xác định) + Phản ứng PCR (+).

1.3 Miễn dịch thụ động chống ho gà

Trẻ em mới sinh có kháng thể từ mẹ truyền sang. IgG kháng FHA, PT...được phát hiện ở máu cuống rốn, hoặc huyết thanh trẻ khỏe mạnh trước khi được tiêm mũi DTwP đầu tiên. Nồng độ IgG anti PT và antiFHA trong huyết thanh trẻ phụ thuộc nhiều vào nồng độ tương ứng của các kháng thể trong máu của mẹ. Kháng thể thụ động từ mẹ truyền cho con sẽ mất đi sau vài tháng, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng lượng kháng thể antiPT giảm một nửa sau 36 ngày. Việc gây miễn dịch cho mẹ trong quá trình mang thai bằng cách tiêm vắc xin ho gà vô bào sẽ giúp bảo vệ trẻ ngay từ khi sinh tới lúc được tiêm phòng vắc xin ho gà theo Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia.

Chương 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu.

- Nhóm 1 (nhóm tiêm ADACEL[®]): Gồm 50 cặp mẹ - con, mẹ được tiêm vắc xin Tdap (ADACEL[®]) của hãng Sanofi trong khoảng tuần 20-32 của thai kỳ. Trẻ sinh ra được tiêm 3 mũi vắc xin Infanrix[®] hexa của hãng Glaxo Smith Kline vào cuối tháng tuổi thứ 2, 3 và 4 theo lịch của Chương trình Tiêm chủng mở rộng quốc gia.

- Nhóm 2: Gồm 50 cặp mẹ - con, mẹ không tiêm vắc xin Tdap, thay vào đó là vắc xin TT của IVAC[®] trong thời kỳ mang thai theo lịch của Chương trình Tiêm chủng mở rộng quốc gia (nhóm tiêm vắc xin TCMR). Con được tiêm 3 mũi vắc xin Infanrix[®] hexa của hãng Glaxo Smith Kline vào cuối tháng tuổi thứ 2, 3 và 4 theo lịch của Chương trình Tiêm chủng mở rộng quốc gia.

** Tiêu chuẩn lựa chọn*

- Phụ nữ có thai 20 – 32 tuần. Tình trạng sức khỏe tốt.
- Sẵn sàng tiêm phòng trong thời kỳ có thai
- Đồng ý được theo dõi bằng gặp gỡ và điện thoại.
- Sẵn sàng cho con được tiêm chủng theo lịch tiêm phòng

** Tiêu chuẩn loại trừ*

- Mắc các bệnh nghiêm trọng
- Tiền sử dị ứng với vắc xin
- Mới tiêm phòng vắc xin trong vòng 4 tuần

2.2 Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện tại 3 xã Đức Lý, Bắc Lý và Nhân Chính của huyện Lý Nhân, tỉnh Hà Nam.
- Thời gian từ tháng 12/2012 đến tháng 3/2014.

2.3 Vắc xin sử dụng trong nghiên cứu

- Vắc xin uốn ván TT
- Vắc xin ADACEL[®] (Tdap): Vắc xin có giải độc tố bạch hầu giảm liều + giải độc tố uốn ván + Thành phần ho gà vô bào.

- Vắc xin Infanrix[®] hexa: Vắc xin 6 trong 1 phòng các bệnh bạch hầu, ho gà, uốn ván, bại liệt, viêm gan B và Hib.

2.4 Phương pháp nghiên cứu

2.4.1 Thiết kế nghiên cứu

- Sử dụng phương pháp thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, mù kép (*Randomized Control Clinical Trial, Double Blind*).

2.4.2 Các bước tiến hành

- Tập huấn cho cán bộ tham gia nghiên cứu; Tuyển chọn đối tượng; Phân nhóm ngẫu nhiên; Cấp mã số cho đối tượng; Tiêm vắc xin; Giám sát theo dõi đối tượng.

2.5 Các chỉ số đánh giá

2.5.1 Chỉ số đánh giá tính an toàn

- Đánh giá tính an toàn: các tác dụng phụ tại chỗ và toàn thân: mệt mỏi, sốt, đau nơi tiêm..., tác dụng phụ nghiêm trọng..

2.5.2 Chỉ số đánh giá tính sinh miễn dịch

- Nồng độ trung bình của antiFHA, antiPRN, antiPT được tính toán theo nồng độ kháng thể trung bình nhân (GMC), đơn vị là IU/ml, khoảng tin cậy 95%. Chuyển đảo huyết thanh được định nghĩa là nồng độ kháng thể sau tiêm vắc xin cao hơn 4 lần nồng độ kháng thể trước tiêm vắc xin (tính theo GMC).

- Thời điểm và số lần lấy máu: Mẹ lấy máu 3 lần: Trước tiêm vắc xin, sau tiêm một tháng và khi sinh. Con lấy máu 3 lần: Máu cuống rốn khi sinh, trước tiêm vắc xin Infanrix® và sau tiêm mũi Infanrix® thứ 3 một tháng.

- Kỹ thuật xét nghiệm: Sử dụng kỹ thuật ELISA.

2.5.3 Các chỉ số đánh giá yếu tố ảnh hưởng

- Tuổi mẹ, thời điểm tiêm vắc xin.

2.6 Phương pháp xử lý số liệu

- Sử dụng phần mềm SPSS ver22. Phân tích hồi quy với hệ số r, so sánh trung bình qua phương sai...

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Tính an toàn của vắc xin ho gà vô bào khi tiêm cho phụ nữ mang thai

Bảng 3.2: Phản ứng phụ sau tiêm vắc xin cho phụ nữ mang thai

Phản ứng phụ		Nhóm		Tổng
		ADACEL (n=53)	VX TCMR (n=50)	
Mệt mỏi	n	0	2	2
	%	0%	4%	1,9%
Sốt	n	0	1	1
	%	0%	2%	1%
Ngứa và đau tại vị trí tiêm	n	2	3	5
	%	3,8%	6%	4,9%
Đau ở vị trí tiêm	n	18	14	32
	%	34%	28%	31%
Sần ở vị trí tiêm	n	0	3	3
	%	0%	6%	2,9%
Sưng tấy và đau ở vị trí tiêm	n	3	1	4
	%	5,7%	2%	3,9%
Tổng		23	24	47

- Không có phản ứng phụ nghiêm trọng liên quan đến vắc xin xảy ra. Đau ở nơi tiêm là phản ứng phụ nổi bật nhất với tỷ lệ ~ 43,5% ở nhóm tiêm ADACEL[®] và 36% ở nhóm tiêm vắc xin TCMR.

3.2 Đáp ứng miễn dịch của phụ nữ mang thai sau tiêm vắc xin ho gà và một số yếu tố ảnh hưởng.

3.2.1 Đáp ứng miễn dịch của phụ nữ mang thai

Bảng 3.3: Nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu mẹ trước tiêm vắc xin

Kháng thể (IU/ml)	Trước tiêm	
	ADACEL GMC 95%CI (n=52)	VX TCMR GMC 95%CI (n=50)
antiFHA	21,22 (17,44 - 26,03)	19,08 (15,26 - 23,95)
p	> 0,05	
antiPRN	6,46 (4,82 - 8,73)	8,96 (6,75 - 12,21)
p	> 0,05	
antiPT	8,23 (6,5 - 10,63)	7,83 (5,88 - 10,23)
p	> 0,05	

Bảng 3.4: Nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu mẹ sau tiêm vắc xin một tháng

Kháng thể (IU/ml)	Sau tiêm 1 tháng	
	ADACEL GMC 95%CI (n=51)	VX TCMR GMC 95%CI
antiFHA	199,79 (172,49 - 231,6)	Không lấy mẫu
antiPRN	158,12 (126,19 - 197,17)	Không lấy mẫu
antiPT	33,11 (26,25 - 41,81)	Không lấy mẫu

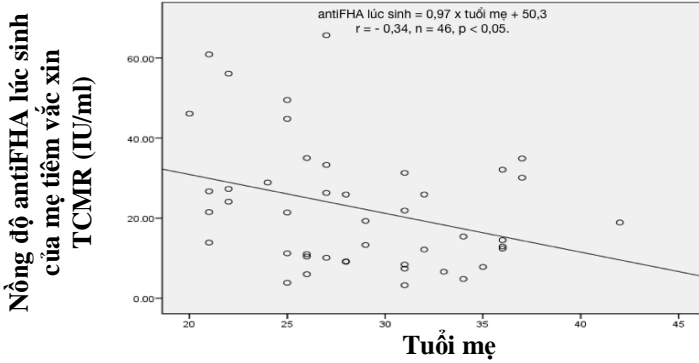
Bảng 3.6: Nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu mẹ khi sinh

Kháng thể (IU/ml)	Khi sinh	
	ADACEL GMC (95%CI) (n=49)	VX TCMR GMC 95%CI (n=46)
antiFHA	118,2 (99,05 - 140,61)	17,57 (14,19 - 21,96)
p	< 0,001	
antiPRN	80,63 (62,56 - 105,49)	9,33 (7,13 - 12,65)
p	< 0,001	
antiPT	16,85 (13,4 - 21,83)	6,01 (4,57 - 8,05)
p	< 0,001	

- Sau tiêm vắc xin ADACEL[®] một tháng nồng độ antiFHA, antiPRN, antPT đều tăng trên 4 lần (chuyển đảo huyết thanh). Nồng độ kháng thể kháng ho gà của nhóm tiêm ADCEL[®] cao hơn nhóm tiêm vắc xin TCMR, p<0,001

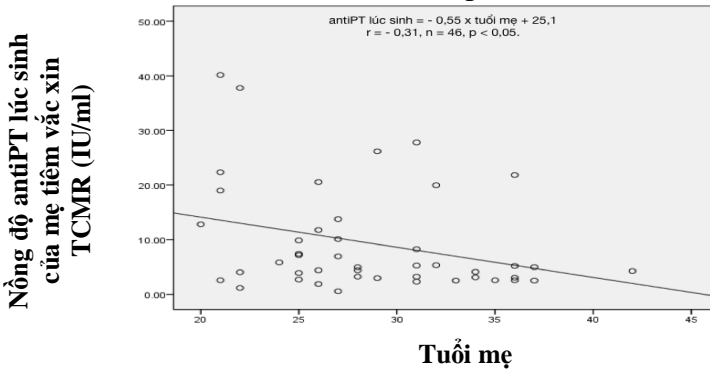
3.2.2 Một số yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của mẹ

3.2.2.1 Tương quan giữa tuổi và nồng độ kháng thể lúc sinh



Biểu đồ 3.9: Tương quan giữa nồng độ antiFHA lúc sinh - tuổi mẹ, nhóm tiêm vắc xin TCMR

- Tương quan nghịch, mức độ vừa, giữa nồng độ antiFHA ở thời điểm sinh với tuổi của mẹ ở những phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin TCMR ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

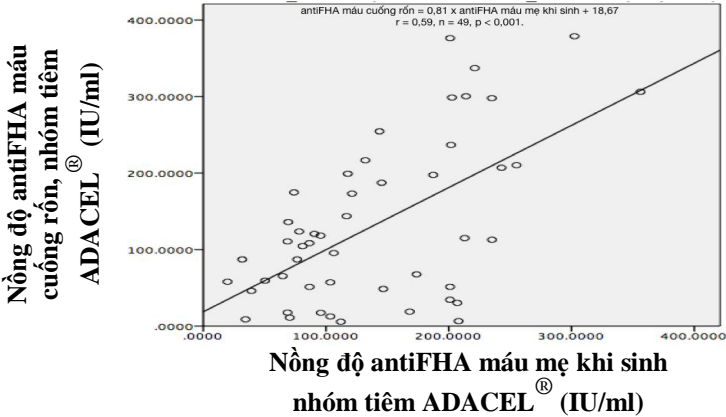


Biểu đồ 3.10: Tương quan giữa nồng độ antiPT lúc sinh - tuổi mẹ, nhóm tiêm vắc xin TCMR

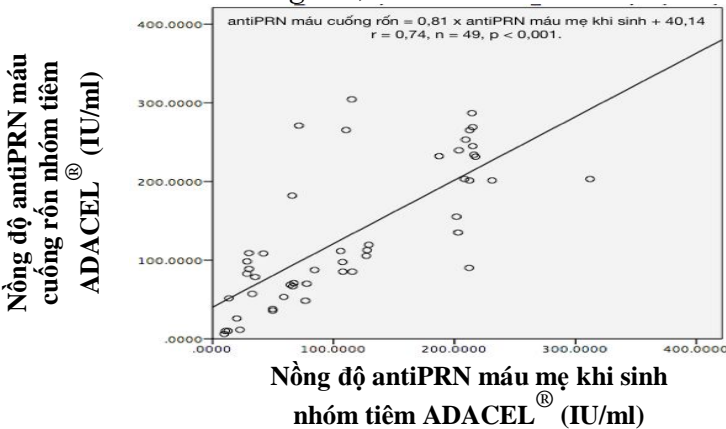
- Tương quan nghịch, mức độ vừa, giữa nồng độ antiPT ở thời điểm sinh với tuổi của mẹ ở nhóm phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin TCMR ($r = -0,31$; $p < 0,05$).

3.3 Tương quan giữa nồng độ kháng thể máu cuống rốn và nồng độ kháng thể máu mẹ khi sinh

Có sự tương quan thuận, mức độ vừa ở nhóm tiêm ADACEL[®], tương quan thuận, mức độ chặt ở nhóm tiêm vắc xin TCMR giữa nồng độ kháng thể của mẹ khi sinh với nồng độ kháng thể máu cuống rốn của con.

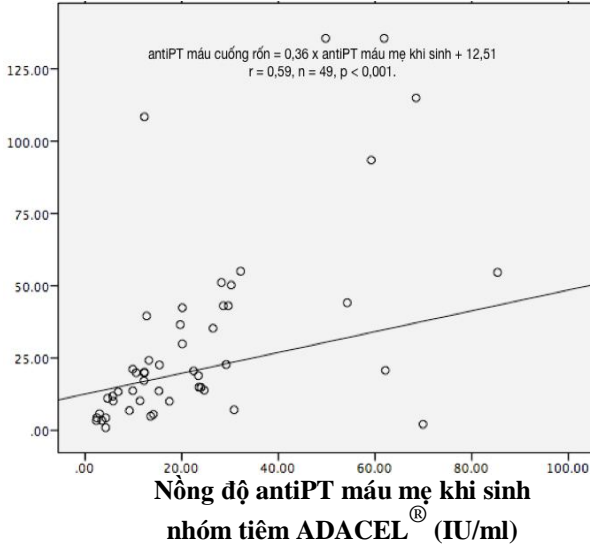


Biểu đồ 3.19: Tương quan nồng độ antiFHA máu mẹ khi sinh - máu cuống rốn, nhóm tiêm ADACEL[®]



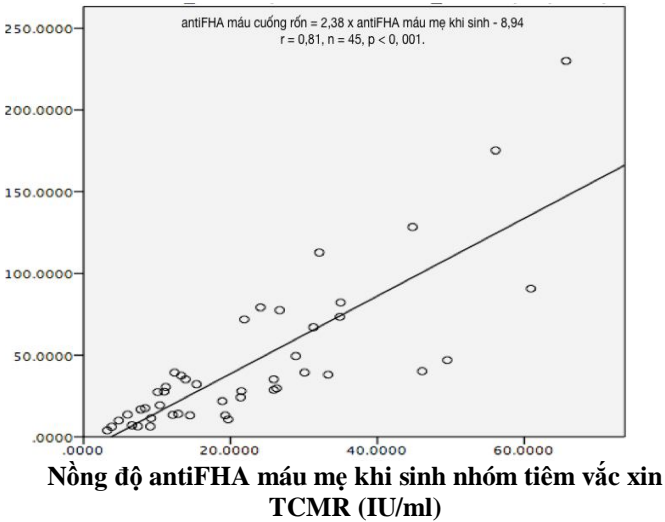
Biểu đồ 3.20: Tương quan nồng độ antiPRN máu mẹ khi sinh - máu cuống rốn, nhóm tiêm ADACEL[®]

**Nồng độ antiPT máu cường rốn nhóm
tiêm ADACEL® (IU/ml)**

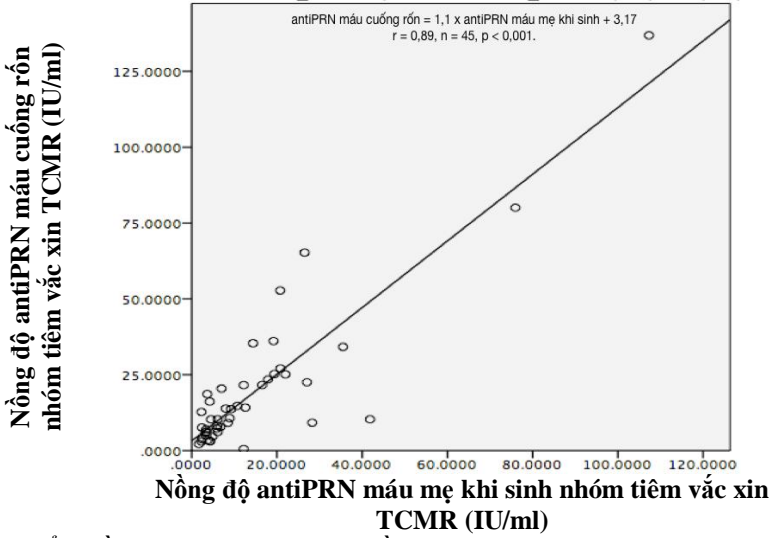


*Biểu đồ 3.21: Tương quan nồng độ antiPT máu mẹ khi sinh -
máu cường rốn nhóm tiêm ADACEL®*

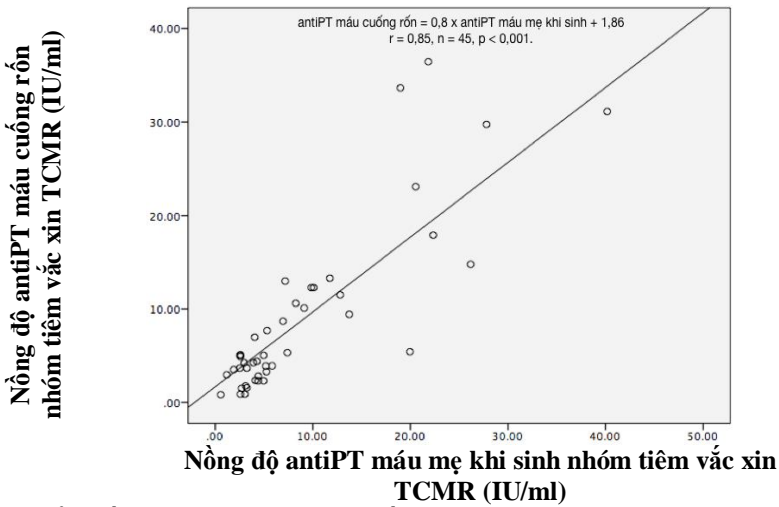
**Nồng độ antiFHA máu cường rốn
nhóm tiêm vắc xin
TCMR (IU/ml)**



*Biểu đồ 3.22: Tương quan nồng độ antiFHA máu mẹ khi sinh -
máu cường rốn nhóm tiêm vắc xin TCMR*



Biểu đồ 3.23: Tương quan nồng độ antiPRN máu mẹ khi sinh - máu cuống rốn nhóm tiêm vắc xin TCMR



Biểu đồ 3.24: Tương quan nồng độ antiPT máu mẹ khi sinh - máu cuống rốn nhóm tiêm vắc xin TCMR

3.4 Nồng độ kháng thể của trẻ tại các thời điểm lấy mẫu nghiên cứu

Bảng 3.10: Nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu cuống rốn của trẻ

Kháng thể (IU/ml)	Cuống rốn	
	ADACEL GMC (95%CI) (n=49)	VX TCMR GMC (95%CI) (n=45)
antiFHA	84,78 (60,87 - 114,67)	28,88 (22,16 - 38,2)
p	< 0,001	
antiPRN	96,03 (72,98 - 122,27)	11,7 (8,83 - 16,08)
p	< 0,001	
antiPT	18,7 (13,91 - 24,71)	5,57 (4,26 - 7,45)
p	< 0,001	

- Nồng độ antiFHA, antiPRN, antiPT trong máu cuống rốn của những đứa trẻ là con nhóm phụ nữ được tiêm ADACEL[®] cao hơn rõ rệt khi so với nồng độ kháng thể tương ứng ở những đứa trẻ có mẹ được tiêm vắc xin TCMR, với $p < 0,001$.

Bảng 3.11: Nồng độ kháng thể kháng ho gà của trẻ thời điểm trước tiêm Infanrix

Kháng thể (IU/ml)	Trước tiêm mũi 1 Infanrix (8 tuần tuổi)	
	ADACEL GMC (95%CI) (n=51)	VX TCMR GMC (95%CI) (n=47)
antiFHA (IU/ml)	50,2 (37,42 - 67,42)	7,11 (5,35 - 9,51)
p	< 0,001	
antiPRN (IU/ml)	43,94 (30,04 - 60,77)	4,06 (2,98 - 5,48)
p	< 0,001	
antiPT (IU/ml)	32,05 (21,9 - 44,88)	5,08 (3,61 - 6,96)
p	< 0,001	

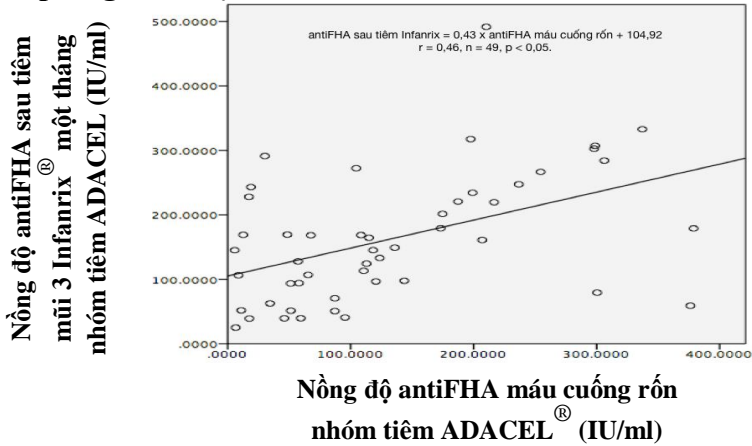
- Nồng độ antiFHA, antiPRN, antiPT thời điểm trước tiêm Infanrix của những đứa trẻ là con nhóm phụ nữ được tiêm ADACEL[®] cao hơn rõ rệt khi so với nồng độ kháng thể tương ứng ở những đứa trẻ có mẹ được tiêm vắc xin TCMR, với $p < 0,001$.

Bảng 3.12: Nồng độ kháng thể kháng ho gà của trẻ thời điểm sau tiêm mũi 3 Infanrix một tháng

Kháng thể (IU/ml)	Sau tiêm mũi 3 Infanrix một tháng (20 tuần tuổi)	
	ADACEL GMC (95%CI) (n=51)	VX TCMR GMC (95%CI) (n=47)
antiFHA (IU/ml)	131,63 (108,18 - 157,45)	73,3 (64,2 - 83,83)
p	< 0,001	
antiPRN (IU/ml)	118,36 (97,69 - 142,03)	89,43 (72 - 106,82)
p	< 0,05	
antiPT (IU/ml)	146,87 (124,92 - 170,22)	69,97 (60,6 - 81,63)
p	< 0,001	

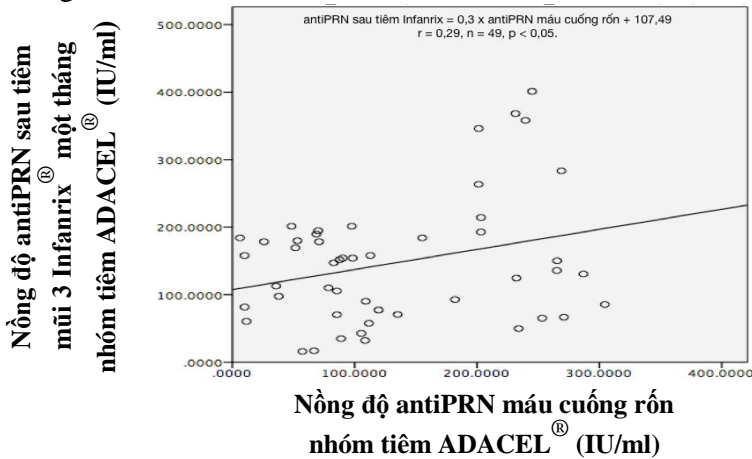
- Nồng độ antiFHA, antiPRN, antiPT thời điểm sau tiêm mũi 3 Infanrix một tháng của những đứa trẻ là con nhóm phụ nữ được tiêm ADACEL[®] cao hơn rõ rệt khi so với nồng độ kháng thể tương ứng ở những đứa trẻ có mẹ được tiêm vắc xin TCMR, với $p < 0,001$ và $p < 0,05$.

3.5 Tương quan giữa nồng độ kháng thể máu cuống rốn và đáp ứng miễn dịch của trẻ



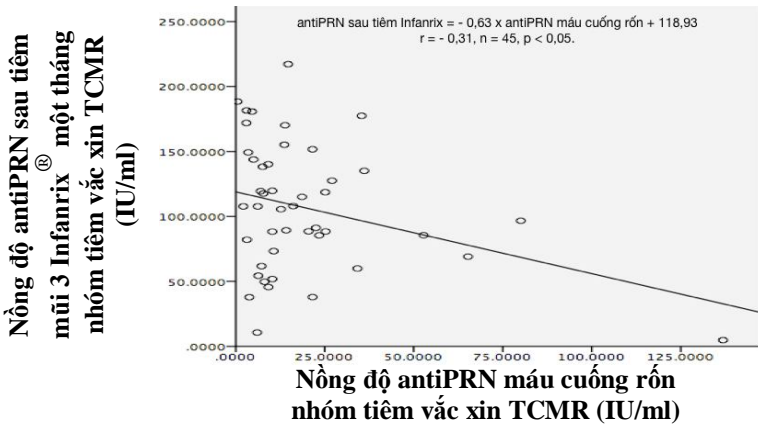
Biểu đồ 3.15: Tương quan giữa nồng độ antiFHA máu cuống rốn - sau tiêm mũi 3 Infanrix[®] một tháng, nhóm tiêm ADACEL[®]

- Tương quan thuận, mức độ vừa giữa nồng độ antiFHA máu cuống rốn – nồng độ antiFHA sau tiêm Infanrix mũi 3 một tháng ở nhóm tiêm ADACEL[®].



Biểu đồ 3.16: Tương quan giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn - sau tiêm mũi 3 Infanrix[®] một tháng, nhóm tiêm ADACEL[®]

- Tương quan thuận, mức độ yếu giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn – nồng độ antiPRN sau tiêm Infanrix mũi 3 một tháng ở nhóm tiêm ADACEL[®].



Biểu đồ 3.17: Tương quan nồng độ antiPRN máu cuống rốn - sau tiêm mũi 3 Infanrix[®] một tháng, nhóm tiêm vắc xin TCMR

- Tương quan nghịch, mức độ vừa giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn – nồng độ antiPRN sau tiêm Infanrix mũi 3 một tháng ở nhóm tiêm vắc xin TCMR.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1 Tính an toàn khi tiêm vắc xin ho gà vô bào cho phụ nữ mang thai

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm tiêm ADACEL[®] xảy ra phản ứng phụ trên 23 phụ nữ mang thai, không có biến chứng nghiêm trọng nào liên quan đến vắc xin, nổi bật chỉ là đau tại nơi tiêm với tỷ lệ ~ 43,5% ở nhóm tiêm ADACEL (n=53), thời gian tồn tại phản ứng phụ trung bình 1 - 2 ngày. Ở nhóm tiêm TT xảy ra 24 phản ứng phụ trên 23 phụ nữ mang

thai, nổi bật là đau nơi tiêm với 36% (n=50), thời gian tồn tại phản ứng phụ trung bình 1,3 ngày. Các phản ứng phụ thu được trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng tỷ lệ phản ứng phụ sau tiêm vắc xin ADACEL được công bố qua nhiều nghiên cứu là từ 24,7%-65,7%. Kết quả thu được của chúng tôi thấp hơn khá nhiều khi so sánh với kết quả nghiên cứu tại Bỉ khi tiêm vắc xin Boostrix cho 54 phụ nữ mang thai, xuất hiện 45 phản ứng phụ trên 43 phụ nữ mang thai với triệu chứng nổi bật là đau nơi tiêm với 74%. Nghiên cứu của Munoz được thực hiện tại Mỹ khi tiêm Tdap cho 33 phụ nữ mang thai, có 75,8% xuất hiện phản ứng phụ đau tại nơi tiêm. Chúng tôi cho rằng số dĩ kết quả tại Việt Nam thấp hơn do việc theo dõi và ghi chép phản ứng sau tiêm thông qua Phiếu theo dõi tại nhà đã không được thực hiện một cách đầy đủ.

4.2 Đáp ứng miễn dịch của phụ nữ mang thai sau tiêm vắc xin ho gà vô bào

Sau khi tiêm ADACEL[®] một tháng nồng độ antiPT tăng cao > 4 lần (có chuyển đảo huyết thanh) và khi sinh vẫn ở mức gấp > 2 lần so với trước tiêm, nồng độ antiFHA cao gấp 9,4 lần trước tiêm, nồng độ antiPRN tăng gấp 24,4 lần. So sánh với thời điểm trước tiêm ta thấy nồng độ kháng thể tăng rõ rệt và đặc biệt nồng độ kháng thể khi sinh vẫn ở mức cao, và về cơ bản sẽ dẫn đến nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu cuống rốn của con cũng ở mức cao thông qua sự truyền kháng thể từ mẹ sang con. Các kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Munoz thực hiện năm 2014.

Khi xem xét sự tương quan giữa tuổi của mẹ và đáp ứng miễn dịch sau tiêm, chúng tôi nhận thấy có sự tương quan

ngịch ở mức độ vừa, từ đó chúng tôi đưa ra nhận định rằng tuổi mẹ càng cao thì đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin càng kém.

4.3 Sự truyền kháng thể từ mẹ sang con

Việc tiêm vắc xin uốn ván cho phụ nữ mang thai đã được tiến hành từ lâu và đã được chứng minh về tính an toàn và hiệu quả bảo vệ trẻ em khỏi uốn ván sơ sinh nhưng đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam tiêm vắc xin ho gà vô bào cho phụ nữ mang thai và vắc xin ADACEL[®] là vắc xin ho gà vô bào đầu tiên được cấp phép để tiêm cho phụ nữ đang mang thai. Từ kết quả nghiên cứu, chúng ta bước đầu đánh giá được tính sinh miễn dịch, các phản ứng phụ từ đó có thể nhân rộng mô hình nhằm đem lại sự bảo vệ tốt nhất cho trẻ trong tháng đầu đời khi chưa được tiêm vắc xin phòng ho gà theo chương trình tiêm chủng mở rộng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ kháng thể ở máu mẹ khi sinh, nồng độ kháng thể ở máu cuống rốn của con ở nhóm tiêm ADACEL[®] cao hơn rõ rệt so với nhóm tiêm TT, điều này chứng tỏ việc tiêm vắc xin ho gà vô bào cho phụ nữ mang thai đã đạt hiệu quả rất tốt khi gây miễn dịch cao ở mẹ và truyền sang con qua nhau thai trong quá trình mang thai. Có sự tương quan thuận, mức độ vừa giữa nồng độ kháng thể kháng ho gà ở máu ở máu mẹ khi sinh và máu cuống rốn của con, hay nói cách khác nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu mẹ khi sinh càng cao thì nồng độ kháng thể trong máu cuống rốn của con càng cao. Nồng độ kháng thể kháng ho gà ở nhóm trẻ là con những phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin ADACEL[®] duy trì ở mức cao cho đến khi 8 tuần tuổi, thời

điểm trẻ bắt đầu được tiêm những mũi vắc xin cơ bản đầu tiên theo chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia, như vậy miễn dịch thụ động nhờ kháng thể truyền từ mẹ sang sẽ bảo vệ trẻ trước khi có miễn dịch chủ động thông qua tiêm vắc xin ho gà.

4.4 Đáp ứng miễn dịch ở trẻ sau tiêm vắc xin ho gà

Trong nghiên cứu này chúng tôi không tiến hành thu thập số liệu về tính an toàn của vắc xin khi tiêm cho trẻ vì vắc xin Infanrix[®] hexa đã được tiêm cho trẻ từ nhiều năm qua và đạt tính an toàn rất cao đã thể hiện qua số liệu từ rất nhiều những nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có phản ứng phụ nghiêm trọng nào xảy ra với trẻ sau khi tiêm vắc xin Infanrix được báo cáo.

Nồng độ kháng thể kháng ho gà ở máu cuống rốn, thời điểm trẻ 8 tuần tuổi (trước tiêm vắc xin Infanrix[®] mũi 1) và lúc trẻ 20 tuần tuổi (sau tiêm vắc xin Infanrix[®] mũi 3) ở trẻ là con của những phụ nữ tiêm ADACEL[®] vẫn ở mức cao hơn so với con những phụ nữ tiêm TT.

Tuy nhiên chúng tôi cũng nhận thấy khi so sánh nồng độ kháng thể kháng ho gà trước và sau tiêm 3 mũi vắc xin Infanrix[®], ở nhóm tiêm ADACEL[®] nồng độ kháng thể kháng ho gà tăng 2,62 - 4,58 lần, trong đó chỉ có nồng độ antiPT có chuyển đảo huyết thanh tức (tăng trên 4 lần so với trước tiêm); ở nhóm tiêm TT nồng độ kháng thể ho gà tăng từ 10,3 - 22,03 lần, trong đó antiFHA, antiPRN, antiPT đều có chuyển đảo huyết thanh.

Như vậy, khi xét về giá trị tuyệt đối, sau tiêm 3 mũi vắc xin ho gà, nồng độ kháng thể kháng ho gà ở trẻ có mẹ tiêm vắc xin ADACEL[®] cao hơn so với nhóm trẻ có mẹ tiêm vắc xin TT,

tuy nhiên ngược lại những đứa trẻ có mẹ tiêm vắc xin TT lại có mức độ đáp ứng miễn dịch (số lần tăng của nồng độ kháng thể kháng ho gà sau tiêm so với trước tiêm vắc xin) cao hơn những đứa trẻ có mẹ tiêm vắc xin ADACEL[®]. Kết quả này cho thấy nồng độ kháng thể nền cao do mẹ truyền sẽ bảo vệ trẻ chống lại ho gà trong lúc chưa được tiêm vắc xin phòng bệnh nhưng lại gây ra mức độ đáp ứng miễn dịch kém hơn trẻ có mẹ không được tiêm vắc xin ho gà sau khi tiêm các mũi vắc xin cơ bản.

Tuy vậy để đánh giá một cách chính xác, toàn diện sự ảnh hưởng của kháng thể nền đến đáp ứng miễn dịch của trẻ sau tiêm những mũi cơ bản chúng ta cần tiến hành thêm nhiều nghiên cứu lớn hơn với những đối tượng nghiên cứu có đặc điểm dịch tễ, chủng tộc khác nhau để đánh giá được chính xác và khách quan hơn về sự truyền kháng thể kháng ho gà từ mẹ sang con cũng như ảnh hưởng của nó tới đáp ứng miễn dịch của trẻ sau này.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 107 cặp mẹ con. Trong quá trình mang thai 20 - 32 tuần, có 55 phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin ho gà vô bào ADACEL[®] và 52 phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin uốn ván TT theo Chương trình tiêm chủng mở rộng đóng vai trò nhóm chứng. Con của họ sinh ra được tiêm 3 mũi vắc xin Infanrix[®] hexa vào cuối các tháng tuổi 2,3 và 4 theo lịch của Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia. Từ số liệu về tính an toàn của vắc xin thu thập được và kết quả phân tích nồng độ kháng thể kháng ho gà của các mẫu máu, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

1. Đánh giá tính an toàn và đáp miễn dịch ở phụ nữ mang thai sau tiêm vắc xin có thành phần ho gà vô bào.

- Khi tiêm vắc xin ho gà vô bào ADACEL[®] (Tdap), vắc xin uốn ván TT cho phụ nữ mang thai, vắc xin Infanrix cho trẻ sơ sinh đều đảm bảo tính an toàn, các phản ứng phụ không mong muốn xảy ra với mức độ nhẹ và tỷ lệ nằm trong mức cho phép của vắc xin. Đau tại nơi tiêm là phản ứng phụ gặp nhiều nhất với tỷ lệ 43,5% ở nhóm tiêm vắc xin ADACEL[®] và 36% ở nhóm tiêm vắc xin uốn ván TT. Không có phản ứng phụ nghiêm trọng nào liên quan đến vắc xin xảy ra.

- Sau khi tiêm vắc xin đáp ứng miễn dịch tốt. Nồng độ trung bình kháng thể kháng ho gà tăng cao > 4 lần so với trước khi tiêm (chuyển đảo huyết thanh): nồng độ antiFHA tăng từ 21,22IU/ml lên 199,79IU/ml, antiPRN tăng từ 6,46 IU/ml lên 158,12 IU/ml; antiPT tăng từ 8,23 IU/ml lên 33,11 IU/ml.

- Nồng độ kháng thể tương quan nghịch mức độ vừa với tuổi mẹ, tức là tuổi mẹ càng cao thì đáp ứng miễn dịch càng kém.

- Khoảng thời gian từ lúc tiêm vắc xin đến lúc sinh nên từ 90 – 119 ngày sẽ cho đáp ứng miễn dịch tốt nhất với độc tố PT của vi khuẩn ho gà.

2. Đánh giá khả năng truyền kháng thể từ mẹ sang con và ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch ở trẻ sau tiêm vắc xin có thành phần ho gà vô bào.

- Việc tiêm vắc xin ho gà vô bào cho phụ nữ mang thai tạo ra nồng độ kháng thể kháng ho gà ở mức cao trong máu mẹ khi sinh và tương quan thuận với nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu cuống rốn của trẻ. Trẻ là con của những phụ nữ

mang thai được tiêm vắc xin ADACEL[®] có nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu cuống rốn cao hơn rõ rệt khi so sánh với nhóm trẻ là con của những phụ nữ mang thai không được tiêm vắc xin ho gà vô bào.

- Trẻ có đáp ứng miễn dịch tốt sau tiêm 3 mũi Infanrix[®] hexa. Những đứa trẻ là con của những phụ nữ được tiêm vắc xin ho gà trong giai đoạn mang thai tuy có nồng độ kháng thể kháng ho gà cao hơn nhưng lại có mức độ đáp ứng miễn dịch sau tiêm 3 mũi vắc xin Infanrix[®] hexa không tốt bằng những đứa trẻ là con những phụ nữ không được tiêm vắc xin ho gà trong quá trình mang thai.

KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu được thực hiện với cỡ mẫu tương đối nhỏ, không theo dõi trẻ trong thời gian dài nên không xác định được sự suy giảm của kháng thể kháng ho gà từ đó đề xuất thời điểm tiêm mũi vắc xin ho gà tăng cường cho trẻ. Đề xuất tiến hành những nghiên cứu lớn hơn, kéo dài hơn nhằm đánh giá một cách khách quan, đầy đủ về tính an toàn, hiệu quả của vắc xin ho gà khi tiêm cho phụ nữ mang thai từ đó bước đầu đề xuất việc mở rộng danh mục vắc xin cần tiêm cho phụ nữ mang thai để đạt được hiệu quả kép bảo vệ cả mẹ và con chống lại ho gà, đặc biệt là bảo vệ trẻ ngay từ khi sinh tới khi được tiêm phòng theo lịch của Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia.

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

1. Hoàng Thị Thu Hà, Elke Leuridan, Kristen Maertens, Dương Thị Hồng, Đặng Đình Thoảng, Vũ Ngọc Hà, Nguyễn Công Khương, Pierre Van Damme, Đặng Đức Anh (2014), “Report on the adverse events following immunization (AEFI) with Tdap in pregnant women in Vietnam and Belgium”, *Vietnam Journal of Preventive Medicine - VJPM 2014*; 1e (1): 79 - 82.

2. Vũ Ngọc Hà, Hoàng Thị Thu Hà, Leuridan Elke, Nguyễn Thùy Trâm, Phạm Thanh Hải, Dương Thị Hồng, Nguyễn Đắc Trung, Lê Văn Nghị, Pierre VanDamme, Đặng Đức Anh (2014), “Đáp ứng kháng thể ho gà ở máu bà mẹ và cuống rốn sau khi tiêm phòng vắc xin Tdap ở thời kỳ mang thai”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXIV, Số 8 (157), tr. 23 - 29.

3. Ha Thi Thu Hoang, Elke Leuridan, Kirsten Maertens, Trung Duc Nguyen, Niel Hens, Ngoc Ha Vu, Raissa Nadège Caboré, Hong Thi Duong, Kris Huygen, Pierre Van Damme, Anh Duc Dang (2015), “Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: Results of a randomized controlled trial Pertussis vaccination during pregnancy”, *Vaccine*, 2016-01-02, Volume 34, Issue 1, Pages 151-159.