

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN VĂN THƯỜNG

**NGHIÊN CỨU DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG
BỆNH RUBELLA BẨM SINH VÀ MỐI LIÊN QUAN CỦA
RUBELLA Ở MẸ THEO THỜI KỲ MANG THAI TỚI THAI NHI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN VĂN THƯỜNG

**NGHIÊN CỨU DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG
BỆNH RUBELLA BẨM SINH VÀ MỐI LIÊN QUAN CỦA
RUBELLA Ở MẸ THEO THỜI KỲ MANG THAI TỚI THAI NHI**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Văn Bàng

HÀ NỘI – 2019

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

PGS.TS. Nguyễn Văn Bằng là những người thầy hướng dẫn đã tận tình bảo ban, quan tâm giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Các lãnh đạo các bệnh viện cùng các đồng nghiệp tại các bệnh viện: Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương; Bệnh viện Phụ sản Trung ương; Bệnh viện Xanh Pôn; Bệnh viện Nhi Trung ương; Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương; Bệnh viện Mắt Trung ương; Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương, đã tạo điều kiện và tận tình giúp đỡ trong quá trình thu thập số liệu.

Sở Khoa Học và Công Nghệ Hà Nội, đã tạo điều kiện về mặt kinh phí thực hiện nghiên cứu và có những đóng góp ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thành luận án này.

Các thầy, các cô trong bộ môn Nhi Khoa-Trường Đại học Y Hà Nội, các thầy cô trong các hội đồng chấm luận án đã giúp đỡ tôi từ những bài giảng cơ bản cho đến phương pháp nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ của:

Những bà mẹ, những bệnh nhi và gia đình bệnh nhi đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu; cũng như xin bày tỏ sự chia sẻ với những nỗi đau đớn, mất mát mà người bệnh và gia đình họ không may phải trải qua do hội chứng rubella bẩm sinh.

Các anh chị em đồng nghiệp, bạn bè về những tình cảm tốt đẹp, những động viên, giúp đỡ trong suốt quá trình học tập, công tác.

Tôi vô cùng biết ơn công lao sinh thành dưỡng dục của Cha Mẹ đã cho tôi ngày hôm nay. Tôi vô cùng trân trọng biết ơn những tình cảm, sẻ chia của vợ, các con và gia đình.

Hà Nội, ngày 21 tháng 05 năm 2019

Nguyễn Văn Thường

LỜI CAM ĐOAN

Tên tôi là: Nguyễn Văn Thường, nghiên cứu sinh khóa 31 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của thầy PGS.TS. Nguyễn Văn Bằng.
 2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
 3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu
- Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này

Hà Nội, ngày 21 tháng 5 năm 2019

Nghiên cứu sinh

Nguyễn Văn Thường

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

CRS	Congenital Rubella Syndrome (Hội chứng rubella bẩm sinh)
DEA	Diethylamine
E1	Envelope glycoprotein 1
E2	Envelope glycoprotein 2
EIA	Enzyme immunoassay
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IU/ml	International unit per milliliter
HI	Haemagglutination-inhibition (ức chế ngưng kết hồng cầu)
HA	Haemagglutination (phản ứng ngưng kết hồng cầu)
ORFs	Open reading frames (khung đọc mở)
NT	Neutralization (trung hòa)
RV	Rubella virus
RNA	Ribonucleic acid
PCR	Polymerase chain reaction
SRH	Single radial haemolysis
UTR	Untranslated region (vùng không phiên mã được)
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. VIRUS RUBELLA VÀ BỆNH RUBELLA	3
1.1.1. Lịch sử bệnh rubella.....	3
1.1.2. Cấu trúc và bộ gen virus rubella.....	4
1.1.3. Lây truyền virus rubella và biểu hiện bệnh.....	6
1.1.4. Đáp ứng miễn dịch và xét nghiệm nhiễm rubella	9
1.2. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG NHIỄM, MẮC RUBELLA BẨM SINH Ở TRẺ SƠ SINH VÀ TRẺ NHỎ	16
1.2.1. Định nghĩa ca bệnh nhiễm rubella bẩm sinh.....	16
1.2.2. Tỷ lệ mắc hội chứng rubella bẩm sinh.....	18
1.2.3. Một số nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.....	20
1.3. LIÊN QUAN GIỮA THỜI ĐIỂM NHIỄM RUBELLA Ở MẸ THEO THỜI KỲ MANG THAI TỚI DỊ TẬT/ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ DO NHIỄM RUBELLA Ở THAI NHI.....	28
1.3.1. Cơ chế rubella gây ra các khiếm khuyết, dị tật ở thai nhi	28
1.3.2. Mức độ ảnh hưởng của nhiễm rubella theo thời kỳ bào thai.....	29
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. ĐỊA ĐIỂM, THỜI GIAN VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	35
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu	35
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu.....	36
2.1.3. Thời gian nghiên cứu	36
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	37
2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu nghiên cứu.....	37
2.2.3. Biến số nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin.....	39

2.3. CÁC TIÊU CHUẨN VÀ KỸ THUẬT ÁP DỤNG.....	43
2.3.1. Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm, mắc rubella bẩm sinh	43
2.3.2. Các kỹ thuật, tiêu chuẩn khám lâm sàng	44
2.3.3. Một số kỹ thuật và tiêu chuẩn khám cận lâm sàng	45
2.3.4. Đánh giá chậm phát triển ở trẻ	50
2.4. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP SỐ LIỆU.....	51
2.4.1. Thiết kế mẫu phiếu điều tra.....	51
2.4.2. Quá trình thu thập số liệu	52
2.4.3. Các địa điểm thu thập dữ liệu.....	53
2.5. QUẢN LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU	53
2.5.1. Nhập số liệu.....	53
2.5.2. Phân tích số liệu.....	54
2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	55
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	57
3.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG NHIỄM, MẮC RUBELLA BẨM SINH Ở TRẺ SƠ SINH VÀ TRẺ NHỎ	57
3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.....	57
3.1.2. Đặc điểm tiền sử trước sinh ở trẻ nhiễm rubella bẩm sinh.....	58
3.1.3. Biểu hiện lâm sàng sau sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh...	60
3.1.4. Dị tật/khiếm khuyết bẩm sinh	63
3.1.5. Theo dõi phát triển của trẻ nhiễm rubella bẩm sinh.....	68
3.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA THỜI ĐIỂM NHIỄM RUBELLA Ở MẸ THEO THỜI KỲ MANG THAI TỚI DỊ TẬT/ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ DO NHIỄM RUBELLA Ở THAI NHI.....	74
3.2.1. Mối liên quan của thời điểm nhiễm rubella ở mẹ tới biểu hiện lâm sàng sau sinh	74
3.2.2. Mối liên quan của thời điểm nhiễm rubella ở mẹ tới một số dị tật/khiếm khuyết bẩm sinh ở trẻ.....	79
3.2.3. Mối liên quan của thời điểm nhiễm rubella ở mẹ tới một số rối loạn phát triển ở trẻ	84

Chương 4: BÀN LUẬN	87
4.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG NHIỄM, MẮC RUBELLA BẨM SINH Ở TRẺ SƠ SINH VÀ TRẺ NHỎ.....	87
4.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.....	87
4.1.2. Đặc điểm tiền sử của mẹ ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.....	88
4.1.3. Biểu hiện lâm sàng sau sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh...	91
4.1.4. Dị tật/khiếm khuyết bẩm sinh.....	94
4.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA THỜI ĐIỂM NHIỄM RUBELLA Ở MẸ THEO THỜI KỲ MANG THAI TỚI DỊ TẬT/ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ DO NHIỄM RUBELLA Ở THAI NHI.....	109
4.2.1. Mối liên quan giữa thời điểm nhiễm rubella ở mẹ với các biểu hiện lâm sàng sau sinh.....	109
4.2.2. Liên quan giữa thời điểm nhiễm rubella ở mẹ với một số dị tật/khiếm khuyết bẩm sinh ở trẻ.....	113
4.2.3. Mối liên quan giữa thời điểm mắc rubella ở mẹ với một số rối loạn phát triển ở trẻ.....	119
4.3. MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU.....	122
KẾT LUẬN	124
KIẾN NGHỊ	126
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1.	Hội chứng bất thường rubella bẩm sinh	17
Bảng 1.2.	Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng trẻ mắc rubella bẩm sinh	24
Bảng 1.3.	Nguy cơ trẻ nhiễm rubella bẩm sinh theo thời điểm mẹ có biểu hiện phát ban trong thời kỳ mang thai trẻ	30
Bảng 1.4.	Nguy cơ các dạng khuyết tật theo thời điểm mẹ nhiễm rubella	31
Bảng 1.5.	Nguy cơ nhiễm rubella bẩm sinh với các khuyết tật bẩm sinh theo thời điểm tuần thai mẹ bị phát ban	33
Bảng 2.1.	Các biến số nghiên cứu	39
Bảng 2.2.	Tổn thương thận cấp ở trẻ sơ sinh theo phân loại KDIGO	47
Bảng 2.3.	Tiêu chuẩn đánh giá lách to theo Rosenberg	48
Bảng 3.1.	Phân bố trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh theo khu vực sống ..	57
Bảng 3.2.	Phân bố trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh theo thứ tự con	58
Bảng 3.3.	Tiền sử tuổi mẹ khi sinh trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh	58
Bảng 3.4.	Thời điểm mẹ nhiễm rubella trong thai kỳ	59
Bảng 3.5.	Tỷ lệ có biểu hiện mắc rubella thời kỳ bà mẹ mang thai	60
Bảng 3.6.	Tuổi thai và cân nặng sơ sinh trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ...	60
Bảng 3.7.	Biểu hiện lâm sàng sau sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ..	61
Bảng 3.8.	Can thiệp sau sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh	62
Bảng 3.9.	Các bệnh bẩm sinh về mắt ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ...	63
Bảng 3.10.	Các bệnh tim bẩm sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh	65
Bảng 3.11.	Phối hợp các dị tật/khuyết tật ở trẻ mắc CRS	66
Bảng 3.12.	Kết quả phân tích hồi quy logistic một số yếu tố ảnh hưởng đến trẻ mắc tim bẩm sinh	66
Bảng 3.13.	Kết quả phân tích hồi quy logistic một số yếu tố ảnh hưởng đến trẻ điếc/giảm thính lực	67

Bảng 3.14.	Kết quả phân tích hồi quy logistic một số yếu tố ảnh hưởng đến bệnh về mắt bẩm sinh	67
Bảng 3.15.	Tỷ lệ chậm phát triển ngôn ngữ	70
Bảng 3.16.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ sinh non	74
Bảng 3.17.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ nhẹ cân sơ sinh	75
Bảng 3.18.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc nhiễm khuẩn sau sinh	75
Bảng 3.19.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc suy hô hấp sau sinh	76
Bảng 3.20.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ có biểu hiện ban xuất huyết da sau sinh	76
Bảng 3.21.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ giảm tiểu cầu sau sinh.....	77
Bảng 3.22.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ vàng da sau sinh	77
Bảng 3.23.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ gan to sau sinh .	78
Bảng 3.24.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ lách to sau sinh .	78
Bảng 3.25.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh.....	79
Bảng 3.26.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ bị điếc/ giảm thính lực	79
Bảng 3.27.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc đục thủy tinh thể bẩm sinh	80
Bảng 3.28.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ bị bại não ..	80
Bảng 3.29.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ bị tim bẩm sinh.	81
Bảng 3.30.	Liên giữa quan thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc bệnh còn ống động mạch	81

Bảng 3.31.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc thông liên thất.....	82
Bảng 3.32.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc hở van tim	82
Bảng 3.33.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc hẹp động mạch phổi.....	83
Bảng 3.34.	Trẻ mắc phối hợp các khuyết tật/khiếm khuyết bẩm sinh theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella	83
Bảng 3.35.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ khuyết tật trí tuệ .	84
Bảng 3.36.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ chậm phát triển vận động thô.....	84
Bảng 3.37.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ chậm phát triển vận động tinh tế - thích ứng.....	85
Bảng 3.38.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ chậm phát triển ngôn ngữ	85
Bảng 3.39.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân-xã hội	86
Bảng 3.40.	Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc tự kỷ..	86

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Tình trạng phát triển ở trẻ mắc CRS tại Khánh Hoà	26
Biểu đồ 2.1.	Đánh giá mức độ vàng da sơ sinh theo bilirubin máu	46
Biểu đồ 2.2.	Đánh giá lách to	48
Biểu đồ 3.1.	Phân bố trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh theo giới tính.....	57
Biểu đồ 3.2.	Trẻ có mẹ tiêm vắc xin rubella trước khi mang thai.....	59
Biểu đồ 3.3.	Tỷ lệ trẻ được xác định mắc hội chứng rubella bẩm sinh.....	61
Biểu đồ 3.4.	Tỷ lệ can thiệp sau sinh trẻ nhiễm rubella bẩm sinh.....	62
Biểu đồ 3.5.	Tỷ lệ điếc/giảm thính lực sau sinh	63
Biểu đồ 3.6.	Tỷ lệ có các bất thường về mắt.....	64
Biểu đồ 3.7.	Tỷ lệ bại não ở trẻ.....	64
Biểu đồ 3.8.	Tỷ lệ mắc bệnh tim bẩm sinh.....	65
Biểu đồ 3.9.	Tỷ lệ tử vong ở trẻ sau 4 năm theo dõi.....	68
Biểu đồ 3.10.	Tỷ lệ khuyết tật trí tuệ ở trẻ	68
Biểu đồ 3.11.	Chậm phát triển vận động thô theo độ tuổi	69
Biểu đồ 3.12.	Tỷ lệ chậm phát triển vận động thô.....	69
Biểu đồ 3.13.	Chậm phát triển ngôn ngữ theo độ tuổi.....	70
Biểu đồ 3.14.	Chậm phát triển kỹ năng vận động tinh tế-thích ứng theo tuổi..	71
Biểu đồ 3.15.	Tỷ lệ chậm phát triển vận động tinh tế và thích ứng	71
Biểu đồ 3.16.	Chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân-xã hội theo tuổi	72
Biểu đồ 3.17.	Tỷ lệ chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân-xã hội	73
Biểu đồ 3.18.	Đánh giá chung về chậm phát triển ở trẻ.....	73
Biểu đồ 3.19.	Tự kỷ ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.....	74

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1.	Bộ gen và sự mã hoá ở virus rubella	5
Hình 1.2.	Cấu trúc virion của virus rubella.....	6
Hình 1.3.	Đáp ứng miễn dịch của cơ thể với virus rubella.....	10
Hình 1.4.	Đáp ứng kháng thể đặc hiệu rubella.....	12
Hình 1.5.	Nguy cơ hội chứng rubella bẩm sinh theo thời điểm thai bà mẹ nhiễm, mắc rubella	29
Hình 2.1.	Sơ đồ lựa chọn đối tượng và thiết kế nghiên cứu	38
Hình 2.2.	Phương pháp đánh giá bại não	49

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rubella là bệnh truyền nhiễm do virus rubella gây ra. Bệnh lây truyền qua đường hô hấp. Bệnh rubella là một vấn đề sức khỏe cộng đồng, mà tác động lớn nhất là nhiễm rubella ở các bà mẹ thời kỳ mang thai gây ra sảy thai, thai lưu, hoặc sinh ra trẻ sơ sinh với hội chứng rubella bẩm sinh (CRS). Đặc điểm lâm sàng của hội chứng rubella bẩm sinh bao gồm: nhẹ cân, chứng đầu nhỏ, các bệnh về mắt bẩm sinh, các bệnh tim bẩm sinh, điếc bẩm sinh, tổn thương não,... [1], [2], [3].

Trên thế giới, ước tính có khoảng 100.000 trẻ sơ sinh mắc hội chứng rubella bẩm sinh mỗi năm [4]. Đông Nam Á là khu vực có tỷ lệ mắc cao với khoảng 46.000 ca mắc hội chứng rubella bẩm sinh [5]. Trước thời kỳ vắc xin, tỷ lệ mắc rubella bẩm sinh dao động từ 0,1-0,2 trên 1000 trẻ sinh ra sống và từ 0,8-4,0 trên 1000 trẻ sinh ra khi dịch xảy ra [6]. Tại Việt Nam tỷ lệ mắc hội chứng rubella bẩm sinh trung bình hàng năm là 2,4/100.000 dân [7] và dao động khoảng 0,1- 4 trẻ trên 1000 trẻ sinh ra sống [8]. Nghiên cứu tại Khánh Hoà của Miyakawa và cộng sự (2014) cho thấy nhiễm rubella bẩm sinh khoảng 151/100.000 trẻ sinh ra sống [9]. Theo Toizumi và cộng sự (2019) ước tính mắc hội chứng rubella bẩm sinh trung bình tại Việt Nam khoảng từ 2,1 đến 2,3 trẻ trên 1000 trẻ sinh ra sống [10].

Ở nước ta, từ năm 2015 vắc xin rubella đã được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng. Tuy nhiên, chương trình tiêm chủng mở rộng chưa được bao phủ đầy đủ gây ra những khó khăn đối với công tác phòng ngừa và điều trị bệnh. Mặt khác những di chứng do trẻ mắc rubella bẩm sinh trong giai đoạn dịch từ 2009 đến 2012 vẫn đang là những thách thức trong công tác điều trị, phục hồi chức năng và hoà nhập cộng đồng cho trẻ.

Nhiều nghiên cứu cho thấy hậu quả nặng nề của nhiễm mắc rubella bẩm sinh. Nazme và cộng sự (2015) nhận thấy có khoảng 60% trẻ mắc rubella bẩm sinh [11]; tỷ lệ này tại Hà Nội giai đoạn 2011-2012 là 63,7% [12]. Dực thủy tinh thể chiếm khoảng 35% tổng số ca mắc rubella bẩm sinh [13], [14]. Theo

kết quả nghiên cứu tại Hà Nội năm 2011-2012 tỷ lệ này là 46,9% [12]. Nghiên cứu tại bệnh viện Phụ sản Trung ương cho thấy tăng nhãn áp bẩm sinh là 12%, đục thủy tinh thể 44%, viêm sắc tố võng mạc 4% [15]. Tỷ lệ bệnh tim mạch chiếm khoảng 60% số trẻ mắc rubella bẩm sinh theo Nazme và cộng sự (2015) [11]. Tại Hà Nội theo nghiên cứu năm 2011-2012 là 63,7% [12], tại bệnh viện Phụ sản Trung ương là 72% [15]. Theo Simon tỷ lệ khuyết tật trí tuệ chiếm 6% đến 40% [16]. Mắc rubella bẩm sinh còn có thể gây ra các rối loạn phát triển, tự kỷ [17]. Đặc biệt là mối liên quan giữa tình trạng nhiễm rubella thời kỳ bào thai với các khuyết tật, khiếm khuyết ở trẻ cũng đã được công bố trong kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới như Peckham và cộng sự (1972) [18], Miller (1982) [19], Ohkusa Y và cộng sự (2014) [20], Simons và cộng sự (2016) [16].

Tuy nhiên, tại Việt Nam cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng các biểu hiện của hội chứng rubella bẩm sinh và sự phát triển của trẻ bị rubella bẩm sinh. Mặt khác, cũng chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thời điểm nhiễm rubella thời kỳ mẹ mang thai đến khiếm khuyết ở trẻ bị rubella bẩm sinh. Việc nghiên cứu có hệ thống về rubella bẩm sinh nhằm đưa ra chiến lược phòng ngừa hội chứng rubella bẩm sinh là rất cần thiết. Mặt khác, xác định được đặc điểm diễn biến lâm sàng ở trẻ mắc rubella bẩm sinh sẽ giúp cho công tác chuẩn bị kế hoạch điều trị, phục hồi chức năng, hoà nhập cộng đồng cho trẻ khuyết tật do mắc rubella bẩm sinh. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: “**Nghiên cứu dịch tễ học lâm sàng bệnh rubella bẩm sinh và mối liên quan của rubella ở mẹ theo thời kỳ mang thai tới thai nhi**”. Nhằm 2 mục tiêu sau:

1. *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.*
2. *Đánh giá mối liên quan giữa thời điểm nhiễm rubella ở mẹ theo thời kỳ mang thai tới dị tật/ tình trạng bệnh lý do nhiễm rubella ở thai nhi.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. VIRUS RUBELLA VÀ BỆNH RUBELLA

1.1.1. Lịch sử bệnh rubella

Rubella (Rötheln trong tiếng Đức) hay còn gọi là sởi Đức do virus Rubella gây ra. Năm 1740, Friedrich Hoffmann đã mô tả trường hợp lâm sàng rubella đầu tiên. Sau đó được hai bác sỹ người Đức xác nhận là Bergen năm 1752 và Orlow năm 1758. Mặc dù có sự chính xác về bản chất của bệnh, nhưng cả hai tác giả này đều cho rằng rubella có nguồn gốc từ bệnh sởi. Chỉ đến năm 1814 George de Maton mới lần đầu tiên cho rằng rubella là một bệnh riêng [21].

Vào năm 1841, bác sỹ người Anh Henry Veale ghi nhận một dịch rubella ở một trường nam sinh tại Ấn Độ. Trước khi dịch xảy ra, dù khi đó bệnh còn được biết đến là Rötheln, nhưng Henry Veale đã công bố sự phát hiện của mình dưới thuật ngữ rubella (gốc tiếng Latin là nốt đỏ nhỏ). Tuy nhiên, chỉ đến năm 1881, rubella mới chính thức được công nhận là một bệnh riêng [22].

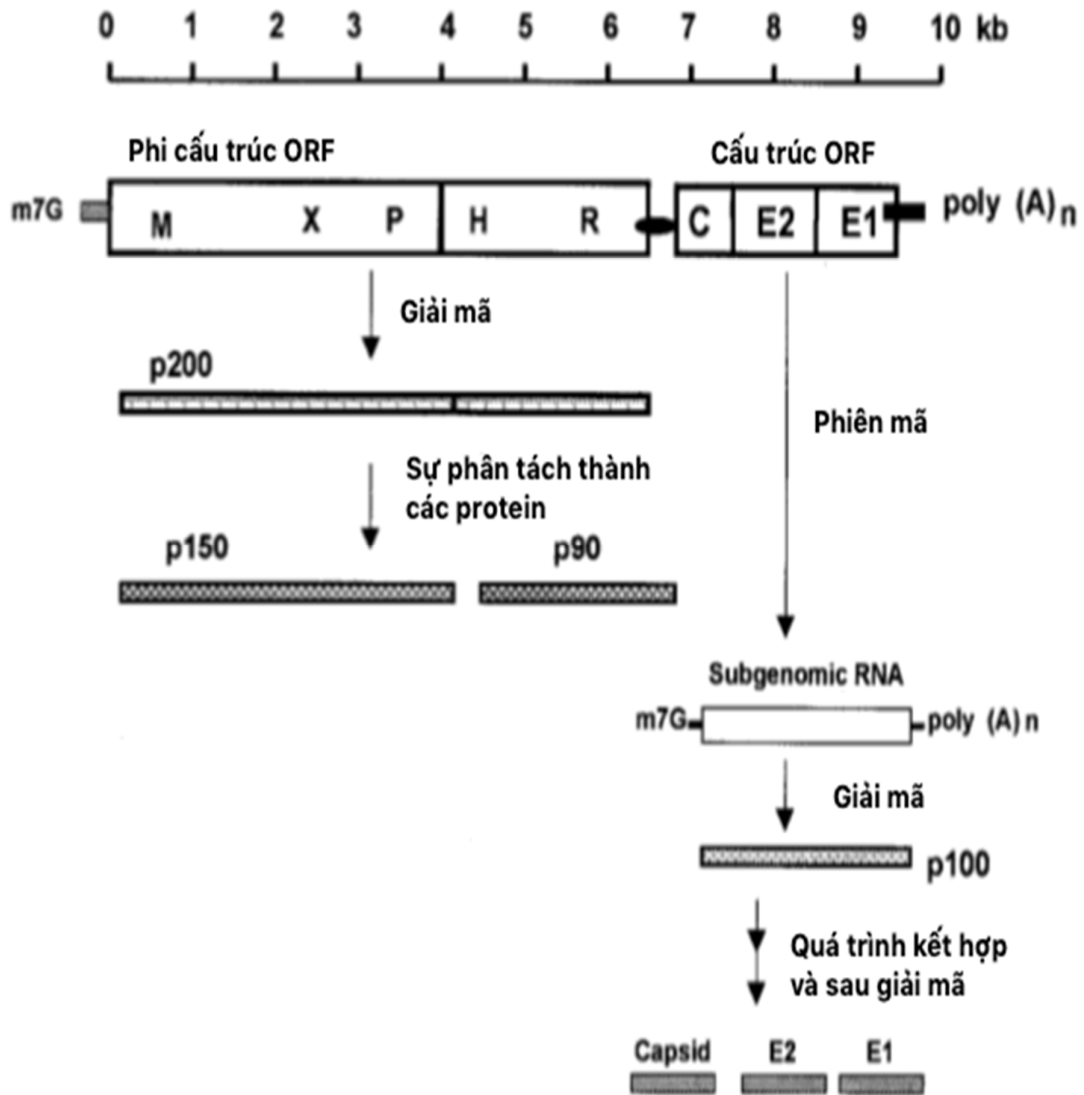
Năm 1914, Hess lần đầu tiên cho rằng virus là nguyên nhân gây ra bệnh rubella. Vào năm 1938, Hiro và Tosaka khẳng định lại ý kiến của Hess bằng kết quả nghiên cứu của mình, khi cấy truyền RV cho trẻ em từ người bệnh. Mặc dù vậy, đến năm 1962, Weller và Neva mới phân lập được virus gây bệnh rubella (RV) [21].

Cho đến 1941, rubella vẫn được xem như một bệnh nhẹ, có ít biến chứng và xuất hiện hầu hết là ở trẻ em. Tuy nhiên, trong cùng năm, một bác sỹ nhãn khoa người Úc là Gregg ghi nhận và thông báo là trẻ sơ sinh đục thủy tinh thể kèm bệnh tim bẩm sinh thường là con các bà mẹ có tiền sử nhiễm RV khi

mang thai giai đoạn đầu. Quan sát của Gregg sau đó đã được khẳng định từ các báo cáo độc lập của Pitt và Keir năm 1965 tại Úc [23], của Lundstorm năm 1962 tại Thụy Điển [24] và của Greenberg năm 1957 tại Mỹ [25]. Những nghiên cứu của các tác giả này đã nêu vai trò của RV trong bệnh đục thủy tinh thể bẩm sinh, bệnh tim bẩm sinh và điếc bẩm sinh ở trẻ sơ sinh. Hội chứng rubella bẩm sinh (CRS) được chấp nhận trong giới y học kể từ thời điểm này.

1.1.2. Cấu trúc và bộ gen virus rubella

Rubella virus là thành viên của nhóm Rubivirus, thuộc họ Togaviridae [13]. RV là dạng có vỏ bọc, bộ gen RNA chuỗi đơn dương, có độ dài 9,762 nucleotides (nt), chứa một mũ chụp 5'-methylated nucleotide, một đuôi 3'-polyadenylated và hai khung đọc mở (ORFs). Sự hiện diện của mũ chụp 5'-methylated nucleotide và đuôi 3'-polyadenylated giống với chuỗi thông tin RNA của tế bào (mRNA) và cho phép enzyme tế bào vật chủ nhận dạng trực tiếp bộ gen RV. ORFs nằm gần đoạn 5'-methylated nucleotide này giải mã cho các proteins không có vai trò cấu trúc (gồm NSPs; P150 và P90) nhưng có chức năng trong việc nhân lên của RNA. Trong khi đó, ORFs gần đoạn 3'-polyadenylated giải mã cho các proteins có vai trò cấu trúc (gồm SPs, capsid protein, CP và 2 protein vỏ là E1 và E2) chúng có thể kết hợp cùng nhau tạo thành virion (Hình 1.1). Bộ gen RV còn chứa 3 vùng không đọc được (UTR's), bao gồm đoạn dài 40nt, 5' ở cuối bộ gen (5'UTR), ~118 nt giữa SP và NSP ORFs, và đoạn dài 59 nt 3' ở cuối gen (UTR). Bộ gen RV có hàm lượng GC cao nhất (~70%) trong tất cả RNA virus được biết đế [26], [27].

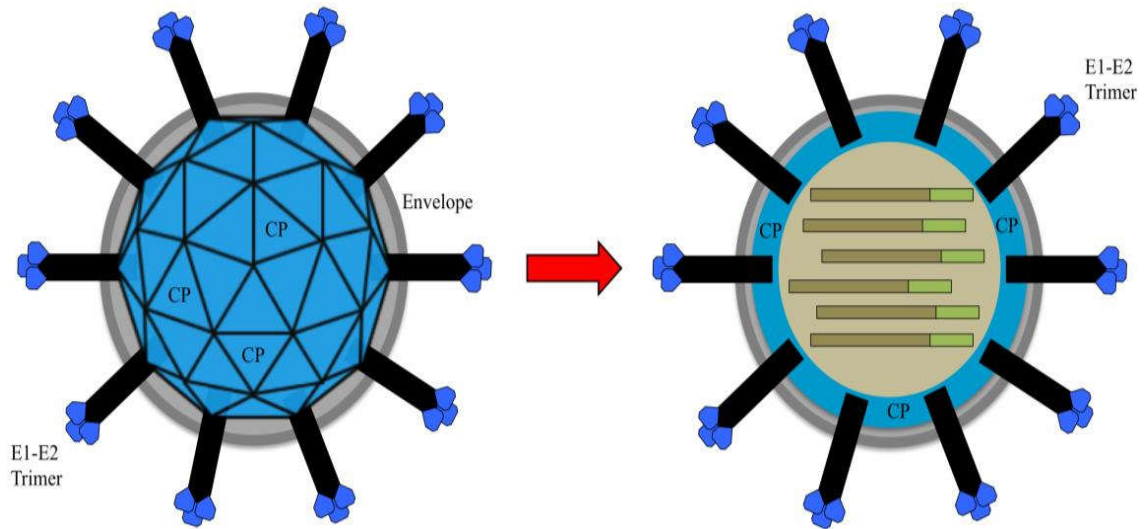


Hình 1.1. Bộ gen và sự mã hoá ở virus rubella

(Nguồn Jia-Yee Leel và cộng sự [28])

Các virion của RV có đường kính 70 nm, bao gồm một vỏ lipid chứa 2 glycoproteins E1 và E2, một nucleocapsid, RNA và capsid protein. Lõi của nucleocapsid có đường kính từ 30-35nm với một T=4 khối 20 mặt đối xứng [27], [29], và disulphide-linked homodimer capsid protein [30]. Capsid protein này được gắn với màng virus bởi C-termini và giữ peptide tín hiệu giả định của glycoprotein E2. N-termini ở vỏ virus, chứa phần lớn vùng liên kết

RNA (6596–6680 nucleotides). Khu vực này còn có vai trò điều hòa tổng hợp tiểu hệ gen RNA [27], [29]. Các lipid vùng vỏ virus có nguồn gốc từ tế bào vật chủ. Glycosyl hoá các glycoprotein E1 và E2 là các protein xuyên màng loại 1. Chúng cùng tồn tại như cấu trúc dị dinmer (cấu trúc gồm 2 chuỗi khác nhau) hình thành các gai glycosyl hoá ở bề mặt virion [31]. Cấu trúc trong suốt của glycoprotein E1 của RV có sự khác biệt có ý nghĩa so với cấu trúc tương tự ở Alphavirus và Flavivirus và gợi ý rằng những sự khác biệt này có thể do kết quả của sự chèn cấu trúc này vào khu vực gen của RV [32].



Hình 1.2. Cấu trúc virion của virus rubella

(Nguồn: Cloete (2014) [21])

1.1.3. Lây truyền virus rubella và biểu hiện bệnh

Virus rubella được lây truyền qua dịch tiết đường hô hấp người nhiễm RV. Nhìn chung trẻ em mắc bệnh thường là do lây nhiễm từ cha mẹ, người xung quanh hoặc bạn cùng lớp. Lây nhiễm giữa người lớn với nhau hay gặp ở những tân binh và thủy thủ đoàn. Theo Ingalls và cộng sự (1967) thì thời gian giao tiếp đủ dài giữa các vật chủ là yếu tố cần thiết cho RV lây truyền giữa các cá nhân [33].

Trẻ sơ sinh bị rubella bẩm sinh phát tán ra lượng lớn RV từ các dịch bài tiết cơ thể, có thể kéo dài tới 1 năm sau sinh, nên có thể lây truyền RV cho người lớn chăm sóc trẻ sơ sinh [34], hoặc những trẻ xung quanh. Tại các nước phát triển, người ta đã nhận thấy từ một ca mắc rubella có thể lây truyền cho 3-8 trường hợp phụ nữ mang thai [35].

RV bám dính và nhân lên chủ yếu ở vòm họng, đường hô hấp trên và các hạch lympho vùng. Sau khoảng 5-7 ngày phơi nhiễm có thể xuất hiện triệu chứng điển hình. Cũng trong khoảng thời gian đó có thể có xuất hiện tình trạng nhiễm RV qua bào thai [35].

Trong tuần nhiễm rubella đầu tiên, có thể có những triệu chứng điển hình hoặc không có triệu chứng đặc biệt nào [36]. Nhiều bệnh khác có thể có các biểu hiện giống với nhiễm RV, làm việc chẩn đoán rubella khó chính xác. Trong một nghiên cứu tại Anh ở những trẻ dưới 5 tuổi có biểu hiện phát ban, chỉ có 3% số trường hợp là dương tính với rubella [37]. Ở những khu vực nhiệt đới khác nhau, Alphavirus và Flavivirus được ghi nhận là những nguyên nhân phổ biến gây các triệu chứng giống rubella [38].

Vì khó khăn trong việc phân biệt triệu chứng RV với các bệnh khác, chỉ phương pháp xét nghiệm mới đáng tin cậy. Phát hiện nhiễm RV cấp tính thông qua một trong 2 phương pháp đáng tin cậy sau:

(a) Nuôi cấy virus, phát hiện RV bởi phản ứng chuỗi polymerase (polymerase chain reaction – PCR);

(b) Xác định sự hiện diện của kháng thể IgM đặc hiệu kháng rubella, hoặc sự tăng lên có ý nghĩa của kháng thể IgG huyết thanh giữa giai đoạn cấp tính và giai đoạn lui bệnh [34].

Nhiễm RV giai đoạn tiềm ẩn có thời gian tối đa để virus nhân lên là từ 24-48 giờ sau phơi nhiễm [36]; thời gian ủ bệnh trung bình là 14 ngày (dao động từ 12-21 ngày). Trong tuần thứ 2 sau phơi nhiễm, có thể có tiền triệu như sốt nhẹ (<39 oC), khó chịu, sổ mũi nhẹ, và viêm kết mạc nhẹ. Các triệu chứng này chủ yếu gặp ở người trưởng thành. Sưng các hạch bạch huyết phía sau tai và sau cổ là đặc trưng và xuất hiện trước phát ban 5-10 ngày. Trẻ em thường ít có hoặc không có triệu chứng toàn thân. Đôi khi rubella có thể có biểu hiện lâm sàng rất giống sởi về các biểu hiện như sốt nặng và triệu trứng toàn thân, nhưng thường không có đốm Koplik [13]. Nhiễm virus huyết kết thúc khi có đáp ứng miễn dịch của cơ thể. Mặc dù vậy, RV có thể vẫn tồn tại ở vòm họng và nước tiểu cho tới 1-2 tuần [39].

Ở thời điểm cuối giai đoạn ủ bệnh, ban đỏ sần xuất hiện ở mặt và cổ. Ban rubella xuất hiện ở 50-80% số người nhiễm rubella và đôi khi bị xác định nhầm thành sởi hoặc bệnh tinh hồng nhiệt (sốt scarlet). Ban sần đỏ của rubella bắt đầu ở mặt và cổ và tiến triển dần xuống thân. Các ban này có thể ngứa và thường kéo dài từ một đến ba ngày. Ban trong rubella thường nhạt hơn ban sởi và không hợp lại với nhau, nên có thể khó phát hiện, đặc biệt là ở vùng da tập trung sắc tố [13].

Bệnh rubella thường nhẹ, các hậu quả biến chứng nặng nề thường chỉ có ở các trường hợp nhiễm rubella bẩm sinh. Triệu chứng tạm thời về khớp (viêm khớp, đau khớp) có thể có gặp tới 70% số người trưởng thành là phụ nữ mắc rubella, thường bắt đầu trong khoảng 1 tuần sau phát ban và thời gian diễn hình kéo dài từ 3-10 ngày, nhưng đôi khi có thể kéo dài tới 1 tháng. Các biểu hiện khác bao gồm xuất huyết giảm tiểu cầu (1 trong 3000 ca mắc rubella) và viêm não (1 trong 6000 ca mắc). Qua các vụ dịch gần đây ở Tonga

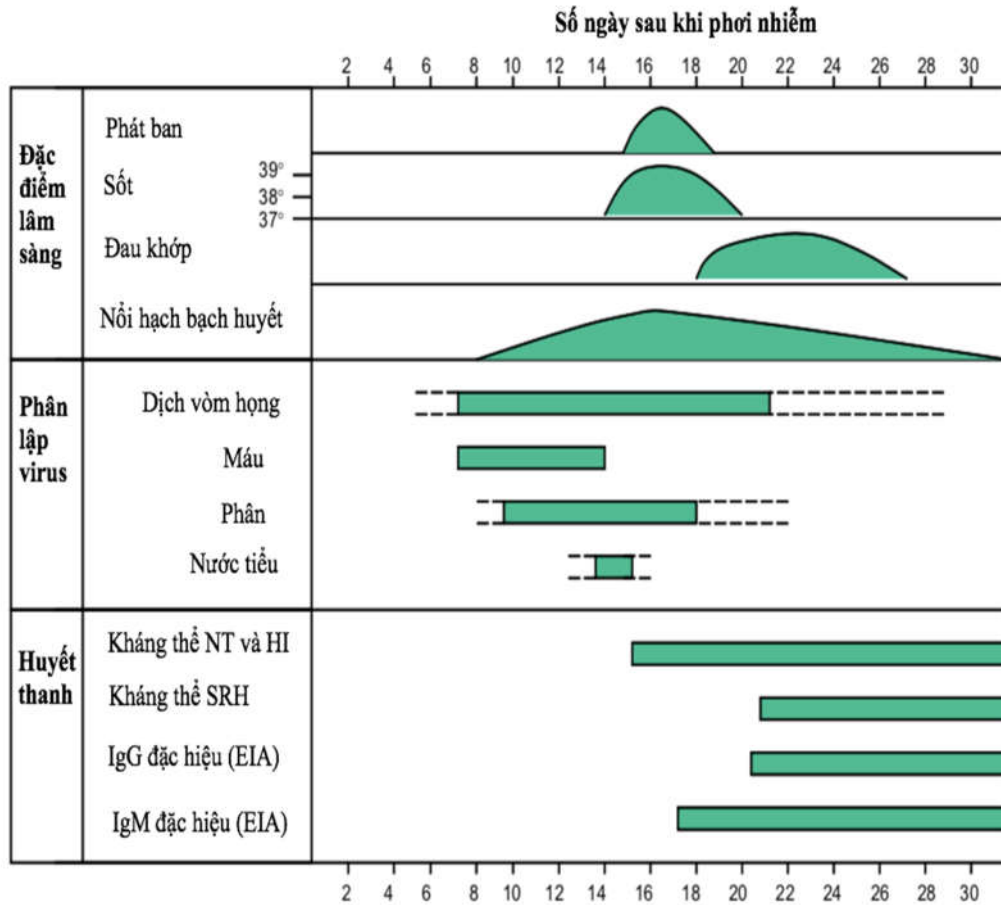
(2002) và Samoa (2003), người ta thấy viêm não đường như ngày càng nhiều hơn, với ước tính khoảng từ 1/300 ca đến 1/1500 ca mắc [13]

Ngày nay, một số virus (Enterovirus, Adenovirus, Parvovirus B19 và Arbovirus) cũng được biết là nguyên nhân gây phát ban và có hậu quả giống rubella. Nhiễm virus rubella (RV) thường nhầm lẫn với một số bệnh như sởi và sốt dengue nếu không dùng xét nghiệm chẩn đoán phân tử [40]. Vì chưa có khả năng phân biệt một cách hoàn toàn chính xác giữa rubella với các bệnh khác, nên việc xác định tỷ lệ mắc rubella và rubella bẩm sinh trước 1914 là không thể thực hiện được. Tuy vậy, nhiều vụ dịch rubella lớn đã được ghi nhận từ thập niên 1960, ở nhiều quốc gia trên thế giới [3], [41], [42], [43]. Kể từ khi có vắc xin RV, nhiễm virus rubella và mắc rubella hầu như được loại trừ ở những quốc gia phát triển [44], [45], [46]. Tuy nhiên, RV vẫn tiếp tục là nguyên nhân gây ra nhiều vụ dịch lớn ở nhiều nơi trên thế giới [47], [48], [49].

1.1.4. Đáp ứng miễn dịch và xét nghiệm nhiễm rubella

1.1.4.1. Đáp ứng miễn dịch

Kháng thể ngưng kết hồng cầu (HI) và kháng thể trung hoà (NT) phát triển nhanh và có thể được tìm thấy khi ban vẫn còn tồn tại; kháng thể đặc hiệu IgG được tìm thấy bằng EIA (enzyme immunoassay) và SRH (single radial haemolysis) có thể thấy vài ngày sau đó.



Hình 1.3. Đáp ứng miễn dịch của cơ thể với virus rubella

(Nguồn: WHO 2008 [13])

Phát hiện kháng thể đặc hiệu bằng các kỹ thuật EIA hoặc RIA (radioimmunoassay – phương pháp miễn dịch phóng xạ), cho thấy IgM đặc hiệu kháng rubella xuất hiện đầu tiên, kế tiếp là IgG1, IgG3 và IgA [50], [51], [52]. IgM mang tính tạm thời, chuẩn độ cao nhất vào khoảng ngày thứ 7, kéo dài từ 4-12 tuần sau khi bị bệnh và hiếm khi kéo dài tới 1 năm [53], [54]. IgG1 đáp ứng mạnh hơn, tăng nồng độ và ái lực trong một vài ngày sau khi bị nhiễm [52]. Nồng độ IgG4 thấp khó phát hiện và phụ thuộc nhiều vào loại kháng nguyên được sử dụng trong xét nghiệm [55], [56]. Kháng thể IgA xuất hiện kéo dài với ít nhất là 5 năm [50]. Kháng thể IgD và IgE đặc hiệu kháng

rubella cũng tăng nhanh và kéo dài ít nhất 6 tháng [57]. Kháng thể IgG1 kéo dài ít nhất 20 năm, có thể suốt đời [50], [58], [59], nhưng thường giảm tới mức rất thấp khi lớn tuổi. Tái nhiễm là rất hiếm ở những người được miễn dịch tự nhiên [60].

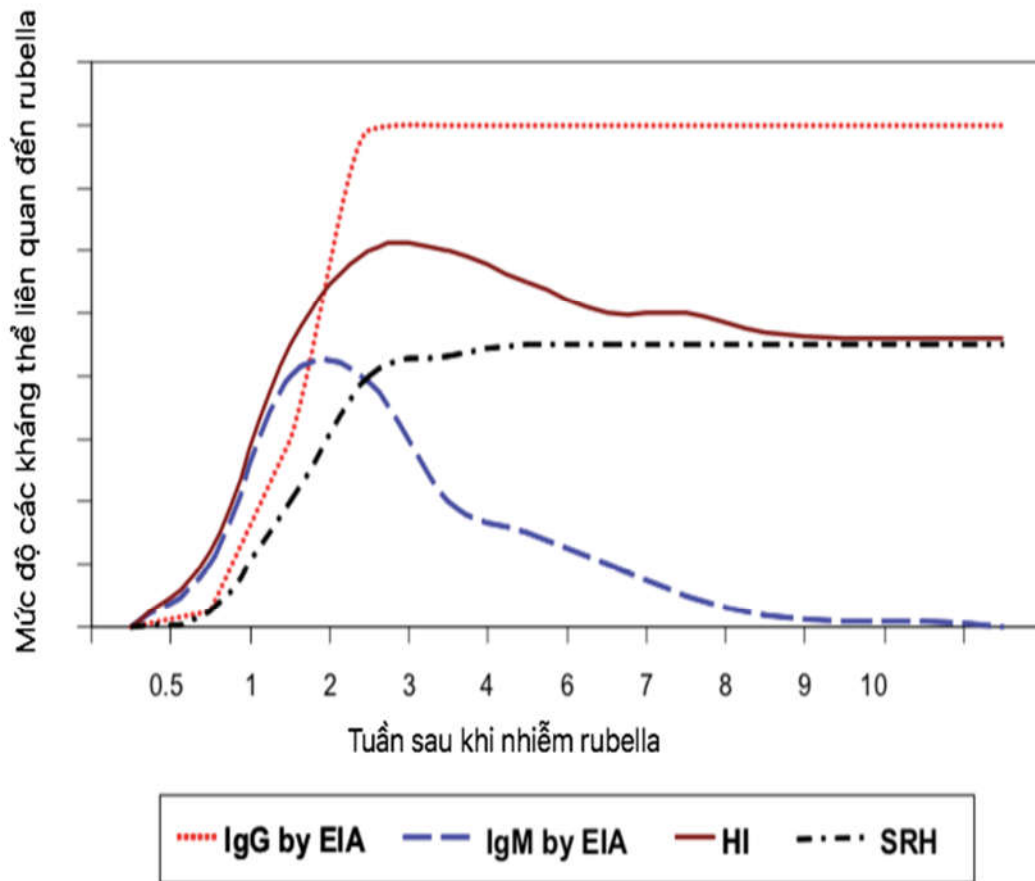
1.1.4.2. Chẩn đoán mắc rubella và đánh giá phụ nữ mang thai nhiễm rubella

Phương pháp xét nghiệm tin cậy là rất cần thiết trong chẩn đoán mắc rubella, bởi vì chẩn đoán lâm sàng không đáng tin cậy, đặc biệt chẩn đoán chính xác ở phụ nữ là cần thiết để xác định nguy cơ bị rubella bẩm sinh trong 16 tuần đầu mang thai. Ở một số quốc gia nơi cho phép phá thai, khi có nguy cơ khiếm khuyết bẩm sinh, chẩn đoán kịp thời để có thể phá thai khi còn sớm là rất quan trọng. Chẩn đoán không chính xác rubella thường dẫn đến phá thai nhầm ở những thai phụ khoẻ mạnh [61], ngược lại nếu bỏ sót chẩn đoán có thể dẫn tới sinh ra trẻ bị khuyết tật bẩm sinh.

Để chẩn đoán rubella có thể sử dụng cách đo nồng độ IgG, IgM rubella tăng cao hoặc phát hiện virus rubella ở trong dịch vòm họng bằng kỹ thuật RT-PCR hoặc phân lập virus [62], [63, 3].

**** Chẩn đoán rubella bằng xác định nồng độ IgM đặc hiệu rubella***

IgM đặc hiệu kháng rubella thường được phát hiện 4-30 ngày sau khi bị bệnh và có thể lâu hơn. Ở phụ nữ mang thai, kết quả IgM dương tính cần được khẳng định bằng xác định nồng độ IgM kháng rubella huyết thanh lần 2, đi kèm với sự tăng IgG có ý nghĩa [63], [64]. Cần chú ý rằng đáp ứng IgM rubella phụ thuộc vào độ nhạy của kỹ thuật [63], [65]. Xét nghiệm huyết thanh là cần thiết để khẳng định nhiễm rubella hay không, cũng như nhiễm các virus khác cũng có thể gây phát ban và sốt (Sởi, parvovirus B19, enterovirus, adenovirus, herpes virus 6, dengue và nhóm streptococci A và C) [62], [66], [66], [67]. Cũng cần nhớ rằng IgM đặc hiệu kháng rubella có thể được phát hiện sau tiêm vắc xin rubella, MR hoặc MMR [62].



Hình 1.4. Đáp ứng kháng thể đặc hiệu rubella

Cần đặc biệt lưu ý khi phát hiện thấy IgM rubella ở phụ nữ mang thai không có tiền sử mắc rubella hoặc các bệnh giống rubella, nhằm tránh việc phá thai không cần thiết [61]. Kết quả dương tính sai có thể do sự hiện diện của yếu tố dạng thấp (rheumatoid factors) hoặc phản ứng chéo với một số virus khác. Hơn nữa, sự hiện diện kháng thể IgM lâu dài có thể được phát hiện khoảng 2-3% phụ nữ mang thai sau vài tháng hoặc vài năm nhiễm hoặc tiêm vắc xin [63], [68]. Ở một số nước, nơi rubella tiếp tục lưu hành, IgM còn được phát hiện sớm sau khi tái nhiễm rubella, đặc biệt là người tiêm vắc xin.

*** Chẩn đoán rubella bằng xác định nồng độ IgG đặc hiệu rubella**

Để phát hiện được sự tăng IgG có ý nghĩa, trước hết cần lấy sớm huyết thanh, ngay khi có biểu hiện và lần thứ 2 là vào ≥ 5 ngày sau đó.

Test về ái lực của IgG1 đặc hiệu kháng rubella có thể cần được yêu cầu trong một số trường hợp, khi IgM là chứng cứ chính của nhiễm virus [63], [69], [70]. Kỹ thuật immunoblot xác định kháng thể với các protein cấu trúc cũng hữu ích, nhưng ít được sử dụng rộng rãi.

Phụ nữ mang thai phơi nhiễm các bệnh giống rubella cần được test IgG và IgM đặc hiệu kháng rubella càng sớm càng tốt sau khi phơi nhiễm. Sẽ là bình thường khi test phụ nữ với tiền sử tiêm vắc xin rubella, trừ khi kháng thể IgG ≥ 110 IU/ml được phát hiện trước đó trong huyết thanh sau khi tiêm vắc xin. Phụ nữ có kết quả xét nghiệm IgG rubella và không có IgM rubella cho phép đảm bảo không có bằng chứng nhiễm rubella. Phụ nữ có kết quả xét nghiệm huyết thanh âm tính và phụ nữ có nồng độ kháng thể IgM < 10 IU/ml cần được xét nghiệm lại trong vòng 7-10 ngày cho tới 4 tuần sau khi phơi nhiễm cho đến khi đảm bảo chắc chắn rằng không bị nhiễm.

Khi mang thai 3 tháng đầu nghi ngờ nhiễm rubella nhưng không khẳng định được, chẩn đoán trước sinh có thể được cân nhắc bằng việc sử dụng dịch ối và/hoặc máu thai nhi [63], [71]. Chẩn đoán trước sinh có giá trị khẳng định nhiễm rubella ở 12-18 tuần thai.

- Ái lực của kháng thể đặc hiệu IgG1 rubella

Xét nghiệm ái lực IgG1 giúp chẩn đoán, đặc biệt phân biệt rubella lần đầu với rubella tái nhiễm và xác định sự hiện diện thường xuyên của đáp ứng IgM và IgM không đặc hiệu. Phương pháp chẩn đoán phổ biến nhất là dùng chất 6-8M urê hoặc DEA để tách rửa kháng thể ái lực thấp từ hỗn hợp kháng thể -kháng nguyên trong EIA [63], [72].

Sau khi nhiễm cấp tính lần đầu, sự tăng ái lực IgG từ thấp ở 4 tuần đầu tiên, tới ái lực cao ở hơn 90% bệnh nhân sau 4 tuần, khi phương pháp tách rửa 35mM diethylamine (DEA) được sử dụng. Trong tái nhiễm, IgG ái lực cao được phát hiện sớm trong 2-4 tuần sau tiếp xúc với rubella. Sau khi tiêm vắc

xin, ái lực tăng dần lên, với ái lực kháng thể được phát hiện mức <10% ở người tiêm vắc xin sau 5 tháng, mức 20-40% sau 5-9 tháng và 50% sau 10-12 tháng. Với mức xấp xỉ 30% ở người tiêm vắc xin, ái lực sẽ duy trì mức độ trung bình trong nhiều năm.

**Đáp ứng kháng thể kháng E1, E2 và C của virus*

Zhang và cộng sự (1992) lần đầu tiên báo cáo sự phát hiện tin cậy về mức độ kháng thể đặc hiệu bằng kỹ thuật immunoblot [73]. Kết quả cho thấy IgG, IgA và IgM đặc hiệu phản ứng với proteins E1, E2 và C. Kháng thể IgG và IgA với E1 xuất hiện giữa 7 và 30 ngày sau nhiễm, nhưng kháng thể IgG và IgA của E2 không được tìm thấy cho đến 1 tháng sau nhiễm. Kháng thể kháng C xuất hiện giai đoạn cấp tính, giảm và mất dần sau 1-3 năm. Kháng thể IgM với tất cả 3 proteins chỉ được thấy 7-30 ngày sau nhiễm [74].

Kỹ thuật immunoblot xác định rubella để đánh giá phân biệt nhiễm rubella lần đầu và tái nhiễm. Khi xác định rubella bằng kỹ thuật immunoblot dùng proteins tái tổ hợp của RV, đáp ứng IgG với E2 không phát hiện được cho đến khi 3-4 tháng sau mắc bệnh [75], 90% bệnh nhân có kháng thể E2 trước 5-6 tháng [63]. Sự xuất hiện chậm của kháng thể E2 làm cho phương pháp immunoblot hữu ích khi phân biệt nhiễm lần đầu và tái nhiễm, vì E2 được thấy sau 1 tháng tái nhiễm [63].

1.1.4.3. Chẩn đoán nhiễm rubella bẩm sinh

Nhiễm rubella bẩm sinh, bao gồm hội chứng rubella bẩm sinh và nhiễm rubella bẩm sinh không có khiếm khuyết, hầu hết được chẩn đoán bằng phát hiện IgM trong huyết thanh hoặc dịch nước bọt được lấy trước 3 tháng tuổi [63], [76]. Sau 3 tháng tuổi, nồng độ IgM rubella giảm xuống, nhưng vẫn còn phát hiện được ở >30% trẻ 6-12 tháng tuổi. Xét nghiệm IgM có độ tin cậy cao hơn xét nghiệm gián tiếp với kháng nguyên ở pha rắn (solid phase). Nếu IgM đặc hiệu không phát hiện được, việc chẩn đoán có thể được thực hiện bằng

cách phát hiện sự hiện diện lâu dài của kháng thể IgG giữa 7 và 11 tháng tuổi, hoặc phát hiện RV ở trong các dịch cơ thể bằng kỹ thuật RT-PCR hoặc bằng phân lập virus [77], [78]. Mẫu xét nghiệm phát hiện virus cho kết quả tốt nhất trước 3 tháng tuổi, nhưng RV hiếm khi được tìm thấy ở dịch vòm họng, nước tiểu và dịch não tủy sau 12 tháng tuổi.

1.1.4.4. Kháng thể niêm mạc và kháng thể trong dịch khác của cơ thể

** Dịch nước bọt:*

Kháng thể đặc hiệu rubella IgG và IgM có thể thấy trong dịch nước bọt với nồng độ thấp hơn [79], [80] và thường được phát hiện bằng phương pháp bắt kháng thể (antibody-capture methods) [81], [82]. Trong các nghiên cứu về kháng thể, xét nghiệm IgG ở nước bọt có độ nhạy khoảng 79% và độ đặc hiệu khoảng 90% khi so sánh với huyết thanh, nhưng độ nhạy giảm theo tuổi, chỉ 59% ở độ tuổi 40-49 [83]. Do đó, xét nghiệm này không đủ độ nhạy, độ đặc hiệu cho chẩn đoán có hiệu quả ở phụ nữ mang thai.

Nước bọt lấy trong khoảng từ tuần thứ nhất đến tuần thứ năm sau khi phát ban có thể được sử dụng để phát hiện IgM rubella với các mục đích chẩn đoán [82] và đo ái lực của IgG đặc hiệu [84].

** Nước tiểu:*

Kháng thể rubella IgG ở nước tiểu được tìm thấy bằng cách sử dụng kit EIA với độ nhạy là 96,2%, và độ đặc hiệu là 99%, và phù hợp tới 97,2% khi so với phát hiện kháng thể huyết thanh bằng EIA khác [85]. Một số nhà chuyên môn cho rằng xét nghiệm này có ích cho các mục đích chẩn đoán và nghiên cứu dịch tễ học, nhưng cần được đánh giá sâu hơn trước khi được sử dụng cho việc chẩn đoán.

** Mũi họng*

O'Shea và cộng sự (1985) đo IgA và IgG đặc hiệu rubella ở trong dịch mũi và chỉ ra rằng IgA vòm họng có thể được tìm thấy 6 tuần sau khi bị bệnh

và ở một số trường hợp có thể từ một đến 6 năm. IgG đặc hiệu rubella vòm họng có thể thấy ở một số trường hợp tối thiểu là 2 năm. Những xét nghiệm này không được sử dụng cho mục đích chẩn đoán, nhưng các kết quả này được quan tâm trong việc bào chế vắc xin dạng xịt [50].

1.2. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG NHIỄM, MẮC RUBELLA BẨM SINH Ở TRẺ SƠ SINH VÀ TRẺ NHỎ

1.2.1. Định nghĩa ca bệnh nhiễm rubella bẩm sinh

Nhiễm rubella bẩm sinh (congenital rubella infection):

Trẻ sơ sinh có thể có hoặc không có các biểu hiện lâm sàng về rubella, nhưng có bằng chứng xét nghiệm về nhiễm rubella. Các xét nghiệm có thể bao gồm: Phân lập virus, phát hiện kháng thể IgM đặc hiệu rubella hoặc dương tính trong xét nghiệm PCR với rubella,... [1].

Trẻ sơ sinh nhiễm rubella bẩm sinh có thể phát tán virus rubella từ chất dịch cơ thể đến 27 tháng tuổi, nhưng hầu hết trẻ em không phát tán RV sau 1 tuổi [63]. Trẻ sơ sinh phát tán virus rubella là nguồn gây bệnh cho người chăm sóc (nhân viên y tế, người thân trong gia đình) do vậy cần thiết tạo miễn dịch bằng tiêm vắc xin đối với người chăm sóc trẻ [86].

Hội chứng rubella bẩm sinh:

Hội chứng rubella bẩm sinh là trẻ mắc một trong các biểu hiện khuyết tật do virus rubella bao gồm [1]:

- + Đục thủy tinh thể
- + Bệnh tăng nhãn áp bẩm sinh
- + Bệnh tim bẩm sinh (phổ biến là bệnh còn ống động mạch và hẹp động mạch phổi)
- + Giảm hoặc mất thính lực
- + Bệnh sắc tố võng mạc
- + Ban xuất huyết da
- + Gan to
- + Vàng da

- + Tật đầu nhỏ
- + Chậm phát triển
- + Viêm não, màng não
- + Bệnh xương thấu quang

Hậu quả và mức độ bất thường của nhiễm rubella bẩm sinh có mối liên quan chặt chẽ với tuổi bào thai tại thời điểm bà mẹ nhiễm rubella. Diéc thường xuất hiện phổ biến và thường chỉ được ghi nhận hay phát hiện muộn. Mặc dù có thể không thật rõ ràng ở một số thời điểm nhất định, nhưng có thể khẳng định chắc chắn dựa vào một số đặc điểm lâm sàng về bất thường rubella bẩm sinh, bao gồm: đục thủy tinh thể, bệnh thiên đầu thống (tăng nhãn áp), bệnh võng mạc, tim bẩm sinh, bào thai kém phát triển và rối loạn tâm thần vị thành niên hoặc khi trưởng thành [34], [87].

Bảng 1.1. Hội chứng bất thường rubella bẩm sinh

Khiếm khuyết	Bất thường liên quan	Thời gian nhận biết	Triệu chứng	
			Tạm thời	Lâu dài
Chung	Nhẹ cân sau sinh	Trẻ sơ sinh	+	-
	Đầu nhỏ	Trẻ sơ sinh	-	+
Mắt	Đục thủy tinh thể (1 bên/cả 2)	Trẻ nhỏ	-	+
	Tật không có mắt	-	-	+
	Bệnh tăng nhãn áp	Trẻ nhỏ	-	+
	Bệnh sắc tố võng mạc	Trẻ nhỏ	-	+
Tim mạch	Bệnh còn ống động mạch	Trẻ nhỏ	-	+
	Bệnh thông liên thất	Trẻ nhỏ	-	+
	Hẹp động mạch phổi ngoại vi	Trẻ nhỏ	-	+
	Viêm cơ tim	Trẻ nhỏ	-	+

Khiếm khuyết	Bất thường liên quan	Thời gian nhận biết	Triệu chứng	
			Tạm thời	Lâu dài
Thính giác	Điếc	Trẻ nhỏ	-	+
	Giảm khả năng nói liên quan đến điếc	Trẻ nhỏ	-	+
Hệ trung ương thần kinh	Chậm phát triển tâm thần	Trẻ nhỏ	-	+
	Giảm vận động	-	-	+
	Viêm màng não	Sơ sinh	-	+
	Viêm não do rubella	Sơ sinh	-	+
	Chứng đầu nhỏ	Sơ sinh		

Nguồn: Các tác giả Dudgeon (1975); Parkman (1996); Cutts và cộng sự (1997) [2], [3], [87].

Hầu hết các biểu hiện của rubella bẩm sinh là để lại các di chứng lâu dài ảnh hưởng đến sức khỏe của trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, gây ra các rối loạn phát triển ở trẻ, ảnh hưởng lớn đến chất lượng sống của trẻ và là gánh nặng lên chi phí điều trị, phục hồi chức năng cho trẻ.

1.2.2. Tỷ lệ mắc hội chứng rubella bẩm sinh

Nguy cơ mắc rubella bẩm sinh dao động giữa các nước có điều kiện kinh tế xã hội và dịch tễ khác nhau. Trước khi vắc xin rubella được đưa vào sử dụng, tỷ lệ rubella bẩm sinh dao động từ 0,1-0,2 trên 1000 trẻ sinh ra sống và từ 0,8-4,0 trên 1000 trẻ sinh ra khi dịch xảy ra [6]. Dịch rubella lớn dẫn tới mức tàn tật cao đã được ghi nhận tại Mỹ khoảng thời gian từ 1964-1965. Vụ dịch này có mối liên quan đến 12,5 triệu ca rubella, bao gồm >2000 ca đầu nhỏ, >11,250 ca phải phá thai ngoài ý muốn, và >20.000 ca mắc rubella bẩm sinh (trong 20.000 ca này, có >8000 ca bị điếc; 3.500 ca điếc/mù ở trẻ em và 1.800 trẻ khuyết tật trí tuệ [6].

Vào năm 1996, có khoảng 22.000 ca sinh ra mắc CRS tại khu vực Châu Phi, khoảng 46.000 ca CRS tại khu vực Đông Nam Á, và gần 13.000 ca CRS ở khu vực tây Thái Bình Dương [5], [88]. Năm 2010 tỷ lệ mắc CRS ước tính khu vực Mỹ và Châu Âu có khoảng <2 ca , khu vực Trung Đông là 25 ca/100.000 trẻ sinh ra sống, Tây Thái Bình Dương là 90 ca/100.000 trẻ sinh ra sống, khu vực Đông Nam Á khoảng 116 ca/100.000 trẻ sinh ra sống và Châu Phi khoảng 121 ca/1000.000 trẻ sinh ra sống [89]

Tại khu vực Đông Nam Á, theo Grant và cộng sự (2017) là khu vực có số ca CRS cao nhất, và chiếm tới 87% (319/367) số ca được ghi nhận trên toàn thế giới trong năm 2016 [90]. Ngay cả các quốc gia như Nhật Bản khi xảy ra dịch rubella, xét nghiệm chẩn đoán nhiễm rubella chậm ở các bà mẹ mang thai trung bình 24,2 tuần, phân tích trên 480 các bà mẹ nhiễm rubella năm 2018, ước tính số ca mắc CRS là 9,7 ca [91].

Tại Việt Nam, bệnh rubella lưu hành theo chu kỳ, một vụ dịch lớn với quy mô toàn quốc đã xảy ra vào năm 2011. Đã có 10.491 trường hợp mắc trong 5 năm, tương ứng tỷ lệ mắc trung bình hàng năm trong giai đoạn này là 2,4/100.000 dân. Bệnh Rubella mắc cao nhất từ tháng 2 đến tháng 4 và đạt đỉnh vào tháng 3. Khu vực Nam Trung Bộ, Tây Nam Bộ, Đông Bắc và Tây Bắc là vùng có tỷ lệ mắc cao nhất. Nhóm 10-15 tuổi (38,1/100.000 dân) và nhóm 15-19 tuổi (32,4/100.000 dân) là nhóm có tỷ lệ mắc cao nhất, chiếm 53,6% tổng số trường hợp mắc. Trong số các trường hợp phụ nữ mắc Rubella, cao nhất ở nhóm 15-49 tuổi cho thấy nhóm phụ nữ tuổi sinh đẻ có nguy cơ cao nhiễm Rubella. Có 91,8% số trường hợp mắc bệnh chưa được tiêm vắc xin Rubella hoặc không rõ tiền sử tiêm chủng. Kết quả nghiên cứu cho thấy cần thiết triển khai vắc xin Rubella trong chương trình tiêm chủng mở rộng cho nhóm trẻ em, thanh niên và phụ nữ tuổi sinh đẻ để khống chế bệnh Rubella và hội chứng Rubella bẩm sinh [92].

Nghiên cứu tại Khánh Hoà gần đây cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm rubella bẩm sinh khoảng 151 (95% CI 0-322) trên 100.000 trẻ sinh ra sống. Ước tính rằng 3788 trẻ (95% CI 3283-4143) sinh ra mắc rubella bẩm sinh hàng năm tại Việt Nam và tính chung khoảng 234 (95% CI 207-262) trẻ mắc rubella bẩm sinh trên 100.000 trẻ sinh ra sống. Một tỷ lệ đáng kể phụ nữ giai đoạn sinh nở có nguy cơ nhiễm rubella trong thời kỳ mang thai và đây là có thể là nguyên nhân gây ra tỷ lệ cao về sẩy thai, thai lưu, là gánh nặng rubella trên toàn lãnh thổ Việt Nam. Hiện nay vắc xin rubella đã được đưa vào chương trình quốc gia cho trẻ em và phụ nữ trong độ tuổi sinh nở nhằm giảm nhiễm rubella bẩm sinh ở trẻ em [9]. Theo Toizumi và cộng sự (2019) thì tỷ lệ mắc rubella bẩm sinh tại Việt Nam ước khoảng từ 2,1 đến 2,3/1000 trẻ sinh ra sống [10]

Cho đến nay, nhiều nước đã đưa chương trình tiêm vắc xin cho trẻ em và phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Nhiều nước phát triển đã kiểm soát được rubella, ở nước ta tỷ lệ nhiễm mắc rubella cũng có xu hướng giảm. Tuy vậy, mắc rubella vẫn còn do độ bao phủ tiêm chủng chưa được hoàn toàn. Mặt khác, các di chứng do rubella bẩm sinh gây ra vẫn còn do những vụ dịch lớn xảy ra trước đây (giai đoạn 2012 trở về trước). Do đó, nghiên cứu đặc điểm lâm sàng trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh vẫn rất cần thiết trong việc xây dựng các chương trình phục hồi chức năng, giúp trẻ phát triển và hoà nhập xã hội giảm gánh nặng cho gia đình.

1.2.3. Một số nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ

1.2.3.1. Đặc điểm lâm sàng sau sinh

Sinh non và thấp cân: Các biểu hiện lâm sàng về sinh non và thấp cân là phổ biến nhất ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh. Tại Tokyo, Nhật Bản sinh non chiếm 25% trẻ CRS [93]. Tỷ lệ nhẹ cân sơ sinh có mức giao động khá lớn với 86% tại Hà Nội trong giai đoạn 2011-2012 [12], và 25,5% số trẻ tại bệnh viện Phụ sản Trung ương [15]. Tỷ lệ nhẹ cân sơ sinh ở trẻ CRS trong nghiên cứu

của Toda và cộng sự (2015) tại nước ta chiếm 39% [94]. Trong khi các nghiên cứu tại Nhật tỷ lệ thấp cân là 68,8% trẻ sơ sinh mắc rubella bẩm sinh [93].

Giảm tiêu cầu: Giảm tiêu cầu sau sinh là phổ biến ở trẻ mắc rubella bẩm sinh sau sinh, với tỷ lệ 74,3% ở trẻ mắc rubella tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương [12] và 85% ở trẻ sơ sinh tại Hà Nội trong giai đoạn 2011 và 2012 [12]

Vàng da: là một biểu hiện của hội chứng rubella bẩm sinh và chiếm tỷ lệ khá cao. Tại nghiên cứu tại bệnh viện phụ sản Trung ương năm 2012 chiếm 88% trẻ mắc rubella bẩm sinh [15].

Gan to: Gan to cũng là biểu hiện rubella bẩm sinh khá phổ biến, chiếm khoảng 10-20% trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh theo WHO (2008) và Reef và cộng sự (2000) [13], [14]. Trong kết quả nghiên cứu trong năm 2011-2012 tại Hà Nội, ở nhóm trẻ CRS tỷ lệ gan to chiếm 62,8% [12].

1.2.3.2. Khuyết tật bẩm sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

*** Giảm thính lực**

Giảm thính lực là dạng khuyết tật phổ biến nhất ở trẻ mắc rubella bẩm sinh. Theo Kaushik và cộng sự (2018) tại Ấn Độ cho thấy CRS chiếm khoảng 10-15% tổng số ca đục thủy tinh thể [95]. Mặc dù vậy, các nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ giảm thính lực bẩm sinh ở trẻ mắc rubella cho các tỷ lệ rất khác nhau ở những quần thể khác nhau. Nghiên cứu tại Fukuoka, Nhật năm 1965-1985; nghiên cứu tại London, Anh những năm; nghiên cứu tại Italy, Tây Âu [16], nghiên cứu tại Indonesia [96] cho kết quả giảm thính lực ở trẻ mắc hội chứng rubella lên đến 100%

Tuy vậy, nghiên cứu tại Singapore năm 1969-1970 cho kết quả giảm thính lực chiếm 9% trẻ mắc rubella; nghiên cứu tại Calcutta, Ấn Độ năm 1970 đến 1975 cho tỷ lệ giảm thính lực là 5% số trẻ mắc rubella bẩm sinh; nghiên cứu tại Madurai, Ấn Độ năm 1999 đến 2006 cho kết quả giảm thính lực ở trẻ mắc rubella bẩm sinh là 4% [16].

Theo Nazme và cộng sự (2015) kết quả tổng hợp các bài báo cho thấy tỷ lệ giảm thính lực chiếm khoảng 60% trẻ mắc rubella bẩm sinh [11].

Ở nước ta, các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ giảm thính lực là phổ biến ở trẻ mắc rubella bẩm sinh. Nghiên cứu tại Hà Nội năm 2011-2012 cho thấy tỷ lệ giảm thính lực chiếm 63,7% [12].

*** Các bệnh về mắt bẩm sinh**

Các bệnh về mắt bẩm sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh điển hình và chiếm tỷ lệ cao nhất là bệnh đục thủy tinh thể. Tác giả Nazme và cộng sự (2015) tổng hợp các bài báo cho thấy trẻ mắc rubella bẩm sinh có 25% đục thủy tinh thể [11].

Mặc dù vậy các bệnh về mắt bẩm sinh là khá khác biệt trong các quần thể trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh khác nhau. Nghiên cứu tại Philadelphia, Mỹ năm 1951-1965; nghiên cứu tại Madurai, Ấn Độ từ năm 1993-2001 và từ năm 1999 đến năm 2006 đều cho kết quả các bệnh về mắt bẩm sinh chiếm 100% trẻ mắc rubella bẩm sinh [16]. Nghiên cứu tại Indonesia năm 2017 cho thấy tỷ lệ đục thủy tinh thể là 72,7% [96]. Trong khi đó các nghiên cứu tại London, Anh những năm 1966-1968 cho kết quả trẻ mắc các bệnh về mắt bẩm sinh là 12% trẻ mắc rubella; nghiên cứu tại New South Wales, Úc những năm 1964-1973 cho kết quả là 16% trẻ bị bệnh về mắt bẩm sinh trong số những trẻ mắc rubella bẩm sinh; nghiên cứu tại Italy, Tây Âu những năm từ 1970-1977 cho kết quả các bệnh về mắt chiếm 26% những trẻ mắc rubella bẩm sinh; nghiên cứu tại Calcutta, Ấn Độ những năm 1970-1975 cho thấy trẻ mắc rubella bẩm sinh có các bệnh về mắt bẩm sinh là 27%; nghiên cứu tại Mỹ những năm 1950 đến 1980 cho thấy tỷ lệ các bệnh về mắt chiếm 27% trẻ mắc rubella bẩm sinh [16].

Tại Việt Nam, nghiên cứu tại Hà Nội năm 2011-2012 cho thấy tỷ lệ bất thường về mắt là 46,9% [12]. Nghiên cứu tại bệnh viện Phụ sản Trung ương cho thấy trẻ sinh ra mắc CRS, tỷ lệ tăng nhãn áp bẩm sinh là 12%, đục thủy tinh thể

44%, viêm sắc tố võng mạc 4% [15]. Trong khi đó theo WHO, tỷ lệ đục thủy tinh thể chiếm khoảng 35% tổng số ca mắc rubella bẩm sinh [24], [90].

Ngoài ra, các bất thường về mắt còn được ghi nhận theo Gupta và cộng sự (2017) ở trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh còn có biểu hiện bất thường về tuyến lệ, trong đó phổ biến là tắc tuyến lệ [97].

*** Các bệnh tim, mạch bẩm sinh**

Nhìn chung các kết quả nghiên cứu cho kết quả về tỷ lệ bệnh tim mạch ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh là rất khác nhau. Theo Simons (2016) tổng hợp 6 nghiên cứu thuần tập thời kỳ mang thai cho kết quả tỷ lệ các bệnh tim mạch bẩm sinh chiếm 31%, và tổng hợp 7 nghiên cứu trường hợp và thuần tập ở các trường hợp trẻ sơ sinh được khẳng định bằng xét nghiệm, cho thấy kết quả trẻ mắc rubella bẩm sinh mắc bệnh tim mạch là 46% [16].

Nghiên cứu tại California, Mỹ trong những năm 1958-1966 cho kết quả trẻ mắc rubella bẩm sinh thì 100% mắc tim mạch. Nghiên cứu tại Philadelphia, Mỹ từ 1951 đến 1965 cho kết quả trẻ mắc rubella bẩm sinh có 91% mắc bệnh tim mạch bẩm sinh [16]. Nghiên cứu tại Indonesia của Herini (2017) cho thấy tim bẩm sinh chiếm 45,5% [96].

Trong khi đó, nghiên cứu tại London, Anh từ năm 1966 đến năm 1968 cho kết quả trẻ em mắc rubella bẩm sinh bị bệnh tim mạch chiếm 6%. Nghiên cứu tại Italy, Tây Âu từ những năm 1970 đến năm 1977 cho kết quả trong số các trẻ mắc rubella bẩm sinh có 15% bị bệnh về tim mạch. Nghiên cứu tại Fukuoka, Nhật những năm 1965-1985 cho kết quả trong số trẻ mắc rubella có 19% trẻ bị bệnh tim mạch bẩm sinh [16].

Tại Việt Nam, kết quả nghiên cứu năm 2011-2012 tại Hà Nội cho thấy tỷ lệ bệnh tim bẩm sinh ở nhóm trẻ mắc rubella bẩm sinh là 63,7% [12]. Nghiên cứu tại bệnh viện phụ sản Trung ương năm 2012 trên 25 đối tượng mắc rubella bẩm sinh tỷ lệ bất thường tim mạch chiếm 72% [15].

Đặc điểm phân bố các bệnh tim mạch theo tác giả Nazme và cộng sự (2015) ở trẻ mắc CRS có khoảng 60% rối loạn tim mạch, hầu hết các rối loạn tim mạch là bệnh còn ống động mạch, tiếp đến là bệnh hẹp động mạch phổi và các nhánh của động mạch phổi, tiếp đến là khiếm khuyết vách ngăn tim, mặc dù vậy có nhiều dị tật khác như hẹp van động mạch chủ, chứng Fallot, phình động mạch chủ, hẹp van ba lá, tắc vị trí hệ thống mạch máu khác [11]. Theo Sugishita Y và cộng sự (2015) nghiên cứu 16 trẻ sơ sinh mắc rubella tại Tokyo Nhật Bản cho thấy tỷ lệ bệnh tim bẩm sinh chiếm 75%, trong đó, bệnh còn ống động mạch 56,3%, bệnh hẹp động mạch phổi 12,5%, bệnh thông liên thất chiếm 1 trường hợp (6,3%), bệnh hẹp eo động mạch chủ 1 trường hợp (6,3%) [93]. Nghiên cứu tại bệnh viện phụ sản Trung ương năm 2012 cho thấy bệnh hẹp động mạch phổi chiếm 56% [15].

***Tổn thương não:** Theo Tổ chức y tế thế giới ở trẻ sơ sinh mắc rubella có tới 10-20% mắc viêm màng não [13], [14]. Theo kết quả nghiên cứu của Peckham (1972) trong số 45 bệnh nhi dương tính với kháng thể rubella, bại não bẩm sinh có 1 trường hợp chiếm 2,22% [18].

Bảng 1.2. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng trẻ mắc rubella bẩm sinh

Biểu hiện lâm sàng	Số nghiên cứu	Chủ đề nghiên cứu	Tỷ lệ % ghi nhận
Giảm khả năng nghe	10	68/113 (60%)	80-90%
Khiếm khuyết tim	9	46/100 (46%)	-
Còn ống động mạch	3	9/45 (20%)	30%
Hẹp động mạch phổi ngoại vi	3	6/49 (12%)	25%
Chứng đầu nhỏ	3	13/49 (27%)	Hiếm
Đục thủy tinh thể	3	16/65 (25%)	35%

Biểu hiện lâm sàng	Số nghiên cứu	Chủ đề nghiên cứu	Tỷ lệ % ghi nhận
Nhẹ cân sơ sinh	2	5/22 (23%)	50%-85%
Gan, lách to	6	13/67 (19%)	10-20%
Phát ban	5	11/65 (17%)	5-10%
Chậm phát triển tâm thần	2	2/15 (13%)	10-20%
Viêm màng não	3	5/49 (10%)	10-20%
Bệnh mềm xương	3	3/43	10-20%
Bệnh võng mạc	3	2/44 (5%)	35%

Nguồn: WHO (2008) và Reef và cộng sự (2000) [13], [14]

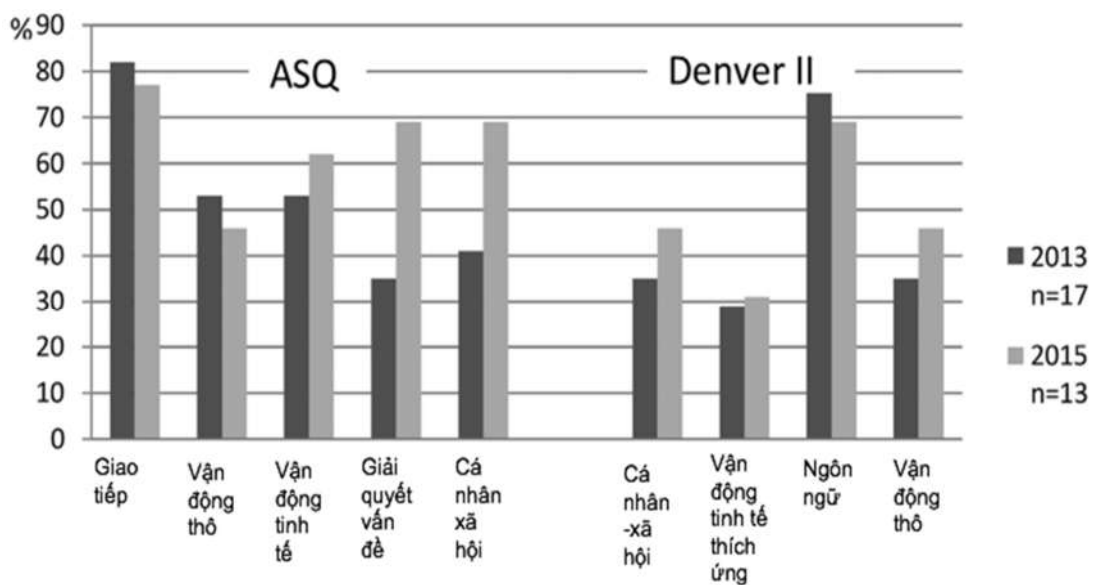
1.2.3.3. Sự phát triển thể chất, tâm thần trẻ nhiễm mắc rubella bẩm sinh

Nghiên cứu tại Ấn Độ trên 51.548 trẻ dưới 5 tuổi bất thường và chậm phát triển, có đến 2,1% (10,90 trẻ) là nghi mắc CRS. Trong đó, 299 trẻ đã được khẳng định lâm sàng mắc CRS và 46 trẻ được khẳng định CRS bằng xét nghiệm [95].

Nghiên cứu tại Khánh Hoà, Việt Nam của tác giả Toizumi M và cộng sự (2017) cho thấy trong số 20 trẻ CRS được đánh giá có đến 19 trẻ (95%) dưới mức bình thường về phát triển theo thang đo ASQ hoặc theo thang đo Denver II. Ở 19 trẻ chậm phát triển thì tỷ lệ giảm thiểu khả năng nghe chiếm 58% và 37% có ít nhất một vấn đề về mắt bẩm sinh, trong 20 trẻ được đánh giá không có trẻ nào hoàn thành được đầy đủ bài đánh giá và cho thấy tất cả đều chậm phát triển [17].

Kết quả đánh giá của Toizumi M và cộng sự (2017) thời điểm năm 2013 điểm bất thường thang đo ASQ cho thấy 82% có vấn đề về giao tiếp, và với thang đo Denver II cho kết quả 72% nghi ngờ vấn đề về ngôn ngữ. Đánh giá tại thời điểm năm 2015, tỷ lệ trẻ không đáp ứng được lĩnh vực ngôn ngữ ở

thang đo ASQ và thang đo Denver II lần lượt là 85% và 69%. Tỷ lệ không đạt về giải quyết vấn đề và lĩnh vực cá nhân-xã hội ở thang đo ASQ đã tăng lên (tương ứng với 69% và 69%). Đánh giá về quá trình phát triển ở những trẻ này, so sánh 10 trẻ từ 2013 đến 2015, tác giả Toizumi M và cộng sự cho thấy trẻ vượt qua được lần đánh giá đầu đạt nhưng không đạt ở lần đánh giá sau về lĩnh vực giải quyết vấn đề; ở 3 trẻ khác qua được đánh giá lần đầu đạt nhưng không qua được lĩnh vực tương tác cá nhân-xã hội [17].



Biểu đồ 1.1. Tình trạng phát triển ở trẻ mắc CRS tại Khánh Hoà

Nguồn: Toizumi M và cộng sự (2017) [98] [17].

Phổ tự kỷ ở trẻ mắc rubella bẩm sinh: 17 trẻ không đạt điểm ASQ hoặc Denver II được đánh giá sử dụng thang đo M-CHAT năm 2013 và 7 (41%) trong số đó nghi ngờ mắc rối loạn phổ tự kỷ [17]

Khuyết tật trí tuệ ở trẻ mắc rubella bẩm sinh:

Theo Simons và cộng sự (2016) tổng hợp 6 nghiên cứu thuần tập từ thời kỳ mang thai cho kết quả tỷ chậm phát triển trí tuệ chiếm 6%, và tổng hợp 7 nghiên cứu trường hợp và thuần tập ở các trường hợp trẻ sơ sinh được khẳng định bằng xét nghiệm, cho thấy kết quả tỷ lệ chậm phát triển trí tuệ

là 40% [16]. Thực tế thì khuyết tật trí tuệ khác nhau ở các quần thể nghiên cứu khác nhau.

Nghiên cứu tại Oklahoma, Mỹ năm 1958 đến 1965 cho kết quả trong số trẻ mắc rubella bẩm sinh có 74% trẻ khuyết tật trí tuệ; nghiên cứu tại New York, Mỹ năm 1951 đến 1980 cho thấy ở trẻ mắc rubella bẩm sinh có đến 66% khuyết tật trí tuệ; nghiên cứu tại Mỹ năm 1950-1980 ở trẻ mắc rubella bẩm sinh có 62% trẻ khuyết tật trí tuệ [16]. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu khác lại cho kết quả khuyết tật trí tuệ thấp hơn nhiều. Nghiên cứu tại British Columbia, Canada năm 1956 đến 1968 cho thấy có 4% trẻ mắc rubella bẩm sinh khuyết tật trí tuệ. Nghiên cứu tại Portland, Oregon, Mỹ từ 1964 đến năm 1966 cho kết quả 11% trẻ mắc rubella bẩm sinh khuyết tật trí tuệ. Nghiên cứu tại Calcutta, Ấn Độ năm 1970 đến 1975 cho thấy có 15% trẻ mắc rubella bẩm sinh mắc khuyết tật trí tuệ [16]

Các dạng rối loạn tâm thần khác: Nghiên cứu tại Tokyo Nhật Bản của tác giả Sugishita Y cho thấy tỷ lệ trẻ rubella bẩm sinh mắc rối loạn tâm thần chiếm 6,3% [93]. Theo kết quả tổng hợp các bài báo của Nazme và cộng sự (2015) ở trẻ mắc CRS có 13% mắc rối loạn tâm thần [11]

Chúng tôi nghĩ rằng, những đặc điểm dịch tễ học lâm sàng ở các quần thể nghiên cứu tại các quốc gia khác nhau có thể là nguyên nhân của sự khác biệt rất lớn này. Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu về một số đặc điểm dịch tễ học trẻ mắc rubella bẩm sinh. Tuy vậy, các nghiên cứu hiện nay chưa đánh giá đầy đủ các đặc điểm lâm sàng cũng như chưa đánh giá quá trình phát triển, vấn đề rối loạn tâm thần ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh. Do vậy, nghiên cứu vấn đề đặc điểm dịch tễ học lâm sàng trẻ mắc rubella là rất cần thiết, không chỉ phục vụ công tác phòng ngừa mà còn thiết lập các chương trình can thiệp giúp trẻ khuyết tật có thể điều trị, hoà nhập cộng đồng, trở thành người có ích cho gia đình và xã hội.

1.3. LIÊN QUAN GIỮA THỜI ĐIỂM NHIỄM RUBELLA Ở MẸ THEO THỜI KỲ MANG THAI TỚI DI TẬT/ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ DO NHIỄM RUBELLA Ở THAI NHI

1.3.1. Cơ chế rubella gây ra các khiếm khuyết, dị tật ở thai nhi

Trong khoảng thời gian phát triển bào thai từ 3-8 tuần, bà mẹ nhiễm RV là nguyên nhân gây ra nhiều khiếm khuyết mà tác động gần hết tới các cơ quan và gây ra hậu quả có thể là chết thai, sảy thai, đẻ non [34]. Lý do chủ yếu hàng rào bảo vệ nhau thai không có khả năng ngăn chặn sự lây truyền trực tiếp virus sang thai nhi vào thời điểm mà chế phòng vệ của thai nhi chưa có đủ khả năng điều hòa để tránh khỏi đáp ứng miễn dịch có hại [40].

Dù một số mô hình động vật đã được đề xuất trong nghiên cứu lây truyền RV [99], [100], các nghiên cứu về dòng tế bào cho thấy cơ chế chết tế bào theo lập trình bị ảnh hưởng do RV [101], và tương tác giữa RV với protein P90 và các protein tế bào điều chỉnh sự phát triển (retinoblastoma protein quy định chu kỳ tế bào; protein *citron-K kinase* quy định sự phân bào) có thể đóng vai trò nhất định trong việc gây bất thường hình thái ở thai nhi [102]. Mặc dù vậy, đến nay ở các trường hợp mắc rubella bẩm sinh chưa phát hiện đột biến gen nào [103].

Cuối 3 tháng đầu của bào thai, quá trình phát sinh các cơ quan cũng kết thúc. Trong 3 tháng tiếp theo, bào thai đáp ứng miễn dịch trung gian tế bào và thể dịch được hoàn thiện dần và đồng thời cũng có sự di chuyển thụ động của IgG đặc hiệu kháng rubella của bà mẹ sang thai nhi, kết quả làm giảm tần suất và mức độ nhiễm bẩm sinh và nguy hại cho bào thai [19], [40].

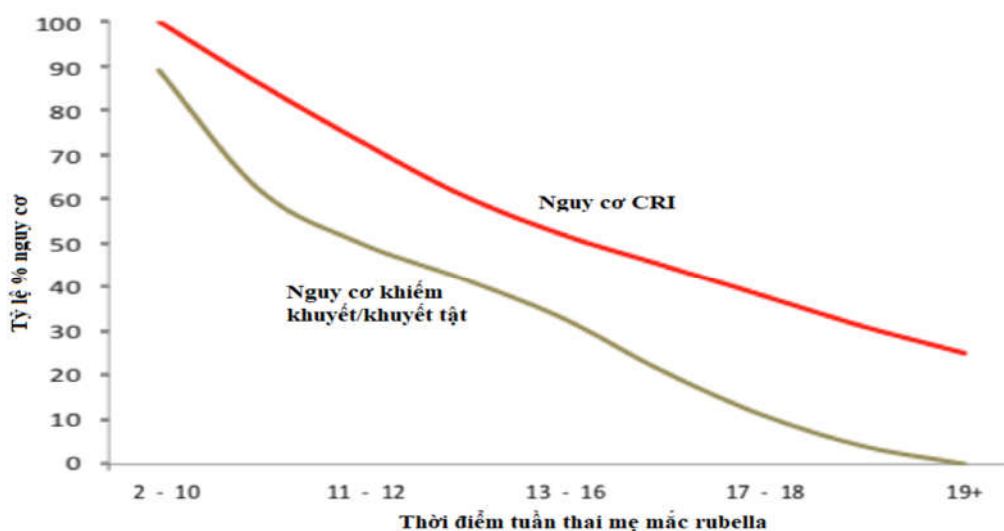
Theo Dontigny (2008) nhiễm rubella ở thai nhi qua đường máu từ mẹ sang con có tỷ lệ lây truyền rất khác biệt theo tuổi thai ở thời điểm bà mẹ nhiễm rubella. Sau khi thai nhi nhiễm, rubella lây qua hệ thống mạch máu của

thai nhi đang phát triển, là nguyên nhân gây ra tổn hại tế bào mạch máu dẫn đến thiếu máu cục bộ đối với các tổ chức đang phát triển [104].

1.3.2. Mức độ ảnh hưởng của nhiễm rubella theo thời kỳ bào thai

Theo Dontigny và cộng sự (2008), khi mẹ nhiễm rubella trong 3 tháng đầu, thai nhi có tỷ lệ nhiễm gần 80%, giảm xuống 25% sau 3 tháng tiếp theo và tăng lại vào 3 tháng cuối, từ 35% ở 27-30 tuần thai tới 100% ở 36 tuần thai. Nguy cơ của khuyết tật được ghi nhận là 90% khi mẹ nhiễm ở thời điểm tuổi thai trước 11 tuần, 33% ở 11-12 tuần, 24% ở 15-16 tuần và 0% sau 16 tuần [104].

Khi phụ nữ mang thai mắc rubella ở 11 tuần đầu thai kỳ, 90% trẻ sinh ra còn sống mắc hội chứng rubella bẩm sinh. Sau đó, tỷ lệ rubella bẩm sinh giảm xuống 17-18 tuần thai; khi đó chỉ chủ yếu gây điếc và cũng ít gặp. Tái nhiễm rubella ở mẹ cũng có thể gặp, nhưng ngay cả khi nhiễm ở giai đoạn sớm mang thai, tỷ lệ truyền sang con cũng hiếm và nguy cơ khiếm khuyết do rubella bẩm sinh chỉ dưới 5% [104].



Hình 1.5. Nguy cơ hội chứng rubella bẩm sinh theo thời điểm thai bà mẹ nhiễm, mắc rubella

Nguồn: Miller 1982 [19]

Theo Miller và cộng sự (1982) nghiên cứu trên 1000 phụ nữ ở các giai đoạn trong quá trình mang thai, 40% phụ nữ mang thai tiếp tục được theo dõi các trẻ sơ sinh được theo dõi về lâm sàng và miễn dịch. Phụ nữ mang thai và ban đỏ trong 12 tuần đầu tiên có 80% thai nhi bị nhiễm rubella và có 69% bị mắc dị tật bẩm sinh. Vào tuần 13-14 tỷ lệ là 54%, vào giữa và cuối kỳ thai là 25%. Các trẻ nhiễm rubella được theo dõi 2 năm so với các trẻ không nhiễm rubella. Những khiếm khuyết do rubella xảy ra ở những trẻ em bị nhiễm trước 11 tuần (bất thường về tim bẩm sinh và điếc) và 35% những trẻ mắc bệnh tại 13-16 tuần (điếc đơn thuần). Không có khiếm khuyết nào được tìm thấy ở 63 trẻ nhiễm rubella sau 16 tuần [19].

Trẻ có nguy cơ nhiễm rubella bẩm sinh ở nhóm có mẹ nhiễm rubella giai đoạn sớm cao hơn ở nhóm có mẹ nhiễm rubella giai đoạn muộn hơn. Điều đó được thể hiện qua kết quả nghiên cứu của Peckham và cộng sự (1972) [18], được thể hiện ở bảng 1.3 dưới đây:

Bảng 1.3 Nguy cơ trẻ nhiễm rubella bẩm sinh theo thời điểm mẹ có biểu hiện phát ban trong thời kỳ mang thai trẻ

Tuần thai mẹ phát ban	Dương tính kháng thể rubella ở trẻ		Tổng số trẻ	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
0-8 tuần	12/16	75,0	14/27	51,8
9-12 tuần	23/44	52,3	24/67	35,8
13-16 tuần	7/38	18,4	7/73	9,6
17-20 tuần	3/18	16,7	4/40	10,0
≥20 tuần	0/2	-	1/11	10,0

(Nguồn Peckham và cộng sự 1972 [18])

Theo Ohkusa Y và cộng sự (2014) tại Anh, nguy cơ hội chứng rubella bẩm sinh ở trẻ khi mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≤ 10 là 90%, ở tuần thai 11-12 là 33%, ở tuần thai 13-14 là 11%, ở tuần thai ≥ 17 là 0%. Tại Mỹ, nguy cơ hội chứng rubella bẩm sinh ở trẻ khi mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≤ 4 là 70%, ở tuần thai 5-8 là 40%, ở tuần thai 9-12 là 25%, ở tuần thai 13-16 là 40%, ở tuần thai ≥ 17 là 8% [20].

Tác động của hội chứng rubella bẩm sinh ở trẻ sơ sinh theo thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella khác nhau, gây hậu quả lên các dạng khuyết tật là khác nhau theo các nghiên cứu. Trong đó, ở những giai đoạn sớm của bào thai, mẹ nhiễm rubella thì nguy cơ khuyết tật cao hơn mẹ nhiễm rubella thời điểm bào thai ở giai đoạn muộn hơn (bảng 1.4).

Bảng 1.4. Nguy cơ các dạng khuyết tật theo thời điểm mẹ nhiễm rubella

Dạng khuyết tật	Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella			Tổng số
	0-8 tuần	9-16 tuần	17-20 tuần	
Giảm thính lực đơn thuần	16(36%)	28(62%)	1(2%)	45 (61%)
Chỉ mắc tim bẩm sinh	5(71%)	2 (29%)	0	7 (9%)
Chỉ mắc mắt bẩm sinh	1 (100%)	0	0	1 (1%)
Thính lực+tim	7 (78%)	2(22%)	0	9 (12%)
Thính lực + mắt	2 (67%)	1 (33%)	0	3(4%)
Tim + mắt	3(60%)	2 (40%)	0	5 (7%)
Thính lực + tim + mắt	3 (75%)	1 (25%)	0	4 (5%)
Tổng	37 (50%)	36 (49%)	1 (1%)	74(100%)

(Nguồn theo Simons và cộng sự (2016) tổng hợp [16])

Nguy cơ giảm thính lực hoặc điếc bẩm sinh: Kết quả tổng hợp của Simons và cộng sự (2014) thì ở trẻ mắc CRS tỷ lệ giảm thính lực chiếm cao nhất với 61/74 ca chiếm 82%. Trong đó, ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella ở thời điểm thai kỳ 0-8 tuần số ca giảm thính lực bẩm sinh là 28/74 ca chiếm 38%, nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 9-16 tuần số ca giảm thính lực bẩm sinh là 32/74 chiếm 43%, nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai 17-20 tuần có số ca giảm thính lực bẩm sinh là 1/74 chiếm 1% [16].

Nguy cơ các bệnh về mắt bẩm sinh: Các bệnh về mắt bẩm sinh theo Simons và cộng sự (2016) tổng hợp thì có tổng 13/74 ca chiếm 18%, trong đó nhóm trẻ có mẹ mắc rubella ở giai đoạn bào thai 0-8 tuần mắc các bệnh về mắt bẩm sinh có 9/74 ca chiếm 12%; nhóm trẻ có mẹ mắc rubella giai đoạn thai 9-16 tuần mắc các bệnh về mắt bẩm sinh có 4/74 ca chiếm 6%. Không có trường hợp nào mắc bệnh về mắt bẩm sinh ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella giai đoạn thai ≥ 17 tuần [16].

Nguy cơ bệnh tim bẩm sinh: Theo kết quả tổng hợp của Simons và cộng sự (2016) có 25/74 trẻ CRS mắc tim bẩm sinh chiếm 34%. Trong đó ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella giai đoạn thai 0-8 tuần, thì có số ca mắc tim bẩm sinh là 18/74 chiếm 24%; ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella giai đoạn thai 9-16 tuần thì có số ca mắc tim bẩm sinh là 7/74 chiếm 9% [16].

Nguy cơ mắc các khuyết tật do mắc rubella bẩm sinh được Peckham và cộng sự (1972) được minh chứng qua kết quả nghiên cứu, và được thể hiện ở bảng 1.5. dưới đây:

Bảng 1.5. Nguy cơ nhiễm rubella bẩm sinh với các khuyết tật bẩm sinh theo thời điểm tuần thai mẹ bị phát ban

Khiếm khuyết	Thời điểm tuần thai mẹ bị phát ban						
	0-4	5-8	9-12	13-16	17-20	21-24	Tổng
<i>Kháng thể rubella (+)</i>							
Điếc + bệnh lý võng mạc	-	2	11	-	-	-	13
Điếc + Tim bẩm sinh	-	2	-	-	-	-	2
Chỉ mắc điếc	1	3	7	6	1	-	18
Chỉ mắc bệnh lý võng mạc	-	3	5	1	2	-	11
Tăng nhãn áp+bại não	-	1	-	-	-	-	1
<i>Tổng</i>	<i>1</i>	<i>11</i>	<i>23</i>	<i>7</i>	<i>3</i>	<i>-</i>	<i>45</i>
<i>Kháng thể rubella (-)</i>							
Điếc + bệnh lý võng mạc	-	-	-	-	-	-	-
Điếc + Tim bẩm sinh	-	-	-	-	-	-	-
Chỉ mắc điếc	-	1	-	-	-	1	2
Chỉ mắc bệnh lý võng mạc	-	1	1	-	1	-	3
<i>Tổng</i>		<i>2</i>	<i>1</i>	<i>-</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>5</i>

(Nguồn: Peckham và cộng sự (1972) [18])

Kết quả nghiên cứu của Peckham và cộng sự (1972) đã cho thấy ảnh hưởng của nhiễm rubella bẩm sinh đến các khuyết tật bẩm sinh ở trẻ theo thời kỳ mang thai.

Từ các kết quả nghiên cứu đã cho thấy ảnh hưởng rõ rệt của nhiễm rubella ở mẹ theo thời kỳ bào thai tới thai nhi. Mặc dù vậy, các nghiên cứu vẫn còn có nhiều hạn chế, đó là chưa đánh giá đầy đủ các biểu hiện của hội chứng rubella theo thời gian sau sinh ở trẻ. Mặt khác, cho đến nay tại Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ mang thai với tình trạng bệnh lý ở thai nhi và trẻ nhỏ sau sinh. Cần những nghiên cứu đánh giá mức độ ảnh hưởng của thời điểm mẹ nhiễm rubella trong thời kỳ mang thai đến thai nhi và trẻ nhỏ, từ đó có các chiến lược phòng ngừa nhiễm rubella trong thời kỳ mang thai, cũng như các biện pháp tư vấn lựa chọn phá thai phù hợp nhằm giảm gánh nặng cho gia đình và xã hội. Bên cạnh đó, các số liệu từ nghiên cứu đó sẽ là cơ sở trong việc đề ra các chương trình phục hồi chức năng cho trẻ khuyết tật do nhiễm, mắc rubella bẩm sinh, giúp trẻ có thể phát triển và hoà nhập xã hội, trở thành những người có ích cho xã hội.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỊA ĐIỂM, THỜI GIAN VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các bà mẹ và trẻ được chẩn đoán xác định nhiễm rubella, mắc rubella bẩm sinh theo tiêu chuẩn xác định ca bệnh của CSTE năm 2009 (Council of State and Territorial Epidemiologists) và CDC, Hoa Kỳ [1]:

2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

a) *Xác định ca mắc hội chứng rubella bẩm sinh:*

- Các dấu hiệu nghi ngờ trẻ sơ sinh mắc rubella bẩm sinh khi trẻ sơ sinh có một trong những biểu hiện sau:

+ Nhóm 1, bao gồm: Đục thủy tinh thể; Bệnh tăng nhãn áp bẩm sinh; Bệnh tim bẩm sinh (phổ biến là bệnh còn ống động mạch và hẹp động mạch phổi); Giảm thính lực; Bệnh sắc tố võng mạc.

+ Nhóm 2, bao gồm: Ban xuất huyết da; Gan to; Vàng da; Tật đầu nhỏ; Chậm phát triển; Viêm não, màng não; Bệnh xương thấu quang.

- Trẻ có thể mắc hội chứng rubella bẩm sinh nếu biểu hiện ít nhất 2 dấu hiệu không xác định được nguyên nhân ở Nhóm 1.

- Trẻ có thể mắc hội chứng rubella bẩm sinh nếu biểu hiện ít nhất 1 dấu hiệu ở Nhóm 1 và ít nhất 01 dấu hiệu ở Nhóm 2.

- *Xét nghiệm khẳng định mắc hội chứng rubella bẩm sinh*

+ Phát hiện virus rubella từ các mẫu xét nghiệm lâm sàng.

+ Dương tính với test kháng thể IgM rubella từ mẫu huyết thanh dựa trên miễn dịch enzym đặc hiệu.

+ Dương tính với xét nghiệm PCR với virus rubella.

+ Trẻ sơ sinh có sự hiện diện của kháng thể rubella ở mức độ cao và kéo dài hơn mức độ mà trẻ nhận được từ mẹ thời kỳ mang thai.

b) Trẻ nhiễm rubella bẩm sinh (Congenital rubella infection -CRI)

Trẻ sơ sinh không có biểu hiện lâm sàng hoặc dấu hiệu về rubella nhưng có bằng chứng nhiễm rubella qua kết quả xét nghiệm:

- + Phát hiện virus rubella từ các mẫu nước bọt, nước tiểu, máu.
- + Dương tính với test kháng thể IgM rubella từ mẫu huyết thanh dựa trên miễn dịch enzym đặc hiệu.
- + Dương tính với xét nghiệm PCR với virus rubella từ huyết thanh.
- + Trẻ sơ sinh có sự hiện diện của kháng thể rubella ở mức độ cao và dai dẳng hơn mức độ mà trẻ nhận được từ mẹ thời kỳ mang thai.

c) Các bà mẹ có con mắc hội chứng rubella bẩm sinh hoặc nhiễm rubella bẩm sinh

- + Là các bà mẹ có con mắc hội chứng rubella bẩm sinh hoặc nhiễm rubella bẩm sinh
- + Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- + Các bà mẹ không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- + Trường hợp mất liên lạc để theo dõi các chỉ số nghiên cứu
- + Không có đầy đủ thông tin về bà mẹ và bệnh nhi sau khi sinh.

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thực hiện tại 4 bệnh viện lớn, đồng thời có sự phối hợp thêm của 3 bệnh viện chuyên khoa, cụ thể như sau:

- Nghiên cứu được tiến hành trực tiếp tại: Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương; Bệnh viện Phụ sản Trung ương; Bệnh viện Xanh Pôn; Bệnh viện Nhi Trung ương.
- Nghiên cứu được sự phối hợp đánh giá chuyên môn của 03 viện/bệnh viện chuyên khoa: Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương; Bệnh viện Mắt Trung ương; Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu được tiến hành từ tháng 01 năm 2012 đến tháng 12 năm 2017.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp nghiên cứu thuần tập theo dõi bệnh nhi từ khi mẹ nhiễm, mắc rubella thời kỳ mang thai đến khi trẻ được sinh ra và phát triển trong giai đoạn đầu đến khi trẻ 48 tháng tuổi.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu nghiên cứu

2.2.2.1. Cỡ mẫu nghiên cứu

$$n = \frac{Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}^2 p(1-p)}{d^2}$$

n: là số trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh tối thiểu cần nghiên cứu

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (ứng với độ tin cậy 95%)

$d = 0,006$ (sai số tối thiểu cho phép)

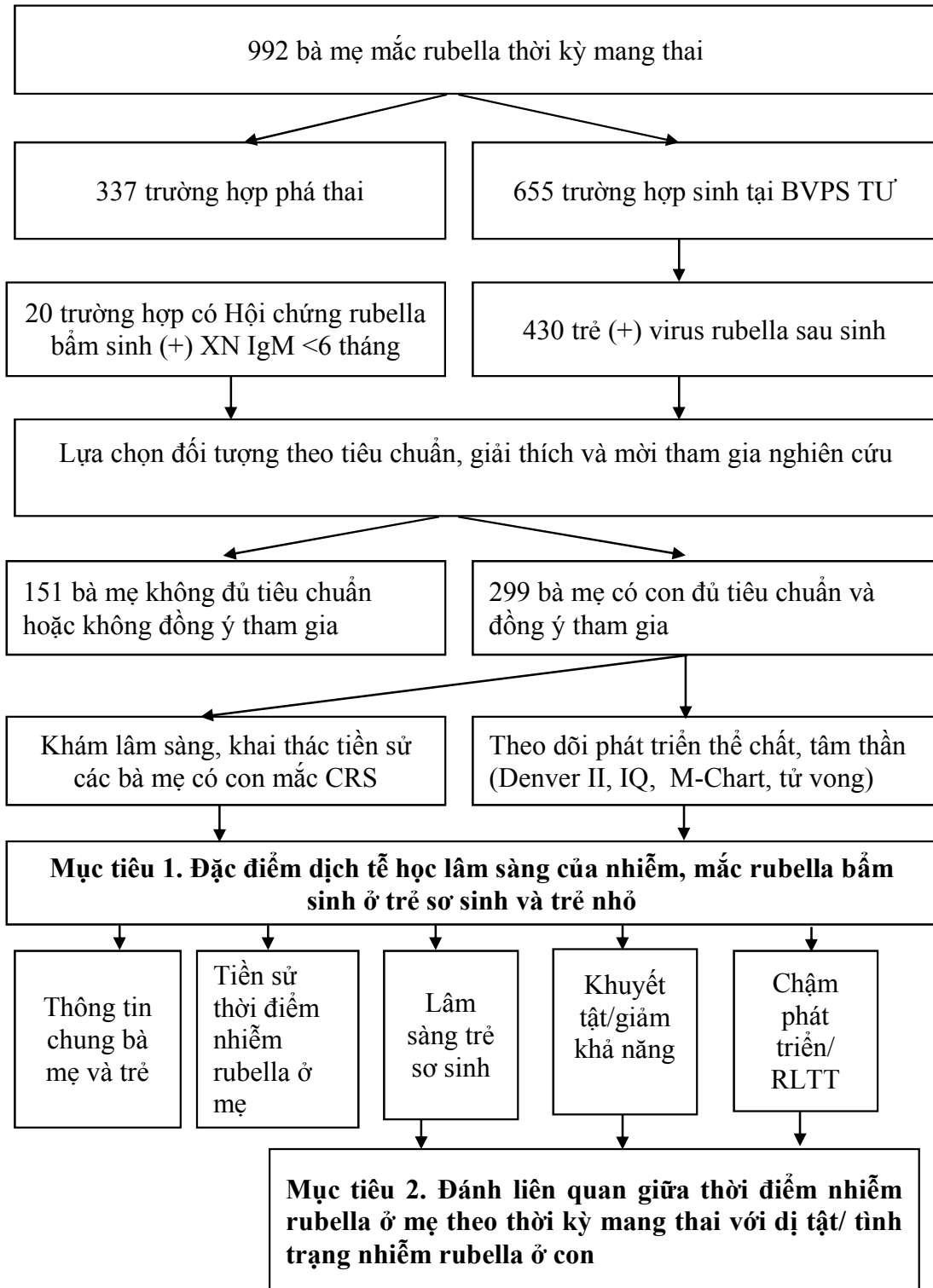
$p=0,0025$: là tỷ lệ mắc hội chứng rubella bẩm sinh được nghiên cứu trước đó tại Việt Nam khoảng từ 0,1 đến 4 trẻ sinh ra trên 1000 trẻ sinh ra sống, tùy vào từng thời điểm, chúng tôi ước mức trung bình khoảng 2,5 trẻ mắc rubella bẩm sinh trên 1000 trẻ sinh ra sống (tương đương $p=0,0025$) [8].

Thay số được $n=267$, dự phòng 10% bỏ cuộc, quá trình lựa chọn nghiên cứu chúng tôi thu thập được số liệu 299 trẻ nhiễm rubella bẩm sinh.

2.2.2.2. Phương pháp và cách chọn mẫu nghiên cứu

Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Dựa danh sách các bà mẹ nhiễm rubella thời kỳ mang thai và các ca bệnh hàng tuần nhóm nghiên cứu nhận được thông tin từ các bệnh viện về tình trạng bà mẹ mang thai và không có khả năng phá thai do thai già tháng, hoặc do sức khỏe bà mẹ mà bác sĩ có chỉ định không phá thai.

Nhóm nghiên cứu tiến hành liên hệ với bệnh nhân, giải thích bệnh nhân và mời bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Việc lựa chọn cứ tiếp tục như vậy đến khi đủ cỡ mẫu cho nghiên cứu.



Hình 2.1. Sơ đồ lựa chọn đối tượng và thiết kế nghiên cứu

2.2.3. Biện số nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin

2.2.3.1. Biện số nghiên cứu

Bảng 2.1. Các biện số nghiên cứu

TT	Tên biến	Định nghĩa biến	Thu thập
I	Thông tin chung		
1	Nơi ở của bà mẹ và trẻ mắc rubella	Là nơi ở của bà mẹ và trẻ được ghi trong CMND, hộ khẩu hoặc tạm trú	Giấy tờ bà mẹ và trẻ
2	Giới tính trẻ	Là giới tính sinh học của trẻ khi sinh ra	Quan sát, giấy tờ
3	Thứ tự con trong gia đình	Là thứ tự của trẻ nhiễm mắc, rubella được sinh ra	Phỏng vấn
II	Đặc điểm tiền sử trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh:		
4	Tuổi mẹ khi sinh (năm)	Được tính bằng thời điểm sinh con nhiễm/mắc rubella trừ đi năm sinh của bà mẹ	Giấy tờ CMND mẹ, chứng sinh con
5	Mẹ có tiêm vắc xin rubella trước khi mang thai	Là mẹ có hay không việc tiêm vắc xin trước khi mang thai	Phỏng vấn bà mẹ
6	Tuần thai được xác định mắc rubella	Là tại thời điểm tuần thai bà mẹ đi khám được xác định nhiễm, mắc rubella bằng xét nghiệm	Bệnh án
7	Biểu hiện mắc rubella ở mẹ khi mang thai	Là các biểu hiện sốt, phát ban, sung hạch, đau khớp ở bà mẹ khi mắc rubella thời kỳ mang thai	Phỏng vấn, kết hợp bệnh án
8	Mẹ có tiếp xúc với người nghi ngờ nhiễm/mắc rubella	Là có hay không mẹ tiếp xúc với những người có biểu hiện sốt, phát ban, sung hạch, đau khớp	Phỏng vấn kết hợp bệnh án

TT	Tên biến	Định nghĩa biến	Thu thập
III	<i>Biểu hiện lâm sàng sau sinh ở trẻ nhiễm/ mắc rubella bẩm sinh</i>		
9	Nhiễm rubella bẩm sinh	Trẻ được xét nghiệm nhiễm rubella sau sinh bằng các xét nghiệm theo Mục 2.3.1	Kết quả xét nghiệm
10	Mắc hội chứng rubella bẩm sinh	Trẻ được xác định mắc hội chứng rubella bẩm sinh theo Mục 2.3.1	
11	Tuổi thai khi sinh (tính theo tuần)	Là tuổi thai tại thời điểm bà mẹ sinh ra trẻ	Bệnh án
12	Trọng lượng thai khi sinh (gram)	Là trọng lượng trẻ khi sinh ra	Bệnh án, và cân trực tiếp 1 số ca
13	Nhiễm khuẩn sơ sinh	Các bệnh nhiễm khuẩn trầm trọng theo WHO: Viêm phổi, nhiễm trùng huyết và viêm màng não.	Bệnh án
14	Suy hô hấp sơ sinh	Dựa trên các biểu hiện nhịp thở, tiếng rên khi thở, khò khè, tím đập nhanh, tím tái,...	Bệnh án
15	Ban xuất huyết da	Có hay không ban xuất huyết da theo tiêu chuẩn mục 2.3.3.4	Bệnh án
16	Tổn thương thận	Là tổn thương thận được xác định theo tiêu chuẩn AKI (mục 2.2.37).	Bệnh án
17	Giảm tiểu cầu	Là mức tiểu cầu trẻ dưới ngưỡng 150 nghìn/microlit.	Bệnh án
18	Vàng da sơ sinh	Dựa vào mức bilirubin máu (Theo mục 2.3.3.5)	Bệnh án
19	Lách to	Dựa vào kích thước lách (Mục 2.2.3.7)	Bệnh án

TT	Tên biến	Định nghĩa biến	Thu thập
20	Gan to	Dựa vào kích thước gan (tiêu chuẩn theo Mục 2.3.3.6)	Bệnh án
21	Can thiệp lâm sàng sau sinh	Là có hay không trẻ phải thực hiện các can thiệp sau sinh gồm: Thở máy sau sinh, Lọc máu Truyền máu, Truyền tiểu cầu	Bệnh án
II	Hội chứng rubella bẩm sinh		
22	Giảm/khuyết tật thính lực bẩm sinh	Là không có khả năng nghe, hoặc bị hạn chế khả năng nghe	Bệnh án
23	Các bệnh về mắt bẩm sinh	Là trẻ có hay không mắc các bệnh tăng nhãn áp, đục thủy tinh thể, viêm sắc tố võng mạc (Theo mục 2.3.3.1, 2.3.3.2 và 2.3.3.3)	Bệnh án
24	Tổn thương về não bẩm sinh	Là trẻ có kích thước đầu nhỏ hơn bình thường hoặc có các tổn thương về não bằng hình ảnh MRI, CT (mục 2.2.3.9)	Bệnh án
25	Tim bẩm sinh	Là trẻ được xác định có hay không mắc các bệnh còn ống động mạch, thông liên thất, thông liên nhĩ, hở van tim, hẹp ống động mạch phổi	Bệnh án
26	Rối loạn phát triển	Là trẻ chậm phát triển các kỹ năng như vận động thô, ngôn ngữ, vận động tinh tế - thích ứng, cá nhân-xã hội và chậm phát triển trí tuệ, tự kỷ theo thang đo DENVER II, WPPSI và M-CHAT (Mục 2.3.4.1, 2.3.4.2 và 2.3.4.3)	Bệnh án, theo dõi đánh giá

2.2.3.2. Phương pháp thu thập thông tin

- Phỏng vấn mẹ bệnh nhân thu thập thông tin về: Tiền sử tiếp xúc với người bệnh nghi nhiễm rubella của bà mẹ, tiền sử các biểu hiện rubella trong quá trình mang thai, tiền sử tiêm vắc xin.

- Khám lâm sàng thu thập thông tin chung ở trẻ sơ sinh: Cân nặng trẻ sơ sinh, tuổi thai, kích thước đầu, xương chi trẻ sơ sinh, vàng da sơ sinh, ban xuất huyết da.

- Khám chuyên khoa mắt được thực hiện tại bệnh viện Mắt Trung ương, nhằm xác định có mắc các bệnh bẩm sinh về mắt hay không bao gồm: Đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp bẩm sinh, viêm sắc tố võng mạc

- Khám chuyên khoa tai mũi họng được thực hiện tại chuyên khoa Tai Mũi Họng – bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn: Xác định mức giảm thính lực sơ sinh, bên tai bị điếc/giảm thính lực.

- Xét nghiệm vi sinh được thực hiện tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương: Xét nghiệm IgM, IgG xác định tình trạng nhiễm rubella bẩm sinh ở trẻ, xét nghiệm tình trạng nhiễm khuẩn khác ở trẻ sơ sinh.

- Xét nghiệm máu: Tình trạng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

- Siêu âm: Siêu âm tim, gan, lách, thận.

- Chẩn đoán hình ảnh: Chụp cộng hưởng từ, chụp CT nhằm đánh giá tổn thương não.

- Đánh giá xác định tình trạng khuyết tật/chậm phát triển trí tuệ.

- Đánh giá xác định chậm phát triển: Ngôn ngữ, vận động thô, vận động tinh, kỹ năng giao tiếp. Sử dụng test Denver II.

2.3. CÁC TIÊU CHUẨN VÀ KỸ THUẬT ÁP DỤNG

2.3.1. Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

** Phương tiện, kỹ thuật xét nghiệm*

- Sử dụng máy miễn dịch Architect của hãng Abbott.
- Xét nghiệm kháng thể kháng rubella IgG và IgM dựa trên miễn dịch enzyme đặc hiệu.

** Tiêu chuẩn đánh giá*

- Xét nghiệm IgG được chẩn đoán dương tính khi: $IgG \geq 10$ IU với độ nhạy từ 98,8-99,9%, độ đặc hiệu từ 87,3-99,8%.
- Xét nghiệm IgM được chẩn đoán dương tính khi: $IgM \geq 1$ IU với độ nhạy từ 89,2-98,8%, độ đặc hiệu từ 98,8-99,8%.

** Phương pháp xét nghiệm*

- *Đối tượng:*
 - + Tất cả trẻ sơ sinh được sinh ra từ các bà mẹ có các biểu hiện nghi ngờ hoặc đã được xác định nhiễm/mắc rubella.
 - + Trẻ sơ sinh được lấy máu cuống rốn hoặc lấy máu tĩnh mạch.
 - + Tất cả các bà mẹ đều được tư vấn và có sự cam kết đồng ý tham gia lấy máu cuống rốn.
- Các bước tiến hành:
 - + Thời điểm: Sau khi sinh
 - + Cuống rốn thai nhi được sát trùng vô khuẩn
 - + Dùng bơm kim tiêm chọc vào dây rốn, lấy khoảng 2ml máu cuống rốn
 - + Bệnh phẩm được gửi đến phòng xét nghiệm.
 - + Thai nhi được xác định nhiễm/mắc rubella bẩm sinh khi có kháng thể rubella IgM (+), trẻ sơ sinh được xác định không nhiễm/mắc rubella bẩm sinh khi kháng thể rubella IgM (-).

2.3.2. Các kỹ thuật, tiêu chuẩn khám lâm sàng

2.3.2.1. Đánh giá tăng nhãn áp bẩm sinh

- Giác mạc to, phù giác mạc
- Tiền phòng sâu, góc tiền phòng rộng
- Có thể giãn lồi củng mạc
- Nhãn áp cao
- Soi góc tiền phòng: có tồn tại tổ chức trung phôi, các dị thường ở góc tiền phòng.
- Có lõm gai rộng.

2.3.2.2. Đánh giá viêm sắc tố võng mạc: Khám đáy mắt

- Có sắc tố đen tụ lại thành từng đám có hình dạng như tế bào xương nằm dọc hoặc bao quanh mạch máu.
- Thời kỳ đầu sắc tố chỉ có ở vùng xích đạo. Sau đó lan toả về chu biên và trung tâm cho đến gần toàn bộ võng mạc.
- Màng Bruch bị xâm phạm, võng mạc mỏng dần trở thành màu xám.
- Mạch máu nhỏ dần nhất là mao động mạch, về sau động mạch võng mạc teo dần hình như sợi chỉ trắng.
- Đĩa thị giác teo dần màu trắng đục như sáp ong.

2.3.2.3. Đánh giá đục thủy tinh thể

Khám phát hiện đục thể thủy tinh bằng ánh sáng thường, bằng máy soi đáy mắt và đặc biệt là khám bằng đèn khe của máy sinh hiển vi. Cần phải tra thuốc giãn đồng tử để có thể khám được tình trạng thể thủy tinh trên một diện rộng hơn. Khi soi ánh đồng tử, nếu thể thủy tinh còn trong, ta thấy màu hồng đều. Nếu thể thủy tinh nổi riêng và các môi trường trong suốt nói chung có những chỗ vẩn đục thì sẽ thể hiện bằng những vệt đen trên nền ánh đồng tử hồng. Dựa vào sự di chuyển vị trí của những vệt đen khi nhãn cầu vận động, ta có thể khu trú được vị trí của chỗ đục. Khám với đèn khe trên máy sinh

hiển vi sẽ biết được một cách chi tiết vị trí, mức độ đục và sơ bộ đánh giá được độ cứng của nhân thể thủy tinh.

2.3.2.4. Đánh giá phát ban do rubella

- Ban mọc lúc đầu ở trên đầu, mặt, rồi mọc khắp toàn thân, thường không tuân tự như sởi.

- Nốt ban có hình tròn hay bầu dục, đường kính khoảng 1-2mm, các nốt có thể hợp thành từng mảng hay riêng rẽ.

- Trong vòng 24 giờ ban mọc khắp người, chỉ sau 2-3 ngày là ban hết.

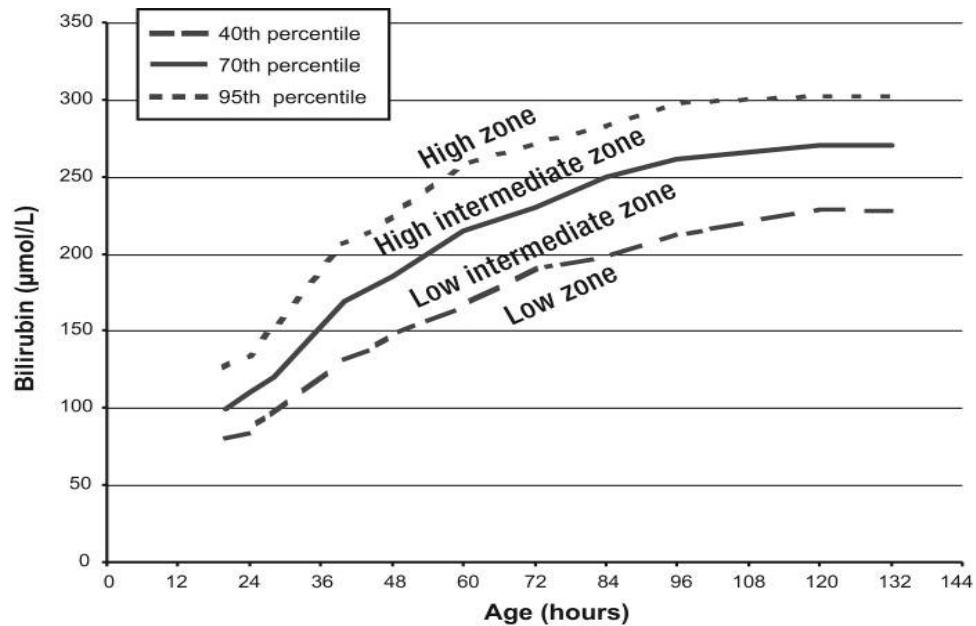
2.3.3. Một số kỹ thuật và tiêu chuẩn khám cận lâm sàng

2.3.3.1. Đánh giá vàng da sơ sinh

Vàng da sơ sinh là phổ biến ở trẻ sơ sinh, da và mắt chuyển sang màu vàng. Trẻ vàng da khi nồng độ bilirubin trong máu cao. Bilirubin có màu vàng được hình thành khi tan máu trong cơ thể. Khi trẻ vàng da, điều đó có nghĩa là lượng bilirubin được hình thành có nhiều, hoặc chức năng gan không đáp ứng được. Cho trẻ bú sữa mẹ trong những giờ đầu có thể giúp giảm vàng da sơ sinh. Thức ăn giúp cho gan có năng lượng trong việc đào thải bilirubin. Vàng da sinh lý sơ sinh thường không có hại đối với trẻ sơ sinh. Và thường biểu hiện khoảng từ 3-5 ngày tuổi và sau đó hết dần [105].

Mức độ vàng da sơ sinh bất thường khi lượng bilibubin quá 95th percentile, có thể được đánh giá bằng test xét nghiệm máu xác định nồng độ bilirubin.

Trong 1 số trường hợp, nồng độ biliubin trong máu cao có thể gây nguy hại. Nếu nồng độ quá cao, có thể gây tác động lên tế bào não. Điều này có thể gây ra sự kém kinh hoạt ở trẻ. Trong một số trường hợp hiếm, trẻ có thể tiến triển gây co giật. Tác động của vàng da có thể gây ra điếc, bại não hoặc rối loạn tâm thần [105].



Biểu đồ 2.1. Đánh giá mức độ vàng da sơ sinh theo bilirubin máu

(Nguồn: Canadian Paediatric Society's Fetus and Newborn Committee [105])

Vàng da bệnh lý, có thể bao gồm trẻ vàng da ở các nhóm sau [105]:

- Trẻ sinh non (sinh trước 37 tuần thai)
- Trẻ nhẹ cân sơ sinh (Dưới 2500g tại thời điểm sinh)
- Trẻ có nhóm máu không tương thích với nhóm máu của mẹ
- Trẻ bị vàng da sớm, trong 24 giờ đầu sau sinh
- Trẻ bị nhiễm khuẩn
- Trẻ bị thâm tím và sinh khó (ví dụ sinh forceps).
- Trẻ có chị em sinh đôi bị vàng da bệnh lý đang cần điều trị.

2.3.3.2. Đánh giá gan to sơ sinh

Nhìn chung, kích thước gan dưới bờ sườn trên 3,5cm ở trẻ sơ sinh và trên 2cm ở trẻ em được gọi là gan to [106].

Chiều dài gan được xác định bằng đo khoảng cách từ bờ trên gan và bờ dưới gan. Chiều dài gan tăng lên theo độ tuổi và cân nặng ở cả 2 giới và có liên quan với cân nặng hơn là chiều cao. Độ dài trung bình gan ở trẻ sơ sinh 1 tuần là 4,5-5 cm, ở 12 tuổi, giá trị độ dài là 7-8cm ở trẻ nam và 6-6,5 cm ở nữ [106].

Trẻ sơ sinh có nghi ngờ hội chứng rubella được chẩn đoán xác định gan to.

Phương tiện được chẩn đoán là máy siêu âm màu Doppler, MRI hoặc CT.

2.3.3.3. Đánh giá tổn thương thận sơ sinh

Tổn thương thận cấp ở sơ sinh được mô tả chi tiết bởi Jetton và Askenzi dựa vào sự hiệu chỉnh định nghĩa của KDIGO phù hợp với trẻ sơ sinh. Với phân loại AKI dựa trên sự tăng tuyệt đối của SCr s với trước đó và được áp dụng cho trẻ dưới 120 ngày tuổi [107].

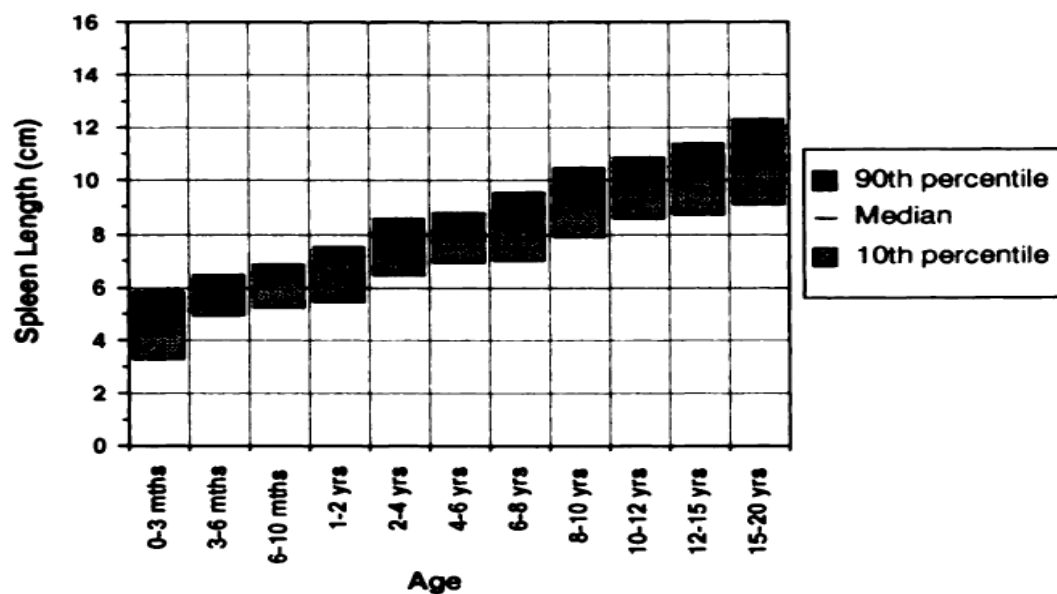
Bảng 2.2. Tổn thương thận cấp ở trẻ sơ sinh theo phân loại KDIGO

Giai đoạn	Creatinine huyết thanh (Serum creatinine – SCr)	Nước tiểu (Urine output)
0	Không thay đổi SCr hoặc mức tăng <0,3mg/dl	≥0,5mL/kg/h
1	SCr tăng ≥0,3mg/dl trong 48 giờ hoặc SCr tăng ≥1,5-1,9 * SCr tham chiếu (a)	<0,5mL/kg/h trong 6-12h
2	SCr tăng ≥2,0-2,9 * SCr tham chiếu (a)	<0,5mL/kg/h trong thời gian ≥12h
3	SCr tăng ≥3* SCr tham chiếu hoặc SCr ≥2,5mg/dL (b) hoặc phải lọc máu	<0,3mL/kg/h trong thời gian ≥24h hoặc vô niệu ≥12 giờ

Ghi chú: (a) SCr tham chiếu sẽ được xác định như giá trị SCr thấp nhất trước đó; (b) Giá trị SCr trong 2,5mg/dL ở <10mL/min/1,73m²

2.3.3.4. Đánh giá lách to

Tại thời điểm sinh, trẻ sơ sinh lách trẻ có cân nặng khoảng 15g và có kích thước chiều dài dưới 6cm. Trẻ sơ sinh có lách to khi vượt quá 90th percentile, theo biểu đồ dưới đây:



Biểu đồ 2.2. Đánh giá lách to

(Nguồn: Rosenberg 1991 [108])

Bảng 2.3. Tiêu chuẩn đánh giá lách to theo Rosenberg

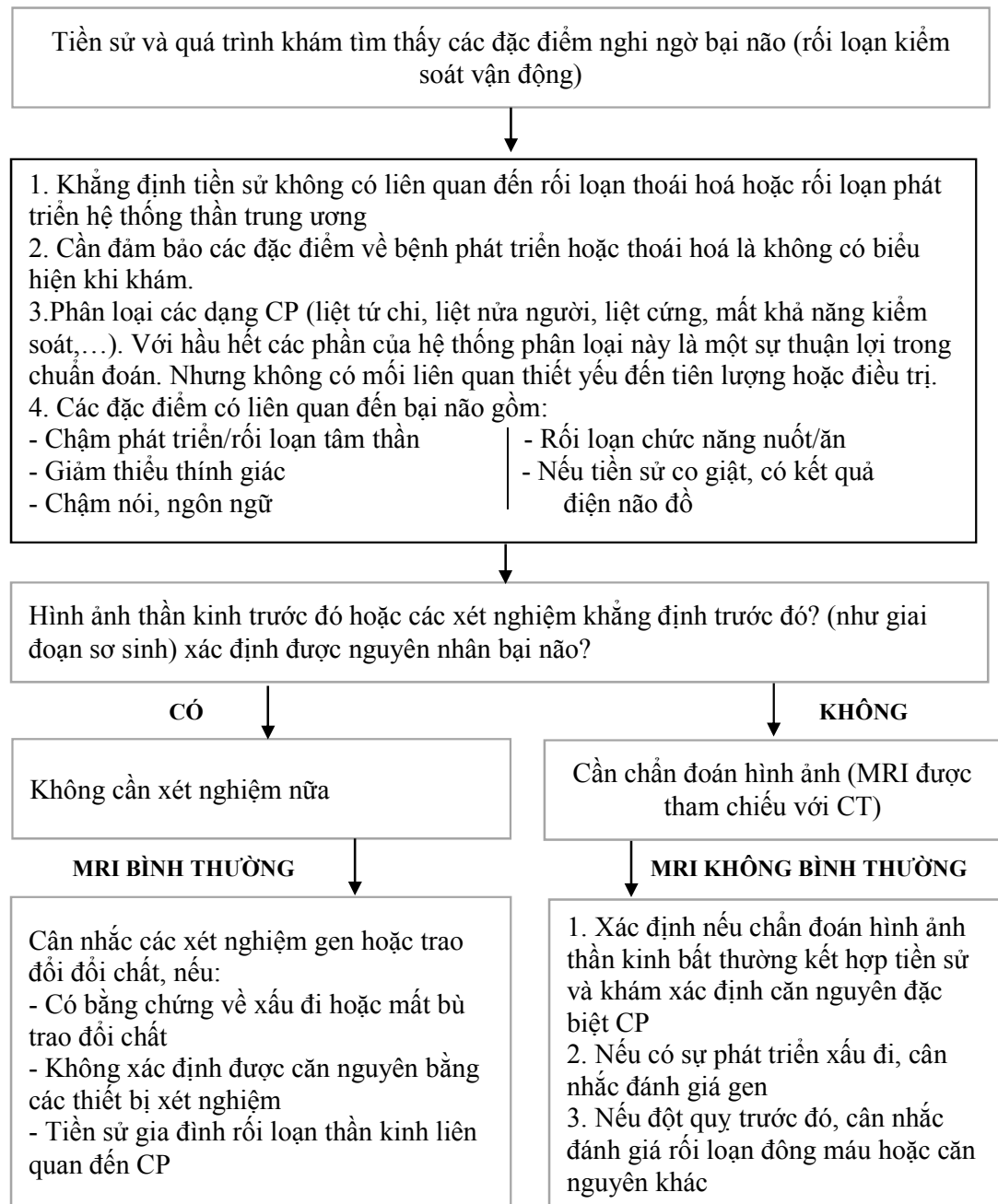
Tuổi	Kích thước ở trẻ nam (cm)	Kích thước ở trẻ nữ (cm)
<3 tháng	>6,0	>6,0
6 tháng	>6,5	>6,5
12 tháng	>7,0	>7,0
24 tháng	>8,0	>8,0
48 tháng	>9,0	>9,0
6 tuổi	>9,5	>9,5
8 tuổi	>10,0	>10,0
10 tuổi	>11,0	>11,0
12 tuổi	>11,5	>11,5
≥15 tuổi	>13,0	>12,0

(Nguồn: Rosenberg 1991 [108])

- Thiết bị đánh giá: Đánh giá bằng Siêu âm, MRI hoặc CT scanner.

2.3.3.5. Đánh giá bại não ở trẻ

Bại não được đánh giá theo tiêu chuẩn của AAN (American Academy of Neurology) và CNS (Child Neurology Society) [109]. Cách đánh giá được tóm tắt như sau:



Hình 2.2. Phương pháp đánh giá bại não

2.3.3.6. Đánh giá nhiễm khuẩn sơ sinh

Sử dụng tiêu chuẩn đánh giá của WHO, trong đó các bệnh nhiễm khuẩn trầm trọng ở trẻ sơ sinh gồm: Viêm phổi, nhiễm huyết và viêm màng não. Trong 1-2 tuần trẻ có thể bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng nếu có các biểu hiện vàng da và viêm nhiễm ở rốn và/hoặc da [110].

2.3.4. Đánh giá chậm phát triển ở trẻ

2.3.4.1. Thang đo Denver II

Nghiên cứu sử dụng thang đo Denver Developmental Screening Test II (DDST) gọi tắt là Denver II, Thang đo được nghiên cứu và phát triển từ 1967 bởi 2 tác giả William K, Frankenburg và Josiah, B, Dobbs [111].

- Thang đo dành cho độ tuổi từ 1 tháng tuổi đến 6 năm tuổi
- Thang đo đánh giá các kỹ năng bao gồm:
 - + Kỹ năng vận động thô
 - + Kỹ năng ngôn ngữ
 - + Kỹ năng vận động tinh tế và thích ứng
 - + Kỹ năng tương tác cá nhân – xã hội

2.3.4.2. Đánh giá chậm phát triển trí tuệ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, để đánh giá chậm phát triển trí tuệ chúng tôi sử dụng trắc nghiệm trí tuệ của Wechsler cho trẻ mầm non (WPPSI-III) là trắc nghiệm đo lường trí thông minh được thiết kế cho trẻ em từ 2 tuổi rưỡi đến trên 7 tuổi, do David Wechsler xây dựng lần đầu vào năm 1967.

Trắc nghiệm đánh giá trí tuệ của trẻ mầm non WPPSI-III bao gồm 14 tiểu test. Chúng gồm 3 phần khác nhau: phần trọng tâm, phần bổ sung và phần tùy chọn. Các bài tập phần trọng tâm cung cấp những thông số để đánh giá IQ phần lời, IQ phần thực hiện và IQ tổng quát. Phần bổ sung bao gồm những test phụ cung cấp thêm những thông tin về khả năng nhận thức có thể sử dụng thay thế cho những test không thích hợp. Phần tùy chọn cung cấp

thông tin bổ sung về chức năng nhận thức nhưng không thể thay thế cho các test ở phần trọng tâm.

Các tiểu test của WPPSI bao gồm Thiết kế khối; Thông tin; Ma trận hợp lý; Từ vựng; Khái niệm hình ảnh; Tìm biểu tượng; Từ hợp lý; Mã hóa; Hiểu; Hoàn thiện tranh; Tương đồng; Từ vựng tiếp thu được; Xếp hình; và đặt tên tranh.

2.3.4.3. Bảng kiểm sàng lọc tự kỷ trẻ nhỏ có sửa đổi (M-CHAT 23)

Bảng kiểm sàng lọc tự kỷ ở trẻ nhỏ có sửa đổi (Modified Check-list Autism in Toddlers, M-CHAT 23), được dùng để sàng lọc trẻ tự kỷ trong độ tuổi 16 - 36 tháng tuổi. Bảng kiểm này được Robin và cộng sự thiết kế tại Mỹ năm 2001 với 23 câu hỏi, chỉ mất năm đến mười phút để phỏng vấn cha mẹ và đã được áp dụng ở nhiều nước trên thế giới [112], [113], [114], [115], [116].

Đánh giá

- *Trẻ bình thường*: Nếu tất cả các câu trả lời của trẻ đều ở ô trắng.
- *Trẻ nghi ngờ tự kỷ*: Nếu có từ 3 câu trả lời trở lên rơi vào ô bôi đen bất kỳ hoặc có từ 2 câu trả lời trở lên rơi vào ô bôi đen thuộc các câu hỏi chủ chốt (*Các câu hỏi in đậm: Câu 2, 7, 9, 13, 14.15*). Các trẻ này cần được khám đánh giá tiếp.

2.4. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP SỐ LIỆU

2.4.1. Thiết kế mẫu phiếu điều tra

+ Phiếu điều tra được thiết kế phù hợp với khai thác tiền sử và các tiêu chuẩn đánh giá về tình trạng nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.

+ Mẫu phiếu điều tra được thiết kế phù hợp với mục tiêu, các biến số có trong nghiên cứu.

+ Mẫu phiếu điều tra được thiết kế trên cơ sở sự có sẵn các hồ sơ, bệnh án và thông tin có thể thu thập được.

+ Mẫu phiếu điều tra được thiết kế thống nhất cho tất cả các đối tượng nghiên cứu.

+ Nội dung phiếu điều tra bao gồm các chỉ tiêu nghiên cứu gồm các nội dung: Thông tin chung về bà mẹ và trẻ sơ sinh; đặc điểm tiền sử trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh; biểu hiện lâm sàng sau khi sinh ở trẻ nhiễm/mắc rubella bẩm sinh.

2.4.2. Quá trình thu thập số liệu

- Dựa trên danh sách bệnh nhân nhiễm, mắc rubella thời kỳ mang thai NCS liên hệ, theo dõi và mời tham gia nghiên cứu khi trẻ được sinh ra.

- Ngoài ra, để đảm bảo cỡ mẫu trong trường hợp nhiều đối tượng không muốn tham gia nghiên cứu hoặc không đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, hàng tuần nghiên cứu viên liên hệ tới các bệnh viện tiến hành nghiên cứu để tìm các ca nghi ngờ nhiễm/mắc rubella bẩm sinh (Là các ca sinh ra từ các bà mẹ mắc rubella thời kỳ mang thai, hoặc các ca có ít nhất một trong các biểu hiện của hội chứng rubella).

- Nghiên cứu viên liên hệ với bệnh viện và gặp mặt các bà mẹ có con nghi ngờ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.

- Nghiên cứu viên giải thích mục đích nghiên cứu, quyền lợi và nghĩa vụ tham gia nghiên cứu và mời các bà mẹ và trẻ nghi ngờ mắc rubella.

- Sau khi các bà mẹ đồng ý tham gia nghiên cứu, nghiên cứu viên tiến hành các hoạt động sau:

+ Lấy máu xét nghiệm và khẳng định kết quả xét nghiệm

+ Phỏng vấn thông tin chung và tiền sử bà mẹ có con nhiễm/mắc rubella bẩm sinh.

+ Khám hoặc lấy kết quả chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm tại bệnh viện về đặc điểm lâm sàng của trẻ mắc rubella bẩm sinh.

+ Lấy số điện thoại, địa chỉ liên hệ với bà mẹ và trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.

+ Theo dõi định kỳ về quá trình phát triển thể chất, tâm thần trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.

2.4.3. Các địa điểm thu thập dữ liệu

- Tại Bệnh viện bệnh nhiệt đới Trung ương khám lâm sàng phát hiện rubella ở các bà mẹ bị mắc rubella.

- Tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương sẽ lấy các bệnh phẩm là máu cuống rốn, nước ối của những thai lưu, thai bị đình chỉ do mẹ mắc rubella.

- Tại Bệnh viện Xanh Pôn, các bé sẽ được chẩn đoán khẳng định CRS, được siêu âm thóp, siêu âm tim, làm một số xét nghiệm khác về huyết học, sinh hóa.

- Tại bệnh viện Nhi Trung ương, các bé được làm chẩn đoán khẳng định CRS, được siêu âm thóp, siêu âm tim, làm một số xét nghiệm khác về huyết học, sinh hóa.

- Tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, toàn bộ các xét nghiệm khẳng định nhiễm rubella như ELIZAnur IgG, IgM đặc hiệu với rubella, xét nghiệm PCR khuếch đại chuỗi gen của rubella, nuôi cấy virus... đều được làm tại labo Khoa Virus.

- Phát hiện, đánh giá mức độ và điều trị các khuyết tật mắt cho trẻ được thực hiện tại khoa Nhãn Nhi của Viện Mắt Trung ương

- Phát hiện, đánh giá mức độ và điều trị các khuyết tật về thính giác sẽ được thực hiện tại bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương. Đo thính lực cho các bé dựa vào một trong 2 kỹ thuật là đo âm ốc tai (otoacoustic emissions - OAE) và đo thính lực thân não (auditory brainstem response - ABR).

2.5. QUẢN LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

2.5.1. Nhập số liệu

Làm sạch số liệu, trước khi nhập số liệu bằng phần mềm EPIDATA 3.1. Với thông tin định tính sẽ được mã hóa số liệu theo chủ đề và mục tiêu.

Việc nhập số liệu được thực hiện bởi cán bộ có kiến thức về quản lý số liệu và có sự trợ giúp của các chuyên gia đảm bảo việc nhập số liệu sẽ đảm bảo đầy đủ và chính xác.

2.5.2. Phân tích số liệu

* *Phần mềm phân tích số liệu:*

Dùng phần mềm STATA phân tích số liệu, sử dụng các thuật toán thống kê y học để so sánh sự khác biệt.

* *Biểu thị kết quả nghiên cứu:*

- Kết quả được thể hiện dưới dạng số trung bình và độ lệch chuẩn đối với các biến liên tục hoặc số lượng và tỷ lệ % với các biến phân loại.

- Sử dụng các biểu đồ hình cột, biểu đồ hình quạt đối với một số kết quả nghiên cứu thể hiện theo tỷ lệ %.

- Phân tích sử dụng các test thống kê gồm khi bình phương, Fisher's exact (đối với các bảng có giá trị nhỏ hơn 5), nhằm so sánh các đặc điểm khác biệt giữa trẻ sơ sinh và trẻ từ 1 tháng tuổi trở lên.

- Sử dụng nguy cơ tương đối RR để đánh giá nguy cơ khuyết tật giữa các nhóm trẻ có mẹ mắc rubella ở thời điểm mang thai khác nhau.

- Sử dụng hồi quy logistic để phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến các khuyết tật bẩm sinh như: Tim bẩm sinh, giảm thính lực, mắt bẩm sinh.

* *Sai số và khắc phục:*

Tránh mắc sai số chọn vào nghiên cứu (selection bias): ít xảy ra do nghiên cứu chọn thuận tiện toàn bộ bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chỉ loại trừ những bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Vì vậy sẽ tránh được sai số chọn đối tượng trong nghiên cứu này.

Tránh sai số thu thập thông tin: khai thác kỹ các thông tin liên quan đến bệnh nhân, các chỉ số đo lường tình trạng bệnh. Nghiên cứu viên rà soát bộ câu hỏi và kiểm tra mỗi khi phỏng vấn. Đối với các test xét nghiệm và các chỉ số lâm sàng kiểm tra nếu có sự thiếu sót thì cần tiến hành lại việc thăm khám và xét nghiệm, đảm bảo đầy đủ các chỉ số nghiên cứu.

Tránh mắc sai số hệ thống: Quá trình thăm khám, phỏng vấn và hướng dẫn điền phiếu được thực hiện bởi nhiều bác sỹ, kỹ thuật viên vì vậy, mọi thuật ngữ chuyên môn thống nhất, các đơn vị đo lường trong xét nghiệm, chẩn đoán, mức độ đánh giá các chỉ số thống nhất giữa các cán bộ tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu viên trực tiếp tiến hành công tác kiểm tra cuối cùng thu thập số liệu đảm bảo chất lượng phiếu điều tra.

Sai số trong quá trình nhập liệu: Để tránh sai số trong khi nhập số liệu chúng tôi sử dụng 2 người nhập sau đó so sánh kết quả của 2 người, khi 2 bộ số liệu như nhau, lúc đó mới đưa vào phân tích số liệu.

2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu này được tiến hành sau khi Hội đồng xét duyệt đề cương do Đại học Y Hà Nội thông qua.

- Nghiên cứu được tiến hành khi có sự giải thích đầy đủ thông tin và chỉ được tiến hành ở những trẻ mà bố mẹ tự nguyện ký bản cam kết đồng ý tham gia.

- Nghiên cứu phải được sự đồng ý và sự tham gia của các bệnh viện: Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương; Bệnh viện Phụ sản Trung ương; Bệnh viện Xanh Pôn; Bệnh viện Nhi Trung ương; Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương; Bệnh viện Mắt Trung ương; Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương.

- Quá trình thu thập số liệu, quá trình công bố kết quả nghiên cứu sẽ giữ kín bí mật đối với người tham gia nghiên cứu, đảm bảo an toàn và đảm bảo tính tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Số liệu nghiên cứu chỉ được trình bày dưới dạng bảng biểu về các đặc điểm thông tin chung (tuổi giới, khoảng cách,...), số liệu lâm sàng, số liệu cận lâm sàng theo tần số và tỷ lệ mà không ghi cụ thể trường hợp nào trong nghiên cứu, do vậy không gây ảnh hưởng đến bất cứ đối tượng nào.

- Hồ sơ bệnh án sẽ được giữ kín bí mật tên, tuổi, địa chỉ, quê quán bệnh nhi chuyển viện cấp cứu trong nghiên cứu.

- Trong trường hợp thẩm tra số liệu hồ sơ bệnh án thì mọi quá trình thẩm tra sẽ phải tuân theo các quy tắc bảo đảm bí mật cho người tham gia nghiên cứu, tuân thủ các nguyên tắc y đức theo quy định.

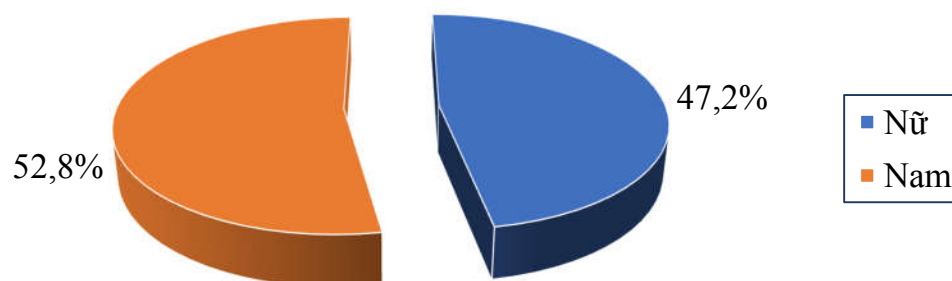
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian 60 tháng nghiên cứu, có 299 bệnh nhi đủ tiêu chuẩn, tham gia và gia đình tự nguyện để được chọn vào nghiên cứu (Sơ đồ Hình 2.1).

3.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG NHIỄM, MẮC RUBELLA BẨM SINH Ở TRẺ SƠ SINH VÀ TRẺ NHỎ

3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh



Biểu đồ 3.1. Phân bố trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh theo giới tính

Trong 299 trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh trong nghiên cứu, trẻ nam có 158 trẻ (52,5%) cao hơn trẻ nữ với 141 trẻ (47,5%).

Bảng 3.1. Phân bố trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh theo khu vực sống

Khu vực sống	Số lượng	Tỷ lệ %
Nội thành Hà Nội	54	18,1
Ngoại thành Hà Nội	52	17,4
Ngoại tỉnh	193	64,5
Tổng	299	100

Phần lớn trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh đến từ khu vực ngoại tỉnh với 64,5%, khu vực nội thành và ngoại thành tỷ lệ gần tương đương nhau với tỷ lệ lần lượt là 18,1% và 17,4%.

Bảng 3.2. Phân bố trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh theo thứ tự con trong gia đình

Thứ tự	Số lượng	Tỷ lệ %
Con đầu	191	63,9
Con thứ 2	89	29,8
Con thứ 3	18	6,0
Con thứ 4	1	0,3
Tổng	299	100

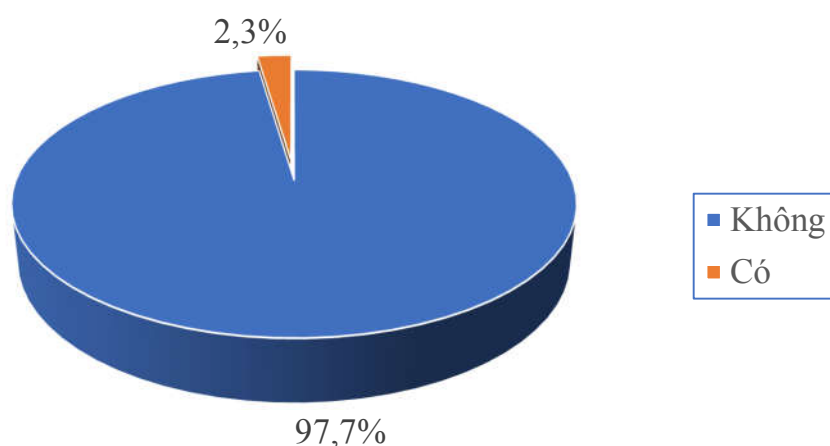
Phần lớn trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh là con đầu với 63,9%, tỷ lệ con thứ 2 chiếm 29,8%, con thứ 4 thấp nhất với tỷ lệ 0,3%.

3.1.2. Đặc điểm tiền sử trước sinh ở trẻ nhiễm rubella bẩm sinh

Bảng 3.3. Tiền sử tuổi mẹ khi sinh trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

Tuổi mẹ	Số lượng	Tỷ lệ %
<20 tuổi	12	4,0
20-29 tuổi	245	81,9
≥30 tuổi	42	14,1
Tổng	299	100

Đa số các bà mẹ sinh con nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ở độ tuổi 20-29 tuổi chiếm tỷ lệ 81,9%, tiếp đó là độ tuổi ≥30 tuổi chiếm 14,1%, độ tuổi dưới 20 chiếm 4,0%.



Biểu đồ 3.2. Trẻ có mẹ tiêm vắc xin rubella trước khi mang thai

Trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh có 7 bà mẹ tiêm vắc xin trước khi mang thai chiếm tỷ lệ 2,3%, trong khi hầu hết các bà mẹ chưa được tiêm phòng vắc xin rubella.

Bảng 3.4. Thời điểm mẹ nhiễm rubella trong thai kỳ

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella	Số lượng	Tỷ lệ %
0-8 tuần	82	27,4
9-16 tuần	171	57,2
17-20 tuần	26	8,7
≥ 20 tuần	20	6,7
Tổng	299	100

Thời điểm bà mẹ nhiễm rubella thời kỳ mang thai 9-16 tuần chiếm đa số với 84,6%, thời điểm mẹ nhiễm rubella 17-18 tuần chiếm 8,7% và thời điểm mẹ nhiễm rubella ≥ 20 tuần chiếm tỷ lệ thấp nhất với 6,7%.

Bảng 3.5. Tỷ lệ có biểu hiện mắc rubella thời kỳ bà mẹ mang thai

Phát ban, sưng hạch, đau khớp		Số lượng	Tỷ lệ %
Phát ban, sưng hạch, đau khớp	Có	279	93,3
	Không	19	6,4
	Không rõ rệt	1	0,3
Mẹ có tiếp xúc với người phát ban trước khi mắc rubella	Có	161	54,0
	Không	135	45,3
	Không rõ	2	0,7
Tổng		299	100

Thời kỳ mẹ mang thai biểu hiện rubella với triệu chứng phát ban, sưng hạch, đau khớp có ở 93,3%. Mẹ có tiền sử tiếp xúc với người phát ban trước khi mắc rubella trong thời kỳ mang thai chiếm 54,0%.

3.1.3. Biểu hiện lâm sàng sau sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

**Tuổi thai và trọng lượng sơ sinh*

Bảng 3.6. Tuổi thai và cân nặng sơ sinh trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

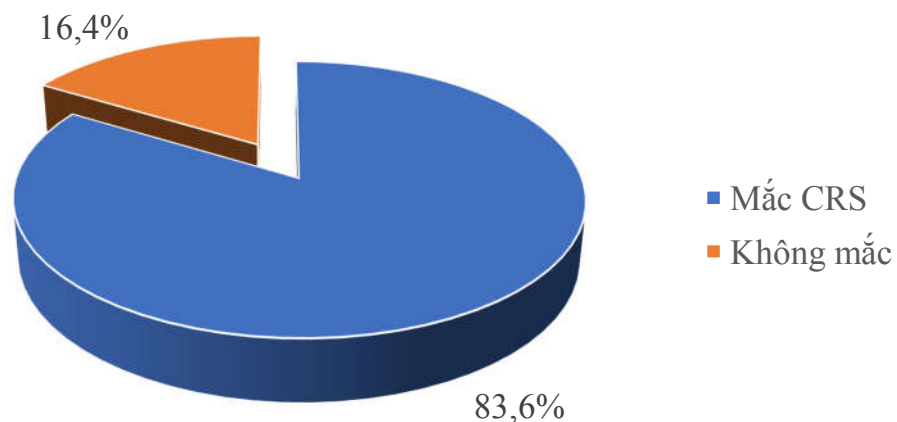
Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi thai khi sinh	Thiếu tháng	76	25,4
	Đủ tháng	223	74,6
Trọng lượng trẻ sơ sinh	Nhẹ cân	121	40,5
	Không bị nhẹ cân	178	59,5
Tổng		299	100

Trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh có đặc điểm tuổi thai khi sinh thiếu tháng (<37 tuần) chiếm gần 1/4 bệnh nhi (25,4%), trọng lượng trẻ sơ sinh nhiễm rubella bẩm sinh đa phần là thấp cân (<2500 gram) với 40,5%.

Bảng 3.7. Biểu hiện lâm sàng sau sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Nhiễm khuẩn	7/299	2,3
Suy hô hấp	18/299	6,0
Ban xuất huyết da	238/299	79,6
Tổn thương thận	4/299	1,3
Giảm tiêu cầu	237/299	79,3
Vàng da bệnh lý	248/299	82,9
Gan to	115/299	38,5
Lách to	93/299	31,1

Trong các đặc điểm bất thường về lâm sàng gặp nhiều nhất là vàng da bệnh lý (82,9%), tiếp đến là giảm tiêu cầu (79,3%), ban xuất huyết da (79,6%), gan to (38,5%), lách to (31,1%).

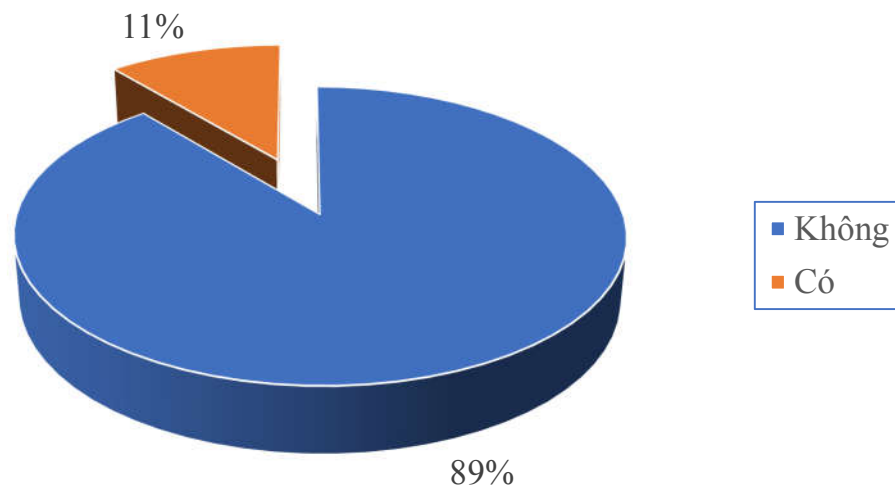
**Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ trẻ được xác định mắc hội chứng rubella bẩm sinh**

Có 250 trẻ nhiễm rubella bẩm sinh được chẩn đoán xác định mắc hội chứng rubella bẩm sinh chiếm 83,6%.

Bảng 3.8. Can thiệp sau sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

Can thiệp	Số lượng	Tỷ lệ %
Thở máy	19/299	6,4
Lọc máu	1/299	0,3
Truyền máu	17/299	5,7
Truyền tiểu cầu	15/299	5,0

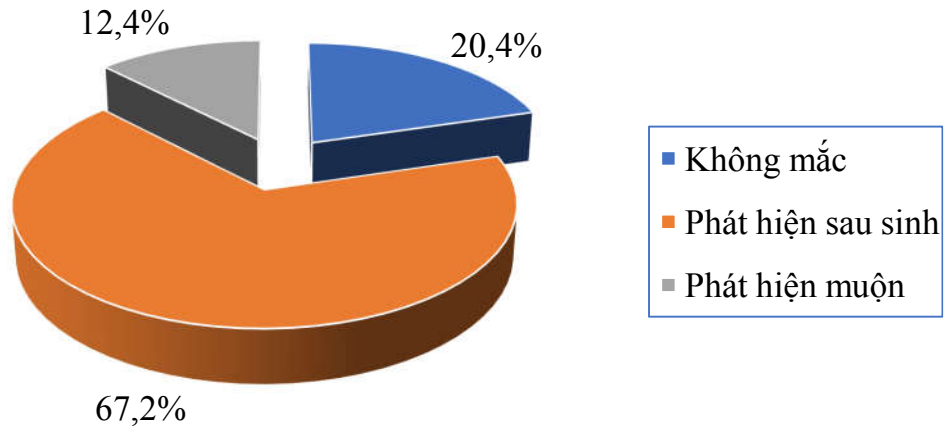
Các can thiệp sau sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh cao nhất là can thiệp thở máy với 6,4%, tiếp đó là truyền máu 5,7%, truyền tiểu cầu 5,0%, lọc máu có 01 trẻ chiếm 0,3%. Trong số 19 bệnh nhi thở máy có 18 bệnh nhi do suy hô hấp, 01 bệnh nhân phải thở máy do các chỉ số sinh tồn suy giảm sau sinh.

**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ can thiệp sau sinh trẻ nhiễm rubella bẩm sinh**

Trẻ phải can thiệp sau sinh vì có các dấu hiệu chỉ số sinh tồn bất thường có 33 trẻ chiếm 11,0%.

3.1.4. Dị tật/khiếm khuyết bẩm sinh

* *Thực trạng dị tật/khiếm khuyết bẩm sinh*



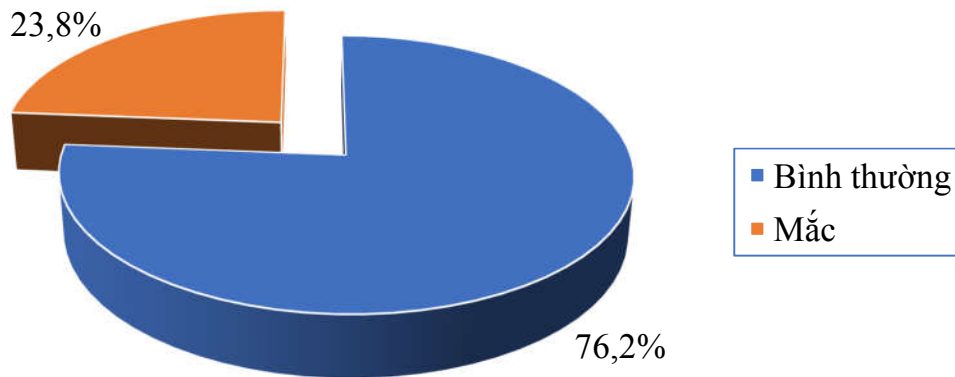
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ điếc/giảm thính lực sau sinh

Có đến 238 trường hợp bị điếc hoặc giảm thính lực sau sinh, chiếm 79,6%, trong đó phát hiện ngay khi sinh có 201 trường hợp chiếm 67,2%, phát hiện muộn có 37 trường hợp chiếm 12,4%.

Bảng 3.9. Các bệnh bẩm sinh về mắt ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

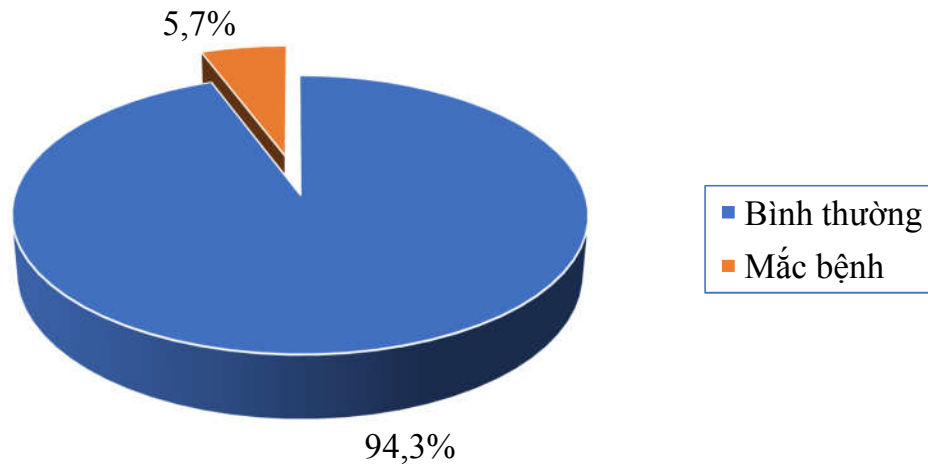
Bệnh về mắt	Số lượng	Tỷ lệ %
Đục thủy tinh thể	68/299	22,7
Bệnh viêm sắc tố võng mạc	23/299	7,7
Bệnh tăng nhãn áp	2/299	0,7

Trẻ bị bệnh thủy tinh thể chiếm 22,7%, bệnh viêm sắc tố võng mạc mắt chiếm 7,7%, bệnh tăng nhãn áp chỉ tỷ lệ thấp với 0,7%. Trong 23 ca mắc bệnh sắc tố võng mạc có 22 ca vừa mắc bệnh viêm sắc tố võng mạc vừa bị đục thủy tinh thể.



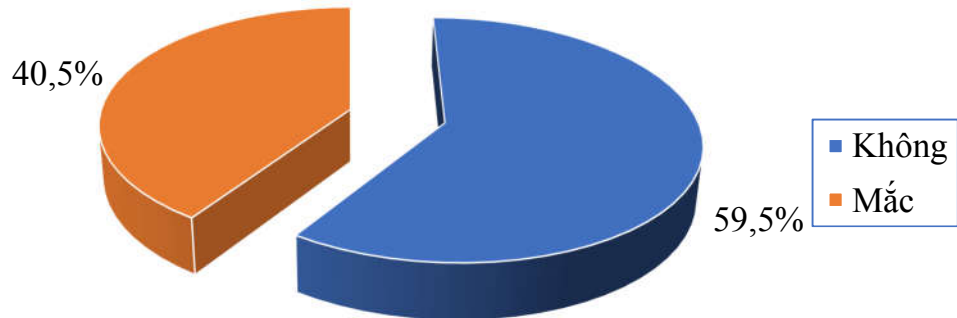
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ có các bất thường về mắt

Các bất thường về mắt chiếm 23,8% số trường hợp trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ bại não ở trẻ

Bại não có 17 ca mắc chiếm 5,7% số trường hợp trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.



Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ mắc bệnh tim bẩm sinh

Tỷ lệ mắc tim bẩm sinh có 121 trường hợp chiếm 40,5% tổng số nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.

Bảng 3.10. Các bệnh tim bẩm sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

Bệnh tim bẩm sinh	Số lượng	Tỷ lệ %
Còn ống động mạch bệnh lý	64/299	21,4
Thông liên thất	7/299	2,3
Thông liên nhĩ	1/299	0,3
Hở van tim	22/299	7,4
Hẹp động mạch phổi	30/299	10,0
Khác	2/299	0,7

Tỷ lệ còn ống động mạch chiếm tỷ lệ cao nhất với 21,40%, tiếp đến là hẹp động mạch phổi với 10,04%, thông liên nhĩ và thông liên thất rải rác một vài ca bệnh. Trong đó đáng lưu ý có 5 trường hợp mắc kết hợp 2 bệnh tim bẩm sinh gồm 01 trường hợp vừa mắc bệnh còn ống động mạch và hở van tim, 04 trường hợp trẻ vừa mắc bệnh còn ống động mạch và bệnh hẹp động mạch phổi.

Bảng 3.11. Phôi hợp các dị tật/khuyết tật ở trẻ mắc CRS

Bệnh/khuyết tật	Tần số	Tỷ lệ
Không mắc khuyết tật nào	11	4,4
Chỉ giảm thính lực/điếc	115	46,0
Chỉ mắc tim	8	3,2
Chỉ mắc bệnh mắt	0	0
Giảm thính lực/điếc+tim	47	18,8
Giảm thính lực/điếc+mắt	3	1,2
Bệnh mắt +Tim	13	5,2
Giảm thính lực/điếc+tim+mắt	53	21,2
Tổng	250	100

Gần 1 nửa số trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh chỉ bị giảm thính lực/điếc, tiếp đó là trẻ bị giảm thính lực/điếc, tim bẩm sinh và bệnh về mắt bẩm sinh chiếm 21,2%, giảm thính lực/điếc và tim bẩm sinh chiếm 18,8%. Sự phối hợp các khuyết tật khác rải rác một vài ca và không có ca nào chỉ mắc đơn thuần bệnh về mắt bẩm sinh.

** Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến một số khuyết tật bẩm sinh.*

Bảng 3.12. Kết quả phân tích hồi quy logistic một số yếu tố ảnh hưởng đến trẻ mắc tim bẩm sinh

Đặc điểm	Nhóm so sánh	OR	95%CI
Tuổi mẹ	≥30 so với <30	0,81	0,34 - 1,92
Thứ tự con	Con thứ so với con đầu	1,84	1,00-3,40
Tiêm vắc xin rubella trước khi mang thai	Không so với có	5,76	0,58-56,77
Tuần thai mẹ nhiễm rubella	≤16 tuần so với ≥17 tuần	5,51	1,98-15,29
Tuổi thai khi sinh	Thiếu tháng so với đủ tháng	1,63	0,86-3,09
Cân nặng sơ sinh	Nhẹ cân so với đủ cân	4,81	2,70-8,57

Thứ tự con trong gia đình, thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella và cân nặng sơ sinh ảnh hưởng đến mắc bệnh tim bẩm sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ($p < 0,05$).

Bảng 3.13. Kết quả phân tích hồi quy logistic một số yếu tố ảnh hưởng đến trẻ điếc/giảm thính lực

Đặc điểm	Nhóm so sánh	OR	95%CI
Tuổi mẹ	≥ 30 so với < 30	1,51	0,54-4,20
Thứ tự con	Con thứ so với con đầu	0,74	0,36-1,52
Tiêm vắc xin rubella trước khi mang thai	Không so với có	0,72	0,07-7,60
Tuần thai mẹ nhiễm rubella	≤ 16 tuần so với ≥ 17 tuần	10,76	5,10-22,70
Tuổi thai khi sinh	Thiếu tháng so với đủ tháng	0,36	0,16-0,77
Cân nặng sơ sinh	Nhẹ cân so với đủ cân	1,55	0,72-3,31

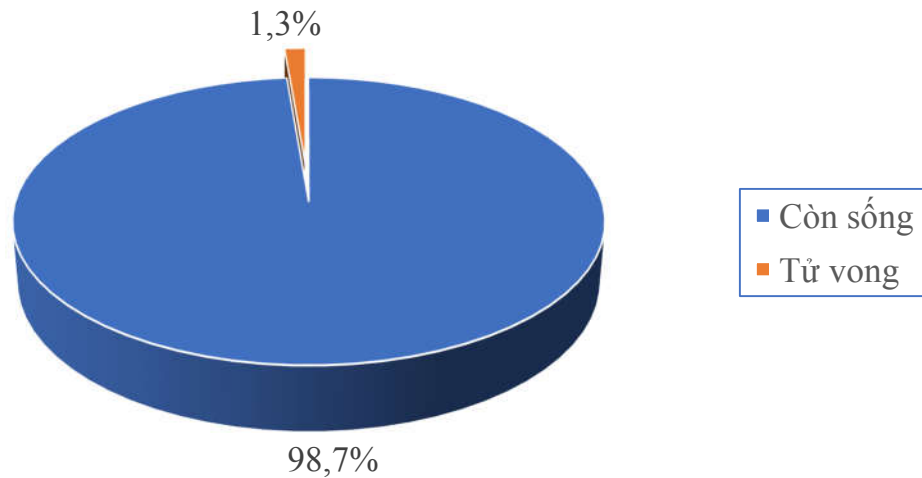
Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella và tuổi thai khi sinh ảnh hưởng đến mắc điếc/giảm thính lực ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ($p < 0,05$).

Bảng 3.14. Kết quả phân tích hồi quy logistic một số yếu tố ảnh hưởng đến bệnh về mắt bẩm sinh

Đặc điểm	Nhóm so sánh	OR	95%CI
Tuổi mẹ	≥ 30 so với < 30	0,16	0,04-0,64
Thứ tự con	Con thứ so với con đầu	1,97	1,00-3,87
Tuần thai mẹ nhiễm rubella	≤ 16 tuần so với ≥ 17 tuần	13,37	1,72-103,87
Tuổi thai khi sinh	Thiếu tháng so với đủ tháng	3,14	1,60-6,15
Cân nặng sơ sinh	Nhẹ cân so với đủ cân	3,07	1,59-5,94

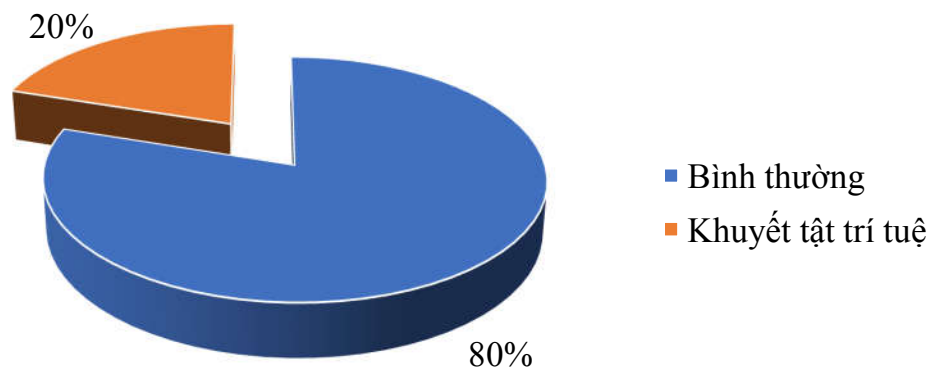
Tuổi mẹ khi sinh, thứ tự con trong gia đình, tuần thai mẹ nhiễm rubella tuổi thai khi sinh, cân nặng sơ sinh đều ảnh hưởng đến các bệnh về mắt bẩm sinh ($p < 0,05$).

3.1.5. Theo dõi phát triển của trẻ nhiễm rubella bẩm sinh



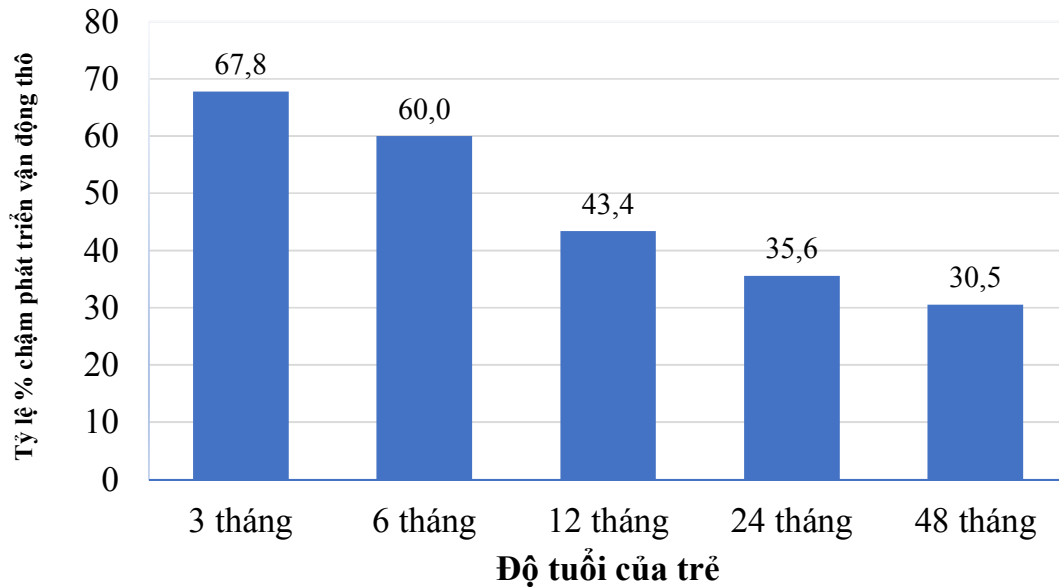
Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ tử vong ở trẻ sau 4 năm theo dõi

Sau 4 năm theo dõi, trong số 299 trẻ tham gia nghiên cứu, có 4 trẻ tử vong chiếm 1,3%.



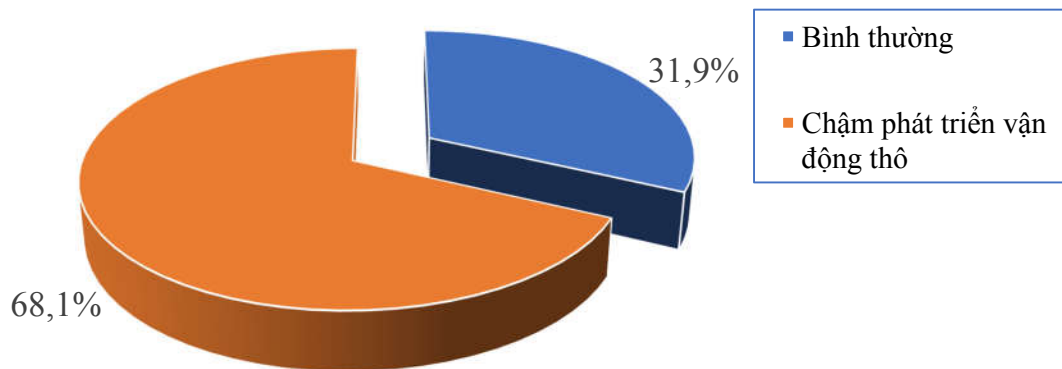
Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ khuyết tật trí tuệ ở trẻ

Trong số 295 trẻ còn sống có 59 trường hợp khuyết tật trí tuệ chiếm 20%.



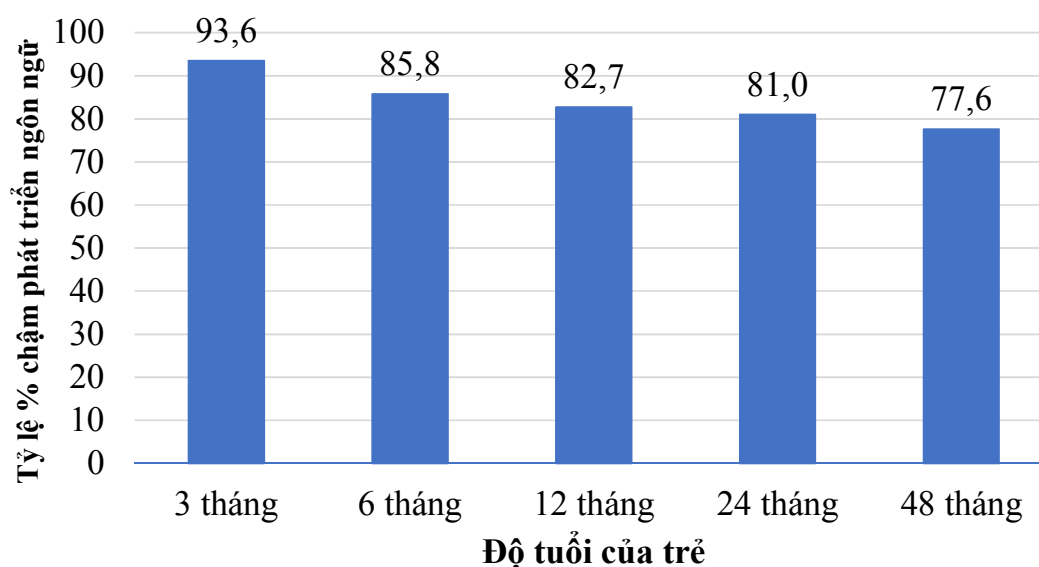
Biểu đồ 3.11. Chậm phát triển vận động thô theo độ tuổi (test Denver II)

Trong số 295 trẻ còn sống tỷ lệ chậm phát triển vận động thô cao nhất là lúc trẻ 3 tháng tuổi với 60%, tỷ lệ này giảm dần theo độ tuổi và giảm còn 30,5% ở thời điểm trẻ 48 tháng tuổi. Giảm tỷ lệ chậm phát triển vận động thô ở thời điểm 12 tháng tuổi và 48 tháng tuổi so với 3 tháng tuổi có sự khác biệt rõ rệt ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ chậm phát triển vận động thô

Trong 4 năm theo dõi chậm phát triển vận động thô ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh có 205 trẻ chiếm 68,14%.



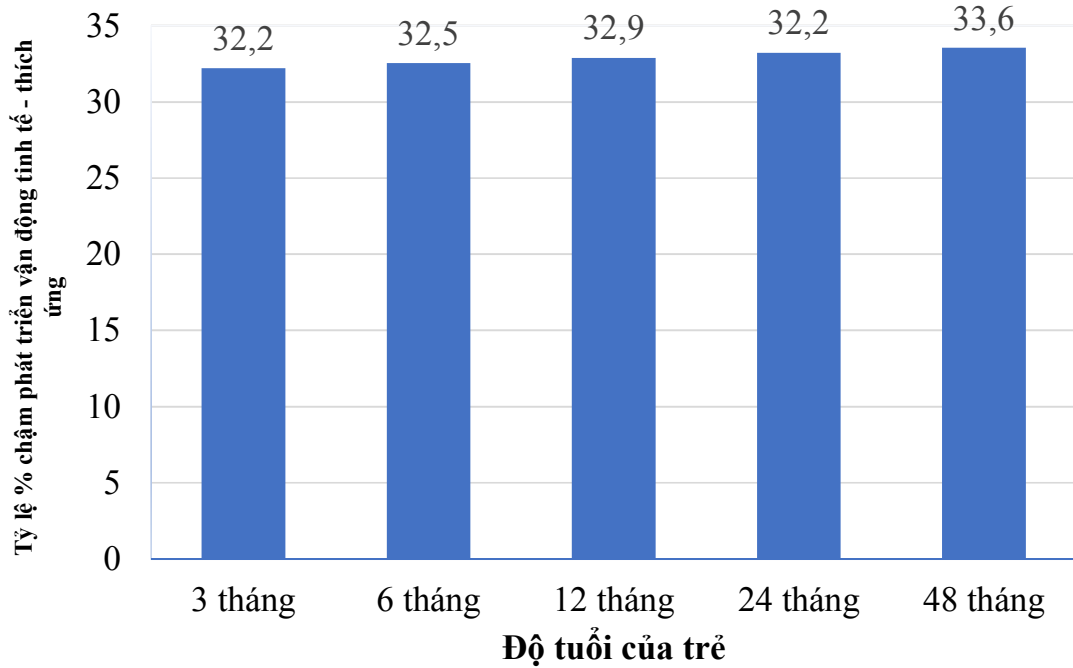
Biểu đồ 3.13 Chậm phát triển ngôn ngữ theo độ tuổi

Trong số 295 trẻ còn sống, đa phần trẻ chậm phát triển ngôn ngữ, trong đó cao nhất thời điểm 3 tháng tuổi với 93,6% số trẻ nhiễm rubella bẩm sinh, tỷ lệ này giảm dần xuống còn 77,6%. Giảm tỷ lệ chậm phát triển ngôn ngữ ở thời điểm 12 tháng tuổi và 48 tháng tuổi so với 3 tháng tuổi có sự khác biệt rõ rệt ($p < 0,001$).

Bảng 3.15. Tỷ lệ chậm phát triển ngôn ngữ

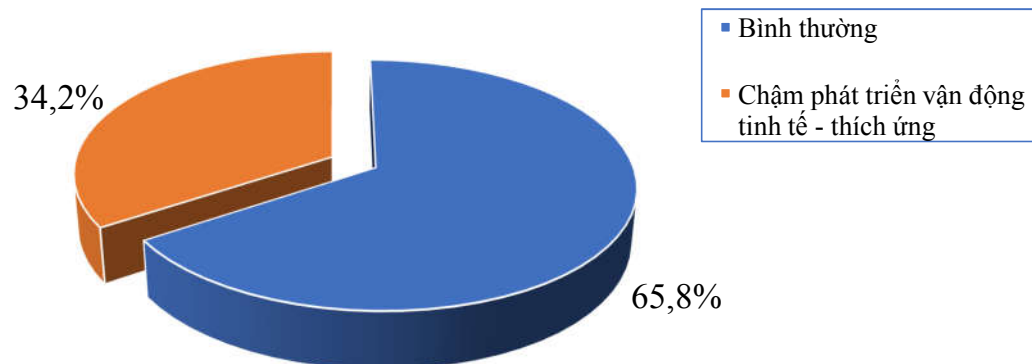
Vấn đề ngôn ngữ	Số lượng	Tỷ lệ %	
Đánh giá chung	19	6,4	
chậm phát triển ngôn ngữ	276	93,6	
Câm (chưa nói được gì)	Không	270	91,5
	Mắc	25	8,5
Tổng	295	100	

Trong số 295 trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh được theo dõi, có 93,6% chậm phát triển ngôn ngữ; có 8,5% trẻ bị câm (chưa nói được gì).



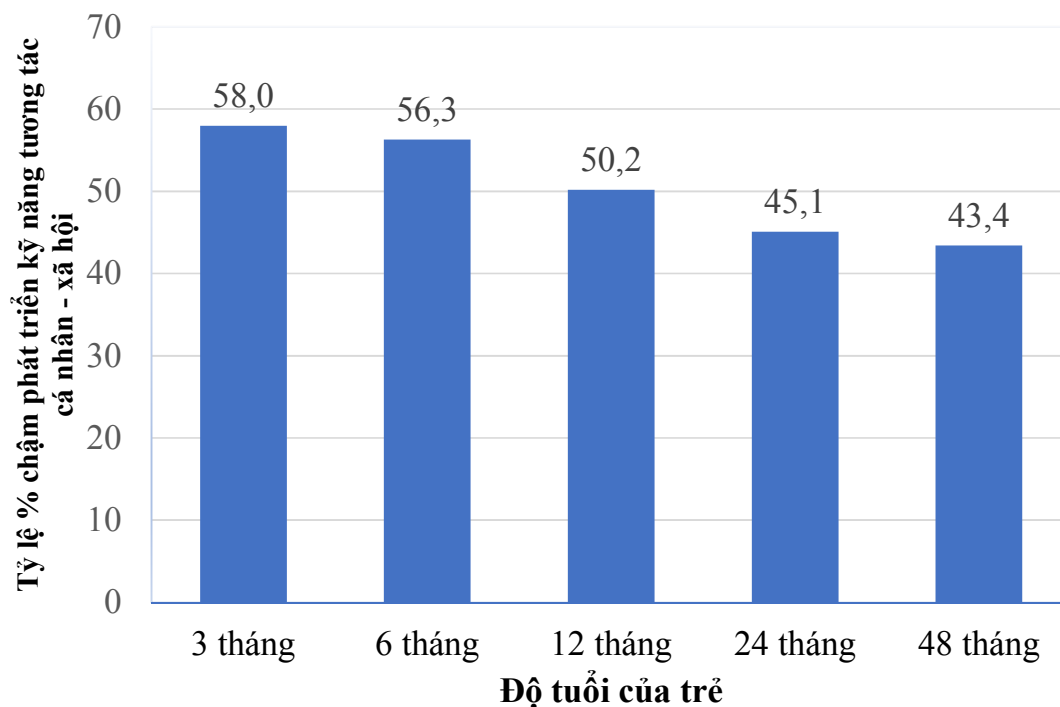
Biểu đồ 3.14. Chậm phát triển kỹ năng vận động tinh tế-thích ứng theo tuổi

Trong số 295 trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh được theo dõi, tỷ lệ chậm phát triển tinh tế và thích ứng không có sự thay đổi rõ rệt từ lúc 3 tháng tuổi đến 48 tháng tuổi. Giảm tỷ lệ chậm phát triển vận động tinh tế thích ứng ở thời điểm 12 tháng tuổi và 48 tháng tuổi so với 3 tháng tuổi không có sự khác biệt rõ rệt ($p > 0,05$).



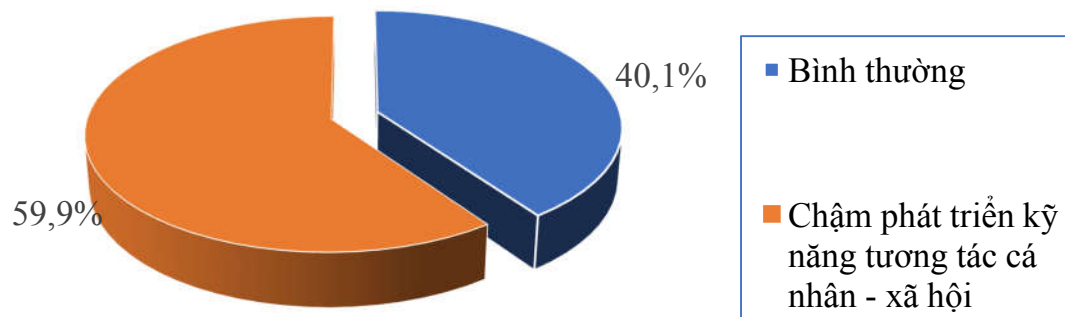
Biểu đồ 3.15. Tỷ lệ chậm phát triển vận động tinh tế và thích ứng

Tỷ lệ chậm phát triển tinh tế và thích ứng chiếm 34,2% tổng số trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.



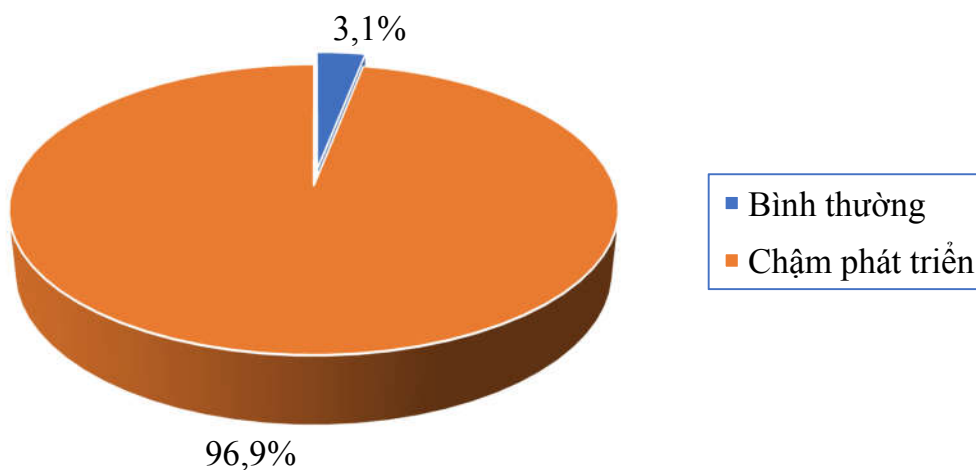
Biểu đồ 3.16. Chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân-xã hội theo tuổi

Trong số 295 trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh còn sống, trẻ chậm kỹ năng tương tác cá nhân - xã hội chiếm tỷ lệ cao nhất ở thời điểm 3 tháng tuổi tỷ lệ giảm dần theo độ tuổi và còn 43,4% khi trẻ 48 tháng tuổi. Giảm tỷ lệ chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân – xã hội ở thời điểm 12 tháng tuổi so với thời điểm 3 tháng tuổi không có sự khác biệt rõ rệt ($p > 0,05$), tuy nhiên giảm chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân - xã hội thời điểm 48 tháng so với thời điểm 3 tháng tuổi có sự khác biệt rõ rệt ($p < 0,001$).



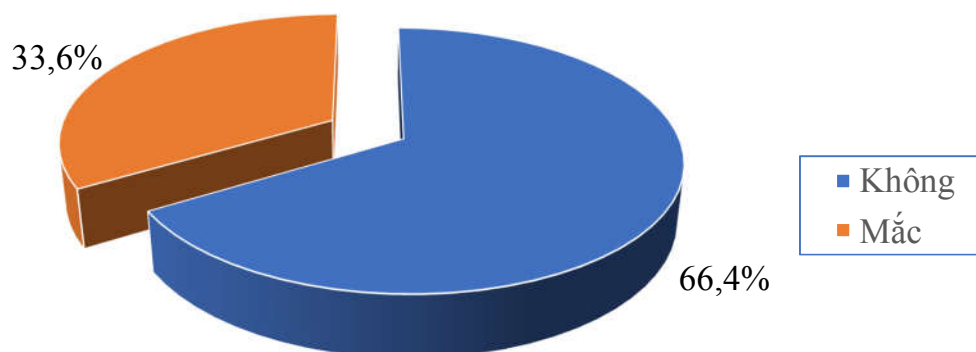
Biểu đồ 3.17. Tỷ lệ chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân-xã hội

Tỷ lệ chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân-xã hội chiếm 59,9% tổng số trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.



Biểu đồ 3.18. Đánh giá chung về chậm phát triển ở trẻ

Trong số 295 trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh, có 286 trường hợp có biểu hiện chậm phát triển chiếm 96,9%.



Biểu đồ 3.19. TỰ KỶ Ở TRẺ NHIỄM, MẮC RUBELLA BẨM SINH

Có 99/295 trẻ mắc tự kỷ chiếm 33,6% số trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.

3.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA THỜI ĐIỂM NHIỄM RUBELLA Ở MẸ THEO THỜI KỲ MANG THAI TỚI DỊ TẬT/ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ DO NHIỄM RUBELLA Ở THAI NHI

3.2.1. Mối liên quan của thời điểm nhiễm rubella ở mẹ tới biểu hiện lâm sàng sau sinh

* Tuổi thai khi sinh và cân nặng sơ sinh

Bảng 3.16. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ sinh non

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Tuổi thai khi sinh				RR (95%CI)
	<37 tuần		≥37 tuần		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	9	19,6	37	80,4	1
9-16 tuần	36	21,1	135	78,9	1,07 (0,56-2,06)
0-8 tuần	31	37,8	51	62,2	1,93 (1,01-3,70)
Tổng	76	27,24	203	72,76	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có mối liên quan chặt chẽ với tuổi thai khi sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ($p=0,01$).

Bảng 3.17. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ nhẹ cân sơ sinh

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Nhẹ cân sơ sinh				RR (95%CI)
	<2500g		≥2500g		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	7	15,2	39	84,8	1
9-16 tuần	65	38,0	106	62,0	2,50 (1,23-5,07)
0-8 tuần	49	59,8	33	40,2	3,93(1,94-7,95)
Tổng	121	40,5	178	59,5	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có mối liên quan chặt chẽ với cân nặng khi sinh thấp ở trẻ ($p < 0,001$).

**Bất thường lâm sàng sau sinh:*

Bảng 3.18. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc nhiễm khuẩn sau sinh

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Nhiễm khuẩn sau sinh				RR (95%CI)
	Có		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	1	2,2	45	97,8	1
9-16 tuần	2	1,2	169	98,8	0,54(0,05-5,80)
0-8 tuần	4	4,9	78	95,1	2,24 (0,26-19,48)
Tổng	7	2,3	292	97,7	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella không có mối liên với nhiễm khuẩn sau sinh ở trẻ ($p = 0,151$).

Bảng 3.19. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc suy hô hấp sau sinh

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Suy hô hấp sau sinh				RR (95%CI)
	Có		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	5	10,9	41	89,1	1
9-16 tuần	7	4,1	164	95,9	0,38(0,13-1,13)
0-8 tuần	6	7,3	76	92,7	0,67(0,21-2,09)
Tổng	18	6,0	281	94,0	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella không thấy mối liên quan với suy hô hấp sau sinh ở trẻ ($p=0,194$).

Bảng 3.20. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ có biểu hiện ban xuất huyết da sau sinh

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Ban xuất huyết da sau sinh				RR (95%CI)
	Có		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	18	39,1	28	60,9	1
9-16 tuần	143	83,6	28	16,4	2,14 (1,48-3,08)
0-8 tuần	77	93,9	5	6,1	2,40 (1,67-3,46)
Tổng	238	79,6	61	20,4	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có mối liên quan chặt chẽ với xuất huyết da sau sinh ở trẻ ($p<0,001$).

Bảng 3.21. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ giảm tiêu cầu sau sinh

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Giảm tiêu cầu				RR (95%CI)
	Có		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	18	39,1	28	60,9	1
9-16 tuần	142	83,0	29	17,0	2,12 (1,47-3,06)
0-8 tuần	77	93,9	5	6,1	2,40 (1,67-3,46)
Tổng	237	79,3	62	20,7	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với giảm tiêu cầu sau sinh ở trẻ ($p < 0,001$).

Bảng 3.22. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ vàng da sau sinh

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Vàng da				RR (95%CI)
	Có		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	23	50,0	23	50,0	1
9-16 tuần	146	85,4	25	14,6	1,71 (1,27-2,29)
0-8 tuần	79	96,3	3	3,7	1,93 (1,44-2,58)
Tổng	248	82,9	51	17,1	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với vàng da sau sinh ở trẻ ($p < 0,001$).

Bảng 3.23. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ gan to sau sinh

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Gan to				RR (95%CI)
	Có		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	13	28,3	33	71,7	1
9-16 tuần	60	35,1	111	64,9	1,24 (0,75-2,05)
0-8 tuần	42	51,2	40	48,8	1,81 (1,09-3,01)
Tổng	115	38,5	184	61,5	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với biểu hiện gan to sau sinh ở trẻ ($p=0,014$).

Bảng 3.24. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ lách to sau sinh

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Lách to				RR (95%CI)
	Có		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	7	15,2	39	84,8	1
9-16 tuần	52	30,4	119	69,6	2,00 (0,97-4,10)
0-8 tuần	34	41,5	48	58,5	2,72 (1,31-5,65)
Tổng	93	31,1	206	68,9	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với lách to sau sinh ở trẻ ($p=0,008$).

Bảng 3.25. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Hội chứng rubella bẩm sinh				RR (95%CI)
	Mắc		Không		
	Số	Tỷ lệ	Số	Tỷ lệ	
	lượng	%	lượng	%	
≥17 tuần	25	54,4	21	45,6	1
9-16 tuần	146	85,4	25	14,6	1,57 (1,20-2,06)
0-8 tuần	79	96,3	3	3,7	1,77 (1,36-3,32)
Tổng	250	83,6	49	16,4	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella sớm có mối liên quan chặt chẽ với trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh ($p < 0,001$).

3.2.2. Mối liên quan của thời điểm nhiễm rubella ở mẹ tới một số dị tật/khiếm khuyết bẩm sinh ở trẻ

Bảng 3.26. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ bị điếc/giảm thính lực

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Điếc/ giảm thính lực				RR (95%CI)
	Có		Không		
	Số	Tỷ lệ	Số	Tỷ lệ	
	lượng	%	lượng	%	
≥17 tuần	18	39,1	28	60,9	1
9-16 tuần	148	86,6	23	13,4	2,21 (1,54-3,19)
0-8 tuần	72	87,8	10	12,2	2,24 (1,55-3,25)
Tổng	238	79,6	61	20,4	

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella liên quan chặt chẽ với điếc/giảm thính lực ở trẻ ($p < 0,001$).

Bảng 3.27. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc đục thủy tinh thể bẩm sinh

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Đục thủy tinh thể				RR (95%CI)
	Mắc		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	1	2,2	45	97,8	1
9-16 tuần	35	20,5	136	79,5	9,42 (1,32-66,90)
0-8 tuần	32	39,0	50	61,0	17,95 (2,54-127,10)
Tổng	68	22,74	231	77,3	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên chặt chẽ với đục thủy tinh thể bẩm sinh ở trẻ ($p < 0,001$).

Bảng 3.28. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ bị bại não

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Bãi não			
	Mắc		Không	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
>20 tuần	0	0	20	100
17-20 tuần	0	0	26	100
9-16 tuần	10	5,9	161	94,2
0-8 tuần	7	8,5	75	91,5
Tổng	17	5,7	282	94,3

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella không có liên quan với bại não bẩm sinh ở trẻ ($p = 0,353$).

Bảng 3.29. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ bị tim bẩm sinh

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Tim bẩm sinh				RR (95%CI)
	Mắc		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	5	10,9	41	89,1	1
9-16 tuần	65	38,0	106	62,0	3,50 (1,50-8,18)
0-8 tuần	51	62,2	31	37,8	5,72 (2,46-13,31)
Tổng	121	40,5	178	59,5	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với mắc các bệnh tim bẩm sinh ở trẻ ($p < 0,001$).

Bảng 3.30. Liên giữa quan thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc bệnh còn ống động mạch

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Còn ống động mạch				RR (95%CI)
	Mắc		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	1	2,2	45	97,8	1
9-16 tuần	37	21,6	134	78,4	9,95 (1,40-70,62)
0-8 tuần	26	31,7	56	68,3	14,59 (2,05-104,00)
Tổng	64	21,40	235	78,6	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với bệnh còn ống động mạch bẩm sinh ở trẻ ($p < 0,001$).

Bảng 3.31. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc thông liên thất

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Thông liên thất				RR (95%CI)
	Mắc		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥9 tuần	4	1,8	213	98,2	1
0-8 tuần	3	3,7	79	96,3	1,98 (0,45-8,68)
Tổng	7	2,3	292	97,7	-

Không thấy có mối liên quan giữa thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella với bệnh thông liên thất bẩm sinh ở trẻ ($p=0,397$).

Bảng 3.32. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc hở van tim

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Hở van tim				RR (95%CI)
	Mắc		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	2	4,4	44	95,6	1
9-16 tuần	11	6,4	160	93,6	1,48 (0,34-6,44)
0-8 tuần	9	11,0	73	89,0	2,52 (0,57-11,19)
Tổng	22	7,4	277	92,6	-

Không thấy có mối liên quan giữa giữa thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella với bệnh hở van tim bẩm sinh ở trẻ ($p=0,336$).

Bảng 3.33. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc hẹp động mạch phổi

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Hẹp động mạch phổi				RR (95%CI)
	Mắc		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	1	2,2	45	97,8	1
9-16 tuần	15	8,8	156	91,2	4,04 (0,55-29,75)
0-8 tuần	14	17,1	68	82,9	7,85 (1,07-57,82)
Tổng	30	10,0	269	90,0	

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với bệnh hẹp động mạch phổi bẩm sinh ở trẻ ($p=0,022$).

Bảng 3.34. Trẻ mắc phổi hợp các khuyết tật/khiếm khuyết bẩm sinh theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella

Khuyết tật	Tuần thai mẹ nhiễm rubella			Tổng n (%)
	0-8 tuần n (%)	9-16 tuần n (%)	≥17 tuần n (%)	
Không mắc khuyết tật	2 (18,8)	2 (18,8)	7 (63,6)	11 (4,4)
Giảm thính lực/điếc	24 (20,9)	78 (67,8)	13 (11,3)	115 (46,0)
Tim	2 (25)	4 (50)	2(25)	8 (3,2)
Giảm thính lực/điếc+tim	18 (38,3)	27 (57,5)	2 (4,3)	47 (18,8)
Giảm thính lực/điếc+mắt	2 (66,7)	1(33,3)	0 (0)	3 (1,2)
Mắt +Tim	6 (46,2)	7(53,9)	0 (0)	13 (5,2)
Giảm thính lực/điếc+tim+mắt	25 (47,2)	27(50,9)	1 (1,9)	53 (21,2)
Tổng	79 (31,6)	146 (58,4)	25 (10,0)	250 (100)

Có đến 98,1% tổng số trẻ giảm thính lực/điếc+tim+mắt bẩm sinh nằm trong nhóm các bà mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≤ 16 tuần; 100% số ca giảm thính lực/điếc + mắt bẩm sinh và mắt+tim nằm ở nhóm có mẹ nhiễm rubella tuần thai ≤ 16 tuần; và 95,7% số ca giảm thính lực/điếc và tim bẩm sinh nằm trong nhóm có mẹ nhiễm rubella tuần thai ≤ 16 tuần.

3.2.3. Mối liên quan của thời điểm nhiễm rubella ở mẹ tới một số rối loạn phát triển ở trẻ

Bảng 3.35. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ khuyết tật trí tuệ

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Khuyết tật trí tuệ				RR (95%CI)
	Mắc		Không		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥ 17 tuần	3	6,5	43	93,5	1
9-16 tuần	35	20,5	136	79,5	3,14 (1,01-9,75)
0-8 tuần	21	26,9	57	73,1	4,13 (1,30-13,08)
Tổng	59	20,0	236	80,0	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với khuyết tật trí tuệ ở trẻ ($p=0,016$).

Bảng 3.36. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ chậm phát triển vận động thô

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Phát triển vận động thô				RR (95%CI)
	Chậm		Bình thường		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥ 17 tuần	22	47,8	24	52,2	1
9-16 tuần	121	70,8	50	29,2	1,48 (1,08-2,03)
0-8 tuần	58	74,4	20	25,6	1,55 (1,12-2,16)
Tổng	201	68,1	94	31,9	

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với chậm phát triển vận động thô ở trẻ ($p=0,005$).

Bảng 3.37. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ chậm phát triển vận động tinh tế - thích ứng

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Vận động tinh tế - thích ứng				RR (95%CI)
	Chậm		Bình thường		
	Số	Tỷ lệ	Số	Tỷ lệ	
	lượng	%	lượng	%	
≥17 tuần	3	6,5	43	93,5	1
9-16 tuần	59	34,5	112	65,5	5,29 (1,74-16,11)
0-8 tuần	39	50,0	39	50,0	7,67 (2,51-23,41)
Tổng	101	34,24	194	65,76	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với chậm phát triển vận động tinh tế - thích ứng ở trẻ ($p<0,001$).

Bảng 3.38. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ chậm phát triển ngôn ngữ

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Phát triển ngôn ngữ				RR (95%CI)
	Chậm		Bình thường		
	Số	Tỷ lệ	Số	Tỷ lệ	
	lượng	%	lượng	%	
≥17 tuần	35	76,1	11	23,9	1
9-16 tuần	166	97,1	5	2,9	1,28 (1,08-1,50)
0-8 tuần	75	96,2	3	3,8	1,26 (1,07-1,49)
Tổng	276	93,6	19	6,4	

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với chậm phát triển ngôn ngữ ở trẻ ($p<0,001$).

Bảng 3.39. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân-xã hội

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Tương tác cá nhân - xã hội				RR (95%CI)
	Chậm		Bình thường		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	9	19,6	37	80,4	1
9-16 tuần	105	61,4	66	38,6	3,14 (1,73-5,71)
0-8 tuần	65	79,3	17	20,7	4,05 (2,23-7,36)
Tổng	179	59,9	120	40,1	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân – xã hội ở trẻ ($p < 0,001$).

Bảng 3.40. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ mắc tự kỷ

Tuần thai mẹ nhiễm rubella	Tự kỷ				RR (95%CI)
	Mắc		Không mắc		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≥17 tuần	4	8,7	42	91,3	1
9-16 tuần	56	32,7	115	67,3	3,77 (1,44-9,84)
0-8 tuần	39	50,0	39	50,0	5,75 (2,20-15,05)
Tổng	99	33,6	196	66,4	-

Thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella có liên quan chặt chẽ với tự kỷ ở trẻ ($p < 0,001$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG NHIỄM, MẮC RUBELLA BẨM SINH Ở TRẺ SƠ SINH VÀ TRẺ NHỎ

4.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

Tỷ lệ giới tính trẻ nhiễm rubella ở trẻ nam là 52,8%, ở trẻ nữ là 47,2%. Kết quả chúng tôi tương tự với Herni và cộng sự (2018) tại Indonesia trong đó trẻ CRS nam là 53,7%, nữ là 46,3% [117]. Kết quả khác biệt so với Sugishita và cộng sự (2015) tại Nhật Bản trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh có 50% là trẻ nam và 50% là trẻ nữ [93]. Nghiên cứu tại Nam Phi của Motaze và cộng sự (2019) giai đoạn 2010-2014 ở trẻ CRS nam là 62%, nữ 38%, tuy nhiên giai đoạn 2015-2017 trẻ CRS nam là 53%, nữ 47% [118].

Phần lớn bệnh nhân ở khu vực ngoại tỉnh (64,5%), trẻ ở Hà Nội chiếm 35,5% trong đó khu vực nội thành chiếm 18,1%, khu vực ngoại thành chiếm 17,4%. Điều này phản ánh đúng thực trạng ca dịch phổ biến ở nhiều tỉnh thành, trong đó trẻ sơ sinh đến từ các tỉnh thành bao gồm Hà Nội với 106 ca, Hải Phòng 14 ca, Nghệ An có 14 ca, Hưng Yên 13 ca, Thanh Hoá 11 ca, Phú Thọ 10 ca, Bắc Giang 10 ca, Quảng Ninh 10 ca, các tỉnh khác rải rác một vài ca,... điều đó cho thấy nếu không tiêm phòng đầy đủ thì tình trạng nhiễm rubella sẽ xảy ra trên diện rộng. So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Quang Bắc (2012) cho thấy nhóm các bà mẹ mắc rubella khu vực thành thị chiếm 213/529 trường hợp (chiếm 40,26 %), tỷ lệ khu vực nông thôn chiếm 59,74% [15].

Phần lớn trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh là con đầu trong gia đình với tỷ lệ 63,9%, con thứ 2 chiếm 29,8%, con thứ 3 chiếm 6,0% và con thứ 4 chỉ có 1 trường hợp chiếm 0,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với Nguyễn Quang Bắc (2012) trong đó phụ nữ lần đầu sinh con khi nhiễm

rubella có 316/529 trường hợp (59,74%) [15]. Theo chúng tôi, số con trong gia đình và thứ tự con trong gia đình có thể ảnh hưởng đến kinh nghiệm và mức độ quan tâm của người mẹ đến chăm sóc thai sản và thái độ trong việc phòng ngừa bệnh, tật trước, trong và sau khi sinh.

4.1.2. Đặc điểm tiền sử của mẹ ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

Độ tuổi mẹ sinh trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh phần lớn ở độ tuổi 20-29 tuổi chiếm 81,9%, trong khi độ tuổi ≥ 30 tuổi chiếm 14,1%, dưới 20 tuổi chiếm 4,0%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với Nguyễn Quảng Bắc (2012) trong đó nhóm bà mẹ nhiễm rubella khi mang thai độ tuổi từ 20-29 tuổi là 424/531 (chiếm 79,85%) [15]. Tương tự so với kết quả trong nghiên cứu về đặc điểm xét nghiệm kháng thể rubella tại Nha Trang, Khánh Hoà, trong đó các bà mẹ tham gia nghiên cứu cũng khá trẻ với 17-24 tuổi chiếm 28,8%, 25-34 tuổi chiếm 58,7% và 35-44 tuổi chiếm 12,5%, ≥ 45 tuổi chiếm 0,05% [9]. Tương tự với nghiên cứu tại Tây Ban Nha, độ tuổi trung bình của bà mẹ sinh con CRS là 26,5 (từ 14 đến 40 tuổi) [119]. Tương tự với kết quả của Bukasa và cộng sự (2018) tuổi trung bình các bà mẹ mắc rubella khi mang thai tại Anh 27 tuổi [120]. Nhìn chung tuổi các bà mẹ khi sinh trong nghiên cứu của chúng tôi là khá trẻ và phù hợp với cơ cấu dân số và tuổi sinh sản ở phụ nữ hiện nay. Ở một khía cạnh nhất định, độ tuổi có thể có tác động đến kiến thức, thực hành chăm sóc thai sản.

Mẹ tiêm vắc xin rubella trước khi mang thai trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh rất thấp, chỉ chiếm 2,3%. Tiêm vắc xin là quan trọng trong việc phòng ngừa mắc rubella ở các bà mẹ mang thai. Tiêm vắc xin không những giảm được tỷ lệ mắc rubella mà còn giảm được tác động lên trẻ sơ sinh trong giai đoạn mang thai. Theo một nghiên cứu tại Anh, nguy cơ tái nhiễm rubella ở 12 tuần đầu mang thai khoảng 8%, trong khi nguy cơ hội chứng rubella dưới 5%,

so với 80% nguy cơ lần đầu mang thai nhiễm rubella ở các bà mẹ [13]. So sánh với nghiên cứu tại Tây Ban Nha cho thấy trong số các trường hợp bà mẹ có con CRS, 51,2% là không được tiêm vắc xin trước khi mang thai [119]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu trước đó năm 2011-2012 tại Hà Nội cho thấy tỷ lệ trẻ em mắc CRS có tiền sử mẹ không tiêm vắc xin rubella là 88,4% [12]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với tác giả Trần Như Dương và cộng sự (2016) nghiên cứu tại bệnh viện Nhi Trung ương năm 2011 đến 2016 cho thấy có đến 98,5% trường hợp xác định CRS có mẹ chưa từng tiêm vắc xin phòng rubella [7].

Trong 36 quốc gia khu vực Tây Thái Bình Dương, Việt Nam là 1 trong 6 nước không sử dụng vắc xin phòng rubella cho đến năm 2009, và phải trải qua các vụ dịch rubella bùng phát với gánh nặng lớn trẻ sơ sinh mắc rubella. Vị thành niên và người trưởng thành được ghi nhận về ca mắc rubella trong thời kỳ dịch bùng phát, đáng lưu ý là 60% số trường hợp phụ nữ giai đoạn sinh đẻ trong năm 2009 [8], [121]. Do đó vận động các bà mẹ tiêm vắc xin rubella trước khi mang thai là rất quan trọng trong việc phòng ngừa trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.

Tuần thai mẹ mang thai trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh được xác định nhiễm rubella ở 2-8 tuần thai chiếm 27,4%, 9-16 tuần chiếm 57,2%, ở tuần thai 17-20 tuần chiếm 8,7%, ở tuần thai ≥ 20 chiếm 6,7%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong các bà mẹ có con mắc CRS, tỷ lệ mắc rubella trong 16 tuần đầu chiếm gần 84,6%. Nghiên cứu trước đó (2011-2012) tại Hà Nội cũng cho thấy tỷ lệ trẻ mắc CRS có tiền sử mẹ mắc rubella trong 3 tháng đầu chiếm 84,1% [12]. Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với tác giả Nguyễn Quảng Bắc (2012), trong đó tác giả nhận thấy trong số các bà mẹ

nhiễm rubella thời kỳ mang thai, nhiễm rubella ở thời điểm tuổi thai 13-18 tuần thai chiếm phần lớn với 304/529 (chiếm 57,47%) [15].

Theo nghiên cứu phân tích tổng hợp của Simons (2016) cho thấy trẻ mắc rubella bẩm sinh ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ bào thai 0-8 tuần thai chiếm tỷ lệ 50%, ở nhóm có mẹ mắc rubella tuần thai 9-16 chiếm 49% và nhóm có mẹ mắc rubella ở tuần thai 17-20 chỉ chiếm 1% [16].

Trẻ nhiễm rubella bẩm sinh ở nhóm có mẹ mắc rubella ở 3 tháng đầu thai kỳ chiếm tỷ lệ cao, vì ở thời điểm bào thai sau 3 tháng khả năng đáp ứng miễn dịch trung gian thể bào và thể dịch dần được hoàn thiện và có sự cung cấp thụ động của miễn dịch đặc hiệu IgG của bà mẹ [19], [40].

Ở thời kỳ mang thai trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh, các bà mẹ có biểu hiện mắc rubella bao gồm phát ban, sung hạch, đau khớp chiếm 93,3%, trong khi đó tỷ lệ không có dấu hiệu chiếm 6,4%, tỷ lệ không có dấu hiệu rõ rệt chiếm 0,3%. Kết quả này cao hơn so với Toda và cộng sự (2015), trong đó bà mẹ có biểu hiện tiền sử sốt và phát ban là 69% [94]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của của Nguyễn Quảng Bắc (2012), trong đó trong nhóm các bà mẹ mắc rubella có tiền sử sốt là 405/529 trường hợp (tương đương 76,56%, tỷ lệ phát ban 520/529 trường hợp (98,30%), nhóm bà mẹ mắc rubella nổi hạch là 299/529 trường hợp (chiếm 56,52%), cả sốt phát ban và nổi hạch có 297/529 trường hợp (56,14%) [15]. Nghiên cứu tại bệnh viện Nhi Trung ương của tác giả Trần Như Dương và cộng sự (2016) cho thấy nguy cơ CRS tăng lên gấp 21,66 lần (95%CI: 10,99 - 44,89) khi mẹ bị sốt phát ban trong thai kỳ, gấp 3,30 lần (95%CI: 1,34 - 7,64) khi mẹ bị mắc rubella lúc mang thai [7]. Do vậy, các bà mẹ đang mang thai có biểu hiện sốt, phát ban, nổi hạch cần được làm xét nghiệm rubella càng sớm càng tốt. Trong giai đoạn đầu của thai, kết

quả xét nghiệm là cơ sở cho việc cân nhắc của bà mẹ trong lựa chọn phá thai nhằm giảm gánh nặng khi phải sinh ra trẻ khuyết tật bẩm sinh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mẹ có tiếp xúc với người phát ban trước khi mắc rubella chiếm 54,0%, trong khi tỷ lệ không tiếp xúc là 45,3%, tỷ lệ không nhớ rõ chiếm 0,7%. Theo tác giả Trần Như Dương và cộng sự (2016) nguy cơ CRS tăng lên gấp 17,56 lần (95%CI: 7,97 – 38,79) khi mẹ tiếp xúc với người sốt phát ban lúc mang thai [7].

4.1.3. Biểu hiện lâm sàng sau sinh ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

****Tuổi thai và trọng lượng sơ sinh***

Trẻ khi sinh đẻ thiếu tháng chiếm 25,4%, trẻ sinh đủ tháng chiếm 74,6%. Tương tự với kết quả của tác giả Sugishita (2015) nghiên cứu tại Tokyo, trong đó trẻ sơ sinh mắc CRS sinh non chiếm 25% [93]. Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Toda và cộng sự (2015) tại Việt Nam, tỷ lệ nhẹ cân sơ sinh ở trẻ CRS là 39% [94]. Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả của Herini và cộng sự (2018) tại Indonesia, tỷ lệ thiếu tháng trẻ CRS là 15,9% [117].

Trẻ sơ sinh có trọng lượng thấp chiếm 40,5% số trẻ bị nhiễm, mắc rubella bẩm sinh. Kết quả thấp hơn so với nghiên cứu trước đó của chúng tôi tại Hà Nội trong năm 2011 và 2012, trong đó ở trẻ mắc CRS tỷ lệ nhẹ cân sơ sinh là 86% [12].

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Sugishita và cộng sự (2015) trên đối tượng trẻ sơ sinh mắc CRS tỷ lệ nhẹ cân sơ sinh chiếm 68,8% [93]. Tuy nhiên, tỷ lệ nhẹ cân sơ sinh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với Nguyễn Quảng Bắc nghiên cứu các trường hợp có mẹ nghi nhiễm rubella trong thời kỳ mang thai, trẻ sơ sinh nhẹ cân chiếm 25,5% [15]. Kết quả của chúng tôi cũng cao hơn kết quả nghiên cứu tổng hợp của tác giả Nazme và cộng sự (2015), 23% trẻ mắc CRS

nhẹ cân sơ sinh [11]. Kết quả của chúng tôi cũng cao hơn so với Herini và cộng sự (2017) nhẹ cân sơ sinh chiếm 27,9% [117].

Sự chậm phát triển bào thai ở trẻ bị nhiễm, mắc rubella bẩm sinh, có thể do giảm hoặc chậm phân chia tế bào bị nhiễm. Trong một nghiên cứu cân nặng sơ sinh bằng 65% giá trị bình thường và khám nghiệm tử thi trẻ có hội chứng rubella bẩm sinh cho thấy lượng tế bào của các cơ quan từ tế bào nhu mô tim, gan, tuyến tụy và tuyến thượng thận đã giảm 30-80% [122].

*** Biểu hiện lâm sàng:**

Kết quả nghiên cứu cho thấy tình trạng nhiễm khuẩn huyết xảy ra ở 7 trường hợp (chiếm 2,3%), trẻ suy hô hấp có 17 trẻ chiếm 6,0%. Nhiễm rubella bẩm sinh có thể không gây ra trực tiếp đến các bệnh hô hấp, nhiễm khuẩn cơ hội khác. Việc giảm khả năng miễn dịch khi mắc rubella làm giảm tổng lượng bạch cầu, tế bào T, bạch cầu trung tính, và giảm sản sinh bạch cầu và đáp ứng với kháng nguyên có thể là nguyên nhân làm giảm hàng rào miễn dịch từ đó làm tăng nguy cơ bệnh nhiễm khuẩn cơ hội khác [13]. Nghiên cứu trường hợp của Al Hammoud và cộng sự (2017) tại Mỹ cũng cho thấy trẻ sơ sinh nhiễm rubella bẩm sinh có biểu hiện suy hô hấp [123]. Viêm phổi kẽ là nguyên nhân gây tử vong ở trẻ CRS đã được ghi nhận bởi Mizuno và cộng sự (2016) [124]

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ trẻ xuất huyết da sau sinh chiếm 79,60%; giảm tiểu cầu chiếm 79,3%; vàng da bệnh lý chiếm 82,9%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự khi so với kết quả trong nghiên cứu năm 2011-2012 tại Hà Nội, trong đó trẻ mắc rubella bẩm sinh tỷ lệ ban xuất huyết da sau sinh 74,3% [12]. Tỷ lệ ban xuất huyết da trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với Nguyễn Quảng Bắc (2012) trong đó 25 trẻ sơ sinh mắc CRS có tỷ lệ ban xuất huyết da là 88%, tỷ lệ vàng da chiếm 88% [15].

Tổn thương tế bào nội mô do virus rubella có thể dẫn đến huyết khối mạch máu nhỏ và hoại tử mô xung quanh [125]. Tăng đông máu đã được ghi

nhận trong một số mẫu vật và được giải thích như bằng chứng của xuất huyết. Tương tự như hoại tử nội mô và thoái hoá cơ tim mà không có phản ứng viêm trong một số trường hợp sảy thai [126].

Trong nghiên cứu này trẻ sơ sinh nhiễm, mắc rubella bẩm sinh, các biểu hiện về gan, lách thận cho thấy gan to chiếm 38,46%; lách to sau sinh chiếm 31,10%; tổn thương thận có 4 trường hợp chiếm 1,34%. Tỷ lệ này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu trong năm 2011-2012 tại Hà Nội, ở nhóm trẻ CRS tỷ lệ gan to chiếm 62,8%, tỷ lệ lách to chiếm 63,7% [12]. Tỷ lệ này cũng thấp hơn khi so sánh với tác giả Nguyễn Quảng Bắc nghiên cứu tại bệnh viện Phụ sản trung ương năm 2012, trong đó tác giả cho thấy tỷ lệ gan to sau sinh chiếm tới 56% [15]. Nghiên cứu tổng hợp trước đó của Reef và cộng sự (2000) và WHO (2008) cho thấy tỷ lệ gan, lách to chiếm khoảng từ 10-20% số bệnh nhi mắc hội chứng rubella bẩm sinh [13], [14].

**** Tỷ lệ hội chứng rubella bẩm sinh***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ được xác định mắc hội chứng rubella bẩm sinh (CRS) chiếm 83,6% trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh. Như vậy, phần lớn trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh là mắc hội chứng rubella bẩm sinh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả Dontigny và cộng sự (2008) [104], Miller và cộng sự (1982) [19]; Peckham và cộng sự (1972) [18], Ohkusa và cộng sự (2014) [20], Simons và cộng sự (2014) [16]. Tương tự với kết quả nghiên cứu tại Anh của Bukasa và cộng sự (2018) cho thấy CRS trên số nhiễm rubella bẩm sinh là 5/8 trường hợp [120]. Tương tự với kết quả nghiên cứu của Wondimeneh và cộng sự (2018) tại Ethiopia trong số 9 ca được khẳng định nhiễm rubella bẩm sinh, tỷ lệ biểu hiện hội chứng rubella là 6 ca (66,6%) [127].

*** Một số can thiệp lâm sàng sau sinh**

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong số các trẻ nhiễm rubella bẩm sinh, trẻ phải thở máy có 19 trẻ sau sinh phải thở máy chiếm 6,4%; trẻ phải lọc máu có 1 trường hợp phải lọc máu chiếm 0,3%; trẻ phải truyền máu có 17 trẻ phải truyền máu chiếm 5,7%; trẻ phải truyền tiểu cầu có 15 trẻ phải truyền tiểu cầu chiếm 5,0%. Đánh giá chung, tỷ lệ các trường hợp phải can thiệp lâm sàng sau sinh chiếm 11,0%.

Can thiệp lâm sàng sau sinh là kết quả của các tác động của virus rubella lên các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng. Trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh đa phần mắc đa dị tật, thai suy, thai chậm phát triển. Do vậy, phải can thiệp lâm sàng sau sinh nhằm ổn định các chỉ số sinh tồn, một số trường hợp phải nằm lồng ấp trong thời gian dài vì đẻ non.

Theo tác giả Nguyễn Quảng Bắc trong số 25 trẻ sơ sinh mắc hội chứng rubella bẩm sinh, 12 trẻ có tiểu cầu giảm, đặc biệt có 7 trẻ có tiểu cầu dưới 25G/L, bắt buộc phải truyền máu. Có 4/25 trẻ tử vong sau sinh vì tình trạng rất nặng, đa dị tật, trên phim chụp CT thấy có các ổ nhồi máu ở liềm bán cầu đại não. Trong số 39 trẻ nhiễm rubella bẩm sinh có 15 trẻ phải được hồi sức ngay sau sinh vì thai suy, thai chậm phát triển và chậm phát triển trong tử cung. Có 8 trường hợp trên siêu âm phát hiện ruột non tăng âm vang và có canxi hoá trong ổ bụng [15].

4.1.4. Dị tật/khiếm khuyết bẩm sinh

*** Giảm thính lực bẩm sinh:**

Giảm thính lực bẩm sinh là một trong những biểu hiện chủ yếu của hội chứng rubella bẩm sinh và có tỷ lệ cao nhất trong số các biểu hiện hội chứng rubella bẩm sinh [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ giảm thính lực sau sinh chiếm 79,6%, trong đó trẻ phát hiện giảm thính lực/ điếc ngay sau khi

sinh là 67,2%, trẻ phát hiện giảm thính lực/ điếc muộn là 12,4%. Việc phát hiện giảm thính lực/điếc muộn ở một số ca gây ra tình trạng phát triển không bình thường ở trẻ về ngôn ngữ, kỹ năng tương tác.

Trên thực tế, thì tỷ lệ giảm thính lực ở trẻ sơ sinh nhiễm rubella ở những quần thể khác nhau có tỷ lệ rất khác biệt nhau. Có thể tổng hợp thành 03 nhóm có tỷ lệ khác nhau gồm:

+ Các nghiên cứu có tỷ lệ điếc/ giảm thính lực với tỷ lệ từ 75-100% bao gồm: Fukuoka, Nhật từ năm 1965-1985 (100%); tại London, Anh từ 1966-1968 (100%); tại Tây Âu, Italy từ năm 1970-1977 (100%); tại New York, Mỹ từ năm 1951-1980 (96%); tại Houston, Mỹ từ 1964-1965 (92%); tại Portland, Oregon, Mỹ từ 1964-1966 (tỷ lệ 86%); tại New South Wales, Úc từ năm 1964-1973 (84%) [16].

+ Các nghiên cứu có tỷ lệ điếc/ giảm thính lực từ 34% đến 74% bao gồm: Nghiên cứu tại Houston, Mỹ từ năm 1964-1966 (72%) tại Philadelphia, Mỹ từ năm 1951-1965 (70%); tại Mỹ trong những năm từ 1950-1980 (66%); tại Oklahoma, Mỹ từ năm 1958-1965 (52%); tại Philadelphia, Mỹ từ năm 1964-1965 (51%); tại British Columbia, Canada từ năm 1956-1966 (41%); tại California, Mỹ từ năm 1958-1966 (40%) [16]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với Nazme và cộng sự (2015) kết quả tổng hợp các bài báo cũng ra kết quả 60% trẻ mắc rubella bẩm sinh bị giảm thính lực [11]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả nghiên cứu trước đó tại Hà Nội năm 2011-2012 cho thấy tỷ lệ giảm thính lực chiếm 63,7% [12].

+ Các nghiên cứu có tỷ lệ điếc/ giảm thính lực $\leq 33\%$ bao gồm: Nghiên cứu tại Panama từ năm 1986-1987 (33%); tại New Haven, Mỹ từ năm 1964-1965 (29%); tại Singapore từ năm 1969-1970 (9%); tại Calcutta, Ấn Độ từ năm 1969-1970 (5%); tại Madurai, Ấn Độ từ năm 1999-2006 (4%) [16].

Giảm thính lực/điếc có thể tiến triển sau khi sinh, điếc khuyết tật phổ biến nhất và chủ yếu là kết quả khi nhiễm rubella ở trong 16 tuần đầu của thai kỳ [19]. Tai trong được bao bọc bởi một lớp màng tầng hầm và một mạng lưới mao mạch. Tuy nhiên, không giống như thủy tinh thể, các dẫn xuất của các tai trong phát triển từ một nguồn cung cấp máu cụ thể. Các bức tường bên ngoài của ống ốc tai là tiếp xúc trực tiếp với mô liên kết mạch máu, mạch máu thính giác. Các hình thức mạch máu thính giác như một biểu mô chuyên phân tầng, với một đám rối phong phú của các mao mạch trong biểu mô, và có thể tham gia kiểm soát thành phần ion của nội dịch.

Có khả năng virus xâm nhập vào tai trong thông qua việc cung cấp máu của mạch máu thính giác. Kiểm tra bào thai và trẻ sơ sinh sau khi bị nhiễm rubella cho thấy tổn thương đến biểu mô của ống ốc tai [128], [129] và mạch máu thính giác [130], [131], [132]. Phát hiện điển hình sau đó là sự giãn nở nang của mạch máu thính giác, và sụp đổ một phần màng tiền đình Reissner. Xẹp ống ốc tai có thể là do những thay đổi về số lượng hoặc thành phần của nội dịch [130].

** Các bệnh/tật về mắt bẩm sinh:*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ bị các bệnh về mắt bẩm sinh có 71 trường hợp, chiếm 23,8% tổng trẻ nhiễm rubella bẩm sinh, trong đó, có 68 trường hợp mắc bệnh đục thủy tinh thể chiếm 22,7%, 23 trường hợp mắc bệnh sắc tố võng mạc chiếm 7,7%, và 2 ca mắc bệnh tăng nhãn áp bẩm sinh chiếm 0,7%. Tỷ lệ các bệnh về mắt bẩm sinh ở trẻ nhiễm rubella là rất khác biệt ở các quần thể nghiên cứu khác nhau, có thể tổng hợp thành 3 nhóm có tỷ lệ khác biệt, như sau:

+ Các nghiên cứu có tỷ lệ trẻ mắc các bệnh về mắt bẩm sinh chiếm tỷ lệ từ 75-100% bao gồm: Nghiên cứu tại Philadelphia, Mỹ từ năm 1951-1965

(100%); tại Madurai, Ấn Độ từ năm 1993-2001 (100%); tại Madurai, Ấn Độ từ năm 1999-2006 (100%) [16].

+ Các nghiên cứu có tỷ lệ trẻ mắc các bệnh về mắt bẩm sinh chiếm tỷ lệ từ 34-74% bao gồm: Nghiên cứu tại Memphis, Mỹ từ năm 1964-1965 (73%); tại Oklahoma, Mỹ từ năm 1958-1965 (66%); tại Panama từ năm 1986-1987 (54%); tại Philadelphia, Mỹ từ năm 1964-1965 (53%); tại Houston, Mỹ từ năm 1964-1965 (53%); tại Trinidad và Tobago từ năm 1982-1983 (50%); tại British Columbia, Canada từ năm 1956-1968 (49%); tại New Haven, Mỹ từ 1964-1965 (49%); tại Houston, Mỹ từ 1964-1966 (48%); tại Portland, Oregon, Mỹ từ 1964-1966 (41%); tại Mona, Jamaica từ 1965-1966 (35%) [16].

+ Các nghiên cứu có tỷ lệ trẻ mắc các bệnh về mắt bẩm sinh chiếm tỷ lệ $\leq 33\%$ bao gồm: Nghiên cứu tại Singapore từ năm 1969-1970 (33%); tại California, Mỹ từ năm 1958-1966 (30%); tại Fukuoka, Nhật từ năm 1965-1985 (28%); tại Calcutta, Ấn Độ từ năm 1970-1975 (27%); tại Mỹ từ năm 1950-1980 (26%), tại Italia, Tây Âu từ năm 1970-1977 (26%); tại New South Wales, Úc từ năm 1964-1963 (16%); tại London, Anh từ năm 1966-1968 (12%) [16]. Theo Nazme và cộng sự (2015) tổng hợp các bài báo cho thấy trẻ mắc rubella bẩm sinh có 25% đục thủy tinh thể [11]. Tỷ lệ bệnh về mắt trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn theo Simons và cộng sự (2016) tổng hợp 6 nghiên cứu thuần tập từ thời kỳ mang thai cho kết quả tỷ lệ về mắt bẩm sinh chiếm 16%, và tổng hợp 7 nghiên cứu trường hợp và thuần tập ở các trường hợp trẻ sơ sinh được khẳng định bằng xét nghiệm, cho thấy kết quả bệnh về mắt bẩm sinh chiếm 35% [16].

Bệnh về mắt bẩm sinh trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả nghiên cứu trước đó tại Hà Nội năm 2011-2012 cho thấy tỷ lệ bất thường về mắt 46,9% [12]. Tỷ lệ bệnh về mắt trong nghiên cứu của chúng tôi cũng khác biệt khi so sánh với Nguyễn Quảng Bắc (2012) ở 25 trường hợp trẻ

sinh ra mắc CRS, tỷ lệ tăng nhãn áp bẩm sinh là 12%, đục thủy tinh thể 44%, viêm sắc tố võng mạc 4% [15].

Nhiễm rubella gây ra đục thủy tinh thể xảy ra từ 3 tháng đầu của thai với việc kết đặc nhân, không bào, tế bào chất, và bao gồm cả các thành phần chính trong tế bào thủy tinh thể ban đầu, sự phát triển thủy tinh thể rối loạn, trong khi thủy tinh thể phần lớn bị hoại tử, các cấu trúc khác của mắt như mống mắt, võng mạc có thể bị tác động [28]. Theo Gregg đục thủy tinh thể là kết quả của dừng một phần trong sự phát triển tế bào. Hơn nữa, tổ chức bị tác động bởi rubella bẩm sinh ở trẻ sơ sinh nhỏ hơn các tổ chức tương tự ở trẻ không bị nhiễm, bao gồm cả tế bào ít hơn [28].

** Bại não:*

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 17 trường hợp bại não bẩm sinh chiếm 5,69%. Nghiên cứu, qua chẩn đoán hình ảnh cho phép xác định tổn thương là do giãn não thất, não úng thủy gây lên tình trạng bại não. Tỷ lệ bại não trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Peckham (1972), trong đó kết quả cho thấy trong số 45 bệnh nhi dương tính với kháng thể rubella, bại não bẩm sinh có 1 trường hợp chiếm 2,22% [18].

Tổn thương não xảy ra khi bị nhiễm rubella trong 16 tuần đầu của thai kỳ, hậu quả ảnh hưởng đến chậm phát triển tâm thần nặng nề với liệt cứng 2 bên [133]. Bất thường lớn về cấu trúc hiếm gặp, mà chủ yếu là tổn thương thiếu máu cục bộ và đầu bé. Khi nhận xét về bệnh lý của 89 trẻ sơ sinh có hội chứng rubella bẩm sinh, Rorke nhận thấy ở 46 trẻ có một số loại mạch máu bất thường, 31 trẻ trong số 46 trường hợp ấy có tổn thương não do thiếu máu cục bộ [134]. Các tổn thương mạch máu bao gồm phá hủy trọng tâm thành mạch các mạch máu não, khiếm khuyết của phiến đàn hồi với sự gia tăng của các mô xơ, tập trung quanh mao mạch, tăng sinh tổ chức hạt, đặc biệt là ở lớp nội mô làm hẹp lòng mạch. Vì thế, thường bị ảnh hưởng nhất là mao mạch

nhỏ và giương mao mạch trong hạch nền. Phản ứng viêm thay đổi trong não chỉ ở mức tối thiểu nhất [134]. Hoại tử mô não, có lẽ do thiếu máu cục bộ, thường nằm gần khu vực các mạch máu bị tổn thương hoặc trong khu vực mạch máu cung cấp. Vùng vỏ não tăng âm gặp phổ biến ở trẻ CRS là do tổn thương hạch cơ bản, nhưng không đặc hiệu, có tính gợi ý bệnh lý mạch máu trước đó [135]. Các tổn thương mạch máu sớm phát triển từ tổn thương nội mô và xuất huyết nhỏ đã được tìm thấy trong não thai nhi bị sảy thai 3 tháng đầu tiên [128]. Sự tiếp tục lây nhiễm virus của các tế bào nội mô hoặc tổn thương tiếp theo bởi phức hợp miễn dịch có thể dẫn tới tổn thương mạch máu nặng dần trong não trước khi sinh và có thể cả sau khi sinh [136].

Theo Rorke, trẻ sơ sinh mắc hội chứng rubella bẩm sinh có đầu bé chiếm dưới 25% [134]. Nghiên cứu sử dụng cộng hưởng từ trên bệnh nhân CRS cho thấy vỏ não giảm khối lượng chất xám nhưng không giảm khối lượng chất trắng và giãn não thất [137]. Toudury và Smith cho thấy có sự giảm chiều rộng vỏ não trong 10 thai nhi bị ảnh hưởng [128].

Sự tồn tại của virus trong dịch não tủy có thể liên quan đến viêm màng não và viêm hạch não sau sinh [138]. Viêm màng não có thể kéo dài nhiều năm, gây tổn thương tăng lên. Nghiên cứu giải phẫu bệnh lý thần kinh cho thấy hoại tử sợi huyết mạch máu, mất tế bào thần kinh nghiêm trọng, huỷ myelin và một số ổ nhồi máu cũ [139]. Do sự vắng mặt của virus hoặc các kháng nguyên của virus trong mô não, người ta suy đoán rằng hiện diện kháng thể IgG rubella trong mạch máu có thể đóng một vai trò quan trọng của viêm mạch máu trong não [140].

** Các bệnh tim bẩm sinh:*

Tỷ lệ trẻ có các bệnh tim bẩm sinh có 121 trường hợp chiếm 40,5%, trong đó còn ống động mạch có 64 trường hợp chiếm 21,4%, thông liên thất có 7 trường hợp chiếm 2,3%, thông liên nhĩ có 1 trường hợp chiếm 0,3%, hở van tim

có 22 trường hợp chiếm 7,4%, hẹp động mạch phổi có 30 trường hợp chiếm 10,0%, mắc các dạng bệnh tim khác (suy tim nhẹ) có 2 trường hợp chiếm 0,7%. Các bệnh tim bẩm sinh có tỷ lệ khác biệt ở các nghiên cứu trên các quần thể khác nhau, có thể chia thành các nhóm có tỷ lệ khác nhau, như sau:

+ Các nghiên cứu có tỷ lệ trẻ mắc các bệnh về tim bẩm sinh chiếm tỷ lệ từ 75-100% bao gồm: Nghiên cứu tại California, Mỹ từ năm 1958-1966 (100%); tại Philadelphia, Mỹ từ năm 1951-1965 (91%); tại British Columbia, Canada từ năm 1956-1968 (85%); tại Panama từ năm 1986-1987 (77%); tại New Haven, Mỹ từ 1964-1965 (76%) [16].

+ Các nghiên cứu có tỷ lệ trẻ mắc các bệnh về tim bẩm sinh chiếm tỷ lệ từ 34-74% bao gồm: Nghiên cứu tại Houston, Mỹ từ 1964-1965 (68%); tại Mona, Jamaica từ năm 1965-1966 (65%); tại Singapore từ năm 1969-1970 (64%), tại Mỹ từ 1950-1980 (58%); tại Philadelphia, Mỹ từ 1964-1965 (57%); tại New York, Mỹ từ 1951-1980 (55%); tại Oklahoma, Mỹ từ 1958-1965 (55%); tại Houston, Mỹ từ 1964-1966 (55%); tại Trinidad và Tobago từ 1982-1983 (55%); tại Calcutta, Ấn Độ từ năm 1970-1975 (53%); tại Madurai, Ấn Độ từ năm 1993-2001 (50%); tại Portland, Oregon, Mỹ từ năm 1964-1966 (45%); tại Madurai, Ấn Độ từ năm 1999-2006 (44%) [16]

+ Các nghiên cứu có tỷ lệ trẻ mắc các bệnh về tim bẩm sinh chiếm tỷ lệ từ $\leq 33\%$ bao gồm: Nghiên cứu tại Memphis, Mỹ từ năm 1964-1965 (32%); tại New South Wales, Úc từ năm 1964-1973 (22%); tại Fukuoka, Nhật từ năm 1965-1985 (19%); tại Italy, Tây Âu từ năm 1970-1977 (15%); tại London, Anh từ năm 1966-1968 (6%) [16].

So sánh với các nghiên cứu trong nước cho thấy tỷ lệ trẻ CRS bị bệnh tim bẩm sinh trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu năm 2011-2012 tại Hà Nội trước đó, trong đó các tác giả cho thấy tỷ lệ bệnh tim bẩm sinh ở nhóm trẻ mắc CRS là 63,7% [12]. Tỷ lệ tim bẩm sinh trong nghiên

cứu của chúng tôi thấp hơn khi so sánh với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Quảng Bắc (2012) trên 25 đối tượng mắc rubella bẩm sinh tỷ lệ bất thường tim mạch chiếm 72%, hẹp động mạch phổi chiếm 56% [15]. Điều này có thể do số lượng lớn đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là trẻ nhiễm hoặc mắc rubella bẩm sinh nói chung, còn tác giả trên chỉ nghiên cứu trên một số ít đối tượng mắc CRS.

Sugishita và cộng sự (2015) nghiên cứu 16 trẻ sơ sinh mắc rubella tại Tokyo Nhật Bản thấy tỷ lệ bệnh tim bẩm sinh chiếm 75%, trong đó, còn ống động mạch 56,3%, hẹp động mạch phổi 12,5%, thông liên thất chiếm 1 trường hợp (6,3%), và hẹp eo động mạch chủ 1 trường hợp (6,3%) [93].

Theo Nazme và cộng sự (2015), có khoảng 60% trẻ mắc CRS rối loạn tim mạch, hầu hết các bệnh lý tim mạch là còn ống động mạch, tiếp đến là hẹp động mạch phổi và các nhánh của động mạch phổi, tiếp đến là khiếm khuyết vách ngăn tim, mặc dù vậy những trẻ này còn có nhiều dị tật khác như hẹp van động mạch chủ, chứng Fallot, phình động mạch chủ, hẹp van ba lá, tắc vị trí hệ thống mạch máu [11].

Theo Simons (2016) tổng hợp 6 nghiên cứu thuần tập từ thời kỳ mang thai cho kết quả tỷ lệ các bệnh tim mạch bẩm sinh chiếm 31%, và tổng hợp 7 nghiên cứu trường hợp và thuần tập ở các trường hợp trẻ sơ sinh được khẳng định bằng xét nghiệm, cho thấy kết quả trẻ mắc rubella bẩm sinh mắc bệnh tim mạch là 46% [16].

Một khi virus đã xâm nhập vào phôi thai sớm, nhiễm virus mạn tính được thiết lập và virus có thể lây nhiễm đến hầu như bất cứ cơ quan nào. Virus đã được tìm thấy trong hầu hết các cơ quan trong cơ thể trẻ sơ sinh [141]. Có lẽ sự lây lan của virus ban đầu thông qua hệ thống mạch máu và đã có nhiều trường hợp sảy thai trong ba tháng đầu tiên, điều đó cho thấy tổn thương không đặc hiệu các tế bào nội mô mạch máu và tim [129]. Tồn

thương hoại tử tế bào trong cơ tim của các phôi thai 39%, đặc biệt trong các tế bào nội mạc của tâm nhĩ trái, với 16% phát triển suy giảm của vách ngăn tâm thất và 2 trường hợp cho thấy đóng chậm vách ngăn tâm thất phần màng. Tổn thương trực tiếp virus lên vách cơ tim có thể là nguyên nhân sự gia tăng các khuyết tật vách ngăn liên quan đến nhiễm rubella 3 tháng đầu [129].

Tổn thương tế bào nội mô do virus rubella cũng có thể dẫn tới huyết khối mạch máu nhỏ và hoại tử mô xung quanh [125]. Tăng đông máu đã được ghi nhận trong một số mẫu vật và được giải thích như bằng chứng của xuất huyết. Tương tự như hoại tử nội mô và thoái hoá cơ tim mà không có phản ứng viêm đã được tìm thấy trong một số trường hợp sảy thai [126]. Sự vắng mặt của phản ứng viêm trong các mô bào thai bị nhiễm rubella trong 3 tháng đầu là rất đặc trưng.

Dị tật tim xảy ra sau khi nhiễm rubella ở bất kỳ thời điểm nào trong 12 tuần đầu của thai kỳ, nhưng khá hiếm khi nhiễm rubella sau 12 tuần [19], [142]. Tổn thương tim mạch khá phổ biến, trong đó tổn thương ống động mạch liên quan đến virus từ 11 đến 48 ngày sau khi thụ tinh, hẹp động mạch phổi và các nhánh của nó từ 6-57 ngày sau khi thụ tinh [143].

Nhiễm virus rubella trong 3 tháng đầu và tổn thương do virus ảnh hưởng đến phát triển nội mạc tim và mạch máu có thể bị xâm nhập sâu hơn bởi nhiễm virus nội bào tiếp tục và đáp ứng miễn dịch trong suốt thời gian còn lại của thai kỳ. Ở những trẻ sơ sinh nhiễm rubella bẩm sinh được khám và xét nghiệm, những tổn thương phổ biến là sự tăng nhanh các sợi cơ của động mạch lớn và vừa, cả tuần hoàn hệ thống và tuần hoàn phổi [144], [145], [146], [147].

Nhiễm rubella muộn ở thai kỳ được kiểm soát bởi các phản ứng miễn dịch của thai nhi kết hợp với IgG từ người mẹ truyền sang thường là đủ để hạn chế tổn thương mạch máu.

** Tỷ lệ trẻ hội chứng rubella mắc phối hợp các khuyết tật*

Trong nghiên cứu của chúng tôi trẻ chỉ mắc giảm thính lực/ điếc đơn thuần chiếm 46,0%, trẻ chỉ mắc bệnh tim đơn thuần chiếm 3,2%, không ca nào chỉ mắc đơn thuần bệnh về mắt. Mắc phối hợp giảm thính lực/điếc và tim chiếm 18,8%; mắc phối hợp giảm thính lực/điếc và bệnh về mắt chiếm 1,2%; mắc phối hợp bệnh về mắt và tim chiếm 5,2% và mắc phối hợp cả 3 bệnh giảm thính lực/điếc, tim và mắt bẩm sinh chiếm 21,2%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Simons và cộng sự (2016), trong đó tỷ lệ trẻ CRS mắc giảm thính lực đơn thuần chiếm tỷ lệ cao nhất với 61%; trẻ chỉ bị mắc bệnh tim bẩm sinh chiếm 9%, trẻ chỉ bị mắc bệnh mắt bẩm sinh có 1 ca và chiếm 1%. Trẻ CRS mắc phối hợp các khuyết tật trong đó mắc giảm thính lực/điếc + tim chiếm cao nhất với 12%, thính lực kết hợp với mắt bẩm sinh 4%; bệnh tim và mắt bẩm sinh chiếm 7%; phối hợp cả 3 khuyết tật thính lực, tim và mắt chiếm 5% số ca CRS [16].

Mắc phối hợp càng nhiều khuyết tật, chất lượng cuộc sống ở trẻ càng giảm, trẻ khó khăn hơn trong việc phục hồi chức năng và chi phí chăm sóc cũng tăng lên. Đây là những gánh nặng cho gia đình trẻ và cho cả xã hội.

** Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến một số khuyết tật bẩm sinh.*

Kết quả phân tích đa biến khẳng định vai trò của thời điểm mắc rubella bẩm sinh tới các khuyết tật ở trẻ. Hồi quy logistic các yếu tố ảnh hưởng đến bệnh tim bẩm sinh chúng tôi tìm thấy là thứ tự con trong gia đình, thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella và cân nặng sơ sinh ($p < 0,05$), trong đó nguy cơ trẻ mắc tim bẩm sinh ở nhóm có bà mẹ nhiễm rubella thời điểm tuần thai ≤ 16 tuần cao gấp 5,51 lần so với nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella tuần thai ≥ 17 tuần (95%CI 1,98-15,29).

Hồi quy logistic các yếu tố ảnh hưởng đến điếc/ giảm thính lực bẩm sinh cho thấy thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella và tuổi thai khi sinh ảnh hưởng đến mức điếc/giảm thính lực bẩm sinh ở trẻ nhiễm rubella bẩm sinh ($p < 0,05$). Trong đó, nguy cơ điếc/giảm thính lực ở nhóm trẻ sinh ra có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≤ 16 tuần cao gấp 10,76 lần so với nhóm trẻ sinh ra ở bà mẹ nhiễm rubella thời điểm thai ≥ 17 tuần (95%CI 5,10-22,70).

Hồi quy logistic các yếu tố ảnh hưởng đến các bệnh về mắt bẩm sinh cho thấy tuổi mẹ khi sinh, thứ tự con trong gia đình, thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella, tuổi thai khi sinh và cân nặng sơ sinh đều có ảnh hưởng đến các bệnh về mắt bẩm sinh ($p < 0,05$). Trong đó nguy cơ mắc các bệnh về mắt bẩm sinh ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≤ 16 tuần cao gấp 13,37 lần so với nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≥ 17 tuần (95%CI 1,72-103,87).

4.1.5. Phát triển của trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, quá trình theo dõi sự phát triển 299 trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh, có 4 trường hợp tử vong chiếm 1,3% số trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh. Các biến chứng của bệnh tim mạch không được cấp cứu kịp thời là nguyên nhân chính của ca tử vong trong nghiên cứu.

Tỷ lệ tử vong (trên trẻ sinh ra sống) trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự trong nghiên cứu năm 1976-1978 với 2 năm theo dõi có 2% trẻ sơ sinh tử vong, tại Ba Lan 1985-1986 với 7 năm theo dõi là 7%, tại NewYork từ 1949-1955 sau 1 năm theo dõi là 3%, tại Anh 1950-1952 với 2 năm theo dõi là 4%; tại Australia sau 0,67-4 năm theo dõi là 2%; tại NewYork từ 1957-1964 sau 5 năm theo dõi là 1%, tại Đài Loan từ 1957-1958 sau 5,5 năm theo dõi là 6%; tại New Zealand sau 0,8-2 năm theo dõi là 6%; tại 11 vùng ở Mỹ sau 0,07 năm theo dõi là 2% [148]. Nghiên cứu của Motaze tại Nam Phi cho thấy trẻ CRS tử vong giai đoạn 2010-2014 chiếm 7%, giai đoạn 2015-2017

chiếm 15% [118]. Tỷ lệ tử vong ở trẻ nhiễm rubella bẩm sinh phụ thuộc vào việc tiếp cận các dịch vụ chăm sóc y tế, trong đó các kỹ thuật can thiệp (như cấp cứu, can thiệp tim mạch,...) đóng vai trò quan trọng trong việc giảm tử vong ở trẻ nhiễm rubella bẩm sinh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi chậm phát triển trí tuệ có 59 trường hợp chiếm 20%. So sánh với các nghiên cứu trên thế giới cho thấy có sự khác biệt so với nhiều tác giả khác nhau, được tổng hợp thành các nhóm như sau:

+ Các nghiên cứu có trẻ khuyết tật trí tuệ chiếm tỷ lệ rất cao từ 75 -100% có 01 nghiên cứu tại Oklahoma, Mỹ từ năm 1958-1965 với 74% [16].

+ Các nghiên cứu trẻ khuyết tật trí tuệ chiếm tỷ lệ từ 34 -74% bao gồm: Nghiên cứu tại New York, Mỹ từ năm 1951-1980 (66%); tại Mỹ từ 1951-1965 (62%); tại Philadelphia, Mỹ từ 1951-1965 (58%); tại Houston, Mỹ từ năm 1964-1966 (50%); tại Houston, Mỹ từ năm 1964-1965 (49%); tại Philadelphia, Mỹ từ năm 1964-1965 (42%); tại Mona, Jamaica từ năm 1965-1966 (40%); tại Panama từ năm 1976-1987 (38%); tại London, Anh từ năm 1966-1968 (37%); tại Madurai, Ấn Độ từ năm 1993-2001 (35%) [16].

+ Các nghiên cứu có trẻ khuyết tật trí tuệ chiếm tỷ lệ thấp dưới 33% bao gồm: Nghiên cứu tại New South Wales, Úc từ năm 1964-1973 (25%); tại New Haven, Mỹ từ năm 1964-1965 (22%); tại Madurai, Ấn Độ từ năm 1999-2006 (19%); tại Calcutta, Ấn Độ từ năm 1970-1975 (15%); tại Portland, Oregon, Mỹ từ năm 1964-1966 (11%); tại California, Mỹ từ năm 1958-1966 (10%); tại British Columbia, Canada từ năm 1956-1968 (4%) [16]

Theo Simons (2016) tổng hợp 6 nghiên cứu thuần tập từ thời kỳ mang thai cho kết quả tỷ chậm phát triển trí tuệ chiếm 6%, và tổng hợp 7 nghiên cứu trường hợp và thuần tập ở các trường hợp trẻ sơ sinh được khẳng định bằng xét nghiệm, cho thấy kết quả tỷ lệ chậm phát triển trí tuệ là 40% [16].

Tỷ lệ chậm phát triển vận động thô được theo dõi từ khi trẻ sinh ra đến khi trẻ 4 tuổi (48 tháng) cho thấy ở giai đoạn 3 tháng đầu 67,8% trẻ mắc chậm phát triển vận động thô, tỷ lệ giảm dần đến khi trẻ 2 tuổi còn 35,6%, đến khi trẻ 4 tuổi còn 30,5% trẻ chậm phát triển vận động thô. Tỷ lệ có biểu hiện chậm phát triển vận động thô ở bất kỳ giai đoạn nào từ 0-48 tháng tuổi chiếm 68,1% số trẻ nhiễm rubella bẩm sinh.

Lý giải cho sự giảm vận động thô là do nhiều nguyên nhân, trong đó ở giai đoạn đầu mới sinh, trẻ mắc các hội chứng rubella, thể trạng yếu. Mặt khác, do mắc hội chứng rubella nên nhiều trẻ phải can thiệp (như mổ tim, truyền máu,...). Ngoài ra, nhiều trẻ được sự quan tâm chăm sóc phục hồi chức năng tốt cũng cải thiện khả năng phát triển vận động thô.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với Toizumi M và cộng sự (2017), tại Khánh Hòa, trong đó tác giả theo dõi 2 năm với 20 trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh, năm 2013 tỷ lệ chậm phát triển vận động thô chiếm khoảng 35%, đến năm 2015 tỷ lệ này là khoảng 45% [17].

Chậm phát triển kỹ năng vận động tinh tế và thích ứng ở thời điểm 3 tháng tuổi là 32,2%, tỷ lệ có chiều hướng tăng nhẹ đến khi trẻ 12 tháng chiếm 32,9%, khi trẻ 24 tháng chiếm 33,2%, khi trẻ 48 tháng chiếm 33,6%. Tỷ lệ trẻ có biểu hiện chậm phát triển tinh tế và thích ứng chiếm 34,2%.

Các kỹ năng vận động tinh tế và thích ứng là các kỹ năng học/bắt chước, phản ứng, trong khi đó, trẻ mắc hội chứng rubella thường có các biểu hiện giảm/khuyết tật về mắt, tai. Kém hoặc không có khả năng nhìn, nghe làm cho trẻ không thể hoặc khó khăn trong việc tiếp nhận các thông tin, do đó chậm phát triển. Việc can thiệp kịp thời giúp trẻ phát triển là hết sức cần thiết.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt so với Toizumi M và cộng sự (2017), tại Khánh Hòa, trong đó tác giả theo dõi 2 năm với 20 trẻ mắc hội

chúng rubella bẩm sinh, năm 2013 tỷ lệ chậm phát triển kỹ năng vận động tinh tế - thích ứng gần 30%, đến năm 2015 tỷ lệ này là hơn 30% [17].

Tỷ lệ chậm phát triển ngôn ngữ ở thời điểm 3 tháng đầu chiếm 93,6%, tỷ lệ giảm dần đến khi trẻ 1 tuổi là 82,7%, đến khi trẻ 2 tuổi là 81,0% đến khi trẻ 4 tuổi còn 77,6%. Nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ chậm phát triển ngôn ngữ ở bất kỳ thời điểm nào trong giai đoạn trẻ có độ tuổi từ 0-48 tháng tuổi chiếm 93,6%, tỷ lệ trẻ câm (chưa nói được từ gì) chiếm 8,5%. Chậm phát triển ngôn ngữ ở trẻ nhiễm mắc rubella bẩm sinh thường là do trẻ bị điếc/giảm thính lực, do đó trẻ không có khả năng tương tác về ngôn ngữ với mọi người xung quanh. Do đó, phát hiện sớm can thiệp kịp thời giúp trẻ có khả năng cải thiện chức năng nghe (như đặt máy trợ thính, mở ốc tai) là cần thiết. Nhiều trẻ do điều kiện khó khăn, khi đã lớn mới được can thiệp giúp cải thiện khả năng nghe, việc can thiệp muộn làm trẻ chậm phát triển ngôn ngữ và không thể hòa nhập với mọi người xung quanh, không thể đi học như những trẻ khác.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự so với Toizumi M và cộng sự (2017), tại Khánh Hòa, trong đó tác giả theo dõi 2 năm với 20 trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh, năm 2013 tỷ lệ chậm phát triển ngôn ngữ khoảng 75%, đến năm 2015 tỷ lệ này giảm còn gần 70% [17].

Chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân xã hội trong nghiên cứu của chúng tôi ở thời điểm trẻ 3 tháng tuổi là 58,0%, giảm dần đến khi trẻ 12 tháng tuổi còn 50,2% đến khi trẻ 24 tháng tuổi là 45,1%, đến khi trẻ 48 tháng tuổi là 43,4%. Tỷ lệ chậm kỹ năng tương tác cá nhân – xã hội ở bất kỳ một thời điểm nào trong giai đoạn trẻ từ 0-48 tháng tuổi chiếm 59,9% tổng số trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.

Thiếu khả năng nghe, nhìn, chậm phát triển ngôn ngữ là những nguyên nhân dẫn đến trẻ thiếu khả năng phản ứng với người xung quanh, do đó thiếu khả năng phát triển kỹ năng tương tác cá nhân, xã hội.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với Toizumi M và cộng sự (2017), tại Khánh Hòa, trong đó tác giả theo dõi 2 năm với 20 trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh, năm 2013 tỷ lệ chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân xã hội chiếm khoảng 35%, đến năm 2015 tỷ lệ này là 45% [17].

Đánh giá chung về chậm phát triển bao gồm trẻ có ít nhất 1 trong 4 dấu hiệu về chậm phát triển (Vận động thô, vận động tinh tế - thích ứng, ngôn ngữ, kỹ năng tương tác cá nhân - xã hội): Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 286 trường hợp có biểu hiện chậm phát triển chiếm 96,9%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu tại Khánh Hòa, Việt Nam của tác giả Toizumi M và cộng sự (2017) cho thấy trong số 20 trẻ CRS được đánh giá có đến 19 trẻ (95%) dưới mức phát triển bình thường về phát triển theo thang đo ASQ hoặc theo thang đo Denver II. Ở 19 trẻ chậm phát triển thì tỷ lệ giảm thiểu khả năng nghe chiếm 58% và 37% có ít nhất một vấn đề về mắt bẩm sinh, trong 20 trẻ được đánh giá không có trẻ nào hoàn thành được đầy đủ bài đánh giá và cho thấy tất cả đều chậm phát triển [17].

Tự kỷ: Trong số 295 trẻ còn sống trong nghiên cứu có 99 trẻ mắc tự kỷ chiếm 33,6% số trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh. Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với Toizumi M và cộng sự (2017) ở 17 trẻ không đạt điểm ASQ hoặc denver II được đánh giá sử dụng thang đo M-CHAT năm 2013 và 7 (41%) trong số đó nghi ngờ mắc rối loạn phổ tự kỷ [17]. Tức là nếu so sánh thì 7 trẻ tự kỷ trên 20 trẻ được đánh giá, kết quả là 35%. Điều này theo chúng tôi là do nghiên cứu Toizumi M và cộng sự (2017) trên đối tượng trẻ có hội

chúng rubella bẩm sinh, trong khi chúng tôi nghiên cứu trên đối tượng là cả trẻ nhiễm và trẻ mắc rubella bẩm sinh.

4.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA THỜI ĐIỂM NHIỄM RUBELLA Ở MẸ THEO THỜI KỲ MANG THAI TỚI DỊ TẬT/ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ DO NHIỄM RUBELLA Ở THAI NHI

4.2.1. Mối liên quan giữa thời điểm nhiễm rubella ở mẹ với các biểu hiện lâm sàng sau sinh

**Tuổi thai khi sinh và cân nặng sơ sinh*

Sinh non (tuổi thai <37 tuần): Tỷ lệ sinh non trong nghiên cứu có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p=0,01$) với thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella. Tỷ lệ sinh non cao nhất là nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 0-8 tuần (37,8%) và giảm dần ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 9-16 tuần là 21,1%, nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần còn 19,6%.

Mặc dù vậy, nguy cơ sinh non chỉ khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 0-8 tuần so với nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần với $RR=1,93$ (95%CI 1,01-3,70). Trong khi đó, nguy cơ sinh non nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 9-16 tuần cao hơn nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Cân nặng sơ sinh:

Nhẹ cân sơ sinh có tỷ lệ cao ở những trẻ có mẹ nhiễm rubella ở những tuần đầu thai kỳ và giảm dần ở thai kỳ muộn hơn. Trong đó trẻ nhẹ cân sơ sinh ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 0-8 tuần là 59,8%, ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 9-16 tuần là 38%, và ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai là 15,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.

Kết quả cũng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nguy cơ nhẹ cân sơ sinh ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 0-8 tuần, nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 9-16 tuần so với nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần lần lượt tương ứng là $RR=3,93$ (95%CI: 1,94-7,95) và $RR=2,50$ (95%CI 1,23-5,07)

*** Bất thường lâm sàng sau sinh**

Nhiễm khuẩn sau sinh: Có 7 ca nhiễm khuẩn sau sinh và phân bố 4 ca ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 0-8 chiếm 4,9%, 02 ca ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 9-16 chiếm 1,2% và 02 ca ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≥ 17 chiếm 2,2%. Mặc dù vậy, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p=0,151$.

Suy hô hấp sau sinh: Kết quả có 18 ca suy hô hấp sau sinh, trong đó có 6 ca ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 0-8 tuần chiếm 7,3%, 7 ca ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 9-16 chiếm 4,1%, 5 ca ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≥ 17 chiếm 10,9%. Mặc dù vậy, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,194$.

Ban xuất huyết da sau sinh: Nhìn chung ban xuất huyết da sau sinh có tỷ lệ cao nhất ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở những tuần đầu và giảm dần theo thời điểm nhiễm rubella, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,0001$. Trong đó, ban xuất huyết da ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 0-8 tuần có tỷ lệ là 93,9%, nhóm có mẹ nhiễm ở thời điểm thai 9-16 tuần có tỷ lệ 83,6%, nhóm có mẹ nhiễm ở thời điểm thai ≥ 17 tuần có tỷ lệ thấp nhất với 39,1%.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nguy cơ ban xuất huyết da sau sinh ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 9-16 tuần cao hơn so với nhóm có mẹ nhiễm rubella

thời kỳ thai ≥ 17 tuần lần lượt là $RR=2,40$ (95%CI 1,67-3,46) và $RR=2,14$ (95%CI 1,48-3,08).

* *Tổn thương thận sau sinh*: Có 4 ca mắc tổn thương thận, trong đó có 2 ca ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 0-8 tuần chiếm 2,4% và 02 ca mắc ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 9-16 tuần chiếm 1,2%. Mặc dù vậy, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Giảm tiêu cầu sau sinh: Tỷ lệ giảm tiêu cầu có xu hướng giảm theo thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Trong đó tỷ lệ giảm tiêu cầu nhóm trẻ sơ sinh có mẹ nhiễm rubella thời điểm 0-8 tuần thai là 93,9%, ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm 9-16 tuần thai là 83%, ở thời điểm ≥ 17 tuần thai chiếm tỷ lệ thấp nhất với 39,1%.

Nghiên cứu cũng cho thấy nguy cơ giảm tiêu cầu ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 tuần và nhóm trẻ có mẹ mắc rubella ở thời điểm thai 9-16 tuần cao hơn so với nguy cơ giảm tiêu cầu nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần lần lượt là $RR=2,40$ (95%CI 1,67-3,46) và $RR=2,12$ (95%CI 1,47-3,06).

Vàng da sau sinh: Tỷ lệ vàng da nhìn chung là khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi với 82,9%. Trong đó có sự giảm nguy cơ vàng da sau sinh theo thời điểm tuần thai mẹ nhiễm rubella muộn hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Trong đó nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 tuần là 96,3%, thời điểm thai 9-16 tuần là 85,4%, ở thời điểm thai ≥ 17 tuần chiếm tỷ lệ thấp nhất với 50%.

Kết quả phân tích cho thấy nguy cơ vàng da sau sinh ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 9-16 tuần cao hơn so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai

≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là $RR=1,93$ (95%CI 1,44-2,58) và $RR=1,71$ (95%CI 1,27-2,29).

Gan to: Tỷ lệ gan to có xu hướng giảm theo thời điểm thai kỳ muộn hơn mẹ nhiễm rubella, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,014$. Trong đó, tỷ lệ gan to ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 tuần chiếm 51,2%, ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 9-16 tuần chiếm 35,1%, ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai ≥ 17 tuần chiếm tỷ lệ thấp nhất với 28,3%.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nguy cơ gan to sau sinh ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 0-8 tuần cao hơn gấp 1,81 lần (95%CI: 1,09-3,01) so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai ≥ 17 tuần. Nguy cơ nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 9-16 tuần cao gấp 1,24 lần (95%CI 0,75-2,05) so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần, tuy vậy sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê.

Lách to: Tỷ lệ lách to cao nhất ở nhóm 0-8 tuần thai và giảm dần đến ≥ 17 tuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,008$. Trong đó tỷ lệ lách to ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 0-8 tuần chiếm 41,5%, ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 9-16 tuần chiếm 30,4%, ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≥ 17 tuần có tỷ lệ lách to thấp nhất với 15,2%.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nguy cơ lách to ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 9-16 tuần cao hơn so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là $RR=2,72$ (95%CI 1,31-5,65) và $RR=2,00$ (95%CI 0,97-4,10).

Hội chứng rubella bẩm sinh:

Nhìn chung mắc chứng rubella chiếm tỷ lệ lớn ở trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ mắc hội chứng rubella có xu hướng giảm theo thời điểm tuổi thai mà mẹ nhiễm rubella, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong đó tỷ lệ mắc hội chứng rubella bẩm sinh cao nhất ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai kỳ 0-8 tuần với 96,3%, tiếp đến nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai kỳ 9-16 với 85,4% và giảm còn 54,4% ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các tác giả Dontigny và cộng sự (2008) [104], tương tự với tác giả Theo Miller và cộng sự (1982) [19]; tương tự với Peckham và cộng sự (1972) [18], Ohkusa Y và cộng sự (2014) [20], Simons và cộng sự (2014) [16].

Nguy cơ mắc hội chứng rubella bẩm sinh ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 0-8 tuần và 9-16 tuần hơn so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần lần lượt là $RR=1,77$ (95%CI 1,36-3,32) và $RR=1,57$ (95%CI 1,20-2,06).

4.2.2. Liên quan giữa thời điểm nhiễm rubella ở mẹ với một số dị tật/khiếm khuyết bẩm sinh ở trẻ

****Dị tật/khiếm khuyết về thính giác, thị giác***

Điếc/giảm thính lực: Tỷ lệ điếc/giảm thính lực cao nhất ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 tuần (87,8%), tiếp đến là nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 9-16 tuần với 86,6% điếc/giảm thính lực, nhóm có mẹ nhiễm ở tuần thai ≥ 17 có tỷ lệ điếc/giảm thính lực thấp nhất với 39,1%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Tương tự với kết quả nghiên cứu của Peckham (1972) cho thấy tỷ lệ điếc sơ sinh ở trẻ nhiễm rubella bẩm sinh, ở nhóm trẻ mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 0-4 tuần có 1/1 trường hợp (chiếm 100%), nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai 5-8 tuần có 7/11 trường hợp (chiếm 63,64%), nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai 9-12 tuần có 18/23 trường hợp (chiếm 78,26%), ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai 13-16 tuần có 6/7 trường hợp (chiếm 85,71%), nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai 17-20 tuần có 1/3 trường hợp (chiếm 33,33%), nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai từ ≥ 18 tuần không có trường hợp nào mắc rubella [18].

Khác biệt với tác giả Simons và cộng sự (2016), ở các ca nhiễm rubella bẩm sinh số ca giảm thính lực/điếc ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai 0-8 tuần là 28/37 (chiếm 75,68%), ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời kỳ thai 9-16 tuần là 32/36 (chiếm 88,89%), ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella ở thời kỳ thai 17-20 tuần chỉ có 1/1 ca điếc (100%), thực số ca giảm theo thời điểm tuần thai mẹ mắc rubella muộn hơn, tuy vậy, do tổng số ca mắc rubella ở tuần thai muộn hơn là ít, do đó tỷ lệ này có xu hướng tăng lên [16].

Những nghiên cứu cho rằng điếc cảm nhận gây ra bởi virus làm tổn thương trực tiếp biểu mô của ống ốc tai hoặc mạch máu thính giác gây ra thay đổi thứ cấp nội dịch và cấu trúc của ống ốc tai. Châm dứt của thời kỳ nhạy cảm đối với bệnh điếc do nhiễm rubella vào khoảng 16 tuần có thể là do phản ứng miễn dịch của thai nhi được cải thiện và chuyển giao các kháng thể người mẹ xảy ra ở giai đoạn này [111] [169].

Kết quả cũng cho thấy nguy cơ điếc/giảm thính lực ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 và nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 9-16 tuần cao hơn nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai ≥ 17 tuần với nguy

cơ tương đối lần lượt là $RR=2,24$ (95%CI 1,55-3,25) và $RR=2,21$ (95%CI 1,54-3,19).

Đục thủy tinh thể: Tỷ lệ đục thủy tinh thể bẩm sinh giảm dần theo thời điểm mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai muộn hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Trong đó, tỷ lệ đục thủy tinh thể ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 0-8 tuần có tỷ lệ mắc là 39%, ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 9-16 tuần có tỷ lệ mắc là 20,5%, ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai ≥ 17 tuần có tỷ lệ thấp nhất với 1 ca mắc chiếm 2,2%.

Theo Simons và cộng sự (2016) cho thấy các bệnh về mắt ở nhóm trẻ mắc rubella bẩm sinh cao nhất là ở nhóm có mẹ mắc rubella thời điểm thai 0-8 tuần với số ca mắc các bệnh bẩm sinh về mắt là 9/37 trẻ (chiếm 8,11%), ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai 9-16 tuần có số ca mắc các bệnh bẩm sinh về mắt là 6/36 (chiếm 16,67%), trong khi đó trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai ≥ 17 tuần không có ca nào bị bệnh mắt bẩm sinh [16].

Nghiên cứu cũng cho thấy nguy cơ đục thủy tinh thể bẩm sinh ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 9-16 tuần cao hơn so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là $RR=17,95$ (95%CI 2,54-127,10) và $RR=9,42$ (95%CI 1,32-66,90)

*** Bại não bẩm sinh:**

Bại não chỉ có ở các trường hợp trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≤ 16 tuần. Trong đó mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 tuần có 8,5% bại não, thời điểm 9-16 tuần có 5,9% bại não. Tuy vậy sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($p=0,353$).

So sánh với nghiên cứu của Peckham (1972) cho thấy trong số 45 trẻ dương tính với kháng thể rubella, có 1/11 trường hợp duy nhất bại não bẩm sinh ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 5-8 tuần [18].

****Các bệnh về tim bẩm sinh***

Trong nghiên cứu các bệnh về tim mạch bẩm sinh bao gồm các còn ống động mạch, thông liên thất, thông liên nhĩ, hở van tim, hẹp động mạch phổi,... Kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh tim, mạch bẩm sinh cao ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở giai đoạn đầu của thai và giảm xuống ở giai đoạn muộn của thai, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong đó, tỷ lệ bệnh tim mạch bẩm sinh ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 tuần chiếm 62,2%, ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 9-16 tuần chiếm 38%, ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai ≥ 17 tuần chiếm tỷ lệ thấp nhất với 10,9%.

Theo Simons và cộng sự (2016) ở các trường hợp mắc rubella bẩm sinh, bệnh tim bẩm sinh ở nhóm có mẹ mắc rubella thời điểm thai 0-8 tuần là 11/37 trường hợp (29,73%), mắc bệnh tim bẩm sinh ở nhóm có mẹ mắc rubella thời kỳ thai 9-16 tuần có 7/36 trường hợp (chiếm 19,44%), ở những trẻ có mẹ mắc rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần không có trường hợp nào bị bệnh tim bẩm sinh [16].

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nguy cơ bệnh tim mạch bẩm sinh ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 9-16 tuần cao hơn so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là $RR=5,72$ (95%CI 2,46-13,31) và $RR=3,50$ (95%CI 1,50-8,18).

Bệnh còn ống động mạch bệnh lý: Bệnh còn ống động mạch có tỷ lệ cao ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở giai đoạn đầu thai kỳ và giảm dần xuống ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm ở giai đoạn muộn của thai kỳ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong đó, tỷ lệ bệnh còn ống động mạch ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 0-8 tuần là 31,7%, ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm

rubella ở thời kỳ thai 9-16 tuần là 21,6%, ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai ≥ 17 tuần có 1 ca mắc chiếm 2,2%.

Nguy cơ mắc bệnh còn ống động mạch bẩm sinh ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 9-16 tuần cao hơn nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là $RR=14,59$ (95%CI 2,05-104,00) và $RR=9,95$ (95%CI 1,40-70,62).

Thông liên thất: Kết quả nghiên cứu có 7 ca thông liên thất và chỉ có ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≤ 16 tuần, trong đó nhóm mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 0-8 tuần chiếm 3 ca với 3,7%, nhóm 9-16 tuần chiếm 4 ca với 1,8%. Tuy vậy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,397$.

Hở van tim bẩm sinh: Hở van tim trong nghiên cứu có tỷ lệ hở van tim cao nhất ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella tuần thai 0-8 với 11%, ở tuần thai 9-16 tuần với tỷ lệ 6,4%, ở tuần thai ≥ 17 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 4,4%. Tuy vậy, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($p=0,336$).

Hẹp động mạch phổi: Trong nghiên cứu cho thấy tỷ lệ hẹp động mạch phổi cao nhất ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 0-8 tuần với 17,1%, tỷ lệ giảm dần, nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 9-16 tuần có tỷ lệ hẹp động mạch phổi là 8,8%, nhóm có mẹ nhiễm thời kỳ thai ≥ 17 tuần có tỷ lệ hẹp động mạch phổi thấp nhất với tỷ lệ là 2,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,022$.

Nghiên cứu cũng cho thấy nguy cơ hẹp động mạch phổi ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 tuần cao hơn nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối là $RR=7,85$ (95%CI 1,07-57,82). Nguy cơ hẹp động mạch phổi ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 9-16 tuần cao hơn nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần, tuy

vậy sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với RR=4,04 (95%CI 0,55-29,75).

** Trẻ CRS mắc phối hợp các khuyết tật*

Ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 0-8 tuần tỷ lệ mắc phối hợp các khuyết tật cao nhất là tỷ lệ giảm thính lực/điếc + mắt với 66,7%; tiếp đến là giảm thính lực/điếc+tim+mắt bẩm sinh với tỷ lệ 47,2%, tỷ lệ mắt+tim bẩm sinh chiếm 46,2%, tỷ lệ giảm thính lực/điếc+tim chiếm 38,3%, tim đơn thuần 25%, giảm thính lực/điếc đơn thuần 20,0% và không mắc khuyết tật nào chiếm 18,8% số trẻ CRS. Ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 9-16 tuần mắc cao nhất là giảm thính lực/điếc bẩm sinh với 67,8%, tiếp đến là giảm thính lực/điếc+tim với 57,5%, mắt+tim với 53,9%, giảm thính lực/điếc+tim+mắt chiếm 50,9%; mắc tim đơn thuần 50%, mắc giảm thính lực/điếc + mắt chiếm 33,3%. Có thể thấy các ca khuyết tật chỉ tập trung có nhóm có các bà mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≤ 16 tuần. Trong đó mắc cả 3 khuyết tật tập trung đến 98,1% nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≤ 16 tuần, mắc 2 khuyết tật mắt+tim và thính lực+ mắt có 100% số ca ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm tuần thai ≤ 16 và khuyết tật giảm thính lực/điếc+ tim có 95,7% ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai ≤ 16 tuần.

Nguy cơ cao mắc phối hợp các khiếm khuyết ở những trẻ có mẹ mắc rubella ở những tuần đầu thai kỳ cũng được Simons và cộng sự (2016) làm sáng tỏ trong kết quả phân tích tổng hợp các bài báo. Trong đó mắc cả 3 khuyết tật mắt, thính lực, tim chiếm 100% ở nhóm có mẹ mắc rubella thời điểm thai ≤ 16 tuần, trong đó nhóm có mẹ mắc rubella 0-8 tuần chiếm 75% và nhóm có mẹ mắc rubella 9-16 tuần chiếm 25%. Ở các dạng kết hợp khuyết tật mắt+tim, thính lực + mắt, thính lực + tim thì 100% các ca bệnh nằm ở trong nhóm có mẹ mắc rubella thời điểm thai ≤ 16 tuần [16].

Nghiên cứu của Peckham và cộng sự cũng cho thấy nguy cơ mắc phôi hợp các khiếm khuyết ở trẻ (+) với kháng thể rubella, trong đó mắc kết hợp điếc+bệnh lý võng mạc ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai ≤ 12 tuần là 13/13 (100%), nguy cơ mắc điếc+tim bẩm sinh ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai 0-8 tuần là 2/2 (100%) [18].

4.2.3. Mối liên quan giữa thời điểm mắc rubella ở mẹ với một số rối loạn phát triển ở trẻ

Khuyết tật trí tuệ có tỷ lệ cao nhất ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 0-8 tuần với 26,9%, ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 9-16 tuần là 20,5%, ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai ≥ 17 tuần có tỷ lệ khuyết tật trí tuệ thấp nhất với 6,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,016$.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Lundstrom và Ahnsjo (1962) kết quả nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa phát triển trí tuệ với thời điểm bào thai mẹ mắc rubella với test “school - maturity” ($p<0,01$), trong đó tỷ lệ không đạt được test cao nhất ở nhóm có mẹ mắc rubella ở thời kỳ tháng thứ 1,2,3 là 17%, trẻ có mẹ mắc rubella tháng thứ 4 giảm còn 12%, trẻ có mẹ mắc rubella tháng thứ 5 tỷ lệ không hoàn test giảm còn 11%; so với nhóm trẻ không mắc rubella tỷ lệ này là 13%. Kết quả học tập kém (mức C+D+E) ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella ở những tháng 1,2 và 3 chiếm tỷ lệ cao với 36%, đến tháng thứ 4 còn 27% và tháng thứ 5 còn 30%; so với trẻ không mắc rubella tỷ lệ này là 28%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$ [149].

Kết quả cũng cho thấy nguy cơ khuyết tật triển trí tuệ ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 9-16 tuần; cao hơn so với nguy cơ khuyết tật trí tuệ ở nhóm trẻ có mẹ

nhiễm rubella tuần thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là $RR=4,13$ (95%CI 1,30-13,08) và $RR=3,14$ (95%CI 1,01-9,75). Mặc dù cách đánh giá là khác nhau, nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như của tác giả Lundstrom và Ahnsjo (1962) cho thấy thời điểm mẹ mắc rubella có ảnh hưởng đến sự phát triển trí tuệ ở trẻ.

Tỷ lệ trẻ chậm phát triển vận động thô cao nhất có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 0-8 tuần (74,4%) tiếp đến nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 9-16 tuần (70,8%), nhóm có mẹ nhiễm ở tuần thai ≥ 17 , có tỷ lệ chậm phát triển vận động thô thấp nhất với 47,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,005$.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với Lundstrom và Ahnsjo (1962) khi đánh giá khả năng vận động đứng và ngồi ở trẻ tại thời điểm 10 tháng tuổi và 16 tháng tuổi, kết quả cho thấy ở trẻ chậm phát triển kỹ năng vận động cao nhất ở nhóm có mẹ mắc rubella ở thai kỳ tháng 1,2 và tháng 3 (chậm phát triển tại thời điểm 10 tháng tuổi lần lượt là 7%, 15% và 9%; chậm phát triển ở thời điểm 16 tháng lần lượt là 6%, 10% và 5%); tỷ lệ giảm dần ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai 4 tháng (chậm phát triển thời điểm 10 tháng tuổi là 4%, thời điểm 16 tháng tuổi là 2%), nhóm có mẹ mắc rubella ở tháng thứ 5 tỷ lệ chậm phát triển ở 10 tháng tuổi là 3% và ở 16 tháng tuổi là 2%; nhóm có mẹ mắc rubella ở thời điểm trên 5 tháng tỷ lệ chậm phát triển là 1% khi 10 tháng tuổi và 0 có trường hợp nào khi 16 tháng tuổi [149].

Kết quả cũng cho thấy nguy cơ chậm phát triển vận động thô ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 9-16 tuần; cao hơn so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là $RR=1,55$ (95%CI 1,12-2,16) và $RR=1,48$ (95%CI 1,08-2,03).

Trẻ chậm phát triển vận động tinh tế và thích ứng ở nhóm có mẹ nhiễm rubella tuần thai 0-8 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất (50%), ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 9-16 tuần là 34,5%, ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≥ 17 tuần chiếm tỷ lệ thấp nhất với tỷ lệ là 6,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Nguy cơ chậm phát triển vận động tinh ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm tuần thai 9-16 tuần; cao hơn so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là $RR=7,67$ (95%CI 2,51-23,41) và $RR=5,29$ (95%CI 1,74-16,11).

Chậm phát triển ngôn ngữ cao nhất ở nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 9-16 (97,1%), tiếp đến nhóm có mẹ nhiễm ở tuần thai 0-8 (96,2%), nhóm có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai ≥ 17 chiếm tỷ lệ thấp nhất về chậm phát triển ngôn ngữ với 76,1%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Tỷ lệ chậm phát triển ngôn ngữ trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các kết quả về điếc trong nghiên cứu với tỷ lệ điếc giai đoạn mẹ nhiễm rubella thai sớm cao và thấp dần theo thời điểm mẹ nhiễm rubella thời điểm thai muộn hơn.

Nguy cơ chậm phát triển ngôn ngữ ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 9-16 tuần; cao hơn so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là $RR=1,26$ (95%CI 1,07-1,49) và $RR=1,28$ (95%CI 1,08-1,50).

Trẻ chậm kỹ năng tương tác xã hội ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 0-8 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất với 79,3%, nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời điểm thai 9-16 tuần tỷ lệ là 61,4%, nhóm có mẹ nhiễm ở thời điểm thai

≥ 17 tuần có tỷ lệ chậm kỹ năng tương tác cá nhân – xã hội thấp nhất với 19,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Kết quả này được lý giải do điếc bẩm sinh, các bệnh về mắt bẩm sinh làm cho trẻ khó có khả năng tương tác cá nhân – xã hội hơn, mà tỷ lệ các bệnh tật điếc, mắt bẩm sinh ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thai kỳ sớm có tỷ lệ cao hơn thai kỳ muộn.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nguy cơ chậm phát triển kỹ năng cá nhân xã hội ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 0-8 tuần và nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 9-16 tuần; cao hơn so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là $RR=4,05$ (95%CI 2,23-7,36) và $RR=3,14$ (95%CI 1,73-5,71).

Tỷ lệ tự kỷ ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella ở tuần thai 0-8 là 50%, ở tuần thai 9-16 là 32,7%, ở tuần thai ≥ 17 là 8,7%,. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Kết quả cũng cho thấy nguy cơ tự kỷ ở nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 9-16 tuần; cao hơn so với nhóm có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là $RR=5,75$ (95%CI 2,20-15,05) và $RR=3,77$ (95%CI 1,44-9,84).

4.3. MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Mặc dù nghiên cứu được thiết kế tỉ mỉ, được sự hướng dẫn của thầy hướng dẫn và bộ môn Nhi của trường Đại học Y Hà Nội, tuy vậy, trong nghiên cứu vẫn không thể tránh được những hạn chế trong quá trình thực hiện.

Nghiên cứu được tiến hành dự kiến trong 3 năm, tuy vậy việc tìm kiếm các ca mắc, cũng như việc liên hệ người bệnh để khám và theo dõi đòi hỏi thời gian và công sức, do vậy nghiên cứu đã kéo dài hơn dự kiến là 6 năm (từ 2012-2017).

Do nghiên cứu chỉ thực hiện bằng việc xác định các ca bệnh đến bệnh viện khám và được khẳng định nhiễm rubella ở bà mẹ và trẻ sơ sinh bằng các test IgG, IgM nên có thể bỏ sót các ca bệnh tại cộng đồng mà do điều kiện hoặc sự nhận thức người bệnh mà chưa thể đến bệnh viện để khẳng định trẻ mắc rubella bẩm sinh, làm ảnh hưởng đến một số tỷ lệ mắc.

Các trường hợp tử vong trong quá trình nghiên cứu, gia đình chịu nhiều nỗi đau, và thường không muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu, tránh liên hệ với nhóm nghiên cứu. Do vậy, tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu này có thể thấp hơn so với thực tế.

Một số trường hợp tham gia nghiên cứu bỏ cuộc, đặc biệt là một số trường hợp ở xa, do chi phí đi lại, do hoàn cảnh kinh tế. Do vậy, nghiên cứu cũng bị hạn chế tính đại diện của quần thể trẻ mắc rubella bẩm sinh.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu theo dõi dọc với thời gian 48 tháng cho từng bệnh nhân trong tổng số 299 trẻ nhiễm rubella, kết hợp khám lâm sàng, xét nghiệm và đánh giá trắc nghiệm tâm lý, chúng tôi rút ra một số kết luận chủ yếu sau đây:

1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

- Có đến 250/299 mắc hội chứng rubella bẩm sinh (83,6%).

- Tỷ lệ nam/nữ là 1,12/1 (52,8%/47,2%)

- Hơn 80% bà mẹ trong độ tuổi 20-29; rất ít các bà mẹ tiêm vắc xin rubella trước mang thai (2,3%); Đa số các bà mẹ nhiễm rubella ở ≤ 16 tuần thai (84,6%); hơn một nửa thai phụ tiếp xúc với người phát ban trước khi xác định nhiễm rubella (54,0%).

- Các biểu hiện lâm sàng phổ biến gồm: Xuất huyết da (79,6%), giảm tiểu cầu (79,3%), vàng da (82,9%), lách to (31,1%), gan to (38,5%), thấp cân (40,5%), thiếu tháng (25,4%).

- Các dị tật/khiếm khuyết: Điếc/giảm thính lực (79,6%); các dị tật/khiếm khuyết mắt bẩm sinh (23,8%); bại não (5,7%); tim bẩm sinh có (40,5%); mắc cả 3 khuyết tật thính lực, tim và mắt chiếm 21,2%.

- Kết quả theo dõi phát triển ở trẻ từ khi sinh ra đến 48 tháng tuổi ở 295 trẻ còn sống (98,7%): khuyết tật trí tuệ (20%); chậm phát triển vận động thô (68,1%), chậm phát triển ngôn ngữ (93,6%), chậm phát triển vận động tinh tế và thích ứng (65,8%), chậm phát triển tương tác cá nhân - xã hội (59,9%).

2. Mối liên quan giữa thời điểm nhiễm rubella ở mẹ theo thời kỳ mang thai tới dị tật/ tình trạng bệnh lý do nhiễm rubella ở thai nhi

- Có mối liên quan chặt chẽ giữa các thời điểm mẹ nhiễm rubella trong thai kỳ với các biểu hiện lâm sàng sau sinh ở con, bao gồm: Sinh non, nhẹ cân lúc sinh, ban xuất huyết da, giảm tiểu cầu, vàng da bệnh lý, gan to, lách to và hội chứng rubella bẩm sinh.

- Nguy cơ mắc các dị tật/khiếm khuyết ở trẻ có mẹ nhiễm rubella tại các thời điểm bào thai ≤ 8 tuần và 9-16 tuần so với ≥ 17 tuần như sau: Điếc/giảm thính lực (lần lượt RR=2,24 và RR=2,21); đục thủy tinh thể (lần lượt RR=17,95 và RR=9,42), tim bẩm sinh (lần lượt RR=5,72 và RR=3,50).

- Nguy cơ rối loạn phát triển ở trẻ có mẹ nhiễm rubella tại các thời điểm bào thai ≤ 8 tuần và 9-16 tuần so với ≥ 17 tuần như sau: Khiếm tật trí tuệ (lần lượt RR=4,13 và RR=3,14); chậm phát triển vận động thô (lần lượt RR=1,55 và RR=1,48), chậm phát triển vận động tinh tế-thích ứng (lần lượt RR=7,67 và RR=5,29), chậm phát triển ngôn ngữ (lần lượt RR=1,26 và RR=1,28), chậm phát triển tương tác cá nhân- xã hội (lần lượt RR=4,05 và RR=3,14), tự kỷ (lần lượt RR=5,75 và RR=3,77).

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi đề nghị như sau:

1. Cần tăng cường các hoạt động nhằm giảm tỷ lệ nhiễm rubella ở các bà mẹ khi mang thai bao gồm: (a) Tiêm chủng mở rộng; (b) kiểm soát tiền hôn nhân, và (c) phát hiện kháng thể bảo vệ để tiêm chủng bổ sung trước khi mang thai nếu chưa đủ kháng thể bảo vệ.
2. Cần phát hiện thai phụ nhiễm rubella ở giai đoạn còn sớm để tư vấn và hướng dẫn cho bà mẹ mang thai nhiễm Rubella về nguy cơ dị tật/khiếm khuyết ở trẻ sinh ra nhiễm, mắc rubella bẩm sinh.
3. Sàng lọc và thăm khám kỹ trẻ sinh ra ở bà mẹ nhiễm rubella trong thời kỳ mang thai để xác định nhiễm rubella bẩm sinh và hội chứng rubella bẩm sinh để có các biện pháp can thiệp thích hợp về điều trị sau sinh.
4. Cần có kế hoạch can thiệp điều trị và hoà nhập cộng đồng cho trẻ nhiễm rubella bẩm sinh và mắc hội chứng rubella bẩm sinh.

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

1. Phùng Nhã Hạnh, Nguyễn Văn Kính, Nguyễn Văn Bằng Nguyễn Văn Thường, Phạm Danh (2011). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, hậu quả của bệnh Rubella ở phụ nữ có thai, bước đầu đánh giá triệu chứng lâm sàng của bệnh rubella bẩm sinh. *Tạp chí Y học thực hành*, số 781, 73-75.
2. Nguyễn Văn Thường, Triệu Thị Thái và cộng sự. (2012). Hội chứng rubella bẩm sinh tại Hà Nội sau vụ dịch 2011, *Tạp chí Nghiên cứu y học*, Volume 80, N^o3A, 165-170
3. Nguyen Van Bang, Nguyen Thi Van Anh, Vu Thi Tuong Van, Trieu Thi Hong Thai, Nguyen Van Thuong, Gulam Khandaker, Elizabeth Elliott (2014). Surveillance of congenital rubella syndrome (CRS) in tertiary care hospitals in Hanoi, Vietnam during a rubella epidemic. *Vaccine journal 2014*, 1-5.
4. Nguyễn Văn Thường (2015). Khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hội chứng Rubella bẩm sinh ở trẻ nhỏ tại một số bệnh viện của Hà Nội. *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*, số 01 (9), 15-18
5. Bang Nguyen Van, Anh Nguyen Thi Van, Van Vu Thi Tuong, Thai Trieu Thi Hong, Thuong Nguyen Van, Gulam Khandaker, and Elizabeth Elliott (2015). Serology of rubella and surveillance of congenital rubella syndrome in Hanoi where an outbreak has occurred. *Vietnam journal of medicine pharmacy*, No 9(3), 1-9.
6. Nguyễn Văn Thường, Nguyễn Văn Bằng (2018). Mối liên quan giữa thời điểm tuổi thai mẹ mắc rubella với các khiếm khuyết ở trẻ. *Tạp chí Y học Cộng Đồng*, Số 6 (47) 105-112.
7. Nguyễn Văn Thường, Nguyễn Văn Bằng (2019). Đặc điểm lâm sàng trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh tại Hà Nội từ năm 2011-2017. *Tạp chí truyền nhiễm Việt Nam*, số 01(25),44-49.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Surveillance Manual | Congenital Rubella Syndrome | VPDs | Vaccines | CDC.
<<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt15-crs.html>>,
accessed: 08/22/2018.
2. Parkman P.D. (1996). Togaviruses: Rubella Virus. *Medical Microbiology*. 4th, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston (TX).
3. Dudgeon J.A. (1975). Congenital rubella. *J Pediatr*, **87(6)**, 1078–1086.
4. Robertson S.E., Featherstone D.A., Gacic-Dobo M., et al. (2003). Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health*, **14(5)**, 306–315.
5. WHO | Rubella. WHO, < <http://www.who.int/immunization/diseases/rubella/en/> >, accessed: 08/26/2018.
6. Lambert N., Strebel P., Orenstein W., et al. (2015). Rubella. *Lancet Lond Engl*, **385(9984)**, 2297–2307.
7. Trần Như Dương và cộng sự (2016). Một số đặc điểm dịch tễ hội chứng rubella bẩm sinh được giám sát tại bệnh viện Nhi trung ương, 2011-2016. *Tạp chí y học dự phòng*, **Tập XXVI,(số 10 (183) 2016)**.
8. Viet Nam: United Nations Children’s Fund (2009). Review of Expanded Program of Immunization Vietnam 2009, National EPI Review Report Vietnam. <https://www.unicef.org/vietnam/EPI_NATIONAL_Review_Report_Vietnam_2009_Final.pdf>.
9. Miyakawa M., Yoshino H., Yoshida L.M., et al. (2014). Seroprevalence of rubella in the cord blood of pregnant women and congenital rubella incidence in Nha Trang, Vietnam. *Vaccine*, **32(10)**, 1192–1198.

10. Toizumi M., Vo H.M., Dang D.A., et al. (2019). Clinical manifestations of congenital rubella syndrome: A review of our experience in Vietnam. *Vaccine*, **37**(1), 202–209.
11. Nazme N.I., Hussain M., and Das A.C. (2015). Congenital Rubella Syndrome - A Major Review and Update. *Delta Med Coll J*, **3**(2), 89–95.
12. Van Bang N., Van Anh N.T., Van V.T.T., et al. (2014). Surveillance of congenital rubella syndrome (CRS) in tertiary care hospitals in Hanoi, Vietnam during a rubella epidemic. *Vaccine*, **32**(52), 7065–7069.
13. The Immunological Basis for Immunization Series. Module 11: Rubella.
<<http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241596848/en/>>, accessed: 08/07/2018.
14. Reef S.E., Plotkin S., Cordero J.F., et al. (2000). Preparing for elimination of congenital Rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, **31**(1), 85–95.
15. Nguyễn Quảng Bắc (2012), *Nghiên cứu tình trạng nhiễm rubella ở phụ nữ mang thai và hội chứng rubella bẩm sinh tại bệnh viện phụ sản Trung ương*, Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
16. Simons E.A., Reef S.E., Cooper L.Z., et al. (2016). Systematic Review of the Manifestations of Congenital Rubella Syndrome in Infants and Characterization of Disability-Adjusted Life Years (DALYs). *Risk Anal Off Publ Soc Risk Anal*, **36**(7), 1332–1356.
17. Toizumi M., Nguyen G.T.H., Motomura H., et al. (2017). Sensory defects and developmental delay among children with congenital rubella syndrome. *Sci Rep*, **7**.

18. Peckham C.S. (1972). Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. *Arch Dis Child*, **47(254)**, 571–577.
19. Miller E., Cradock-Watson J.E., and Pollock T.M. (1982). Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet Lond Engl*, **2(8302)**, 781–784.
20. Ohkusa Y., Sugawara T., Arai S., et al. (2014). Short-term Prediction of the Incidence of Congenital Rubella Syndrome. *PLOS Curr Outbreaks*.
21. Cloete L.J. (2014), *The molecular evolution and epidemiology of Rubella virus*, Thesis, University of the Western Cape.
22. Forbes J.A. (1969). Rubella: historical aspects. *Am J Dis Child* 1960, **118(1)**, 5–11.
23. Pitt D. and Keir E.H. (1965). Results of rubella in pregnancy. I. *Med J Aust*, **2(16)**, 647-651 contd.
24. Lundstrom R. (1962). Rubella during pregnancy. A follow-up study of children born after an epidemic of rubella in Sweden, 1951, with additional investigations on prophylaxis and treatment of maternal rubella. *Acta Paediatr Suppl*, **133**, 1–110.
25. Greenberg M., Pellitteri O., and Barton J. (1957). Frequency of defects in infants whose mothers had rubella during pregnancy. *J Am Med Assoc*, **165(6)**, 675–678.
26. Kang H.J., Kim Y.-J., Lee H.M., et al. (2017). Complete Genome Sequence of a Genotype 2B Rubella Virus Isolated in South Korea in 2015. *Genome Announc*, **5(38)**.
27. Frey T.K. (1994). Molecular Biology of Rubella Virus. *Advances in Virus Research*. Academic Press, 69–160.
28. Lee J.-Y. and Bowden D.S. (2000). Rubella Virus Replication and Links to Teratogenicity. *Clin Microbiol Rev*, **13(4)**, 571–587.

29. Liu Z., Yang D., Qiu Z., et al. (1996). Identification of domains in rubella virus genomic RNA and capsid protein necessary for specific interaction. *J Virol*, **70**(4), 2184–2190.
30. Baron M.D. and Forsell K. (1991). Oligomerization of the structural proteins of rubella virus. *Virology*, **185**(2), 811–819.
31. Nakhasi H.L., Ramanujam M., Atreya C.D., et al. (2001). Rubella virus glycoprotein interaction with the endoplasmic reticulum calreticulin and calnexin. *Arch Virol*, **146**(1), 1–14.
32. DuBois R.M., Vaney M.-C., Tortorici M.A., et al. (2013). Functional and evolutionary insight from the crystal structure of rubella virus protein E1. *Nature*, **493**(7433), 552–556.
33. Ingalls T.H., Plotkin S.A., Meyer H.M., et al. (1967). Rubella: Epidemiology, virology, and immunology. *Am J Med Sci*, **253**(3), 349–373.
34. Pinkbook | Rubella | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC.
<<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rubella.html>>, accessed: 07/31/2018.
35. Edmunds W.J., Gay N.J., Kretzschmar M., et al. (2000). The pre-vaccination epidemiology of measles, mumps and rubella in Europe: implications for modelling studies. *Epidemiol Infect*, **125**(3), 635–650.
36. Hemphill M.L., Forng R.Y., Abernathy E.S., et al. (1988). Time course of virus-specific macromolecular synthesis during rubella virus infection in Vero cells. *Virology*, **162**(1), 65–75.
37. Ramsay M., Reacher M., O’Flynn C., et al. (2002). Causes of morbilliform rash in a highly immunised English population. *Arch Dis Child*, **87**(3), 202–206.

38. Schmaljohn A.L. and McClain D. (1996). Alphaviruses (Togaviridae) and Flaviviruses (Flaviviridae). *Medical Microbiology*. 4th, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston (TX).
39. Reef, SE, and SA Plotkin (2013), “31 - Rubella Vaccine.” *In Vaccines, Sixth Edition*, London: W.B. Saunders.
40. Banatvala J. (2006). Chapter 2 Clinical Features: Post-Natally Acquired Rubella. *Perspect Med Virol*, **15**, 19–37.
41. Donadio F.F., Siqueira M.M., Vyse A., et al. (2003). The genomic analysis of rubella virus detected from outbreak and sporadic cases in Rio de Janeiro state, Brazil. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*, **27(2)**, 205–209.
42. Zheng D.-P., Frey T.K., Icenogle J., et al. (2003). Global distribution of rubella virus genotypes. *Emerg Infect Dis*, **9(12)**, 1523–1530.
43. Wang C., Zhu Z., Xu Q., et al. (2012). Rubella epidemics and genotypic distribution of the rubella virus in Shandong Province, China, in 1999-2010. *PloS One*, **7(7)**, e42013.
44. Peltola H., Davidkin I., Paunio M., et al. (2000). Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA*, **284(20)**, 2643–2647.
45. Song N., Gao Z., Wood J.G., et al. (2012). Current epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Australia: progress towards elimination. *Vaccine*, **30(27)**, 4073–4078.
46. Abernathy E., Chen M., Bera J., et al. (2013). Analysis of whole genome sequences of 16 strains of rubella virus from the United States, 1961-2009. *Virol J*, **10**, 32.
47. Nationwide Rubella Epidemic — Japan, 2013.
<<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6223a1.htm>>, accessed: 08/01/2018.

48. Pham V.H., Nguyen T.V., Nguyen T.T.T., et al. (2013). Rubella epidemic in Vietnam: characteristic of rubella virus genes from pregnant women and their fetuses/newborns with congenital rubella syndrome. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*, **57(2)**, 152–156.
49. Paradowska-Stankiewicz I., Czarkowski M.P., Derrough T., et al. (2013). Ongoing outbreak of rubella among young male adults in Poland: increased risk of congenital rubella infections. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*, **18(21)**.
50. O'Shea S., Best J.M., Banatvala J.E., et al. (1985). Development and persistence of class-specific antibodies in the serum and nasopharyngeal washings of rubella vaccinees. *J Infect Dis*, **151(1)**, 89–98.
51. Sarnesto A., Ranta S., Väänänen P., et al. (1985). Proportions of Ig classes and subclasses in rubella antibodies. *Scand J Immunol*, **21(3)**, 275–282.
52. Wilson K.M., Di Camillo C., Doughty L., et al. (2006). Humoral Immune Response to Primary Rubella Virus Infection. *Clin Vaccine Immunol*, **13(3)**, 380–386.
53. Al-Nakib W., Best J.M., and Banatvala J.E. (1975). Rubella-specific serum and nasopharyngeal immunoglobulin responses following naturally acquired and vaccine-induced infection. Prolonged persistence of virus-specific IgM. *Lancet Lond Engl*, **1(7900)**, 182–185.
54. Pattison J.R. (1975). Persistence of specific IgM after natural infection with rubella virus. *Lancet Lond Engl*, **1(7900)**, 185–187.
55. Linde G.A. (1985). Subclass distribution of rubella virus-specific immunoglobulin G. *J Clin Microbiol*, **21(1)**, 117–121.
56. Thomas H.I. and Morgan-Capner P. (1988). Rubella-specific IgG subclass avidity ELISA and its role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection. *Epidemiol Infect*, **101(3)**, 591–598.

57. Salonen E.M., Hovi T., Meurman O., et al. (1985). Kinetics of specific IgA, IgD, IgE, IgG, and IgM antibody responses in rubella. *J Med Virol*, **16(1)**, 1–9.
58. Forrest J.M., Slinn R.F., Nowak M.J., et al. (1971). Duration of immunity to rubella. *Lancet Lond Engl*, **1(7707)**, 1013.
59. Toyoda M., Ihara T., Nakano T., et al. (1999). Expression of interleukin-2 receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with rubella virus antigen, compared with humoral immunity in rubella vaccinees. *Vaccine*, **17(15–16)**, 2051–2058.
60. Enders-Ruckle G. (1969). Seroepidemiology of Rubella and Reinfection. *Am J Dis Child*, **118(1)**, 139–142.
61. Best J.M., O’Shea S., Tipples G., et al. (2002). Interpretation of rubella serology in pregnancy—pitfalls and problems. *BMJ*, **325(7356)**, 147–148.
62. World Health Organization (2007). Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. 2nd ed.
63. (2006). Chapter 3 Laboratory Diagnosis of Rubella and Congenital Rubella. *Perspect Med Virol*, **15**, 39–77.
64. Best J.M. (2007). Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med*, **12(3)**, 182–192.
65. Tipples G.A., Hamkar R., Mohktari-Azad T., et al. (2004). Evaluation of rubella IgM enzyme immunoassays. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*, **30(3)**, 233–238.
66. Carneiro S.C. da S., Cestari T., Allen S.H., et al. (2007). Viral exanthems in the tropics. *Clin Dermatol*, **25(2)**, 212–220.
67. Banatvala J.E. and Brown D.W.G. (2004). Rubella. *Lancet Lond Engl*, **363(9415)**, 1127–1137.
68. Thomas H.I., Morgan-Capner P., Enders G., et al. (1992). Persistence of specific IgM and low avidity specific IgG1 following primary rubella. *J Virol Methods*, **39(1–2)**, 149–155.

69. Hofmann J. and Liebert U.G. (2005). Significance of avidity and immunoblot analysis for rubella IgM-positive serum samples in pregnant women. *J Virol Methods*, **130(1–2)**, 66–71.
70. Vauloup-Fellous C. and Grangeot-Keros L. (2007). Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. *Clin Vaccine Immunol CVI*, **14(5)**, 644–647.
71. Macé M., Cointe D., Six C., et al. (2004). Diagnostic value of reverse transcription-PCR of amniotic fluid for prenatal diagnosis of congenital rubella infection in pregnant women with confirmed primary rubella infection. *J Clin Microbiol*, **42(10)**, 4818–4820.
72. Thomas H.I. and Morgan-Capner P. (1991). Rubella-specific IgG1 avidity: a comparison of methods. *J Virol Methods*, **31(2–3)**, 219–228.
73. Zhang T., Mauracher C.A., Mitchell L.A., et al. (1992). Detection of rubella virus-specific immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA antibodies by immunoblot assays. *J Clin Microbiol*, **30(4)**, 824–830.
74. Nedeljkovic J., Jovanovic T., Mladjenovic S., et al. (1999). Immunoblot analysis of natural and vaccine-induced IgG responses to rubella virus proteins expressed in insect cells. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*, **14(2)**, 119–131.
75. Meitsch K., Enders G., Wolinsky J.S., et al. (1997). The role of rubella-immunoblot and rubella-peptide-EIA for the diagnosis of the congenital rubella syndrome during the prenatal and newborn periods. *J Med Virol*, **51(4)**, 280–283.
76. Eckstein M.B., Brown D.W., Foster A., et al. (1996). Congenital rubella in south India: diagnosis using saliva from infants with cataract. *BMJ*, **312(7024)**, 161.

77. Jin L. and Thomas B. (2007). Application of molecular and serological assays to case based investigations of rubella and congenital rubella syndrome. *J Med Virol*, **79**(7), 1017–1024.
78. Bosma T.J., Corbett K.M., Eckstein M.B., et al. (1995). Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. *J Clin Microbiol*, **33**(11), 2881–2887.
79. (2002). Novel methods for the detection of microbial antibodies in oral fluid. *Lancet Infect Dis*, **2**(1), 18–24.
80. Mortimer P.P. and Parry J.V. (1991). Non-invasive virological diagnosis: Are saliva and urine specimens adequate substitutes for blood?. *Rev Med Virol*, **1**(2), 73–78.
81. Oliveira S.A. de, Siqueira M.M., Brown D.W.G., et al. (2000). Diagnosis of rubella infection by detecting specific immunoglobulin M antibodies in saliva samples: a clinic-based study in Niterói, RJ, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, **33**(4), 335–339.
82. Perry K.R., Brown D.W., Parry J.V., et al. (1993). Detection of measles, mumps, and rubella antibodies in saliva using antibody capture radioimmunoassay. *J Med Virol*, **40**(3), 235–240.
83. Nokes D.J., Enquesselassie F., Nigatu W., et al. (2001). Has oral fluid the potential to replace serum for the evaluation of population immunity levels? A study of measles, rubella and hepatitis B in rural Ethiopia. *Bull World Health Organ*, **79**(7), 588–595.
84. Akingbade D., Cohen B.J., and Brown D.W.G. (2003). Detection of low-avidity immunoglobulin G in oral fluid samples: new approach for rubella diagnosis and surveillance. *Clin Diagn Lab Immunol*, **10**(1), 189–190.

85. Terada K., Niizuma T., Kataoka N., et al. (2000). Testing for rubella-specific IgG antibody in urine. *Pediatr Infect Dis J*, **19(2)**, 104–108.
86. Center for Disease Control and Prevention, US (2001). Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*, **50(RR-12)**, 1–23.
87. Cutts F.T., Robertson S.E., Diaz-Ortega J.L., et al. (1997). Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part 1: Burden of disease from CRS. *Bull World Health Organ*, **75(1)**, 55–68.
88. Martínez-Quintana E., Castillo-Solórzano C., Torner N., et al. (2015). Congenital rubella syndrome: a matter of concern. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health*, **37(3)**, 179–186.
89. Vynnycky E., Adams E.J., Cutts F.T., et al. (2016). Using Seroprevalence and Immunisation Coverage Data to Estimate the Global Burden of Congenital Rubella Syndrome, 1996-2010: A Systematic Review. *PloS One*, **11(3)**, e0149160.
90. Grant G.B., Reef S.E., Patel M., et al. (2017). Progress in Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination - Worldwide, 2000-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **66(45)**, 1256–1260.
91. Lee H., Kayano T., and Nishiura H. (2019). Predicting congenital rubella syndrome in Japan, 2018–2019. *Int J Infect Dis*, **82**, 1–5.
92. Đặng Thị Thanh Huyền, Dương Thị Hồng, Nguyễn Thành Trung, Nguyễn Công Luật (2015). Đặc điểm dịch tễ học bệnh Rubella tại Việt Nam các năm 2008-2012. *Tạp chí y học dự phòng*, (**Tập XXV, số 8 (168) 2015 Số đặc biệt**).

93. Sugishita Y., Shimatani N., Katow S., et al. (2015). Epidemiological characteristics of rubella and congenital rubella syndrome in the 2012-2013 epidemics in Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis*, **68(2)**, 159–165.
94. Toda K., Reef S., Tsuruoka M., et al. (2015). Congenital rubella syndrome (CRS) in Vietnam 2011–2012—CRS epidemic after rubella epidemic in 2010–2011. *Vaccine*, **33(31)**, 3673–3677.
95. Kaushik A., Verma S., and Kumar P. (2018). Congenital rubella syndrome: A brief review of public health perspectives. *Indian J Public Health*, **62(1)**, 52.
96. Herini E.S., Gunadi, Triono A., et al. (2017). Hospital-based surveillance of congenital rubella syndrome in Indonesia. *Eur J Pediatr*, **176(3)**, 387–393.
97. Gupta S., Ali M.J., and Naik M.N. (2017). Lacrimal drainage anomalies in congenital rubella syndrome. *Clinical Ophthalmology*, <<https://www.dovepress.com/lacrimal-drainage-anomalies-in-congenital-rubella-syndrome-peer-reviewed-article-OPHTH>>, accessed: 05/07/2019.
98. Toizumi M., Motomura H., Vo H.M., et al. (2014). Mortality Associated With Pulmonary Hypertension in Congenital Rubella Syndrome. *Pediatrics*, **134(2)**, e519–e526.
99. Rayfield E.J., Kelly K.J., and Yoon J.W. (1986). Rubella virus-induced diabetes in the hamster. *Diabetes*, **35(11)**, 1278–1281.
100. Cusi M.G., Valassina M., Bianchi S., et al. (1995). Evaluation of rubella virus E2 and C proteins in protection against rubella virus in a mouse model. *Virus Res*, **37(3)**, 199–208.
101. Pugachev K.V. and Frey T.K. (1998). Rubella virus induces apoptosis in culture cells. *Virology*, **250(2)**, 359–370.

102. Atreya C.D., Mohan K.V.K., and Kulkarni S. (2004). Rubella virus and birth defects: molecular insights into the viral teratogenesis at the cellular level. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*, **70(7)**, 431–437.
103. Katow S. (2004). Molecular epidemiology of rubella virus in Asia: utility for reduction in the burden of diseases due to congenital rubella syndrome. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*, **46(2)**, 207–213.
104. Dontigny L., Arsenault M.-Y., Martel M.-J., et al. (2008). Rubella in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, **30(2)**, 152–158.
105. (2007). Jaundice in newborns. *Paediatr Child Health*, **12(5)**, 409–410.
106. Wolf A.D. and Lavine J.E. (2000). Hepatomegaly in Neonates and Children. *Pediatr Rev*, **21(9)**, 303–310.
107. Selewski D.T., Charlton J.R., Jetton J.G., et al. (2015). Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*, **136(2)**, e463–e473.
108. Rosenberg H.K., Markowitz R.I., Kolberg H., et al. (1991). Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR Am J Roentgenol*, **157(1)**, 119–121.
109. Ashwal S., Russman B.S., Blasco P.A., et al. (2004). Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, **62(6)**, 851–863.
110. WHO (2018). *Management of the child with a serious infection or severe malnutrition*.
111. Frankenburg W.K. and Dodds J.B. (1967). The Denver Developmental Screening Test. *J Pediatr*, **71(2)**, 181–191.
112. Baron-Cohen S., Allen J., and Gillberg C. (1992). Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *Br J Psychiatry J Ment Sci*, **161**, 839–843.

113. Perera H., Wijewardena K., and Aluthwelage R. (2009). Screening of 18-24-month-old children for autism in a semi-urban community in Sri Lanka. *J Trop Pediatr*, **55(6)**, 402–405.
114. Kleinman J.M., Robins D.L., Ventola P.E., et al. (2008). The Modified Checklist for Autism in Toddlers: A Follow-up Study Investigating the Early Detection of Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*, **38(5)**, 827–839.
115. Martínez-Pedraza F. de L. and Carter A.S. (2009). Autism Spectrum Disorders in Young Children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, **18(3)**, 645–663.
116. Seif Eldin A., Habib D., Noufal A., et al. (2008). Use of M-CHAT for a multinational screening of young children with autism in the Arab countries. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*, **20(3)**, 281–289.
117. Herini E.S., Gunadi, Triono A., et al. (2018). Clinical profile of congenital rubella syndrome in Yogyakarta, Indonesia. *Pediatr Int*, **60(2)**, 168–172.
118. Motaze N.V., Manamela J., Smit S., et al. (2019). Congenital Rubella Syndrome Surveillance in South Africa Using a Sentinel Site Approach: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*, **68(10)**, 1658–1664.
119. Seppälä E.M., López-Perea N., Torres de Mier M. de V., et al. (2019). Last cases of rubella and congenital rubella syndrome in Spain, 1997–2016: The success of a vaccination program. *Vaccine*, **37(1)**, 169–175.
120. Bukasa A., Campbell H., Brown K., et al. (2018). Rubella infection in pregnancy and congenital rubella in United Kingdom, 2003 to 2016. *Eurosurveillance*, **23(19)**.

121. WHO (2009). Report: Eighteenth Meeting of the Technical Advisory Group on Immunization and Vaccine Preventable Diseases in the Western Pacific Region 2009. Manila, Philippines. Regional Office for the Western Pacific: World Health Organization.
122. Naeye R.L. and Blanc W. (1965). Pathogenesis of Congenital Rubella. *JAMA*, **194**(12), 1277–1283.
123. Al R.A.H. et Imported Congenital Rubella Syndrome, United States, 2017 - Volume 24, Number 4—April 2018 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. .
124. Mizuno Y., Yokoi K., and Suzuki S. (2016). Congenital rubella syndrome with death from interstitial pneumonia. *Pediatr Int*, **58**(6), 490–493.
125. Plotkin S.A. and Vaheri A. (1967). Human fibroblasts infected with rubella virus produce a growth inhibitor. *Science*, **156**(3775), 659–661.
126. Driscoll S.G. (1969). Histopathology of Gestational Rubella. *Am J Dis Child*, **118**(1), 49–53.
127. Wondimeneh Y., Tiruneh M., Ferede G., et al. Hospital based surveillance of congenital rubella syndrome cases in the pre-vaccine era in Amhara Regional State, Ethiopia: A base line information for the country. *PLoS ONE*, **13**(11), e0207095.
128. Töndury G. and Smith D.W. (1966). Fetal rubella pathology. *J Pediatr*, **68**(6), 867–879.
129. Gray J.E. (1960). Rubella In Pregnancy: A Report On Six Embryos. *Br Med J*, **1**(5183), 1388–1390.
130. Brookhouser P.E. and Bordley J.E. (1973). Congenital rubella deafness. Pathology and pathogenesis. *Arch Otolaryngol Chic Ill 1960*, **98**(4), 252–257.

131. Lindsay J.R., Caruthers D.G., Hemenway W.G., et al. (1953). C Inner Ear Pathology following Maternal Rubella. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, **62(4)**, 1201–1218.
132. Nager F.R. (1952). [Histologic studies of the ears of children born after rubella in pregnancy]. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)*, **14(6)**, 337–359.
133. Cooper L.Z., Ziring P.R., Ockerse A.B., et al. (1969). Rubella. Clinical manifestations and management. *Am J Dis Child* 1960, **118(1)**, 18–29.
134. Rorke L.B. (1973). Nervous System Lesions in the Congenital Rubella Syndrome: Lucy Balian Rorke, MD, Philadelphia. *Arch Otolaryngol*, **98(4)**, 249–251.
135. Robertson S.E., Cutts F.T., Samuel R., et al. (1997). Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part 2: Vaccination against rubella. *Bull World Health Organ*, **75(1)**, 69–80.
136. Chang Y.C., Huang C.C., and Liu C.C. (1996). Frequency of linear hyperechogenicity over the basal ganglia in young infants with congenital rubella syndrome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, **22(3)**, 569–571.
137. Lim K.O., Beal D.M., Harvey R.L., et al. (1995). Brain dysmorphology in adults with congenital rubella plus schizophrenialike symptoms. *Biol Psychiatry*, **37(11)**, 764–776.
138. Desmond M.M., Wilson G.S., Melnick J.L., et al. (1967). Congenital rubella encephalitis. Course and early sequelae. *J Pediatr*, **71(3)**, 311–331.
139. J Townsend J., G Stroop W., R Baringer J., et al. (1982). Neuropathology of progressive rubella panencephalitis after childhood rubella. *Neurology*, **32**, 185–90.

140. Bellanti J.A., Artenstein M.S., Olson L.C., et al. (1965). Congenital rubella. Clinicopathologic, virologic, and immunologic studies. *Am J Dis Child* 1960, **110(4)**, 464–472.
141. South M.A. and Sever J.L. (1985). Teratogen update: the congenital rubella syndrome. *Teratology*, **31(2)**, 297–307.
142. Ueda K., Nishida Y., Oshima K., et al. (1979). Congenital rubella syndrome: correlation of gestational age at time of maternal rubella with type of defect. *J Pediatr*, **94(5)**, 763–765.
143. Esterly J.R. and Oppenheimer E.H. (1967). Vascular lesions in infants with congenital rubella. *Circulation*, **36(4)**, 544–554.
144. Esterly J.R. and Oppenheimer E.H. (1973). The pathologic manifestations of intrauterine rubella infection. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960, **98(4)**, 246–248.
145. Forrest J., Menser M., and Reye R.D.K. (1969). OBSTRUCTIVE ARTERIAL LESIONS IN RUBELLA. *The Lancet*, **293(7608)**, 1263–1264.
146. Menser M.A. and Reye R.D. (1974). The pathology of congenital rubella: a review written by request. *Pathology (Phila)*, **6(3)**, 215–222.
147. Thompson K.M., Simons E.A., Badizadegan K., et al. (2016). Characterization of the Risks of Adverse Outcomes Following Rubella Infection in Pregnancy. *Risk Anal Off Publ Soc Risk Anal*, **36(7)**, 1315–1331.
148. Lundström R. and Ahnsjö S. (1962). Mental Development Following Maternal Rubella: A Follow-Up Study of Children Born in 1951–1952. *Acta Paediatr*, **51(S135)**, 153–159.

Phụ lục 1. BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. THỦ TỤC HÀNH CHÍNH.

Họ và tên:..... Tuổi.....

Ngày tháng năm sinh:

Địa chỉ: Thôn/Phố:.....Xã/Phường:.....

Quận/Huyện..... Tỉnh/TP.....

Tên bố hoặc mẹ:.....Điện thoại:.....

Ngày chẩn đoán bệnh Rubella.....; BV chẩn đoán.....

Xét nghiệm chẩn đoán: IgM PCR

II. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG LÚC MỚI SINH:

1. Tuổi thai khi sinh:.....tuần

2. Trọng lượng khi sinh:.....gram

3. Có phải chăm sóc tại khoa sơ sinh sau sinh: Có, Không

4. Thời gian nằm viện sau sinh:ngày.

Nơi sinh:.....

5. Các biểu hiện bất thường lâm sàng sau sinh: Có, Không

- Nhiễm khuẩn - Thiếu máu

- Suy hô hấp - Vàng da

- Ban xuất huyết da - Gan to

5.4 Tổn thương thận - Lách to

5.5 Giảm tiểu cầu

6. Phải xử lý trong giai đoạn sơ sinh: Có, Không

- Lách to - Truyền máu

- Lọc máu - Truyền tiểu cầu

7. Đicc hoặc giảm thính lực: Có, Không

Trong đó: Phát hiện sớm; Phát hiện muộn, lúc tuổi

Bên điếc/giảm tính lực: Một bên, Hai bên

8. Bị mắc bệnh tim bẩm sinh: Có, Không

Tên bệnh tim bẩm sinh mắc phải:

- Còn ống ĐM
- Thông liên thất
- Thông liên nhĩ
- Hở van tim
- Hẹp ống ĐMP
- Bệnh tim khác

Ghi rõ (nếu mắc bệnh tim bẩm sinh khác):

9. Mắc bệnh về mắt: Có, Không

Bên bị mắc: Một bên, Hai bên

- Mắc đục thủy tinh thể: Có, Không

Bên bị mắc: Một bên, Hai bên

- Bệnh võng mạc mắt: Có, Không

Bên bị mắc: Một bên, Hai bên

- Bệnh tăng nhãn áp: Có, Không

Bên bị mắc: Một bên, Hai bên

10. Bại não: Có, Không

Mô tả:

11. Các xét nghiệm khác:

Siêu âm:

Chụp CT:

Chụp Cộng hưởng từ:

- Các dị tật khác nếu có:

III. TIỀN SỬ MANG THAI CỦA MẸ.

1. Tuổi mẹ khi sinh con lần này:

2. Con thứ mấy:.....

3. Mẹ có được tiêm vaccin Rubella: Có Không

Tiêm năm bao nhiêu tuổi.....

3 Tiền sử thai nghén lần này:

- Mắc rubella khi mang thai: Có, Không

Vào tuần thứ mấy của thai.....

- Có bị sốt, phát ban, sưng hạch hoặc đau khớp không: : Có, Không

Vào tuần thứ mấy của thai.....

- Có tiếp xúc với người bị sốt phát ban không: Có, Không

Vào tuần thứ mấy của thai.....

IV. QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN

1. Phát triển trí tuệ:

Thời điểm đánh giá: 48 tháng tuổi

Đánh giá theo Raven tests có chậm phát triển trí tuệ không: Có Không

2. Đánh giá phát triển theo DENVER II

Kỹ năng	3 tháng	6 tháng	12 tháng	24 tháng	48 tháng
Vận động thô	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường
Vận động tinh tế và thích ứng	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường
Ngôn ngữ	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường
Tương tác cá nhân – xã hội	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường	Chậm Bình thường

3. Tự kỷ theo M-CHART

Mắc Không

4. Rối loạn tăng động, giảm chú ý

Mắc Không

5. Rối loạn tâm thần khác

Mắc Không

Ghi rõ:

5. Tình trạng dinh dưỡng: Suy dinh dưỡng Bình thường

6. Tình trạng đi học

Hiện đang học lớp mấy:

Học lực (nếu có):

Có phải học lớp đặc biệt: Mắc Không

7. Các vấn đề khác:

.....
.....
.....

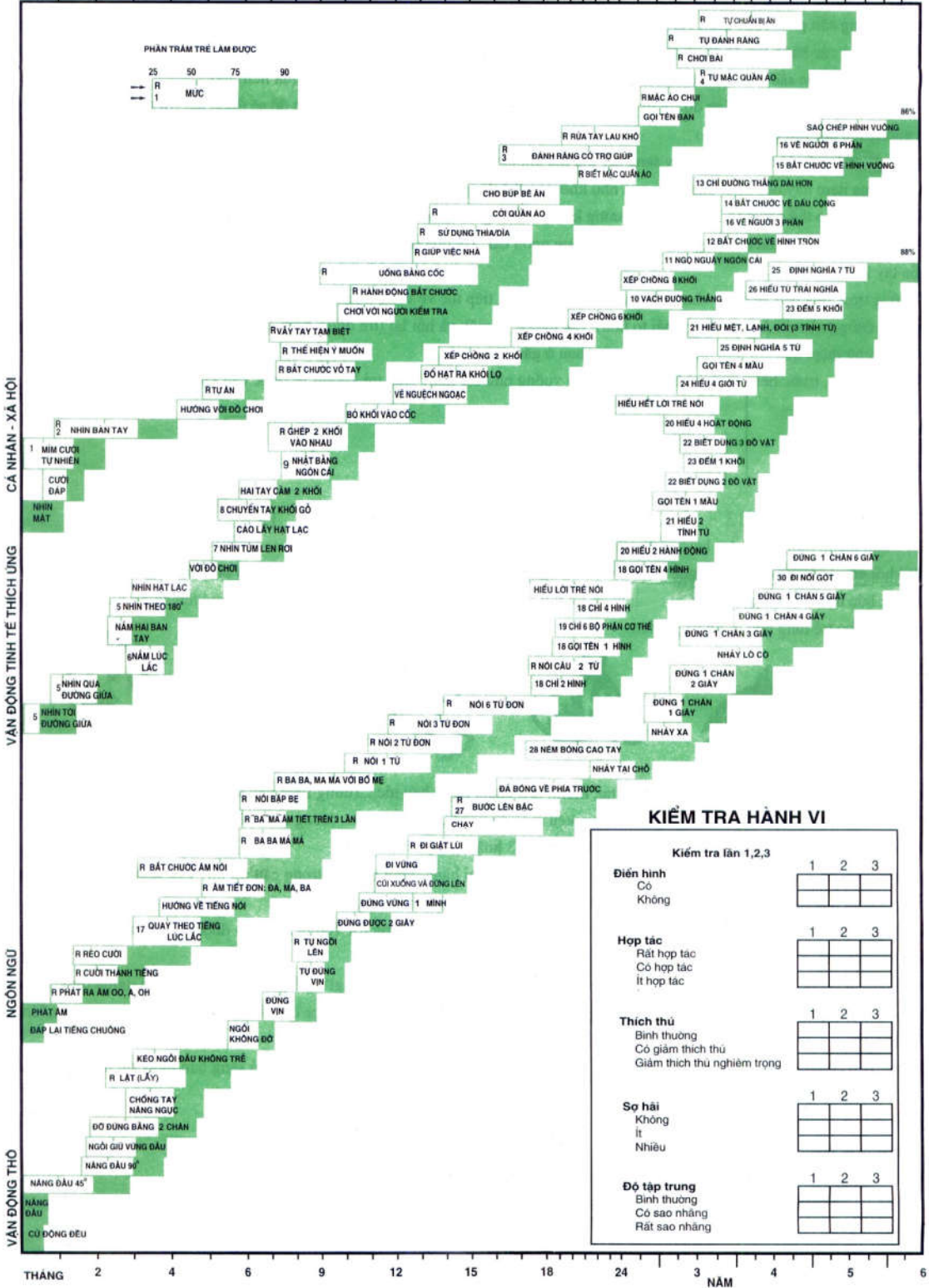
ngày..... tháng.....năm.....

Người điều tra

Denver II

Người kiểm tra : _____
 Ngày : _____
 Họ tên : _____
 Ngày sinh : _____
 Mã : _____

THÁNG 2 4 6 9 12 15 18 24 3 NĂM 4 5 6



ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ TỰ KỸ Ở TRẺ NHỎ (M-CHAT)
(Dành cho trẻ 16-36 tháng tuổi)

Họ tên trẻ:

Giới tính: Nam, Nữ

Ngày đánh giá:

Ngày tháng năm sinh:

Người đánh giá:

Địa chỉ:

Điện thoại:

Đề nghị phụ huynh trả lời các câu hỏi dưới đây về những điều có thể có ở trẻ.

Nếu hành vi nào rất ít có (chỉ có 1-2 lần) thì coi như không có.

TT	Câu hỏi	Có	Không
1.	Trẻ có thích được đu đưa hoặc bật nên trên đầu gối bạn không ?		
2.	Trẻ có quan tâm đến trẻ khác không ?		
3.	Trẻ có thích leo trèo cầu thang không ?		
4.	Trẻ có thích chơi ú òa hoặc tìm một đồ vật bị giấu đi không ?		
5.	Trẻ có biết chơi giả vờ , vd: nói điện thoại ,chăm sóc búp bê hoặc trò chơi giả vờ khác không?		
6.	Trẻ có sử dụng ngón chỉ để chỉ hoặc để yêu cầu điều gì đó không ?		
7.	Trẻ có dùng ngón trỏ để chỉ vào một điều gì mà trẻ quan tâm không ?		
8.	Trẻ có thể chơi phù hợp với đồ chơi (xe ô tô, xếp khối) mà không bỏ vào miệng , không chơi rập khuôn hoặc không ném đi ?		
9.	Trẻ có bao giờ mang đồ vật đến để khoe với bạn thấy không?		
10.	Trẻ có nhìn vào mắt bạn nhiều hơn 2 giây không?		

11.	Trẻ có vẻ như quá nhạy cảm với tiếng động không?(vd: bịt tai)		
12.	Trẻ có cười để đáp lại khi thấy bạn không?		
13.	Trẻ có bắt chước bạn không? (vd: trẻ có bắt chước nhăn mặt không?)		
14.	Trẻ có phản ứng khi bạn gọi tên không?		
15.	Khi bạn chỉ một đồ chơi trong phòng , trẻ có nhìn theo không ?		
16.	Trẻ có bước đi bình thường không ?		
17.	Trẻ có nhìn theo đồ vật mà bạn đang nhìn không ?		
18.	Trẻ có đưa tay lên gần mắt và làm những động tác kỳ lạ không ?		
19.	Trẻ có cố gắng thu hút chú ý của bạn vào hoạt động của trẻ không ?		
20.	bạn có nghi ngờ trẻ bị điếc không ?		
21.	Trẻ có hiểu điều người khác nói với trẻ không ?		
22.	Đôi khi trẻ có nhìn đắm đắm vào cái gì đó hoặc đi lang thang không mục đích không ?		
23.	Trẻ có nhìn thăm dò vào mắt bạn để xem phản ứng của bạn thế nào khi trẻ gặp phải một tình huống mới lạ không ?		

Điểm tổng:

Lưu ý : Riêng câu 11, 18 , 20, 22 , câu trả lời ngược lại là có ý nghĩa.