

BỘ GIÁO DỤC VÀ 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**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2016

BỘ GIÁO DỤC VÀ 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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS. ĐẶNG ĐỨC NHU

2. GS. TS. ĐẶNG ĐỨC ANH

HÀ NỘI 2016

LỜI CAM ĐOAN

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

Nghiên cứu sinh**Vũ Ngọc Hà**

LỜI CẢM ƠN

Trước hết tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc nhất tới các thầy hướng dẫn khoa học GS. TS. Đặng Đức Anh, GS. TS. Lê Văn Nghị, PGS. TS. Đặng Đức Nhu, PGS. TS. Hoàng Thị Thu Hà, PGS. TS. Dương Thị Hồng, PGS. TS. Nguyễn Thị Thùy Dương, TS. Lê Thị Phương Mai là những người đã tận tình hướng dẫn, sửa chữa chi tiết và tạo mọi điều kiện cho sự thành công của luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Lãnh đạo Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, Ban Chủ nhiệm khoa Y Dược – Đại học Quốc gia Hà Nội, Khoa Đào tạo và Quản lý khoa học, Bộ môn Vệ sinh Xã hội học và Tổ chức Y tế, và đặc biệt là khoa Vi khuẩn của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong thời gian nghiên cứu và học tập.

Tôi luôn ghi nhớ và biết ơn sâu sắc tới mọi thành viên trong gia đình, những người thân yêu, những bạn bè đồng nghiệp đã luôn động viên chia sẻ về mọi mặt để tôi vượt qua mọi khó khăn trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Nghiên cứu sinh

Vũ Ngọc Hà

MỤC LỤC

<i>Lời cam đoan</i>	i
<i>Lời cảm ơn</i>	ii
<i>Mục lục</i>	iii
<i>Danh mục chữ viết tắt</i>	vii
<i>Danh mục bảng</i>	ix
<i>Danh mục biểu đồ</i>	x
<i>Danh mục hình, sơ đồ</i>	xii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN	3
1.1 ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ BỆNH HO GÀ.....	3
1.1.1 Đặc điểm dịch tễ.....	3
1.1.2 Tình hình bệnh ho gà trước và sau khi vắc xin ho gà được sử dụng .	5
1.1.3 Chẩn đoán ca bệnh ho gà.....	9
1.2 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG HO GÀ.....	13
1.2.1 Đặc điểm chung.....	13
1.2.2 Đáp ứng miễn dịch dịch thể.....	19
1.2.3 Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.....	21
1.2.4 Miễn dịch sau mắc ho gà.....	24
1.2.5 Miễn dịch chủ động bằng tiêm vắc xin ho gà.....	27
1.2.6 Miễn dịch thụ động và sự truyền kháng thể từ mẹ sang con.....	30
CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34

2.1	ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	34
2.1.1	Đối tượng nghiên cứu	34
2.1.2	Cỡ mẫu	34
2.2	ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU	36
2.3	VẮC XIN SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU	36
2.4	PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.4.1	Thiết kế nghiên cứu	37
2.4.2	Các bước tiến hành	41
2.5	CÁC CHỈ SỐ ĐÁNH GIÁ	47
2.5.1	Các chỉ số đánh giá tính an toàn.....	47
2.5.2	Chỉ số đánh giá về tính sinh miễn dịch.....	48
2.5.3	Các chỉ số nhân trắc	49
2.6	PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU	49
2.7	ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	50
	CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ.....	51
3.1	THÔNG TIN CHUNG VỀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	51
3.2	TÍNH AN TOÀN, ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG KHI TIÊM VẮC XIN HO GÀ CHO PHỤ NỮ MANG THAI	52
3.3	KHẢ NĂNG TRUYỀN KHÁNG THỂ TỪ MẸ SANG CON VÀ SỰ ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH Ở TRẺ SAU KHI TIÊM VẮC XIN HO GÀ.....	70

3.3.1	Đáp ứng miễn dịch ở trẻ sau tiêm vắc xin ho gà.....	70
3.3.2	Khả năng truyền kháng thể kháng ho gà từ mẹ sang con.....	82
CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN		90
4.1	TÍNH AN TOÀN KHI TIÊM VẮC XIN HO GÀ VÔ BÀO CHO PHỤ NỮ MANG THAI.....	90
4.2	ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA PHỤ NỮ MANG THAI SAU TIÊM VẮC XIN HO GÀ VÔ BÀO	94
4.3	SỰ TRUYỀN KHÁNG THỂ TỪ MẸ SANG CON.....	98
4.4	TÍNH AN TOÀN VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA TRẺ SAU TIÊM VẮC XIN HO GÀ.....	105
KẾT LUẬN.....		116
KIẾN NGHỊ.....		118
THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU		
CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ		
TÀI LIỆU THAM KHẢO		
PHỤ LỤC NGHIÊN CỨU		

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

aP vaccine	<i>Vắc xin ho gà vô bào (acellular Pertussis vaccine)</i>
DTaP	<i>Vắc xin bạch hầu – uốn ván - ho gà vô bào (diphtheria–tetanus–acellular pertussis)</i>
DTP	<i>Vắc xin bạch hầu – uốn ván - ho gà (diphtheria-tetanus-pertussis vaccine)</i>
DTwP	<i>Vắc xin bạch hầu – uốn ván - ho gà toàn tế bào (diphtheria–tetanus whole-cell pertussis)</i>
ELISA	<i>Xét nghiệm miễn dịch hấp thụ men (enzyme-linked immunosorbent assay)</i>
EPI	<i>Chương trình tiêm chủng mở rộng (Expanded Programme on Immunization)</i>
FHA	<i>Filamentous haemagglutinin</i>
FIM	<i>Fimbriae</i>
GMC	<i>Nồng độ kháng thể trung bình nhân (geometric mean concentrate)</i>
GMT	<i>Hiệu giá kháng thể trung bình nhân (geometric mean titre)</i>
Hib	<i>Haemophilus influenzae type B</i>
Ig	<i>Globulin miễn dịch (Immunoglobulin)</i>
IPV	<i>Vắc xin bại liệt bất hoạt (inactivated polio vaccine)</i>
IVAC	<i>Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế - Nha Trang – Việt Nam.</i>
PRN	<i>Pertactin</i>

PT	<i>Độc tố ho gà (pertussis toxin)</i>
VX TCMR	<i>Vắc xin Tiêm chủng mở rộng</i>
Tdap	<i>Vắc xin giải độc tố bạch hầu giảm liều – giải độc tố uốn ván - ho gà vô bào</i>
Th	<i>Tế bào T hỗ trợ (T helper)</i>
WHO	<i>Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)</i>
wP vaccine	<i>Vắc xin ho gà toàn tế bào (whole cell Pertussis vaccine)</i>
PCR	<i>Phản ứng khuếch đại gen (Polymerase chain reaction)</i>

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1: Thời điểm lấy mẫu máu và các kháng thể được phân tích	39
Bảng 3.1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	51
Bảng 3.2: Phản ứng phụ sau tiêm vắc xin cho phụ nữ mang thai	52
Bảng 3.3: Nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu mẹ trước tiêm vắc xin	53
Bảng 3.4: Nồng độ kháng thể kháng ho gà của mẹ sau tiêm vắc xin một tháng .	54
Bảng 3.5: Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh của phụ nữ mang thai sau tiêm vắc xin ho gà một tháng.....	55
Bảng 3.6: Nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu mẹ khi sinh	56
Bảng 3.7: Nồng độ kháng thể kháng ho gà của mẹ khi sinh theo nhóm tuổi	65
Bảng 3.8: Thời điểm tiêm vắc xin và nồng độ kháng thể trong máu mẹ lúc sinh.	68
Bảng 3.9: Nồng độ kháng thể nền của mẹ sinh trước hoặc sau năm 1985	69
Bảng 3.10: Nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu cuống rốn của trẻ	70
Bảng 3.11: Nồng độ kháng thể kháng ho gà của trẻ thời điểm trước khi tiêm Infanrix	71
Bảng 3.12: Nồng độ kháng thể kháng ho gà của trẻ sau khi tiêm Infanrix	76
Bảng 3.13: Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh của trẻ sau tiêm vắc xin Infanrix	77
Bảng 3.14: Nồng độ kháng thể máu mẹ khi sinh - nồng độ kháng thể	82
Bảng 3.15: Tỷ số nồng độ kháng thể máu cuống rốn - máu mẹ khi sinh	83

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1: Số ca ho gà hàng năm giai đoạn 1980 – 2012 (nguồn WHO)	5
Biểu đồ 1.2: Số ca mắc ho gà tại Việt Nam trong giai đoạn 2005 - 2011	8
Biểu đồ 3.1: Tương quan giữa nồng độ antiFHA trước tiêm và lúc sinh, nhóm tiêm ADACEL [®]	57
Biểu đồ 3.2: Tương quan giữa nồng độ antiFHA sau tiêm một tháng và lúc sinh, nhóm tiêm ADACEL [®]	58
Biểu đồ 3.3: Tương quan nồng độ antiFHA trước tiêm và lúc sinh, nhóm tiêm vắc xin TCMR.....	59
Biểu đồ 3.4: Tương quan giữa nồng độ antiPRN lúc sinh - trước tiêm, nhóm tiêm vắc xin TCMR.....	60
Biểu đồ 3.5: Tương quan giữa nồng độ antiPRN lúc sinh - sau tiêm 1tháng, nhóm tiêm ADACEL [®]	61
Biểu đồ 3.6: Tương quan giữa nồng độ antiPT trước tiêm - lúc sinh, nhóm tiêm ADACEL [®]	62
Biểu đồ 3.7: Tương quan giữa nồng độ antiPT lúc sinh - sau tiêm một tháng, nhóm tiêm ADACEL [®]	63
Biểu đồ 3.8: Tương quan giữa nồng độ antiPT lúc sinh - trước tiêm, nhóm tiêm vắc xin TCMR.....	64
Biểu đồ 3.9: Tương quan giữa nồng độ antiFHA lúc sinh - tuổi mẹ, nhóm tiêm vắc xin TCMR.....	66

Biểu đồ 3.10: Tương quan giữa nồng độ antiPT lúc sinh và tuổi mẹ, nhóm tiêm vắc xin TCMR.....	67
Biểu đồ 3.11: Tương quan giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn - trước tiêm Infanrix [®] , nhóm tiêm ADACEL [®]	72
Biểu đồ 3.12: Tương quan giữa nồng độ antiPT máu cuống rốn - trước tiêm Infanrix, nhóm tiêm ADACEL [®]	73
Biểu đồ 3.13: Tương quan giữa nồng độ antiFHA máu cuống rốn - trước tiêm Infanrix, nhóm tiêm vắc xin TCMR	74
Biểu đồ 3.14: Tương quan giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn - trước tiêm Infanrix, nhóm tiêm vắc xin TCMR	75
Biểu đồ 3.15: Tương quan giữa nồng độ antiFHA máu cuống rốn - sau tiêm mũi 3 Infanrix [®] một tháng, nhóm tiêm ADACEL [®]	78
Biểu đồ 3.16: Tương quan giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn - sau tiêm mũi 3 Infanrix [®] một tháng, nhóm tiêm ADACEL [®]	79
Biểu đồ 3.17: Tương quan giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn - sau tiêm mũi 3 Infanrix [®] một tháng, nhóm tiêm vắc xin TCMR.....	80
Biểu đồ 3.18: So sánh nồng độ kháng thể kháng ho gà của hai nhóm tại các thời điểm lấy mẫu nghiên cứu	81
Biểu đồ 3.19: Tương quan nồng độ antiFHA máu mẹ khi sinh - máu cuống rốn, nhóm tiêm ADACEL [®]	84
Biểu đồ 3.20: Tương quan nồng độ antiPRN máu mẹ khi sinh - máu cuống rốn, nhóm tiêm ADACEL [®]	85

Biểu đồ 3.21: Tương quan nồng độ antiPT máu mẹ khi sinh - máu cuống rốn, nhóm tiêm ADACEL [®]	86
Biểu đồ 3.22: Tương quan nồng độ antiFHA máu mẹ khi sinh - máu cuống rốn, nhóm tiêm vắc xin TCMR.....	87
Biểu đồ 3.23: Tương quan nồng độ antiPRN máu mẹ khi sinh - máu cuống rốn, nhóm tiêm vắc xin TCMR.....	88
Biểu đồ 3.24: Tương quan nồng độ antiPT máu mẹ khi sinh - máu cuống rốn, nhóm tiêm vắc xin TCMR.....	89

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.2: Đáp ứng miễn dịch với vắc xin ho gà23

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1: Sơ đồ thiết kế nghiên cứu38

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 [123]. 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 [81]. Hầu hết các ca tử vong là trẻ em dưới một tuổi, đối tượng chưa được tiêm chủng hoặc tiêm chủng chưa đầy đủ [47, 97]. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ lệ mắc bệnh ở trẻ vị thành niên, người trưởng thành, nhân viên y tế và đặc biệt là phụ nữ mang thai đang tăng lên, với các triệu chứng không rõ rệt gây khó khăn cho việc chẩn đoán và điều trị và dễ trở thành vật chủ truyền bệnh trong cộng đồng. Ở một số nghiên cứu khác cho thấy có tới 50% số ca ho gà ở trẻ dưới một tuổi là do mẹ mắc ho gà rồi lây trực tiếp sang con [115]. Ho gà vẫn là một vấn đề lớn của y tế công cộng ngay cả ở những nước phát triển với tỷ lệ tử vong của trẻ dưới 6 tháng tuổi là 0,2% [37].

Năm 2010 tại California (Mỹ) số ca mắc ho gà tăng cao nhất trong 60 năm với hơn 9000 ca mắc, 809 ca phải nhập viện và có 10 ca tử vong đều là trẻ dưới 3 tháng tuổi [134]. Tháng 4 năm 2012 bang Washington (Mỹ) công bố dịch ho gà, với 2520 ca mắc (37,5 ca trên 100000 dân) và tăng gấp 13 lần so với cùng kỳ năm 2011 [21]. Năm 2012 tại Anh có 14 trẻ tử vong vì ho gà (cao nhất kể từ năm 1982) và tất cả đều là trẻ dưới 1 năm tuổi [16]. Hai mươi bảy nước ở châu Âu cung cấp số liệu có 17.596 trẻ mắc ho gà năm 2009 [37].

Ở Việt Nam, năm 1990 sau 5 năm tiến hành chương trình tiêm chủng mở rộng, chúng ta đã giảm số ca mắc ho gà từ 44.011 ca xuống 4.095 ca. Năm 2011

cả nước có 105 ca và năm 2012 có 98 ca mắc ho gà [132]. Tuy nhiên các ca bệnh ghi nhận tại Việt Nam chủ yếu dựa vào triệu chứng lâm sàng, rất ít ca được chẩn đoán huyết thanh do vậy số ca mắc thực tế có thể còn lớn hơn nhiều.

Nghiên cứu mới nhất của Munoz chỉ ra rằng tiêm phòng vắc xin ho gà vô bào cho phụ nữ mang thai sẽ làm tăng kháng thể mẹ truyền lúc sinh và có thể bảo vệ trẻ tốt hơn [94]. Năm 2011 Ủy ban cố vấn thực hành tiêm chủng Mỹ (ACIP) đưa ra đề xuất phụ nữ mang thai nên tiêm 1 liều Tdap [22, 95]. Khoảng thời gian bảo vệ tiên phát do kháng thể mẹ truyền sang con tồn tại khoảng 6-8 tuần [22, 124], đủ để bảo vệ trẻ từ những giờ đầu tiên sau sinh đến lúc được tiêm vắc xin theo chương trình tiêm chủng mở rộng.

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 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.*

CHƯƠNG I

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ BỆNH HO GÀ

1.1.1 Đặc điểm dịch tễ

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 và miễn dịch bảo vệ được tạo thành của vắc xin ho gà bị suy giảm nhanh nên vẫn bị mắc bệnh. Tại Châu Mỹ La Tinh, tỷ lệ tiêm vắc xin ho gà tăng lên đã làm giảm số mắc từ 120.000 năm 1980 xuống 40.000 năm 1990.

Ở Việt Nam, khi chưa thực hiện Chương trình Tiêm chủng mở rộng, bệnh ho gà thường xảy ra và phát triển thành dịch ở nhiều địa phương, đặc biệt nghiêm trọng ở miền núi là nơi có trình độ kinh tế-xã hội phát triển thấp. Trong vụ dịch, bệnh thường diễn biến nặng, dễ tử vong do bị bội nhiễm, gây biến chứng viêm phổi, viêm phế quản-phổi, nhất là ở trẻ dưới 5 tuổi và trẻ suy dinh dưỡng. Dịch có tính chu kỳ khoảng 3-5 năm. 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 [6].

Mặc dù trẻ em đã được tiêm phòng nhiều thập kỷ qua nhưng bệnh vẫn tái xuất hiện ở các nước phát triển như là nguyên nhân hàng đầu gây ra tỷ lệ chết - mắc ở những trẻ không được tiêm phòng đầy đủ, đặc biệt là trẻ dưới 6 tháng tuổi.

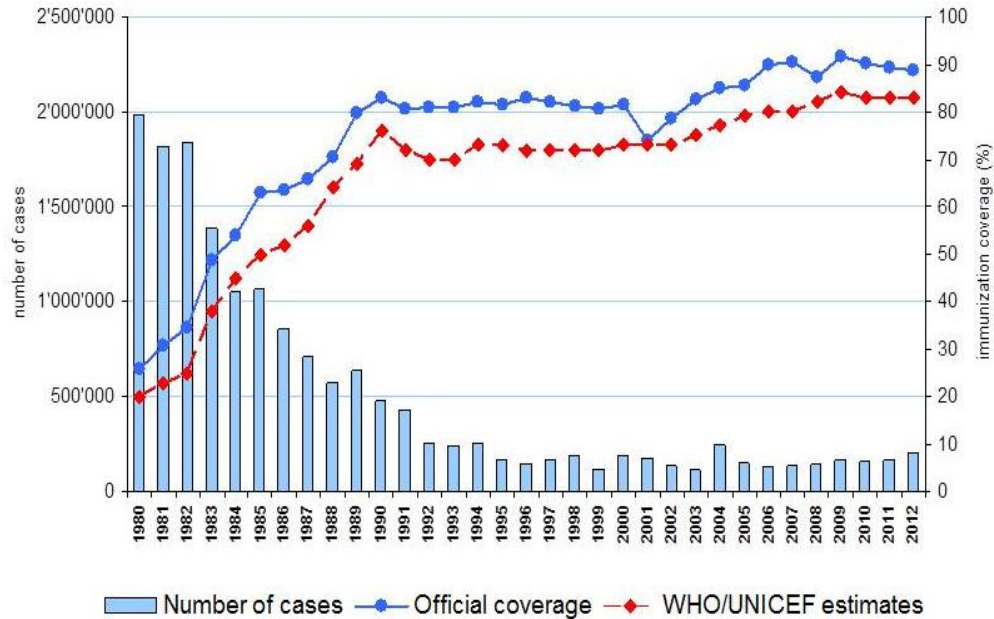
Hầu hết các vụ dịch được mô tả đều thấy ngoài trẻ em, ho gà còn xuất hiện ở cả lứa tuổi thanh niên và người trưởng thành do nồng độ kháng thể suy yếu sau khi tiêm phòng (cả aP và wP) và việc giảm miễn dịch tự nhiên [9, 129, 130]. Kết quả là ho gà sẽ xuất hiện trở lại ở trẻ vị thành niên và người trưởng thành, trở thành nguồn lây nhiễm đối với trẻ mới sinh.

Tiêm phòng vắc xin ho gà cho trẻ sơ sinh đã có những thành công đáng kể. Tuy nhiên, khả năng bảo vệ chỉ bắt đầu sau vài tuần, trái với miễn dịch chủ động từ kháng thể do mẹ truyền, có tác dụng bảo vệ từ giờ đầu tiên sau sinh.

Ở các nước phương Tây, tiêm phòng được khuyến khích ở nhiều nước, đặc biệt tiêm phòng ở người trưởng thành hoặc trước khi có thai [22]. Mũi tiêm phòng tăng cường ở phụ nữ có thai có thể làm giảm tỉ lệ mắc bệnh ho gà trên trẻ nhỏ [94]. Nhìn chung, vắc xin không phải là loại vắc xin sống mà đã được bất hoạt, và thường không có hại đối với phụ nữ có thai và trẻ em mới sinh. Vào năm 2008, Ủy ban Cố vấn về Thực hành Tiêm chủng Mỹ (ACIP) đã đưa ra khuyến cáo trong việc sử dụng Tdap (vắc xin uốn ván - bạch hầu - ho gà vô bào) ở phụ nữ có thai và phụ nữ sau sinh: "Phụ nữ có thai và phụ nữ đang cho con bú không tiêm phòng Tdap trước đó thì nên tiêm Tdap sau sinh và trước khi rời bệnh viện hoặc nhà hộ sinh". Nhân viên y tế có thể lựa chọn tiêm Tdap trong thời gian mang thai để tăng tác dụng bảo vệ [95].

Tổ chức Y tế Thế giới ước tính năm 2008 tỷ lệ mắc ho gà là khoảng 16 triệu trường hợp, trong đó 95% ở các nước đang phát triển, và xấp xỉ 195.000 chết do ho gà [129]. Tỷ lệ chết – mắc (CFR) ở các nước đang phát triển khá cao, khoảng 4% ở trẻ nhũ nhi. Hầu hết các trường hợp mắc ở Châu Phi, Tây Thái Bình Dương và Đông Nam Á. Tuy nhiên, vắc xin ho gà đã được dùng rộng rãi ở các nước đang phát triển và có những thành công nhất định trong vài thập kỷ qua.

Preziosi và cộng sự đã đưa ra những so sánh về gánh nặng bệnh tật ở mức cao tại châu Phi trước khi được tiêm vắc xin và những kết quả đạt được sau khi trẻ nhũ nhi được tiêm vắc xin ho gà: Tỷ lệ chết – mắc đã giảm từ 1,71% xuống 0,11% trong 13 năm [99].



Source: WHO/IVB database, 2013
194 WHO Member States.
Data as of July 2013

Date of slide: 23 July 2013



Biểu đồ 1.1: Số ca ho gà hàng năm giai đoạn 1980 – 2012 (nguồn WHO) [131]

1.1.2 Tình hình bệnh ho gà trước và sau khi vắc xin ho gà được sử dụng

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. Tại Mỹ tỷ lệ trung bình hàng năm của các ca ho gà được báo cáo 157/100.000 dân [25]. Ở Anh và xứ Wales tỷ lệ này là 230/100.000 dân [25]. Người ta thấy rằng tại thời điểm đó chỉ có 18% các trường hợp được báo cáo tại Mỹ, cho thấy rằng tỷ lệ thực tế là khoảng 872/100.000 dân. Fine và Clarkson đã nghiên cứu kỹ khoảng cách các vụ dịch ở Anh và xứ Wales trong giai đoạn 32 năm từ 1950-1982 và thấy rằng nó thay đổi

không đáng kể [49]. Việc giới thiệu và sử dụng rộng rãi vắc xin ho gà trong những năm 1940 và đầu những năm 1950, tỷ lệ các ca ho gà được báo cáo giảm khoảng 150 lần. Giai đoạn 1976-1982, tỷ lệ báo cáo ho gà ở Mỹ vẫn khoảng 1/100.000 dân [25]. Tỷ lệ này tăng lên 3,1/100.000 dân vào năm 2002 [32]. Lý do cho xu hướng đi lên này là không rõ, một nguyên nhân có thể là hiệu quả suy giảm của một trong hai loại vắc xin DTP được sử dụng khắp nơi trên thế giới trong giai đoạn 1988-1995 và gần đây do việc sử dụng vắc xin DTaP vốn được coi là ít hiệu quả hơn so với hầu hết các loại vắc xin DTwP [10, 30, 35, 56, 57, 61].

Từ trước đến nay, ho gà luôn được coi là căn bệnh của trẻ em. Trước khi vắc xin được sử dụng, 95% các trường hợp ho gà được ghi nhận ở trẻ em dưới 10 tuổi [25]. Số liệu được ghi nhận tại Massachusets (Mỹ) trong giai đoạn 1933-1939 cho thấy sự phân bố các ca ho gà theo nhóm tuổi: <1 tuổi: 7,5%; 1-4 tuổi: 41,1%; 5-9 tuổi: 46%; 10-14 tuổi: 4,1%; và >15 tuổi: 0,9% [32]. Số liệu tương tự tại Anh và xứ Wales trong giai đoạn 1945-1949 cho thấy sự phân bố theo nhóm tuổi như sau: <1 tuổi: 10,4%; 1-4 tuổi: 56,9%; 5-9 tuổi: 29,2%; 10-14 tuổi: 2,0%; và > 15 tuổi: 1,4% [32].

Ho gà là một nguyên nhân chính gây tử vong trong thời kỳ tiền vắc xin. Trong giai đoạn 1926 -1930, đã có 36.013 trường hợp tử vong được báo cáo có liên quan đến bệnh ho gà ở Mỹ. Các trường hợp tử vong do bệnh ho gà chủ yếu xảy ra ở trẻ sơ sinh. Tuy nhiên một số trường hợp tử vong được ghi nhận ở trẻ lớn. Tỷ lệ tử vong trung bình hàng năm do ho gà ở Mỹ trong giai đoạn 1940-1948 là 64/100.000 trẻ sơ sinh, 6,4/100.000 trẻ em 1-4 tuổi, và 0,2/100.000 trẻ từ 5-14 tuổi [25].

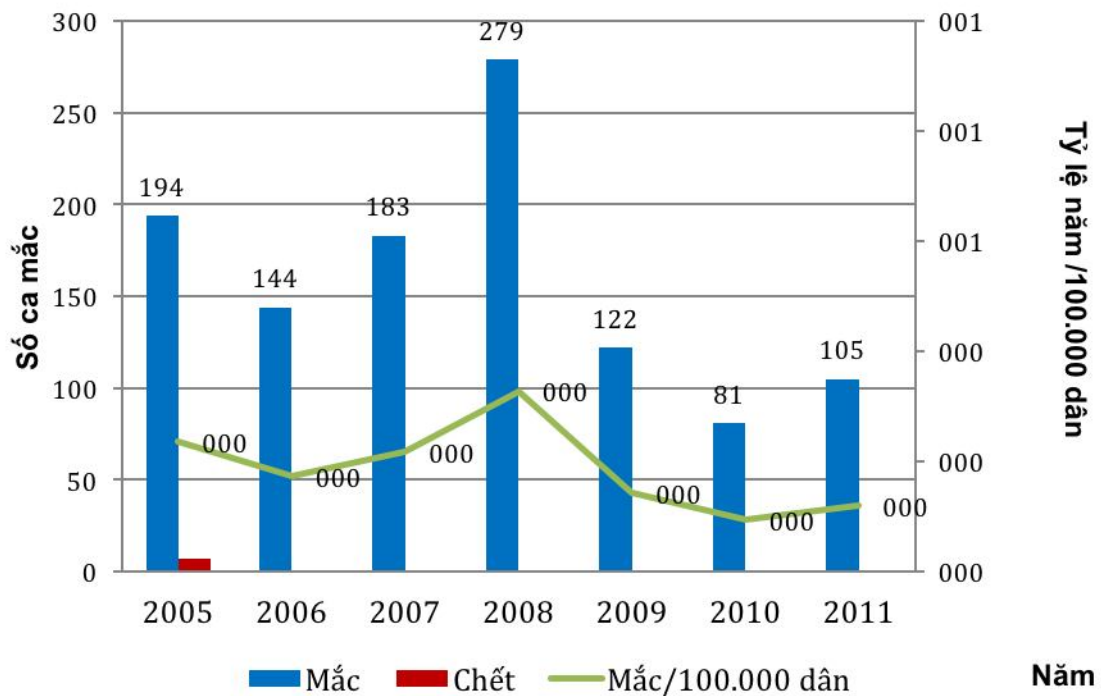
Sau khi bắt đầu sử dụng vắc xin, số các ca ho gà được báo cáo giảm đáng kể khi việc tiêm phòng vắc xin cho trẻ em được mở rộng, dẫn tới sự thay đổi đáng kể về sự phân bố ho gà theo nhóm tuổi. Trong giai đoạn 1978-1981 tại Mỹ, khi tỷ lệ này là $<1/100.000$ dân, phân bố như sau: <1 tuổi: 53,5%; 1-4 tuổi: 26,5%; 5-9 tuổi: 8,2%; 10-14 tuổi: 5,4%; và >15 tuổi: 6,5% [32]. Trong giai đoạn 1997-2000, sự phân bố phần trăm các ca ho gà theo nhóm tuổi: <1 tuổi: 29,4%; 1-4 tuổi: 11,1%; 5-9 tuổi: 9,8%; 10-19 tuổi: 29,4%; và >20 tuổi: 20,4% [32].

Trong giai đoạn 1997-2000, đã có 62 ca tử vong do ho gà được báo cáo. Trong số này, 56 ca (90%) xảy ra trong 6 tháng đầu đời của trẻ. Hai trường hợp tử vong (3,6%) được ghi nhận ở trẻ em 5-9 tuổi, và hai trường hợp tử vong (3,6%) được báo cáo xảy ra ở người lớn [32].

Trong y văn, một trong những điều đáng chú ý nhất của báo cáo về ho gà là tỷ lệ mắc ở nữ cao hơn ở nam giới [25]. Tỷ lệ nam/nữ của trẻ em trong độ tuổi từ 0-9 tuổi tại Anh và xứ Wales mắc ho gà trong giai đoạn 1945-1982 là 0,88 [25].

Số liệu gần đây trong giai đoạn 1999-2002 cho thấy tỷ lệ nam/nữ của trẻ em trong độ tuổi từ 0-9 tuổi tại Mỹ mắc ho gà 0,85 [86]. Trong giai đoạn tiền vắc xin, không thấy có sự khác biệt đáng kể về tỉ lệ mắc bệnh ho gà giữa các chủng tộc tại Mỹ. Tuy nhiên, tỉ lệ này đã có sự thay đổi khi số ca mắc bệnh ở nhóm người da trắng cao hơn so với nhóm người da màu ở giai đoạn từ 1999 đến 2002. Ví dụ, trong năm 2002 người da đen có tỷ lệ mắc ho gà 1.55/100.000 dân và người da trắng, là 3,71/100.000 dân [86].

Việc tiêm chủng vắc xin ho gà ở trẻ em dưới 1 tuổi ở Việt Nam được duy trì đạt tỷ lệ trên 90% liên tục trong nhiều năm, nhờ vậy tỷ lệ mắc ho gà ở trẻ em giảm từ 84,4/100.000 dân năm 1984 xuống chỉ còn 0,46/100.000 dân vào năm 2004. Chương trình tiêm chủng mở rộng đã phòng được bệnh ho gà cho hàng triệu trẻ em và cứu được sinh mạng của hàng ngàn trẻ.



Biểu đồ 1.2: Số ca mắc ho gà tại Việt Nam trong giai đoạn 2005 - 2011

(Nguồn: Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia)

Tại các thành phố và vùng đồng bằng, tỷ lệ tử vong do ho gà rất thấp song ngược lại tại các vùng miền núi, vùng nghèo, vùng xa thì tỷ lệ mắc và tử vong do ho gà của trẻ em vẫn đáng lo ngại. Nguyên nhân do chất lượng của dịch vụ y tế tại các vùng khó khăn chưa cao, khả năng tiếp cận các dịch vụ y tế của người dân khá khó khăn, trẻ em bị suy dinh dưỡng, tỷ lệ trẻ tiêm phòng không cao do nhận thức chưa đầy đủ về lợi ích của việc tiêm phòng.

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. Tỷ lệ mắc ho gà lại tiếp tục tăng ở thập kỷ 80 và 90 của thế kỷ 20 mặc dù chúng ta đã đạt được tỷ lệ tiêm phòng cao, điều này đặt ra vấn đề cần phải có những nghiên cứu mở rộng, toàn diện hơn để giải thích nghịch lý đó.

1.1.3 Chẩn đoán 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, FIM2,3 tăng cao hoặc trong vòng 28 ngày có tiếp xúc trực tiếp với một ca bệnh ho gà đã được chẩn đoán xác định [136]. Năm 2000, WHO sử dụng định nghĩa ca bệnh ho gà đã được điều chỉnh lại [130], 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 (+).

Tuy nhiên việc chẩn đoán một ca bệnh ho gà không phải dễ dàng, đặc biệt là với những ca bệnh ho gà mức độ nhẹ, triệu chứng lâm sàng không điển hình. Thêm nữa có nhiều vấn đề thực tế ảnh hưởng rõ rệt đến kết quả của chẩn đoán phòng thí nghiệm của bệnh ho gà. Chúng bao gồm sự chậm trễ trong việc lấy mẫu, kỹ thuật thu thập mẫu vật, các vấn đề vận chuyển mẫu, phương tiện phòng thí nghiệm, sự thiếu kinh nghiệm trong kỹ thuật phòng xét nghiệm, phòng thí nghiệm ô nhiễm, chi phí cho hai mẫu huyết thanh để chẩn đoán chính xác hơn. Thêm nữa việc tự sử dụng kháng sinh điều trị cũng làm ảnh hưởng đến

kết quả xét nghiệm. Đây chính là lý do tại sao các ca bệnh chủ yếu được chẩn đoán bằng lâm sàng mà không có nuôi cấy hoặc làm PCR để xác định, đặc biệt tại các nước đang phát triển.

Kỹ thuật phòng xét nghiệm để xác định nhiễm *B. pertussis* đã tồn tại hơn 90 năm. Môi trường nuôi cấy đặc hiệu cho *B. pertussis* đã được Bordet và Gengou mô tả vào năm 1906, và phát hiện kháng thể trong huyết thanh được ghi nhận vào năm 1916. Hiện nay việc mở rộng thử nghiệm hiệu quả vắc xin ho gà vô bào và các nghiên cứu dịch tễ khác có thể cho phép thử nghiệm nhiều phương thức xét nghiệm khác. Phương pháp chẩn đoán phòng xét nghiệm phổ biến hiện nay bao gồm nuôi cấy, PCR, và ELISA bằng cách so sánh hiệu giá kháng thể. Mẫu bệnh phẩm có thể được lấy từ họng, đờm, mũi trước bằng gạc, ở trẻ nhỏ nước rửa mũi cũng có thể đạt yêu cầu. Có thể sử dụng một tấm bông để lấy mẫu, để có kết quả tối ưu là đỉnh của tấm bông phải tiếp xúc với các tế bào có lông của biểu mô đường hô hấp. Việc lấy mẫu không đúng là nguyên nhân chính của nuôi cấy âm tính. Nuôi cấy nên được tiến hành ngay sau khi lấy mẫu, việc vận chuyển mẫu phải đảm bảo không bị mất mẫu và phải ức chế được sự phát triển của các vi sinh vật khác có thể ảnh hưởng tới sự phát triển của *B. pertussis* khi nuôi cấy. Môi trường thường được sử dụng để nuôi cấy là thạch Regan-Lowe và thạch Bordet-Gengou. Việc sử dụng PCR giúp cho việc chẩn đoán nhanh chóng. Yếu tố quan trọng cho sự chính xác của PCR trong chẩn đoán nhiễm *B. pertussis* liên quan đến việc thu thập mẫu, lựa chọn môi và điều kiện khuếch đại, phát hiện, kiểm soát âm và dương tính.

Trong những năm qua, xét nghiệm PCR đã được thử nghiệm để so sánh với kết quả nuôi cấy, kết quả là PCR có độ nhạy cao hơn nhiều so với nuôi cấy. Trong một nghiên cứu trên 555 bệnh nhân, bệnh phẩm được làm PCR và nuôi

cây, cho thấy việc sử dụng PCR tăng khả năng xác định các mẫu nhiễm *B. pertussis* gần gấp bốn lần [104]. Trong một nghiên cứu gần đây PCR đạt độ nhạy 61% và độ đặc hiệu đạt 88% [69].

Chẩn đoán huyết thanh với *B. pertussis*: Khi nhiễm tự nhiên với *B. pertussis* gây ra sự gia tăng nồng độ trong huyết thanh của kháng thể IgA, IgG, và IgM đối với kháng nguyên đặc hiệu. Trước sự phát triển của kỹ thuật ELISA, xét nghiệm huyết thanh học gợi ý để chẩn đoán bệnh ho gà khi có sự tăng gấp bốn lần trong hiệu giá kháng thể (chuyển đảo huyết thanh). Các kháng thể được đo trực tiếp là anti FIM2 / 3, anti PRN, antiPT, antiFHA. Kinh nghiệm cho thấy xét nghiệm này có độ nhạy khá tốt nhưng độ đặc hiệu yếu khi xét nghiệm IgM của FHA. Tiêu chuẩn kỹ thuật đã được phát triển, và kháng thể được định lượng bằng các chương trình máy tính làm tăng đáng kể độ chính xác. Trái ngược với nhiễm trùng tự nhiên, việc tiêm phòng vắc xin cho trẻ em gây ra đáp ứng miễn dịch sinh ra kháng thể IgM và IgG là chủ yếu. antiFHA có thể tăng khi trẻ nhiễm *H. influenza*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* và các vi khuẩn khác. Vấn đề chính trong việc chẩn đoán huyết thanh học nhiễm *Bordetella pertussis* bằng phương pháp ELISA là sự chậm trễ trong việc lấy mẫu ở thời kỳ kịch phát của bệnh. Ở những bệnh nhân tái nhiễm ho gà, hiệu giá kháng thể tăng cao rất nhanh, nếu lấy mẫu chậm chúng ta sẽ không quan sát được đỉnh tăng. Việc định lượng kháng thể IgG và IgA kháng PT có ý nghĩa rất quan trọng trong việc chẩn đoán vì PT là kháng nguyên quan trọng nhất của *B. pertussis*. Nồng độ IgA cao gợi ý cho việc mới nhiễm ho gà. Ở trẻ em đáp ứng miễn dịch ít sinh ra IgA.

Từ 2004, Úc đã đưa ra các tiêu chuẩn để chẩn đoán ca bệnh ho gà. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định khi: Có bằng chứng xét nghiệm rõ ràng, hoặc có bằng chứng xét nghiệm gợi ý + triệu chứng lâm sàng, hoặc có triệu chứng lâm

sàng + mỗi quan hệ dịch tễ với một ca bệnh đã được chẩn đoán xác định mắc ho gà. Các bằng chứng xét nghiệm chắc chắn khi phân lập, nuôi cấy được trực khuẩn ho gà hoặc phát hiện được DNA từ bệnh phẩm. Triệu chứng xét nghiệm gợi ý: Có sự chuyển đảo huyết thanh (lượng kháng thể kháng ho gà tăng trên 4 lần), nồng độ IgA cao (với whole cell), hoặc khi phát hiện các kháng nguyên ho gà. Triệu chứng lâm sàng: ho kéo dài trên 2 tuần, ho cục điểm, nôn sau ho. Định nghĩa được sử dụng tại Úc tương tự như định nghĩa ca bệnh của WHO năm 2000 đã nêu ở trên. Theo ICD-10-AM/ICD-10 mã bệnh ho gà là A37 [38].

Định nghĩa ca bệnh ho gà mới nhất của Mỹ năm 2014 cũng dựa nhiều vào định nghĩa ca bệnh của WHO năm 2000, trong đó bệnh nhi được chẩn đoán xác định khi bệnh nhi có ho ít nhất 14 ngày với triệu chứng lâm sàng điển hình + PCR(+) hoặc ho ít nhất 14 ngày với triệu chứng lâm sàng điển hình + có tiếp xúc trực tiếp với một ca bệnh ho gà khác đã được chẩn đoán xác định [20].

Tại Việt Nam, 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 [1], 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% [1].

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 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG HO GÀ

1.2.1 Đặc điểm chung

Ho gà là bệnh nhiễm trùng cấp tính đường hô hấp ở trẻ sơ sinh, trẻ em cũng như người trưởng thành gây ra bởi *B. pertussis*. Quá trình nhiễm trùng bắt đầu khi vi khuẩn ho gà bám vào lông mao của các tế bào biểu mô đường hô hấp trên [126]. Các yếu tố bám dính có thể đóng góp vào quá trình bám của vi khuẩn. Trong thử nghiệm *in vitro*, FHA được xem như một yếu tố chính giúp vi khuẩn có thể bám vào tế bào biểu mô đường hô hấp trên. Kết quả thu được từ các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của vắc xin đã cung cấp một số bằng chứng gián tiếp cho vai trò của một loại protein đặc biệt như một yếu tố bám dính. Ví dụ, một loại vắc xin có chứa FIM2/3, PT, FHA, và PRN có hiệu quả cao hơn đáng kể so với vắc xin chỉ chứa PT, FHA, và PRN [96]. Điều này cho thấy rằng FIM (có thể là FIM2, FIM3, hoặc cả hai) có thể đóng vai trò như các yếu tố bám dính và các kháng thể trực tiếp chống FIM2/3 có thể ngăn chặn sự bám dính của *B. pertussis* và có tác dụng ức chế chức năng của các kháng nguyên khác như PT, FHA và PRN.

Một số nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho rằng FHA là yếu tố bám dính chủ yếu của *B. pertussis*. Số liệu liên quan đến hai thử nghiệm hiệu quả vắc xin trước đây lại cho thấy sự hiện diện của FHA có thể không cần thiết cho sự dính kèm của vi khuẩn. Ví dụ, vắc xin Lederle DTP (Tri-Immunol) chỉ có một lượng FHA rất nhỏ (chỉ tạo ra một đáp ứng miễn dịch nhẹ chống FHA), nhưng nó lại có hiệu quả cao hơn vắc xin Lederle-Takeda DTaP (ACEL-IMMUNO), có một lượng lớn FHA (tạo ra một đáp ứng miễn dịch mạnh chống FHA [66, 67, 109]. Các số liệu chắc chắn nhất liên quan đến tầm quan trọng của PT, FHA, PRN, và FIM được thể hiện trong hai nghiên cứu về

tương quan huyết thanh [34, 113]. Nhóm nghiên cứu được tiêm vắc xin hai thành phần (PT và FHA), hoặc bốn thành phần (PT, FHA, PRN, và FIM2), hoặc năm thành phần (PT, FHA, PRN, và FIM2/3) trong các vắc xin DTaP và DTP khác nhau. Kết quả chỉ ra rằng PRN là kháng nguyên vắc xin quan trọng nhất, và trong một nghiên cứu khác các số liệu cho thấy có một mối quan hệ hiệp đồng giữa PRN và PT [34]. Trong cả hai nghiên cứu kháng thể kháng FHA không đóng góp vào sự bảo vệ. Thực tế vắc xin có chứa PRN, PT và FHA có hiệu quả đáng kể hơn so với các loại vắc xin chỉ chứa PT hoặc PT cộng với FHA [30]. Trong các nghiên cứu khác, một loại vắc xin chỉ chứa PT được so sánh với một loại vắc xin có chứa cả PT và FHA, kết quả cho thấy rằng vắc xin hai thành phần có hiệu quả lớn hơn đáng kể [111, 112, 114]. Những phát hiện này cho thấy rằng trong trường hợp không có kháng thể kháng PRN, kháng thể kháng FHA cũng có tác dụng bảo vệ.

Các số liệu trên cho thấy *pertactin* (PRN) có thể có tác dụng như là một yếu tố bám dính quan trọng của vi khuẩn ho gà. Ngoài ra, có thể có một mối quan hệ hiệp đồng giữa PRN và PT [34]. Sự trốn tránh khỏi hệ thống bảo vệ của vật chủ được hỗ trợ bởi độc tố adenylate cyclase (CyaA) và PT. Cụ thể, CyaA vào bên trong bạch cầu trung tính và xúc tác sản xuất quá mức AMP vòng làm ảnh hưởng đến chức năng thực bào. Cũng như CyaA, PT ức chế sự di chuyển của tế bào lympho và đại thực bào đến các khu vực bị nhiễm trùng. Nhiễm *B. pertussis* có thể gây ho kịch phát ở những ca bệnh điển hình, trước đây người ta cho rằng ho là do tổn thương mô tại chỗ, tuy nhiên bệnh nhân vẫn ho ngay cả khi tổn thương tại chỗ đã lành. PT không phải là độc tố gây ra các cơn ho kịch phát bởi vì *B. parapertussis* không có kháng nguyên PT cũng

có thể gây ra các cơn ho kịch phát [27]. Do đó, có lẽ còn có sự tồn tại của độc tố chưa xác định được góp phần vào sự kéo dài của các cơn ho kịch phát.

Trái ngược với nhiều bệnh do vi khuẩn khác, trong đó biểu hiện toàn thân là quan trọng nhất, nhiễm *B. pertussis* đặc biệt ở chỗ không có biểu hiện toàn thân đặc trưng nào. Trẻ rất ít sốt nếu không bị bội nhiễm. Tổn thương não có thể xảy ra, nhưng điều này có lẽ là xuất hiện thứ phát do thiếu oxy bởi các cơn ho kịch phát. Độc tố ho gà (PT) cũng có thể gây tăng insulin, khiến một số trẻ sơ sinh có thể bị hạ đường huyết [39].

Sau khi bị nhiễm vi khuẩn ho gà, cơ thể sẽ sinh ra các kháng thể kháng nhiều kháng nguyên của *B. pertussis* bao gồm PT, FHA, PRN, FIM2/3, CyaA, và LPS[36, 102]. Kháng thể ngưng kết sợi được sinh ra để chống FIM2/3, PRN, và LPS. Kháng thể trung hòa PT cũng tăng lên. Bằng phương pháp ELISA, người ta có thể định lượng được nồng độ kháng thể IgA, IgE, IgG, và IgM. Nói chung, chỉ có IgG và IgM được sinh ra sau tiêm vắc xin ho gà, IgA sẽ sinh ra khi nhiễm ho gà tự nhiên [118, 133]. Những người đã từng bị nhiễm ho gà, sau tiêm vắc xin đáp ứng miễn dịch không chỉ sinh ra IgG, IgM mà còn sinh ra cả IgA [78]. Kháng thể IgA đặc hiệu cho các kháng nguyên có thể được phát hiện trong dịch tiết mũi họng và nước bọt của người bị nhiễm tự nhiên trước đó [55, 137].

Nhiễm *B. pertussis* hoặc tiêm vắc xin DTwP hoặc vắc xin DTaP tạo ra sự bảo vệ chống lại ho gà ở các mức độ khác nhau và thời gian bảo vệ cũng khác nhau. Các tài liệu nghiên cứu đã công bố trước đây cho thấy khả năng miễn dịch sau nhiễm *B. pertussis* tự nhiên tồn tại tương đối dài trong khi thời gian bảo vệ sau tiêm vắc xin lại tương đối ngắn ngủi [29, 31, 33, 48, 105], nhưng các nghiên cứu mở rộng gần đây đã cho thấy rằng thời gian bảo vệ

chống lại ho gà của cả nhiễm bệnh tự nhiên hoặc được tiêm vắc xin tương đối ngắn. Các ca ho gà điển hình cũng xuất hiện ở người lớn và rõ ràng đó là những trường hợp tái nhiễm, điều đó chứng tỏ miễn dịch chống ho gà cũng không tồn tại suốt đời [31, 77].

Cuối những năm 1990, các nghiên cứu ở Đức (nơi xuất hiện dịch ho gà do công tác tiêm phòng ho gà không được tiến hành thường xuyên) đã xuất hiện nhiều trường hợp ho gà ở người lớn, nhiều người trong số đó đã từng mắc bệnh ho gà khi còn nhỏ [105]. Người ta cũng tiến hành so sánh ho gà ở người lớn tại Mỹ và Đức. Nhìn chung, bệnh ho gà ở người lớn của Đức có xu hướng điển hình hơn và nghiêm trọng hơn so với các trường hợp ở Mỹ. Điều này cho thấy miễn dịch do tiêm vắc xin tốt hơn so với miễn dịch tự nhiên sau nhiễm ho gà. Nghiên cứu huyết thanh học về kháng thể IgG kháng PT, FHA, PRN, FIM2 cho thấy nồng độ trung bình kháng thể ở thanh thiếu niên Mỹ cao gấp 4 lần tại Đức [33].

Ngoài việc kháng thể được sinh ra sau nhiễm *B. pertussis* hoặc tiêm chủng, miễn dịch qua trung gian tế bào cũng xảy ra chống lại các kháng nguyên của *B. pertussis*. Nghiên cứu trên chuột cho thấy miễn dịch qua trung gian tế bào đóng vai trò chính trong việc loại trừ hoàn toàn vi khuẩn khỏi cơ thể và làm tăng tác dụng của kháng thể thông qua kích thích các tế bào Th1 [89, 90]. Trên người, đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào xảy ra ngay sau khi nhiễm *B. pertussis* tự nhiên. Các tế bào Th1 ưu tiên đáp ứng với PT, FHA, và PRN. Tiêm vắc xin ho gà toàn tế bào cũng dẫn đến đáp ứng miễn dịch nghiêng về Th1 còn tiêm vắc xin ho gà vô bào sẽ kích thích đáp ứng của cả hai loại tế bào Th1 và Th2. Một số nghiên cứu trên chuột và mô hình động vật gặm nhấm khác cũng cho thấy sự bổ sung lẫn nhau của miễn dịch dịch

thể và miễn dịch qua trung gian tế bào trong việc bảo vệ chống lại *B. pertussis* [89, 90]. Trí nhớ của tế bào T và B đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch dài hạn [85].

Nghiên cứu trên chuột cũng chỉ ra rằng cơ chế miễn dịch bẩm sinh liên quan tới đại thực bào, tế bào diệt tự nhiên, các peptide kháng khuẩn giúp cho việc kiểm soát sự nhiễm khuẩn trong khi sự tiêu diệt vi khuẩn hoàn toàn cần miễn dịch qua trung gian tế bào bởi T-helper type 1 (Th1) và tế bào Th17. Vắc xin ho gà toàn tế bào (wP) hiệu quả nhưng nhiều phản ứng phụ và đang dần được thay thế bởi vắc xin ho gà vô bào (aP) ở hầu hết các nước phát triển. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc ho gà vẫn cao ngay cả ở những đối tượng đã được tiêm phòng, điều này có thể phản ánh sự chưa tối ưu hoặc trốn tránh khỏi hệ thống miễn dịch của các vắc xin ho gà vô bào hiện nay. Miễn dịch bảo vệ sinh ra bởi vắc xin ho gà toàn tế bào thông qua trung gian các tế bào Th1, trong khi các vắc xin ho gà vô bào lại gây sinh kháng thể mạnh mẽ thông qua đáp ứng của các tế bào Th2 và Th17. Thế hệ vắc xin ho gà vô bào mới cần kích thích đáp ứng với Th1 nhiều hơn Th2 nhằm làm tăng hiệu quả vắc xin và ngăn chặn sự lây lan của *B. pertussis*.

B. pertussis gây ra bệnh ho gà là trực khuẩn gram âm họ *Bordetella* bao gồm cả *B. pertussis* có thể lây nhiễm ở người và *B. bronchiseptica* chủ yếu lây nhiễm ở chó, mèo, lợn... *B. pertussis* gây ra tỷ lệ mắc/chết cao ở trẻ em. Tổ chức y tế thế giới ước tính năm 2008 trên toàn thế giới có khoảng 16 triệu ca mắc và khoảng 195.000 trẻ tử vong vì căn bệnh này. Vắc xin ho gà toàn tế bào được giới thiệu từ những năm 1950 của thế kỷ trước nhưng vì những phản ứng phụ đã được thay thế bởi vắc xin ho gà vô bào an toàn hơn ở hầu hết các nước phát triển hơn 10 năm qua. Mặc dù vắc xin ho gà vô bào tạo ra miễn dịch tốt

chống ho gà nặng ở trẻ em nhưng tỷ lệ mắc ho gà vẫn tăng lên ở các nước phát triển, những đối tượng bị mắc bao gồm cả trẻ vị thành niên và người trưởng thành. Năm 2010, tại California (Mỹ), trong số 7200 ca mắc ho gà đã có 10 ca tử vong, đó là số ca tử vong do ho gà cao nhất kể từ năm 1947 tại đây trong khi năm 2005 chỉ có 3182 ca mắc. Việc gia tăng số ca mắc ho gà một phần do sự cải tiến của các phương thức phát hiện nhưng cũng có thể liên quan đến lỗ hổng miễn dịch bởi vắc xin ho gà vô bào chứa ít kháng nguyên và có thời gian duy trì miễn dịch ngắn hơn khi so sánh với vắc xin ho gà toàn bào mà nó thay thế.

Những nghiên cứu trên người được bổ sung bởi những thí nghiệm trên chuột. Mặc dù không hoàn toàn tái hiện bệnh lý tương tự trên người, nhưng những thí nghiệm đó cung cấp những công cụ hữu ích để phân tích vai trò và thời gian tồn tại đáp ứng miễn dịch trong việc tiêu diệt vi khuẩn và làm sáng tỏ những vấn đề tiềm năng nhằm cải thiện hiệu quả của vắc xin trên người. Một vấn đề phức tạp với hiểu biết của chúng ta về miễn dịch chống ho gà và các vắc xin ho gà vô bào là *B. pertussis* sản sinh ra nhiều độc tố bao gồm pertussis toxin (PT), tracheal cytotoxin (TCT), adenylat cyclase toxin (ACT), độc tố chịu nhiệt và lipopolysaccharide (LPS) và hàng loạt các yếu tố độc lực khác bao gồm filamentous hemagglutinin (FHA), pertactin (PRN) và fimbriae (FIM). Tất cả chúng được biết đến như những yếu tố gây ra bệnh cảnh ho gà và nhiều trong số chúng có tính kháng nguyên đối với kháng thể và các tế bào T. Hơn nữa, những độc tố và yếu tố độc lực đó bám chặt vào các tế bào biểu mô có lông, bạch cầu trung tính, đại thực bào cũng như thúc đẩy sự chọn lọc tự nhiên của vi khuẩn ở đường hô hấp chống lại đáp ứng miễn dịch của vật chủ. Hơn nữa, ngoài việc nhân lên bên ngoài tế bào biểu mô đường hô hấp, *B. pertussis* còn có thể xâm

nhập và tồn tại bên trong đại thực bào. Điều đó gợi ý rằng miễn dịch qua trung gian tế bào cũng cần thiết để loại bỏ vi khuẩn khỏi đường hô hấp.

Những nghiên cứu về đáp ứng miễn dịch tế bào chống ho gà chỉ ra rằng sự gia tăng ho gà ở trẻ em có liên quan tới sự tạo ra *interferon* (INF) γ được tiết ra bởi các tế bào Th1. Những nghiên cứu bổ sung trên chuột cho thấy *interferon* (INF) γ cần thiết cho việc kiểm soát việc nhiễm *Bordetella pertussis* ở đường hô hấp. Khi gây miễn dịch cho chuột bằng vắc xin aP sẽ sinh ra đáp ứng với các tế bào Th2, thúc đẩy miễn dịch dịch thể nhưng sự loại bỏ *B. pertussis* không hiệu quả như các tế bào Th1. Các nghiên cứu lâm sàng cũng khẳng định điều này và chứng minh rằng vắc xin wP chủ yếu gây miễn dịch các tế bào Th1, còn vắc xin aP chủ yếu gây miễn dịch các tế bào Th2 từ đó giảm tiết *interferon* (INF) γ có thể coi như là sự giải thích cho sự gia tăng tỷ lệ mắc ho gà trên những đối tượng đã được tiêm vắc xin aP và hiệu lực bảo vệ của vắc xin wP được cho là mạnh hơn và duy trì kéo dài hơn vắc xin aP [4].

1.2.2 Đáp ứng miễn dịch dịch thể

Dựa trên các thí nghiệm về miễn dịch thụ động trên động vật cho thấy có rất nhiều bằng chứng chứng tỏ kháng thể có vai trò trong sự bảo vệ chống lại *B. pertussis* [4].

Trẻ mới sinh có kháng thể thụ động từ mẹ truyền sang. Kháng thể IgG kháng FHA, PT, AGG2 và AGG3 được phát hiện trong máu cuống rốn hoặc huyết thanh ở những trẻ khỏe mạnh trước khi chúng được tiêm vắc xin ho gà lần đầu tiên. Nồng độ kháng thể IgG kháng lại PT và FHA trong máu cuống rốn của trẻ em có thể đạt mức tương đương trong máu mẹ. Nhiều báo cáo cho rằng trẻ em có tiền sử sống trong vùng dịch thì hầu như sau này ít khi bị mắc ho gà trầm trọng nếu trong huyết thanh của trẻ chỉ cần một loại kháng thể chống lại một

kháng nguyên trong số rất nhiều kháng nguyên được cho là có khả năng sinh miễn dịch bảo vệ. Có thể coi đây như một phần quan trọng trong miễn dịch bảo vệ chống lại *B. pertussis* [4].

Trong đáp ứng miễn dịch dịch thể, sự opsonin hóa và cố định bổ thể đóng vai trò quan trọng trong nhiễm trùng tự nhiên hay miễn dịch với vắc xin wP. Tức là việc tiêm vắc xin ho gà toàn tế bào sẽ gây miễn dịch gần giống với miễn dịch sau nhiễm ho gà tự nhiên. Đối với vắc xin aP cơ chế trung hòa độc tố bằng kháng thể IgG₁ và ức chế sự bám của vi khuẩn vào tế bào biểu mô đường hô hấp lại giữ vai trò chính [4].

Ở người sau khi nhiễm *B. pertussis* tự nhiên sẽ sản sinh ra IgG và IgA. IgA được phát hiện ở chất nhày trước khi phát hiện IgG trong huyết thanh. IgA và IgG đặc hiệu chống ho gà có thể được cung cấp cho trẻ mới sinh qua sữa non hoặc từ mẹ truyền sang con và người ta đã chứng minh rằng chúng có thể bảo vệ trẻ khi mới sinh. Việc tiêm vắc xin cho bố mẹ của trẻ có thể làm tăng hiệu quả bảo vệ trẻ thông qua ngăn ngừa sự lây truyền ho gà và việc tiêm vắc xin sẽ không kích thích tiết IgA [4].

Kết quả pha III của các thử nghiệm lâm sàng vắc xin từ những năm 1990 cho kết quả rằng vắc xin ho gà vô bào chỉ với hai kháng nguyên PT và FHA mà không có PRN và FIM cũng gây được miễn dịch ở mức cao [57, 61, 96, 107, 121]. Tuy nhiên, những nghiên cứu đó không đưa ra các bằng chứng dứt khoát về vai trò của các kháng thể trong việc bảo vệ cơ thể chống lại *B. pertussis*. Thực tế một số vắc xin có hiệu quả bảo vệ thấp nhưng khi định lượng kháng thể bằng ELISA lại cho thấy nồng độ kháng thể ở mức cao. Sự không bình thường này phản ánh sự quá phụ thuộc vào ELISA trong việc phát hiện kháng thể. Hơn nữa nồng độ kháng thể trong huyết thanh không mang lại cho chúng ta thông tin gì

về trí nhớ miễn dịch. Tuy nhiên một số nghiên cứu đã cho thấy những người có nồng độ kháng thể kháng PT và PRN cao thì ít mắc ho gà nghiêm trọng [34, 113]. Một số nghiên cứu với vắc xin ho gà vô bào thành phần chỉ gồm 1 kháng nguyên chứng minh những trẻ chỉ với anti PT ở mức cao cũng ít bị nhiễm bệnh ho gà nghiêm trọng [116]. Tuy nồng độ kháng thể suy giảm nhanh sau tiêm vắc xin aP nhưng nhiều trẻ đã tiêm vẫn được bảo vệ khi chúng không bị mắc ho gà nặng [103]. Điều đó gợi ý rằng trí nhớ của tế bào lympho B hoặc sự tồn tại lâu dài đáp ứng qua trung gian tế bào của tế bào lympho T đối với vi khuẩn ho gà giúp bảo vệ trẻ ở những lần mắc ho gà sau.

Khi thử nghiệm trên chuột, người ta nhận thấy sau khi nhiễm ho gà đáp ứng miễn dịch xuất hiện chậm và tăng dần. Kháng thể ở mức có thể phát hiện được chỉ xuất hiện sau 4 - 6 tuần, khi mà cơ thể đã loại trừ hầu hết vi khuẩn ho gà. Điều đó gợi ý rằng kháng thể không đóng vai trò lớn trong việc loại trừ vi khuẩn ho gà khi mắc lần đầu. Như vậy kháng thể có thể đóng vai trò trung hòa độc tố của vi khuẩn, ức chế sự tập trung vi khuẩn bên ngoài tế bào biểu mô đường hô hấp hoặc làm tăng hiệu quả tiêu diệt của đại thực bào và bạch cầu trung tính đối với vi khuẩn ho gà.

1.2.3 Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào

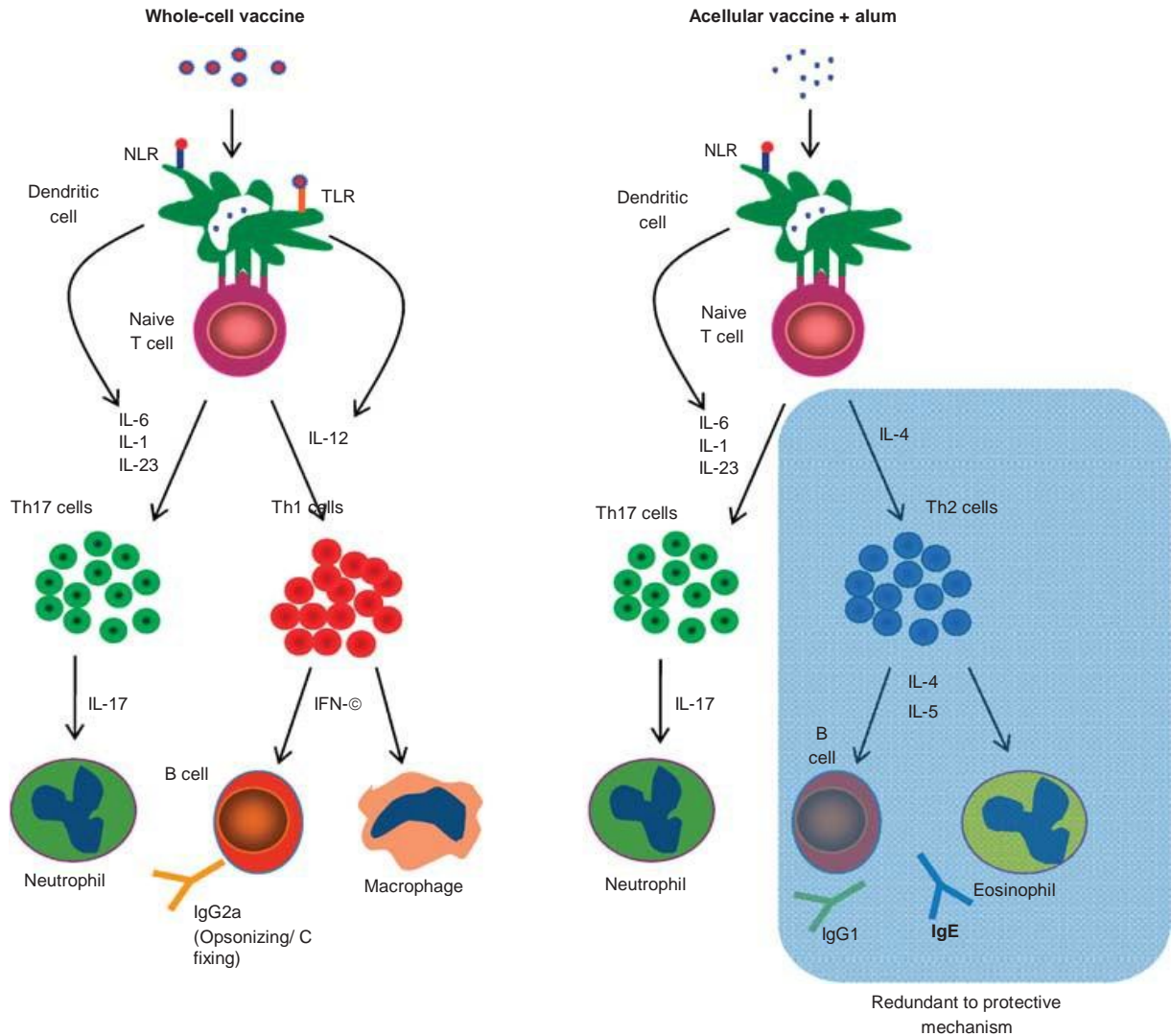
B. pertussis bám vào lông chuyển của khí quản và bên trong đại thực bào ở phổi những người mắc ho gà. Đại thực bào và các tế bào tua còn non là những tế bào đầu tiên cảm nhận và đáp ứng với vi khuẩn ho gà. Những nghiên cứu trên chuột chỉ ra rằng sau sự thâm nhiễm các tế bào tua và đại thực bào sẽ là sự thâm nhiễm của bạch cầu trung tính, tế bào diệt tự nhiên và cuối cùng là các tế bào α , β T nhưng không bao gồm T CD4⁺. Sự kích thích bài tiết IgA và IgG được phát hiện ở phổi của chuột tuy nhiên IgG chỉ được phát hiện khi hầu hết vi khuẩn đã

bị loại trừ khỏi đường hô hấp. Những phát hiện đó đã cung cấp những bằng chứng gián tiếp rằng những tế bào như đại thực bào hay bạch cầu trung tính sẽ được hoạt hóa bởi các cytokine được tiết ra bởi các tế bào diệt tự nhiên và T CD4⁺ giúp loại bỏ sự nhiễm khuẩn ban đầu của *B. pertussis*. Mặc dù các kháng thể đặc hiệu chống ho gà và các tế bào T thích nghi với miễn dịch được tạo ra bởi vắc xin hoặc lần nhiễm ho gà trước vẫn có sự bổ sung tế bào nhanh chóng tới phổi của chuột thí nghiệm tái nhiễm ho gà. Điều đó gợi ý rằng các tế bào thâm nhiễm có thể góp phần bảo vệ (ít nhất trên chuột) trong hệ miễn dịch của vật chủ.

Từ những năm cuối thập kỷ 60 của thế kỷ trước, người ta đã chứng minh rằng *B. pertussis* có một pha nhiễm trùng nội bào. Nhiều nghiên cứu gần đây cũng xác nhận *B. pertussis* có thể xâm nhập và sống sót bên trong tế bào động vật có vú, bao gồm cả đại thực bào và tế bào biểu mô đường hô hấp. Trong các báo cáo về các phản ứng quá mẫn muộn đối với kháng nguyên của *B. pertussis* trên chuột cho thấy miễn dịch qua trung gian tế bào có thể là cơ chế quan trọng để loại trừ vi khuẩn trong nội bào [4].

Vai trò của đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào được chứng minh bằng các thí nghiệm trên chuột không có TCD4⁺ (chuột CD4 KO) hay chuột bị loại bỏ TCD4⁺ (chức năng sản xuất kháng thể bình thường). Khi chuyển thụ động tế bào TCD4⁺ đặc hiệu với *B. pertussis* hoặc đặc hiệu với kháng nguyên FHA cho chuột thiếu hụt tuyến ức hay chuột bị nhận bức xạ không sản xuất kháng thể thì chuột hồi phục khả năng bảo vệ. Ngược lại, trong trường hợp chuột bị loại bỏ dòng tế bào TCD8⁺ hoặc chuột KO μ globulin β 2 (loại chuột không có tế bào TCD8⁺ chín), chuột vẫn giữ được khả năng bảo vệ chống *B. pertussis*. Khi

chuyển thụ động các tế bào TCD8+ miễn dịch thì không hoàn toàn bảo vệ được chuột đã bị chiếu xạ tuyến ức [76].



Hình 1.1: Đáp ứng miễn dịch với vắc xin ho gà [70]

Ở người, khi nhiễm trùng với vi khuẩn ho gà hoặc tiêm vắc xin đã tạo ra một quần thể tế bào lympho T đặc hiệu với các kháng nguyên PT, FHA, PRN và nhiều kháng nguyên khác chưa xác định được của *B. pertussis*. Những nghiên

cứu sâu hơn chỉ rõ đây là quần thể dưới nhóm của tế bào TCD4+ và chịu sự điều hòa của nhóm cytokine nghiêng về phía Th1 [76].

Mặc dù trọng tâm của nhiều nghiên cứu là xác định sự đáp ứng miễn dịch thông qua kháng thể trong huyết thanh, nhưng ngày càng có thêm nhiều bằng chứng cho thấy vai trò của miễn dịch tế bào trong việc loại trừ vi khuẩn khỏi đường hô hấp trong lần nhiễm *B. pertussis* đầu tiên và đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin ho gà toàn tế bào. Sự khám phá ra vai trò của Th1 và Th2 với Th1 liên quan đến miễn dịch nội bào và Th2 liên quan đến miễn dịch ngoại bào.

Khi tiêm vắc xin wP cho trẻ em giống như miễn dịch tự nhiên sẽ khiến các tế bào TCD4+ tiết ra interferon (INF) γ còn đáp ứng với vắc xin aP nghiêng về Th2 hoặc hỗn hợp Th1/Th2. Các phản ứng phụ như đau, quầng đỏ tại nơi tiêm có thể xuất hiện sau liều tiêm tăng cường thứ năm do tăng mẫn cảm tại chỗ của các tế bào Th2.

1.2.4 Miễn dịch sau mắc ho gà

B. pertussis được tìm thấy trong các đại thực bào ở phổi của những đứa trẻ được kết luận có viêm phổi do ho gà. Các nghiên cứu chỉ ra rằng *B. pertussis* có thể xâm nhập và tồn tại bên trong đại thực bào, điều này gợi ý rằng các tế bào đó là chỗ trú thích hợp cho việc mở rộng sự viêm nhiễm và là cơ hội để lây sang các vật chủ mới. Ngay sau pha xâm nhập nội bào, phần lớn vi khuẩn bị phá hủy trong các ngăn a xít nhưng một số vi khuẩn vượt qua phá hủy và nhân lên trong đại thực bào tại các ngăn không có tính a xít. Việc tiêu diệt *B. pertussis* bởi đại thực bào được tăng cường bởi INF- γ và interleukin (IL) 17. NO (Nitrit oxide) là sản phẩm của đại thực bào được sinh ra bởi INF- γ , đại thực bào sử dụng cả NO phụ thuộc và không phụ thuộc để tiêu diệt *B. pertussis*. Như vậy, đại thực bào có thể giữ *B. pertussis* bên trong và hoạt hóa các tế bào lympho T sản xuất INF- γ và

interleukin (IL) 17, đó là bằng chứng gián tiếp về sự quan trọng của các tế bào Th1 và Th17 trong việc loại trừ vi khuẩn nội bào.

+ *Các tế bào tua*

Chức năng chủ yếu của các tế bào DC (Dendritic Cells – tế bào tua) là trình diện kháng nguyên với tế bào T và cung cấp các cytokin kích thích sự biệt hóa tế bào T. Các tế bào DC (tế bào tua) được hoạt hóa với kháng nguyên ACT của *B. pertussis* kích thích làm mất cảm tế bào Th17 đặc hiệu với ho gà. Các yếu tố độc lực ACT, FHA của vi khuẩn ho gà kích thích đáp ứng kháng viêm bao gồm cả IL-10 của DC (tế bào tua) từ đó tạo ra các tế bào T điều tiết (Treg). LPS cũng gây kích thích sản xuất IL-10.

+ *Bạch cầu trung tính*

B. pertussis có thể sống sót ở cấu trúc dưới tế bào trong bạch cầu trung tính. Không giống như đại thực bào, các bạch cầu trung tính hiếm khi là kho dự trữ nội bào của *B. pertussis* bởi đời sống của chúng ngắn nhưng chúng có vai trò quan trọng trong việc thực bào tiêu diệt vi khuẩn. Các bạch cầu trung tính thâm nhiễm xuất hiện ở phổi sau ngày thứ 5 nhiễm bệnh và cao điểm nhất vào ngày 10-14.

+ *Các tế bào diệt tự nhiên*

Các tế bào diệt tự nhiên (NK: natural killer cell) có vai trò tiêu diệt các tế bào nhiễm vi rút nhưng chúng cũng có chức năng trong miễn dịch chống vi khuẩn bao gồm cả vi khuẩn ho gà. Sau khi nhiễm *B. pertussis* các tế bào NK cung cấp nguồn INF- γ ban đầu và kích thích các tế bào Th1 đáp ứng gián tiếp tới việc loại trừ vi khuẩn. Sự suy yếu của các tế bào NK (diệt tự nhiên) dẫn tới sự suy giảm Th1 và làm sáng tỏ vai trò của các tế bào NK (diệt tự nhiên) trong việc điều tiết sự phát triển đáp ứng của các tế bào T trong quá trình viêm nhiễm.

+ *Các peptide kháng khuẩn*

Hàng loạt các protein bảo vệ của vật chủ được sản xuất bởi các tế bào biểu mô hay các tế bào miễn dịch bẩm sinh để chống lại vi khuẩn. Đây là những protein lớn như lysozyme hay những peptide nhỏ hơn AMPs như cathelicidin (LL-37) hay defensins. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng β -defensins có tác dụng mạnh mẽ trong việc chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn ho gà [4].

- *Sự phát triển kháng thể kháng ho gà sau lần nhiễm đầu tiên*

Sự gia tăng kháng thể kháng ho gà sau khi nhiễm bệnh đã được nhiều nghiên cứu nhắc đến. PT là kháng nguyên đặc hiệu cho *B. pertussis*, tuy nhiên kháng thể kháng PT và kháng thể kháng FHA chỉ xuất hiện ở 80-85% số bệnh nhân sau mắc ho gà [130]. Trong quần thể, vẫn có một số cá thể tiếp tục phơi nhiễm với kháng nguyên ho gà và họ duy trì một nồng độ nhất định kháng thể kháng PT và kháng thể kháng các kháng nguyên khác của vi khuẩn ho gà. Việc tái nhiễm ho gà sẽ làm lượng kháng thể tăng lên rất nhanh chóng và giải thích cho việc những lần mắc ho gà sau thường nhẹ hơn những lần đầu. Đáp ứng miễn dịch lần đầu có thời gian tiềm tàng dài, cường độ đáp ứng kém và thời gian duy trì đáp ứng ngắn, nhưng một số tế bào lympho B và T đã được miễn cảm sẽ trở thành các tế bào có trí nhớ, sẽ phát triển mạnh trong lần đáp ứng thứ hai trở đi và sinh ra các kháng thể đặc hiệu. Đáp ứng từ lần hai trở đi sẽ có thời gian tiềm tàng ngắn, cường độ đáp ứng ngắn hơn, cường độ mạnh hơn [3].

- *Thời gian bảo vệ của miễn dịch sau mắc ho gà*

Năm 1951, While Gordon cho rằng miễn dịch tự nhiên sẽ kéo dài suốt đời, nhưng những nghiên cứu thuần tập ở Đức chỉ ra rằng miễn dịch sau mắc ho gà có tác dụng bảo vệ trong 15 năm và nghiên cứu ở Hà Lan lại cho thấy thời gian bảo vệ chỉ kéo dài trong khoảng thời gian 3,5 năm [130].

1.2.5 Miễn dịch chủ động bằng tiêm vắc xin ho gà

1.2.5.1 Sự phát triển của vắc xin ho gà qua các mốc lịch sử

Những vắc xin đầu tiên là một hỗn hợp các vi khuẩn chết bao gồm xác vi khuẩn ho gà và một số vi khuẩn khác sống ở đường hô hấp trên. Vào những năm 1912-1914, chế phẩm vi khuẩn ho gà toàn tế bào bất hoạt bằng nhiệt được thử nghiệm ở đảo Faroe, nơi đang có dịch ho gà và nhận thấy chế phẩm này có khả năng làm giảm sự trầm trọng của bệnh [98]. Năm 1922, Blumm sáng chế dạng vắc xin ho gà toàn tế bào bất hoạt đầu tiên. Những năm 1930 đã chứng minh được hiệu quả bảo vệ của loại vắc xin này trên thực địa thông qua các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Tuy nhiên, giai đoạn này chưa đánh giá tiền lâm sàng vì chưa có phương pháp kiểm định phù hợp. Năm 1940, Kendrick và cộng sự đã xây dựng phương pháp xác định công hiệu của vắc xin dựa vào việc đánh giá sự bảo vệ trên chuột nhắt khi chúng được thách bằng đường tiêm não với chủng ho gà độc. Trong cùng thời gian này, rất nhiều bệnh nhiễm trùng thông thường như bạch hầu hay uốn ván cũng đã được khống chế bằng vắc xin ở dạng giải độc tố. Khái niệm về miễn dịch giải độc tố cũng hình thành. Năm 1942, Kendrick phối hợp vắc xin ho gà với giải độc tố uốn ván và bạch hầu tạo thành vắc xin DPT đầu tiên và tạo cơ sở cho việc phối hợp vắc xin đa giá sau này [15]. Đến năm 1947, vắc xin DPT được khuyến cáo sử dụng thường xuyên ở các nước Âu - Mỹ. Trong giai đoạn 1950 -1970, vắc xin ho gà toàn tế bào bất hoạt đã phát triển và được cải thiện không ngừng. Việc sử dụng vắc xin đã có những hiệu quả rất tốt trên lâm sàng, tỷ lệ mắc và chết do ho gà đã giảm đáng kể [15]. Năm 1974, Tổ chức y tế thế giới đưa ra chương trình tiêm chủng mở rộng trên toàn cầu, trong đó vắc xin ho gà là 1 trong 6 loại vắc xin đầu tiên được đưa vào chương trình dưới dạng phối hợp với giải độc tố uốn ván và bạch hầu [17].

Những ý tưởng đầu tiên về việc phát triển một loại vắc xin ho gà không có tế bào đã được manh nha trong giai đoạn này. Những quan sát đầu tiên cho thấy dịch chiết từ các sản phẩm chứa vi khuẩn ho gà cũng rất độc đối với chuột dẫn đến một khái niệm mới về bệnh ho gà trên lâm sàng có thể là một bệnh qua trung gian độc tố. Từ nhận định này rất nhiều nghiên cứu đã tìm các độc tố, các “kháng nguyên bảo vệ” từ canh cấy của vi khuẩn. Những nghiên cứu đầu tiên hầu như không thành công vì nhiều lý do [98].

Động lực chính để tạo ra vắc xin ho gà vô bào là vấn đề các phản ứng phụ của vắc xin ho gà toàn tế bào. Rất nhiều các phản ứng phụ đã xảy ra sau tiêm vắc xin có thành phần ho gà toàn tế bào. Các phản ứng tại chỗ bao gồm sưng, đau tại chỗ tiêm, áp xe,... Các phản ứng toàn thân như sốt cao, nôn mửa, quấy khóc, bỏ bú.... Một số biến chứng hiếm gặp nhưng vẫn có thể xảy ra như viêm não. Năm 1975, Nhật Bản chính thức không dùng vắc xin ho gà toàn tế bào bất hoạt nữa sau 2 trường hợp chết vì biến chứng do phản ứng phụ sau tiêm. Năm 1979, Thụy Điển cũng chấm dứt sử dụng vắc xin ho gà toàn tế bào vì nghi ngờ về tính an toàn và hiệu lực của vắc xin [43].

Năm 1981, vắc xin ho gà vô bào là dạng vắc xin ho gà tinh chế kháng nguyên hấp phụ đã được sử dụng thay thế hoàn toàn vắc xin toàn tế bào ở Nhật Bản [43]. Những nghiên cứu tiếp tục trên những đối tượng được tiêm loại vắc xin mới này chỉ ra rằng vắc xin ho gà vô bào rất hiếm khi gây nên phản ứng phụ. Trong vòng 1 thập kỷ từ khi ra đời, có rất nhiều tranh cãi về hiệu lực của vắc xin ho gà vô bào mặc dù vắc xin này đã được chấp nhận khá rộng rãi ở một số nước khác ngoài Nhật Bản. Nhiều chứng cứ cho thấy miễn dịch dịch thể gây ra bởi vắc xin ho gà vô bào có thể không đủ để bảo vệ lâu dài chống lại nhiễm trùng với *B. pertussis*. Một thử nghiệm lâm sàng qui mô lớn đã được thực hiện cuối những

năm 90 của thế kỷ trước đã đánh giá toàn diện hiệu lực bảo vệ và tính an toàn của vắc xin ho gà vô bào [43]. Tổ chức y tế thế giới đã chính thức ban hành các văn bản hướng dẫn sản xuất và kiểm định vắc xin ho gà vô bào và cho phép vắc xin này tồn tại song song với vắc xin ho gà toàn tế bào bất hoạt.

Hiện nay, để phòng bệnh ho gà người ta có thể sử dụng một trong hai hoặc kết hợp hai loại vắc xin ho gà vô bào hoặc vắc xin ho gà toàn tế bào. *B. pertussis* sản sinh ra nhiều yếu tố độc lực, gây ra các triệu chứng trên lâm sàng hoặc những cơn ho gà điển hình. Đáp ứng miễn dịch ở người sẽ sinh ra kháng thể kháng *B. pertussis* và có thể định lượng được bằng ELISA (kỹ thuật miễn dịch hấp phụ men) và các xét nghiệm khác.

1.2.5.2 Vắc xin ho gà toàn tế bào

Bao gồm toàn bộ tế bào vi khuẩn ho gà (whole cell, wP vaccine). Tuy nhiên hiện nay vắc xin wP vẫn chưa được cấp phép để tiêm cho trẻ vị thành niên và người trưởng thành. Để tăng cường hiệu quả bảo vệ, trẻ nhỏ cần được tiêm phòng đầy đủ những mũi cơ bản, mũi tăng cường được tiêm khi đến tuổi đến trường. Trẻ vị thành niên và người trưởng thành cũng cần phải được tiêm phòng.

1.2.5.3 Vắc xin ho gà vô bào

Nhận thấy vai trò của PT, FHA và AGG trong cơ chế bệnh sinh và ít gây các phản ứng phụ, an toàn hơn vắc xin toàn tế bào nên người ta đã tiến hành phát triển vắc xin ho gà vô bào. Chính vì điều đó mà vắc xin ho gà vô bào đang dần thay thế vắc xin ho gà toàn tế bào. Vắc xin ho gà vô bào thành phần chỉ gồm những kháng nguyên đặc hiệu nhất và có tính sinh miễn dịch cao, loại bỏ được LPS và nhiều thành phần khác của vi khuẩn ho gà có thể gây phản ứng khi tiêm. Ban đầu vắc xin ho gà vô bào chứa 30-40 μ g FHA, 5 μ g PT và khoảng 1 μ g AGG trong mỗi liều [8].

Vắc xin ho gà vô bào được cấp phép và sử dụng đầu tiên tại Nhật Bản cho trẻ trên 2 tuổi, ngày nay vắc xin ho gà vô bào được cấp phép sử dụng ở hầu hết các quốc gia cho việc tiêm những mũi cơ bản và mũi tăng cường. Hầu hết các vắc xin đã được cấp phép chứa 4 hoặc 5 kháng nguyên đã tinh chế (PT, FHA, PRN, FIM 2/3) [78].

Do an toàn nên vắc xin aP còn được đề nghị sử dụng cho trẻ em, trẻ vị thành niên và cả người trưởng thành. Những nghiên cứu gần đây về vắc xin aP được tiến hành nhằm làm giảm số kháng nguyên và xa hơn nữa là sản xuất được vắc xin không gây phản ứng phụ. Một trong nhiều loại vắc xin giảm liều được tiến hành tiêm để nghiên cứu hiệu quả bảo vệ, kết quả là 92% được bảo vệ [78].

1.2.5.4 Vắc xin phối hợp

Vắc xin ho gà toàn tế bào từ lâu đã được kết hợp với độc tố uốn ván và bạch hầu để tạo ra vắc xin DTwP, tuy nhiên vắc xin ho gà toàn tế bào đơn giá vẫn được sử dụng ở một số quốc gia. Hầu hết vắc xin aP đã được kết hợp với các kháng nguyên khác để tạo ra các vắc xin kết hợp. Vắc xin đơn giá aP không được sử dụng ở Mỹ, châu Âu nhưng vẫn được sử dụng ở Trung Quốc.

Một trong những trở ngại lớn trong việc sản xuất vắc xin phối hợp là sự gây nhiễu giữa các kháng nguyên, ví dụ như hiệu giá kháng thể kháng *H. Influenzae* type B khi tiêm vắc xin phối hợp sẽ thấp hơn khi tiêm vắc xin đơn giá. Các vắc xin phối hợp được cấp phép khi chúng tỏ được tính an toàn, tính sinh miễn dịch và hiệu quả bảo vệ.

1.2.6 Miễn dịch thụ động và sự truyền kháng thể từ mẹ sang con

Đại dịch cúm H₁N₁ tại Mỹ trong giai đoạn 2009 - 2010 bắt đầu từ 4/2009 nhanh chóng lan rộng khắp Bắc Mỹ. Tới tháng 5/2009, virus đã lây lan sang nhiều khu vực khác trên thế giới. Người ta ước tính khoảng 60 triệu người Mỹ đã

bị nhiễm virus H₁N₁ trong giai đoạn 2009-2010, khiến 270.000 người phải nhập viện và 12.500 ca tử vong. Một vắc xin đơn giá phòng cúm được thêm vào chương trình tiêm chủng quốc gia.

Trong năm 2009, phụ nữ mang thai có nguy cơ cao bị mắc và có biến chứng nặng do cúm mùa đã được ghi nhận. Sử dụng các giám sát chủ động và thụ động đối với các ca nhiễm H₁N₁, người ta phát hiện ra rằng phụ nữ có thai có nguy cơ nhiễm cúm phải nhập viện hoặc phải điều trị tại đơn vị chăm sóc đặc biệt cao hơn các phụ nữ mang thai tương ứng là 7,2 lần và 4,3 lần [41]. Phụ nữ mắc cúm trong 3 tháng cuối của thai kỳ dễ phải nhập viện hơn so với khi mắc ở các giai đoạn khác trong quá trình mang thai.

Trong giai đoạn 2010-2011, 116 trẻ tử vong do cúm (có xác nhận của phòng xét nghiệm). Virus cúm biến đổi thường xuyên do vậy các chủng cúm đang lưu hành phải được đánh giá hàng năm và các công thức vắc xin phải được điều chỉnh phù hợp. Do vậy việc tiêm phòng cúm phải được diễn ra định kỳ hàng năm.

Các khuyến cáo cho rằng phụ nữ mang thai có thể tiêm phòng cúm ở bất kỳ tuổi thai nào. Do đó phụ nữ mang thai có thể chủ động tiêm phòng trước mùa cúm. Không có nghiên cứu nào cho thấy tác hại của việc tiêm phòng cúm với phụ nữ mang thai hoặc con của họ. Sau khi phụ nữ có thai được tiêm phòng, họ sẽ sinh ra kháng thể chống lại bệnh cúm. Các kháng thể được truyền cho thai nhi thông qua nhau thai trong quá trình mang thai và sữa mẹ, chúng có thể bảo vệ trẻ đến khi 6 tháng tuổi [50]. Một nghiên cứu được công bố năm 2008 cho thấy trẻ sinh được nuôi bằng sữa mẹ đã tiêm phòng cúm giảm tới 63% nguy cơ mắc cúm trong 6 tháng đầu đời [138].

Ở các nước mà khả năng tiếp cận với vắc xin còn hạn chế, uốn ván sơ sinh là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong trẻ sơ sinh; trong 1978 - 1985, ước tính có khoảng 800.000 trường hợp tử vong do uốn ván sơ sinh hàng năm trên toàn thế giới [71]. Năm 2005, sau nhiều nỗ lực kiểm soát bệnh bằng vắc xin, Việt Nam đã loại trừ được uốn ván sơ sinh ($<1/1.000$ trẻ sinh sống). Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cũng được khuyến nghị tiêm 3 mũi vắc xin uốn ván để bổ sung miễn dịch. Chiến lược tiêm vắc xin cho phụ nữ mang thai để ngăn ngừa uốn ván sơ sinh được dựa trên các báo cáo từ những năm 1960 liên quan đến hai thử nghiệm loại vắc xin đã chứng minh rằng khi tiêm trên 2 liều uốn ván trong suốt thai kỳ thì hiệu quả ngăn ngừa bệnh uốn ván sơ sinh $> 95\%$. Thời gian bảo vệ bà mẹ và ngăn chặn uốn ván sơ sinh là trên 10 năm. Vắc xin hấp phụ cũng làm giảm tỷ lệ phản ứng tại chỗ ở phụ nữ mang thai [22].

Không có bằng chứng cho thấy sự gia tăng nguy cơ cho mẹ hoặc thai nhi sau khi tiêm vắc xin uốn ván cho phụ nữ mang thai trong nhiều nghiên cứu khác nhau. Nghiên cứu được thực hiện trong giai đoạn 1980 - 1994 ở Budapest (Hungary) cho thấy: tỷ lệ trẻ dị tật bẩm sinh của 21.563 bà mẹ tiêm phòng uốn ván và tỷ lệ trẻ dị tật bẩm sinh của 35.727 bà mẹ không được tiêm uốn ván có khác biệt không đáng kể (0,12% và 0,09%, $p = 0,39$) [42]. Độc tố uốn ván là một trong những kháng nguyên protein có tính sinh miễn dịch cao nhất trong bất kỳ vắc xin nào. Việc tiêm 2 liều vắc xin uốn ván cho phụ nữ mang thai ít nhất 4-6 tuần trước khi sinh kích thích sinh kháng thể bảo vệ mẹ và kháng thể có bản chất IgG này dễ dàng qua được rau thai, do đó sẽ bảo vệ trẻ sơ sinh chống lại bệnh uốn ván. Phụ nữ mang thai sau tiêm vắc xin uốn ván sẽ có miễn dịch có thể đo lường được trong vòng 5 ngày và đáp ứng miễn dịch cao nhất trong khoảng thời gian < 2 tuần. Nồng độ kháng thể IgG tại cuống rốn thường tương tự với nồng độ

kháng thể trong máu mẹ. Sau thời kỳ sơ sinh, trẻ sơ sinh có ít rủi ro mắc bệnh uốn ván bởi sẽ được tiêm vắc xin DTwP hoặc DTaP vào tháng tuổi thứ 2, 3 và 4 theo chương trình tiêm chủng mở rộng.

Đối với ho gà, IgG kháng FHA, PT, AGG2 và AGG3 được phát hiện ở máu cuống rốn, hoặc huyết thanh trẻ khỏe mạnh trước khi được tiêm mũi DTwP đầu tiên [68]. 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 kháng ho gà xuất hiện ở máu cuống rốn với nồng độ cao [94]. 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 kháng PT giảm một nửa sau 36 ngày [124]. 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 trong những tháng đầu đời. Kháng thể kháng ho gà cũng được tìm thấy trong sữa mẹ, IgA trong sữa mẹ lại cao hơn IgA trong huyết thanh mẹ, tuy nhiên nồng độ IgG trong sữa mẹ không cao bằng nồng độ IgG trong huyết thanh.

CHƯƠNG II

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1 Đối tượng nghiên cứu :

- Đối tượng nghiên cứu là các bà mẹ khỏe mạnh, mang thai tuần thứ 20 – 32 của thai kỳ và các con sinh ra bởi các bà mẹ này, đáp ứng các tiêu chuẩn chọn và loại ra.

* *Tiêu chuẩn chọn lựa tham gia nghiên cứu*

- Phụ nữ có thai 20 – 32 tuần. Tình trạng sức khỏe tốt.
- Sẵn sàng tiêm phòng trong thời kỳ có thai.
- Đồng ý để theo dõi bằng các cuộc gặp gỡ và điện thoại khi đi sinh.
- Sẵn sàng cho con được tiêm chủng theo lịch của Chương trình Tiêm chủng mở rộng quốc gia.

* *Tiêu chuẩn loại trừ: Phụ nữ có thai 20 - 32 tuần có một hoặc nhiều trong các tiêu chuẩn sau sẽ không được tham gia nghiên cứu:*

- Mắc các bệnh nghiêm trọng (ví dụ: ức chế miễn dịch, điều trị suy giảm miễn dịch HIV, đái tháo đường, cao huyết áp, bệnh khớp, phổi, tim, thận, mãn tính hoặc cấp tính).
- Mắc bệnh tâm thần (ví dụ: tâm thần phân liệt, rối loạn tâm thần, chứng trầm cảm).
- Tiền sử sốt ($\geq 38^{\circ} \text{C}$) trong 72 giờ trước khi tiêm phòng.
- Tiền sử phản ứng nặng với vắc xin.
- Đã tiêm phòng bạch hầu-ho gà – uốn ván trong vòng 2 năm trước.
- Đã tiêm giải độc tố uốn ván, bạch hầu giảm độc tố và vắc xin chủng ngừa ho gà hấp phụ Tdap trong vòng 10 năm qua.

- Đã tiêm phòng vắc xin (trừ cúm), sản phẩm máu (loại trừ Rhogam) hoặc thuốc thử nghiệm trong vòng 4 tuần trước khi tiêm.

- Đã tiêm hoặc có kế hoạch tiêm phòng cúm trong vòng 2 tuần trước và sau tiêm. Có nguy cơ cao cho biến chứng sản khoa nghiêm trọng.

- Bất cứ điều gì theo ý kiến của điều tra viên khiến người tham gia cảm thấy không yên tâm.

*** Tiêu chuẩn loại trừ trẻ em tham gia nghiên cứu**

- Mắc các bệnh nghiêm trọng hoặc dị tật khi sinh.

- Không có sự đồng ý chấp thuận của cả bố và mẹ.

- Phản ứng nặng với vắc xin khi tiêm.

- Bất cứ điều gì theo ý kiến của điều tra viên bố mẹ của trẻ không yên tâm.

2.1.2 Cỡ mẫu

- Dù đã được thương mại hóa từ lâu nhưng do đây là lần đầu tiên vắc xin ADACEL[®] được sử dụng để tiêm cho phụ nữ mang thai tại Việt Nam nên chúng tôi áp dụng cỡ mẫu khuyến nghị cho nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I đối với vắc xin [128], cỡ mẫu sử dụng trong nghiên cứu này là **100** cặp mẹ con, được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm:

+ 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. 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.

+ Nhóm 2 (nhóm chứng): Gồm 50 cặp mẹ - con, mẹ không tiêm vắc xin Tdap, thay vào đó là vắc xin TCMR (vắc xin uốn ván) trong thời kỳ mang thai theo lịch của Chương trình Tiêm chủng mở rộng quốc gia. 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.

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.

- Trong khoảng thời gian từ tháng 12/2012 đến tháng 3/2014.

2.3 VẮC XIN SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

Vắc xin ADACEL[®]: là vắc xin thuộc nhóm Tdap là một hỗn dịch vô khuẩn, màu trắng đục gồm các giải độc tố uốn ván và giải độc tố bạch hầu giảm liều, phối hợp với vắc xin ho gà vô bào. Thành phần ho gà vô bào gồm có 5 kháng nguyên ho gà tinh chế (PT, FHA, PRN và FIM_{2,3}).

- *Hãng sản xuất:* Sanofi (Pháp)

- *Thành phần:* Trong mỗi 0,5ml vắc xin có: Giải độc tố uốn ván 5 Lf, giải độc tố bạch hầu 2 Lf, thành phần ho gà PT (detoxified) 2.5 mcg, FHA 5 mcg, pertactin (PRN) 3 mcg, FIM (2 + 3) 5 mcg.

- *Chỉ định:*

+ ADACEL[®] được chỉ định để gây miễn dịch chủ động nhắc lại phòng bệnh uốn ván, bạch hầu và ho gà, với một liều duy nhất ở người từ 4 đến 64 tuổi.

+ Theo khuyến cáo của cơ quan chức năng tại từng quốc gia, ADACEL[®] có thể xem là một chọn lựa cho liều thứ năm của vắc xin uốn ván, bạch hầu, và ho gà vô bào ở trẻ em từ 4 đến 6 tuổi, dùng cùng lúc với vắc-xin bại liệt bất hoạt (IPV).

+ Những người đã mắc bệnh uốn ván, bạch hầu hoặc ho gà vẫn cần phải tiêm phòng vì khi mắc bệnh không phải lúc nào cũng tạo ra miễn dịch.

- *Chống chỉ định:*

+ **Quá mẫn cảm:** Có tiền sử quá mẫn toàn thân với bất kỳ một thành phần nào của ADACEL® hay từng bị phản ứng gây nguy kịch đến tính mạng sau khi tiêm một vắc xin chứa những chất thành phần tương tự ADACEL. Vì không biết chắc thành phần nào của vắc xin có thể gây ra phản ứng nên không được tiêm, thay vào đó, nên gửi những người này đến khám chuyên khoa dị ứng để đánh giá xem có thể tiêm chủng được hay không.

+ **Rối loạn thần kinh cấp tính:** Bệnh lý não (ví dụ hôn mê, giảm tri giác, co giật) không có nguyên nhân xác định xảy ra trong vòng 7 ngày sau khi tiêm một liều vắc xin bất kỳ có thành phần ho gà.

+ Không tiêm cho những bệnh nhân có biểu hiện dị ứng với lần tiêm trước.

- Phản ứng phụ:

+ Đau tại nơi tiêm là phản ứng tại chỗ hay gặp nhất.

+ Sưng nơi tiêm

+ Quầng đỏ nơi tiêm

+ Sần nhẹ nơi tiêm

+ Phản ứng toàn thân hay gặp nhất là mệt mỏi ở trẻ em

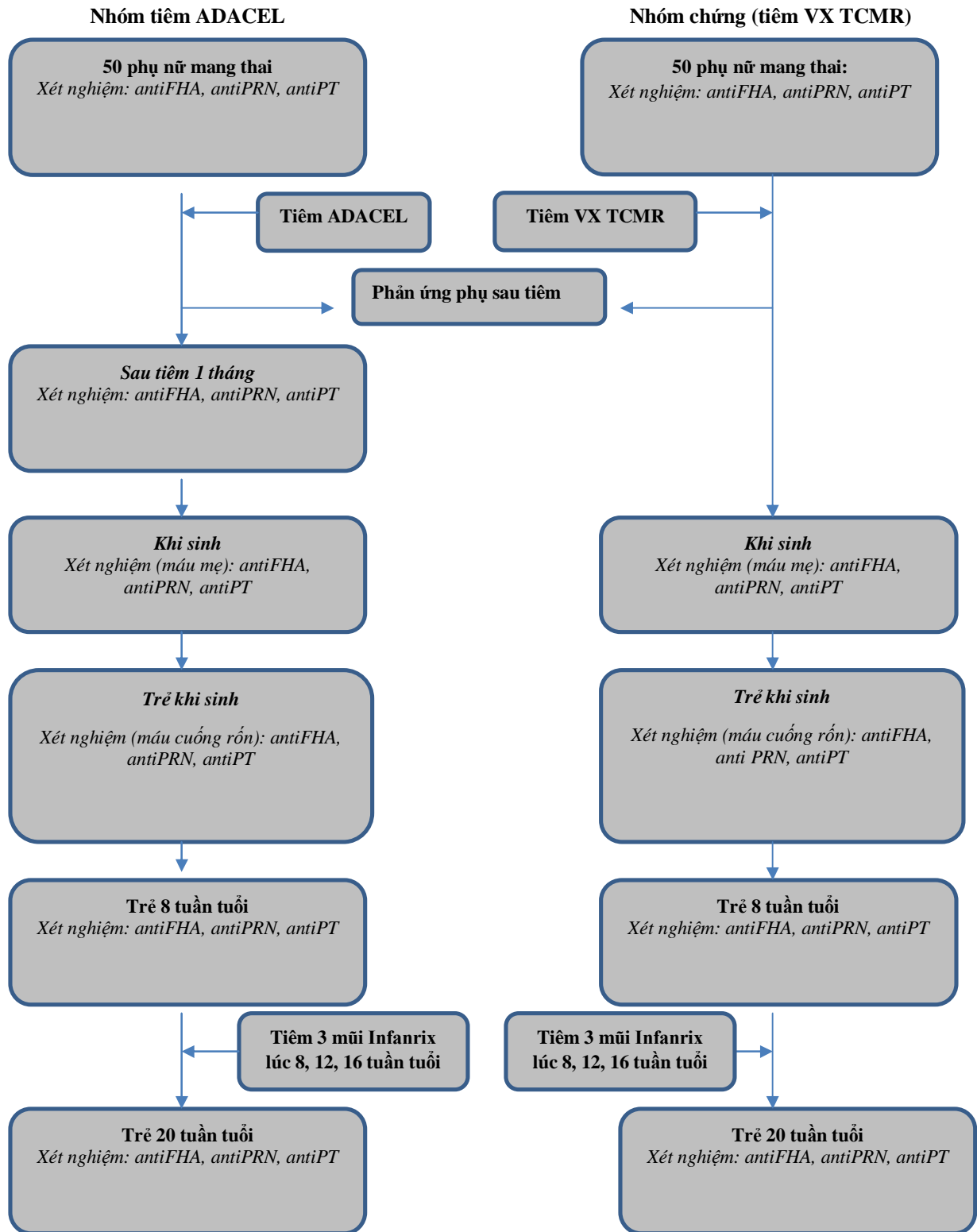
+ Đau đầu ở thiếu niên và người lớn.

+ Sốt được báo cáo ở dưới 10% số người được tiêm vắc xin.

2.4 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.4.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù kép có đối chứng (Randomized Control Clinical Trial – Double Blind) với sơ đồ như sau:



Sơ đồ 2.1: Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

2.4.1.1 Thời điểm tiêm vắc xin

- Mẹ:

+ Nhóm nghiên cứu: tiêm 1 mũi vắc xin ADACEL® khi tuổi thai 20 - 32 tuần.

+ Nhóm chứng: tiêm vắc xin TCMR (vắc xin uốn ván) trong quá trình mang thai 20-32 tuần theo Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia.

- Con:

+ Ban đầu chúng tôi thiết kế để trẻ sinh ra đều được tiêm vắc xin ho gà toàn tế bào Quinvaxem® theo Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia nhưng do trong giai đoạn đó vì một số lý do, vắc xin Quinvaxem® không được phép sử dụng nên chúng tôi tiến hành tiêm vắc xin Infanrix® hexa cho trẻ để thay thế.

+ Trẻ được tiêm 3 mũi vắc xin Infanrix® hexa vào cuối các tháng tuổi thứ 2,3 và 4 theo lịch của Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia.

2.4.1.2 Thời điểm lấy máu

- Máu mẹ:

+ Số lần lấy: 3

- Lần 1: Trước tiêm vắc xin ADACEL® hoặc vắc xin TCMR
- Lần 2: Sau tiêm vắc xin 1 tháng (nhóm tiêm ADACEL)
- Lần 3: Lúc sinh

- Máu con:

+ Số lần lấy: 3

- Lần 1: Lúc sinh (máu cuống rốn)
- Lần 2: Trước khi tiêm mũi Infanrix® hexa đầu tiên
- Lần 3: Sau tiêm mũi Infanrix® hexa thứ 3 một tháng

- Dụng cụ lấy mẫu do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp.

Bảng 2.1: Thời điểm lấy mẫu máu và các kháng thể được phân tích

	Thời gian	Nhóm tiêm ADACEL® N=50	Nhóm tiêm vắc xin TCMR N=50	Phân tích các kháng thể	Số mẫu
Phụ nữ có thai (N=100)	Tuần 20-32 của giai đoạn mang thai	5cc máu + tiêm vắc xin ADACEL®	5cc máu + tiêm vắc xin uốn ván (VX TCMR)	IgG antiPT, antiFHA, antiPRN.	100
	1 tháng sau tiêm vắc xin ADACEL® (tuần 24-36)	5 cc máu		IgG antiPT, antiFHA, antiPRN.	50
	Khi sinh	5 cc máu	5 cc máu	IgG antiPT, antiFHA, antiPRN.	100
Trẻ sơ sinh (N=100)	Dây rốn (khi sinh)	5cc máu	5 cc máu	IgG antiPT, antiFHA, antiPRN.	100
	Tuần tuổi thứ 8 (trước tiêm mũi 1 vắc xin Infanrix® hexa)	2.5cc máu	2.5 cc máu	IgG antiPT, antiFHA, antiPRN + Tiêm Infanrix® hexa	100
	1 tháng sau tiêm mũi Infanrix® hexa thứ 3	2.5 cc máu	2.5 cc máu	IgG antiPT, antiFHA, antiPRN.	100
Tổng số mẫu máu					550

2.4.2 Các bước tiến hành

2.4.2.1 Tập huấn cho các cán bộ tham gia nghiên cứu

Sau khi chọn các xã tham gia nghiên cứu, danh sách các cán bộ tham gia nghiên cứu đã được lập cùng với bảng phân công nhiệm vụ cụ thể từng cán bộ.

Tổ chức vận động tuyên truyền do Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hà Nam thực hiện, kết hợp với kế hoạch tiêm phòng vắc xin của Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia.

Do nghiên cứu được tiến hành theo dõi trong thời gian dài, qua nhiều bước theo quá trình sinh con của bà mẹ nên việc lấy mẫu gặp rất nhiều khó khăn, nguy cơ mất mẫu cao trong khi việc tiêm thêm đối tượng lại rất khó khăn khi tuân thủ yêu cầu Hội đồng Y đức của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương và Hội đồng Y đức của Bộ Y tế nên quá trình tập huấn cho cán bộ nghiên cứu được thực hiện rất kỹ càng, cẩn thận.

Mỗi trạm y tế cử một cán bộ tham gia chịu trách nhiệm tuyển chọn đối tượng cho việc tiêm vắc xin và giám sát đối tượng tại nhà.

Ngoài ra còn các cán bộ chuyên môn phối hợp:

- + 01 Bác sỹ chuyên khoa Sản
- + 01 Bác sỹ chuyên khoa Nhi
- + Điều dưỡng, nữ hộ sinh của khoa Sản bệnh viện tỉnh Hà Nam, nữ hộ sinh của trạm y tế xã
- + Cán bộ giám sát chuyên môn của Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hà Nam
- + Cán bộ điều phối của đề tài

Do kết hợp với Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia nên nghiên cứu còn có sự tham gia của một số cán bộ khác thuộc Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hà Nam tham gia tư vấn, giám sát quá trình tiêm chủng.

Cán bộ tham gia nghiên cứu tại thực địa đã được tập huấn về: (1) Thực hành lâm sàng tốt, (2) mục đích, đối tượng, thiết kế và qui trình thực hiện nghiên cứu, (3) cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu, cách điền phiếu thu thập số liệu, gán mã, tiêm vắc xin, (4) cách xác định và điền phiếu các thông tin cần thu thập và giám sát đối tượng tại nhà.

2.4.2.2 Tuyển chọn đối tượng

Các cán bộ y tế tại trạm đối chiếu với số liệu phụ nữ mang thai trên địa bàn để lựa chọn chính xác đối tượng trong độ tuổi. Dựa trên danh sách những phụ nữ mang thai trong độ tuổi cần tuyển chọn, cán bộ các xã sẽ tiến hành lên danh sách phụ nữ mang thai sẵn sàng tham gia nghiên cứu và mời họ đến trạm y tế xã để tư vấn và khám sàng lọc. Nếu đối tượng chấp thuận và đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn thì tiến hành ký phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu, lấy máu rồi tiêm vắc xin. Trẻ đến thời điểm tiêm vắc xin ho gà (tuần tuổi thứ 8), cán bộ nghiên cứu sẽ tư vấn và hướng dẫn cha mẹ/người bảo hộ ký giấy chấp thuận tham gia nghiên cứu cho trẻ.

Dựa trên danh sách những trẻ trong độ tuổi và được cha mẹ hoặc người bảo hộ ký Phiếu chấp thuận, những trẻ này sẽ được mời đến vào ngày tiêm chủng 25 hàng tháng. Những trẻ trong danh sách dự kiến này sẽ được khám sức khỏe, thu thập các thông tin tiền sử bệnh tật và đối chiếu lại một lần nữa với các tiêu chuẩn chọn vào và loại ra. Nếu trẻ đủ tiêu chuẩn, sẽ được chọn tham gia nghiên cứu.

2.4.2.3 Phân nhóm đối tượng

Trong nghiên cứu này có hai nhóm: nhóm nghiên cứu được tiêm vắc xin Tdap và nhóm chứng không tiêm Tdap (được tiêm vắc xin uốn theo Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia) được phân ngẫu nhiên với tỷ lệ ~1:1.

2.4.2.4 Cấp mã số cho đối tượng tham gia

Mã số vắc xin là mã số để làm mù và phân nhóm đối tượng một cách ngẫu nhiên vào 2 nhóm tiêm vắc xin. Vào ngày tiêm vắc xin, mỗi xã sẽ được cấp danh sách dự kiến. Mã số vắc xin cùng với số lượng vắc xin dựa trên danh sách trẻ dự kiến tuyển chọn. Những vắc xin không được sử dụng do trẻ bị loại hoặc gia đình trẻ từ chối hoặc vì một lý do nào khác sẽ được cấp cho xã khác hoặc cấp cho đối tượng trong tháng tuyển chọn tiếp theo. Quy trình vận chuyển vắc xin đảm bảo theo đúng Quy trình chuẩn về vận chuyển và bảo quản vắc xin.

Các mã số này sẽ được cấp cho phụ nữ mang thai, con của họ sinh ra tiếp tục sử dụng các mã số này cho các lần tiêm vắc xin Infanrix. Các mã số này được cấp cho từng đối tượng theo thứ tự từ nhỏ đến lớn tại mỗi xã và không được bỏ cách cũng như không cấp lại mã số đó vì bất cứ lý do nào.

Như vậy, mỗi đối tượng chỉ được cấp mã số 1 lần khi tiêm vắc xin cho phụ nữ mang thai và tiếp tục được sử dụng cho con cho tới khi kết thúc nghiên cứu.

2.4.2.5 Tiêm vắc xin

Phụ nữ mang thai và con của họ sẽ được cho tiêm vắc xin khi đã được xác định đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, và đã cung cấp đầy đủ các thông tin liên quan. Mã số vắc xin được gán khi tiêm vắc xin cho phụ nữ mang thai.

Vắc xin ADACEL[®] và vắc xin Infanrix[®] hexa được chuyển về từ Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương (tuân thủ thường qui của Bộ Y tế).

Vắc xin uốn ván được cung cấp theo Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia.

Phụ nữ mang thai 20 – 32 tuần sẽ được tiêm 1 liều vắc xin ADACEL[®] duy nhất. Ba liều Vắc xin Infanrix[®] hexa được tiêm cho trẻ theo lịch của chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia. Liều đầu tiên sẽ được cho tiêm vào lúc cuối tuần tuổi thứ 8 với các liều tiếp theo được tiêm cách nhau từ 4 tuần. Sau khi cho tiêm vắc xin, trẻ sẽ được theo dõi tại trạm y tế trong vòng 30 phút.

2.4.2.6 Giám sát theo dõi đối tượng

Sau khi tiêm vắc xin, phụ nữ mang thai sẽ được giám sát theo dõi. Giám sát nhằm mục đích ghi nhận các phản ứng phụ.

Phản ứng phụ (biến cố bất lợi) được định nghĩa là những thay đổi về sức khỏe không được dự định trước và không mong muốn mức độ nhẹ và mức độ nghiêm trọng xảy ra ở đối tượng nghiên cứu trong cùng thời gian với việc sử dụng vắc xin Tdap mặc dù có thể liên quan hoặc không liên quan đến việc sử dụng sản phẩm.

Các trường hợp có phản ứng phụ được ghi nhận thông qua hệ thống giám sát được thiết kế bao gồm **giám sát thụ động và giám sát chủ động**. **Giám sát chủ động** được thực hiện thông qua thăm khám tại nhà các đối tượng.

Giám sát tại nhà được thực hiện trong 7 ngày sau khi tiêm. Mục đích thăm khám tại nhà là để theo dõi các phản ứng phụ trong quá trình nghiên cứu. Các thông tin thu thập tại thăm hộ gia đình bằng sử dụng các bảng hỏi.

Các cán bộ y tế xã là người thực hiện thăm khám tại nhà dưới sự giám sát của các giám sát viên. Khi có các phản ứng phụ sau tiêm xảy ra, cán bộ y tế cần thu thập các thông tin:

- + Thông tin chung về trẻ và gia đình
- + Các sự kiện xảy ra từ khi tiêm vắc xin đến khi có phản ứng: thời gian tiêm, lô vắc xin sử dụng, số trẻ cùng sử dụng lô vắc xin đó
- + Tiền sử trẻ từ khi sinh đến khi tiêm vắc xin
- + Tiền sử thai nghén, tiền sử đẻ
- + Tiền sử gia đình
- + Tiền sử chi tiết về quá trình tiêm vắc xin: người tiêm, quá trình bảo quản vắc xin, bơm kim tiêm,...

Hệ thống giám sát thụ động được thiết lập tại 3 trạm y tế xã thực hiện tiêm Tdap và Bệnh viện huyện Lý Nhân, tỉnh Hà Nam và Bệnh viện tỉnh Hà Nam.

- Các trạm y tế xã có vai trò:
 - + Phát hiện, điều trị các trường hợp phản ứng nhẹ
 - + Sơ cứu các trường hợp sốc phản vệ trước khi chuyển tuyến
 - + Báo cáo ngay các trường hợp phản ứng phụ nghiêm trọng
 - + Ghi vào sổ theo dõi.
- Bệnh viện huyện Lý Nhân có vai trò:
 - + Phát hiện, điều trị các trường hợp phản ứng phụ nghiêm trọng

- + Nhận báo cáo của trạm y tế xã, tập hợp và gửi tuyến trên
- + Kiểm tra sổ theo dõi phản ứng sau tiêm chủng khi đi giám sát
- Bệnh viện tỉnh Hà Nam có vai trò:
- + Phối hợp điều tra các trường hợp có phản ứng phụ nghiêm trọng
- + Thành lập Hội đồng đánh giá và báo cáo các trường hợp điều tra cho tuyến khu vực và quốc gia

2.4.2.7 Phương pháp lấy, bảo quản và vận chuyển mẫu máu

** Theo qui định về lấy, bảo quản và vận chuyển mẫu huyết thanh số 43/2011/BYT ngày 05/12/2011 của Bộ Y tế [5]:*

- Sử dụng bơm kim tiêm vô trùng lấy 3-5 ml máu tĩnh mạch, tháo kim tiêm, tựa đầu bơm tiêm vào thành ống nghiệm bơm máu vào ống chống đông một cách từ từ để tránh tạo bọt khí và tan huyết, chuyển vào tuýp chứa, đóng nắp, bảo quản ở 4 °C trong vòng 24 giờ.

- Sau đó mẫu máu được chuyển về Trung tâm y tế dự phòng tỉnh Hà Nam để tách huyết thanh.

- Tách huyết thanh theo các bước sau: Đóng chặt nắp tuýp chứa máu, ly tâm ở tốc độ thấp 2000 vòng/phút trong 8 phút để tránh vỡ hồng cầu. Không làm đông lạnh mẫu máu khi chưa tách huyết thanh. Dùng pipet vô trùng, nhẹ nhàng hút huyết thanh ở phần trên của tuýp, chia đều vào các tube bảo quản nhỏ (1,8ml).

- Bảo quản huyết thanh ở 4 - 8°C không quá 7 ngày, nếu để lâu hơn phải được bảo quản ở âm 20°C hoặc âm 80°C.

- Mẫu huyết thanh được vận chuyển theo qui định về Phòng xét nghiệm tại Viện vệ sinh Dịch tễ Trung ương để xét nghiệm.

2.4.2.8 Phương pháp thu thập số liệu

Số liệu sẽ được thu thập bắt đầu từ khi phụ nữ mang thai được tuyển chọn vào nghiên cứu (ngày khám sàng lọc và tiêm vắc xin), khi phụ nữ sinh, trẻ khi sinh, các lần đến thăm khám tại nhà và khi trẻ đến tiêm các liều vắc xin Infanrix[®] hexa tại trạm y tế xã.

2.5 CÁC CHỈ SỐ ĐÁNH GIÁ

2.5.1 Các chỉ số đánh giá tính an toàn

Đánh giá tính an toàn sẽ dựa vào tỷ lệ các tác dụng không mong muốn xảy ra ở cả hai nhóm. Các phản ứng phụ (*biến cố bất lợi*) được ghi nhận trong nghiên cứu này gồm các phản ứng phụ tại chỗ và toàn thân dự kiến trước và không được dự kiến trước. Các phản ứng phụ dự kiến trước được chia theo các mức độ và được theo dõi theo Phiếu theo dõi phản ứng phụ (*Phụ lục 4*):

1. **Phản ứng phụ nghiêm trọng:** Bất cứ triệu chứng, hội chứng, tình trạng bệnh tật nghiêm trọng của đối tượng nghiên cứu xảy ra trong quá trình nghiên cứu và được nhóm nghiên cứu xác định là có liên quan đến vắc xin.

*** Các phản ứng phụ khác:**

Toàn thân:

2. Mệt mỏi: Mệt mỏi biểu hiện nhẹ: mức độ nhẹ; Mệt gây khó chịu: mức độ vừa; Mệt gây cản trở hoạt động: mức độ nặng.
3. Sốt: < 38⁰C: mức độ nhẹ; 38⁰C- 39,5⁰C: mức độ trung bình; >39,5⁰C: mức độ nặng.

Tại chỗ:

4. Đau tại nơi tiêm: Đau khi chạm: mức độ nhẹ; Đau khi cử động: mức độ vừa; Đau liên tục: mức độ nặng.
5. Quầng đỏ tại nơi tiêm: $\leq 2\text{cm}$: mức độ nhẹ; 2 - 3,5cm: mức độ trung bình; $\geq 3,5\text{cm}$: mức độ nặng.
6. Ngứa tại nơi tiêm: Hơi ngứa: mức độ nhẹ; Ngứa gây khó chịu: mức độ vừa; Ngứa gây cản trở hoạt động: mức độ nặng.
7. Sần tại nơi tiêm; đường kính $\leq 1\text{cm}$: mức độ nhẹ; đường kính 1 - 2cm: mức độ trung bình; đường kính $\geq 2\text{cm}$: mức độ nặng.

* Khi có tác dụng phụ không dự kiến trước cần điền vào Phiếu theo dõi phản ứng phụ (*Phụ lục 4*), ghi đầy đủ các thông tin:

- + Mô tả chi tiết phản ứng phụ
- + Ngày xuất hiện, ngày khỏi
- + Liên quan đến vắc xin hay không
- + Có phải đến cơ sở y tế hay không
- + Tên thuốc sử dụng điều trị phản ứng phụ, số lần dùng mỗi ngày
- + Đối tượng có phải dừng tham gia nghiên cứu không và các thông tin bổ sung khác

2.5.2 Chỉ số đánh giá về tính sinh miễn dịch

- Các mẫu máu được tiến hành phân tích các chỉ số nồng độ kháng thể trung bình nhân (IgG - GMC) với đơn vị là IU/ml được tính toán cho từng kháng thể, với khoảng tin cậy 95%.

- + antiPT
- + antiPRN

+ antiFHA

- Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm các đối tượng có nồng độ kháng thể sau tiêm vắc xin cao hơn 4 lần nồng độ kháng thể trước tiêm vắc xin (tính theo nồng độ kháng thể trung bình nhân - GMC).

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

+ Nguyên tắc: ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay- xét nghiệm miễn dịch hấp thụ men) dựa trên sự kết hợp đặc hiệu giữa kháng nguyên và kháng thể, trong đó kháng thể được gắn với một enzyme. Khi cho thêm cơ chất thích hợp (thường là nitrophenol phosphate) vào phản ứng, enzyme sẽ thủy phân cơ chất thành một chất có màu. Sự xuất hiện màu chứng tỏ đã xảy ra phản ứng đặc hiệu giữa kháng thể với kháng nguyên và thông qua cường độ màu mà biết được nồng độ kháng nguyên hay kháng thể cần phát hiện.

+ Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng bộ sinh phẩm SERION ELISA classic *Bordetella pertussis* IgG/IgM/IgA (Đức) để xác định nồng độ kháng thể.

2.5.3 Các chỉ số nhân trắc

- Tuổi mẹ
- Thời điểm tiêm vắc xin.

2.6 PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Sử dụng các test Student, Chi-square...
- Theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS ver 22.
- Trong quá trình xử lý số liệu chúng tôi sử dụng các thuật toán sau:
 - + So sánh 2 tỷ lệ quan sát bằng kiểm định khi bình phương (χ^2 test).
 - + Với các phân phối chuẩn: so sánh trung bình của 2 nhóm độc lập bằng T – test, so sánh trung bình của 3 nhóm bằng phân tích phương sai anova.
- Đánh giá:

$p > 0,05$: sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê

$p < 0,05$: sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

$p < 0,01$: sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê.

Phân tích hồi quy đơn biến với các phân phối chuẩn bằng cách sử dụng hệ số tương quan r . Sau đó sử dụng bảng đánh giá hệ số tương quan để xác định hai tổng thể có tương quan với nhau hay không:

Nếu:	$ r \geq 0,7$: tương quan rất chặt chẽ
	$ r = 0,5 - 0,7$: tương quan khá chặt chẽ
	$ r = 0,3 - 0,5$: tương quan mức độ vừa
	$ r < 0,3$: tương quan ít chặt chẽ
	r : dương (> 0)	: tương quan thuận
	r : âm (< 0)	: tương quan nghịch

** Các tương quan có $p \geq 0,05$ không được trình bày trong phần Kết quả.*

2.7 ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu được thực hiện theo tiêu chuẩn thực hành lâm sàng tốt (Good Clinical Practice - GCP).

- Nghiên cứu được tiến hành với sự đồng ý của tất cả các đối tượng

- Tất cả các thông tin của các đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật

- Mục đích của nghiên cứu này là bước đầu đánh giá sự truyền kháng thể từ mẹ sang con nhằm làm tăng tính bảo vệ trẻ chống lại ho gà trong giai đoạn chưa được tiêm phòng.

- Đạo đức trong nghiên cứu này đã được Hội đồng Y đức của Viện Vệ sinh dịch tễ (05 IRB ngày 12/4/2012) và Hội đồng Y đức của Bộ Y tế thông qua (978/CN-BYT ngày 13/11/2012).

CHƯƠNG III

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 THÔNG TIN CHUNG VỀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tiêm	ADACEL	VX TCMR
Tuổi mẹ khi tiêm vắc xin (tuổi)	25,75 ± 4,81 (n=53)	25,67 ± 5,52 (n=51)
Tuần thai khi tiêm vắc xin (tuần)	23,94 ± 1,09 (n=51)	23,74 ± 1,86 (n=49)
Tuần sinh (tuần)	38,98 ± 1,33 (n=51)	38,88 ± 1,21 (n=48)

- Nghiên cứu được thực hiện trên 107 phụ nữ 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 không tiêm vắc xin ho gà vô bào (tiêm vắc xin uốn ván theo chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia) đóng vai trò nhóm chứng. Trẻ sinh ra được tiêm 3 mũi vắc xin Infanrix[®] hexa vào cuối các tháng tuổi 2,3 và 4.

- Trong quá trình nghiên cứu, tính chung các giai đoạn nhóm tiêm ADACEL[®] có 6 người không tiếp tục tham gia, nhóm tiêm vắc xin TCMR cũng có 6 người không tiếp tục tham gia. Khi sinh nhóm tiêm ADACEL[®] còn 49 người, nhóm tiêm vắc xin TCMR còn 46 người tiếp tục tham gia nghiên cứu. Trong quá trình sinh, ở nhóm tiêm vắc xin TCMR có 1 trẻ tử vong (không liên quan đến vắc xin). Việc theo dõi cả phụ nữ mang thai và con của họ trong một thời gian dài khiến cho chúng tôi gặp nhiều khó khăn trong việc quản lý đối tượng và lấy mẫu nghiên cứu.

3.2 TÍNH AN TOÀN, ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG KHI TIÊM VẮC XIN HO GÀ CHO PHỤ NỮ MANG THAI

3.2.1 Tính an toàn của vắc xin

Khi tiêm vắc xin ho gà vô bào cho phụ nữ mang thai chúng tôi nhận thấy không có phản ứng phụ nghiêm trọng nào liên quan đến vắc xin xảy ra. Các phản ứng phụ ở mức độ nhẹ, xảy ra trong vòng 7 ngày sau tiêm và tự khỏi sau 1-2 ngày, chi tiết theo bảng sau:

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%

Nhận xét bảng 3.2:

- Đau tại 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.

3.2.2 Đáp ứng miễn dịch khi tiêm vắc xin ho gà vô bào cho phụ nữ mang thai

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

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

Nhận xét bảng 3.3:

- Tại thời điểm trước tiêm vắc xin, sự khác biệt về nồng độ kháng thể kháng ho gà ở hai nhóm không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

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

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

Nhận xét bảng 3.3 và 3.4:

- Sau tiêm vắc xin ADACEL[®] cho phụ nữ mang thai, chúng tôi nhận thấy đáp ứng miễn dịch rất tốt:

+ Nồng độ antiFHA tăng 9,42 lần, từ 21,22 lên 199,79 IU/ml.

+ Nồng độ antiPRN tăng 24,48 lần, từ 6,46 lên 158,12 IU/ml.

+ Nồng độ antiPT tăng 4,02 lần, từ 8,23 lên 33,11 IU/ml.

- Do nhóm chúng tiêm vắc xin không có thành phần ho gà nên chúng tôi không lấy mẫu máu để phân tích nồng độ các kháng thể kháng ho gà sau tiêm vắc xin một tháng.

Bảng 3.5: Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh của phụ nữ mang thai sau tiêm vắc xin ho gà một tháng

Kháng thể		ADACEL <i>GMC (95%CI)</i> <i>(n=51)</i>
antiFHA (IU/ml)	n	43
	%	84,3%
antiPRN (IU/ml)	n	49
	%	96,07%
antiPT (IU/ml)	n	24
	%	47,05%

Nhận xét bảng 3.5:

- Sau tiêm vắc xin ADACEL[®] một tháng, tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh của antiPRN là cao nhất với tỷ lệ 96,07%, tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh của antiPT thấp nhất với 47,05%.

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

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

Nhận xét bảng 3.6:

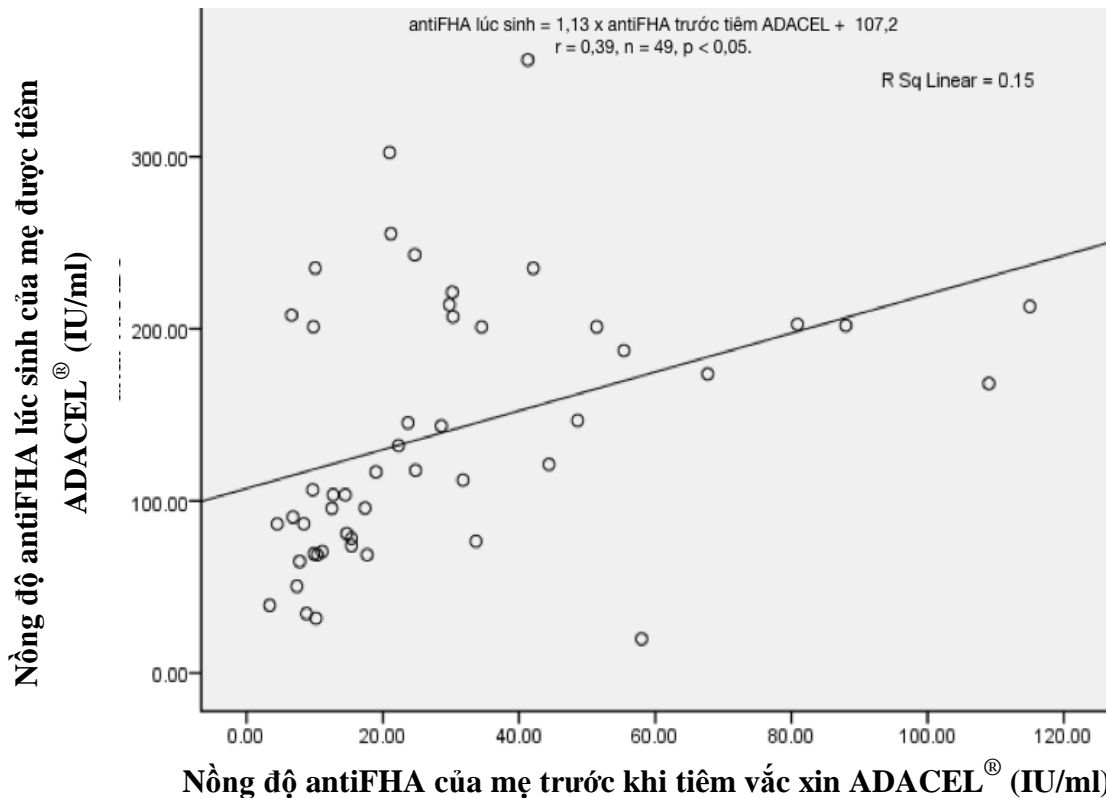
- Ở nhóm tiêm ADACEL[®], nồng độ kháng thể kháng ho gà duy trì ở mức cao từ thời điểm sau tiêm một tháng cho tới lúc sinh.

- Nồng độ kháng thể kháng ho gà (antiPT, anti PRN, antiFHA) trong máu mẹ lúc sinh ở nhóm tiêm ADACEL[®] cao hơn rõ rệt so với nhóm vắc xin TCMR, $p < 0,001$.

3.2.3 Một số mối tương quan và một số yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của phụ nữ mang thai sau tiêm vắc xin ho gà vô bào

3.2.3.1 Một số mối tương quan

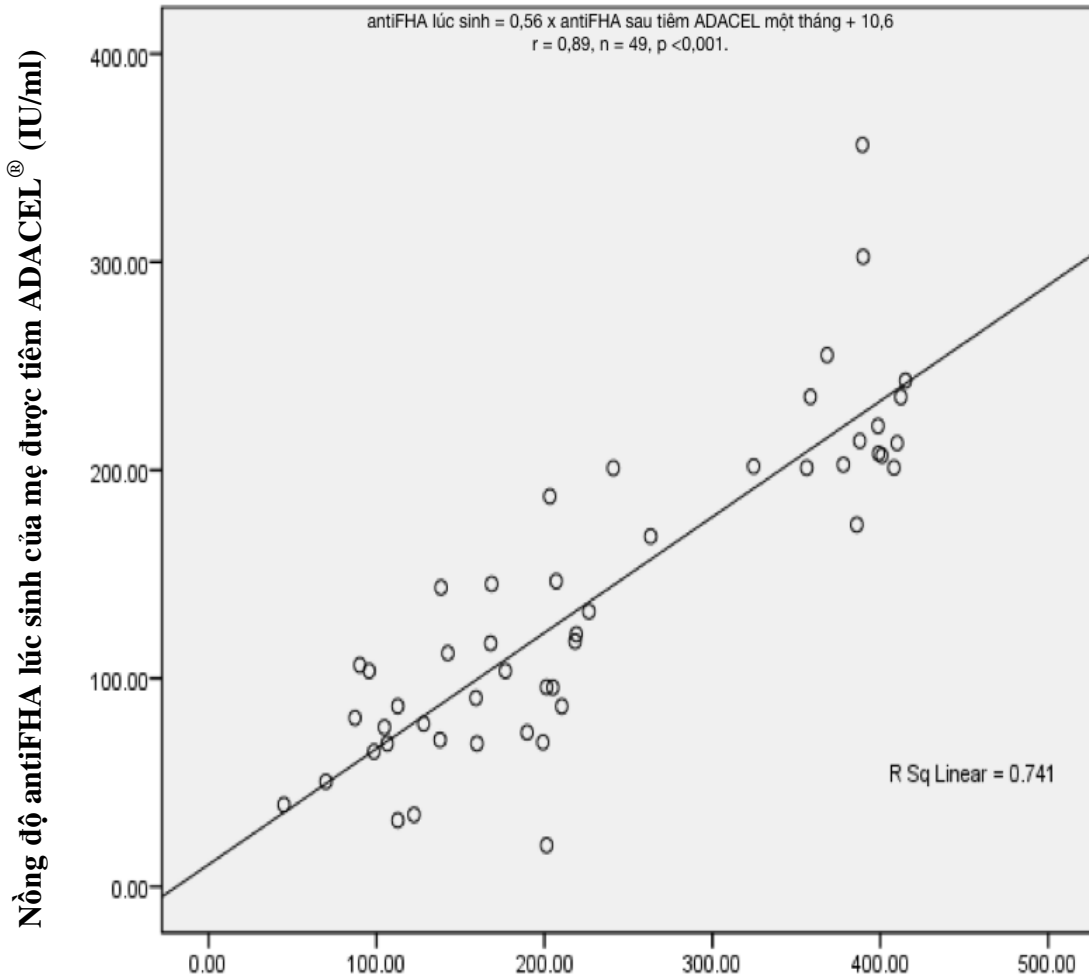
* Tương quan giữa nồng độ antiFHA của mẹ lúc sinh với các thời điểm trước tiêm và sau tiêm vắc xin một tháng



Biểu đồ 3.1: Tương quan giữa nồng độ antiFHA trước tiêm và lúc sinh nhóm tiêm ADACEL®

Nhận xét biểu đồ 3.1:

- Có sự tương quan thuận, mức độ vừa giữa nồng độ antiFHA máu mẹ ở thời điểm trước tiêm vắc xin ADACEL® với nồng độ antiFHA máu mẹ khi sinh ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

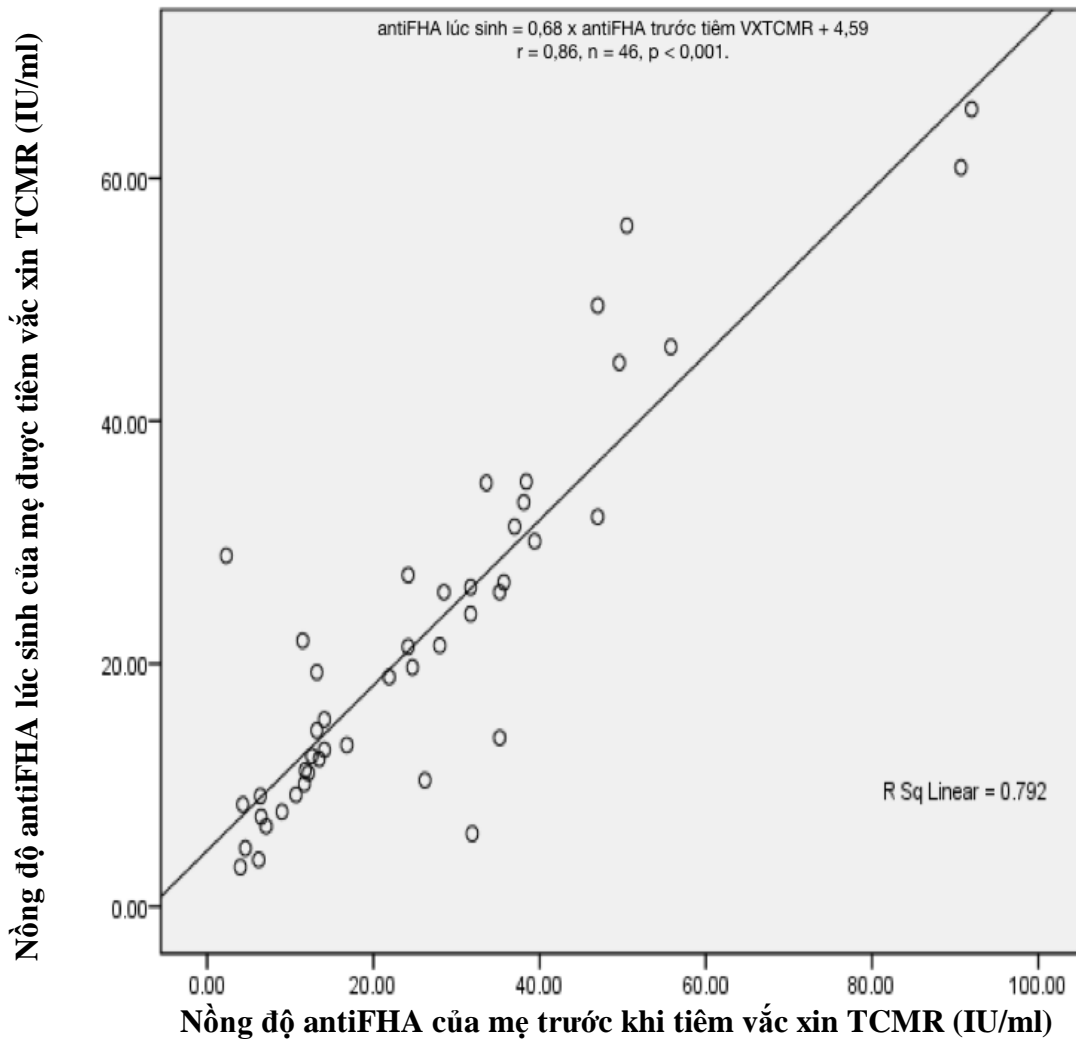


Nồng độ antiFHA của mẹ sau khi tiêm vắc xin ADACEL® một tháng (IU/ml)

Biểu đồ 3.2: Tương quan giữa nồng độ antiFHA sau tiêm một tháng và lúc sinh nhóm tiêm ADACEL®

Nhận xét biểu đồ 3.2:

- Có sự tương quan thuận, rất chặt chẽ, giữa nồng độ antiFHA máu mẹ ở thời điểm sau tiêm vắc xin ADACEL® một tháng với nồng độ antiFHA máu mẹ khi sinh ($r = 0,86$; $p < 0,001$). Tức là nồng độ antiFHA ở thời điểm sau tiêm vắc xin ADACEL® một tháng càng cao thì nồng độ tương ứng ở thời điểm sinh càng cao.

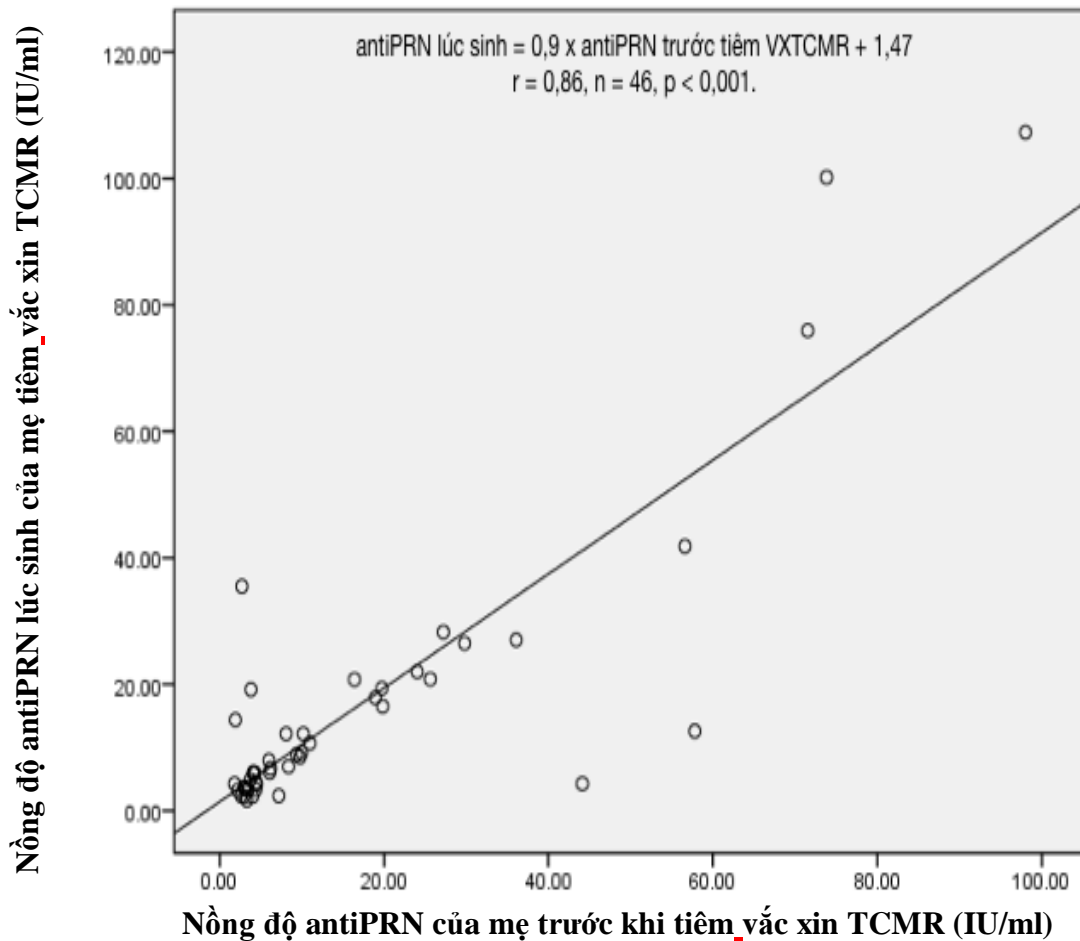


Biểu đồ 3.3: Tương quan nồng độ antiFHA trước tiêm và lúc sinh nhóm tiêm vắc xin TCMR

Nhận xét biểu đồ 3.3:

- Nhóm tiêm vắc xin TCMR: Có sự tương quan thuận, rất chặt chẽ, giữa nồng độ antiFHA máu mẹ ở thời điểm trước tiêm vắc xin TCMR với nồng độ antiFHA máu mẹ khi sinh ($r = 0,86; p < 0,001$). Nồng độ antiFHA trước tiêm càng cao thì nồng độ antiFHA lúc sinh cũng cao.

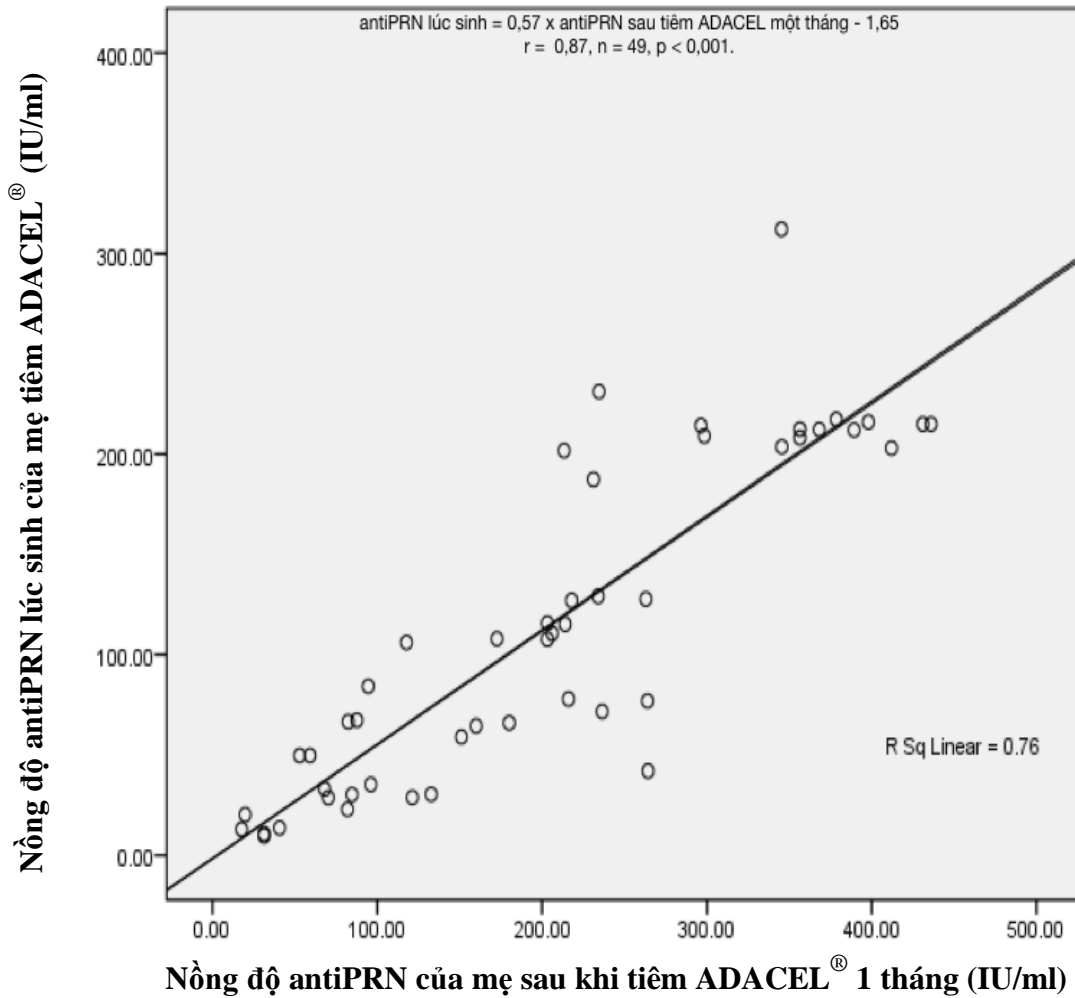
* *Tương quan giữa nồng độ antiPRN của mẹ thời điểm sinh với trước tiêm và sau tiêm vắc xin một tháng*



Biểu đồ 3.4: Tương quan giữa nồng độ antiPRN lúc sinh - trước tiêm nhóm tiêm vắc xin TCMR

Nhận xét biểu đồ 3.4:

- Có sự tương quan thuận, rất chặt chẽ, giữa nồng độ antiPRN máu mẹ ở thời điểm trước tiêm vắc xin TCMR với nồng độ antiPRN máu mẹ khi sinh ($r = 0,86$; $p < 0,001$). Điều đó có nghĩa là nồng độ antiPRN trước tiêm vắc xin TCMR càng cao thì nồng độ antiPRN máu mẹ lúc sinh càng cao.

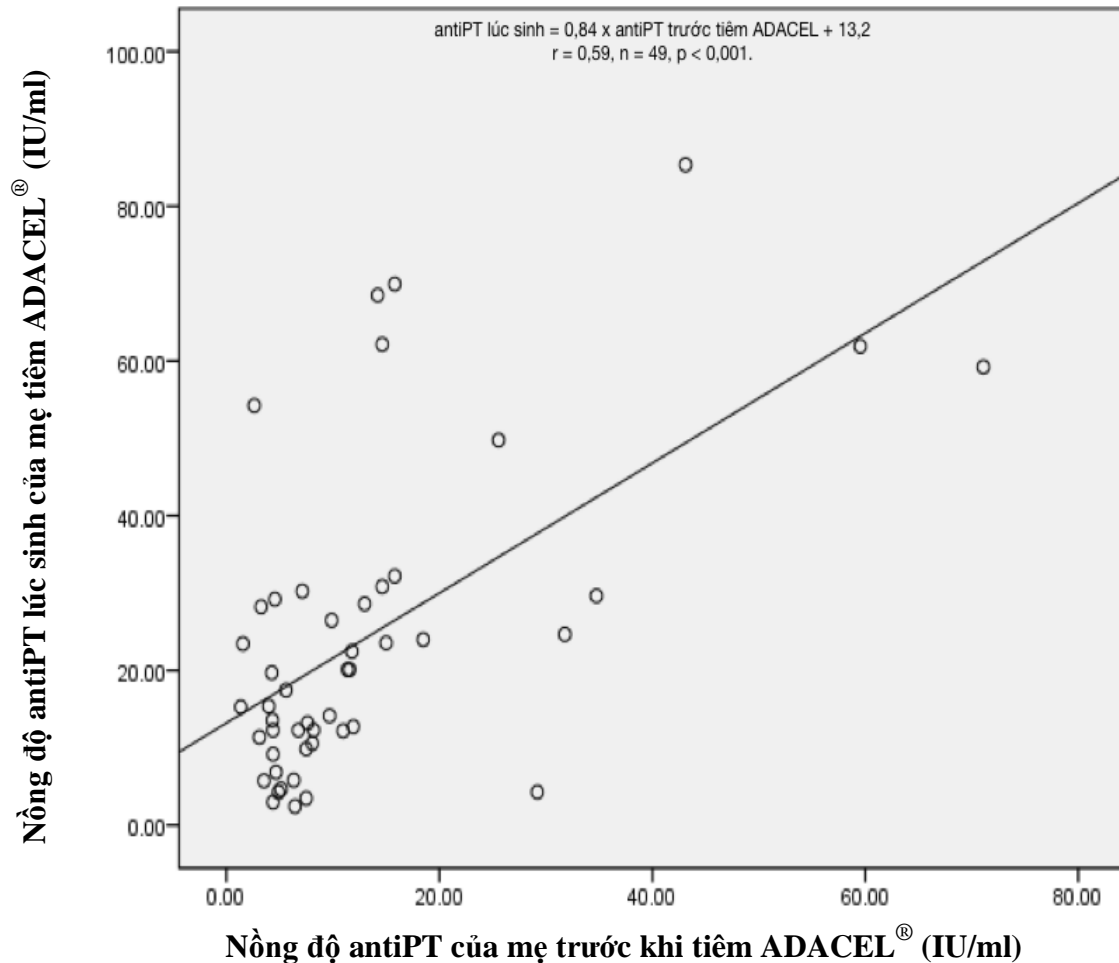


Biểu đồ 3.5: Tương quan giữa nồng độ antiPRN lúc sinh - sau tiêm 1 tháng nhóm tiêm ADACEL®

Nhận xét biểu đồ 3.5:

- Nhóm tiêm ADACEL®: Có sự tương quan thuận, rất chặt chẽ, giữa nồng độ antiPRN máu mẹ ở thời điểm sau tiêm vắc xin ADACEL® 1 tháng với nồng độ antiPRN máu mẹ khi sinh ($r = 0,87; p < 0,001$). Tức là nồng độ antiPRN sau tiêm ADACEL® một tháng càng cao thì nồng độ antiPRN máu mẹ lúc sinh càng cao.

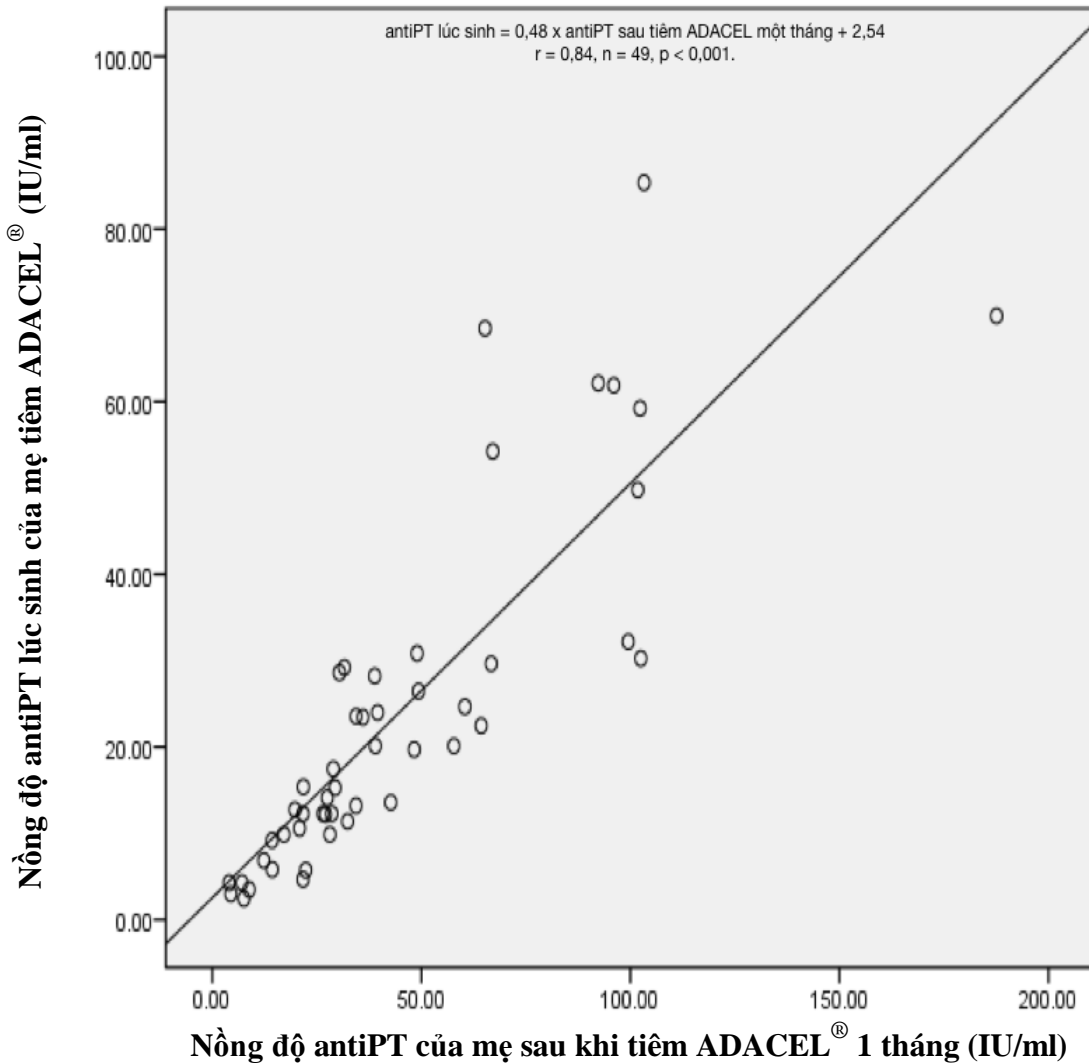
* *Tương quan giữa nồng độ antiPT của mẹ lúc sinh với thời điểm trước tiêm và sau tiêm vắc xin một tháng*



Biểu đồ 3.6: Tương quan giữa nồng độ antiPT trước tiêm - lúc sinh nhóm tiêm ADACEL®

Nhận xét biểu đồ 3.6:

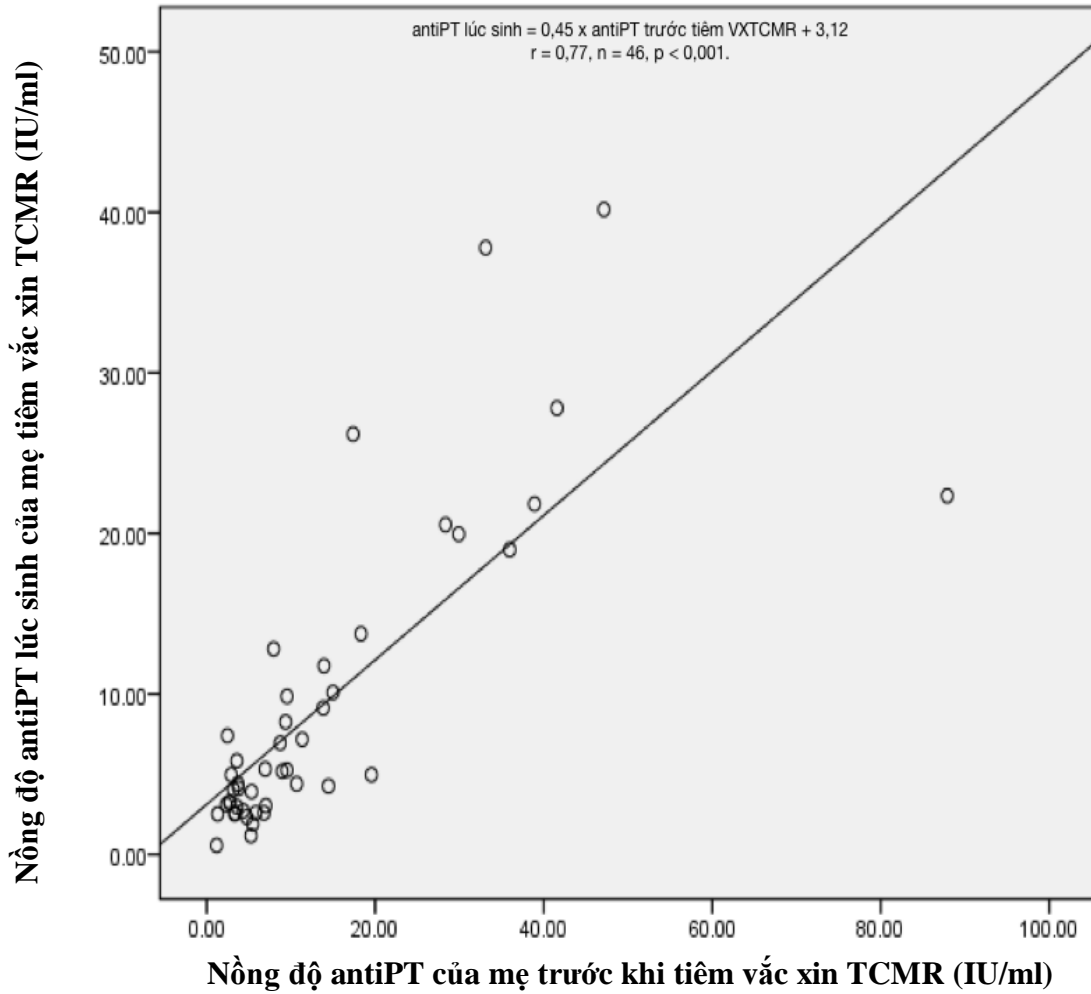
- Nhóm tiêm ADACEL®: Có sự tương quan thuận, khá chặt chẽ, giữa nồng độ antiPT máu mẹ ở thời điểm trước tiêm vắc xin ADACEL® với nồng độ antiPT máu mẹ khi sinh ($r = 0,59$; $p < 0,001$). Tức là nồng độ antiPT thời điểm trước tiêm ADACEL® càng cao thì nồng độ antiPT lúc sinh càng cao.



Biểu đồ 3.7: Tương quan giữa nồng độ antiPT lúc sinh - sau tiêm một tháng nhóm tiêm ADACEL®

Nhận xét biểu đồ 3.7:

- Có sự tương quan thuận, rất chặt chẽ, giữa nồng độ antiPT máu mẹ ở thời điểm sau tiêm vắc xin ADACEL® 1 tháng với nồng độ antiPT máu mẹ khi sinh (r = 0,84; p < 0,001). Nồng độ antiPT máu mẹ sau tiêm vắc xin ADACEL® một tháng càng cao thì nồng độ antiPT máu mẹ lúc sinh càng cao.



Biểu đồ 3.8: Tương quan giữa nồng độ antiPT lúc sinh - trước tiêm nhóm tiêm vắc xin TCMR

Nhận xét biểu đồ 3.8:

- Có sự tương quan thuận, rất chặt chẽ, giữa nồng độ antiPT máu mẹ ở thời điểm trước tiêm vắc xin TCMR với nồng độ antiPT máu mẹ khi sinh ($r = 0,77$; $p < 0,001$). Điều này có nghĩa là ở nhóm tiêm vắc xin TCMR, nồng độ antiPT máu mẹ trước tiêm vắc xin TCMR càng cao thì nồng độ antiPT máu mẹ lúc sinh càng cao.

3.2.3.2 Một số yếu tố ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch của phụ nữ mang thai

* Tuổi mẹ và đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin

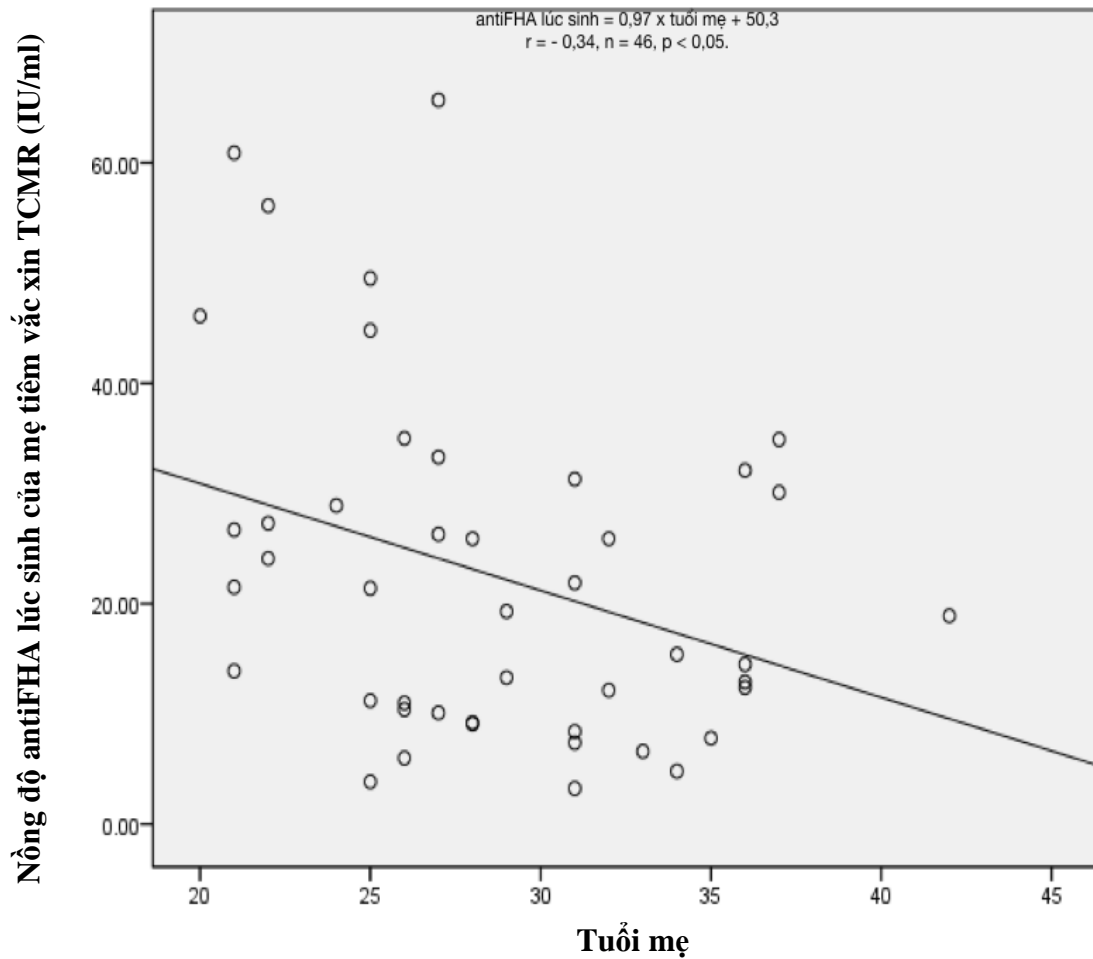
Bảng 3.7: Nồng độ kháng thể kháng ho gà của mẹ khi sinh theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi mẹ		≤ 24 (n = 44)	25 – 29 (n = 27)	≥ 30 (n = 24)	p
antiFHA (IU/ml)	ADACEL GMC (95%CI)	114,54 (110,4 - 117,34) (n = 22)	114,18 (113,93 - 114,4) (n = 15)	130,74 (124,42 - 140,1) (n = 12)	> 0,05
	VX TCMR GMC (95%CI)	21,49 (20,01 - 23,41) (n = 22)	15,01 (13,76 - 16,37) (n = 12)	14,22 (11,32 - 17,48) (n = 12)	> 0,05
antiPRN (IU/ml)	ADACEL GMC (95%CI)	110,36 (105,4 - 115,55) (n = 22)	54,97 (54,26 - 56,17) (n = 15)	73,22 (59,4 - 85,01) (n = 12)	> 0,05
	VX TCMR GMC (95%CI)	11 (610,24 - 11,82) (n = 22)	8,66 (7,12 - 10,23) (n = 12)	7,43 (5,05 - 10,64) (n = 12)	> 0,05
antiPT (IU/ml)	ADACEL GMC (95%CI)	14,34 (14,02 - 14,66) (n = 22)	21,94 (20,49 - 22,87) (n = 15)	16,29 (14,31 - 18,54) (n = 12)	> 0,05
	VX TCMR GMC (95%CI)	7,05 (6,49 - 7,59) (n = 22)	6,61 (6,29 - 7,08) (n = 12)	4,07 (3,86 - 4,46) (n = 12)	> 0,05

Nhận xét bảng 3.7:

- Sự khác biệt về nồng độ kháng thể kháng ho gà ở các nhóm tuổi mẹ giữa hai nhóm tiêm ADACEL[®] và vắc xin TCMR không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

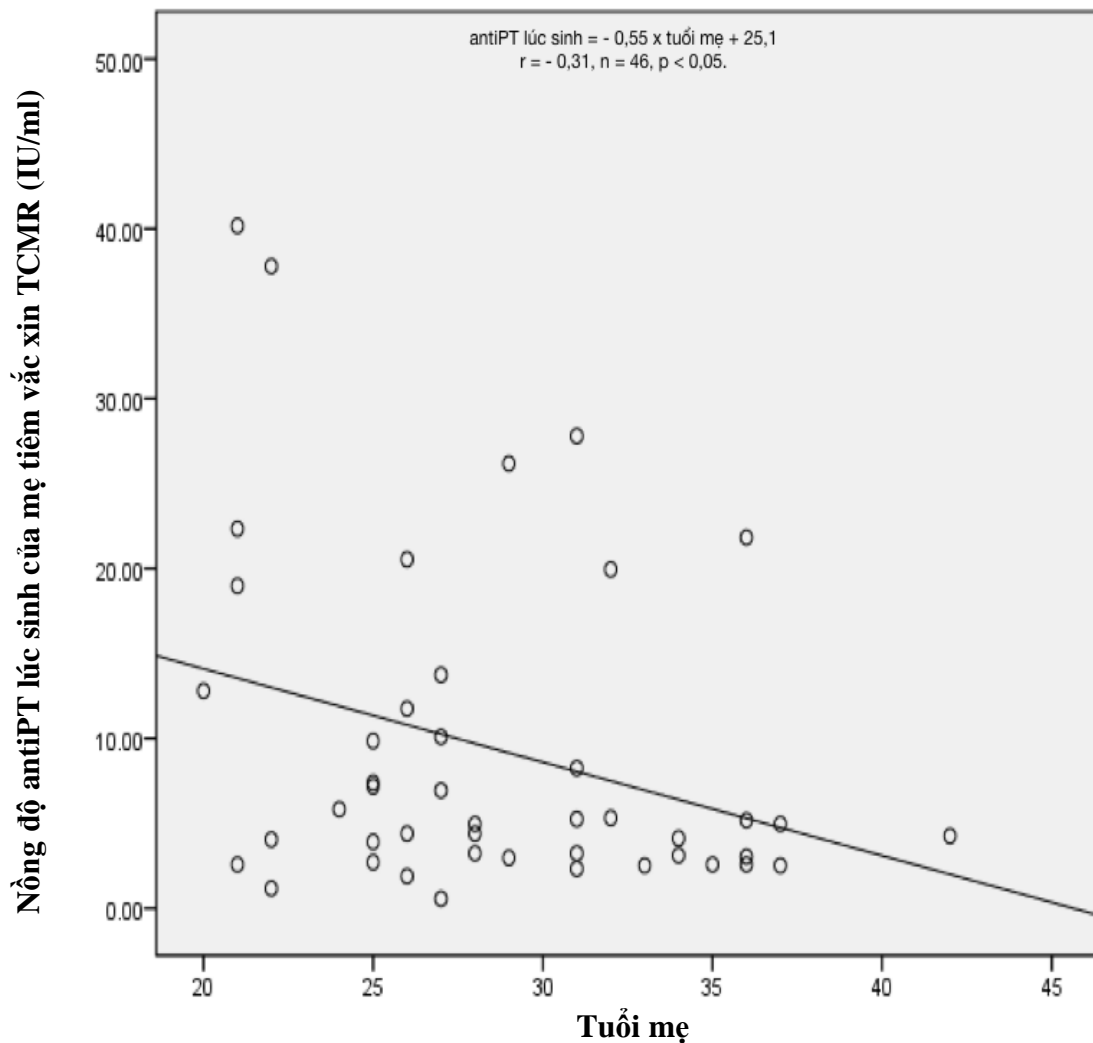
*** Tương quan giữa tuổi và nồng độ kháng thể của mẹ lúc sinh**



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

Nhận xét biểu đồ 3.9:

- Có sự 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 ($r = - 0,34$; $p < 0,05$). Nghĩa là ở nhóm phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin TCMR, tuổi của mẹ càng cao thì nồng độ antiFHA máu mẹ lúc sinh càng thấp.



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

Nhận xét biểu đồ 3.10:

- Có sự 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 ($r = - 0,31$; $p < 0,05$). Nghĩa là ở nhóm phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin TCMR, tuổi của mẹ càng cao thì nồng độ antiPT máu mẹ lúc sinh càng thấp.

*** Thời điểm tiêm và đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin**

Bảng 3.8: Thời điểm tiêm vắc xin và nồng độ kháng thể trong máu mẹ lúc sinh.

Thời điểm tiêm trước khi sinh		<90 ngày (n = 28)	90– 119 ngày (n = 45)	≥120 ngày (n = 22)	P
antiFHA (IU/ml)	ADACEL GMC (95%CI)	128,3 (120,79 - 134,06) (n = 18)	122,63 (119,51 - 126,38) (n = 26)	72,64 (64,51 - 78,62) (n = 5)	> 0,05
	VX TCMR GMC (95%CI)	17,66 (17,1 - 18,32) (n = 10)	17,67 (15,62 - 20,68) (n = 19)	17,4 (15,93 - 19,17) (n = 17)	> 0,05
antiPRN (IU/ml)	ADACEL GMC (95%CI)	62,26 (60,87 - 60,08) (n = 18)	91,26 (85,2 - 97,59) (n = 26)	107,42 (90,39 - 120,53) (n = 5)	> 0,05
	VX TCMR GMC (95%CI)	11,2 (9,8 - 12,49) (n = 10)	9,18 (6,94 - 11,91) (n = 19)	8,54 (7,82 - 9,55) (n = 17)	> 0,05
antiPT (IU/ml)	ADACEL GMC (95%CI)	14,39 (14,27 - 14,68) (n = 18)	21,86 (20,2 - 23,93) (n = 26)	7,7 (6,05 - 9,04) (n = 5)	< 0,05
	VX TCMR GMC (95%CI)	5,71 (5 - 6,24) (n = 10)	6,66 (5,99 - 7,52) (n = 19)	5,52 (5,1 - 6,12) (n = 17)	> 0,05

Nhận xét bảng 3.8:

- Ở nhóm phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin ADACEL[®], nồng độ antiPT ở máu mẹ đạt mức cao nhất khi khoảng thời gian từ lúc tiêm vắc xin đến khi sinh là 90 -119 ngày, p < 0,05.

*** Nồng độ kháng thể nền ở 2 nhóm phụ nữ mang thai sinh trước và sau năm 1985**

Năm 1985 Việt Nam bắt đầu thực hiện chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia, những phụ nữ mang thai sinh sau năm 1985 sẽ được tiêm vắc xin ho gà từ khi còn nhỏ do vậy chúng tôi so sánh nồng độ kháng thể nền ở 2 nhóm phụ nữ mang thai sinh trước và sau năm 1985 qua bảng sau:

Bảng 3.9: Nồng độ kháng thể nền của mẹ sinh trước và sau năm 1985

Kháng thể	ADACEL		VX TCMR	
	Trước 1985 GMC (95%CI) (n=19)	Sau 1985 GMC (95%CI) (n=34)	Trước 1985 GMC (95%CI) (n=21)	Sau 1985 GMC (95%CI) (n=29)
antiFHA	23,27 (16,08 – 33,73)	20,12 (15,42 – 26,56)	14,27 (10,38 – 20,6)	23, 56 (16,97 - 32,26)
p	> 0,05		> 0,05	
antiPRN	3,82 (2,76 – 5,23)	8,74 (5,92 – 13,24)	6,29 (4,55 – 9,26)	11,57 (7,49 – 17,76)
p	> 0,05		> 0,05	
antiPT	8,32 (5,84 – 11,70)	8,18 (5,76 – 11,57)	6,87 (4,55 – 10,78)	8,61 (6,19 – 12,15)
p	> 0,05		> 0,05	

Nhận xét bảng 3.9:

- Không có sự khác biệt về nồng độ kháng thể nền của những phụ nữ sinh trước và sau năm 1985 ở cả hai nhóm tiêm với $p > 0,05$.

3.3 KHẢ NĂNG TRUYỀN KHÁNG THỂ TỪ MẸ SANG CON VÀ SỰ ẢNH HƯỞNG ĐẾN ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH Ở TRẺ SAU KHI TIÊM VẮC XIN HO GÀ

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

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

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

Nhận xét bảng 3.10:

- Nồng độ antiFHA, antiPRN, antiPT trong máu cuống rốn, thời điểm trước tiêm Infanrix mũi 1 và sau tiêm mũi 3 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 $p < 0,001$ và $p < 0,05$.

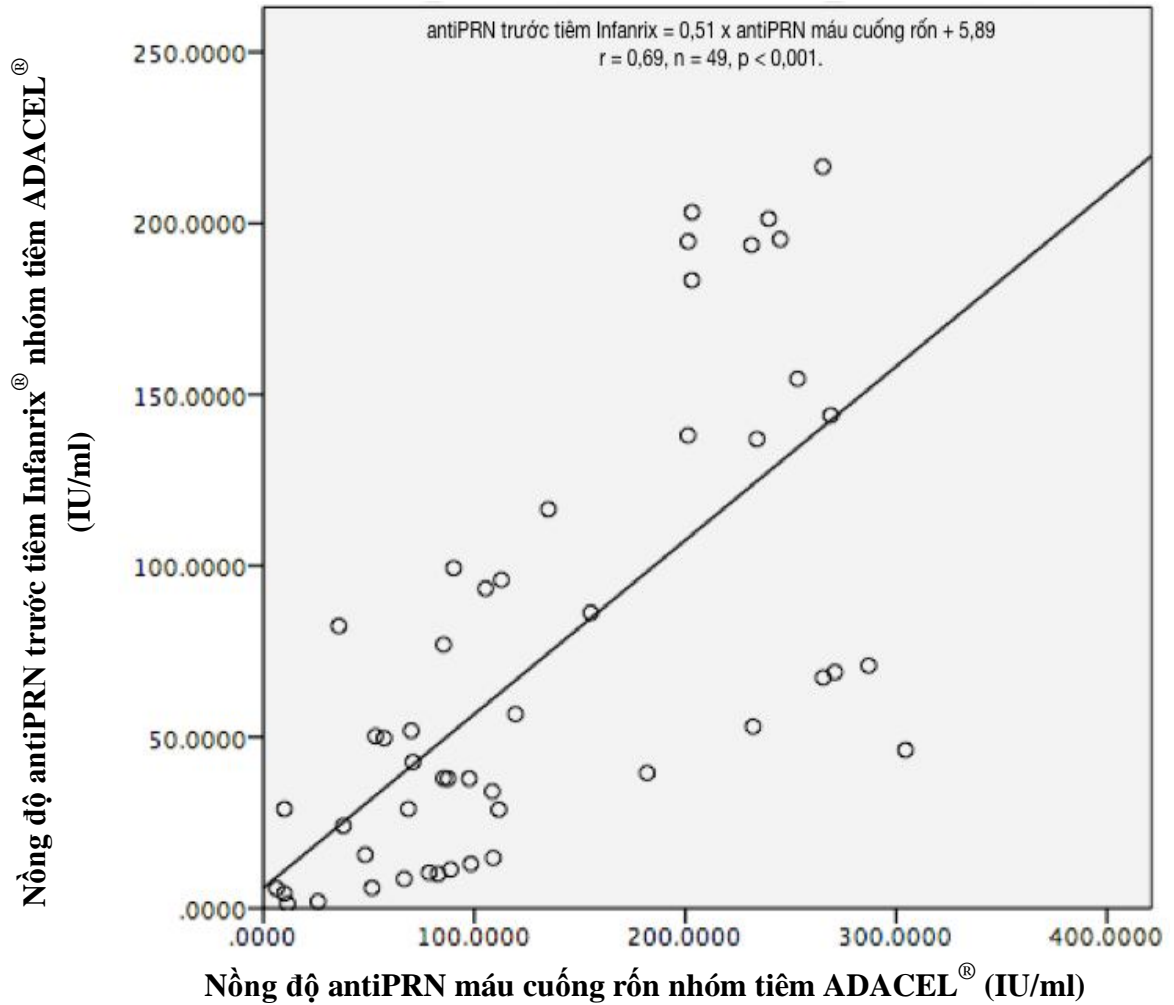
Bảng 3.11: Nồng độ kháng thể kháng ho gà của trẻ thời điểm trước khi tiêm Infanrix[®]

Kháng thể	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	

Nhận xét bảng 3.11:

- Trước tiêm vắc xin Infanrix (khi trẻ 8 tuần tuổi) nồng độ kháng thể kháng ho gà (antiFHA, antiPRN, antiPT) của trẻ là con những phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin ADACEL[®] cao hơn rõ rệt nồng độ kháng thể kháng ho gà của trẻ là con những phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin TCMR, p<0,001.

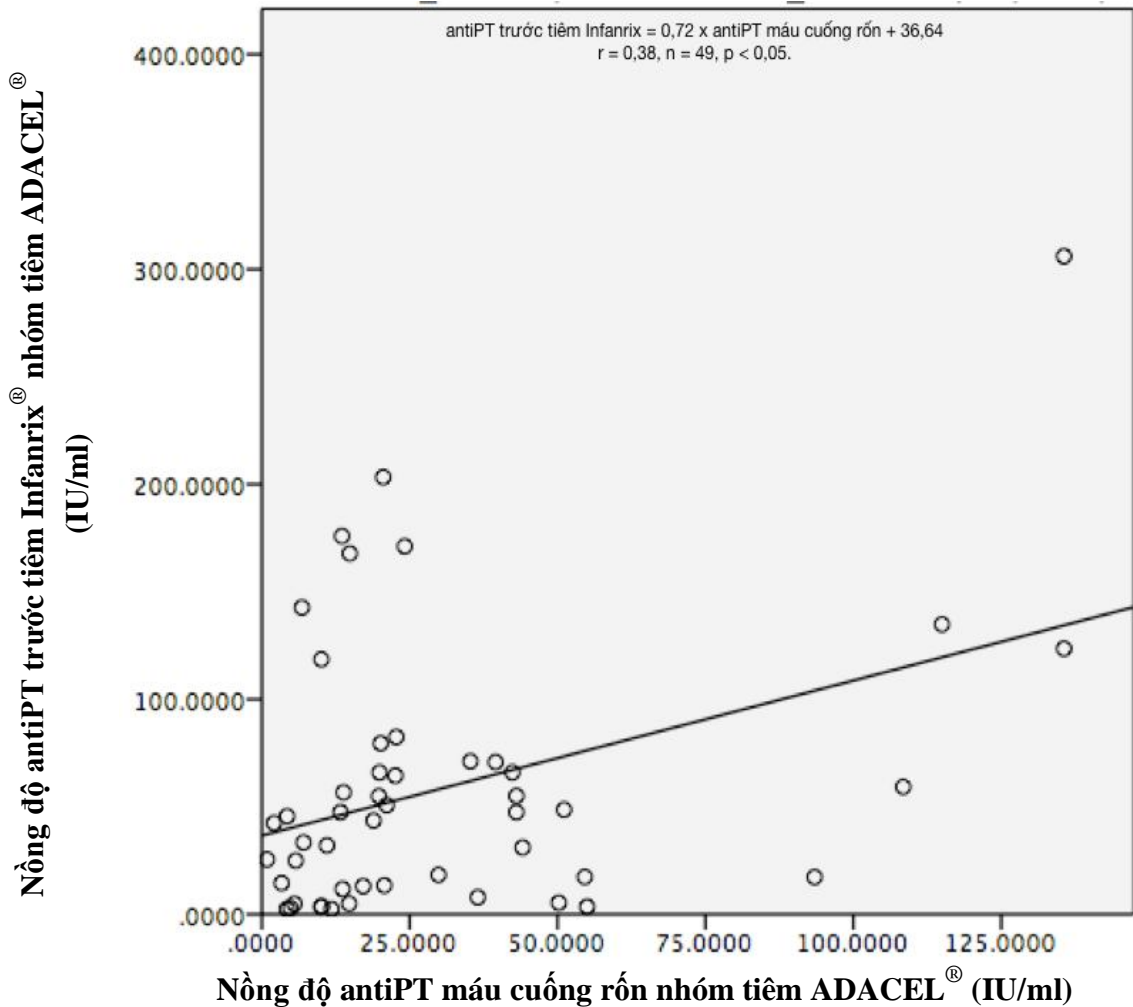
*** Tương quan giữa nồng độ kháng thể máu cuồng rôn và nồng độ kháng thể trước tiêm Infanrix**



Biểu đồ 3.11: Tương quan giữa nồng độ antiPRN máu cuồng rôn – trước tiêm Infanrix®, nhóm tiêm ADACEL®

Nhận xét biểu đồ 3.11:

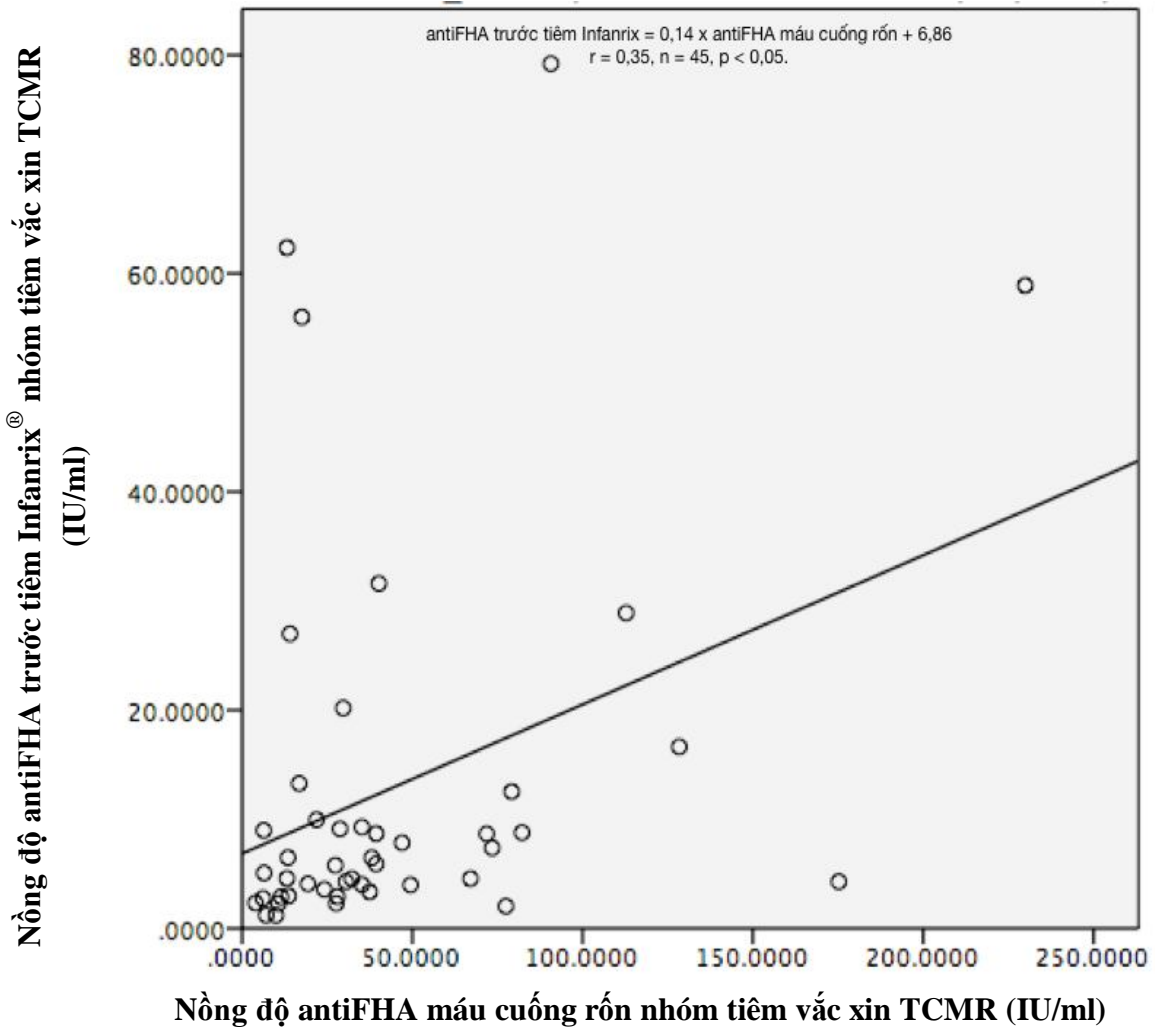
- Nhóm tiêm ADACEL®: Tương quan thuận, mức độ vừa giữa nồng độ antiPRN máu cuồng rôn và nồng độ antiPRN lúc trẻ 8 tuần tuổi (trước tiêm Infanrix®), p < 0,001.



Biểu đồ 3.12: Tương quan giữa nồng độ antiPT máu cuống rốn – trước tiêm Infanrix®, nhóm tiêm ADACEL®

Nhận xét biểu đồ 3.12:

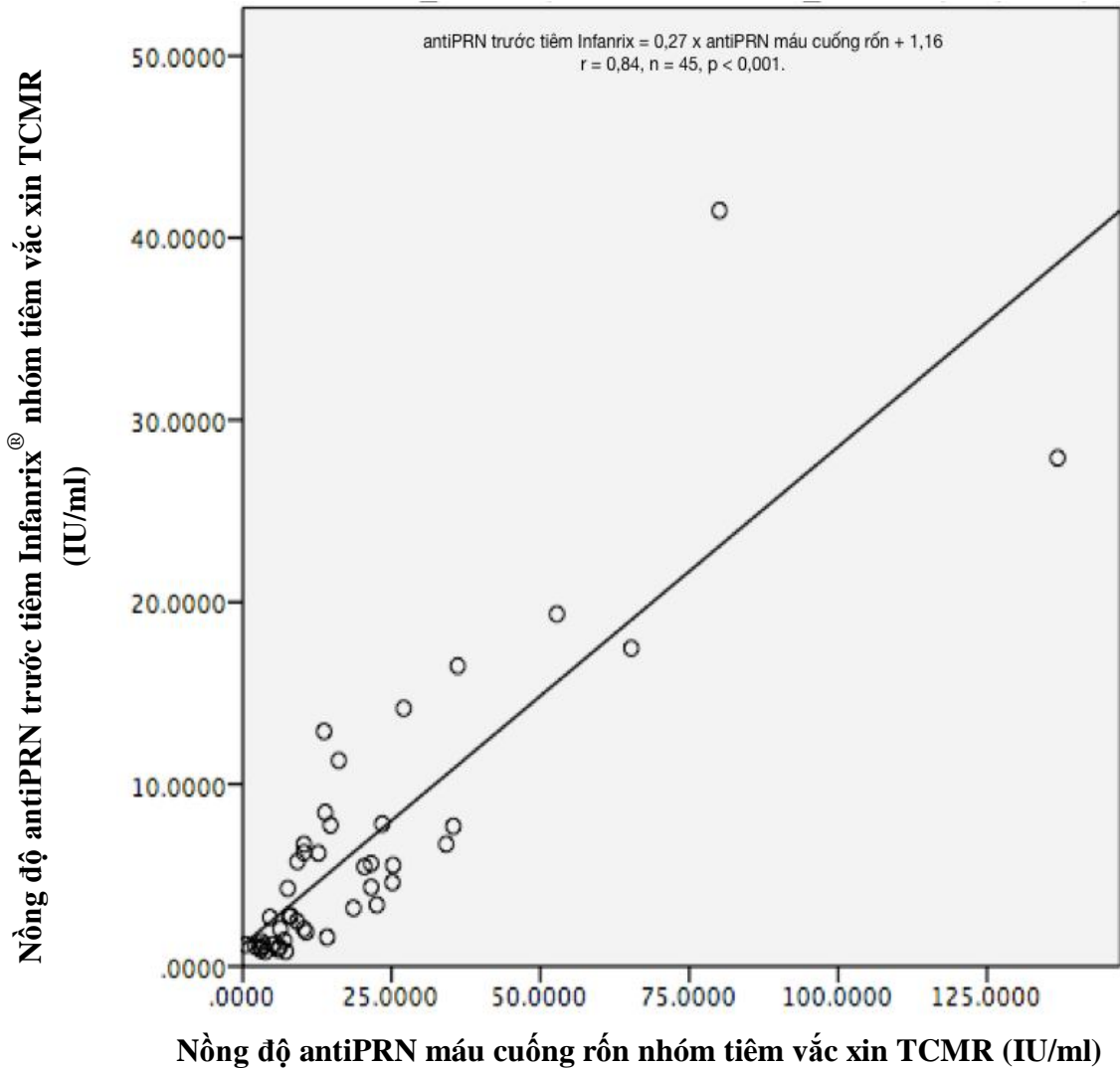
- Nhóm tiêm ADACEL®: Tương quan thuận, mức độ vừa giữa nồng độ antiPT máu cuống rốn và nồng độ antiPT lúc trẻ 8 tuần tuổi (trước tiêm Infanrix), $p < 0,05$. Nồng độ antiPT máu cuống rốn của trẻ càng cao thì nồng độ antiPT lúc trẻ 8 tuần tuổi càng cao. Tương quan này có ý nghĩa quan trọng trong việc duy trì nồng độ kháng thể kháng ho gà để bảo vệ trẻ.



Biểu đồ 3.13: Tương quan giữa nồng độ antiFHA máu cuống rốn – trước tiêm Infanrix®, nhóm tiêm vắc xin TCMR

Nhận xét biểu đồ 3.13:

- Nhóm tiêm vắc xin TCMR: Tương quan thuận, mức độ vừa giữa nồng độ antiFHA máu cuống rốn và nồng độ antiFHA lúc trẻ 8 tuần tuổi (trước tiêm Infanrix), $p < 0,05$. Nồng độ antiFHA máu cuống rốn càng cao thì nồng độ antiFHA lúc trẻ 8 tuần tuổi càng cao. Tương quan này có ý nghĩa quan trọng trong việc duy trì nồng độ kháng thể kháng ho gà để bảo vệ trẻ.



Biểu đồ 3.14: Tương quan giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn – trước tiêm Infanrix®, nhóm tiêm vắc xin TCMR

Nhận xét biểu đồ 3.14:

- Nhóm tiêm vắc xin TCMR: Tương quan thuận, mức độ chặt giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn và nồng độ antiPRN trẻ 8 tuần tuổi (trước tiêm Infanrix®), $p < 0,05$. Nồng độ antiPRN máu cuống rốn càng cao thì nồng độ antiPRN lúc trẻ 8 tuần tuổi càng cao.

Bảng 3.12: Nồng độ kháng thể kháng ho gà của trẻ sau khi tiêm Infanrix®

Kháng thể	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	

Nhận xét bảng 3.12:

- Sau tiêm mũi vắc xin Infanrix® thứ 3 một tháng, nồng độ kháng thể kháng ho gà (antiFHA, antiPRN, antiPT) của trẻ là con những phụ nữ mang thai được tiêm ADACEL® cao hơn rõ rệt so với nồng độ kháng thể kháng ho gà của trẻ là con những phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin TCMR, $p < 0,05$ và $p < 0,001$.

Bảng 3.13: Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh của trẻ sau tiêm vắc xin Infanrix®

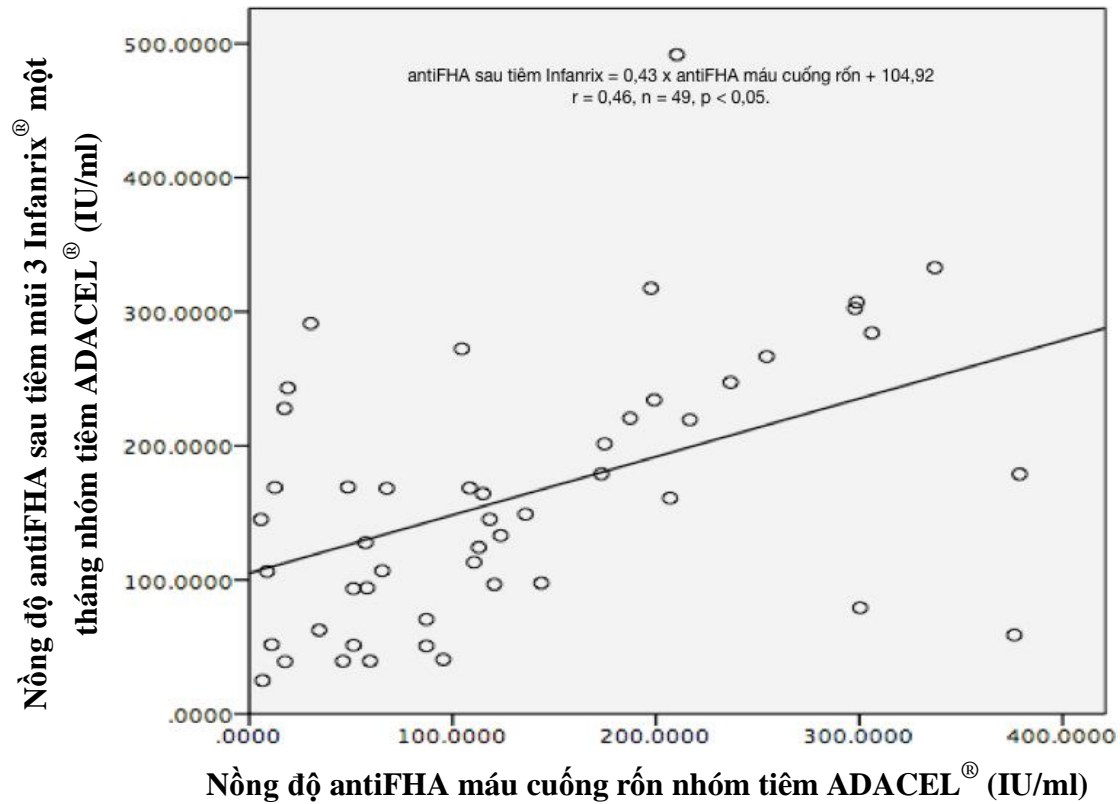
Kháng thể		Sau tiêm mũi 3 Infanrix một tháng (20 tuần tuổi)	
		ADACEL GMC (95%CI) (n=51)	VX TCMR GMC (95%CI) (n=46)
antiFHA (IU/ml)	n	15	40
	%	29,4%	87%
antiPRN (IU/ml)	n	16	43
	%	31,4%	93,5%
antiPT (IU/ml)	n	26	41
	%	51%	89,1%

Nhận xét bảng 3.13:

- Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh của các kháng thể kháng ho gà antiFHA, antiPRN và antiPT ở nhóm trẻ là con những phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin TCMR cao hơn, hay nói cách khác là chúng có mức độ đáp ứng miễn dịch sau tiêm 3 mũi vắc xin Infanrix® tốt so với nhóm trẻ là con những phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin ADACEL®.

*** Tương quan nồng độ kháng thể kháng ho gà máu cuống rốn và nồng độ kháng thể kháng ho gà sau khi tiêm vắc xin Infanrix**

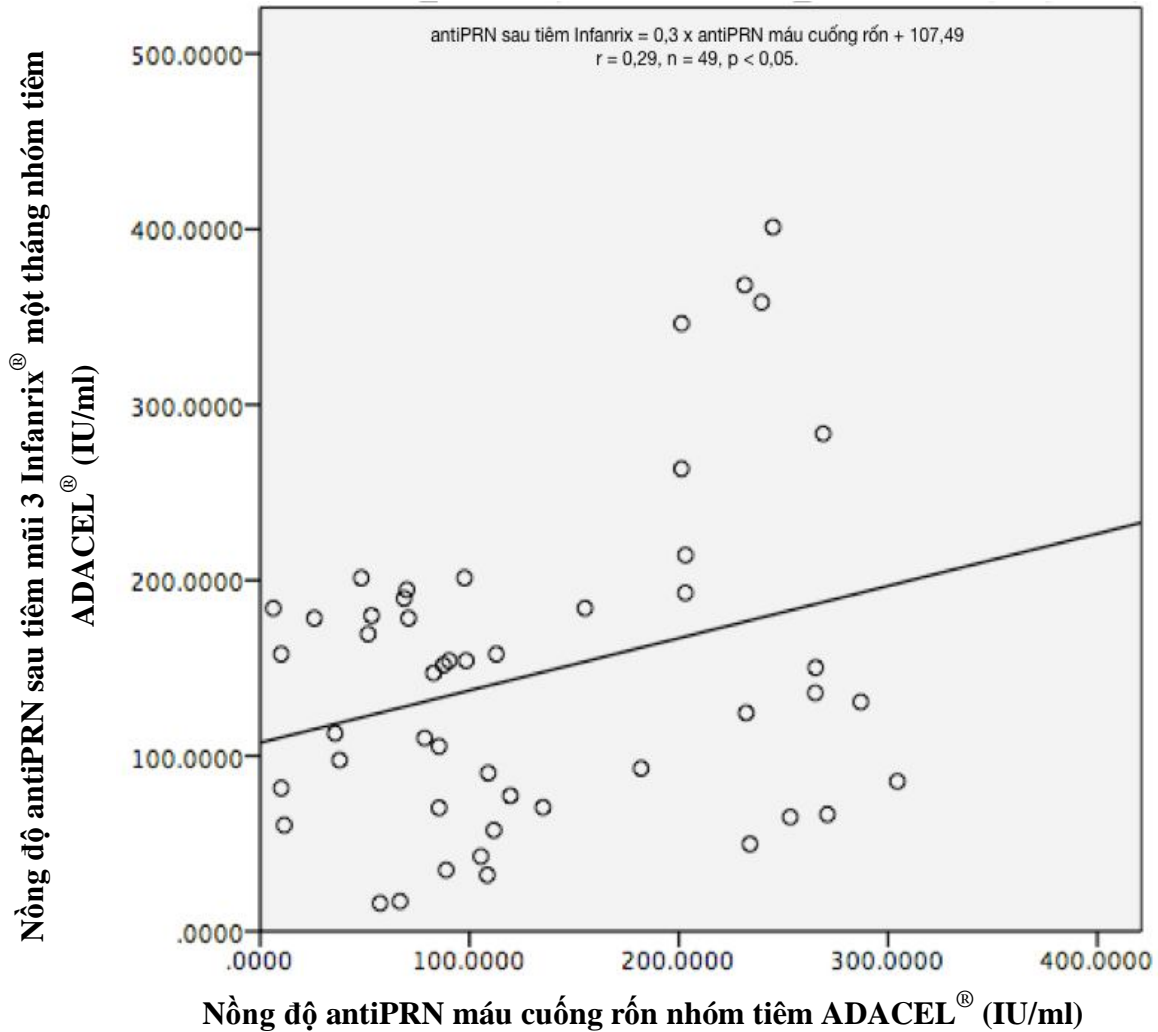
Sự ảnh hưởng của kháng thể nên từ mẹ truyền tới đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin ở trẻ được thể hiện qua các biểu đồ sau:



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

Nhận xét biểu đồ 3.15:

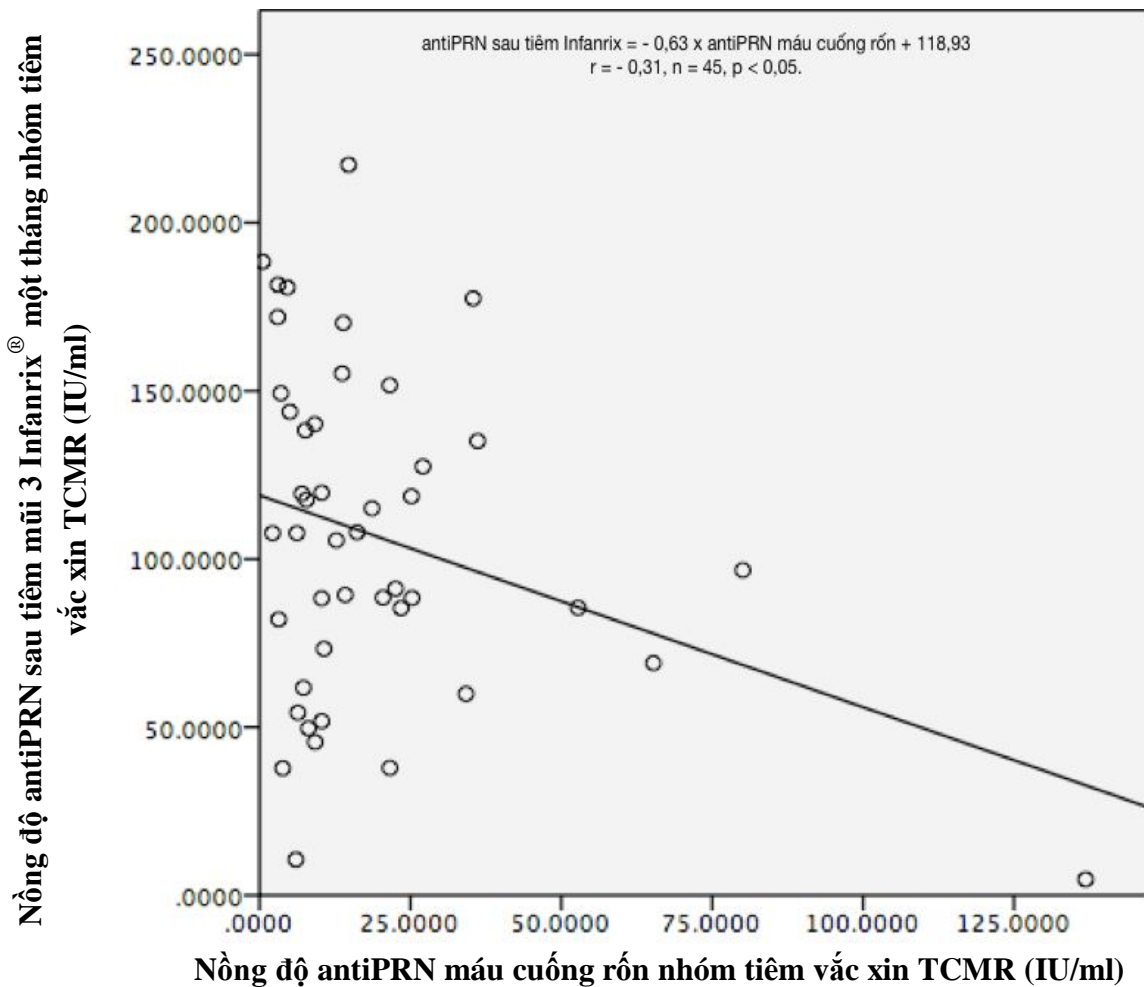
- Có sự tương quan thuận, mức độ vừa giữa nồng độ antiFHA máu cuống rốn và nồng độ antiFHA sau tiêm Infanrix® mũi 3 một tháng ở nhóm trẻ có mẹ được tiêm ADACEL®. Nồng độ antiFHA máu cuống rốn càng cao thì nồng độ antiFHA sau tiêm Infanrix® càng cao.



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

Nhận xét biểu đồ 3.16:

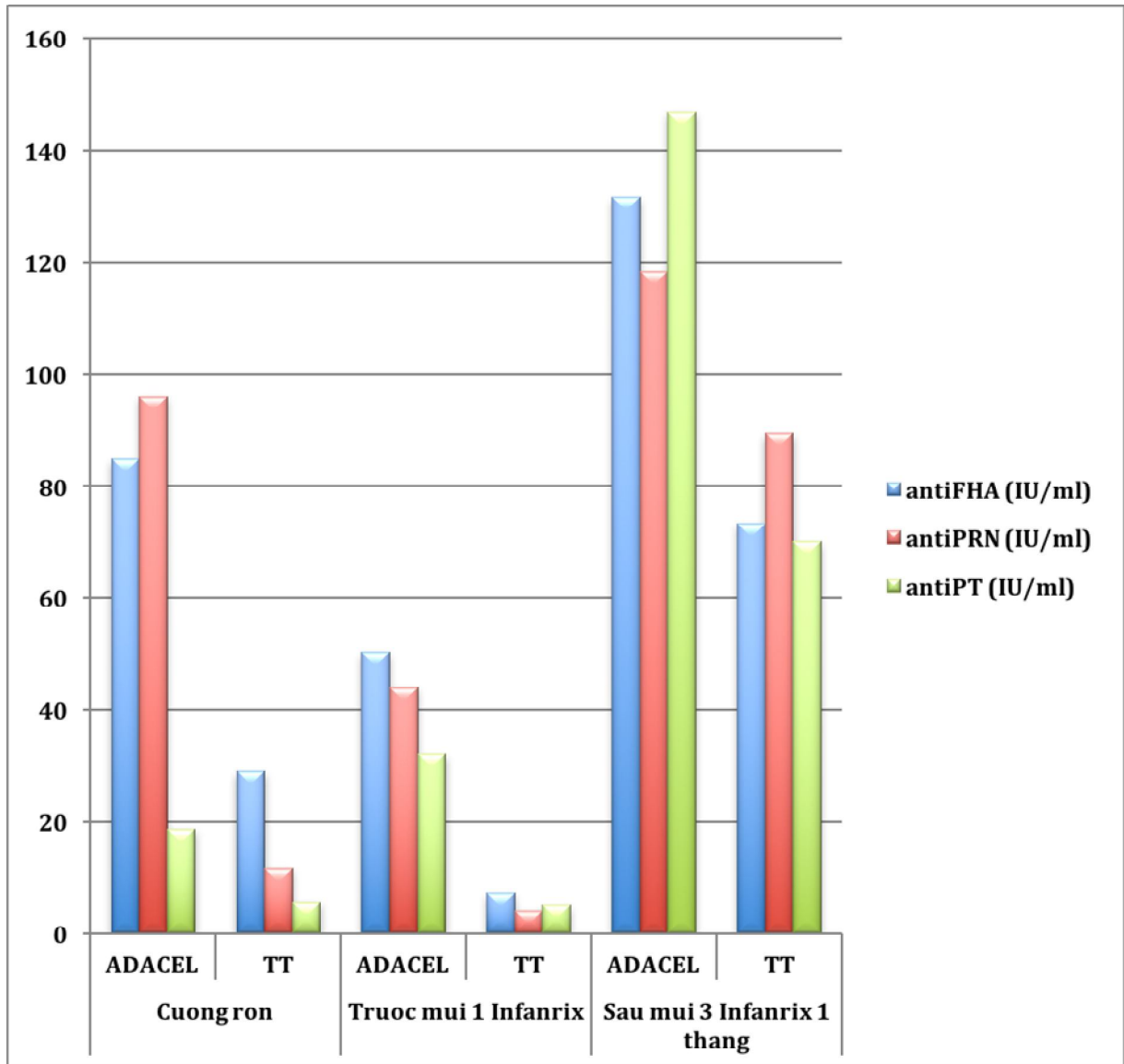
- Có sự tương quan thuận, mức độ yếu giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn – nồng độ antiPRN sau tiêm Infanrix® mũi 3 một tháng ở nhóm tiêm ADACEL®. Nồng độ antiPRN máu cuống rốn càng cao thì nồng độ antiPRN sau tiêm mũi vắc xin Infanrix® thứ 3 một tháng càng cao.



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

Nhận xét biểu đồ 3.17:

- Có sự 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. Nồng độ antiPRN máu cuống rốn càng cao thì nồng độ antiPRN sau tiêm mũi Infanrix thứ 3 một tháng càng thấp ở nhóm trẻ là con những phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin TCMR.



Biểu đồ 3.18: So sánh nồng độ kháng thể kháng ho gà của hai nhóm tại các thời điểm lấy mẫu nghiên cứu

Nhận xét biểu đồ 3.18:

- Tại các thời điểm lấy mẫu nghiên cứu, nồng độ kháng thể kháng ho gà (antiFHA, antiPRN, antiPT) của những phụ nữ mang thai được tiêm vắc xin ADACEL[®] cao hơn rõ rệt khi so sánh với nhóm chứng được tiêm vắc xin TCMR (vắc xin uốn ván TT).

3.3.2 Khả năng truyền kháng thể kháng ho gà từ mẹ sang con

3.3.2.1 Nồng độ kháng thể máu mẹ khi sinh và nồng độ kháng thể kháng ho gà máu cuống rốn

Bảng 3.14: Nồng độ kháng thể máu mẹ khi sinh - nồng độ kháng thể máu cuống rốn

Kháng thể	Máu mẹ khi sinh		Máu cuống rốn	
	ADACEL GMC (95%CI) (n = 49)	VX TCMR GMC (95%CI) (n = 46)	ADACEL GMC (95%CI) (n=49)	VX TCMR GMC (95%CI) (n=45)
antiFHA (IU/ml)	118,2 (99,05 - 140,61)	17,57 (14,19 - 21,96)	84,78 (60,87 - 114,67)	28,88 (22,16 - 38,2)
p	< 0,001		< 0,001	
antiPRN (IU/ml)	80,63 (62,56 - 105,49)	9,33 (7,13 - 12,65)	96,03 (72,98 - 122,27)	11,7 (8,83 - 16,08)
p	< 0,001		< 0,001	
antiPT (IU/ml)	16,85 (13,4 - 21,83)	6,01 (4,57 - 8,05)	18,7 (13,91 - 24,71)	5,57 (4,26 - 7,45)

Nhận xét bảng 3.14:

- Những trẻ là con của những phụ nữ tiêm ADACEL[®] có nồng độ kháng thể kháng ho gà ở máu cuống rốn cao hơn trẻ ở nhóm tiêm vắc xin TCMR từ 2,94 - 8,2 lần, p < 0,001.

3.3.2.2 Tỷ số nồng độ kháng thể kháng ho gà máu cuống rốn và máu mẹ khi sinh

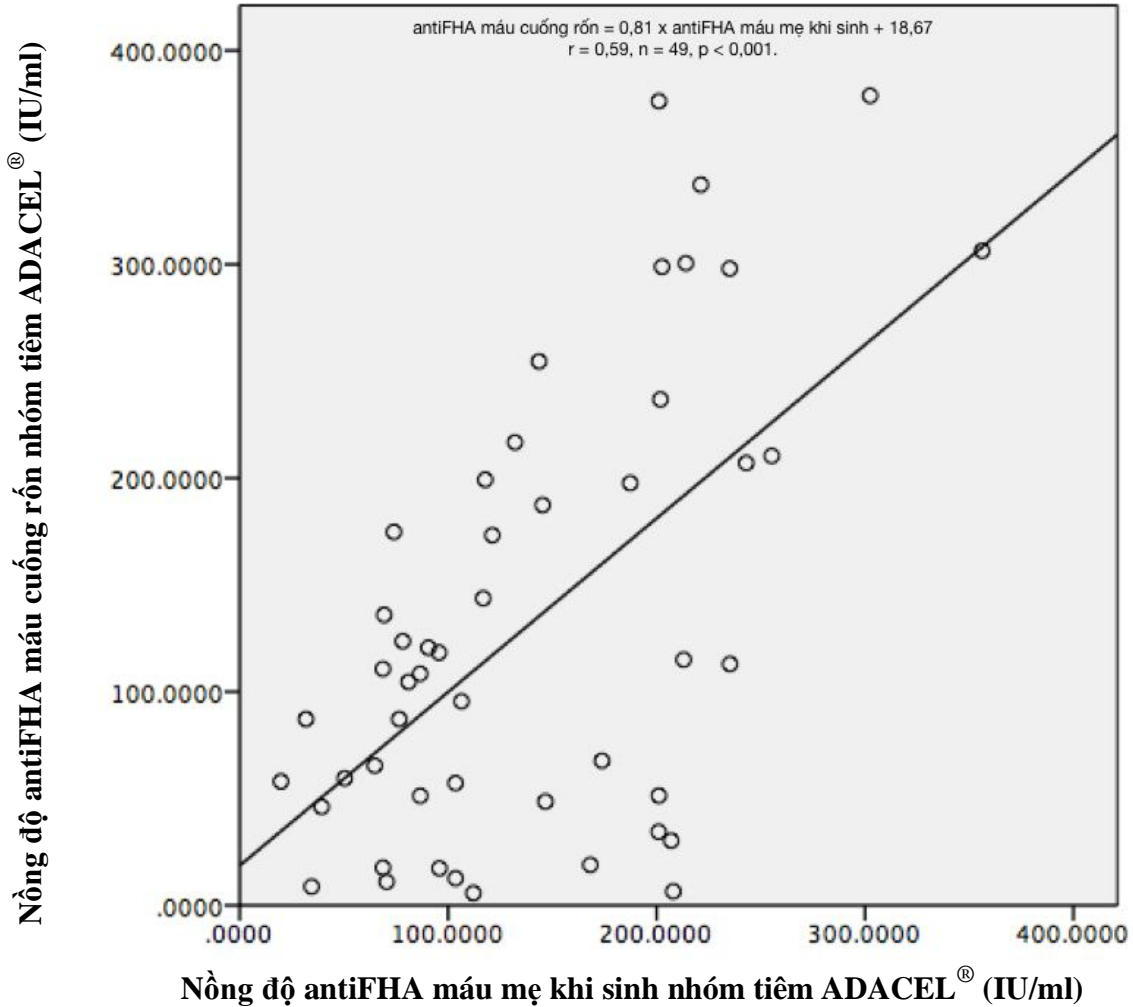
Bảng 3.15: Tỷ số nồng độ kháng thể máu cuống rốn - máu mẹ khi sinh

Kháng thể	ADACEL <i>CI 95%</i> <i>(n=49)</i>	VX TCMR <i>CI 95%</i> <i>(n= 46)</i>	p
antiFHA	1,04 (0,86 - 1,25)	1,82 (1,57 - 2,07)	<0,05
antiPRN	1,41 (1,15 - 1,69)	1,61 (1,29 - 1,95)	>0,05
antiPT	1,48 (1,2 - 1,9)	1,08 (0,92 - 1,23)	>0,05

Nhận xét bảng 3.15:

- Ở cả hai nhóm tiêm ADACEL[®] và vắc xin TCMR tỷ số truyền kháng thể từ mẹ sang con đều lớn hơn 1, tức là nồng độ kháng thể kháng ho gà ở máu cuống rốn cao hơn nồng độ kháng thể kháng ho gà ở máu mẹ khi sinh. Tỷ số truyền antiFHA từ mẹ sang con ở nhóm tiêm vắc xin TCMR cao hơn nhóm tiêm ADACEL[®], $p < 0,05$.

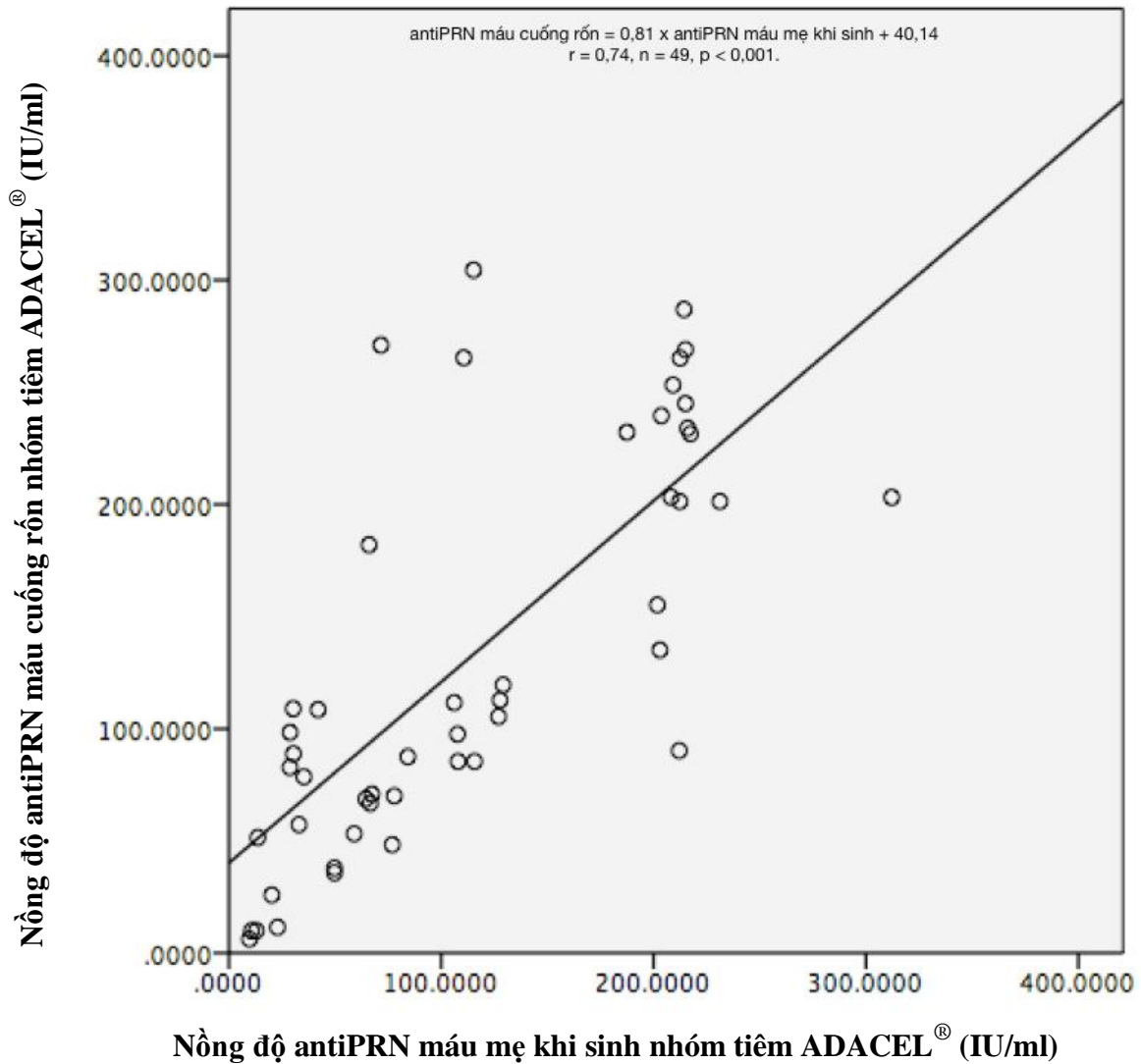
3.3.2.3 Tương quan nồng độ kháng thể máu cuống rốn và máu mẹ khi sinh



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

Nhận xét biểu đồ 3.19:

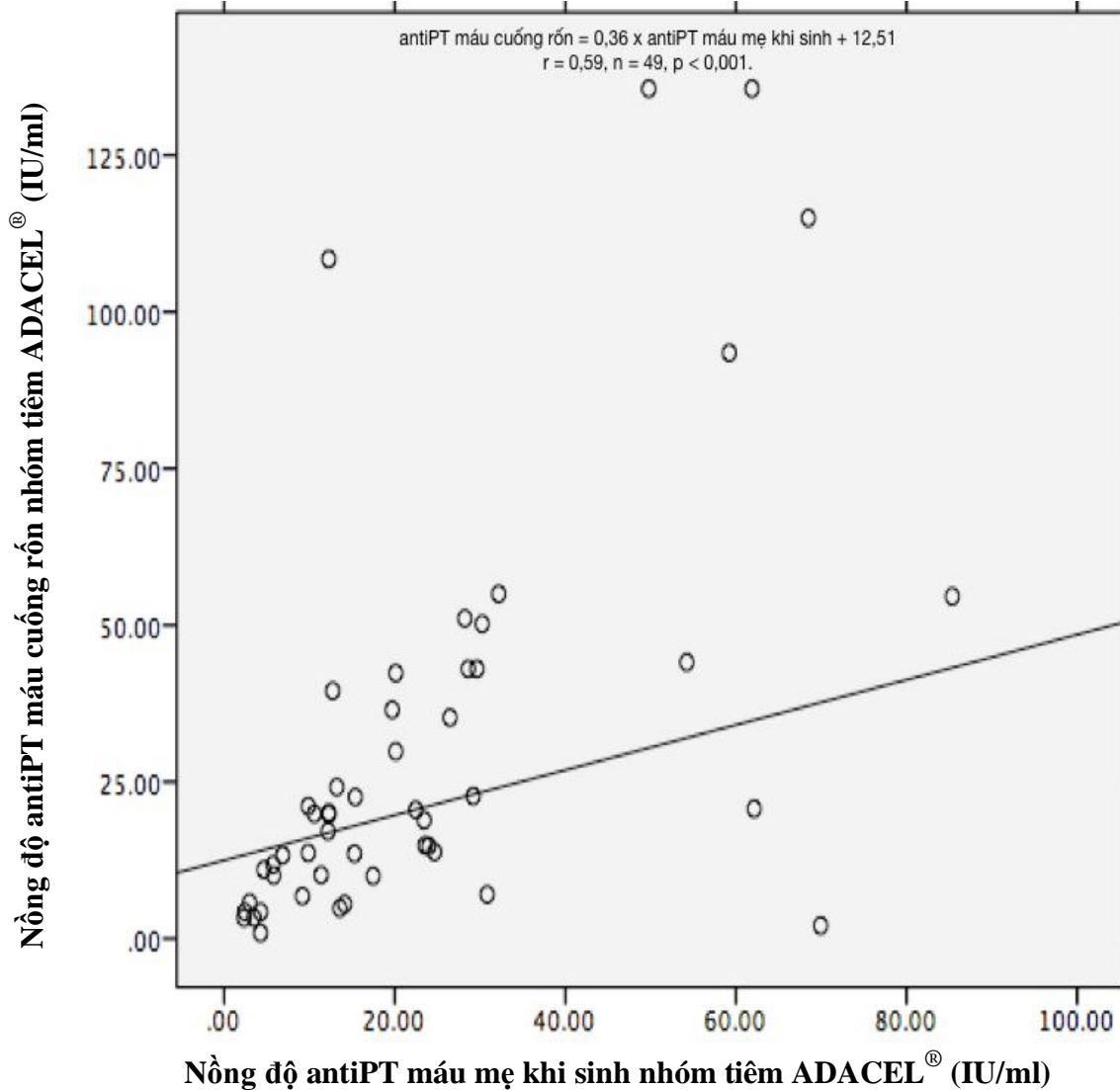
- Nhóm tiêm vắc xin ADACEL®: Tương quan thuận, mức độ vừa giữa nồng độ antiFHA máu cuống rốn và nồng độ antiFHA máu mẹ khi sinh. Nồng độ antiFHA máu mẹ càng cao thì nồng độ antiFHA máu cuống rốn càng cao.



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

Nhận xét biểu đồ 3.20:

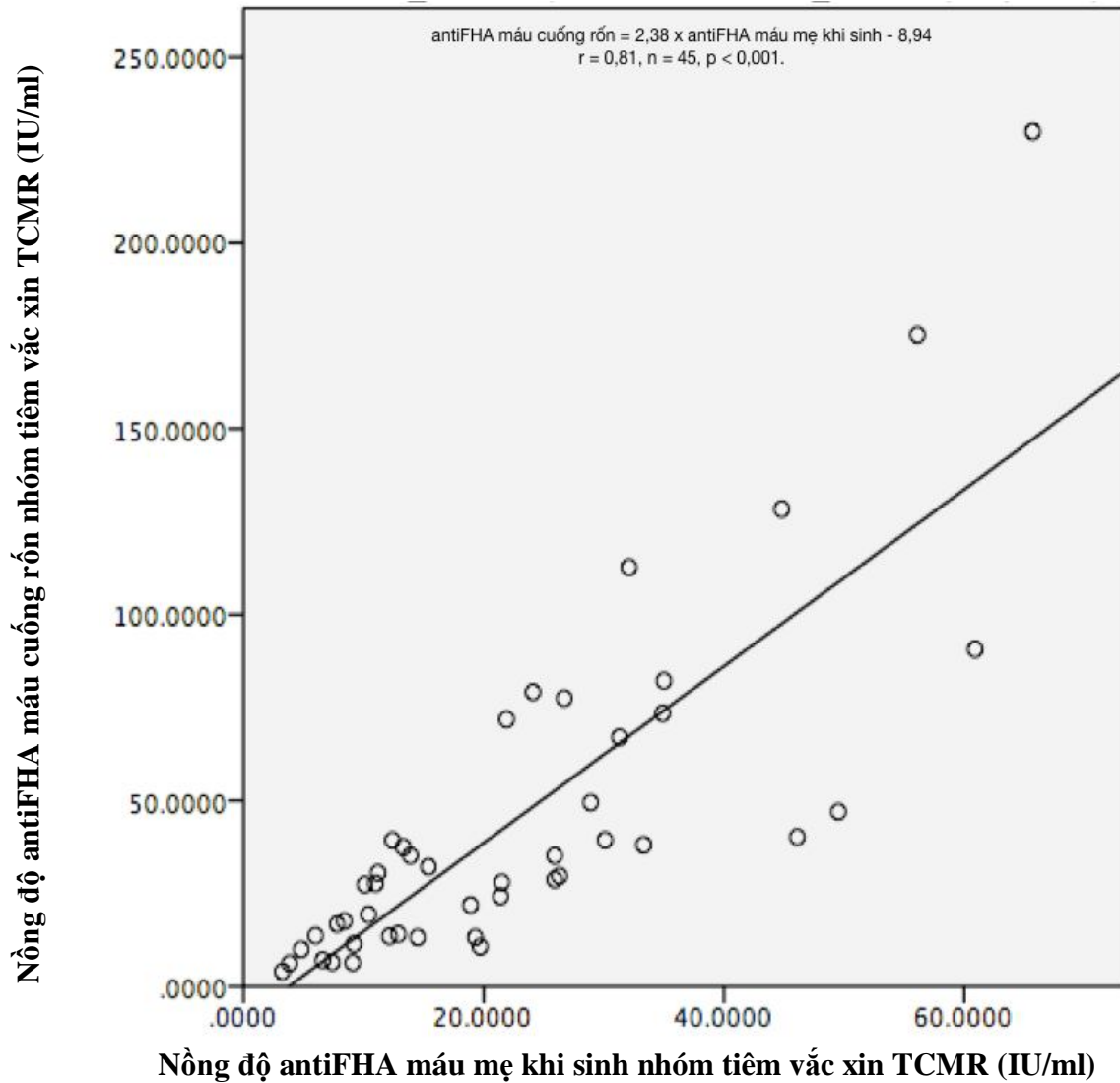
- Nhóm tiêm vắc xin ADACEL: Tương quan thuận, mức độ chặt giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn và nồng độ antiPRN máu mẹ khi sinh. Nồng độ antiPRN máu mẹ càng cao thì nồng độ antiPRN máu cuống rốn càng cao.



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

Nhận xét biểu đồ 3.21:

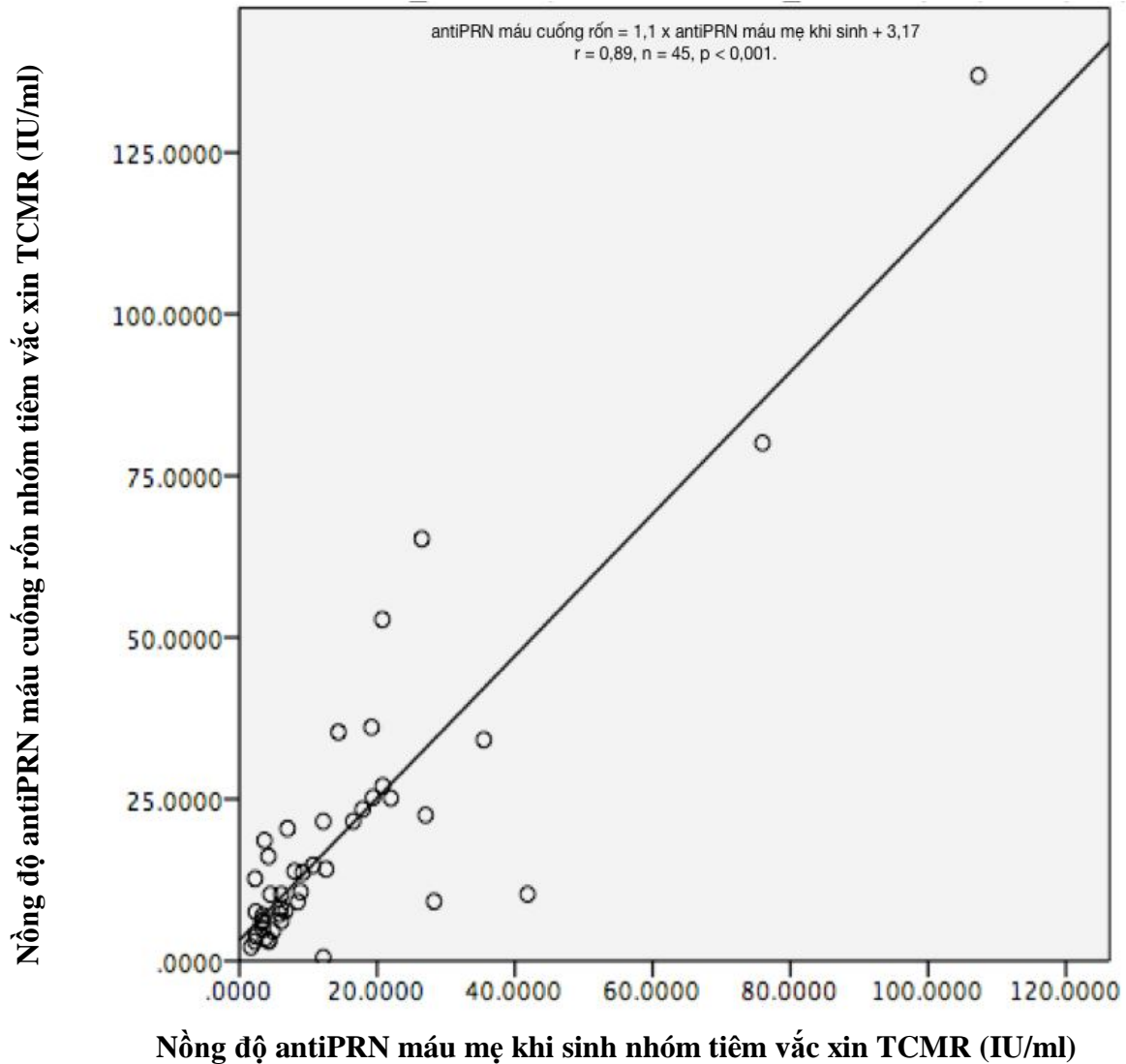
- Nhóm tiêm vắc xin ADACEL®: Tương quan thuận, mức độ vừa giữa nồng độ antiPT máu cuống rốn và nồng độ antiPT máu mẹ khi sinh. Nồng độ antiPT máu mẹ càng cao thì nồng độ antiPT máu cuống rốn càng cao.



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

Nhận xét biểu đồ 3.22:

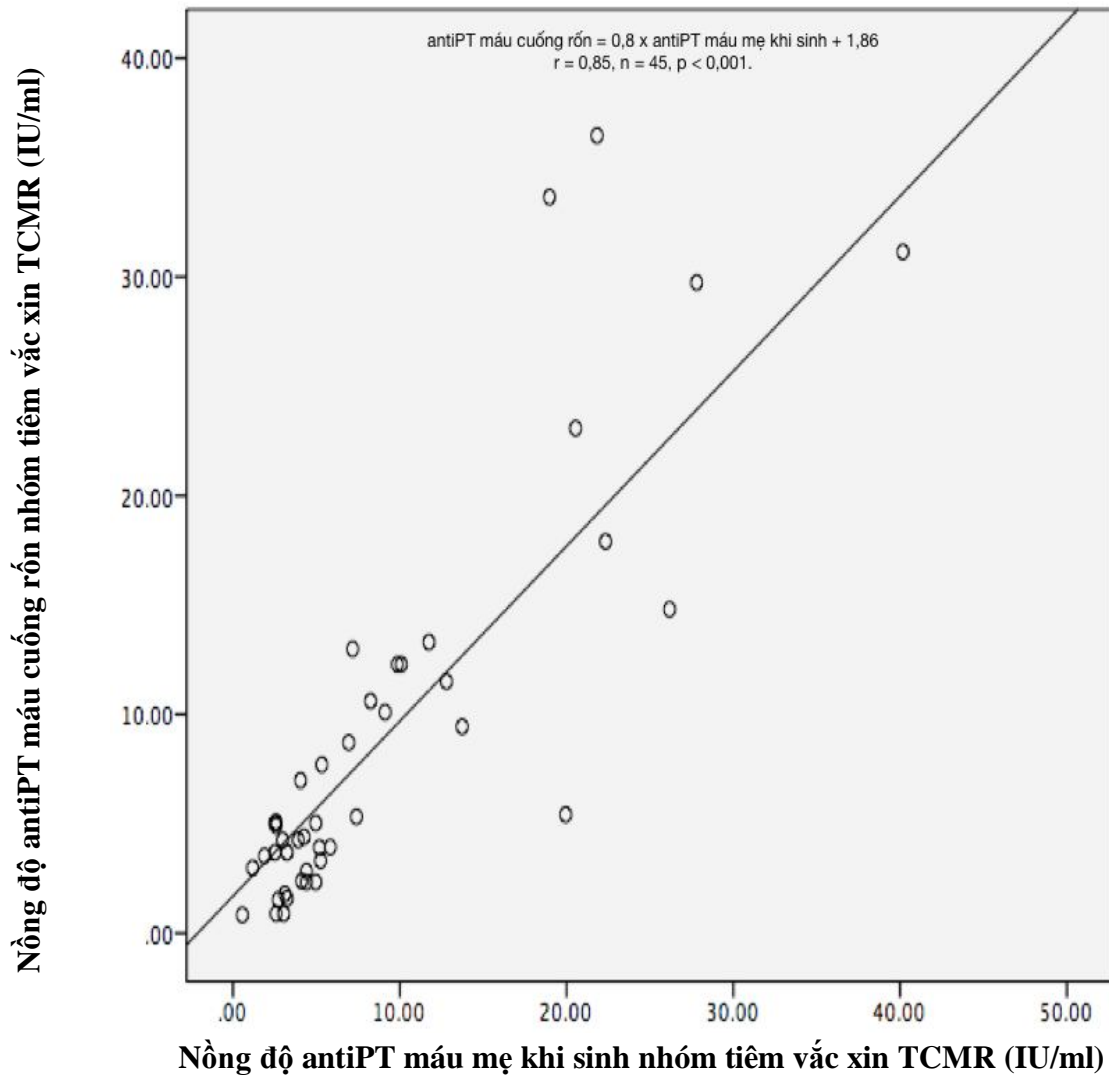
- Nhóm tiêm vắc xin TCMR: Tương quan thuận, mức độ chặt giữa nồng độ antiFHA máu cuống rốn và nồng độ antiFHA máu mẹ khi sinh. Nồng độ antiFHA máu mẹ càng cao thì nồng độ antiFHA máu cuống rốn càng cao.



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

Nhận xét biểu đồ 3.23:

- Nhóm tiêm vắc xin TCMR: Tương quan thuận, mức độ chặt giữa nồng độ antiPRN máu cuống rốn và nồng độ antiPRN máu mẹ khi sinh. Nồng độ antiPRN máu mẹ càng cao thì nồng độ antiPRN máu cuống rốn càng cao.



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

Nhận xét biểu đồ 3.24:

- Nhóm tiêm vắc xin TCMR: Tương quan thuận, mức độ chặt giữa nồng độ antiPT máu cuống rốn và nồng độ antiPT máu mẹ khi sinh. Nồng độ antiPT máu mẹ khi sinh càng cao thì nồng độ antiPT máu cuống rốn càng cao.

CHƯƠNG IV

BÀN LUẬN

4.1 TÍNH AN TOÀN KHI TIÊM VẮC XIN HO GÀ VÔ BÀO CHO PHỤ NỮ MANG THAI

Để bảo vệ tối ưu cho phụ nữ mang thai và thai nhi chống lại các bệnh truyền nhiễm chúng ta có thể tiêm phòng vắc xin cho phụ nữ trước khi họ mang thai. Những lợi ích của tiêm chủng trong khi mang thai và cho con bú có thể lớn hơn nguy cơ lý thuyết của các tác dụng phụ có thể xảy ra. Một số khuyến cáo của Ủy ban tư vấn về thực hành tiêm chủng Mỹ (ACIP) cho rằng có thể làm giảm gánh nặng bệnh tật cho cả mẹ và con thông qua tiêm phòng. ACIP ra khuyến cáo hàng năm về lịch trình tiêm chủng để phòng ngừa bệnh tật.

Các vắc xin sống (cúm giảm độc lực; bệnh sởi, quai bị và rubella; thủy đậu) gây ra những rủi ro về mặt lý thuyết cho sự phát triển của thai nhi phát triển và chống chỉ định dùng trong quá trình mang thai. Tuy nhiên, vắc xin vi khuẩn bất hoạt, độc tố không cho thấy bằng chứng tăng nguy cơ rủi ro trong quá trình mang thai. Những vắc xin như ho gà vô bào (Tdap), vắc xin cúm, vắc xin phòng HPV đang được khuyến cáo có thể dùng cho phụ nữ mang thai.

Tiêm phòng Tdap có thể chống lại các vi sinh vật gây bệnh: uốn ván (*Clostridium tetani*), bạch hầu (*Corynebacterium diphtheriae*), và ho gà (*Bordetella pertussis*). Tỷ lệ mắc bệnh bạch hầu là rất thấp tại Mỹ, từ năm 2000 đến nay mỗi năm chỉ có dưới 5 trường hợp được báo cáo. Xấp xỉ 70% các ca uốn ván được báo cáo tại Mỹ trong giai đoạn 1980-2000 là ở người dưới 40 tuổi. Năm 2009, tại Mỹ có 18 ca mắc uốn ván và chỉ có 2 ca uốn ván sơ sinh được báo cáo từ năm 2000 đến nay.

Việc sử dụng rộng rãi vắc xin phòng uốn ván cho phụ nữ có thai, kết hợp với việc cải thiện vệ sinh đã làm giảm đáng kể tử vong sơ sinh, từ 14% xuống 5%, trong thời gian 20 năm (1990 - 2010) ở các nước thực hiện điều này một cách chủ động. Gần đây, tiêm vắc xin phòng cúm và ho gà cũng đã được đề nghị cho tất cả phụ nữ có thai [23, 60].

Tiêm chủng cho mẹ là một chiến lược hiệu quả để ngăn chặn và giảm thiểu mức độ nghiêm trọng của các bệnh truyền nhiễm ở phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh. Dựa trên sự thành công của chương trình tiêm chủng để ngăn chặn uốn ván sơ sinh, tiêm chủng cho mẹ đã được đón nhận như một chiến lược đầy hứa hẹn cho công tác phòng chống bệnh cúm và ho gà.

Hiện nay, khoảng một phần ba của tất cả các trường hợp ho gà báo cáo tại Mỹ liên quan đến trẻ < 6 tháng tuổi và chúng chiếm phần lớn trong các ca nhập viện và tử vong do bệnh ho gà. Các nghiên cứu ở Mỹ đã chỉ ra rằng các bà mẹ thường là nguồn lây nhiễm cho trẻ < 6 tháng tuổi [91]. Việc sử dụng Tdap cho phụ nữ trong quá trình mang thai, tiêm cho trẻ lớn và người lớn theo lịch thường xuyên sẽ góp phần giải quyết vấn đề này.

Theo số liệu ban đầu ghi nhận được bệnh ho gà sơ sinh đã giảm từ 6% - 21% xuống 3% sau khuyến nghị tiêm vắc xin Tdap cho tất cả phụ nữ mang thai [14]. Những nỗ lực này cần phải được tiếp tục duy trì và cải tiến.

Ban đầu, việc tiêm vắc xin cho phụ nữ mang thai gây nhiều lo ngại do thiếu dữ liệu về các tai biến sản khoa với mẹ hoặc các ảnh hưởng tới thai nhi, theo Munoz khi tiến hành các can thiệp thì tất cả các vấn đề dù nhỏ đều phải được ghi nhận [94]. Tuy nhiên, khả năng bẩm sinh bất thường và / hoặc xảy ra biến cố bất lợi khi mang thai từ khi tiêm vắc xin bất hoạt là vô cùng khó, do thiếu tính hợp lý sinh học và những bất thường thường xảy ra ở quý đầu của thai kỳ [100].

Các ảnh hưởng lâu dài đối với phụ nữ và trẻ em sau tiêm chủng cho mẹ đã không được mô tả đầy đủ. Các tác dụng phụ hiếm gặp ở trẻ sơ sinh cũng là một lĩnh vực quan trọng để nghiên cứu. Cần có nhiều hệ thống giám sát kết hợp với nhau để cung cấp dữ liệu cần thiết về vắc xin hiện đang được sử dụng trong thai kỳ.

Từ góc độ pháp lý, việc cấp phép cho vắc xin được sử dụng cho phụ nữ mang thai (uốn ván, bạch hầu, ho gà vô bào (Tdap) và vắc-xin cúm) vì tốc độ tấn công cao của một số bệnh truyền nhiễm như ho gà, cúm.... Vắc xin phòng các bệnh khác như *Streptococcus* nhóm hay vi rút hợp bào hô hấp (Respiratory Syncytial Virus) không được cấp phép sử dụng trên phụ nữ mang thai [14]. Kháng thể IgG qua nhau thai trong suốt ba tháng cuối của thai kỳ, vì thế việc tiêm chủng cho phụ nữ mang thai sẽ đem lại lợi ích “kép” cho cả mẹ và trẻ sơ sinh.

Ho gà vẫn là mối quan tâm lớn vì nó vẫn tồn tại bất chấp những nỗ lực của các chiến lược tiêm phòng khác nhau. Việc tiêm chủng bắt đầu từ năm 1906, đã giảm được 80% số ca ho gà. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc lại tăng dần kể từ năm 1976. Từ năm 2004 đến năm 2008, ho gà được báo cáo là gây ra 111 ca tử vong ở Mỹ, với 83% các trường hợp tử vong xảy ra ở trẻ dưới 3 tháng tuổi, đối tượng chưa hoàn thành những mũi tiêm cơ bản đầu tiên. Biến chứng thường gặp nhất và là nguyên nhân tử vong cao nhất của ho gà là do viêm phổi thứ phát do vi khuẩn. Trong các báo cáo về một số ít phụ nữ mang thai mắc ho gà, không có ca tử vong nào [95]. Rất hiếm các báo cáo về bệnh tật thai nhi khi mẹ bị nhiễm ho gà, chỉ một trường hợp tụ máu ngoài màng cứng và một trường hợp tắc nghẽn khí quản [64]. Tuy nhiên không có bằng chứng nào giữa bệnh tật của thai nhi với sự mắc ho gà của mẹ. Tỷ lệ mắc và tử vong do ho gà nghiêm trọng nhất ở trẻ dưới

12 tháng. Từ năm 2000 đến năm 2006 tại Mỹ, số trẻ dưới 12 tháng tuổi tử vong do ho gà là 145 và 9.078 ca phải nhập viện. Đa số các trường hợp tử vong xảy ra ở trẻ sơ sinh, đối tượng chưa được tiêm phòng. Tỷ lệ tử vong trẻ sơ sinh do ho gà cao khiến cho việc tiêm phòng cho bà mẹ là rất quan trọng. Miễn dịch thụ động từ mẹ truyền sang con sẽ bảo vệ trẻ sơ sinh trong những tháng đầu đời, trước khi chúng được tiêm theo chương trình tiêm chủng.

Các tác dụng phụ thường gặp nhất được báo cáo trong vòng 14 ngày sau tiêm Tdap là: đau, ban đỏ, sưng tại nơi tiêm, và sốt... Dưới 1% trong số những người gặp tác dụng phụ sau tiêm Tdap phải cần đến dịch vụ y tế [2].

Phụ nữ mang thai sẽ không được tiêm Tdap khi đã có một phản ứng dị ứng nghiêm trọng (ví dụ sốc phản vệ) sau khi tiêm liều vắc xin Tdap trước đó hoặc với bất kỳ một vắc xin DTaP nào trước đó [2]. Trong trường hợp này chống chỉ định tiêm vì chúng ta không chắc chắn thành phần nào của vắc xin gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng đó, để có thể tiếp tục tiêm ta phải tiến hành đánh giá phản ứng dị ứng với từng thành phần của vắc xin.

Nếu hội chứng Guillain-Barré (GBS) đã xuất hiện ở một bệnh nhân có tiêm uốn ván trong vòng 6 tuần trước đó, quyết định sử dụng vắc xin Tdap nên được xem xét cẩn thận, cần cân nhắc các lợi ích và rủi ro có thể.

Trong nghiên cứu của chúng tôi thể hiện qua Bảng 3.2, 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 vắc xin TCMR 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% [73]. 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 [94]. Không có trường hợp nào có các phản ứng phụ toàn thân sau khi tiêm vắc xin ho gà vô bào như mệt mỏi, sốt. Chúng tôi cho rằng sở dĩ kết quả tại Việt Nam thấp hơn so với các nghiên cứu khác nhưng vẫn nằm trong tỷ lệ phản ứng phụ chung cho mọi đối tượng 4 - 64 tuổi của vắc xin ADACEL[®] theo kết quả thử nghiệm lâm sàng của hãng Sanofi từ 24,7 - 65,7% có thể do ảnh hưởng của cỡ mẫu nhỏ, lực thống kê chưa đủ mạnh.

4.2 ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA PHỤ NỮ MANG THAI SAU TIÊM VẮC XIN HO GÀ VÔ BÀO

Trong nhiều nghiên cứu khác nhau, người ta đã chỉ ra rằng phụ nữ mang thai thường có đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin tương tự như những người lớn không mang thai [7, 46, 53, 119].

Tiêm chủng cho bà mẹ có thể tăng cường khả năng miễn dịch thụ động của trẻ với các mầm bệnh. Trong hầu hết các trường hợp, tiêm chủng trong thời kỳ mang thai sẽ là cách quan trọng bảo vệ người mẹ cũng như các con của họ. Các loại vắc xin phòng uốn ván và cúm là những ví dụ cho sự bảo vệ kép cho cả mẹ và con. Mặc dù hầu hết các kháng thể IgG qua nhau thai trong quý 2 thai kỳ,

nhưng quá trình này là phụ thuộc vào thời gian, do vậy việc tiêm chủng cần được thực hiện lý tưởng ít nhất 6 tuần trước khi sinh. Kháng thể IgG1 được ưu tiên chuyển từ mẹ sang con. Tiêm chủng cho mẹ không ảnh hưởng tới việc tiêm chủng của trẻ sơ sinh và vắc xin bất hoạt dùng trong ba tháng cuối của thai kỳ không gây nguy cơ cho mẹ hoặc thai nhi [54]. Trong hầu hết các trường hợp, tiêm chủng trong thời kỳ mang thai sẽ cung cấp phương thức bảo vệ quan trọng cho người mẹ. Ví dụ rõ ràng nhất của việc sử dụng phương pháp này là tiêm phòng uốn ván cho phụ nữ mang thai. Vắc xin uốn ván kích thích sản sinh kháng thể dễ dàng qua được nhau thai [46] và sẽ bảo vệ trẻ sơ sinh chống lại bệnh uốn ván sơ sinh trong khi cũng bảo vệ phụ nữ chống lại uốn ván hậu sản. Vắc xin uốn ván đã được dùng cho hàng triệu phụ nữ mang thai, và ở một số nước phát triển tỉ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh đã được giảm một phần ba. Đây là một ví dụ về một loại vắc xin mà không nhất thiết cần phải được quản lý khi tiêm cho phụ nữ mang thai. Tuy nhiên lại hơi phức tạp với vắc xin cúm bất hoạt, do tính chất thay đổi theo mùa, vắc xin cúm sẽ thay đổi hàng năm, được sử dụng trong mùa cúm với những phụ nữ có nguy cơ cao trong quý 2 hoặc 3 của thai kỳ [46]. Tại Mỹ, tỷ lệ tiêm chủng cúm trong khi mang thai đã tăng từ khoảng 15% năm 2008 lên khoảng 45% - 50% trong mùa cúm 2013 - 2014 [14]. Việc tiêm chủng trước khi sinh để phòng uốn ván ở nhiều quốc gia trong đó có Việt Nam đã được chứng minh là an toàn và hiệu quả tốt.

Shokrollah Elahi đã tiến hành thực nghiệm trên lợn để nghiên cứu việc chuyển kháng thể từ lợn mẹ sang lợn con nhằm có thể bảo vệ lợn con sơ sinh không bị nhiễm *B. pertussis* [45]. Lợn mẹ mang thai được tiêm phòng với *B. pertussis* được bất hoạt bằng nhiệt hoặc bằng nước muối. Lợn con sơ sinh được phép bú sữa non và uống sữa cho 4 - 5 ngày trước khi được thử thách với 5×10^9

CFU vi khuẩn *B. pertussis* theo đường hô hấp. Những con lợn mẹ được tiêm có nồng độ kháng thể IgA và IgG ở mức cao trong huyết thanh và sữa non. Sau đó, người ta phát hiện ra rằng nồng độ kháng thể IgA và IgG cũng ở mức cao trong huyết thanh và dịch rửa phế quản của lợn con được lợn mẹ đã tiêm chủng sinh ra. Sau khi thử nghiệm cho lợn con lây nhiễm 5×10^9 CFU vi khuẩn *B. Pertussis* qua đường hô hấp, các triệu chứng lâm sàng, thay đổi bệnh lý, và sự phát tán vi khuẩn *B. pertussis* giảm đáng kể ở lợn con đã nhận miễn dịch thụ động từ lợn mẹ được tiêm chủng, ngược lại lợn con sinh ra từ những lợn mẹ không được tiêm chủng đều xuất hiện những triệu chứng lâm sàng nặng. Mặc dù cơ chế bệnh sinh và đáp ứng miễn dịch ở người và động vật là khác nhau, tuy nhiên kết quả thu được qua nghiên cứu của Shokrollah đã góp phần chứng minh rằng việc tiêm chủng cho mẹ trong thời kỳ mang thai có thể đưa ra một cách tiếp cận khác để bảo vệ trẻ sơ sinh chống lại bệnh ho gà [45].

Nghiên cứu về khả năng bảo vệ trẻ sơ sinh chống lại ho gà bằng cách tiêm vắc xin cho các bà mẹ trong khi mang thai đã bắt đầu từ năm 1930 [82]. Trong thực tế, nồng độ kháng thể ở máu mẹ có thể làm tăng nồng độ kháng thể kháng ho gà ở trẻ tương đương hoặc thậm chí cao hơn nồng độ kháng thể của mẹ [82] và trẻ sinh ra từ các bà mẹ được tiêm phòng có nồng độ kháng thể đặc hiệu kháng ho gà cao gấp 2,9 lần so với trẻ sinh ra từ các bà mẹ không được tiêm phòng [45]. Tuy nhiên, các cơ chế chính xác miễn dịch chống ho gà vẫn chưa được hiểu đầy đủ và chưa có nghiên cứu huyết thanh học nào chứng minh rằng các kháng thể mẹ truyền cho con có thể bảo vệ trẻ sơ sinh khỏi bị nhiễm ho gà [51]. Ngoài ra chúng ta cũng chưa hiểu rõ thời gian bán hủy của kháng thể thụ động và sự tương tác qua lại giữa kháng thể thụ động và kháng thể chủ động chống ho gà [51].

Bất chấp những tranh cãi về giá trị tuyệt đối về nồng độ bảo vệ của kháng thể kháng ho gà, giả thuyết được chấp nhận rộng rãi rằng miễn dịch đối với *B. pertussis* là sự kết hợp của cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào. Đặc biệt, tế bào T CD4⁺ và sự hiện diện của gamma interferon có vai trò quan trọng cho việc quét sạch vi khuẩn ở phổi [45]. Hơn nữa, tế bào lympho B cũng có thể đại diện cho nguồn gốc của các cytokine và chemokine, có tác dụng điều tiết quan trọng trên APC và T CD4⁺ [79]. Sự kết hợp của cả hai hình thức đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào qua trung gian là cần thiết bảo vệ bệnh tối ưu. Sữa non chứa nhiều T CD4⁺, cytokine, chemokine, bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân và các tế bào lympho [74]. Các tế bào lympho từ sữa sau đó có thể di chuyển từ ruột vào máu con và đến các mô bạch huyết của trẻ sơ sinh để thực hiện chức năng miễn dịch. Ngoài ra, tiêm chủng người mẹ có thể tạo ra cytokine và chemokine tác động lên tuyến vú, làm tăng số lượng tế bào lympho trong sữa non và sữa truyền sang trẻ qua đường tiêu hóa [45].

Kết quả thu được theo Bảng 3.4, sau khi tiêm ADACEL[®] 1 tháng, nồng độ antiPT tăng cao > 4 lần và nồng độ antiFHA cao gấp 9,4 lần trước tiêm, nồng độ antiPRN tăng gấp 24,4 lần (có chuyển đảo huyết thanh). Khi sinh nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu mẹ ở nhóm tiêm ADACEL[®] vẫn ở mức gấp > 2 lần so với trước tiêm và tương quan thuận với nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu cuống rốn của con. Sự truyền kháng thể từ mẹ sang con thể hiện rõ qua nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu cuống rốn của nhóm trẻ có mẹ tiêm ADACEL[®] cao hơn rõ rệt so với nhóm trẻ có mẹ tiêm vắc xin TCMR. Đây là kết quả chúng ta mong đợi, bởi mục tiêu chính của việc tiêm vắc xin ho gà vô bào cho phụ nữ mang thai là làm tăng nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu con từ những giờ phút đầu tiên sau khi sinh thể hiện qua nồng độ kháng thể tại máu

cuồng rôn của trẻ. Các kết quả chúng tôi thu được tương đồng với kết quả nghiên cứu của Munoz thực hiện năm 2014 [94].

Khi xem xét sự tương quan giữa tuổi của mẹ và đáp ứng miễn dịch sau tiêm theo Bảng 3.7, Biểu đồ 3.9, Biểu đồ 3.10, chúng tôi nhận thấy có sự tương quan nghịch ở mức độ vừa, chúng tôi nhận thấy kết quả thu được phù hợp với các nghiên cứu khác, tuổi mẹ càng cao thì đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin có xu hướng càng kém. Tuy nhiên do cỡ mẫu nhỏ nên những nhận định trên cần được làm rõ hơn ở các nghiên cứu khác có cỡ mẫu lớn hơn.

4.3 SỰ TRUYỀN KHÁNG THỂ TỪ MẸ SANG CON

Mặc dù đã thực hiện nhiều chiến lược tiêm chủng khác nhau nhưng tỷ lệ mắc ho gà vẫn có xu hướng tăng lên. Điều đó đặt ra vấn đề cần phải mở rộng đối tượng được tiêm phòng, đặc biệt là những đối tượng có nguy cơ cao như nhân viên y tế, phụ nữ có thai,... Bên cạnh việc tiêm phòng uốn ván và cúm đã được thực hiện từ lâu, tiêm phòng vắc xin ho gà cho phụ nữ mang thai cũng đã cho những kết quả khả quan về tính an toàn và khả năng bảo vệ khi được tiến hành ở một số nước. Trẻ sẽ được bảo vệ chống lại bệnh ho gà ngay từ những giờ đầu tiên sau sinh nhờ kháng thể được truyền từ mẹ cho đến khi chúng được tiêm phòng theo lịch của chương trình tiêm chủng mở rộng.

Vắc xin ho gà đã được sử dụng rộng rãi trong hơn 70 năm qua tại các quốc gia phát triển. Ban đầu vắc xin ho gà toàn tế bào được sử dụng và dần được thay thế bằng vắc xin ho gà vô bào trong thời gian gần đây, liều tăng cường được tiêm trong năm tuổi thứ hai của trẻ và khi trẻ bắt đầu đến trường, do vậy ho gà đã được kiểm soát đáng kể ở trẻ em từ 6 tháng đến 8-10 tuổi. Trong hai thập kỷ qua,

dịch tế học của bệnh ho gà đã thay đổi đáng kể, với sự xuất hiện ở cả thanh thiếu niên và người trưởng thành. Để không chế sự gia tăng trong các trường hợp ho gà thanh thiếu niên và người trưởng thành, liều nhắc lại được khuyến cáo cho tất cả thanh thiếu niên bằng vắc xin DTaP, đối với người trưởng thành cần tiêm vắc xin Tdap sau mỗi mười năm. Ở Mỹ và Canada, các trường hợp tử vong trẻ sơ sinh do bệnh ho gà thường xảy ra ở trẻ quá nhỏ khi chúng chưa hoàn thành loạt 3 mũi tiêm cơ bản đầu tiên. Tiêm phòng cho thanh thiếu niên và người trưởng thành nhằm mục tiêu sẽ hạn chế các nguồn lây cho trẻ sơ sinh.

Một chiến lược khác được thực hiện để bảo vệ trẻ là tiêm một liều vắc xin ho gà ngay khi trẻ được sinh ra. Kết quả thử nghiệm lâm sàng thu được rất khác nhau. Trong một nghiên cứu, trẻ được tiêm vắc xin DTaP ngay sau khi sinh, và vào thời điểm 2, 4 và 6 tháng tuổi, đến thời điểm 7 tháng tuổi khi xét nghiệm nồng độ kháng thể kháng ho gà lại thấp hơn so với trẻ sơ sinh không tiêm ngay sau sinh mà chỉ được tiêm theo lịch thông thường vào lúc 2, 4 và 6 tháng tuổi [63]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác tiêm vắc xin có thành phần ho gà vô bào (aP) cho trẻ ngay sau sinh và thời điểm trẻ 1 tháng tuổi lại thấy nồng độ kháng thể kháng ho gà tăng cao hơn tại thời điểm trẻ 2 tháng tuổi và thời điểm trẻ 8 tháng tuổi khi so sánh với trẻ không được tiêm vắc xin aP ngay sau sinh và lúc 1 tháng tuổi [135]. Các nghiên cứu bổ sung đang được tiến hành để đánh giá những lợi ích của việc tiêm phòng cho trẻ ngay sau khi sinh. Ngay cả khi thực hiện thành công, cả hai chiến lược tiêm ngay cho trẻ sơ sinh và chiến lược tiêm bao vây vẫn không bảo vệ bảo vệ trẻ sơ sinh một cách đầy đủ trong những tháng đầu tiên của cuộc đời. Chúng ta không thể đo lường kháng thể của trẻ sơ sinh sau tiêm vắc xin cho đến mũi tiêm thứ 2 được thực hiện lúc trẻ 2 tháng tuổi vì sau tiêm 4-6 tuần kháng thể mới có thể lượng giá được, như vậy trẻ vẫn có giai đoạn

cửa sổ và sẽ không chắc chắn được bảo vệ trong giai đoạn sơ sinh. Tương tự như vậy với phụ nữ sau khi sinh được tiêm vắc xin bởi kháng thể chỉ xuất hiện sau 7 ngày và không đạt được mức cao nhất cho đến 10-14 ngày sau tiêm và vẫn có thể mắc ho gà trong giai đoạn 2 tuần đó. Tại Mỹ, 58% trong số 91 trường hợp tử vong từ năm 1999 đến năm 2004 đã xảy ra trong 2 tháng đầu đời của trẻ [62] ; và do đó rất nhiều trẻ trong số những trẻ tử vong này sẽ không được phòng bệnh ho gà bằng cách tiêm ngay sau khi sinh hoặc tiêm bao vây.

Tiêm phòng cho phụ nữ mang thai cũng là một phương pháp để bảo vệ cho cả mẹ và trẻ sơ sinh. Việc tiêm phòng vắc xin uốn ván khi mang thai đã được chứng minh là có tính an toàn cao và đã góp phần làm giảm đáng kể các trường hợp uốn ván sơ sinh [44]. Việc tiêm phòng cúm được khuyến khích cho tất cả phụ nữ mang thai vì nguy cơ mắc cúm cao trong 3 tháng cuối thai kỳ. Hiệu quả của việc tiêm phòng cúm cho phụ nữ mang thai đã được chứng minh khi con của họ giảm hẳn nguy cơ mắc cúm.

Tại Canada, Ủy ban tư vấn quốc gia về tiêm chủng khuyến cáo rằng việc sử dụng Tdap trong khi mang thai nên được đánh giá trên cơ sở từng trường hợp, cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ có thể.

Viện nghiên cứu Nhi khoa Mỹ khuyến cáo nên tiêm vắc xin Tdap cho tất cả thanh thiếu niên bất kể tình trạng có đang mang thai hay không. Nguy cơ lý thuyết của Tdap với người phụ nữ mang thai hoặc thai nhi là không đáng kể. Vấn đề được quan tâm hơn nguy cơ tiêm Tdap trong khi mang thai là liệu nồng độ cao của các kháng thể nên được truyền từ mẹ sẽ ảnh hưởng thế nào đến đáp ứng miễn dịch của trẻ khi chúng được tiêm các mũi vắc xin theo lịch thông thường lúc lúc 2, 4 và 6 tháng tuổi. Mặc dù đây là một nguy cơ tiềm năng, nhưng việc tăng cường bảo vệ trong thời kỳ sơ sinh sẽ quan trọng hơn sự giảm bảo vệ khi trẻ

đã trên 6 tháng tuổi. Nếu nồng độ kháng thể thấp sau mũi tiêm lúc 6 tháng tuổi, ta có thể tiêm 1 mũi tăng cường lúc 12 tháng tuổi để bổ sung.

Phụ nữ mang thai ở Vương quốc Anh đang được kiến nghị tiêm vắc xin ho gà để bảo vệ con của họ chống lại ho gà. Kiến nghị của Bộ Y tế Anh được đưa ra sau số liệu mới cho thấy rằng 10 trẻ dưới 12 tháng tuổi đã chết vì bệnh ho gà ở Anh trong năm 2012. Đây là tỷ lệ tử vong cao nhất kể từ năm 1982, khi có 14 trường hợp tử vong do ho gà. Số ca mắc ho gà đã tăng lên ở Anh và xứ Wales từ năm 2011, khi có 525 trường hợp được báo cáo với năm trường hợp tử vong. Năm 2012 có 4791 trường hợp đã được báo cáo, hầu hết các trường hợp nghiêm trọng đều xuất hiện ở trẻ dưới 2 tháng tuổi, trước khi chúng bắt đầu được tiêm chủng.

Năm 2006, ACIP (Ủy ban cố vấn thực hành tiêm chủng Mỹ) khuyến cáo nên tiêm Tdap cho phụ nữ sau khi sinh, những người không được tiêm phòng trước đó với Tdap để bảo vệ cá nhân họ và làm giảm nguy cơ truyền bệnh ho gà cho con. Sau khi xem xét cẩn thận, vào 6/2006, ACIP tiếp tục khuyến nghị tiêm Td cho phụ nữ mang thai để ngăn ngừa uốn ván bà mẹ và trẻ sơ sinh, hoặc để ngăn chặn bệnh bạch hầu.

Vào cuối tháng 1 năm 2013, Trung tâm kiểm soát dịch bệnh Mỹ (CDC) và Ủy ban tư vấn về thực hành tiêm chủng Mỹ (ACIP) đưa ra lịch tiêm chủng cho người trưởng thành trong đó có kiến nghị tiêm một liều vắc xin Tdap cho tất cả các phụ nữ trong thời kỳ mang thai, bất kể họ đã được tiêm phòng trước đó hay chưa. Đây là một sự thay đổi so với khuyến nghị năm 2011 rằng chỉ có phụ nữ chưa bao giờ được tiêm Tdap hoặc những người đã tiêm mũi gần nhất trên 10 năm mới phải tiêm Tdap trong quá trình mang thai [24]. Cả hai đều đưa ra kiến

ngộ nếu trong thời gian mang thai chưa được tiêm Tdap thì cần phải tiêm 1 liều Tdap ngay sau khi sinh.

Kiến nghị mới được đưa ra khi các số liệu bệnh ho gà được báo cáo gần đây cho thấy mức độ nghiêm trọng của tình hình. Trong năm 2012, Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Mỹ đã nhận được hơn 41.000 báo cáo về nhiễm ho gà ở Mỹ, trong đó có 18 ca tử vong. Hầu hết trẻ tử vong đều dưới 3 tháng tuổi và chưa được tiêm phòng [22]. Từ năm 2000, hầu hết các trường hợp tử vong và nhập viện có liên quan đến bệnh ho gà đã xuất hiện ở trẻ dưới 3 tháng tuổi và chưa được tiêm phòng. Tại Canada, khoảng 2500 trường hợp ho gà đã được báo cáo trong năm 2012, một trẻ sơ sinh 1 tháng tuổi tử vong.

Ý tưởng về việc tiêm phòng cho phụ nữ mang thai không phải là mới. Việc tiêm phòng cho bà mẹ đã được chứng minh là an toàn và có tính sinh miễn dịch cao với vắc xin uốn ván và vắc xin phòng *H. Influenza*. Khuyến nghị của ACIP (Ủy ban cố vấn thực hành tiêm chủng Mỹ) nhấn mạnh rằng việc tiêm phòng Tdap nên được thực hiện khi thai 27-36 tuần nhằm bảo vệ bà mẹ và khả năng truyền kháng thể cho con một cách tối đa [22]. Những bà mẹ không được tiêm Tdap trong khi mang thai con của họ sẽ không được bảo vệ đầy đủ thông qua IgG được truyền từ mẹ sang con [65]. Trong một nghiên cứu năm 2011, trẻ sơ sinh có mẹ được tiêm Tdap trong khi mang thai có khả năng bảo vệ chống lại bệnh ho gà tốt hơn rất nhiều so với trẻ sơ sinh có mẹ không được tiêm Tdap trong khi mang thai (OR 11,32, $P < 0,001$ với antiPT) [53].

Tầm quan trọng của việc tiêm phòng trong thai kỳ được nhấn mạnh bởi trường hợp của một em bé 40 ngày tuổi đã chết do bệnh ho gà; mẹ của em bé đã mắc ho gà trước khi sinh một tuần [21]. Dữ liệu về sự an toàn của việc tiêm Tdap trong khi mang thai được thu thập từ các hãng Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline

cũng như một số nghiên cứu nhỏ đã không cho thấy bất kỳ một tỷ lệ cao các tác dụng phụ ở phụ nữ mang thai được tiêm Tdap. Tuy nhiên, ACIP (Ủy ban cố vấn thực hành tiêm chủng Mỹ) kiến nghị nên tiêm Tdap sau tuần thai thứ 20 để giảm thiểu nguy cơ tác dụng phụ [24].

Vấn đề suy yếu bảo vệ chống bệnh ho gà ở thiếu niên và người lớn trở thành một mối quan tâm lớn. Một đánh giá dựa trên sự tổng hợp của nhiều tài liệu cho thấy miễn dịch bảo vệ chống lại bệnh ho gà suy yếu sau từ 4-12 năm kể từ khi tiêm mũi cuối [127]. Một nghiên cứu thuần tập trong giai đoạn 2006-2011 được thực hiện tại California (Mỹ) đã chứng minh sự suy giảm bảo vệ chống lại bệnh ho gà sau thời gian 5 năm kể từ sau tiêm liều vắc xin thứ năm [75]. Suy giảm sự bảo vệ cũng có thể là một trong những nguyên nhân làm số trẻ vị thành niên mắc ho gà tại Mỹ và Canada tăng cao, và những trẻ vị thành niên này dễ trở thành nguồn lây nhiễm ho gà cho trẻ sơ sinh. Trong khi phương pháp tiêm bao vây cho tất cả người thân của trẻ tỏ ra kém khả thi thì việc tiêm phòng Tdap cho phụ nữ mang thai có thể là một lựa chọn khả thi hơn để làm giảm lây truyền bệnh ho gà cho trẻ sơ sinh khi chúng chưa được tiêm phòng.

Do hầu hết đối tượng phải nhập viện và tử vong liên quan đến bệnh ho gà là trẻ sơ sinh chưa được tiêm phòng, và các phương pháp bảo vệ khác không thu được hiệu quả mong muốn nên ACIP (Ủy ban cố vấn thực hành tiêm chủng Mỹ) đã khuyến cáo tất cả phụ nữ mang thai nhận nên tiêm một liều Tdap trong thời kỳ mang thai. Khuyến nghị này là dựa trên các số liệu về tính an toàn khi tiêm Tdap và thực tế là việc tiêm phòng trong giai đoạn mang thai là phương pháp tốt nhất hiện nay để giảm nguy cơ lây nhiễm bệnh ho gà ở trẻ nhỏ chưa được tiêm phòng.

Cho tới hiện nay đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng khi tiêm Tdap cho phụ nữ mang thai. Nghiên cứu mới nhất của Munoz cho thấy sự an toàn và đáp ứng sinh miễn dịch tốt của vắc xin Tdap khi tiêm cho phụ nữ mang thai. Nồng độ kháng thể nên từ mẹ truyền sang con cũng không ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch khi trẻ được tiêm những mũi vắc xin theo lịch thông thường lúc 2, 4, và 6 tháng tuổi [94].

Năm 2005, tại một số nước trong đó có Mỹ, chỉ có hai vắc xin được cấp phép để tiêm cho phụ nữ mang thai: vắc xin ADACEL[®] (Sanofi Pasteur), và vắc xin Boostrix[®] (Glaxo Smith Kline Biologicals, Rixensart, Bỉ), mỗi vắc xin sẽ được tiêm một liều duy nhất.

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.

Để đánh giá sự truyền kháng thể kháng ho gà từ mẹ sang con chúng ta tiến hành so sánh nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu mẹ ở cả hai nhóm tiêm ADACEL[®] và vắc xin TCMR với nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu cuống rốn con của họ. Chúng ta mong đợi rằng nếu mẹ có nồng độ kháng thể cao cũng sẽ truyền sang cho con trong quá trình mang thai.

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 vắc xin TCMR, 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 rau thai trong quá trình mang thai. Có sự tương quan thuận, mức độ vừa giữa nồng độ kháng thể kháng ho gà ở máu mẹ khi sinh và nồng độ kháng thể kháng ho gà trong 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. Tỷ số nồng độ kháng thể ở máu cuống rốn của con / nồng độ kháng thể kháng ho gà của máu mẹ khi sinh đều lớn hơn 1 ở hai nhóm, nghĩa là nồng độ kháng thể ở máu cuống cao hơn và tương quan thuận với nồng độ kháng thể trong máu mẹ. Nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu cuống rốn cũng tương quan thuận với nồng độ kháng thể kháng ho gà khi trẻ 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 góp phần nâng cao sự bảo vệ trẻ chống lại ho gà trước khi có miễn dịch chủ động thông qua tiêm phòng vắc xin ho gà.

4.4 TÍNH AN TOÀN VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA TRẺ SAU TIÊM VẮC XIN HO GÀ

Các phản ứng phụ của vắc xin DTP đã được đánh giá rộng rãi trong nhiều tài liệu, nhiều nghiên cứu [28, 29, 80]. Từ tháng 1 năm 1978 đến tháng 12 năm 1979, một nghiên cứu liên quan đến 15.752 liều DTP và 784 liều DT đã được

thực hiện tại Los Angeles [13, 40]. Trong nghiên cứu này trẻ em được đánh giá các phản ứng phụ 48 giờ sau khi tiêm vắc xin.

Ngay từ ban đầu, người ta đã nhận thấy những trẻ tiêm DTP xuất hiện nhiều phản ứng phụ hơn trẻ được tiêm DT. Quầng đỏ, sưng và đau ở tiêm xảy ra ở 37,4%, 40,7%, và 50,9% ở trẻ tiêm DTP nhưng chỉ xuất hiện 7,6%, 7,6%, và 9,9% tương ứng ở trẻ được tiêm DT. Tỷ lệ phần trăm của các phản ứng phụ khi tiêm DTP tăng dần từ liều thứ nhất với liều thứ năm. Sốt ($> 38^{\circ}\text{C}$) xảy ra ở 46,5% trẻ tiêm DTP và sốt chỉ xuất hiện ở 9,3% trẻ tiêm DT. Trong bốn liều đầu tiên, tỷ lệ sốt tăng từ 39,6 lên 54,2%. Buồn ngủ, cáu kỉnh, nôn mửa, chán ăn, và dai dẳng khóc đều xuất hiện nhiều hơn ở nhóm tiêm DTP so với DT. Tính chung tỷ lệ các phản ứng phụ sau tiêm DTP: buồn ngủ 31,5%; cáu kỉnh 53,4%; nôn mửa 6,2%; chán ăn 20,9%; và quấy khóc 3,1%. Một số các tác dụng phụ nghiêm trọng khác: kêu khóc bất thường 0,1%; co giật 0,06%; và sốc 0,06%. Ở nhóm tiêm DT (không có thành phần ho gà) không xuất hiện các tác dụng phụ nghiêm trọng.

Trong suốt thời gian vắc xin ho gà toàn tế bào được sử dụng các biến chứng nặng liên quan đến thần kinh hay tử vong sau tiêm luôn được quan tâm [28, 125]. Hơn 70 năm trước, Madsen ghi nhận trường hợp tử vong của trẻ sơ sinh hai ngày sau khi được tiêm vắc xin ho gà, và vào năm 1948, Byers và Moll báo cáo một loạt 15 bệnh nhân có bệnh lý thần kinh nghiêm trọng sau khi tiêm chủng [18]. Vào năm 1979, hơn 1.000 bệnh nhân bị tổn thương thần kinh có liên quan đến tiêm phòng ho gà đã được báo cáo [40]. Trong các báo cáo đầu tiên và các nghiên cứu nhỏ, chúng ta không có đủ dữ liệu để so sánh với nhóm trẻ không được tiêm phòng. Ngoài ra, các nguyên nhân gây ra bệnh lý thần kinh trên trẻ hiếm khi được nghiên cứu.

Trong giai đoạn 1967-1980, các nghiên cứu trên quần thể đã được tiến hành để xác định tần số của các biến chứng thần kinh sau tiêm phòng bệnh ho gà. Những nghiên cứu này không được kiểm soát, tuy nhiên tỷ lệ trẻ có liên quan đến các bệnh lý thần kinh tạm thời có thể bị gây ra bởi các yếu tố khác. Nghiên cứu đầu tiên thành công là một nghiên cứu hồi cứu có kiểm soát (nghiên cứu quốc gia về viêm não trẻ em của Mỹ, NCES) đánh giá tất cả các trường hợp nhập viện của trẻ em 2-36 tháng tuổi với bệnh lý thần kinh cấp tính nghiêm trọng [87]. Nghiên cứu tương tự được thực hiện ở Anh, xứ Wales, Scotland từ năm 1976 đến năm 1979. Các kết quả của nghiên cứu này đã được phân tích và tái phân tích nhiều lần và theo ý kiến của chúng tôi chúng là những bằng chứng thuyết hiện nhất tới nay về mối quan hệ nhân quả giữa việc tiêm phòng DTP và tổn thương não.

Kết quả của NCES (nghiên cứu quốc gia về viêm não trẻ em của Mỹ) lưu ý một thống kê đáng lưu ý giữa tiêm phòng ho gà và bệnh lý thần kinh. Các trẻ nhập viện với bệnh lý thần kinh cấp tính sau tiêm vắc xin nhiều gấp 2 lần và nhập viện trước 1 tuần so với các trẻ ở nhóm chứng. Tuy nhiên khi tăng thời hạn 1 tuần lên 1 tháng thì số trẻ nhập viện với biến chứng não ở cả hai nhóm tiêm và không tiêm vắc xin ho gà lại như nhau. Điều đó gợi ý rằng vắc xin ho gà có thể không gây ra các bệnh lý về não mà chỉ làm cho các bệnh lý đó xuất hiện sớm hơn. Nguy cơ tổn thương não sau tiêm vắc xin ho gà là 1/330.000 liều vắc xin và nguy cơ của bất kỳ bệnh não nào sau tiêm vắc xin là 1/140.000 liều [87, 88]. Tuy nhiên sau đó Stephenson đã chứng minh rằng ước tính đó là không chính xác [110]. Tỷ lệ bệnh lý thần kinh cấp tính ở trẻ được tiêm vắc xin ho gà và nhóm không tiêm là như nhau khi trẻ 1 tháng tuổi cho thấy việc tiêm vắc xin ho gà và

bệnh lý thần kinh ở trẻ chỉ là diễn biến của các sự kiện theo thời gian chứ không có mối quan hệ nhân quả.

Trong một khoảng thời gian nghiên cứu mở rộng về mối liên hệ giữa các bệnh lý thần kinh tạm thời với tiêm phòng ho gà, bệnh não do tiêm chủng không giống như viêm não mà có thể là các cơn co giật động kinh lần đầu tiên ở trẻ. Trong thời gian cuối những năm 1980, bốn nghiên cứu thực hiện một cách cẩn thận tại Mỹ và Đan Mạch [26, 52, 59, 106, 125]. Các nghiên cứu đánh giá trên 1 triệu trẻ được tiêm vắc xin ho gà để tìm xem việc tiêm chủng có phải là yếu tố gây ra động kinh hay không. Không có bằng chứng về một mối quan hệ nhân quả.

Một nghiên cứu giám sát trong 10 năm (1993-2002) tại Canada cũng không tìm thấy bằng chứng sự liên quan giữa tiêm phòng ho gà và viêm não ở trẻ khi đánh giá trên 6,5 triệu liều vắc xin ho gà được tiêm [92]. Tóm lại, sau nhiều nghiên cứu nghiêm túc, qui mô lớn chúng ta có thể thấy rằng khái niệm ”viêm não sau tiêm vắc xin ho gà” không tồn tại.

SIDS (Sudden Infant Death Syndrome – Hội chứng tử vong đột ngột ở trẻ em) thường xảy ra vào khoảng 10 tuần tuổi, và kể từ khi liều DTP đầu tiên được tiêm ở Mỹ cho trẻ 2 tháng tuổi người ta vẫn luôn quan tâm về mối quan hệ của việc tiêm phòng ho gà và SIDS (Hội chứng tử vong đột ngột ở trẻ em). Sự quan tâm càng lớn khi bốn người chết do SIDS ở Tennessee (Mỹ) vào năm 1974 xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi được tiêm DTP. Điều này đã được nghiên cứu rộng rãi bởi CDC (Trung tâm kiểm soát dịch bệnh Mỹ) và một hiệp hội thống kê trên một loại vắc xin DTP. Dữ liệu từ nghiên cứu này đã được đánh giá một cách cẩn thận bởi các chuyên gia và đưa ra kết luận rằng không có mối quan hệ nhân quả

giữa lô vắc xin đó và các trường hợp SIDS (Hội chứng tử vong đột ngột ở trẻ em).

Trong cùng thời gian này, hai nghiên cứu hồi cứu trên quần thể cho rằng việc tiêm DTP có thể liên quan đến SIDS [12]. Tuy nhiên, nó cũng được lưu ý rằng có những sai sót trong quá trình điều tra [93]. Một nghiên cứu bệnh chứng được thực hiện tại Sheffield (Anh) không tìm thấy mối liên hệ giữa tiêm DTP và SIDS [117].

Sau đó ba nghiên cứu lớn đã được thực hiện nhằm đánh giá mối liên hệ giữa tiêm DTP và SIDS [58, 72]. Nghiên cứu đầu tiên được tiến hành ở Na Uy trong khoảng thời gian 8 năm. Các nhà nghiên cứu đã so sánh ngày SIDS xảy ra ở 222 trẻ sơ sinh với sự phân bố tần số dự kiến của SIDS và không tìm thấy bằng chứng cho thấy tiêm DTP là nguyên nhân gây ra SIDS (Hội chứng tử vong đột ngột ở trẻ em). Nghiên cứu thứ hai là một nghiên cứu bệnh chứng qui mô lớn được thực hiện ở Mỹ, liên quan đến 800 trường hợp [72]. Trong nghiên cứu này, trong số các nạn nhân SIDS thì số trẻ đã được tiêm DTP còn ít hơn nhóm chứng trong thời gian so sánh. Nghiên cứu thứ ba cũng không cho thấy một mối quan hệ nhân quả giữa tiêm DTP và SIDS khi nghiên cứu được thực hiện ở Tennessee (Mỹ) trên 129.834 trẻ em được sinh ra trong bốn quận của Tennessee trong giai đoạn từ năm 1974 đến năm 1984 [58]. Trong nghiên cứu thuần tập này không có sự gia tăng nguy cơ SIDS sau khi tiêm DTP. Tóm lại, rất rõ ràng là tiêm DTP không phải là nguyên nhân gây ra SIDS (Hội chứng tử vong đột ngột ở trẻ em).

Để đáp ứng quy định, nhiều nghiên cứu giai đoạn pha II và pha III của nhiều vắc xin ho gà vô bào đã phải dừng lại. Từ khi tất cả các loại vắc xin DTaP không chứa LPS, hoặc chỉ chứa một lượng rất nhỏ thì tất cả các loại vắc xin DTaP nói chung ít gây tác dụng phụ hơn vắc xin DTP. Nghiên cứu rõ ràng nhất

về phản ứng phụ của vắc xin là nghiên cứu của Viện Dịch ứng và Truyền nhiễm quốc gia Mỹ (NIAID) tài trợ đã được thực hiện tại năm khu vực khác nhau tại Mỹ [43]. Trong nghiên cứu này, các phản ứng phụ của 13 vắc xin được đánh giá khi tiêm cho trẻ vào thời điểm 2, 4, và 6 tháng tuổi. Có 2.200 trẻ được nhận một trong 13 loại vắc xin DTaP. Có từ 113 đến 217 trẻ sơ sinh được nhận ba liều của một trong 13 loại vắc xin DTaP, và 370 trẻ sơ sinh được tiêm vắc xin DTP để so sánh. Trong số 13 vắc xin được thử nghiệm 7 vắc xin sẽ tiếp tục được thử nghiệm lâm sàng sau pha III. Có sự khác biệt đáng kể giữa các hãng sản xuất về thành phần và số lượng kháng nguyên của *Bordetella pertussis*, số lượng tá dược (nhôm), độc tố bạch hầu và độc tố uốn ván. Các phản ứng tại chỗ (bị đỏ, sưng và đau), sốt, buồn ngủ, chán ăn xuất hiện thường xuyên hơn ở nhóm tiêm DTP so với nhóm tiêm một trong 13 loại vắc xin được thử nghiệm. Tỷ lệ nôn mửa ở 2 nhóm là như nhau. Một nghiên cứu tiếp theo đánh giá các phản ứng phụ của 13 loại vắc xin sau mũi thứ 4 được tiêm khi trẻ từ 15 đến 20 tháng tuổi cho thấy tỷ lệ phản ứng phụ là như nhau. Nhìn chung khi tiêm DTaP trẻ sẽ có ít phản ứng phụ hơn so với khi tiêm DTP, chủ yếu là sưng tại chỗ tiêm [101]. Phản ứng phụ này được ghi nhận có liên quan tuyến tính với số lượng độc tố bạch hầu trong vắc xin DTaP, và phản ứng phụ này không xuất hiện sau khi được tiêm một trong hai vắc xin ACEL-IMMUNE[®] hoặc Tripedia[®], hai vắc xin có lượng độc tố bạch hầu và uốn ván nhỏ hơn. Ngoài ra, quầng sưng tại nơi tiêm cũng có tương quan với lượng PT sau liều thứ 4 và lượng nhôm tá dược trong vắc xin sau khi liều thứ 5. Một số nghiên cứu cũng cho thấy có một số phản ứng phụ mức độ nhẹ xuất hiện nhiều sau khi tiêm liều thứ 4 và liều thứ năm vắc xin DTaP [108, 120]. Trong hầu hết các vắc xin được đánh giá, lượng độc tố bạch hầu giới hạn ở 15-25Lf mỗi liều. Điều thú vị là kết quả nghiên cứu của NIAID (Viện Dịch ứng và

Truyền nhiễm quốc gia Mỹ) cho thấy vắc xin với nồng độ cao của cả PT và độc tố bạch hầu hầu hết đều gây sưng đỏ tại nơi tiêm với đường kính >50 mm. Ba loại vắc xin ít gây các quầng sưng với đường kính >50 mm là Tripedia[®], Acelluvax[®], và ACEL-IMMUNO[®].

Các thử nghiệm hiệu quả của vắc xin thực hiện vào đầu những năm 1990 cho phép thu thập dữ liệu liên quan đến các dấu hiệu hiếm gặp và các phản ứng đặc trưng liên quan đến vắc xin. Nhìn chung các biểu hiện: quấy khóc, thân nhiệt > 40,5°C, giảm trương lực cơ, giảm đáp ứng, và co giật đều ít xảy ra hơn so với tiêm vắc xin DTP. Trong thử nghiệm lâm sàng tại Erlangen (Đức), các phản ứng phụ ở nhóm tiêm DTP nhiều gấp 4 lần nhóm tiêm DTaP [122]. Rõ ràng các phản ứng nghiêm trọng nhưng không thường xuyên sau tiêm vắc xin DTP (khóc dai dẳng, thân nhiệt > 40,5°C, giảm trương lực cơ, co giật) đã giảm đáng kể khi trẻ chuyển sang tiêm phòng bằng vắc xin DTaP.

Infanrix[®] hexa (DTPa-HBV-IPV / Hib) của hãng Glaxo Smith Kline là vắc xin hexavalent chứa 10 kháng nguyên: giải độc tố Bạch hầu, giải độc tố uốn ván, kháng nguyên ho gà (PT, FHA, PRN) tái tổ hợp, kháng nguyên bề mặt của vi rút viêm gan B, bại liệt bất hoạt [IPV] loại 1, 2, 3 và *Haemophilus influenzae* tuýp b. Vắc xin Infanrix[®] hexa được dùng để ngăn chặn các bệnh bạch hầu, uốn ván, ho gà, viêm gan B (HBV), bại liệt và Hib. Vắc xin Infanrix[®] hexa lần đầu tiên được cấp phép sử dụng ở châu Âu vào năm 2000 và hiện đang được cấp phép trong ít nhất 95 nước. Tính đến cuối năm 2012, hơn 90 triệu liều Infanrix[®] hexa đã được tiêm trên toàn cầu. Tất cả các thành phần của vắc xin (DTaP, HBV, IPV, và Hib) đều được cấp phép riêng biệt để sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ như Infanrix[®], Engerix B[®], Poliorix[®], và Hiberix[®] [11].

Các loại vắc xin ho gà đều có PT, một số vắc xin ho gà chứa FHA (gọi là vắc xin ho gà 1 hoặc 2 thành phần), nhưng không phải loại nào cũng chứa PRN [11]. Vắc xin Infanrix[®] hexa là một trong số ít loại vắc xin ho gà vô bào có chứa PRN, kháng nguyên quan trọng của vi khuẩn ho gà. PRN là kháng nguyên bề mặt của vi khuẩn ho gà đảm bảo tính kết dính của vi khuẩn vào bề mặt đường hô hấp.

Trong nghiên cứu của mình năm 2008 [19], Maria Rosario Capeding đã tiêm vắc xin DTaP-IPV // PRP ~ T (polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP)-tetanus toxoid conjugate (Pentaxim[®])) cho 424 trẻ Philippines được chọn ngẫu nhiên tại thời điểm 6, 10 và 14 tuần tuổi. Hàm lượng kháng thể được xác định tại thời điểm 6 và 18 tuần tuổi, và các phản ứng phụ được theo dõi bằng các báo cáo của cha mẹ đưa trẻ. Kết quả thu được là đáp ứng miễn dịch rất cao với tất cả các kháng nguyên của vắc xin. Sau khi tiêm 3 mũi cơ sở, chuyển đảo huyết thanh đối với ho gà (được định nghĩa khi lượng kháng thể tăng trên bốn lần trong hiệu giá kháng thể) xảy ra ở 95,3% trẻ với antiPT và 89,0% đối với antiFHA. 97,1% trẻ có nồng độ kháng thể kháng bạch hầu vượt mức bảo vệ. Các phản ứng phụ của vắc xin rất thấp [19].

Năm 2007, trong nghiên cứu được thực hiện tại Đài Loan [83], Lin đã cho hai trăm trẻ được tiêm ngẫu nhiên vắc xin DTaP IPV Hib hoặc DTaP IPV cộng với vắc-xin Hib lúc 2, 4, và 6 tháng tuổi. Cả hai loại vắc xin kết hợp đều chứa các kháng nguyên ho gà : PT, FHA, PRN, FIM 2 & 3. Nồng độ kháng thể được đo trước khi tiêm và sau liều thứ ba. Phản ứng phụ được đánh giá từ các báo cáo của cha mẹ. Kết quả: xảy ra đáp ứng miễn dịch mức độ cao sau khi tiêm liều thứ ba đối với từng kháng nguyên của vắc xin ở cả hai nhóm, và cả hai loại vắc xin đều có phản ứng phụ thấp. Phân tích thống kê cho thấy không có sự khác biệt

trong đáp ứng miễn dịch giữa hai loại vắc xin, đặc biệt là phản ứng chống PRP (polyribose ribitol phosphate capsular polysaccharide) [83].

Munoz năm 2014 đã tiêm Tdap cho 33 phụ nữ tuổi từ 18 – 45 đang mang thai 30 -32 tuần nhằm đánh giá phản ứng phụ của vắc xin, sự phát triển của thai, đáp ứng miễn dịch của mẹ và ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch của con khi tiêm 3 liều vắc xin cơ bản [94]. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng sau Tdap xảy ra ở phụ nữ hoặc trẻ sơ sinh. Không có trường hợp nào mắc bệnh ho gà. Những phụ nữ đã được tiêm Tdap trong khi mang thai có nồng độ kháng thể cao hơn đáng kể so với nhóm không tiêm [94].

Nghiên cứu của Munoz cho thấy sự an toàn và không làm gia tăng nguy cơ các tác dụng phụ khi tiêm Tdap cho phụ nữ mang thai hoặc con của họ. Việc tiêm Tdap cho mẹ làm con của họ có nồng độ các kháng thể kháng ho gà ở mức cao trong 2 tháng đầu tiên sau sinh [94].

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 được 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 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 một tháng) ở trẻ là con của những phụ nữ tiêm ADACEL[®] vẫn ở mức cao hơn so với con những phụ nữ tiêm vắc xin TCMR.

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 là tăng trên 4 lần; ở nhóm tiêm VX TCMR vắc xin TCMR nồng độ kháng thể ho gà tăng từ 10,3 - 22,03 lần, trong đó có chuyển đảo huyết thanh với tất cả antiFHA, antiPRN, antiPT.

Như vậy, khi xét về giá trị tuyệt đối, 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 TCMR, tuy nhiên ngược lại những đứa trẻ này lại có mức độ đáp ứng miễn dịch cao hơn những đứa trẻ có mẹ tiêm vắc xin ADACEL[®]. Kết quả này cũng cho thấy nồng độ kháng thể nền cao do mẹ truyền không gây ra đáp ứng miễn dịch mạnh hơn khi trẻ được tiêm 3 mũi vắc xin hay nói cách khác là tiêm vắc xin ho gà cho phụ nữ mang thai sẽ bảo vệ con họ 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 khi so với trẻ có mẹ không được tiêm vắc xin ho gà.

Sự suy giảm nồng độ antiFHA, antiPRN trong máu trẻ xảy ra khá nhanh ở nhóm tiêm ADACEL[®]. Trong nghiên cứu song song được Maertens thực hiện tại Bỉ, ngay sát thời điểm trẻ tiêm mũi vắc xin ho gà thứ 4 (18 tháng tuổi) nồng độ antiPT, antiPRN, antiFHA giảm xuống rất thấp, chỉ còn 5,44UI/ml với antiPT, 4,44UI/ml với antiPRN, 14,83UI/ml với antiFHA [84]. Sự suy giảm khá nhanh chóng của nồng độ kháng thể kháng ho gà trong máu trẻ đặt ra câu hỏi lớn về thời gian duy trì sự bảo vệ của vắc xin ho gà vô bào, liệu vắc xin ho gà vô bào có tốt như vắc xin ho gà toàn tế bào? Kết quả thu được phần nào giải thích cho việc từ khi chúng ta chuyển dần sang sử dụng vắc xin ho gà vô bào thay cho vắc xin ho gà toàn tế bào để hạn chế phản ứng phụ thì số ca mắc ho gà tiếp tục tăng lên dù độ che phủ của vắc xin rất lớn, và như vậy việc tiêm mũi vắc xin ho gà thứ 4 lúc trẻ 18 tháng tuổi là hết sức cần thiết để bảo vệ trẻ chống ho gà. Ủy ban tiêm chủng của Canada đưa ra khuyến cáo rằng chúng ta nên tiêm cho trẻ 3 mũi vắc

xin cơ bản bằng vắc xin ho gà toàn tế bào, sau đó những mũi tăng cường có thể tiêm bằng vắc xin ho gà vô bào.

Các kết quả về nồng độ kháng thể thời điểm trước tiêm, sau tiêm vắc xin Tdap cho phụ nữ mang thai trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các kết quả các nghiên cứu được thực hiện ở Bỉ và Mỹ [84, 94]. Để đảm bảo tính thống nhất và khách quan, chúng tôi sử dụng hoàn toàn số liệu thu được sau khi phân tích các mẫu máu tại phòng xét nghiệm của Khoa Vi khuẩn, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương vì sau đó các mẫu máu được chuyển sang Bỉ (do đây là nghiên cứu hợp tác song phương Việt - Bỉ) phân tích lại dẫn tới một số kết quả công bố cuối cùng không hoàn toàn trùng khớp với số liệu của nghiên cứu này.

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 vắc xin 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

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 vắc xin TCMR 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 TCMR. 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 (chuyên 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. 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 nhỏ, không đủ kinh phí để tiến hành theo dõi trẻ trong thời gian dài nên không đủ cơ sở để dự đoán 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 cân nhắc các chiến lược tiêm vắc xin cho phụ nữ mang thai, 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.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

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 Dac 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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Hoàng Thị Thu Hà Nguyễn Thùy Trâm, Phạm Thanh Hai, Lương Minh Hòa, Nguyễn Thị Anh Xuân, Hoàng Thị Bích Ngọc, Vũ Ngọc Hà, Đặng Đức Anh (2014) "Chẩn đoán vi khuẩn Bordetella pertussis trực tiếp từ bệnh phẩm lâm sàng bằng phương pháp khuếch đại gen tại Việt Nam". *Tạp chí Y học dự phòng, Tập XXIV, Số 11 (160) 2014.*
2. MIMS Adacel - Thông tin chi tiết, MIMS Vietnam, <http://www.idr-trade.com/Vietnam/drug/info/Adacel/ADACEL?type=vidal>
3. Trường Đại học Y Hà Nội, *Miễn dịch học*, Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Thị Lan Phương; (2007) "Xây dựng phương pháp đánh giá một số kháng nguyên trong vắc xin ho gà và đề xuất qui trình sản xuất vắc xin ho gà an toàn cao tại viện vắc xin Nha Trang", *Luận án Tiến sĩ Y học*, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.
5. Bộ Y tế (2011) "Thông tư số 43/2011/VX TCMR-BYT của Bộ Y tế Quy định chế độ quản lý mẫu bệnh phẩm bệnh truyền nhiễm."
6. Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương; (2005) *Hai mươi năm chương trình tiêm chủng mở rộng ở Việt Nam (1985 - 2005).*

Tiếng Anh

7. Adegbola R., Nesin M., Wairagkar N. (2012) "Immunogenicity and efficacy of influenza immunization during pregnancy: recent and ongoing studies". *Am J Obstet Gynecol*, 207 (3 Suppl), S28-32.

8. Aoyama T., Murase Y., Kato M., et al. (1989) "Efficacy and immunogenicity of acellular pertussis vaccine by manufacturer and patient age". *Am J Dis Child*, 143 (6), 655-9.
9. Bailleux F., Coudeville L., Kolenc-Saban A., et al. (2008) "Predicted long-term persistence of pertussis antibodies in adolescents after an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine, based on mathematical modeling and 5-year observed data". *Vaccine*, 26 (31), 3903-8.
10. Baker J. D., Halperin S. A., Edwards K., et al. (1992) "Antibody response to Bordetella pertussis antigens after immunization with American and Canadian whole-cell vaccines". *J Pediatr*, 121 (4), 523-7.
11. Baldo V., Bonanni P., Castro M., et al. (2014) "Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type B vaccine; Infanrix hexa: twelve years of experience in Italy". *Hum Vaccin Immunother*, 10 (1), 129-37.
12. Baraff L. J., Ablon W. J., Weiss R. C. (1983) "Possible temporal association between diphtheria-tetanus toxoid-pertussis vaccination and sudden infant death syndrome". *Pediatr Infect Dis*, 2 (1), 7-11.
13. Baraff L. J., Shields W. D., Beckwith L., et al. (1988) "Infants and children with convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodes following diphtheria-tetanus-pertussis immunization: follow-up evaluation". *Pediatrics*, 81 (6), 789-94.
14. Beigi R. H., Fortner K. B., Munoz F. M., et al. (2014) "Maternal immunization: opportunities for scientific advancement". *Clin Infect Dis*, 59 Suppl 7, S408-14.

15. Bisgard K. M., Rhodes P., Connelly B. L., et al. (2005) "Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998-2001". *Pediatrics*, 116 (2), e285-94.
16. Boulton J. (2013) "The UK pertussis epidemic: implications for immunisation". *Br J Nurs*, 22 (18), 1046-50.
17. Brennan M. J., Burns D. L., Meade B. D., et al. (1992) "Recent advances in the development of pertussis vaccines". *Biotechnology*, 20, 23-52.
18. Byers R. K., Moll F. C. (1948) "Encephalopathies following prophylactic pertussis vaccine". *Pediatrics*, 1 (4), 437-57.
19. Capeding M. R., Cadorna-Carlos J., Book-Montellano M., et al. (2008) "Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP approximately T combination vaccine given with hepatitis B vaccine: a randomized open-label trial". *Bull World Health Organ*, 86 (6), 443-51.
20. CDC (2014) "Pertussis Case Definition 2014".
21. Centers for Disease Control, Prevention (2012) "Pertussis epidemic--Washington, 2012". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 61 (28), 517-22.
22. Centers for Disease Control, Prevention (2013) "Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 62 (7), 131-5.
23. Centers for Disease Control, Prevention (2013) "Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014". *MMWR Recomm Rep*, 62 (RR-07), 1-43.

24. Centers for Disease Control, Prevention, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases (2011) "Additional recommendations for use of tetanus toxoid, reduced-content diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap)". *Pediatrics*, 128 (4), 809-12.
25. Cherry J. D. (1984) "The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study". *Curr Probl Pediatr*, 14 (2), 1-78.
26. Cherry J. D. (1990) "'Pertussis vaccine encephalopathy': it is time to recognize it as the myth that it is". *JAMA*, 263 (12), 1679-80.
27. Cherry J. D. (1992) "Pertussis: the trials and tribulations of old and new pertussis vaccines". *Vaccine*, 10 (14), 1033-8.
28. Cherry J. D. (1993) "Acellular pertussis vaccines--a solution to the pertussis problem". *J Infect Dis*, 168 (1), 21-4.
29. Cherry J. D. (1996) "Historical review of pertussis and the classical vaccine". *J Infect Dis*, 174 Suppl 3, S259-63.
30. Cherry J. D. (1997) "Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials". *Pediatr Infect Dis J*, 16 (4 Suppl), S90-6.
31. Cherry J. D. (1999) "Pertussis in the preantibiotic and prevaccine era, with emphasis on adult pertussis". *Clin Infect Dis*, 28 Suppl 2, S107-11.
32. Cherry J. D. (2003) "The science and fiction of the "resurgence" of pertussis". *Pediatrics*, 112 (2), 405-6.
33. Cherry J. D., Beer T., Chartrand S. A., et al. (1995) "Comparison of values of antibody to *Bordetella pertussis* antigens in young German and American men". *Clin Infect Dis*, 20 (5), 1271-4.

34. Cherry J. D., Gornbein J., Heininger U., et al. (1998) "A search for serologic correlates of immunity to Bordetella pertussis cough illnesses". *Vaccine*, 16 (20), 1901-6.
35. Cherry J. D., Olin P. (1999) "The science and fiction of pertussis vaccines". *Pediatrics*, 104 (6), 1381-3.
36. Cherry J. D., Xing D. X., Newland P., et al. (2004) "Determination of serum antibody to Bordetella pertussis adenylate cyclase toxin in vaccinated and unvaccinated children and in children and adults with pertussis". *Clin Infect Dis*, 38 (4), 502-7.
37. Chiappini E., Stival A., Galli L., et al. (2013) "Pertussis re-emergence in the post-vaccination era". *BMC Infect Dis*, 13, 151.
38. Chiu Clayton, Dey Aditi, Wang Han, et al. (2010) "Vaccine preventable diseases in Australia, 2005 to 2007". *Communicable Diseases Intelligence*, Volume 34
39. Christie C. D., Baltimore R. S. (1989) "Pertussis in neonates". *Am J Dis Child*, 143 (10), 1199-202.
40. Cody C. L., Baraff L. J., Cherry J. D., et al. (1981) "Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children". *Pediatrics*, 68 (5), 650-60.
41. Creanga A. A., Johnson T. F., Graitcer S. B., et al. (2010) "Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women". *Obstet Gynecol*, 115 (4), 717-26.
42. Czeizel A. E., Rockenbauer M. (1999) "Tetanus toxoid and congenital abnormalities". *Int J Gynaecol Obstet*, 64 (3), 253-8.

43. Decker M. D., Edwards K. M., Steinhoff M. C., et al. (1995) "Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions". *Pediatrics*, 96 (3 Pt 2), 557-66.
44. Demicheli V., Barale A., Rivetti A. (2005) "Vaccines for women to prevent neonatal tetanus". *Cochrane Database Syst Rev*, (4), CD002959.
45. Elahi S., Buchanan R. M., Babiuk L. A., et al. (2006) "Maternal immunity provides protection against pertussis in newborn piglets". *Infect Immun*, 74 (5), 2619-27.
46. Englund J. A., Mbawuike I. N., Hammill H., et al. (1993) "Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants". *J Infect Dis*, 168 (3), 647-56.
47. Esteves-Jaramillo A., Gomez Altamirano C. M., Esparza Aguilar M., et al. (2012) "[Booster vaccination against Bordella pertussis during pregnancy]". *Ginecol Obstet Mex*, Vacunacion de refuerzo contra Bordetella pertussis en mujeres embarazadas., 80 (5), 341-7.
48. Fine P. E., Clarkson J. A. (1982) "The recurrence of whooping cough: possible implications for assessment of vaccine efficacy". *Lancet*, 1 (8273), 666-9.
49. Fine P. E., Clarkson J. A. (1987) "Reflections on the efficacy of pertussis vaccines". *Rev Infect Dis*, 9 (5), 866-83.
50. Fiore A. E., Uyeki T. M., Broder K., et al. (2010) "Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010". *MMWR Recomm Rep*, 59 (RR-8), 1-62.

51. Forsyth K., Tan T., von Konig C. H., et al. (2005) "Potential strategies to reduce the burden of pertussis". *Pediatr Infect Dis J*, 24 (5 Suppl), S69-74.
52. Gale J. L., Thapa P. B., Wassilak S. G., et al. (1994) "Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. A population-based case-control study". *JAMA*, 271 (1), 37-41.
53. Gall S. A., Myers J., Pichichero M. (2011) "Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels". *Am J Obstet Gynecol*, 204 (4), 334 e1-5.
54. Glezen W. P., Alpers M. (1999) "Maternal immunization". *Clin Infect Dis*, 28 (2), 219-24.
55. Granstrom G., Askelof P., Granstrom M. (1988) "Specific immunoglobulin A to Bordetella pertussis antigens in mucosal secretion for rapid diagnosis of whooping cough". *J Clin Microbiol*, 26 (5), 869-74.
56. Grant C. C., Cherry J. D. (2002) "Keeping pace with the elusive Bordetella pertussis". *J Infect*, 44 (1), 7-12.
57. Greco D., Salmaso S., Mastrantonio P., et al. (1996) "A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group". *N Engl J Med*, 334 (6), 341-8.
58. Griffin M. R., Ray W. A., Livengood J. R., et al. (1988) "Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine". *N Engl J Med*, 319 (10), 618-23.
59. Griffin M. R., Ray W. A., Mortimer E. A., et al. (1990) "Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine". *JAMA*, 263 (12), 1641-5.

60. Grohskopf L. A., Olsen S. J., Sokolow L. Z., et al. (2014) "Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) -- United States, 2014-15 influenza season". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 63 (32), 691-7.
61. Gustafsson L., Hallander H. O., Olin P., et al. (1996) "A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine". *N Engl J Med*, 334 (6), 349-55.
62. Haberling D. L., Holman R. C., Paddock C. D., et al. (2009) "Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004". *Pediatr Infect Dis J*, 28 (3), 194-8.
63. Halasa N. B., O'Shea A., Shi J. R., et al. (2008) "Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine". *J Pediatr*, 153 (3), 327-32.
64. Haugen G., Jennum P. A., Scheie D., et al. (2000) "Prenatal diagnosis of tracheal obstruction: possible association with maternal pertussis infection". *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15 (1), 69-73.
65. Healy C. M., Munoz F. M., Rench M. A., et al. (2004) "Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum". *J Infect Dis*, 190 (2), 335-40.
66. Heininger U., Cherry J. D., Christenson P. D., et al. (1994) "Comparative study of Lederle/Takeda acellular and Lederle whole-cell pertussis-component diphtheria-tetanus-pertussis vaccines in infants in Germany". *Vaccine*, 12 (1), 81-6.

67. Heininger U., Cherry J. D., Stehr K., et al. (1998) "Comparative Efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine and Lederle whole-cell component DTP vaccine in German children after household exposure. Pertussis Vaccine Study Group". *Pediatrics*, 102 (3 Pt 1), 546-53.
68. Heininger U., Riffelmann M., Leineweber B., et al. (2009) "Maternally derived antibodies against Bordetella pertussis antigens pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in preterm and full term newborns". *Pediatr Infect Dis J*, 28 (5), 443-5.
69. Heininger U., Schmidt-Schlapfer G., Cherry J. D., et al. (2000) "Clinical validation of a polymerase chain reaction assay for the diagnosis of pertussis by comparison with serology, culture, and symptoms during a large pertussis vaccine efficacy trial". *Pediatrics*, 105 (3), E31.
70. Higgs R., Higgins S. C., Ross P. J., et al. (2012) "Immunity to the respiratory pathogen Bordetella pertussis". *Mucosal Immunol*, 5 (5), 485-500.
71. Hinman A. R., Foster S. O., Wassilak S. G. (1987) "Neonatal tetanus: potential for elimination in the world". *Pediatr Infect Dis J*, 6 (9), 813-6.
72. Hoffman H. J., Hunter J. C., Damus K., et al. (1987) "Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors". *Pediatrics*, 79 (4), 598-611.
73. http://drug.fda.moph.go.th/zone_search/files/2C_5_52_NBC_Adacel.pdf

74. Jain N., Mathur N. B., Sharma V. K., et al. (1991) "Cellular composition including lymphocyte subsets in preterm and full term human colostrum and milk". *Acta Paediatr Scand*, 80 (4), 395-9.
75. Klein N. P., Bartlett J., Rowhani-Rahbar A., et al. (2012) "Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children". *N Engl J Med*, 367 (11), 1012-9.
76. Kreeftenberg J. G. (1999) "Standardization of acellular pertussis vaccines". *Biologicals*, 27 (2), 115-7.
77. Lapin J. H. (1946) "Immunization against whooping cough". *J Pediatr*, 29, 90-4.
78. Le T., Cherry J. D., Chang S. J., et al. (2004) "Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT Study". *J Infect Dis*, 190 (3), 535-44.
79. Leef M., Elkins K. L., Barbic J., et al. (2000) "Protective immunity to *Bordetella pertussis* requires both B cells and CD4(+) T cells for key functions other than specific antibody production". *J Exp Med*, 191 (11), 1841-52.
80. Lewis K., Jordan S. C., Cherry J. D., et al. (1986) "Petechiae and urticaria after DTP vaccination: detection of circulating immune complexes containing vaccine-specific antigens". *J Pediatr*, 109 (6), 1009-12.
81. Libster R., Edwards K. M. (2012) "Re-emergence of pertussis: what are the solutions?". *Expert Rev Vaccines*, 11 (11), 1331-46.

82. Lichty J. A., Slavin B., Bradford W. L. (1938) "An Attempt to Increase Resistance to Pertussis in Newborn Infants by Immunizing Their Mothers during Pregnancy". *J Clin Invest*, 17 (5), 613-21.
83. Lin T. Y., Wang Y. H., Chang L. Y., et al. (2007) "A fully liquid diphtheria-tetanus-five component acellular pertussis-inactivated poliomyelitis--Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: immunogenicity and safety of primary vaccination in Taiwanese infants". *Int J Infect Dis*, 11 (2), 129-36.
84. Maertens K., Cabore R. N., Huygen K., et al. (2016) "Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study". *Vaccine*, 34 (1), 142-50.
85. Mahon B. P., Brady M. T., Mills K. H. (2000) "Protection against Bordetella pertussis in mice in the absence of detectable circulating antibody: implications for long-term immunity in children". *J Infect Dis*, 181 (6), 2087-91.
86. Mattoo S., Cherry J. D. (2005) "Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies". *Clin Microbiol Rev*, 18 (2), 326-82.
87. Miller D. L., Ross E. M., Alderslade R., et al. (1981) "Pertussis immunisation and serious acute neurological illness in children". *Br Med J (Clin Res Ed)*, 282 (6276), 1595-9.
88. Miller D., Wadsworth J., Diamond J., et al. (1985) "Pertussis vaccine and whooping cough as risk factors in acute neurological illness and death in young children". *Dev Biol Stand*, 61, 389-94.

89. Mills K. H., Barnard A., Watkins J., et al. (1993) "Cell-mediated immunity to *Bordetella pertussis*: role of Th1 cells in bacterial clearance in a murine respiratory infection model". *Infect Immun*, 61 (2), 399-410.
90. Mills K. H., Brady M., Ryan E., et al. (1998) "A respiratory challenge model for infection with *Bordetella pertussis*: application in the assessment of pertussis vaccine potency and in defining the mechanism of protective immunity". *Dev Biol Stand*, 95, 31-41.
91. Mink C. M., Cherry J. D., Christenson P., et al. (1992) "A search for *Bordetella pertussis* infection in university students". *Clin Infect Dis*, 14 (2), 464-71.
92. Moore D. L., Le Saux N., Scheifele D., et al. (2004) "Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993-2002". *Pediatr Infect Dis J*, 23 (6), 568-71.
93. Mortimer E. A., Jr., Jones P. K., Adelson L. (1983) "DTP and SIDS". *Pediatr Infect Dis*, 2 (6), 492-3.
94. Munoz F. M., Bond N. H., Maccato M., et al. (2014) "Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial". *JAMA*, 311 (17), 1760-9.
95. Murphy T. V., Slade B. A., Broder K. R., et al. (2008) "Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)". *MMWR Recomm Rep*, 57 (RR-4), 1-51.
96. Olin P., Rasmussen F., Gustafsson L., et al. (1997) "Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular

- pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines". *Lancet*, 350 (9091), 1569-77.
97. Pesco P., Bergero P., Fabricius G., et al. (2013) "Assessment of pertussis vaccination strategies using a mathematical model of disease transmission". *Arch Argent Pediatr*, 111 (5), 377-83.
98. Pittman M., Cox C. B. (1965) "Pertussis Vaccine Testing for Freedom-from-Toxicity". *Appl Microbiol*, 13, 447-56.
99. Preziosi M. P., Yam A., Wassilak S. G., et al. (2002) "Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination program". *Am J Epidemiol*, 155 (10), 891-6.
100. Rasmussen S. A., Hernandez-Diaz S., Abdul-Rahman O. A., et al. (2014) "Assessment of congenital anomalies in infants born to pregnant women enrolled in clinical trials". *Clin Infect Dis*, 59 Suppl 7, S428-36.
101. Rennels M. B., Deloria M. A., Pichichero M. E., et al. (2000) "Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines". *Pediatrics*, 105 (1), e12.
102. Robinson A., Ashworth L. A., Irons L. I. (1989) "Serotyping Bordetella pertussis strains". *Vaccine*, 7 (6), 491-4.
103. Salmaso S., Mastrantonio P., Wassilak S. G., et al. (1998) "Persistence of protection through 33 months of age provided by immunization in infancy with two three-component acellular pertussis vaccines. Stage II Working Group". *Vaccine*, 16 (13), 1270-5.
104. Schlapfer G., Cherry J. D., Heininger U., et al. (1995) "Polymerase chain reaction identification of Bordetella pertussis infections in vaccinees and

- family members in a pertussis vaccine efficacy trial in Germany". *Pediatr Infect Dis J*, 14 (3), 209-14.
105. Schmitt-Grohe S., Cherry J. D., Heininger U., et al. (1995) "Pertussis in German adults". *Clin Infect Dis*, 21 (4), 860-6.
 106. Shields W. D., Nielsen C., Buch D., et al. (1988) "Relationship of pertussis immunization to the onset of neurologic disorders: a retrospective epidemiologic study". *J Pediatr*, 113 (5), 801-5.
 107. Simondon F., Preziosi M. P., Yam A., et al. (1997) "A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal". *Vaccine*, 15 (15), 1606-12.
 108. Skowronski D. M., Remple V. P., Macnabb J., et al. (2003) "Injection-site reactions to booster doses of acellular pertussis vaccine: rate, severity, and anticipated impact". *Pediatrics*, 112 (6 Pt 1), e453.
 109. Stehr K., Cherry J. D., Heininger U., et al. (1998) "A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine". *Pediatrics*, 101 (1 Pt 1), 1-11.
 110. Stephenson J. B. (1988) "A neurologist looks at neurological disease temporally related to DTP immunization". *Tokai J Exp Clin Med*, 13 Suppl, 157-64.
 111. Storsaeter J., Blackwelder W. C., Hallander H. O. (1992) "Pertussis antibodies, protection, and vaccine efficacy after household exposure". *Am J Dis Child*, 146 (2), 167-72.

112. Storsaeter J., Hallander H., Farrington C. P., et al. (1990) "Secondary analyses of the efficacy of two acellular pertussis vaccines evaluated in a Swedish phase III trial". *Vaccine*, 8 (5), 457-61.
113. Storsaeter J., Hallander H. O., Gustafsson L., et al. (1998) "Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*". *Vaccine*, 16 (20), 1907-16.
114. Storsaeter J., Olin P. (1992) "Relative efficacy of two acellular pertussis vaccines during three years of passive surveillance". *Vaccine*, 10 (3), 142-4.
115. Tan T. Q., Gerbie M. V. (2013) "Pertussis, a disease whose time has come: what can be done to control the problem?". *Obstet Gynecol*, 122 (2 Pt 1), 370-3.
116. Taranger J., Trollfors B., Lagergard T., et al. (2000) "Correlation between pertussis toxin IgG antibodies in postvaccination sera and subsequent protection against pertussis". *J Infect Dis*, 181 (3), 1010-3.
117. Taylor E. M., Emergy J. L. (1982) "Immunization and cot deaths". *Lancet*, 2 (8300), 721.
118. Thomas M. G., Ashworth L. A., Miller E., et al. (1989) "Serum IgG, IgA, and IgM responses to pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, and agglutinogens 2 and 3 after infection with *Bordetella pertussis* and immunization with whole-cell pertussis vaccine". *J Infect Dis*, 160 (5), 838-45.
119. Thompson M. G., Li D. K., Shifflett P., et al. (2014) "Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the

- 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons". *Clin Infect Dis*, 58 (4), 449-57.
120. Tozzi A. E., Anemona A., Stefanelli P., et al. (2001) "Reactogenicity and immunogenicity at preschool age of a booster dose of two three-component diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in children primed in infancy with acellular vaccines". *Pediatrics*, 107 (2), E25.
 121. Trollfors B., Taranger J., Lagergard T., et al. (1995) "A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine". *N Engl J Med*, 333 (16), 1045-50.
 122. Uberall M. A., Stehr K., Cherry J. D., et al. (1997) "Severe adverse events in a comparative efficacy trial in Germany in infants receiving either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) or DT vaccine. The Pertussis Vaccine Study Group". *Dev Biol Stand*, 89, 83-9.
 123. Ulloa-Gutierrez R. (2009) "Pertussis vaccination in newborns". *Expert Rev Vaccines*, 8 (2), 153-7.
 124. Van Savage J., Decker M. D., Edwards K. M., et al. (1990) "Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response". *J Infect Dis*, 161 (3), 487-92.
 125. Walker A. M., Jick H., Perera D. R., et al. (1988) "Neurologic events following diphtheria-tetanus-pertussis immunization". *Pediatrics*, 81 (3), 345-9.
 126. Weiss A. A., Hewlett E. L. (1986) "Virulence factors of *Bordetella pertussis*". *Annu Rev Microbiol*, 40, 661-86.

127. Wendelboe A. M., Van Rie A., Salmaso S., et al. (2005) "Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination". *Pediatr Infect Dis J*, 24 (5 Suppl), S58-61.
128. WHO (2004) "Guidelines on clinical evaluation of vaccines_regulatory expectations". *WHO Technical Report, Series No. 924*,
129. WHO (2010) *Weekly epidemiology record*, 385-400.
130. WHO (2010) *The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis - update 2009.*,
131. WHO (2013) "Pertussis global annual reported cases and DTP3 coverage, 1980-2012".
132. WHO (2013) *Incidence_series WHO Fino 2012*,
133. Winsnes R., Lonnes T., Mogster B., et al. (1985) "Antibody responses after vaccination and disease against leukocytosis promoting factor, filamentous hemagglutinin, lipopolysaccharide and a protein binding to complement-fixing antibodies induced during whooping cough". *Dev Biol Stand*, 61, 353-65.
134. Winter K., Harriman K., Zipprich J., et al. (2012) "California pertussis epidemic, 2010". *J Pediatr*, 161 (6), 1091-6.
135. Wood N., McIntyre P., Marshall H., et al. (2010) "Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age". *Pediatr Infect Dis J*, 29 (3), 209-15.
136. Yeh S. H. (2003) "Pertussis: persistent pathogen, imperfect vaccines". *Expert Rev Vaccines*, 2 (1), 113-27.

137. Zackrisson G., Lagergard T., Trollfors B., et al. (1990) "Immunoglobulin A antibodies to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in saliva from patients with pertussis". *J Clin Microbiol*, 28 (7), 1502-5.
138. Zaman K., Roy E., Arifeen S. E., et al. (2008) "Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants". *N Engl J Med*, 359 (15), 1555-64.

PHỤ LỤC NGHIÊN CỨU

THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

(Phụ lục 1)

ADACEL[®] là vắc xin dùng để phòng bệnh ho gà, uốn ván, bạch hầu. Đối tượng tham gia nghiên cứu nhằm xác định nồng độ kháng thể kháng ho gà trong thời gian mang thai. Nghiên cứu này sẽ giúp chúng ta biết được nồng độ kháng thể kháng ho gà thời điểm trước tiêm, sau tiêm, khi sinh của mẹ và sự truyền kháng thể sang con thông qua việc xác định nồng độ kháng thể máu cuống rốn. Nghiên cứu cũng sẽ xác định đáp ứng miễn dịch của trẻ ở hai nhóm sau tiêm 3 mũi tiêm vắc xin cơ bản phòng chống ho gà theo lịch tiêm của Chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia.

Bạch hầu là bệnh nhiễm khuẩn cấp tính, lây theo đường hô hấp gây tổn thương chủ yếu ở vòm hầu, họng, thanh quản, mũi, đôi khi ở da và các vùng niêm mạc khác... Bệnh bạch hầu thường gây nguy hiểm cho trẻ nhỏ và tỷ lệ tử vong có thể lên tới 20% ở trẻ dưới 5 tuổi và người trên 40 tuổi. **Uốn ván** là bệnh nhiễm trùng cấp tính, thường gây tử vong do một độc tố thần kinh cực mạnh của vi khuẩn *C.tetani* gây ra. Bệnh phổ biến khắp nơi và không thể kiểm soát được sự xuất hiện của nó trong thiên nhiên. Bệnh có tỷ lệ tử vong rất cao 25-90%. **Ho gà** là một bệnh rất dễ lây, có biến chứng nghiêm trọng, dễ dẫn đến tử vong, thường xảy ra ở trẻ nhỏ. Tiêm phòng đầy đủ vắc xin phòng bệnh Bạch hầu, Ho gà, Uốn ván vẫn được xem là phương pháp tốt nhất để phòng chống lại các bệnh Bạch hầu, Ho gà, Uốn ván.

Vắc xin **ADACEL**[®] là vắc xin hấp phụ giải độc tố bạch hầu liều thấp, uốn ván và ho gà vô bào. Vắc xin là một hỗn dịch vô khuẩn, đồng chất, màu trắng

đục gồm các giải độc tố bạch hầu được hấp phụ riêng biệt trên phosphat nhôm, phối hợp với vắc xin ho gà vô bào và được pha với nước tiêm.

Vắc xin **ADACEL**[®] được dùng để tiêm nhắc lại nhằm gây miễn dịch chủ động phòng bệnh uốn ván, bạch hầu, ho gà, với một liều duy nhất ở người từ 4 đến 64 tuổi và đã được cấp phép lưu hành tại Việt nam, theo quyết định số 321/QĐ-QLD của Bộ Y tế ký ngày 25/8/2011.

Phụ nữ mang thai tuổi từ 18 đến 35 tuổi đều có thể tham gia vào nghiên cứu. Trong trường hợp đối tượng bị mắc bệnh dị ứng hoặc những vấn đề về sức khỏe sẽ không được tham gia vào nghiên cứu. Cán bộ nghiên cứu sẽ hỏi các câu hỏi và khám sức khỏe để đảm bảo rằng chị đủ điều kiện tham gia vào nghiên cứu này. Phụ nữ mang thai được tiêm 1 liều vắc xin trong thời gian mang thai ở tuần thứ 20 - 30.

Theo dõi nhiệt độ và bất kỳ phản ứng nào tại chỗ tiêm và toàn thân xảy ra hàng ngày trong vòng 7 ngày sau khi tiêm. Cán bộ y tế trong nhóm nghiên cứu sẽ đến hỏi và ghi chép các dấu hiệu này.

Vắc xin ADACEL[®] được tiêm bắp vào cánh tay. Việc tiêm có thể gây đau, quầng đỏ, ngứa hoặc sưng nhẹ tại nốt tiêm, có thể bị sốt nhẹ. Những phản ứng này thường sẽ hết sau một hoặc hai ngày.

Choáng phản vệ là một biến chứng rất hiếm nhưng có thể xảy ra ngay sau khi tiêm bất kỳ loại vắc xin nào. Những nhân viên y tế đã được huấn luyện và các thuốc men cần thiết để điều trị những biến chứng hiếm gặp này sẽ luôn sẵn sàng tại nơi tiêm để xử trí nếu gặp phải.

Việc điều trị và giải quyết các trường hợp phản ứng phụ sẽ dựa trên tình hình trang thiết bị sẵn có hiện thời. Việc xác định nguyên nhân dẫn đến phản ứng phụ sẽ do Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học kết luận là do nghiên

cứu viên (thường quy tiêm chủng, lấy máu, bảo quản vắc xin, ... hay do nhà sản xuất (chất lượng vắc xin, chỉ định sai, ...) để xác định rõ trách nhiệm chi trả cho những phí tổn hợp lý về điều trị y tế và giải quyết các trường hợp này theo quy định hiện hành. Những cách thức điều trị áp dụng đều phải được ghi chép và lưu giữ trong bộ hồ sơ của người tham gia.

Vắc xin ADACEL[®] đã và đang được lưu hành tại 10 quốc gia trên thế giới (Canada, Mỹ, Úc, Đức, Đài Loan, Newzeland, Malaysia, Philippin, Costa Rica, Việt Nam). Nghiên cứu này muốn khẳng định hiệu quả “kép” thông qua sự tăng cường nồng độ kháng thể kháng ho gà ở bà mẹ và trẻ sơ sinh sau khi tiêm phòng.

Một nhóm phụ nữ đang mang thai ở tuần thứ 20 đến 30 được tiêm **vắc xin ho gà vô bào ADACEL[®]** để xác định tính an toàn, sự truyền kháng thể kháng ho gà từ mẹ sang con của các bà mẹ này, nhóm còn lại tiêm **vắc xin TCMR (vắc xin uốn ván của IVAC[®])** đóng vai trò nhóm chứng.

Theo lịch chương trình tiêm chủng mở rộng Quốc gia, các trẻ tròn hai tháng tuổi sẽ bắt đầu tiêm phòng bệnh bạch hầu, ho gà, uốn ván, bại liệt và *Hemophilus influenzae* tuýp B (Hib). Trẻ sẽ được lấy máu tại các thời điểm: khi sinh, trước khi tiêm phòng vắc xin bạch hầu, ho gà, uốn ván, bại liệt và *Hemophilus influenzae* tuýp B (Hib) mũi thứ nhất (tuần tuổi thứ 8) và 4 tuần sau tiêm mũi thứ 3 (tuần tuổi thứ 20). Vắc xin được dùng để tiêm cho trẻ là **Infanrix[®]**, vắc xin kết hợp có thành phần ho gà vô bào. Trẻ khoẻ mạnh bình thường đều có thể tham gia vào nghiên cứu. Các trẻ bị mắc bệnh dị ứng hoặc những vấn đề về sức khỏe sẽ không được tham gia vào nghiên cứu này. Cán bộ nghiên cứu sẽ hỏi các câu hỏi và khám sức khỏe để đảm bảo rằng các trẻ đủ điều kiện tham gia vào nghiên cứu này.

PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU CỦA TRẺ

(Phụ lục 3)

Tôi đã đọc cẩn thận, được giải thích về nghiên cứu này và đã thảo luận với nhà nghiên cứu. Do đó tôi đồng ý cho con tham gia vào nghiên cứu.

Chữ ký, họ, tên của bố/mẹ:

Ngày tháng năm

Giờ

Tôi đã cung cấp các thông tin cho bố/mẹ đối tượng về bản chất và mục đích của nghiên cứu và những nguy cơ liên quan.

Chữ ký, họ, tên của nghiên cứu viên:

Ngày tháng năm

Giờ

SỔ THEO DÕI SAU TIÊM

(Phụ lục 4)

Cán bộ theo dõi (IN HOA) :.....

Thời gian theo dõi : ... / ... /201 ... đến ngày ... / ... /201 ...

Hà Nam, tháng ... năm 201 ...

HƯỚNG DẪN ĐIỀN PHIẾU THEO DÕI TIÊM CHỦNG

(Phụ lục 4)

Cán bộ theo dõi điền vào phiếu theo dõi sau tiêm vắc xin trong vòng 7 ngày sau khi tiêm chủng để ghi lại bất kỳ triệu chứng tại chỗ hoặc toàn thân nào xảy ra đối với đối tượng tham gia nghiên cứu.

Cách ghi ngày tháng là: nn/VX TCMR/nnnn

Đánh giá các mức độ triệu chứng tại chỗ tiêm:		Đánh giá các mức độ triệu chứng toàn thân
Đau	Ngứa	Cường độ mạnh nhất (mỗi ngày) nên được ghi lại như sau: 0= Không có 1= Biểu hiện nhẹ 2= Gây khó chịu và ảnh hưởng tới những hoạt động bình thường 3= Gây cản trở tới những hoạt động bình thường
0= Không đau	0= Không ngứa	
1= Đau khi chạm vào	1= Hơi ngứa	
2= Đau khi cử động	2= Ngứa khó chịu và làm ảnh hưởng tới hoạt động bình thường	
3= Đau liên tục	3= Rất ngứa làm cản trở hoạt động bình thường	
Mẩn đỏ, sưng tấy	Mẩn đỏ, sưng tấy - Ghi lại đường kính bề mặt theo mm nếu đường kính bề mặt ≥ 35 mm - Nếu đường kính bề mặt < 35 mm thì gạch chéo vào ô trống	

BÁO CÁO PHẢN ỨNG PHỤ

(Phụ lục 4)

Họ và tên đối tượng: _____

Đối tượng mang thai tuần thứ mấy?

Ngày tiêm : ____/____/____

Lọ vắc xin số: _____

Vị trí tiêm: Cơ Delta/bắp đùi trái
Ngày / tháng / năm

Cơ Delta/ bắp đùi phải

Biểu hiện ngoại ý	Ngày bắt đầu (Ngày / tháng / năm)	Ngày khỏi (Ngày / tháng / năm)	Liên quan đến vắc xin nghiên cứu* (Khoanh tròn)	Kết quả** (khoanh tròn)	Đi khám chữa bệnh (cơ sở y tế, bác sĩ tư, phòng cấp cứu)
			1 2	1 2	Có Không
			1 2	1 2	Có Không
			1 2	1 2	Có Không

* **LIÊN QUAN ĐẾN VẮC XIN NGHIÊN CỨU:** DO BÁC SĨ ĐÁNH GIÁ 1 = KHÔNG LIÊN QUAN/KHÔNG CHẮC CÓ LIÊN QUAN; 2 = CÓ LIÊN QUAN/CÓ THỂ CÓ LIÊN QUAN

** **KẾT QUẢ:** 1 = KHỎI; 2 = CÒN ĐANG TIẾP DIỄN

Triệu chứng tại vị trí tiêm

Chú ý: Ngày 1 là ngày tiêm

	Không có triệu chứng	Sự biểu hiện								Nếu không hết ở ngày thứ 7 hãy ghi lại ngày chấm dứt triệu chứng	
		30 phút	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5	Ngày 6	Ngày 7		
1. Đau	<input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
2. Ngứa	<input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
3. Độ nếu $\varnothing \geq 35\text{mm}^*$	<input type="checkbox"/>	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	
4. Sưng nếu $\varnothing \geq 35\text{mm}^*$	<input type="checkbox"/>	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	

*Đo đường kính vết mẩn đỏ, sưng tấy tại nơi có đường kính lớn nhất

Triệu chứng toàn thân

Nhiệt độ cơ thể: Kẹp nách Khác, ghi rõ:

Chú ý: Ngày 1 là ngày tiêm

	Không có triệu chứng	Sự biểu hiện								Nếu không hết ở ngày thứ 7 hãy ghi lại ngày chấm dứt triệu chứng	
		30 phút	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5	Ngày 6	Ngày 7		
5. Nhiệt độ cơ thể (°C)	<input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
6. Nhức đầu	<input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
7. Đau mình mẩy và yếu cơ	<input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
8. Mệt mỏi	<input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
9. Ốn lạnh	<input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
10. Buồn nôn	<input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
11. Nôn	<input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
12. Mẩn đỏ	<input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
13. Ngứa	<input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	

