

ĐÁNH GIÁ HIỆU LỰC KHẢ NĂNG ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CỦA VAC XIN VIÊM GAN B ĐỐI VỚI THUYỀN VIÊN KHU VỰC HẢI PHÒNG

PGS.TS. Phạm Văn Thức

Viện Y học biển Việt Nam

SUMMARY

Engerix B vaccine was infected to 110 seamen of some maritime company having both HBsAg, anti HBs negatives in month 0,1,6. Anti HBs was determined in month 1,2,7 (a month after each infection) and the result revealed a very good efficacy of Engerix - B vaccine on seamen:

- The percentage of cases with antibody producing response after the 1st-2nd and 3rd infection were 72,73%; 81,82% and 94,55% respectively. GMT attaining 135,5 mIU/ml, 327,2 mIU/ml (2 folds comparing to 1st infection) and 680,5 mIU/ml (5 folds comparing to 1st infection).

- The response of anti HBs after 1st and 2nd is mainly in level > 100 - 1000 mIU/ml and after 3rd in level > 100 - 1000 mIU/ml and \geq 1000 mIU/ml...

- The Author have proposed a resolution in relation to organisation of vaccinated infection in order to prevent from Hepatitis B.

Đặt vấn đề

Nhiễm virus viêm gan B (HBV) và hậu quả lâu dài của nó là một vấn đề lớn của Y tế cộng đồng trên toàn thế giới. Theo ước tính của tổ chức Y tế thế giới (WHO) có khoảng 2 tỷ người đã nhiễm virus viêm gan B (1/3 dân số), trong đó có 350 - 400 triệu người đang nhiễm viêm gan mãn tính. Một số nghiên cứu cho thấy khoảng 1/3 - 1/4 những người nhiễm viêm gan mãn tính có thể xảy ra các biến chứng nặng như viêm gan mạn, xơ gan, ung thư gan [8]. Các biện pháp điều trị hiện nay tốn kém và hiệu quả chưa cao. Nguy cơ nhiễm HBV có xu hướng gia tăng liên quan đến tiêm, truyền máu, các sản phẩm thuốc điều trị, hoạt động tình dục, tiêm chích ma túy. Đã có nhiều nghiên cứu của các tác giả trong nước trên nhiều nhóm đối tượng khác nhau như công nhân, viên chức, người cho máu, phụ nữ có thai cho thấy tỉ lệ mang HBsAg là 8 - 18% và tỉ lệ có anti HBs là 32 - 60% [3], [4].

Đặc biệt đối với các lao động biển là một cộng đồng cùng giới sống độc lập trên tàu cũng đã được nghiên cứu tỉ lệ nhiễm virus viêm gan B là: 54,67%, trong đó tỉ lệ mang kháng nguyên HBsAg là 15,67%, tỉ lệ có anti HBs là 39,67% [2]. Vì vậy vấn đề tiêm vaccin phòng viêm gan B cho các đối tượng này cũng cần được đặt ra. Hiện nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá đáp ứng miễn dịch của các thuyền viên đối với vaccin viêm gan B. Do vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục đích sau đây:

Đánh giá khả năng đáp ứng miễn dịch của các thuyền viên khu vực Hải Phòng đối với vaccin viêm gan B. Từ đó đề xuất kiến nghị giúp cho việc triển khai tiêm phòng vaccin viêm gan B cho các đối tượng lao động biển.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu.

2.1. Đối tượng.

Thuyền viên của Công ty Vận tải biển Việt Nam và Công ty Xăng dầu đường thuỷ I. Thoả mãn tiêu chuẩn:

- Các đối tượng qua thăm khám sàng lọc không mang dấu ấn HBsAg, anti HBs, HBeAg.
- Không có tiền sử bị viêm gan.
- Không mắc các bệnh mãn tính như lao, viêm đa khớp dạng thấp có ảnh hưởng tới hệ thống miễn dịch.
- Trong quá trình tham gia tiêm vaccin viêm gan B không tiếp nhận bất cứ 1 loại vaccin và globulin miễn dịch nào để dự phòng các bệnh khác.
- Không có cơ địa dị ứng.

2.2. Vật liệu nghiên cứu.

- Vaccin Engerix B do Bỉ sản xuất.
- Bộ sinh phẩm chẩn đoán Monolisa anti HBs do Hãng Sanofi (Pháp) sản xuất.
- Giấy thấm Whatman số 3 và một số dụng cụ cần thiết khác.

2.3. Phương pháp nghiên cứu.

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.

- Thiết kế nghiên cứu ngang mô tả.
- Cỡ mẫu dùng trong nghiên cứu: Tính theo công thức: Trong đó:
 - + p: tỷ lệ nhiễm HBV của thuyền viên theo nghiên cứu trước đó của viện Y học Biển năm 1997 là 57,89%.

$$n = \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2}{d^2} \times p \times q$$

$$+ q = 1 - p.$$

$$+ \text{Ngưỡng xác suất 95\% thì: } \alpha = 0,05, z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$$

+ d: khoảng sai lệch cho phép giữa tỷ lệ thu được từ mẫu nghiên cứu và tỷ lệ của quần thể (Độ chính xác mong muốn, được áp đặt = 10%p).

- Tính được $n = 279$; Do số mẫu càng cao thì độ chính xác càng lớn nên chúng tôi lấy $n = 700$.

- Trong 700 thuyền viên làm xét nghiệm HBsAg có 110 thuyền viên thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

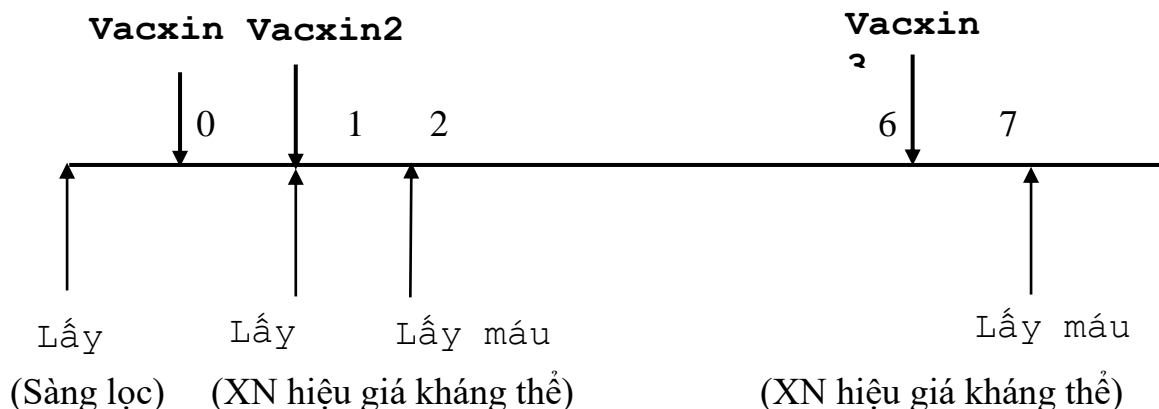
2.3.2 Phương pháp nghiên cứu.

- Thăm khám lâm sàng và sử dụng mẫu điều tra để tìm các yếu tố dịch tễ có liên quan tới nhiễm virus viêm gan B của các thuyền viên.

- Tiến hành lấy máu lúc đối tách huyết thanh để xác định sự có mặt của HBsAg, anti HBs, HBeAg.

- Tiêm bắp thịt vùng cơ delta cánh tay vaccin Engerix B với liều 20 µg cho các đối tượng đã chọn theo lịch tiêm 0 - 1- 6 (cụ thể mũi 1 vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu; mũi 2 sau mũi 1 một tháng; mũi 3 sau mũi 1 sáu tháng).

- Tiến hành lấy các mẫu máu (lúc đối) vào tháng thứ 1, 2, 7 sau liều tiêm thứ 1 để xác định anti HBs



- Nồng độ anti HBs được xác định bằng phương pháp ELISA:

- Chỉ tiêu đánh giá đáp ứng miễn dịch:

+ Mức đáp ứng miễn dịch bảo vệ: anti HB_s ≥ 10 mIU/ml.

+ Mức đáp ứng miễn dịch cao: anti HB_s ≥ 100 mIU/ml.

+ Mức đáp ứng miễn dịch rất cao: anti HB_s ≥ 1000 mIU/ml.

- Hiệu giá kháng thể trung bình nhân (GMT) của anti HB_s: mIU/ml.

$$\text{Công thức tính GMT} = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n}$$

- Theo dõi tác dụng phụ tại nơi tiêm và toàn thân đối với từng đối tượng.

- Dùng phương pháp thống kê y sinh học và bằng chương trình EPINFO Version 6.04 để xử lý số liệu thu được.

Kết quả nghiên cứu

3.1. Tuổi của các đối tượng nghiên cứu (Bảng 1).

Lứa tuổi Chỉ tiêu	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	Tổng
n	10	24	56	20	110
%	9,09	21,82	50,91	18,18	100

Nhận xét: Tiến hành tiêm vaccin Engerix B cho 110 thuỷ thủ, sĩ quan trên tàu chúng tôi gặp chủ yếu là lứa tuổi từ 40 - 49 chiếm 50,91%.

3.2. Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch và GMT (mIU/ml) ở 3 lần tiêm (Bảng 2).

Lần tiêm	Đáp ứng (n = 110)		GMT (mIU/ml) (CI)	So sánh tỷ lệ đáp ứng		
	n	%		3 lần tiêm	p	t
Lần 1 (L1)	80	72,73	135,5	L1 và L2	> 0,05	1,60
Lần 2 (L2)	80	81,82	327,2	L2 và L3	< 0,01	2,92
Lần 3 (L3)	104	94,95	680,5	L1 và L3	< 0,001	4,37

Nhận xét: 110 thuyền viên có các chỉ số HBsAg (-), anti HBs (-) được tiêm đủ 3 mũi vaccin Engerix B liều 20 µg/1 lần. Kết quả thu được cho thấy:

* Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch sau mỗi lần tiêm.

- Lần tiêm thứ 1: có 80/110 thuyền viên có anti HBs trong máu đạt 72,73% (đáp ứng kháng thể IgG).

- Lần tiêm thứ 2: có 90 thuyền viên có đáp ứng kháng thể đạt tỷ lệ 81,82%, so sánh tỷ lệ đáp ứng kháng thể giữa lần 1 và lần 2 chúng tôi thấy tỷ lệ đáp ứng lần tiêm thứ 2 cho thấy kết quả cao hơn lần 1 nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (với $p > 0,05$, $t = 1,60$). Điều đó cho thấy mũi tiêm thứ 2 có ảnh hưởng rất yếu tới tỷ lệ đáp ứng kháng thể sau lần tiêm thứ 2.

- Lần tiêm thứ 3: có 104 người có đáp ứng kháng thể đạt tỷ lệ 94,55%. So sánh tỷ lệ đáp ứng kháng thể của lần 2 và lần 3 cho thấy đáp ứng kháng thể lần 3 cao hơn lần 2 có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,01$, $t = 2,92$).

So sánh tỷ lệ đáp ứng kháng thể giữa lần 3 và lần 1, kết quả cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p < 0,001$, $t = 4,37$ chứng tỏ mũi tiêm thứ 3 có tính chất quyết định đối với tỷ lệ đáp ứng kháng thể cao ở lần thứ 3 so với lần 1.

* Hiệu giá kháng thể trung bình (GMT): mIU/ml.

Nhận xét: Sau 3 lần tiêm vaccin kết quả bảng 2 còn cho thấy: Sau mũi tiêm thứ 1 GMT = 135,5 mIU/ml. Sau mũi tiêm thứ 2 GMT= 327,2 mIU/ml gấp 2 lần mũi tiêm 1 và sau mũi tiêm thứ 3 GMT = 680,5 mIU/ml gấp 2 lần so với lần 2 và gấp 5 lần so với lần 1, sự khác biệt rõ rệt và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và $p < 0,001$.

3.3. Tỷ lệ kháng thể ở mức bảo vệ, mức cao, mức rất cao sau 3 lần tiêm.

3.3.1. Tỷ lệ kháng thể ở mức $\geq 10 - < 100$ mIU/ml; $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml và ≥ 1000 mIU/ml sau lần tiêm thứ 1 (Bảng 3).

Hiệu giá \ Chỉ tiêu	n	%	tiêu
$\geq 10 - < 100$ mIU/ml	19	23,75	
$\geq 100 - < 1000$ mIU/ml	59	73,75	
≥ 1000 mIU/ml	2	2,50	

Tổng	80	100
-------------	-----------	------------

Nhận xét: Sau lần tiêm thứ 1 một tháng chúng tôi thấy có 80 thuyền viên đáp ứng sinh kháng thể trong đó có 23,75% có nồng độ HBs $\geq 10 - < 100$ mIU/ml; 73,75% có nồng độ $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml; 2,50% có nồng độ HBs ≥ 1000 mIU/ml.

3.3.2. Tỷ lệ kháng thể ở mức $\geq 10 - < 100$ mIU/ml; $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml và ≥ 1000 mIU/ml sau lần tiêm thứ 2 (Bảng 4).

Hiệu giá	Chỉ tiêu	n	Tỷ lệ (%)	
			p	t
$\geq 10 - < 100$ mIU/ml		9	10,00	
$\geq 100 - < 1000$ mIU/ml		70	77,78	< 0,001
≥ 1000 mIU/ml		11	12,22	
Tổng		90	100	

Nhận xét: Sau lần tiêm thứ 2 chúng tôi thấy có 90 thuyền viên có đáp ứng kháng thể HBs chiếm 10% ở nồng độ $\geq 10 - < 100$ mIU/ml; 77,78% có nồng độ $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml và 12,22% có nồng độ HBs ≥ 1000 mIU/ml.

3.3.3 Tỷ lệ kháng thể ở mức $\geq 10 - < 100$ mIU/ml; $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml và ≥ 1000 mIU/ml sau lần tiêm thứ 3 (Bảng 5).

Hiệu giá	Chỉ tiêu	n	Tỷ lệ (%)	
			p	t
$\geq 10 - 100$ mIU/ml		6	5,77	
$\geq 100 - < 1000$ mIU/ml		43	41,35	> 0,05
≥ 1000 mIU/ml		55	52,88	
Tổng		104	100	

Nhận xét: Sau lần tiêm thứ 3 số thuyền viên có đáp ứng kháng thể HBs chủ yếu tập trung ở nồng độ ≥ 1000 mIU/ml chiếm 52,88% và $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml chiếm 41,35%, chỉ còn 5,77% là đạt đáp ứng kháng thể $\geq 10 - < 100$ mIU/ml.

3.4. So sánh đáp ứng kháng thể các mức bảo vệ, mức cao, mức rất cao.

3.4.1. So sánh mức đáp ứng kháng thể $\geq 10 - < 100$ mIU/ml (bảo vệ) của 3 lần tiêm (Bảng 6).

Lần tiêm	Hiệu giá	Nồng độ HBs $\geq 10 - < 100$ mIU/ml	
		n	%
Lần 1		19	23,75
Lần 2		9	10,00

Lần 3	6	5,77
-------	---	------

Nhận xét: Sau 3 lần tiêm vaccin Engerix B cho các thuyền viên. Các thuyền viên có đáp ứng kháng thể HBs $\geq 10 - < 100$ mIU/ml giảm dần.

3.4.2. So sánh mức đáp ứng kháng thể $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml của 3 lần tiêm (Bảng 7).

Lần tiêm	Hiệu giá	Nồng độ HB _s $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml		So sánh L1 và L2	So sánh L2 và L3
		n	%		
Lần 1 (L1)		59	73,75	p > 0,05	p < 0,05
Lần 2 (L2)		70	77,78		
Lần 3 (L3)		43	41,35		

Nhận xét: Sau 3 lần tiêm vaccin Engerix B cho thuyền viên số thuyền viên có đáp ứng kháng thể HBs $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml tăng không đáng kể giữa lần 1 và lần 2 nhưng không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05), nhưng lần 3 số thuyền viên đáp ứng kháng thể ở nồng độ này giảm rõ rệt so với lần 2 (p < 0,05).

3.4.3. So sánh mức đáp ứng kháng thể ≥ 1000 mIU/ml của 3 lần tiêm (Bảng 8).

Lần tiêm	Biểu đồ 5: So sánh mức đáp ứng kháng thể $\geq 10 - < 100$ mIU/ml của 3 lần tiêm	
Lần 1	2	2,04
Lần 2	11	12,22
Lần 3	55	52,88

Nhận xét: Sau 3 lần tiêm vaccin Engerix B cho thuyền viên, số thuyền viên có đáp ứng kháng thể HBs ≥ 1000 mIU/ml tăng dần đặc biệt lần thứ 3 có tới 52,88% số thuyền viên có đáp ứng kháng thể cao ≥ 1000 mIU/ml.

3.5. Phản ứng phụ của vaccin.

Sau khi tiêm vaccin chúng tôi theo dõi các tác dụng tại chỗ và toàn thân trong vòng 7 ngày bao gồm các triệu chứng sau:

- Tại chỗ: đau, sưng, mẩn ngứa tại chỗ.
- Toàn thân: sốt, mệt mỏi, nôn, buồn nôn.

Lần tiêm	Triệu chứng	Tại chỗ		Toàn thân	
		n	%	n	%
Lần 1		2	0.18	0	0

Lần 2	0	0	0	0
Lần 3	0	0	0	0

Nhận xét:- Phản ứng phụ xảy ra với tỷ lệ thấp, sau tất cả các lần tiêm chúng tôi chỉ gặp 2 trường hợp có triệu chứng đau, sưng nhẹ tại chỗ, chiếm 0,18%. Các triệu chứng này mất nhanh trong vòng 24 giờ đầu.

- Chúng tôi không gặp trường hợp nào có các triệu chứng toàn thân.

Bàn Luận

4.1. Tỷ lệ đáp ứng kháng thể và GMT (mIU/ml) ở cả 3 lần tiêm.

4.1.1. Tỷ lệ đáp ứng kháng thể.

Do môi trường lao động đặc thù trên tàu của các thuyền viên nên có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự phát sinh bệnh tật, trong đó có nhiễm virus viêm gan B. Để giúp các thuyền viên phòng chống bệnh viêm gan virus B chúng tôi tiến hành ứng dụng tiêm vaccin viêm gan B cho thuyền viên ở các lứa tuổi khác nhau. Sau khi tiêm vaccin Engerix B cho 110 thuyền viên ở các lứa tuổi khác nhau. Chúng tôi thu được tỷ lệ đáp ứng kháng thể như sau:

Sau lần tiêm thứ 1 tỷ lệ đáp ứng kháng thể đạt 72,73%.

Sau lần tiêm thứ 2 tỷ lệ đáp ứng kháng thể đạt 81,82%.

Sau lần tiêm thứ 3 tỷ lệ đáp ứng kháng thể đạt cao nhất 94,55%.

Như vậy ngay sau mũi tiêm vaccin đầu tiên đã thu được kết quả đáp ứng sinh ra kháng thể HBs khá cao. Nhưng khi so sánh tỷ lệ đáp ứng kháng thể giữa lần 2 so với lần 1, chúng tôi thấy tỷ lệ đáp ứng kháng thể lần 2 có tăng hơn lần 1, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), chúng tôi mũi tiêm thứ 2 có ảnh hưởng rất yếu tới tỷ lệ đáp ứng kháng thể sau lần tiêm thứ 2. Ngược lại, sau lần tiêm thứ 3 tỷ lệ đáp ứng kháng thể tăng vọt (94,55%) khác biệt rõ rệt so với tỷ lệ đáp ứng kháng thể sau lần tiêm thứ 2 với $p < 0,01$, và so với tỷ lệ đáp ứng kháng thể sau lần tiêm thứ 1 với $p < 0,001$. Điều này phản ánh tính chất quyết định của mũi tiêm lần 3 cho tỷ lệ đáp ứng kháng thể cao.

Nhận xét này của chúng tôi phù hợp với nhận xét của các tác giả trong và ngoài nước khi tiến hành thử nghiệm các loại vaccin viêm gan B khác nhau cho mọi lứa tuổi khác nhau.

Các tác giả nước ngoài như Sheier mann . N [15] đã tiến hành đánh giá hiệu lực của vaccin Engerix B trên đối tượng tuổi 24,3 +2,6 cho thấy kết quả hiệu lực đáp ứng miễn dịch đạt 99 - 100 %. Tác giả Julia. O [13] cũng thấy hiệu lực của vaccin này đạt tới 98%. Khi nghiên cứu hiệu lực của vaccin này trên bệnh nhân chạy thận nhân tạo, tác giả Bruguera [10] thu được kết quả đạt 80 - 86%.

Tác giả Bryan và cộng sự (của Mỹ) [9] đã thử nghiệm vaccin điều chế từ huyết tương người và vaccin tái tổ hợp của nhiều nước sản xuất tại nhiều vùng

của Mỹ và ở nhiều nước cũng đưa ra kết luận cả 2 loại vaccin này đều cho tỷ lệ đáp ứng kháng thể cao > 90%.

ở nước ta, tác giả Nguyễn Thị Tuyết Nga [3] khi tiến hành tiêm vaccin điều chế từ huyết tương người do Việt Nam sản xuất và vaccin tái tổ hợp Herber biotec (Cuba) cho trẻ sơ sinh cũng đưa ra kết quả sau 3 lần tiêm lần lượt đạt là: 74,4%; 85,03%; 96,45% và 70,96%; 94,35%; 98,38% .

Đoàn Trọng Tuyên [5], khi nghiên cứu đáp ứng kháng thể trên các đối tượng tân binh tuổi từ 18 - 25, cũng là đối tượng người trưởng thành bằng vaccin Engerix B cho thấy: sau lần tiêm thứ 2 và thứ 3 là 82,60% và 95,20%. Tác giả Vũ Hồng Cương [1] cũng thu được kết quả tương tự khi sử dụng vaccin viêm gan B do Việt Nam sản xuất cho mọi lứa tuổi với tỷ lệ đáp ứng kháng thể thu được sau các mũi tiêm lần lượt đạt 70,89%; 80,38%; 92,41%.

Như vậy, kết quả của các tác giả khác và của chúng tôi đều thu được tỷ lệ đáp ứng kháng thể khá cao > 90%. Điều này cũng phù hợp với nhận xét chung của nhiều tác giả cho rằng: Hầu hết các loại vaccin điều chế từ huyết tương người và vaccin tái tổ hợp bằng công nghệ sinh học đã được cấp giấy phép hiện nay có khoảng 5 - 10% hoặc cao hơn nữa những người khoẻ mạnh không có đáp ứng kháng thể với kháng nguyên bề mặt của HBV có trong vaccin hoặc là có nhưng đáp ứng rất tồi (những người có miễn dịch yếu). Tuy nhiên với sự ra đời của vaccin thế hệ III (với thành phần kháng nguyên ngoài gen S như các loại vaccin khác, loại này còn có thêm thành phần Pre - S) cho hiệu quả bảo vệ cao hơn . Đặc biệt, hiện nay người ta đã dùng vaccin này để tiêm cho con của những bà mẹ khi mang thai có cả HBsAg (+) và HBeAg (+) để thay thế cho việc phối hợp một vaccin thế hệ I hoặc II cùng với một Immunoglobulin miễn dịch như trước đây. Đồng thời, khi nghiên cứu trên đối tượng nhân viên y tế có tiền sử không có đáp ứng với vaccin thế hệ I và II, kết quả cho thấy đã có 69% thu được hiệu lực bảo vệ [7].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy vaccin Engerix B có khả năng tạo ra tỷ lệ đáp ứng kháng thể cao chống nhiễm HBV

4.1.2. Hiệu giá kháng thể trung bình GMT (mIU/ml).

Kết quả GMT sau 3 lần tiêm được trình bày ở bảng 2: Sau lần tiêm thứ nhất thu được GMT là 135,5 mIU/ml, sau lần tiêm thứ hai có nồng độ GMT gấp đôi lần thứ nhất (327,2 mIU/ml). Đặc biệt sau mũi tiêm thứ 3 cho mức độ GMT là 680,5 mIU/ml gấp 5 lần so với lần 1 và gấp 2 lần so với lần 2. Như vậy hiệu giá kháng thể tăng nhanh cùng với sự gia tăng của các mũi tiêm. Một số nghiên cứu trong và ngoài nước cũng cho kết quả GMT tăng cao sau mũi tiêm thứ 3.

ở nước ta, Nguyễn Thị Tuyết Nga [3] tiêm vaccin sản xuất tại Việt Nam cho trẻ sơ sinh, với liều 10 µg/lần, theo lịch 0 -1-3 và 12 tháng. Sau mũi tiêm thứ 3 là 9 tháng GMT đạt 960,76 mIU/ml. Sau mũi tiêm thứ 4 một tháng GMT tăng lên đạt 1791,85 mIU/ml.

Đoàn Trọng Tuyên tiến hành thử nghiệm vaccin Engerix B và vaccin điều chế từ huyết tương người của Việt Nam cho các đối tượng tân binh tuổi từ 18 - 25 với liều 20 ốg theo lịch tiêm 0 - 1 - 6 tháng cũng thu được GMT rất cao sau

mũi tiêm thứ 3 là 9872 mIU/ml và 6818 mIU/ml. Tác giả Vũ Hồng Cương [1] tiêm vaccin do Việt Nam sản xuất cho kết quả sau mũi tiêm 1 - 2 - 3, lần lượt: 170,2 mIU/ml; 368,2 mIU/ml và 807,12 mIU/ml.

Halsey và cộng sự [11] tiêm bằng vaccin điều chế từ huyết tương người của Pháp liều 20 ốg cho các đối tượng 25 - 30 tuổi theo lịch 0 - 1 và 6 tháng cũng thu được GMT = 2692 mIU/ml sau mũi tiêm cuối cùng. Herbert [12] nhận thấy ở sinh viên y khoa là 760 mIU/ml.

Chúng tôi nhận thấy, mặc dù kết quả GMT của các nghiên cứu ở nước ngoài, trong nước cũng như GMT của chúng tôi có dao động nhưng đều ở mức rất cao.

Theo đánh giá của MacMahon B.J và cộng sự [14] thì GMT cao hay thấp không có ý nghĩa lắm vì nồng độ kháng thể tối thiểu trong máu chỉ cần ≥ 10 mIU/ml đã đủ khả năng chống tái nhiễm HBV. Theo thời gian hiệu giá kháng thể giảm dần, thậm chí ngay cả khi nồng độ antiHBs trong máu không phát hiện được thì không có ý nghĩa là hết khả năng bảo vệ, chỉ cần một liều vaccin nhắc lại, nồng độ HBs giảm trong máu sẽ tăng lại nhanh chóng.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy vaccin Engerix B có khả năng tạo ra mức đáp ứng kháng thể có khả năng chống nhiễm HBV.

4.2. Tỷ lệ đáp ứng IgG anti HBs ở mức $\geq 10 - < 100$ mIU/ml; $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml và ≥ 1000 mIU/ml sau tổng lần tiêm.

Tỷ lệ đáp ứng IgG anti HBs $\geq 10 - < 100$ mIU/ml (mức bảo vệ): sau lần tiêm thứ nhất đáp ứng kháng thể ở mức là 23,75%, giảm xuống 10% ở lần tiêm thứ 2 và chỉ còn 5,77% ở lần tiêm thứ 3. Như vậy số mũi tiêm tăng lên thì tỷ lệ đáp ứng kháng thể ở hiệu giá ở mức bảo vệ giảm theo.

Tỷ lệ IgG anti HBs $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml (mức cao): sau lần tiêm thứ nhất thu được tỷ lệ đạt: 73,75%, sau lần tiêm thứ 2 có tăng lên đạt 77,78%, có tăng hơn lần 1 nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sau lần tiêm thứ 3 đáp ứng kháng thể ở nồng độ này giảm chỉ còn 41,35%. Sự giảm xuống rõ rệt và có ý nghĩa rõ thống kê so với lần 2 ($p < 0,05$) và lần 1 ($p < 0,001$).

Tỷ lệ IgG anti HBs ≥ 1000 mIU/ml sau lần tiêm thứ 3 cao hơn hẳn lần 1 và lần 2 chiếm 52,88%, chứng tỏ vai trò của mũi tiêm thứ 3 có quyết định tới đáp ứng và nồng độ kháng thể.

Khi so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với kết quả nghiên cứu của tác giả Vũ Hồng Cương [1] khi tiêm vaccin do Việt Nam sản xuất cho mọi lứa tuổi thu được các mức đáp ứng kháng thể tương tự. Cụ thể:

Đáp ứng kháng thể ở mức bảo vệ (Anti HBs $\geq 10 - < 100$ mIU/ml) giảm dần xuống theo sự gia tăng của các mũi tiêm. Sau lần tiêm thứ nhất đáp ứng kháng thể ở mức này đạt 24,11%, giảm xuống còn 11,81% ở lần tiêm thứ 2 và chỉ còn 6,11% sau lần tiêm thứ 3.

Đáp ứng kháng thể mức cao (Anti HBs $\geq 100 - < 1000$ mIU/ml). Sau lần 1 đáp ứng kháng thể mức này đạt 74,11%, sau lần tiêm thứ 2 có tăng lên đạt 78,74%, nhưng không có ý nghĩa thống kê, sau lần tiêm thứ 3 giảm xuống còn 42,47% (khác biệt rõ rệt và có ý nghĩa thống kê).

Đáp ứng kháng thể mức rất cao (Anti HBs \geq 1000 mIU/ml) tác giả cũng thu được kết quả tỷ lệ thuận giữa sự gia tăng của số mũi tiêm với đáp ứng kháng thể ở mức này. Sau mũi tiêm thứ 1 có 1,77% đạt mức rất cao, tăng lên đạt 9,45% sau mũi tiêm thứ 2, nhưng sau mũi tiêm thứ 3 tanur lên đạt tới 51,32% cao hơn hẳn so với lần 1 và lần 2.

Như vậy, kết quả của chúng tôi cũng như nghiên cứu của Vũ Hồng Cương đều nhận thấy khi số mũi tiêm gia tăng thì đáp ứng kháng thể ở mức bảo vệ giảm xuống và đáp ứng kháng thể ở mức cao và rất cao tăng lên, đặc biệt là sau mũi tiêm thứ 3. Điều này cũng phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả khác[3],[5],[6].

4.3. Các mức đáp ứng kháng thể thu được sau mũi tiêm thứ 3

Sau mũi tiêm thứ 3 chúng tôi thu được kết quả các mức đáp ứng kháng thể như sau: mức đáp ứng bảo vệ đạt 5,77%; mức cao đạt 41,35% và mức rất cao đạt 52,88%. Khi so sánh đáp ứng kháng thể ở mức cao và mức rất cao thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Như vậy, sau mũi tiêm thứ 3 đáp ứng kháng thể chủ yếu ở mức cao và rất cao.

Tác giả Nguyễn Thị Tuyết Nga [3] tiêm vaccin tái tổ hợp Herber biotec (Cuba), với liều 10 μ g/lần cho trẻ sơ sinh, theo lịch 0 - 1- 6, sau mũi tiêm thứ 3 thu được đáp ứng kháng thể ở các mức bảo vệ, mức cao và mức rất cao lần lượt đạt: 17,74%; 33,1% và 44,3%. Kết quả này cho thấy, trên đối tượng trẻ sơ sinh, sau mũi tiêm thứ 3 mức đáp ứng kháng thể thu được chủ yếu ở mức rất cao.

Tác giả Đoàn Trọng Tuyên [5] tiêm vaccin Engerix B liều 20 μ g/lần, theo cùng lịch tiêm cho đối tượng tân binh tuổi từ 18 – 25, cũng là cộng đồng cùng giới, sống độc lập trên bờ, cũng thu được đáp ứng kháng thể ở các mức bảo vệ, mức cao và rất cao lần lượt: 10%; 25%; 65%. Như vậy, trên đối tượng người trưởng thành, sau mũi tiêm thứ 3 tác giả cũng thu được mức đáp ứng kháng thể rất cao là chủ yếu.

Vũ Hồng Cương [1] tiêm vaccin điều chế từ huyết tương người theo lịch 0 - 1 - 6 và 0 - 1 - 12 cho mọi lứa tuổi. Kết quả các mức đáp ứng kháng thể thu được sau mũi tiêm cuối cùng đạt: 6,16%; 42,47%; 52,37%. Từ kết quả trên cho thấy: sau mũi tiêm thứ 3 đáp ứng kháng thể thu được chủ yếu ở mức cao và rất cao.

Như vậy, với bất cứ đối tượng nào dù là trẻ sơ sinh hay người trưởng thành, dù là trên bờ hay dưới biển, sau mũi tiêm thứ 3 đáp ứng kháng thể chủ yếu thu được đều ở mức cao và rất cao.

Điều này cũng phù hợp với qui luật chung của vaccin là hiệu quả của những mũi tiêm sau có tác dụng làm gia tăng tỷ lệ đáp ứng miễn dịch và nồng độ kháng thể thu được.

Sau đây là bảng so sánh cụ thể của chúng tôi và các tác giả sau mũi tiêm thứ 3:

Mức ĐưKT Vaccin	≥ 10 - <100 mIU/ml		≥ 100 - < 1000 mIU/ml		≥ 1000 mIU/ml	
	n	%	n	%	n	%
Herberbiovac (Cuba) N.T.T.Nga	22/144	17,74	41/124	33,1	55/124	44,3
HB vaccine (Việt Nam) V.H.Cương	9/46	6,16	62/146	42,47	75/146	51,37
Engerix B (Bỉ) Đ.T. Tuyên.	2/20	10%	5/20	25%	13/20	65%
Engerix B (Bỉ) N.T. Hung	6/104	5,77	43/104	41,35	55/104	52,88

4.4. Phản ứng phụ sau khi tiêm vaccin.

Chúng tôi nhận thấy phản ứng phụ xảy ra với tỷ lệ thấp, chỉ gặp 2 trường hợp có sưng, đau tại chỗ, các triệu chứng mất ngay trong vòng 24h đầu. Không gặp bất kỳ triệu chứng toàn thân nào. Nhận xét này của chúng tôi cũng phù hợp với nhận xét của một số tác giả khác như: Đoàn Trọng Tuyên, Nguyễn Thu Vân khi nghiên cứu đánh giá tính an toàn của vaccin cũng nhận thấy tỷ lệ có phản ứng phụ rất thấp, không gặp trường hợp nào sốt, đôi khi có gặp buồn nôn và nôn nhưng các triệu chứng đều mất rất sớm.

Như vậy, vaccin Engerix B đảm bảo cả hiệu lực đáp ứng miễn dịch và tính an toàn của nó khi sử dụng.

Kết luận

Qua kết quả nghiên cứu ứng dụng tiêm vaccin Engerix B cho 110 thuyền viên, chúng tôi xin rút ra một số kết luận sau đây:

- Khả năng đáp ứng miễn dịch của các thuyền viên khu vực Hải Phòng thông qua hiệu lực đáp ứng kháng thể với vaccin Engerix B rất tốt:

+ Sau lần tiêm thứ nhất: tỷ lệ đáp ứng kháng thể đạt 72,73%, GMT đạt 135,5 mIU/ml .

+ Sau lần tiêm thứ 2: tỷ lệ đáp ứng kháng thể đạt 81,82%, GMT đạt 327,2 mIU/ml cao gấp 2 lần so với lần 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

+ Sau lần tiêm thứ 3: tỷ lệ đáp ứng kháng thể đạt 94,55%, GMT đạt 680,5 mIU/ml cao gấp 2 lần so với lần 2 và cao gấp 5 lần so với lần 1, sự khác biệt rõ rệt và có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ và $p < 0,001$.

+ Đáp ứng kháng thể sau lần tiêm thứ nhất và thứ 2 hiệu giá kháng thể chủ yếu ở mức ≥ 100 mIU/ml và sau lần tiêm thứ 3 chủ yếu ở mức ≥ 100 mIU/ml và ≥ 1000 mIU/ml.

- Vaccin này có tỷ lệ xảy ra phản ứng phụ tại chỗ và toàn thân thấp.

Kiến nghị

Qua kết quả nghiên cứu chúng tôi đưa ra kiến nghị sau:

- Nên kiểm tra HBsAg và Anti HBs trước khi cấp chứng chỉ sức khoẻ để đánh giá tình trạng nhiễm virus viêm gan.

- Cần tổ chức tiêm phòng cho các thuyền viên vaccin viêm gan B để tránh mắc bệnh viêm gan B.

tài liệu tham khảo

Tiếng Việt.

1. Vũ Hồng Cương (1998). Điều tra tại thành phố Thanh Hoá về tỷ lệ HBsAg, tỷ lệ anti HBs và hiệu lực đáp ứng miễn dịch của vaccin viêm gan B do Việt Nam sản xuất. Luận án Tiến sĩ y học bảo vệ 1998.

2. Nguyễn Hùng Cường, Phạm Văn Thức, Lê Hồng Hình (2003). Nghiên cứu đặc điểm nhiễm virus viêm gan B ở các thuyền viên lao động biển khu vực Hải Phòng. Luận văn thạc sĩ y học.

3. Nguyễn Thị Tuyết Nga (1996). Đánh giá đáp ứng miễn dịch của trẻ sơ sinh sau khi được tiêm vaccin viêm gan B theo lịch tiêm khác nhau. Luận án PTS. Khoa học Y- dược Hà Nội.

4. Lã Thị Nhẫn và CS. (1995). Góp phần đánh giá tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B (HBV), virus viêm gan C (HCV) ở nhóm người nghiện ma túy tại trại cai nghiện ma túy Thủ Đức. Tạp chí y học thực hành - Bộ Y tế xuất bản, tập 316, số 6 tr.: 28.

5. Đoàn Trọng Tuyên (1996). Tình trạng nhiễm virus viêm gan B ở một số đơn vị quân đội và hiệu lực đáp ứng miễn dịch của vaccin viêm gan B do Việt Nam sản xuất với các liều khác nhau. Luận án PTS. Khoa học Y- Dược 1996.

6. Nguyễn Thu Vân và CS. (1994). Tính an toàn và đáp ứng miễn dịch trên thực địa của vaccin viêm gan B sản xuất ở Việt Nam.

7. Nguyễn Thu Vân(2003). Viêm gan virus và vaccin dự phòng. Tạp chí Y học dự phòng, tập XIII, số 2+3(60), tr.:77- 81

Tiếng Anh

8. Beasley RP. et al (1981, 1988). Hepatocellular Carcinoma and hepatitis B vaccination in an abbreviated schedule vaccine 4(7),tr.: 288 - 232.

Hepatitis B virus infection in children, tr.: 29 - 32.

9. Bryan J.P, Siogren M.H, Perme P.L et al(1992). Low - dose intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B.

10. Bruguera et al (1990). Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. In: Proceedings of the international conference on prospects for eradication of hepatitis B virus. Vaccine, vol 8. Supplements: 47-49

11. Halsey NA., Reppert EJ., Magulis HS., et al (1986). Intradermal hepatitis B vaccination in an abbreviated schedule vaccine 4(7), 228 - 232(8)

12. Herbert.M, Butler A.V.J, Roome A.P.C.H, et al (1989). Comparison of intradermal and intramuscular hepatitis B vaccination in university student. Vaccine 7(5); 395- 396.

13. Juliao. Et al (1993). Immunogenicity of a mammalian cell-derived recombinant anti-HBV vaccine in adult one year after their application in schedules 0- 1- 2 and 0 - 1- 2- 6 months. Biotechnology applications in immunology.

14. Macmahon BS., Wamwright RB. et al (1993). Protective efficacy of hepatitis B vaccine in infants, children and adults. Hepatitis B vaccine in clinical practice, 243 - 261.(9)

15. Stephenne (1990). Development and production aspects of hình thành đáp ứng miễn dịch recombinant yeast derived hepatitis B vaccine, 8: 69 - 73. **31. Scheiermann N. (1992).** Persistence of antibodies after immunization with recombinant yeast- derived hepatitis B vaccine following two different schedules. In: International conference on prospects for eradication of hepatitis B virus. Vaccine, vol. 8; 44- 46.

