

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

NGUYỄN MINH HẰNG

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

Chuyên ngành: Dịch tễ học

Mã số: 62 72 01 17

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2018

Công trình được hoàn thành tại
VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG
-----*-----

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS. TS. Nguyễn Trần Hiền**
- 2. PGS. TS. Nguyễn Văn Bình**

Phản biện 1: PGS.TS. Đoàn Huy Hậu – Học viện Quân y

Phản biện 2: PGS.TS. Trịnh Thị Ngọc – Bệnh viện Bạch Mai

Phản biện 3: PGS.TS. Nguyễn Minh Sơn

– Trường Đại học Y Hà Nội

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

Ngày tháng năm 2018

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- 1. Thư viện Quốc gia**
- 2. Thư viện Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương**

HÀ NỘI – 2018

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

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

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sởi là bệnh truyền nhiễm cấp tính đường hô hấp gây ra bởi vi rút sởi, lưu hành trên toàn thế giới và là nguyên nhân gây bệnh thường gặp ở trẻ nhỏ. Bệnh có thể diễn biến lành tính và tự khỏi nhưng một số trường hợp có biến chứng có thể dẫn tới tử vong. Bệnh đã có vắc xin dự phòng có hiệu quả cao làm giảm đáng kể số mắc và tử vong. Tuy nhiên trên thế giới vẫn xảy ra nhiều vụ dịch sởi. Năm 2013 và đầu năm 2014 số mắc sởi tăng trên toàn cầu. Khu vực Tây Thái Bình dương nhiều nước có số trường hợp mắc gia tăng trong đó có Việt Nam. Tại Việt Nam, vắc xin sởi đã được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng để tiêm miễn phí cho trẻ dưới 1 tuổi từ năm 1985, Tuy nhiên khoảng 3 – 4 năm lại có một vụ dịch. Từ cuối năm 2013 đến đầu năm 2014 dịch bùng phát mạnh ở hầu hết các tỉnh trên toàn quốc, đặc biệt ở khu vực miền Bắc. Phần lớn các trường hợp mắc là trẻ em dưới 10 tuổi, đặc biệt là trẻ dưới 9 tháng tuổi. Tử vong cũng chủ yếu tập trung ở khu vực này. Để có các bằng chứng khoa học về nguyên nhân bùng phát dịch sởi thời gian 2013 – 2014, góp phần vào công tác phòng chống dịch sởi, tiến tới mục tiêu loại trừ bệnh sởi vào những năm tới, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu **“Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, vi rút và miễn dịch của bệnh sởi tại khu vực miền Bắc Việt Nam, năm 2013 - 2014”**.

Mục tiêu cụ thể của nghiên cứu:

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

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Nghiên cứu đã có một số đóng góp mới, mô tả đầy đủ vụ dịch sởi tại miền Bắc Việt Nam năm 2013 – 2014, cho thấy trẻ chưa tiêm vắc xin sởi chiếm tỷ lệ mắc cao; chủng vi rút sởi gây dịch không phải là mới, mà chủ yếu vẫn là kiểu gen H1 đã và đang lưu hành ở Việt Nam; trẻ dưới 1 tuổi và phụ nữ trẻ (từ 16 – 19 tuổi) có tỷ lệ kháng thể IgG đạt mức bảo vệ thấp.

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi kiến nghị cần đảm bảo tỷ lệ tiêm chủng thường xuyên cao, đầy đủ và đúng lịch, đặc biệt là ở khu vực miền núi phía Bắc nhằm làm giảm tối đa các trường hợp mắc và tử vong; thực hiện giám sát và báo cáo tỷ lệ tiêm chủng thường xuyên ở qui mô xã phường để có kế hoạch tiêm chủng chiến dịch bổ sung kịp thời; khi có dịch xảy ra cần đánh giá nguy cơ lan truyền dịch sởi để kịp thời triển khai tiêm chủng chống dịch cho khu vực nguy cơ và khu vực xung quanh; thực hiện tốt việc phân tuyến điều trị, hạn chế nhập viện các trường hợp nhẹ; tại bệnh viện cần phân luồng khám, cách ly bệnh nhân nhằm giảm nguy cơ lây nhiễm chéo; cần nghiên cứu tiêm vắc xin sởi bổ sung cho trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi trong vụ dịch và tiêm nhắc lại vắc xin có chứa thành phần sởi (MR, MMR...) cho phụ nữ trước khi có thai để tăng cường miễn dịch thụ động nhằm bảo vệ cho trẻ nhỏ chưa đến tuổi tiêm chủng khỏi mắc sởi.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 127 trang, 4 chương: Đặt vấn đề: 2 trang, Chương 1 Tổng quan - 35 trang, Chương 2 Phương pháp nghiên cứu - 16 trang, Chương 3 Kết quả nghiên cứu - 36 trang, Chương 4 Bàn luận - 35 trang, Kết luận - 2 trang, Kiến nghị - 1 trang. Luận án có 11 bảng, 11 hình, 31 biểu đồ, 107 tài liệu tham khảo trong và ngoài nước.

CHƯƠNG I. TỔNG QUAN

1.1. Thông tin chung về bệnh sởi

1.1.1. Nguyên nhân gây bệnh: Bệnh sởi gây ra do nhiễm vi rút sởi. Vi rút sởi thuộc họ Paramyxoviridae, nhánh Paramyxovirinae, chi Morbillivirus, có khả năng lây truyền quanh năm. Vi rút sởi chỉ gây bệnh cho người. Người bệnh là nguồn truyền nhiễm vi rút sởi duy nhất. Không có tình trạng người lành mang vi rút. Không có ổ chứa thú vật, không có trung gian truyền bệnh. Vi rút sởi được giải phóng ra ngoài cùng với chất nhầy của phần trên đường hô hấp. Vi rút rất yếu ngoài môi trường nhưng có khả năng lây trực tiếp cao, có tính ổn định rất cao về mặt di truyền, cả trong phòng xét nghiệm và trên thực địa.

1.1.2. Dịch tễ học bệnh sởi:

Sởi là một trong những bệnh truyền nhiễm lây lan mạnh nhất ở người. Bệnh xảy ra ở khắp nơi trên thế giới, có thể xảy ra quanh năm.

Tỷ lệ mắc bệnh ở nam và nữ là tương đương nhau. Trẻ nhỏ thường nhận được miễn dịch từ mẹ. Sau 6 tháng miễn dịch giảm dần. Sau 9 tháng lượng kháng thể nhận được từ mẹ không còn đủ để bảo vệ trẻ. Người chưa từng nhiễm vi rút sởi hoặc chưa được tiêm phòng đều có thể mắc sởi. Miễn dịch thu được do nhiễm sởi ngoài cộng đồng hoặc do tiêm vắc xin đều tồn tại suốt đời và được củng cố bởi tiếp xúc với người bệnh.

Trước khi có chương trình tiêm chủng vắc xin sởi, cứ mỗi năm trung bình có 1 vụ dịch nhỏ và 2 – 3 năm có 1 vụ dịch lớn. Ước tính trên toàn thế giới mỗi năm có khoảng 30 triệu ca mắc sởi và hơn 2 triệu trường hợp tử vong. Tới 15 tuổi hơn 95% người đã bị nhiễm vi rút sởi.

Sau khi có chương trình tiêm chủng, cứ khoảng 3 - 4 năm số lượng ca bệnh lại tăng cao hơn hẳn tương ứng với một vụ dịch và tiếp sau đó lại giảm, khoảng 7 – 8 năm lại có một vụ dịch lớn xảy ra. Khoảng thời gian giữa các vụ dịch là thời gian cần thiết để tích lũy một số lượng đủ lớn những người không có miễn dịch. Ở những nước có thu nhập thấp, tỷ lệ tiêm chủng thấp, tỷ lệ sinh cao và mật độ dân cư đông đúc thì có tình trạng lây nhiễm cao ở trẻ nhỏ và trẻ trước tuổi đi học. Khi tỷ lệ tiêm chủng tăng thì lứa tuổi mắc chuyển dịch sang nhóm lớn tuổi hơn, bao gồm trẻ vị thành niên và thanh niên. Nguyên nhân do có khoảng trống miễn dịch ở những đối tượng này.

1.1.3. Giám sát bệnh sởi:

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

Phân loại ca bệnh sởi

- Trường hợp xác định bằng xét nghiệm: Xét nghiệm ELISA có kháng thể IgM đặc hiệu kháng vi rút sởi hoặc xét nghiệm PCR xác định được đoạn gen đặc hiệu của vi rút sởi hoặc phân lập được vi rút sởi.

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

1.1.4. Dự phòng bệnh sởi:

- Đối với người chưa tiếp xúc với người bệnh: dùng vắc xin để phòng bệnh lâu dài. Tiêm vắc xin sởi miễn phí cho trẻ 9 tháng tuổi trẻ 18 tháng tuổi trong TCMR.

- Đối với người đã tiếp xúc với người bệnh: tiêm vắc xin sởi trong vòng 72h có thể có tác dụng dự phòng.

1.1.5. Tình hình bệnh sởi trên thế giới và tại Việt Nam:

- Trên thế giới: Nhờ có vắc xin phòng bệnh sởi, từ năm 2000 đến năm 2011 số trường hợp tử vong do sởi trên toàn thế giới đã giảm 71% nhưng thế giới vẫn phải đối mặt với nhiều vụ dịch sởi. Tới năm 2011 còn 158.000 trường hợp tử vong vì sởi, và còn hơn 20 triệu trẻ nhỏ chưa nhận được vắc xin. Năm 2012 còn 15 quốc gia thuộc các khu vực Châu Âu, Châu Phi, Nam Á và Đông Nam Á xảy ra dịch lớn.

- Tại Việt Nam: Bệnh có mặt ở khắp nơi trên cả nước, xuất hiện quanh năm nhưng thường xảy ra dịch và phát triển nhiều vào mùa đông – xuân, khi trời rét ẩm khiến bệnh nhân sởi dễ bị biến chứng, phổ biến là biến chứng đường hô hấp dẫn đến tử vong. Từ khi vắc xin sởi được đưa vào chương trình TCMR để tiêm miễn phí cho trẻ 9 tháng tuổi từ năm 1985 thì bệnh sởi đã được kiểm soát tốt, số mắc sởi năm 2012 đã giảm hàng chục lần so với năm 1984. Từ năm 2011 vắc xin sởi được đưa vào TCMR để tiêm mũi thứ 2 cho trẻ 18 tháng tuổi.

1.2. Phân bố kiểu gen vi rút sởi

Qua giám sát vi rút sởi có thể xác định được 3 kiểu phân bố gen vi rút sởi tương ứng với các tình trạng và mức độ kiểm soát bệnh sởi. Ở các quốc gia mà bệnh sởi vẫn đang lưu hành, hầu hết các ca mắc đều do một hoặc một vài kiểu gen lưu hành địa phương. Ở các quốc gia đã loại trừ bệnh sởi có một vài ca mắc do một số kiểu gen khác nhau phản ánh các nguồn vi rút xâm nhập và không có sự lây truyền bền vững của một hoặc nhiều kiểu gen địa phương. Kiểu phân bố thứ ba xuất hiện ở các quốc gia hoặc khu vực đã kiểm soát tốt được bệnh sởi nhưng có hiện tượng tăng số đối tượng cảm nhiễm do không duy trì được tỷ lệ tiêm chủng cao - các vụ dịch do một kiểu gen vi rút với các chuỗi gen gần như xác định.

Theo kết quả giám sát vi rút sởi của WHO, giai đoạn 2007 – 2009 tại Châu Âu phát hiện các kiểu gen B3, D4, D8, D9, H1, tại khu vực Đông Nam Á các kiểu gen D4, D5, D8 chiếm ưu thế. Tại khu vực Tây Thái bình dương, gen H1 tiếp tục là chủng bản địa gây dịch ở Trung quốc. Gen H1a cũng gây dịch lưu hành tại Việt Nam và gây vụ dịch năm 2009. Tại các nước khác lưu hành kiểu gen H1, D9, G3 và D5.

Tại Việt Nam từ năm 2006 đến 2012 đã có 61 mẫu dịch hầu họng được xác định dương tính với vi rút sởi, hầu hết đều là kiểu gen H1.

1.3. Miễn dịch học bệnh sởi:

Vi rút sởi chỉ có 1 týp huyết thanh, nhưng có 8 nhóm gen lớn ký hiệu từ A, B, C, D, E, F, G, H và được chia thành 23 kiểu gen.

Miễn dịch đối với bệnh sởi có thể thu được sau khi mắc bệnh tự nhiên hoặc sau khi tiêm chủng.

1.3.1. Miễn dịch sau khi mắc sởi:

Đáp ứng miễn dịch sớm không đặc hiệu xuất hiện ở giai đoạn tiền triệu của bệnh. Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu bao gồm kháng thể đặc hiệu với vi rút và đáp ứng miễn dịch tế bào. Kháng thể kháng vi rút sởi đặc hiệu đầu tiên được sinh ra là dưới nhóm IgM, sau đó là IgG.

Kháng thể bảo vệ được tạo ra sau khi nhiễm vi rút sởi hoang dại được coi là tồn tại vĩnh viễn. Khi nhiễm vi rút sởi thì đáp ứng miễn dịch với bệnh sởi tăng lên nhưng đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với các kháng nguyên khác lại giảm đi trong vòng vài tuần đến vài tháng sau thời kỳ mắc bệnh cấp tính.

1.3.2. Miễn dịch sau tiêm vắc xin sởi:

Vắc xin sởi tạo ra cả đáp ứng miễn dịch tế bào và đáp ứng miễn dịch dịch thể. Tỷ lệ trẻ được tiêm chủng lúc 8 – 9 tháng tuổi có đáp ứng kháng thể sau 1 liều vắc xin là 89,6%, ở trẻ từ 9 – 10 tháng tuổi là 92,2%, ở trẻ 11-12 tháng tuổi là 99%.

Các nghiên cứu cho thấy 97% trẻ không có đáp ứng miễn dịch sau lần tiêm chủng đầu tiên có đáp ứng miễn dịch ở lần tiêm chủng thứ 2. Tiêm vắc xin sởi mũi 2 là để tạo miễn dịch cho những trẻ không có đáp ứng miễn dịch ở mũi tiêm đầu tiên và gây miễn dịch cho những trẻ chưa tiêm chủng.

Trẻ em sinh ra từ người mẹ đã được tiêm vắc xin thì cũng có kháng thể thụ động của mẹ truyền cho nhưng ở mức độ thấp hơn so với trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm sởi tự nhiên, do đó vẫn có thể cảm nhiễm với bệnh sởi.

CHƯƠNG II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mục tiêu 1: Đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng bệnh sởi ở miền Bắc, năm 2013 – 2014

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Báo cáo các trường hợp mắc, tử vong liên quan đến sởi (theo mẫu Phiếu điều tra trường hợp nghi sởi/rubella) theo hướng dẫn giám sát và phòng chống bệnh sởi/rubella của Bộ Y tế và báo cáo điều tra

theo mẫu Bệnh án nghiên cứu bệnh sởi của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. Định nghĩa ca bệnh, tử vong đã được sử dụng như sau:

2.1.1.1. Định nghĩa ca bệnh mắc sởi:

a) Ca bệnh giám sát nghi sởi (*ca lâm sàng*): là ca bệnh có các triệu chứng sau: Sốt, ban sẩn (không phải ban xuất huyết hoặc mụn nước). Có ít nhất một trong các triệu chứng: ho hoặc chảy nước mũi hoặc viêm kết mạc (mắt đỏ) hoặc nổi hạch (cổ, sau tai, dưới cằm) hoặc sưng đau khớp

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

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

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

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

- 28 tỉnh thành phố phía Bắc (từ tỉnh Hà Tĩnh trở ra).
- Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương,
- BV Nhi TƯ, BV Bệnh Nhiệt đới TƯ, BV Bạch Mai.

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

2.1.4. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu.

2.1.5. Cơ mẫu và chọn mẫu: chọn toàn bộ các trường hợp mắc, tử vong liên quan đến sởi được báo cáo.

2.1.6. Biến số nghiên cứu: lứa tuổi; giới; địa chỉ; triệu chứng lâm sàng; tiền sử tiếp xúc với ca bệnh; thời gian nhập viện; nơi điều trị; tiền sử tiêm chủng; kết quả xét nghiệm; nguyên nhân tử vong.

2.1.7. Kỹ thuật thu thập số liệu

Hồi cứu các ca bệnh, tử vong liên quan đến sởi dựa trên báo cáo của các tỉnh, viện, bệnh viện.

2.1.8. Xử lý, phân tích số liệu

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

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

2.1.9. Đạo đức trong nghiên cứu

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

2.2. Mục tiêu 2: Xác định đặc điểm dịch tễ học phân tử của vi rút sởi ở miền Bắc, năm 2013 – 2014

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu bệnh phẩm đường hô hấp và huyết thanh thu được từ các trường hợp sốt phát ban và bệnh nhân tại các tỉnh phía Bắc.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu

TTYTDP 28 tỉnh, t.phố phía Bắc, BV Nhi TƯ, BV Bạch Mai.

2.2.3. Thời gian nghiên cứu

Lấy mẫu bệnh phẩm: từ tháng 01/2013 - tháng 12/2014.

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

2.2.5. Cỡ mẫu và chọn mẫu:

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

2.2.6. Biến số nghiên cứu: địa điểm lấy mẫu; thời gian; chủng vi rút sởi; kiểu gen vi rút sởi; trình tự chuỗi nucleotide của chủng vi rút sởi; cây gia hệ của gen N, H vi rút sởi.

2.2.7. Kỹ thuật thu thập số liệu

- Mẫu bệnh phẩm đường hô hấp được lấy trong vòng 5 ngày sau khi phát ban, nếu bệnh nhân nặng có thể lấy khi bệnh nhân còn phát ban. Mẫu huyết thanh được lấy trong vòng 28 sau khi phát ban.

- Mẫu được bảo quản ở nhiệt độ qui định trước khi xét nghiệm.

2.2.8. Kỹ thuật xét nghiệm

Các kỹ thuật chẩn đoán được Phòng xét nghiệm vi rút sởi - Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương thực hiện theo thường qui của WHO.

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

- Xác định sự nhân lên của vi rút bằng kỹ thuật huỳnh quang gián tiếp.

- Xác định kiểu gen của vi rút sởi: Các mẫu phân lập dương tính, mẫu dịch họng được thu hồi và sử dụng để tách chiết vật liệu di truyền

ARN bằng bộ sinh phẩm QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN Sciences, Germantown, MD, USA).

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

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

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

- Kiểu gen của vi rút sởi được xác định bằng cách so sánh trình tự nucleotide gen N vùng gen 450 nucleotide (N-450) đầu -COOH của chủng cần xác định kiểu gen với chủng chuẩn đại diện cho các kiểu gen của WHO.

2.2.9. Xử lý và phân tích số liệu

Các chủng được sắp xếp thẳng hàng bằng phần mềm Clustal W trong gói phần mềm MEGA (v6.02). Sau đó cây phả hệ được vẽ bằng phương pháp Maximum Likelihood với độ tin cậy sau 1000 lần lặp. Cây phả hệ sử dụng mô hình Kimura-2. Độ tương đồng/độ khác biệt ở mức độ nucleotide cũng được tính toán bằng phương pháp tương tự.

2.2.10. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương phê duyệt.

2.3. Mục tiêu 3: Xác định tình trạng miễn dịch với bệnh sởi của trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 đến 39 tuổi ở Hà Nội, năm 2013, trước thời điểm xảy ra dịch sởi

2.3.1. Đối tượng nghiên cứu

Các mẫu huyết thanh lưu trữ của các bệnh nhân trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 - 39 tuổi không mắc bệnh truyền nhiễm tại hai bệnh viện Saint Paul và Thanh Nhân.

2.3.2. Địa điểm nghiên cứu: BV Thanh Nhân và BV Saint Paul, HN.

2.3.3. Thời gian nghiên cứu: Thu thập mẫu từ tháng 1 – tháng 12/2013.

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

2.3.5. Cơ mẫu và chọn mẫu:

Toàn bộ các mẫu huyết thanh từ 2 địa điểm nghiên cứu, đủ tiêu chuẩn, được lưu trữ trong kho mẫu sinh học quốc gia tại Viện VSDT TU.

2.3.6. Biến số nghiên cứu:tuổi;giới;kháng thể IgG đặc hiệu với sởi;trung bình nhân hiệu giá kháng thể IgG với sởi.

2.3.7. Kỹ thuật thu thập số liệu

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

-Mẫu được bảo quản ở -25 đến -15°C trước khi xét nghiệm.

2.3.8. Qui trình xét nghiệm

Sử dụng phương pháp ELISA để phát hiện kháng thể IgG kháng sởi theo thường qui của phòng thí nghiệm vi rút sởi - Viện VSDT TU.

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

Nồng độ IgG ≥ 275 mIU/ml được coi là có hiệu quả bảo vệ. Từ ≥ 200 mIU/ml đến < 275 mIU/ml là giá trị trung gian và < 200 mIU/ml là không có hiệu quả bảo vệ.

2.3.9. Xử lý phân tích số liệu:

Số liệu được tổng hợp trên Excel và sử dụng phần mềm R để tính tỉ lệ, hiệu giá kháng thể trung bình, sử dụng các test thống kê để so sánh.

2.3.10. Đạo đức trong nghiên cứu:

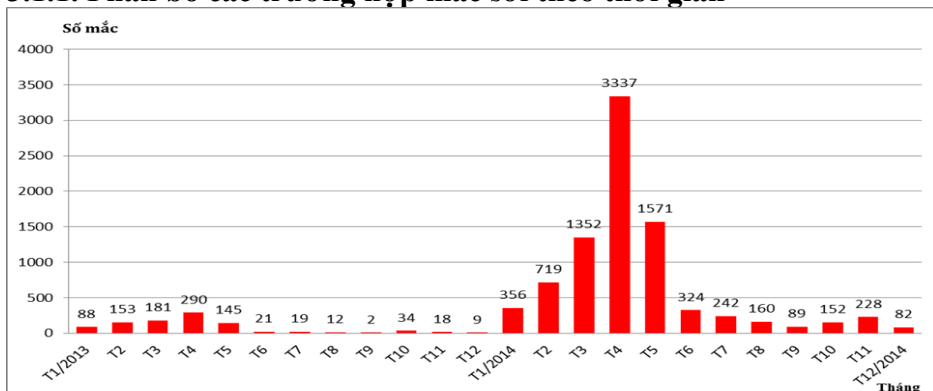
Việc sử dụng các mẫu huyết thanh lưu này được sự đồng ý của Viện trưởng Viện VSDT TƯ. Đề cương nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện VSDT TƯ phê duyệt.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

Vụ dịch sởi năm 2013 - 2014 tại miền Bắc Việt Nam đã ghi nhận 9.584 ca sởi xác định, trong đó 4.628 ca được khẳng định bằng xét nghiệm (48,3%), 4.956 ca xác định bằng liên quan dịch tễ học (51,7%).

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

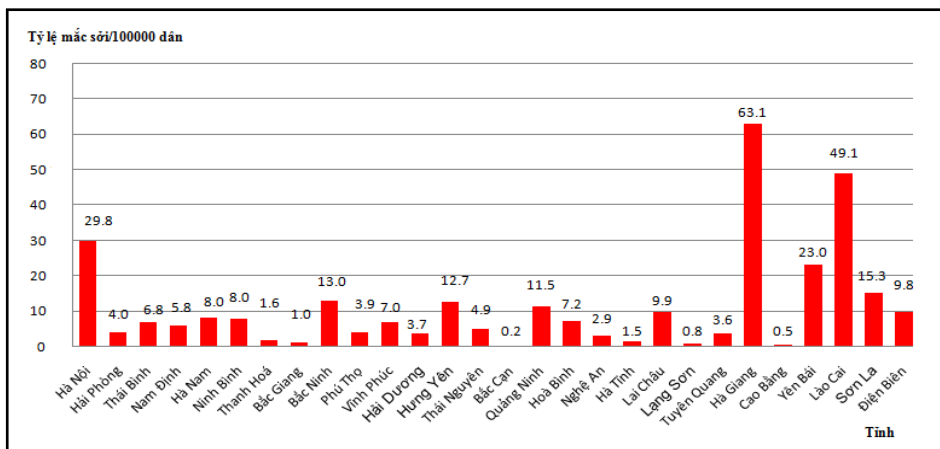


Biểu đồ 3.1: Phân bố các trường hợp mắc sởi theo tháng

Các trường hợp mắc sởi xuất hiện rải rác tại các tỉnh miền núi phía Bắc từ đầu năm 2013. Dịch sởi được ghi nhận từ tháng 4/2013, sau đó lắng xuống đến tháng 12/2013 và tăng lên tại nhiều tỉnh miền Bắc từ đầu năm 2014, đạt đỉnh vào tháng 4/2014 và giảm dần từ tháng 6/2014. Tháng 12/2014 ghi nhận số ca mắc thấp nhất.

3.1.2. Phân bố số ca mắc sởi theo tỉnh và vùng sinh thái

Những tỉnh có số mắc cao là Hà Nội (4.226 ca, chiếm 44,1% số mắc toàn miền Bắc), Hà Giang (996 ca, chiếm 10,4%), Lào Cai (653 ca, chiếm 6,8%), Yên Bái (360 ca, chiếm 3,8%), Sơn La (356 ca, chiếm 3,7%). Một số tỉnh ghi nhận rất ít trường hợp như Bắc Cạn (1 ca), Cao Bằng (5 ca), Bắc Giang (34 ca).



Biểu đồ 3.3: Phân bố tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân theo tỉnh

Theo Biểu đồ trên, Hà Giang có tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân cao nhất (63,1), tiếp đó là Lào Cai (49,1), Hà Nội (29,8) và Yên Bái (23).

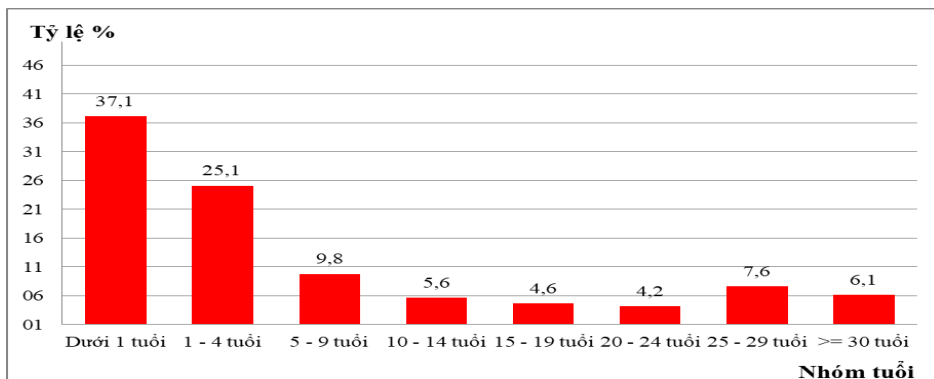
Theo vùng sinh thái, khu vực Đồng bằng sông Hồng có tỷ lệ mắc 15,3/100.000 dân, vùng Đông Bắc bộ 13,2/100.000 dân, vùng Tây Bắc bộ 11,3/100.000 dân, vùng Bắc Trung bộ là 2,1/100.000 dân. Sự khác biệt về tỷ lệ mắc sởi/100.000 dân tại các vùng sinh thái ở miền Bắc có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Tại khu vực đồng bằng sông Hồng, các trường hợp mắc phân bố rải rác tại khu vực nội thành. Tại các tỉnh miền núi, các ca mắc chủ yếu tập trung tại các bản của đồng bào H'Mông.

3.1.3. Phân bố các trường hợp mắc theo thời gian

Dịch khởi phát từ Lai Châu từ tháng 4/2013. Tuy nhiên, trong suốt 8 tháng sau đó dịch sởi chỉ khu trú tại 4 tỉnh có ranh giới với Lai Châu: Hà Giang (360 ca), Lào Cai (294), Yên Bái (74) Lai Châu (66). Đến tháng 12/2013 ca bệnh sởi đầu tiên thuộc vùng Đồng Bằng sông Hồng đã được ghi nhận tại Hà Nội và chỉ hơn một tháng sau đó (tháng 2/2014) dịch sởi đã nhanh chóng lan ra toàn bộ các tỉnh thuộc vùng Tây Bắc, Đồng Bằng sông Hồng và một vài tỉnh thuộc vùng Đông Bắc bộ (23/28 tỉnh).

3.1.4. Phân bố các trường hợp mắc theo lứa tuổi, giới tính



Biểu đồ 3.5: Phân bố tỷ lệ % các trường hợp mắc sởi theo lứa tuổi

Biểu đồ 3.5 cho thấy trẻ dưới 1 tuổi chiếm tỷ lệ mắc cao nhất (3.558 ca, chiếm 37,1%), tiếp theo là nhóm trẻ từ 1 – 4 tuổi (2.404 ca, chiếm 25,1% số mắc) và các nhóm lứa tuổi khác. Tỷ lệ mắc/100.000 dân ở nhóm trẻ dưới 1 tuổi là cao nhất (441,2), tiếp đó là nhóm từ 1 – 4 tuổi (95,3).

Trong số trẻ mắc dưới 1 tuổi, số trẻ dưới 6 tháng tuổi chiếm 26,3% số mắc, trẻ từ 6 tháng - 8 tháng tuổi chiếm 43,2% và trẻ từ 9 tháng - 11 tháng tuổi chiếm 30,5%. Số trường hợp mắc sởi < 9 tháng tuổi chiếm 25,8% tổng số mắc và chiếm 69,5% số trường hợp mắc ở trẻ dưới 1 tuổi. Sự khác biệt về tỷ lệ mắc giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,5$.

3.1.5. Tiền sử tiêm chủng và phơi nhiễm của các trường hợp mắc

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

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

Tiêm chủng	Số lượng (người)	Tỷ lệ (%)
Tiêm 1 mũi/số bệnh nhân từ 9 tháng tuổi trở lên*	1.279/7111	18,0
Tiêm 2 mũi/số bệnh nhân trên 2 tuổi*	435/5.247	8,3

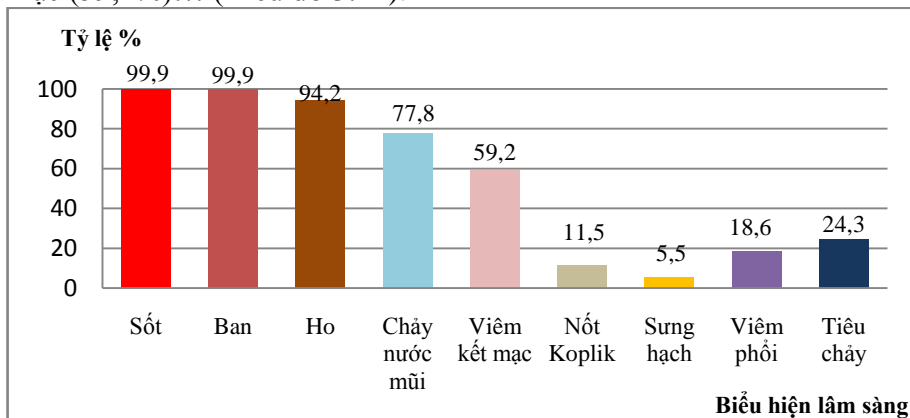
*Số trường hợp biết rõ tình trạng tiêm chủng

Theo Bảng 3.2, trong số các trường hợp mắc sởi chỉ có 23,8% đã được tiêm chủng, trong đó chỉ có 19% đã được tiêm 2 mũi vắc xin sởi. 56% mới tiêm 1 mũi. Tỷ lệ tiêm 1 mũi vắc xin trong số bệnh nhân từ 9 tháng trở lên chỉ đạt 18%. Trong số bệnh nhân trên 2 tuổi chỉ có 8,3% đã được tiêm đủ 2 mũi vắc xin.

Tiền sử phơi nhiễm với các trường hợp sốt phát ban của các ca mắc sởi không rõ ràng. Chỉ có 7,4% số ca mắc có tiếp xúc với bệnh nhân sốt phát ban, 15,8% số ca mắc báo cáo xung quanh nhà hoặc nơi làm việc có bệnh nhân sốt phát ban.

3.1.6. Triệu chứng lâm sàng

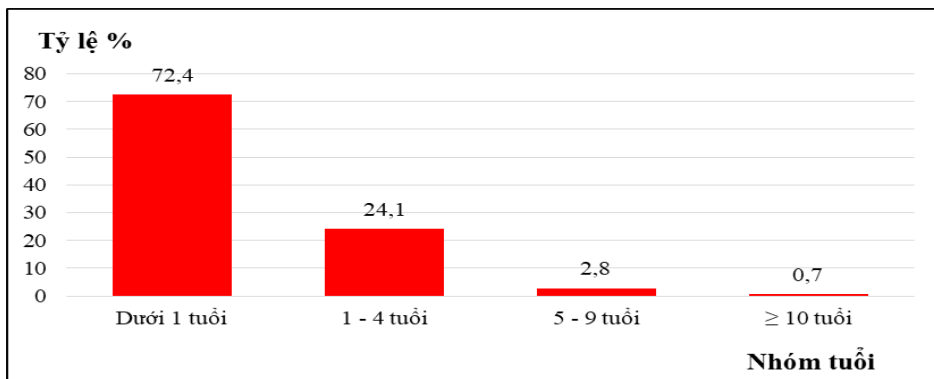
Trong số 9.584 trường hợp mắc sởi, tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng điển hình của bệnh sởi là sốt và phát ban chiếm tới hơn 99,9%, tiếp theo là triệu chứng ho (94,2%), chảy nước mũi (77,8%), viêm kết mạc (59,2%)... (Biểu đồ 3.11).



Biểu đồ 3.11: Phân bố các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân sởi

3.1.7. Các trường hợp tử vong liên quan đến sởi

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



Biểu đồ 3.15: Phân bố các trường hợp tử vong liên quan đến sởi theo tuổi

Trong số 145 trường hợp tử vong, số trẻ dưới 5 tuổi là 140 trường hợp, chiếm tới 96,5%, trong nhóm này thì chiếm tỷ lệ cao nhất là trẻ dưới 1 tuổi (105 trường hợp). Nhóm trẻ dưới 6 tháng tuổi chiếm tỷ lệ 17,2%, nhóm trẻ từ 6 – 8 tháng tuổi chiếm tỷ lệ 40,9%, nhóm trẻ từ 9 – 11 tháng tuổi chiếm tỷ lệ 41,9% các trường hợp tử vong ở trẻ < 1 tuổi.

Trong số các trường hợp tử vong, tỷ lệ chết/mắc ở nhóm trẻ < 1 tuổi là cao nhất (3,0%), tỷ lệ này thấp dần ở các nhóm tuổi lớn hơn (1,5% ở nhóm từ 1 – 4 tuổi). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$. Trong nhóm trẻ dưới 1 tuổi thì tỷ lệ chết/mắc ở trẻ < 6 tháng tuổi là 1,9%, thấp hơn so với tỷ lệ chết/mắc ở trẻ từ 6 tháng – 11 tháng tuổi (3,3%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Trong số 145 trường hợp tử vong có 104 trường hợp sốt phát ban trước khi vào viện (chiếm 71,8%) và 34 trường hợp (23,4%) sốt phát ban sau khi đã nhập viện. Trong đó có 19 trường hợp (55,9%) phát ban sau khi nhập viện 5 ngày, chiếm tỷ lệ 13,1% các trường hợp tử vong. Trong số 104 trường hợp phát ban trước khi nhập viện có tới 50 trường hợp (47,6%) nhập viện chỉ trong vòng 1 ngày sau khi phát ban.

Hầu hết các trường hợp tử vong đều có thời gian nằm viện dài ngày (72 trường hợp, chiếm 49,6% nằm viện từ 7 – 20 ngày; 30 trường hợp, chiếm 20,7% nằm viện trên 20 ngày). Nguyên nhân tử vong chủ yếu được chẩn đoán là sởi có biến chứng viêm phổi/phế quản phế viêm/suy hô hấp (106 trường hợp, chiếm 73,1%).

Trong số các trường hợp tử vong có liên quan đến sởi chỉ có 6 ca đã được tiêm vắc xin (chiếm 4,1%). Số không tiêm là 92 trường hợp (chiếm 63,4%), trong đó 42 trường hợp (45,7%) từ 9 tháng trở lên.

Trong số 84 trẻ tử vong từ 9 tháng tuổi trở lên – lứa tuổi thuộc diện phải tiêm chủng bắt buộc, tỷ lệ tiêm 1 mũi là 4,8%.

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

Có 448 mẫu dịch họng và 5.667 mẫu huyết thanh được thu thập. Bằng kỹ thuật RT-PCR và nRT-PCR đã phát hiện 473 mẫu dương tính.

Bảng 3.7: Phân bố của các chủng vi rút tại miền Bắc, 2013 – 2014

STT	Tỉnh, t/phố	H1		D8		Tổng số
		2013	2014	2013	2014	
1	Bắc Giang	-	9	-	-	9
2	Bắc Ninh	-	2	-	-	2
3	Điện Biên	-	6	-	-	6
4	Hà Giang	41	46	-	-	87
5	Hà Nam	-	1	-	-	1
6	Hà Nội	4	44	-	-	48
7	Hà Tĩnh	-	2	-	-	2
8	Hải Dương	-	3	-	2	5
9	Hải Phòng	-	1	-	-	1
10	Hòa Bình	-	7	-	-	7
11	Hung Yên	-	6	-	-	6
12	Lai Châu	11	1	-	-	12
13	Lạng Sơn	-	1	-	-	1
14	Lào Cai	11	2	-	2	15
15	Nam Định	-	1	-	-	1
16	Ninh Bình	-	4	-	1	5
17	Nghệ An	-	44	-	2	46
18	Phú Thọ	-	1	1	-	2
19	Sơn La	-	8	-	-	8
20	Thái Bình	-	1	-	-	1
21	Thái Nguyên	-	2	-	-	2
22	Thanh Hóa	-	2	-	1	3
23	Yên Bái	13	68	-	-	81
24	Vĩnh Phúc	-	3	-	-	3
	Tổng số	80	265	1	8	354
		345		9		

Tổng cộng 354 chủng sởi đã được giải trình tự thành công để xác định kiểu gen. Hai kiểu gen lưu hành là H1 và D8, trong đó chủng

vi rút có kiểu gen H1 (97,5%), chiếm ưu thế hơn các chủng có kiểu gen D8 (2,5%).

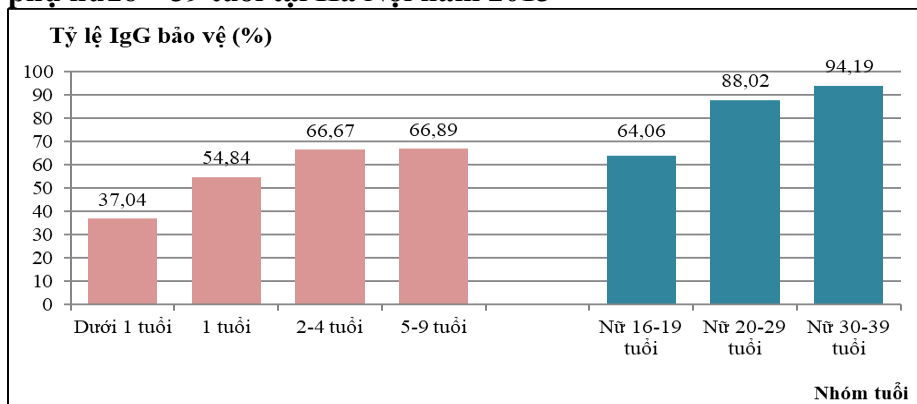
Ở giai đoạn đầu của vụ dịch bùng phát vào năm 2013, hầu hết các chủng đều thuộc kiểu gen H1 (80 chủng) và nằm ở 5 tỉnh, thành phố miền núi phía Bắc (Hà Giang, Lai Châu, Lào Cai, Yên Bái) và Hà Nội. Đến năm 2014, chủng có kiểu gen H1 đã lan rộng đến ít nhất 24/28 tỉnh, thành phố ở miền Bắc với 265 chủng. Đây là các chủng đã lưu hành tại Việt Nam từ những năm trước.

Trong cây phả hệ, các chủng H1 thuộc hai phân nhóm khác nhau với độ khác biệt (p -distance) là 1,9%. Phân nhóm 1 chứa các chủng lưu hành chủ yếu ở Hà Giang (75 chủng), Hà Nội (15 chủng) và 01 chủng ở Bắc Ninh. Sự sai khác trong phân nhóm này là 0,1%, dao động từ 0-0,2% và các chủng gần nhất với các chủng ở Việt Nam trong phân nhóm này là các chủng xuất hiện rải rác ở Trung Quốc, Úc, Hồng Kông và Nga. Sự sai khác giữa các chủng ở Việt Nam và các chủng các nước này là 1,9%.

Các chủng còn lại trong kiểu gen H1 thuộc về phân nhóm 2 với sự sai khác là 0,2%. Các chủng có mối liên hệ di truyền gần nhất với các chủng ở Việt Nam là các chủng gây dịch hoặc chiếm ưu thế ở Trung Quốc, với sự sai khác giữa các chủng là 0,5%.

Các chủng D8 phát hiện trong nghiên cứu này thuộc về phân nhóm Frankfurt-Main với độ tin cậy là 99% và sự sai khác giữa các chủng này là 0,1%. Sự sai khác giữa các chủng D8 ở miền Bắc, miền Nam và Tây Nguyên là 0,1%.

3.3. Tình trạng miễn dịch đối với sởi ở trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ 16 – 39 tuổi tại Hà Nội năm 2013



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

Năm 2013 có 976 mẫu huyết thanh thu được từ bệnh viện Thanh Nhân và bệnh viện Saint Paul từ các bệnh nhân chủ yếu ở khu vực Hà Nội và một số tỉnh lân cận.

Theo Biểu đồ 3.24, trong số 54 trẻ dưới 1 tuổi (hầu hết chưa được tiêm chủng) chỉ có 37% có kháng thể IgG đạt mức bảo vệ. Tỷ lệ này tăng dần ở lứa tuổi lớn hơn, đặc biệt ở nhóm phụ nữ từ 30 tuổi trở lên đạt tỷ lệ 94,2% có kháng thể IgG đạt mức bảo vệ.

Ở nhóm trẻ từ 9 tuổi trở xuống, giữa nhóm có kháng thể IgG không đạt mức bảo vệ và nhóm có kháng thể IgG đạt mức bảo vệ thì sự khác biệt về tỷ lệ giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,6$. Trong số 128 phụ nữ từ 16 – 19 tuổi thì có 64,1% có kháng thể IgG đạt mức bảo vệ, nhóm từ 20 – 29 tuổi tỷ lệ này là 88% và nhóm từ 30 – 39 tuổi thì tỷ lệ có kháng thể IgG đạt mức bảo vệ cao tới 94,2%. Sự khác biệt về tỷ lệ có kháng thể IgG đạt mức có hiệu quả bảo vệ và chưa đạt mức có hiệu quả bảo vệ ở các nhóm phụ nữ từ 16 tuổi trở lên có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Kháng thể IgG trung bình ở các nhóm đều cao hơn ngưỡng bảo vệ, nhưng thấp nhất là nhóm trẻ dưới 1 tuổi (331,3 mIU/ml) và tăng dần ở các nhóm tuổi lớn hơn. Sự khác biệt về hàm lượng kháng thể IgG trung bình ở các nhóm tuổi cả ở trẻ từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 tuổi trở lên đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

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

4.1.1. Phân bố theo khu vực địa lý và thời gian

Năm 2013 – 2014 bệnh sởi đã được ghi nhận ở tất cả các tỉnh khu vực miền Bắc Việt Nam, tỷ lệ mắc cao ở vùng Đồng Bằng sông Hồng và Đông Bắc bộ. Trong đó Hà Nội là nơi có nhiều trường hợp mắc và tử vong nhất trong khu vực.

Tại các tỉnh miền núi, dịch sởi bùng phát từ các bản của đồng bào H'Mông rồi từ đó lan ra toàn tỉnh. Điều này chứng tỏ có khoảng trống miễn dịch trong nhóm đối tượng này, do đồng bào thường sinh sống tại các vùng núi cheo leo, cách biệt, thêm vào đó là tập quán du

canh, du cư, sinh đẻ tại nhà không khai báo và tín ngưỡng tẩy chay tiêm chủng tại một số địa bàn của đồng bào H'Mông. Vì vậy mặc dù mật độ dân cư thưa thớt hơn khu vực đồng bằng nhưng tỷ lệ tiêm chủng không đồng đều đã làm xuất hiện những vùng trống về miễn dịch với sởi, khiến dịch bùng phát và lây lan trong toàn bản, toàn xã. Trong khi đó tại các tỉnh đồng bằng, vùng nội thành, thị xã, thành phố và các khu công nghiệp là nơi ghi nhận nhiều ca bệnh nhưng không có sự tập trung số lượng lớn ca bệnh tại một xã/phường mà các ca bệnh phân bố rải rác, chúng tỏ công tác tiêm chủng được duy trì cả về chất lượng và tỷ lệ trong nhiều năm đã giúp tạo nên một nền miễn dịch tốt tại khu vực này.

Tại khu vực miền núi dịch lan truyền chậm, điều này có thể giải thích là do ở đây mật độ dân cư thấp, địa hình phức tạp, nhiều vùng biệt lập. Do đó tiêm vắc xin chống dịch cho nhóm đối tượng nguy cơ tại khu vực xung quanh với tỷ lệ cao và kịp thời là cần thiết và có thể mang lại hiệu quả ngăn chặn được sự bùng phát dịch cho khu vực xung quanh và hạn chế tối đa số mắc mới. Ngoài ra cũng cần cách ly, khoanh vùng, hạn chế tiếp xúc với người bệnh để làm giảm sự lan truyền của dịch.

4.1.2. Phân bố các trường hợp mắc theo lứa tuổi

Vụ dịch sởi năm 2013 - 2014 tại miền Bắc chủ yếu tập trung vào đối tượng trẻ nhỏ dưới 5 tuổi (chiếm 62,2%). Tỷ lệ ca mắc giữa nam và nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, tương tự như tình hình sởi trong giai đoạn 2008 – 2012 tại khu vực miền Bắc. Trong số trẻ dưới 5 tuổi mắc bệnh sởi thì chiếm tỷ lệ cao nhất là trẻ dưới 1 tuổi (63,6%), đặc biệt là trẻ dưới 9 tháng tuổi (41,5%), tương tự kết quả nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ học của bệnh sởi tại Việt Nam năm 2013 – 2014 do tác giả Đặng Thanh Huyền và cộng sự thực hiện cho thấy nhóm trẻ dưới 1 tuổi có tỷ lệ mắc cao nhất, tiếp theo là nhóm từ 1 – 4 tuổi. Nhóm trẻ dưới 9 tháng tuổi là lứa tuổi chưa được tiêm chủng, miễn dịch của trẻ phụ thuộc vào nồng độ kháng thể do mẹ truyền. Nếu người mẹ chưa mắc sởi hoặc chưa được tiêm vắc xin sởi thì sẽ không có kháng thể để truyền cho trẻ. Nói chung, đa số trẻ từ 6 đến 9 tháng tuổi không còn kháng thể thụ động nhận được từ mẹ. Đây là nhóm nguy cơ cao mắc bệnh sởi. Điều này giải thích nguyên nhân số trường hợp mắc ở trẻ từ tháng 6 – 8 tháng tuổi chiếm tới 43,2%. Nhóm từ 9 tháng – 11 tháng

tuổi có tỷ lệ mắc sởi cao thứ 2 (30,5%) trong tổng số mắc ở trẻ dưới 1 tuổi. Nhóm này có thể mới được tiêm 1 mũi vắc xin hoặc chưa được tiêm do chậm so với lịch nên cũng là nhóm dễ mắc bệnh. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng của bệnh sởi trên toàn quốc năm 2013 – 2014 cho thấy nhóm trẻ từ 6 – 8 tháng tuổi chiếm 39,9%, nhóm trẻ từ 9 – 11 tháng tuổi cũng chiếm tỷ lệ tương tự trong số các trẻ mắc dưới 1 tuổi, 99,9% số ca mắc ở lứa tuổi này (lứa tuổi lẽ ra phải được tiêm 1 mũi vắc xin sởi) chưa được tiêm chủng.

4.1.3. Tiền sử tiêm chủng và tiền sử tiếp xúc:

Có hơn 70% các trường hợp mắc chưa được tiêm chủng hoặc không nhớ rõ đã tiêm chưa. Trong số 23,8% trường hợp đã tiêm chủng thì số đã được tiêm đủ 2 mũi chưa tới 20%, 56% trong nhóm này mới tiêm 1 liều vắc xin sởi. Trong tổng số bệnh nhân từ 9 tháng tuổi trở lên, tỷ lệ đã được tiêm 1 mũi vắc xin rất thấp (18%), trong số bệnh nhân trên 2 tuổi – lứa tuổi mà hầu hết phải được tiêm 2 mũi vắc xin sởi, tỷ lệ tiêm đủ 2 mũi cũng chỉ đạt chưa tới 10%. Tương tự như vụ dịch sởi ở miền Bắc, số liệu nghiên cứu về tình hình mắc sởi ở 20 tỉnh khu vực phía Nam trong thời gian này cũng cho thấy có tới 64,3% số bệnh nhân mắc sởi chưa được tiêm vắc xin. Điều này cho thấy không tiêm chủng hoặc tiêm chủng không đầy đủ khiến cho trẻ có nguy cơ cao mắc sởi. Nghiên cứu về vụ dịch sởi tại Hà Nội năm 2014 do tác giả Nguyễn Ngọc Quỳnh và các cộng sự thực hiện cho thấy có hơn 74% trường hợp mắc không được tiêm chủng hoặc tiêm chủng không đầy đủ. Đối tượng không tiêm chủng có nguy cơ mắc sởi cao gấp 3,5 lần đối tượng được tiêm chủng đầy đủ, đối tượng tiêm vắc xin sởi chưa đầy đủ có nguy cơ mắc sởi cao gấp 2,1 lần đối tượng tiêm chủng đầy đủ.

4.1.4. Các triệu chứng lâm sàng

Trong vụ dịch sởi năm 2013 – 2014, các trường hợp mắc sởi đều có những triệu chứng điển hình như sốt, phát ban chiếm tỷ lệ gần 100%. Tuy nhiên tiền sử phơi nhiễm với bệnh nhân sốt phát ban nghi sởi hoặc với các ca xác định sởi không rõ ràng. Không phát hiện thấy những biểu hiện lâm sàng khác thường.

4.1.5. Các trường hợp tử vong:

Số tử vong hầu hết là trẻ dưới 5 tuổi (chiếm 96,5%), đặc biệt là trẻ dưới 1 tuổi (chiếm 72,4%). Trong số trẻ tử vong dưới 1 tuổi thì

nhóm trẻ từ 6 tháng tuổi trở lên chiếm tỷ lệ 82,8%, cao hơn nhóm trẻ dưới 6 tháng tuổi (17,2%) – nhóm trẻ vẫn còn tồn tại kháng thể kháng sởi từ mẹ truyền sang.

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

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

Trong số 104 trẻ nhập viện sau khi phát ban thì tỷ lệ nhập viện chỉ 1 ngày sau khi phát ban chiếm tới gần 50%. Các trẻ này có khả năng đã mắc bệnh khác cùng với sởi trước khi nhập viện. Nhiều trường hợp mắc sởi sau khi nhập viện. Khi vào viện trẻ có nhiều khả năng mắc thêm bệnh khác vì khi mắc sởi thì miễn dịch của cơ thể giảm, dễ dẫn tới bội nhiễm các vi khuẩn, vi rút khác, đặc biệt trong môi trường bệnh viện. Ngoài ra bệnh sởi còn làm nặng thêm các bệnh lý khác như tim bẩm sinh, bệnh hô hấp, bệnh di truyền.

Hơn 70% các trẻ tử vong đều có thời gian nằm viện kéo dài, đây cũng là một lý do khiến bệnh nhân có nguy cơ mắc thêm các bệnh khác trong bệnh viện. Mặc dù các số liệu hiện có chưa thể khẳng định được điều này, nhưng qua kết quả nghiên cứu của Lê Khánh Nguyễn Hằng và cộng sự trên các bệnh nhân sởi tại bệnh viện đã cho thấy các mẫu bệnh phẩm thu thập trong vòng 5 ngày kể từ ngày nhập viện có tỷ lệ đồng nhiễm thấp hơn (13,8%) so với các mẫu bệnh phẩm thu thập được thời gian sau đó (72,2% số mẫu bệnh phẩm thu được từ ngày thứ 6 - 10 sau khi nhập viện có đồng nhiễm).

4.2. Đặc điểm dịch tễ học phân tử vi rút sởi

Theo báo cáo của WHO, chủng sởi hoang dại có kiểu gen H1 được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1993-1994 ở Trung Quốc. Cho đến nay kiểu gen H1 vẫn là kiểu gen gây dịch ở Trung Quốc và ở các nước

khác trong khu vực Tây Thái Bình Dương. Ở Việt Nam, báo cáo đầu tiên về sự lưu hành kiểu gen H1 là vào năm 2003 tại Nha Trang. Năm 2012, Việt Nam bắt đầu tiến hành giám sát có hệ thống dịch tễ học phân tử của vi rút sởi trong chương trình của WHO. Kết quả cho thấy các chủng chiếm ưu thế ở miền Bắc Việt Nam thuộc kiểu gen H1.

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

Chủng vi rút gây bệnh sởi có kiểu gen D8 là chủng gây dịch ở Ấn Độ nhưng phân nhóm Frankfurt-Main được phát hiện lần đầu tiên vào năm 2011 tại Đức. Các chủng của phân nhóm này đã bùng phát và lan rộng tại Đức, sau đó là Thụy Điển. Các chủng có kiểu gen D8 của Việt Nam thuộc phân nhóm "D8 Frankfurt-Main" và chúng có mối quan hệ về mặt di truyền gần với các chủng Châu Âu hơn là các chủng có kiểu gen D8 lưu hành trong khu vực. Điều này cho thấy chủng kiểu gen D8 của Việt Nam có cùng tổ tiên với chủng kiểu gen D8 ở các chủng Châu Âu và khác nguồn gốc với các chủng kiểu gen D8 khác ở các nước láng giềng trong khu vực

4.3. Tình trạng miễn dịch đối với sởi ở trẻ em từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 – 19 tuổi tại Hà Nội, năm 2013

Mặc dù vắc xin sởi đã được đưa vào chương trình Tiêm chủng mở rộng tại Việt Nam từ năm 1985 để tiêm 1 mũi cho trẻ từ 9 tháng tuổi, đến năm 2011 lịch tiêm được thay đổi và thêm 1 mũi nhắc lại vào lúc trẻ 18 tháng tuổi, nhưng đánh giá kháng thể IgG ở trẻ từ 9 tuổi trở xuống và phụ nữ từ 16 - 39 tuổi trở lên ở Hà Nội năm 2013 cho thấy ở nhóm trẻ dưới 1 tuổi tỷ lệ có nồng độ IgG đạt mức độ bảo vệ thấp (37%). Tỷ lệ có nồng độ IgG đạt mức có hiệu quả bảo vệ tăng dần ở các nhóm tuổi lớn hơn, cao nhất ở nhóm phụ nữ từ 30 - 39 tuổi. Việc lý giải cho tỷ lệ miễn dịch rất thấp ở nhóm dưới 1 tuổi có thể do nhóm này tập

trung nhiều trẻ chưa đến tuổi tiêm chủng, ngoài ra có thể còn do tâm lý muôn dùng vắc xin dịch vụ ở các thành phố lớn (như ở Hà Nội). Tại thời điểm nghiên cứu, các phác đồ tiêm vắc xin sởi kết hợp cho trẻ trong tiêm chủng dịch vụ là vào thời điểm trẻ tròn 1 tuổi nên việc trẻ dưới 1 tuổi có tỉ lệ bảo vệ thấp có thể do chờ đến tuổi tiêm vắc xin dịch vụ. Ngoài ra, một trong những nguyên nhân chính khiến trẻ không được tiêm chủng đúng lịch ở Hà Nội là do trẻ ốm. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thành Huế về thực trạng tiêm chủng đầy đủ, đúng lịch 8 loại vắc xin ở trẻ em dưới 1 tuổi tại khu vực ngoại thành Hà Nội năm 2016 cho thấy những trẻ đã nằm viện ít nhất 1 lần trong năm có tỷ lệ tiêm chủng đúng lịch thấp hơn những trẻ chưa nằm viện lần nào (OR = 0,65).

Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu tồn lưu miễn dịch với sởi ở trẻ 2 – 9 tháng tuổi tại huyện Tứ Kỳ, Hải Dương năm 2015 do Đặng Thanh Huyền và cộng sự thực hiện cho thấy có tới 86,9% trẻ không còn lượng kháng thể IgG đủ để bảo vệ. Nhóm trẻ 2 tháng tuổi có tỷ lệ kháng thể bảo vệ cao nhất (35,1%), tiếp theo là nhóm từ 3 – 5 tuổi (21,3%), thấp nhất là nhóm trẻ từ 6 – 9 tháng tuổi (0,5%).

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

Ở các phụ nữ từ 16 tuổi trở lên, tỷ lệ có kháng thể IgG đạt mức có hiệu quả bảo vệ cao nhất là ở nhóm người từ 30 tuổi trở lên (94,2%), đây là nhóm sinh trước khi triển khai TCMR, hầu hết đã nhiễm sởi tự nhiên, tiếp theo là nhóm từ 20 tuổi đến < 30 tuổi (88%). Nhóm từ 16 – 19 tuổi (sinh từ 1993 – 1997) mặc dù đã được tiêm vắc xin sởi mũi 1 trong tiêm chủng thường xuyên và tiêm bổ sung mũi 2 trong chiến dịch năm 2002 tại miền Bắc nhưng tỷ lệ có kháng thể IgG đạt mức bảo vệ không cao bằng nhóm trên 20 tuổi và trên 30 tuổi. Nguyên nhân có thể do tỷ lệ bao phủ chưa đảm bảo hoặc chất lượng mũi tiêm chưa cao. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu do tác giả Đặng Thanh Huyền thực hiện tại bệnh viện Đông Anh, Hà Nội năm 2016 cho thấy tỷ lệ phụ nữ mang thai có IgG kháng sởi dương tính cao nhất ở nhóm từ 30 tuổi trở lên, tiếp theo là nhóm 25 – 29 tuổi và 20 – 24 tuổi, thấp nhất là nhóm 18 – 19 tuổi.

Sau nhiều năm triển khai chương trình TCMR, tỷ lệ mắc sởi đã giảm đáng kể. Tuy nhiên điều này cũng khiến nhiều phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ (có miễn dịch do được tiêm chủng) không truyền được lượng kháng thể đủ để bảo vệ cho con. Vì vậy để tăng nồng độ kháng thể bảo vệ cho trẻ nhỏ chưa đến tuổi tiêm chủng, cần cân nhắc việc tiêm vắc xin sởi cho phụ nữ trước khi có thai. Theo kết quả nghiên cứu kháng thể IgG kháng sởi ở các cặp mẹ - con năm 2016, nhóm trẻ sinh ra từ những người mẹ đã tiêm vắc xin sởi có nồng độ trung bình nhân kháng thể IgG kháng sởi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ sinh ra từ những người mẹ không tiêm vắc xin.

KẾT LUẬN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KIẾN NGHỊ

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

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

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

DANH SÁCH CÁC BÀI BÁO LIÊN QUAN

1. Nguyễn Minh Hằng, Phạm Quang Thái, Đỗ Thị Thu, Nguyễn Văn Bình, Nguyễn Trần Hiền (2016), “Một số đặc điểm dịch tễ và lâm sàng của bệnh sởi năm 2013-2014 ở miền Bắc Việt Nam”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXVI, số 15 (188), năm 2016, tr 21-31.
2. Nguyễn Minh Hằng, Lê Thị Quỳnh Mai, Đỗ Thị Thu, Phạm Quang Thái, Nguyễn Trần Hiền (2017), “Tình trạng miễn dịch đối với sởi của một số nhóm trẻ em và phụ nữ ở một số tỉnh miền Bắc Việt Nam, năm 2013”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXVII, số 7, năm 2017, tr 26-33.
3. Đỗ Phương Loan, Triệu Thị Thanh Vân, Nguyễn Thị Mai Duyên, Nguyễn Minh Hằng, Komase Katsuhiko, Nguyễn Trần Hiền (2017), “The first appearance of measles genotype D8 in Northern Vietnam during 2013-2014 outbreak”, *Vietnam Journal of Preventive Medicine*, 27 (12): 29-37.