

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

.....*

BÙI ĐỨC NGUYỄN

**ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN VÀ TÍNH SINH
MIỄN DỊCH CỦA VẮC XIN ROTAVIN-M1
DO VIỆT NAM SẢN XUẤT**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2014

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

.....*

BÙI ĐỨC NGUYỄN

**ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN VÀ TÍNH SINH
MIỄN DỊCH CỦA VẮC XIN ROTAVIN-M1
DO VIỆT NAM SẢN XUẤT**

Chuyên ngành: Dịch tễ học

Mã số: 62.72.01.17

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

1. PGS.TS. Nguyễn Đăng Hiền

2. GS.TS. Đặng Đức Anh

HÀ NỘI – 2014

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan bản luận án tiến sỹ này là công trình nghiên cứu thực sự của cá nhân tôi. Các kết quả nghiên cứu và phân tích là trung thực và chưa từng được công bố dưới bất cứ hình thức nào bởi bất cứ ai khác.

Tác giả

Bùi Đức Nguyên

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận án này, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới các thầy hướng dẫn của tôi:

- PGS.TS. Nguyễn Đăng Hiền – Giám đốc Trung tâm nghiên cứu sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế

- GS.TS. Đặng Đức Anh – Phó viện trưởng Viện Vệ Sinh Dịch Tễ Trung Ương.

Các thầy đã luôn tận tâm giúp đỡ, khích lệ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Tôi xin cảm ơn PGS.TS. Lê Thị Luân, TS. Nguyễn Vân Trang, TS Vũ Đình Thiêm đã quan tâm giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn:

- Viện Vệ Sinh Dịch Tễ Trung Ương và cơ sở đào tạo sau đại học của Viện đã giúp đỡ và tạo điều kiện để tôi hoàn thành luận án này.

- Trung tâm nghiên cứu sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế đã tạo điều kiện, giúp đỡ tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Đảng ủy ban giám đốc bệnh viện Bạch Mai tạo điều kiện để tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Ban lãnh đạo khoa truyền nhiễm, các anh chị em đồng nghiệp và toàn thể nhân viên khoa truyền nhiễm bệnh viện Bạch Mai.

- Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô giáo trong hội đồng, các nhà khoa học đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu để tôi hoàn thành luận án.

Cuối cùng, tôi bày tỏ lòng biết ơn tới gia đình tôi và bạn bè thân thiết luôn ủng hộ và hỗ trợ về mọi mặt trong cuộc sống để tôi có thể hoàn thành luận án này.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, tháng 7 năm 2014

Bùi Đức Nguyên

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Virut Rota.....	3
1.1.1. Hình thái.....	5
1.1.2. Cấu trúc.....	5
1.1.3. Protein.....	7
1.1.4. Khả năng gây bệnh.....	10
1.1.5. Dự phòng.....	10
1.1.6. Điều trị.....	11
1.2. Dịch tễ học.....	11
1.2.1. Đường lây truyền.....	11
1.2.2. Mùa bệnh.....	12
1.2.3. Lứa tuổi mắc bệnh.....	12
1.2.4. Chủng lưu hành.....	12
1.3. Tình hình nghiên cứu sản xuất vắc xin Rota trên thế giới.....	17
1.3.1. Vắc xin đơn giá.....	17
1.3.2. Vắc xin đa giá.....	19
1.3.3. Hướng phát triển vắc xin khác.....	20
1.4. Nghiên cứu sản xuất vắc xin Rota ở Việt Nam.....	21
1.5. Các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng.....	26
1.5.1. Giai đoạn tiền lâm sàng.....	27
1.5.2. Giai đoạn I.....	30
1.5.3. Giai đoạn II.....	31
1.5.4. Giai đoạn III.....	31
1.5.5. Giai đoạn IV.....	32

1.6. Các vấn đề cần lưu ý trong thử nghiệm vắc xin trên người	32
1.6.1. Đề cương nghiên cứu.....	34
1.6.2. Lựa chọn đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu	35
1.6.3. Phân nhóm.....	37
1.6.4. Giai đoạn giám sát	38
1.6.5. Các nghiên cứu sau khi vắc xin được cấp giấy phép	40
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	44
2.1. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu.....	44
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu	44
2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	44
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ.....	45
2.2. Vật liệu nghiên cứu.....	46
2.2.1. Các nguyên vật liệu, dụng cụ dùng cho uống vắc xin, lấy mẫu và xét nghiệm trong phòng thí nghiệm	46
2.2.2. Vắc xin thử nghiệm	47
2.2.3. Vật liệu thu thập thông tin nghiên cứu	49
2.3. Phương pháp nghiên cứu	50
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu giai đoạn 1	50
2.3.2. Phương pháp nghiên cứu giai đoạn 2.	53
2.3.3 Phương pháp nghiên cứu giai đoạn 3	60
2.4. Vấn đề y đức trong nghiên cứu.....	63
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	64
3.1. Kết quả nghiên cứu tính an toàn	64
3.1.1. Tính an toàn trên người trưởng thành.....	64
3.1.2. Kết quả nghiên cứu tính an toàn trên trẻ em.....	71
3.2. Kết quả nghiên cứu liều và lịch sử dụng	96
3.2.1. Hiệu giá kháng thể IgA ở các nhóm nghiên cứu.....	96

3.2.2. Sự biến đổi hiệu giá IgG trong huyết thanh trẻ trước và sau khi uống các liều vắc xin ở các nhóm nghiên cứu.....	99
3.2.3. Đáp ứng kháng thể 1 năm sau khi uống vắc xin – So sánh giữa Rotavin-M1 và Rotarix	100
3.3. Kết quả nghiên cứu tính sinh miễn dịch.....	103
3.3.1. Hiệu giá kháng thể trước khi uống vắc xin.....	103
3.3.2. Kết quả chuyển đổi huyết thanh sau 1 tháng uống liều 2.....	105
3.3.3. Hiệu giá kháng thể trung bình nhân sau khi uống vắc xin/giả dược (M2)	107
3.3.4. Phân bố hiệu giá kháng thể IgA trong các đối tượng nghiên cứu ...	111
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	114
4.1. Tính an toàn của vắc xin Rotavin-M1	114
4.1.1. Tính an toàn trên người lớn.....	114
4.1.2. Tính an toàn trên trẻ em ở giai đoạn 2.....	115
4.1.3. Tính an toàn trên trẻ em ở giai đoạn 3.....	118
4.2. Đánh giá liều và lịch uống vắc xin trên trẻ nhỏ	118
4.3. Đánh giá tính sinh miễn dịch của vắc xin Rotavin ở trẻ em tại Thái Bình và Thanh Sơn, Phú Thọ.....	123
KẾT LUẬN.....	125
KIẾN NGHỊ.....	126
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

CDC	Centers for Disease Control and Prevention	Trung tâm Kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ
FFU	Fluorescent focus-forming unit	Đơn vị huỳnh quang
GMT	Geometric mean titer	Hiệu giá kháng thể trung bình nhân
IgA	Imuno Globulin A	Kháng thể IgA
IgG	Imuno globulin G	Kháng thể IgG
NIHE	National Institute of Hygiene and Epidemiology	Viện vệ sinh Dịch tễ Trung ương
OD	Optical Density	Mật độ quang
POLYVAC	Center for Research and Production of Vaccines and Biologicals	Trung tâm Nghiên cứu, sản xuất Vắc xin và Sinh phẩm y tế
RT-PCR	Reverse Transcription polymerase chain reaction	Phản ứng khuếch đại chuỗi gen sao chép ngược
RV	Rotavirus	Virut Rota
SGOT	Serum Glutamat Oxalacetat Transaminase	Men gan SGOT
SGPT	Serum Glutanric Pyruvic Transaminase	Men gan SGPT
TCID50	Tissue culture infectious dose 50%	Liều gây nhiễm 50% tổ chức
TCMR		Tiêm chủng mở rộng
TĐLS		Thực địa lâm sàng
VP	Virus protein	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1.	Các gen và protein của RV.....	9
Bảng 3.1.	Tóm tắt các đặc điểm nhân khẩu học ở những người tình nguyện	64
Bảng 3.2.	Kết quả xét nghiệm máu ở người tình nguyện trước khi uống, so sánh với chỉ số bình thường	65
Bảng 3.3.	Tỷ lệ người tình nguyện có biểu hiện sốt (trên 38°C) trong vòng 30 ngày sau mỗi liều	67
Bảng 3.4.	Tỷ lệ có những triệu chứng đáng chú ý trong vòng 30 ngày sau mỗi liều vắc xin.....	68
Bảng 3.5.	So sánh các kết quả xét nghiệm huyết học và sinh hóa lần 1 và lần 2	69
Bảng 3.6.	So sánh các kết quả xét nghiệm huyết học và sinh hóa lần 1 và lần 3	70
Bảng 3.7.	Tuổi của trẻ tham gia nghiên cứu sau các liều vắc xin ở các nhóm uống vắc xin khác nhau.....	71
Bảng 3.8.	Kết quả xét nghiệm máu ở trẻ ở các nhóm trước khi uống	72
Bảng 3.9.	Trường hợp tiêu chảy có RV trong phân sau khi uống vắc xin liều 1 ở các nhóm nghiên cứu	84
Bảng 3.10.	Trường hợp tiêu chảy có RV trong phân sau khi uống vắc xin liều 2 ở các nhóm theo liều uống	84
Bảng 3.11.	Trường hợp tiêu chảy có RV trong phân sau khi uống vắc xin liều 3 ở các nhóm theo liều uống	85
Bảng 3.12.	Tổng hợp trẻ tham gia nghiên cứu trong giai đoạn III	86
Bảng 3.13.	Tuổi (ngày) của trẻ tham gia nghiên cứu tại các thời điểm tham gia nghiên cứu.....	87
Bảng 3.14.	Cân nặng (kg) của trẻ tại các thời điểm tham gia nghiên cứu	88
Bảng 3.15.	Chiều cao (cm) của trẻ tham gia nghiên cứu tại các thời điểm tham gia nghiên cứu.....	88

Bảng 3.16. Các triệu chứng không mong muốn ở trẻ uống vắc xin/giả dược 7 ngày sau mỗi liều tại cả 2 địa điểm nghiên cứu.	89
Bảng 3.17. Các triệu chứng không mong muốn ở trẻ tham gia nghiên cứu tại cả 2 địa điểm nghiên cứu 8-30 ngày sau khi uống liều 1 và 2....	91
Bảng 3.18. Mẫu phân tiêu chảy thu thập được trong thời gian nghiên cứu và khả năng phân lập RV trong phân	94
Bảng 3.19. Một số đặc điểm lâm sàng trẻ tiêu chảy trong phân có virus Rota.	95
Bảng 3.20. Hiệu giá kháng thể IgA kháng virus Rota trong huyết thanh của các đối tượng uống vắc xin nghiên cứu và vắc xin Rotarix.....	96
Bảng 3.21. Hiệu giá kháng thể RV-IgA ở nhóm R (Rotavin) và nhóm E (Rotarix) tại các thời điểm (trước khi tham gia nghiên cứu Mo, 3 và 12 tháng sau liều 1 vắc xin (M2 và M3)	101
Bảng 3.22. Tỷ lệ đối tượng có kháng thể IgA kháng virus Rota dương tính thời điểm 1 năm sau liều 1	102
Bảng 3.23. Tỷ lệ trẻ có kháng thể RV-IgA trước khi uống vắc xin/giả dược...103	
Bảng 3.24. So sánh các mức hiệu giá kháng thể IgG ở trẻ trước khi uống vắc xin/giả dược tại 2 địa điểm nghiên cứu.....	104
Bảng 3.25. Tỷ lệ chuyển đổi kháng thể IgA tại thời điểm 1 tháng sau uống liều 2	106
Bảng 3.26. Hiệu giá trung bình nhân của kháng thể IgA trước và sau khi uống vắc xin/giả dược tại các địa điểm nghiên cứu	107
Bảng 3.27. Hiệu giá trung bình nhân của kháng thể IgG tại các thời điểm thăm khám	108