

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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TSKH. Nguyễn Văn Bàng

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường

Họp tại Trường Đại học Y Hà Nội

Vào hồi ... ngày ... tháng ... năm 2019

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện Thư viện Quốc gia

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

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 781-2011
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 June, 2012, Volume 80, N^o3A.
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, **32(52)**, 7065–7069.
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)-2015.
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 9(3) 2015.
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 Công Đồng, số 6 (47) tháng 11+12/2018
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 1(25)

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rubella là bệnh truyền nhiễm do virus rubella gây lên, bệnh lây truyền qua đường hô hấp. Nhiễm rubella ở thời kỳ mang thai ở các bà mẹ gây ra sẩy thai, thai lưu, hoặc sinh ra trẻ sơ sinh với hội chứng rubella bẩm sinh (CRS). Đặc điểm lâm sàng của hội chứng rubella bao gồm: nhẹ cân, chứng đầu nhỏ, các bệnh về mắt bẩm sinh, các bệnh tim bẩm sinh, điếc bẩm sinh, tổn thương não,... Trên thế giới, khoảng 100.000 trẻ sơ sinh mắc CRS mỗi năm. Đông Nam Á là khu vực có số mắc CRS cao (khoảng 46.000 ca). Tại Việt Nam, tần suất mắc CRS trung bình hàng năm là 2,4/100.000 dân. Mắc CRS, dao động khoảng 0,1- 4 trẻ trên 1000 trẻ sinh ra sống.

CRS gây ra nhiều hậu quả nặng nề. Giảm thính lực: theo Nazme và cộng sự (2015) là 60% số ca CRS, theo kết quả nghiên cứu năm 2011-2012 tại Hà Nội là 60% ca CRS. Đục thủy tinh thể: theo Nazme chiếm 35% số ca CRS, theo kết quả nghiên cứu 2011-2012 tại Hà Nội là 46,9%. Tim bẩm sinh: chiếm 60% theo Nazme và cộng sự (2015) và 63,7% trong nghiên cứu 2011-2012 tại Hà Nội. Mối liên quan giữa nhiễm rubella thời kỳ bào thai với các khuyết tật, khuyết tật đã được công bố trong các nghiên cứu của Peckham và cộng sự (1972), Miller (1982), Ohkusa và cộng sự (2014), Simons và cộng sự (2016).

Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu đầy đủ về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và ảnh hưởng của thời điểm nhiễm rubella thời kỳ mẹ mang thai đến khiếm khuyết ở trẻ bị rubella bẩm sinh. Nhằm đóng góp chứng cứ khoa học cho các biện pháp phòng ngừa, chẩn đoán và điều trị CRS, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “**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**”. Với 2 mục tiêu sau:

1. *Mô tả 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.*

Những đóng góp mới của đề tài:

Lần đầu tiên tại Việt Nam, nghiên cứu đầy đủ về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của nhiễm, mắc rubella bẩm sinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Các đặc điểm lâm sàng trẻ sau sinh: xuất huyết da (79,6%), giảm tiêu cầu (79,3%), vàng da (82,9%), lách to (31,1%), gan to (38,5%), thấp cân (40,5%), thiêu tháng (25,4%). Các biểu hiện CRS chiếm 83,6% tổng số trẻ CRI, trong đó: điếc/giảm thính lực 79,6%, bệnh về mắt 23,8%, bại não 5,7%, tim bẩm sinh 40,5%. Quá trình theo dõi từ khi

sinh ra đến khi 48 tháng tuổi có 1,3% trẻ tử vong. Các đặc điểm về phát triển: 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%).

Nghiên cứu đã cho phép khẳng định mối liên quan chặt chẽ giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella trong khi mang thai với các biểu hiện tình trạng bệnh lý ở con bao gồm: (a) các biểu hiện toàn thân tự hồi phục (sinh non, nhẹ cân sơ sinh, ban xuất huyết da sau sinh, giảm tiểu cầu, vàng da, gan to, lách to); (b) các triệu chứng cổ điển của hội chứng rubella bẩm sinh (điếc/giảm thính lực, đục thủy tinh thể và các bệnh tim bẩm sinh); và (3) các rối loạn phát triển (khuyết tật trí tuệ; chậm phát triển vận động thô, chậm phát triển vận động tinh tế - thích ứng, chậm phát triển ngôn ngữ, chậm phát triển tương tác cá nhân- xã hội, tự kỷ).

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. VIRUS RUBELLA VÀ BỆNH RUBELLA

1.1.1. Lịch sử bệnh rubella

Rubella hay bệnh sởi Đức, ca bệnh lần đầu được mô tả vào năm 1740, đến 1962 virus rubella được phân lập. Các nghiên cứu tại Úc năm 1965, tại Thụy Điển 1962, tại Mỹ 1957 cho thấy CRS là do virus rubella (RV).

1.1.2. Cấu trúc và bộ gen virus rubella

RV là virus có vỏ bọc, chuỗi RNA đơn, dài ~9,762 nt. Virions có đường kính 70nm. Vỏ lipid chứa glycoproteins E1 và E2, một nucleocapsid, bao gồm viral RNA và capsid protein. Glycoprotein E1 của virus có cấu trúc trong suốt khác biệt với cấu trúc tương tự ở Alphavirus và Flavivirus.

1.1.3. Lây truyền và biểu hiện bệnh

RV lây truyền qua đường hô hấp, trẻ sơ sinh nhiễm rubella bẩm sinh (CRI) phát tán RV từ dịch bài tiết và có thể kéo dài tới 1 năm sau sinh. RV bám và nhân lên chủ yếu vòm họng, đường hô hấp trên và hạch lympho vùng.

Nhiễm RV có thể có hoặc không có triệu chứng đặc biệt nào, bao gồm các triệu chứng sốt, phát ban, đau khớp. Nhiễm RV thường có triệu chứng nhẹ, biến chứng nặng chỉ xảy ra trên phụ nữ đang mang thai, đặc biệt là khi nhiễm trong quý đầu thai kỳ, mà nghiêm trọng nhất là sinh ra các trẻ có hội chứng rubella bẩm sinh (CRS).

Các biểu hiện nhiễm RV giống với Enterovirus, Adenovirus, Parvovirus B19 và Arbovirus. Do vậy để phát hiện bệnh cần xét nghiệm IgG và IgM, hoặc phân lập virus.

1.1.4. Phản ứng miễn dịch và xét nghiệm nhiễm rubella

Đáp ứng miễn dịch: kháng thể trung kết hồng cầu, kháng thể trung hoà phát triển nhanh, kháng thể đặc hiệu IgG, IgM vài ngày sau đó.

Chẩn đoán mắc rubella: đo nồng độ IgG, IgM đặc hiệu với rubella, dùng kỹ thuật sinh học phân tử (RT-PCR phát hiện RV hoặc phân lập virus trong các cơ thể).

1.2. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG NHIỄM, MẮC RUBELLA BẨM SINH

1.2.1. Tỷ lệ nhiễm/mắc rubella bẩm sinh

Trước khi có vac-xin rubella, tần suất mắc CRS 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. Tại Việt Nam, tần suất mắc rubella hàng năm 2,4/100.000 dân.

Nghiên cứu tại Khánh Hoà năm 2014, CRI là 151/100.000 trẻ sinh ra sống và ước tính CRS là 234/100.000 trẻ sinh ra sống (**xem lại chỗ này, vì như vậy, tỷ lệ CRS cao hơn tỷ lệ CRI (CRI là bao gồm cả trường hợp CRS và trường hợp có IgM nhưng không có biểu hiện LS).**

1.2.2. Một số nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng nhiễm rubella bẩm sinh

Đặc điểm lâm sàng sau sinh trẻ CRS theo các nghiên cứu: sinh non (25%); sinh nhẹ cân từ (25,5% đến 86%); giảm tiểu cầu (74,3% đến 85%); vàng da bệnh lý (88%); gan to (10-20% theo WHO và 62,8% nghiên cứu tại Hà Nội).

Khuyết tật bẩm sinh ở trẻ CRS: tỷ lệ khác nhau theo từng nghiên cứu: giảm thính lực (5%-100%); các bệnh về mắt (12-100%); các bệnh về tim bẩm sinh từ (6%-100%); tổn thương não (10-20%).

Phát triển thể chất và tinh thần trẻ CRS: 95% số trẻ phát triển dưới mức bình thường khi đánh giá bằng ASQ hoặc test Denver, tự kỷ (41%); khuyết tật trí tuệ (4-74%).

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

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

RV non-structural P90 và proteins tế bào điều chỉnh sự phát triển của tế bào (retinoblastoma protein quy định chu kỳ tế bào; protein citron-K kinase quy định sự phân bào) có thể đóng vai trò trong việc gây ra quái thai.

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

Giảm thính lực: Nhóm trẻ có mẹ mắc rubella ở thời điểm thai kỳ 0-8 tuần số ca giảm thính lực bẩm sinh chiếm 38%, nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời điểm thai 9-16 tuần giảm thính lực bẩm sinh chiếm 43%, nhóm trẻ có mẹ mắc rubella thời điểm thai 17-20 tuần giảm thính lực bẩm sinh chiếm 1%.

Các tật bẩm sinh tại mắt: Nhóm trẻ có mẹ mắc rubella ở giai đoạn bào thai 0-8 tuần mắc các bệnh về mắt bẩm sinh chiếm 12%; nhóm trẻ có mẹ mắc rubella giai đoạn thai 9-16 tuần mắc các bệnh về mắt bẩm sinh 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.

Các khuyết tật bẩm sinh tại tim: Nhóm trẻ có mẹ mắc rubella giai đoạn thai 0-8 tuần, thì mắc tim bẩm sinh chiếm 24%; ở nhóm trẻ có mẹ mắc rubella giai đoạn thai 9-16 tuần, mắc tim bẩm sinh chiếm 9%.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Xác định ca mắc hội chứng rubella bẩm sinh:

- Trẻ nghi ngờ mắc CRS: 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 CRS: Có ít nhất 2 dấu hiệu không xác định được nguyên nhân ở Nhóm 1; Hoặc biểu hiện ít nhất 1 dấu hiệu ở Nhóm 1 và ít nhất 01 dấu hiệu ở Nhóm 2.

- Xét nghiệm kháng định mắc CRS: Có ít nhất 1 biểu hiện lâm sàng trên và có bằng chứng nhiễm rubella rubella bẩm sinh.

2.1.2. Trẻ nhiễm rubella bẩm sinh: Không có biểu hiện CRS nhưng có bằng chứng nhiễm rubella qua kết quả xét nghiệm: Phân lập virus, phát hiện kháng thể IgM, 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, dương tính xét nghiệm PCR với virus rubella từ huyết thanh

2.1.3. Các bà mẹ có con mắc CRS hoặc CRS

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả loạt ca bệnh, kết hợp với nghiên cứu

thuần tập theo dõi dọc trẻ đến 48 tháng tuổi.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

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

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

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

$$d = 0,006 \text{ (sai số tối thiểu cho phép)}$$

$p=0,0025$: 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 (trung đương $p=0,0025$).

Cỡ mẫu (N) tính được là 267. Để dự phòng 10% trường hợp bỏ cuộc, cỡ mẫu cần cho nghiên cứu là 299 trẻ nhiễm rubella bẩm sinh.

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

2.2.3.1. Biến số nghiên cứu

- Thông tin chung : Nơi ở, giới tính trẻ, thứ tự con trong gia đình.

- Đặc điểm tiền sử: Tuổi mẹ khi sinh, mẹ tiêm vắc xin rubella, tuần thai mẹ nhiễm rubella, biểu hiện mẹ mắc rubella, mẹ tiếp xúc người nghi mắc rubella.

- Biểu hiện lâm sàng sau trẻ khi sinh CRS: tuổi thai khi sinh, trọng lượng trẻ, nhiễm khuẩn, suy hô hấp, ban xuất huyết da, tổn thương thận, giảm tiêu cầu, vàng da, lách to, gan to.

- Các can thiệp sau sinh: thở máy, lọc máu, truyền máu, truyền tiêu cầu.

- Các khiếm khuyết bẩm sinh: giảm thính lực, bệnh về mắt, tổn thương não bẩm sinh, các bệnh về tim bẩm sinh.

- Các rối loạn phát triển: vận động thô, vận động tinh tế - thích ứng, ngôn ngữ, kỹ năng tương tác cá nhân-xã hội, chậm phát triển trí tuệ, tự kỷ.

2.2.3.2. Phương pháp thu thập thông tin

- Phòng vấn mẹ/bệnh nhi về quá trình nhiễm rubella trong khi mang thai

- Khám lâm sàng trẻ sơ sinh (các thầy thuốc nhi khoa)

- Khám chuyên khoa mắt, tai mũi họng, tim mạch (các thầy thuốc chuyên khoa).

- Xét nghiệm IgM, IgG (khoa virus, Viện Vệ sinh-Dịch tễ trung ương).

- Theo dõi đánh giá rối loạn phát triển (các thầy thuốc tâm bệnh nhi khoa).

2.3. QUẢN LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Xử lý số liệu bằng phần mềm STATA 12.0

2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu dduwwoj sự đồng ý tham gia của cha mẹ bệnh nhi tuân thủ các nguyên tắc đạo đức của Hội đồng đạo đức nghiên cứu khoa học của Trường đại học Y Hà Nội và đảm bảo sự bí mật thông tin bệnh nhân theo quy định.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

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

3.1.2. Đặc điểm tiền sử của mẹ có con nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

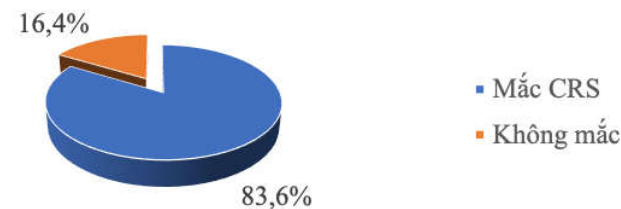
3.1.3. Biểu hiện lâm sàng sau sinh trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

Table 3.1. Tuổi thai và cân nặng sơ sinh

| Đặc điểm | Số lượng | Tỷ lệ % |
|-----------------|----------|---------|
| Đẻ thiếu tháng | 76/299 | 25,4 |
| Nhẹ cân sơ sinh | 121/299 | 40,5 |

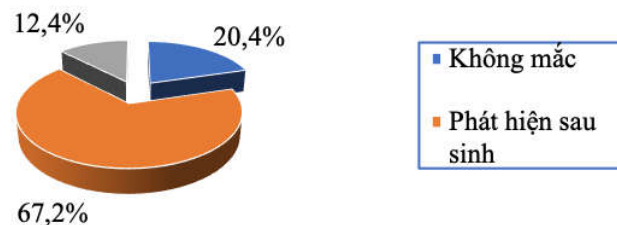
Bảng 3.2. Tỷ lệ một số biểu hiện lâm sàng sau sinh

| 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 |



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ mắc hội chứng rubella bẩm sinh
Bảng 3.3. Can thiệp sau sinh ở trẻ nhiễm 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 |



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ điếc/giảm thính lực sau sinh

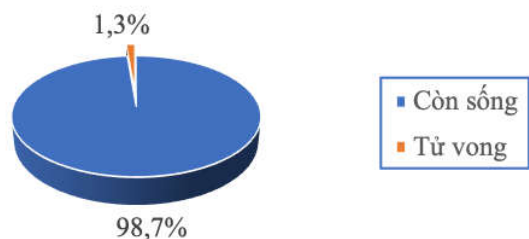
Bảng 3.4. Các bệnh tim bẩm sinh

| 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 |

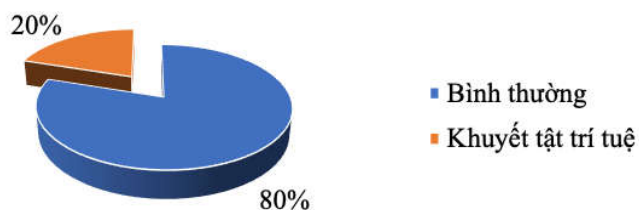
Bảng 3.5. Phôi hợp các dị tật/khuyết tật

| Bệnh/khuyết tật | Tần số | Tỷ lệ |
|-----------------|--------|-------|
|-----------------|--------|-------|

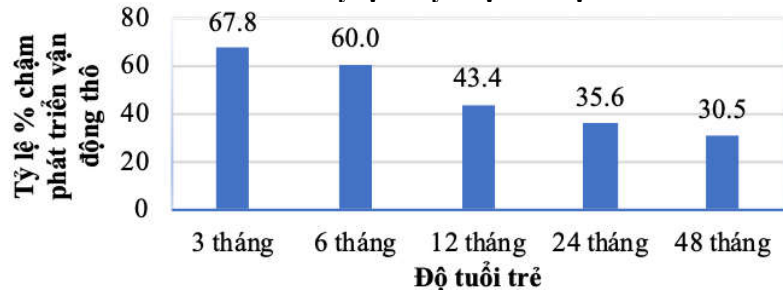
| | | |
|-----------------------------|-----|------|
| Không mắc khuyết tật nào | 11 | 4,4 |
| Chỉ giảm thính lực/điếc | 115 | 46,0 |
| Chỉ mắc tim | 8 | 3,2 |
| Chỉ mắc bệnh mắt | 0 | 0 |
| Giảm thính lực/điếc+tim | 47 | 18,8 |
| Giảm thính lực/điếc+mắt | 3 | 1,2 |
| Bệnh mắt +Tim | 13 | 5,2 |
| Giảm thính lực/điếc+tim+mắt | 53 | 21,2 |



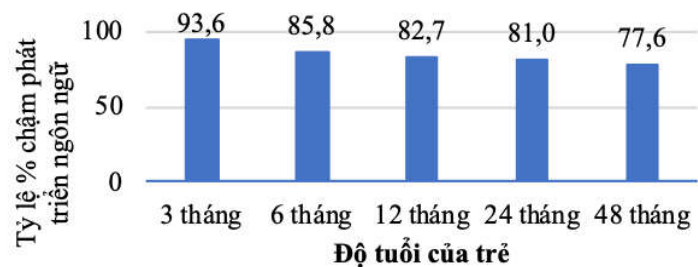
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ tử vong ở trẻ sau 4 năm theo dõi



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ khuyết tật trí tuệ



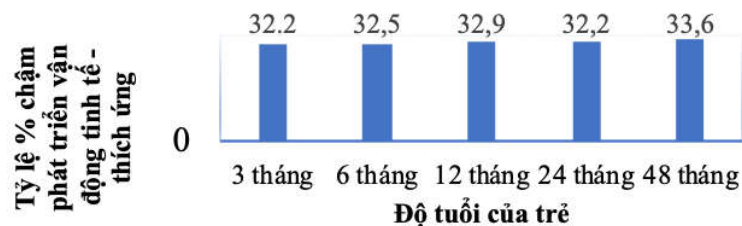
Biểu đồ 3.5. Chậm phát triển vận động thô theo độ tuổi theo Denver II



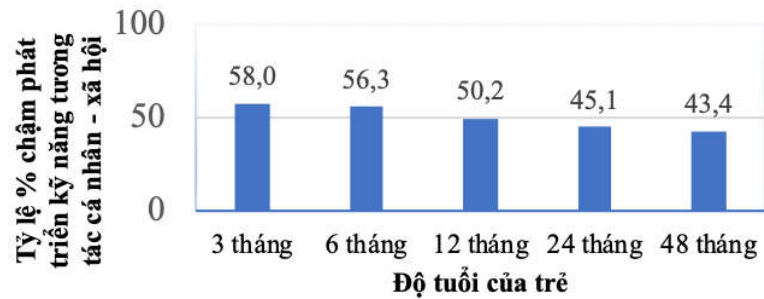
Biểu đồ 3.6 Chậm phát triển ngôn ngữ theo độ tuổi

Bảng 3.6. Tỷ lệ chậm phát triển ngôn ngữ

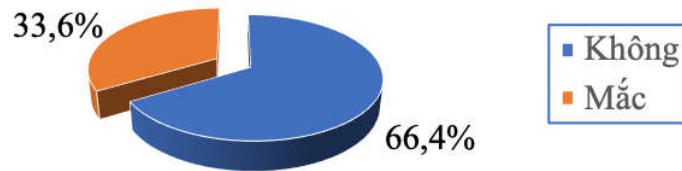
| Vấn đề ngôn ngữ | Số lượng | Tỷ lệ % | |
|---|------------|------------|------|
| Đánh giá chung chậm phát triển ngôn ngữ | Không | 19 | 6,4 |
| | Mắc | 276 | 93,6 |
| Câm (chưa nói được gì) | Không | 270 | 91,5 |
| | Mắc | 25 | 8,5 |
| Tổng | 295 | 100 | |



Biểu đồ 3.7. Chậm phát triển kỹ năng vận động tinh tế - thích ứng theo tuổi



Biểu đồ 3.8. Chậm phát triển tương tác cá nhân – xã hội theo tuổi



Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ tự kỷ

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 giữa thời điểm nhiễm rubella ở mẹ với biểu hiện lâm sàng sau sinh ở con

Bảng 3.7. 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 | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | |

Bảng 3.8. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và nhẹ cân sơ sinh

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Nhẹ cân sơ sinh | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|-----------------|-------------|------------|-------------|------------------|
| | <2500g | | ≥2500g | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

Bảng 3.9. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và ban xuất huyết da sau sinh

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Ban xuất huyết da sau sinh | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|----------------------------|-------------|-----------|-------------|------------------|
| | Có | | Không | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

Bảng 3.10. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ giảm tiểu cầu sau sinh

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Giảm tiểu cầu | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|---------------|-------------|-----------|-------------|------------------|
| | Có | | Không | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

Bảng 3.11. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và vàng da sau sinh

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Vàng da | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|------------|-------------|-----------|-------------|------------------|
| | Có | | Không | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

Bảng 3.12. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và 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 | - |

Bảng 3.13. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và lách to sau sinh

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Lách to | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|-----------|-------------|------------|-------------|------------------|
| | Có | | Không | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

Bảng 3.14. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và CRS

| Tuần thai | Hội chứng rubella bẩm sinh | RR (95%CI) |
|-----------|----------------------------|------------|
|-----------|----------------------------|------------|

| mẹ nhiễm rubella | Mắc | | Không | | |
|------------------|------------|-------------|-----------|-------------|------------------|
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

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

Bảng 3.15. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và phát hiện điếc/giảm thính lực

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Điếc/ giảm thính lực | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|----------------------|-------------|-----------|-------------|------------------|
| | Có | | Không | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

Bảng 3.16. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ đục thủy tinh thể

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Đục thủy tinh thể | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|-------------------|--------------|------------|-------------|---------------------|
| | Mắc | | Không | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

Bảng 3.17. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và trẻ bị tim bẩm sinh

| Tuần thai mẹ nhiễm | Tim bẩm sinh | | RR (95%CI) |
|--------------------|--------------|-------|------------|
| | Mắc | Không | |

| rubella | n | % | n | % | |
|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------------|
| ≥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 | - |

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa 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 | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

Bảng 3.19. Trẻ mắc phối 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 Tim | 24 (20,9) | 78 (67,8) | 13 (11,3) | 115 (46,0) |
| Giảm thính lực/điếc+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/ | 25 (47,2) | 27(50,9) | 1 (1,9) | 53 (21,2) |

| Khuyết tật | Tuần thai mẹ nhiễm rubella | | | Tổng n (%) |
|--------------|----------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| | 0-8 tuần n (%) | 9-16 tuần n (%) | ≥17 tuần n (%) | |
| điếc+tim+mắt | | | | |
| Tổng | 79 (31,6) | 146 (58,4) | 25 (10,0) | 250 (100) |

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

Bảng 3.20. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và KTTT ở trẻ

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Khuyết tật trí tuệ | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|--------------------|-------------|------------|-------------|-------------------|
| | Mắc | | Không | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

Bảng 3. 21. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và phát triển vận động thô ở trẻ

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Phát triển vận động thô | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| | Chậm | | Bình thường | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | |

Bảng 3.22. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và chậm phát triển vận động tinh tế - thích ứng ở trẻ

| Tuần thai | Vận động tinh tế - thích ứng | RR |
|-----------|------------------------------|----|
|-----------|------------------------------|----|

| mẹ nhiễm rubella | Chậm | | Bình thường | | (95%CI) |
|------------------|------------|--------------|-------------|--------------|-------------------|
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

Bảng 3.23. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và chậm phát triển ngôn ngữ ở trẻ

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Phát triển ngôn ngữ | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|---------------------|-------------|-------------|------------|------------------|
| | Chậm | | Bình thường | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | |

Bảng 3.24. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân-xã hội ở trẻ

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Tương tác cá nhân - xã hội | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| | Chậm | | Bình thường | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥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 | - |

Bảng 3.25. Liên quan giữa thời điểm mẹ nhiễm rubella và tự kỷ ở trẻ

| Tuần thai mẹ nhiễm rubella | Tự kỷ | | | | RR (95%CI) |
|----------------------------|-------|---|-----------|---|------------|
| | Mắc | | Không mắc | | |
| | n | % | n | % | |

| | | | | | |
|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|-------------------|
| ≥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 | - |

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

4.1.2. Đặc điểm tiền sử của mẹ có con nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

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

*Tuổi thai và trọng lượng sơ sinh

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự Sugishita (2015) trẻ sơ sinh mắc CRS sinh non chiếm 25%. Thấp hơn trước đó tại Hà Nội năm 2011-2012, trẻ CRS thấp cân sơ sinh là 86%.

Kết quả chúng tôi cao hơn Nguyễn Quang Bắc trẻ CRS sơ sinh nhẹ cân chiếm 25,5%. Thấp hơn Sugishita và cộng sự (2015) trẻ CRS nhẹ cân sơ sinh chiếm 68,8%. Cao hơn tổng hợp của Nazme và cộng sự (2015), 23% trẻ CRS nhẹ cân sơ sinh.

* Biểu hiện lâm sàng:

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự năm 2011-2012 tại Hà Nội, trẻ CRS ban xuất huyết da sau sinh 74,3%. Thấp hơn so với Nguyễn Quang Bắc (2012) trẻ sơ sinh mắc CRS có ban xuất huyết da 88%, vàng da 88%.

Nghiên cứu trong năm 2011-2012 tại Hà Nội, trẻ CRS gan to chiếm 62,8%, lách to chiếm 63,7%. Thấp hơn so với Nguyễn Quang Bắc (2012), trẻ CRS gan to sau sinh chiếm 56%. Theo Reef và cộng sự (2000) và WHO (2008) gan, lách to chiếm khoảng từ 10-20% trẻ CRS.

* Tỷ lệ mắc hội chứng rubella bẩm sinh: Trong nghiên cứu chúng tôi tương tự với kết quả của Dontigny và cộng sự (2008), Miller và cộng sự (1982); Peckham và cộng sự (1972), Ohkusa và cộng sự (2014), Simons và cộng sự (2014).

* Một số can thiệp lâm sàng sau sinh

Nghiên cứu chúng tôi thấp hơn Nguyễn Quang Bắc, 12/25 trẻ CRS tiêu cầu giảm, đặc biệt có 7 trẻ có tiêu 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. Có 15/39 trẻ CRS phải được hồi sức ngay sau sinh vì thai suy, thai chậm phát triển và chậm phát triển trong tử cung.

4.1.4. Dị tật/khiếm khuyết bẩm sinh

* Giảm thính lực bẩm sinh:

Nghiên cứu chúng tôi cao hơn Nazme và cộng sự (2015) với 60% trẻ CRS bị giảm thính lực. Cao hơn so với kết quả trước đó tại Hà Nội năm 2011-2012, giảm thính lực chiếm 63,7% trẻ CRS. Giảm thính lực ở trẻ CRS theo Simons (2016) có tỷ lệ khác biệt ở các quần thể nghiên cứu khác nhau, dao động lớn từ 4-100%.

* Các bệnh/tật về mắt bẩm sinh:

Theo Simons (2016) các bệnh về mắt bẩm sinh có tỷ lệ khác biệt ở các quần thể khác nhau và chiếm từ 12-100% trẻ CRS. Kết quả chúng tôi cao hơn Nazme và cộng sự (2015) tổng hợp các bài báo trẻ CRS có 25% đục thủy tinh thể. Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu trước đó tại Hà Nội năm 2011-2012, bất thường về mắt 46,9% trẻ CRS. Nghiên cứu của chúng tôi cũng khác biệt với Nguyễn Quảng Bắc (2012) trẻ CRS, tăng nhãn áp bẩm sinh là 12%, đục thủy tinh thể 44%, viêm sắc tố võng mạc 4%.

* Bại não: Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Peckham (1972), trẻ dương tính với kháng thể rubella, bại não bẩm sinh chiếm 2,22%.

* Các bệnh tim bẩm sinh: Theo Simons (2016) các bệnh về tim bẩm sinh có tỷ lệ khác biệt ở các quần thể và chiếm từ 6-100% trẻ CRS. Kết quả của chúng tôi thấp hơn kết quả năm 2011-2012 tại Hà Nội, tim bẩm sinh ở trẻ mắc CRS là 63,7%; thấp hơn Nguyễn Quảng Bắc (2012) trẻ CRS bất thường tim mạch chiếm 72%, hẹp động mạch phổi chiếm 56%. Kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn kết quả của Sugishita và cộng sự (2015) về tỷ lệ tim bẩm sinh chiếm 75% trẻ CRS, trong đó còn ống động mạch 56,3%, hẹp động mạch phổi 12,5%, thông liên thất chiếm 6,3%, và hẹp eo động mạch chủ 6,3%. Tỷ lệ bệnh tim bẩm sinh trẻ CRS trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn công bố của Nazme và cộng sự (2015) là 60% trẻ mắc CRS có bất thường về tim mạch, hầu hết là còn ống động mạch và hẹp động mạch phổi.

: Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự Simons (2016), trẻ CRS 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.

4.1.5. Theo dõi phát triển của trẻ nhiễm, mắc rubella bẩm sinh

Từ vong của trẻ trong nghiên cứu chúng tôi tương tự 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 New York 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 New York 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%

Chậm phát triển vận động thô trong nghiên cứu của chúng tôi khác biệt Toizumi M và cộng sự (2017), theo dõi 2 năm chậm phát triển vận động thô chiếm 2013 là 35%, đến năm 2015 là khoảng 45%. Chậm phát triển trí tuệ khác biệt ở những quần thể khác nhau và chiếm từ 4-74% trẻ CRS theo Simons (2016).

Chậm phát triển kỹ năng vận động tinh tế - thích ứng trong nghiên cứu của chúng tôi khác biệt Toizumi M và cộng sự (2017), trong đó năm 2013 gần 30%, đến năm 2015 tỷ lệ này là hơn 30%.

Chậm phát triển ngôn ngữ của chúng tôi tương tự so với Toizumi M và cộng sự (2017), năm 2013 tỷ lệ chậm phát triển ngôn ngữ khoảng 75%, đến năm 2015 còn gần 70%.

Chậm phát triển kỹ năng tương tác cá nhân xã hội trong nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với Toizumi M và cộng sự (2017), trong đó năm 2013 chiếm khoảng 35%, đến năm 2015 tỷ lệ này là 45%.

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự Toizumi M và cộng sự (2017) trẻ CRS có 95% dưới mức phát triển bình thường theo thang đo ASQ hoặc theo thang đo Denver II.

Tự kỷ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn Toizumi M và cộng sự (2017) có 35% trẻ CRS mắc tự kỷ.

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 của thời điểm nhiễm rubella ở mẹ tới các biểu hiện lâm sàng sau sinh

Trong nghiên cứu chúng tôi khác biệt nguy cơ sinh non theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p=0,01$). Trong đó, nguy cơ sinh non 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)**.

Nghiên cứu cho thấy sự khác biệt nguy cơ nhẹ cân sơ sinh theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). Trong đó, nguy cơ nhẹ cân sơ sinh 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 là **RR=3,93 (95%CI 1,94-7,95)** và **RR=2,50 (95%CI 1,23-5,07)**.

Có sự khác biệt nguy cơ ban xuất huyết da sơ sinh theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). Trong đó, 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)**.

Nghiên cứu cho thấy khác biệt nguy cơ giảm tiêu cầu theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). Trong đó, nguy cơ giảm tiêu cầu 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)**.

Trong nghiên cứu có sự khác biệt nguy cơ vàng da sơ sinh theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). Trong đó, 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 lần lượt là **RR=1,93 (95%CI 1,44-2,58)** và **RR=1,71 (1,27-2,29)**.

Phân tích cho thấy khác biệt nguy cơ gan to sau sinh theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p = 0,014$). Trong đó 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.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nguy cơ lách to có sự khác biệt theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p = 0,008$). Trong đó, 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 lần lượt là **RR=2,72 (95%CI 1,31-5,65)** và **RR=2,00 (95%CI 0,97-4,10)**.

Nguy cơ CRS ở trẻ có sự khác biệt theo thời điểm mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). Trong đó, nguy cơ CRS ở nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai 0-8 tuần và nhóm có mẹ nhiễm rubella ở thời kỳ thai 9-16 tuần; cao hơn so với nhóm trẻ có mẹ nhiễm rubella thời kỳ thai ≥ 17 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là **RR=1,77 (95%CI 1,36-3,32)** và **RR=1,57 (95%CI 1,20-2,06)**. Tương tự Dontigny và cộng sự (2008), Miller và cộng sự (1982); Peckham và cộng sự (1972), Ohkusa Y và cộng sự (2014) và Simons và cộng sự (2014).

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

Nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt nguy cơ điếc/giảm thính lực theo thời điểm mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với Peckham và cộng sự (1972), nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với Simons và cộng sự (2016). Trong nghiên cứu của chúng tôi 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)**.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khác biệt nguy cơ đục thủy tinh thể theo thời điểm mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự theo Simons và cộng sự (2016). Trong nghiên cứu của chúng tôi, 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)**.

Phân tích thống kê cho thấy nguy cơ tim mạch bẩm sinh có sự khác biệt theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). 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%. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với phân tích tổng hợp của Simons và cộng sự (2016).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nguy cơ bệnh còn ống động mạch bẩm sinh và nguy cơ hẹp động mạch phổi có sự khác biệt theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). Trong đó,

nguy cơ mắc bệnh còn ồng 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). 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 là RR=7,85 (1,07-57,82)

Mắc phối hợp các khuyết tật: Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương tự Simons và cộng sự (2016), Peckham và cộng sự (1972).

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nguy cơ khuyết tật trí tuệ (KTTT) khác biệt theo thời điểm mẹ mắc rubella ($p < 0,001$). Trong đó, nguy cơ KTTT 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 KTTT 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). Kết quả của chúng tôi tương tự Lundstrom và Ahnsjo (1962).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nguy cơ chậm phát triển vận động thô khác biệt theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). Trong đó, 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 lần lượt là RR=1,55 (95%CI 1,12-2,16) và RR=1,48 (95%CI 1,08-2,03).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguy cơ chậm phát triển vận động tinh có sự khác biệt theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella. Trong đó, 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 lần lượt là RR=7,67 (95%CI 2,51-23,41) và RR=5,29 (95%CI 1,74-16,11).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khác biệt nguy cơ chậm phát triển ngôn ngữ theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). Trong đó, nguy cơ chậm phát triển ngôn ngữ 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 lần lượt là RR=1,26 (95%CI 1,07-1,49) và RR=1,28 (95%CI 1,08-1,50).

Nghiên cứu này cho thấy khác biệt nguy cơ chậm phát triển kỹ năng cá nhân xã hội theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella ($p < 0,001$). Trong đó, nguy cơ chậm phát triển kỹ năng cá nhân - xã hội 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 lần lượt RR=4,05 (95%CI 2,23-7,36) và RR=3,14 (1,73-5,71).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy khác biệt nguy cơ tự kỷ theo thời kỳ bào thai mẹ nhiễm rubella. Trong đó, 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 lần lượt là RR=5,75 (95%CI 2,20-15,05) và RR=3,77 (95%CI 1,44-9,84)

KẾT LUẬN

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 trẻ mắc hội chứng rubella bẩm sinh (83,6%).
- 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%). Một số ít trường hợp mắc các biểu hiện hiếm gặp gồm: suy hô hấp (6,0%), nhiễm khuẩn (2,3%), tổn thương thận (1,3%);
- 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%.

- Theo dõi phát triển ở trẻ đến 48 tháng tuổi: tử vong (1,3%); 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

- Thời điểm mẹ mắc rubella trong khi mang thai có liên quan chặt chẽ với các đặc điểm lâm sàng sau sinh, gồm: sinh non; nhẹ cân sơ sinh; ban xuất huyết da sau sinh; giảm tiểu cầu; vàng da bệnh lý; gan to, lách to, hội chứng rubella bẩm sinh.

- Thời điểm mẹ mắc rubella trong khi mang thai có liên quan rất chặt chẽ với các khiếm khuyết/dị tật ở trẻ, gồm: điếc/giảm thính lực; đục thủy tinh thể, tim bẩm sinh.

- Thời điểm mẹ mắc rubella trong khi mang thai có liên quan chặt chẽ với các rối loạn phát triển ở trẻ, gồm: khuyết tật trí tuệ; chậm phát triển vận động thô, chậm phát triển vận động tinh tế-thích ứng, chậm phát triển ngôn ngữ, chậm phát triển tương tác cá nhân-xã hội, tự kỷ.

HANOI- 2019

MINISRTY OF EDUCATION AND TRAINING - MINISTRY OF HEALTH
HANOI UNIVERSITY OF MEDICAL



NGUYEN VAN THUONG

SUMMARY

Study on clinical epidemiology of congenital rubella syndrome and the relationships of time of maternal rubella infection to the foetus

PHD DEGREE IN MEDICAL

MINISRTY OF EDUCATION AND TRAINING - MINISTRY OF HEALTH
HANOI UNIVERSITY OF MEDICAL

NGUYEN VAN THUONG

SUMMARY

Study on clinical epidemiology of congenital rubella syndrome and the relationships of time of maternal rubella infection to the foetus

Specialty: Pediatrics

Code: 62720135

PHD DEGREE IN MEDICAL

Supervisor: Asso. Prof. Dr. Nguyen Van Bang

Archived at:

- The National Library of Vietnam
- The Library of Hanoi Medical University

HANOI -2019

THESIS SUMMITTED TO HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Supervisors:

Asso. Prof. Dr. Nguyen Van Bang

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

This study is going to be defended before the Doctoral Committee at.....(d)/.....(m) in 2019

LIST OF PUBLICATION RELATED THE THESIS

1. *Phung Nha Hanh, Nguyen Van Kinh, Nguyen Van Bang, Nguyen Van Thuong, Pham Danh (2011). Clinical, subclinical characteristics and consequences of rubella in pregnancy, the first step to evaluate clinical symptom of congenital rubella. Journal of practical medicine, No 781.*
2. *Nguyen Van Thuong, Trieu Thi Thai et al (2012). Congenital rubella syndrome in Ha Noi after rubella outbreak in 2011. Journal of practical medicine, Volume 80, N^o3A.*
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.*
4. *Nguyen Van Thuong (2015). Evaluation of clinical and subclinical characteristics of congenital rubella syndrome in young children in some hospital in Ha Noi. Vietnam journal of Infectious diseases , No 01 (9).*
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).*
6. *Nguyen Van Thuong, Nguyen Van Bang (2018). Relationships between gestational age at time of maternal rubella and defects in children. Journal of community Medicine, No 6 (47), 11-12/2018.*

7. Nguyen Van Thuong, Nguyen Van Bang (2018). Study on clinical feature in children with congenital rubella syndrome in Ha Noi from 2012 to 2017. Vietnam journal of Infectious diseases, No 1 (25)

INTRODUCTION

Rubella is an infectious disease caused by rubella virus, which is transmitted through the respiratory tract. Rubella infection during pregnancy period lead to miscarriage, stillbirth, or a newborn with congenital rubella syndrome (CRS). Clinical characteristics of CRS include: low birth weight, microcephaly, ophthalmological abnormalities, congenital heart disease, hearing impairment, brain damage, etc. In the world, approximately 100,000 babies suffer from CRS each year, Southeast Asia is a high-prevalence area with around 46,000 cases of CRS. In Vietnam, the average annual proportion of CRS is 2.4/100,000 people. The proportion of CRS ranges from 0.1 to 4 children per 1000 live births.

CRS has many serious consequences. According to Nazme et al. (2015) 60% of CRS cases were hearing impairment, this figure is 60% of CRS cases in Hanoi under the research in 2011-2012. Cataract accounts for 35% of CRS cases, our previous research in Hanoi was 46.9%. Nazme et al. (2015) pointed out that congenital heart disease accounts for 60% and this figure in our study in Hanoi in 2011-2012 is 63.7%. The association between gestational age at time of maternal rubella and defects in children was published in the studies of Peckham et al (1972), Miller (1982), Ohkusa et al (2014) and Simons (2016).

In Vietnam, currently, there is no adequate studies on clinical epidemiological characteristics and the effect of gestational age at time of maternal rubella on defects/morbidity in infants and young children. To contribute scientific evidence to measures for prevention, diagnosis and treatment of congenital rubella infection/syndrome we conducted a research entitled “**Study on clinical epidemiology of congenital rubella syndrome and the relationships of time of maternal rubella infection to the foetus**”, with two following objectives:

1. *To describe clinical epidemiological characteristics of congenital rubella infection/syndrome in infants and young children.*
2. *To evaluate the relationship between the time of rubella infection in pregnancy and defect/ morbidity status of the foetus.*

New contributions of the thesis:

For the first time in Vietnam, a complete study of clinical epidemiological characteristics of congenital rubella infection/syndrome in infants and young children. Clinical characteristics of postpartum infants with congenital rubella infection/syndrome: skin hemorrhage (79.6%), thrombocytopenia (79.3%), jaundice (82.9%), enlarged spleen (31.1%), enlarged liver (38.5%), low weight (40.5%), premature (25.4%). CRS

accounted for 83.6%, of which hearing impairment (79.6%), ophthalmological abnormalities (23.8%), cerebral palsy (5.7%), congenital heart disease (40.5%). The follow-up on children with CRI/CRS from birth to 48 months age of shows that 1.3% of children was died; developmental disorders: intellectual disability (20%); gross motor delay (68.1%), language delay (93.6%), final-motor adoptive delay (65.8%), individual-social delay (59.9%).

Results from our study confirmed a close relationship between the point of time of maternal rubella infection and (a) postpartum pathological status in children including: premature, low birth weight, purpura, thrombocytopenia, jaundice, hepatomegaly, and splenomegaly; (b) congenital rubella syndrome classic symptoms, including hearing impairment, eye abnormalities and congenital heart disease; and (c) developmental disorders including: intellectual disabilities; gross motor delay, fine-motor delay, phonation and speaking delay, delay in individual-social interaction, autistic spectrum disorder.

CHAPTER 1. DOCUMENT OVERVIEW

1.1. VIRUS RUBELLA AND RUBELLA DISEASE

1.1.1. History of rubella disease

The first case of rubella was described in 1740, but the rubella virus was isolated only in 1962. Studies in the US in 1957, in Sweden in 1962, and in Australia in 1965 showed that CRS was caused by rubella virus (RV).

1.1.2. Structure and genome of virus rubella

RV is a virus with cover, RNA string is single, ~9,762 nt long. Viron diameter is 70nm. The lipid envelope contains glycoproteins E1 and E2, a nucleocapsid, including viral RNA and capsid protein. The glycoprotein E1 of the virus has a transparent structure which differ from the similar structure in Alphavirus and Flavivirus.

1.1.3. Transmission and disease manifestations

RV is transmitted via respiratory tract, infants with CRI spread RV from excretory fluids and this process can length up to 1 year after birth. RV attaches and replicates mainly the nasopharynx, upper respiratory tract and regional lymph nodes.

Infection with RV may or may not have any special symptoms, including fever, rash, and joint pain. Infection with RV often has mild symptoms, severe complications only appear in cases of CRS.

The symptoms of RV infection are similar to Enterovirus, Adenovirus, Parvovirus B19 and Arbovirus. Therefore, it is necessary to

test IgG and IgM, or isolate the virus for disease diagnosis.

1.1.4. Immune reaction and testing for rubella infection

Immune response: erythrocyte mediated antibody, rapidly developing neutralizing antibody, IgG, IgM specific antibodies a few days later. Diagnosis of rubella disease: Measure IgG, IgM rubella concentration by RT-PCR or detect RV in the nasopharynx fluid by virus isolation.

1.2. CHARACTERISTICS OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF CONGENITAL RUBELLA INFECTION/SYNDROME

1.2.1. The proportion of congenital rubella infection

The prevalence of CRS is 0.1-0.2 per 1000 live births and from 0.8 to 4.0 per 1000 live births when the outbreak occurred. In Vietnam, the incidence of rubella infection is 2.4/100,000 people annually. A research in Khanh Hoa in 2014 pointed out the prevalence of CRI is 151/100,000 live births and prevalence of CRS is 234/100,000 live births.

1.2.2. Several studies on clinical epidemiological characteristics of congenital rubella infection

Clinical characteristics of infants with CRS: premature birth (25%); Low weight from 25.5% to 86% in numerous studies; Thrombocytopenia from 74.3% to 85%; neonatal jaundice (88%); enlarged liver from 10 to 20% (according to WHO) and 62.8% (a research in Hanoi).

Birth defects: different results in numerous studies: Hearing impairment accounts for 5% -100%; Ophthalmological abnormalities account for 12-100%; congenital heart diseases from 6% -100%; Brain damage (10-20% meningitis).

Physical and mental development of children with CRS: 95% of children develop below normal levels according to ASQ or Denver. Autism spectrum disorder children account for 41%; intellectual disability from 4 to 74%.

1.3. THE RELATIONSHIP BETWEEN THE TIME OF RUBELLA INFECTION IN PREGNANCY AND DEFECT/MORBIDITY STATUS OF THE FOETUS WITH CONGENITAL RUBELLA INFECTION

1.3.1. The mechanism that rubella causes defects to the fetus

RV non-structural P90 and proteins of cells that regulate cell growth (retinoblastoma protein regulates cell cycle; citron-K protein kinase regulates cell division) may contribute a role in teratogenicity.

1.3.2. The impact of rubella infection on fetal period according to point of time of maternal infection during pregnancy

Hearing impairment: The group of children has mothers with

rubella infection at 0-8 weeks of pregnancy has 38% of cases with congenital hearing loss, the group of children has mothers with rubella infection at 9-16 weeks of pregnancy accounts for 43 % cases with congenital hearing loss, group of children has mothers with rubella infection at 17-20 weeks of pregnancy has 1% cases with hearing loss.

Ophthalmological abnormalities: The group of children has mothers with rubella infection at 0-8 weeks, 9-16 weeks of pregnancy has 12%, 6% cases with congenital eye disease, respectively. There were no cases of congenital eye diseases among children whose mothers had rubella infection after 17 weeks of pregnancy.

Congenital heart disease: The group of children has mothers with rubella infection at 0-8 weeks, 9-16 weeks of pregnancy has 24%, 9% cases with congenital heart disease, respectively.

CHAPTER 2. SUBJECTS AND METHODS OF RESEARCH

2.1. RESEARCH SUBJECTS

a) Infants with CRS

- Suspected CRS cases: has or more of the following findings:
 - + Groups 1: Cataracts, congenital glaucoma, congenital heart disease, hearing impairment, pigmentary retinopathy.
 - + Group 2: Purpura, hepatosplenomegaly, jaundice, microcephaly, developmental delay, meningoencephalitis, or radiolucent bone disease.
- Probable CRS cases: Have at least two symptoms in group 1 without a more plausible etiology; or have at least one symptom in groups 1 and one symptom in group 2.
- Confirmed: An infant with at least one of the symptoms clinically consistent with CRS listed above, and laboratory evidence of congenital rubella infection.

b) Infants with CRI: An infant without any clinical symptoms or signs of rubella but with laboratory evidence of infection demonstrated by: Isolation of RV, detection of rubella-specific IgM antibody, infant rubella antibody level that persists at a higher level and for a longer period of time than expected from passive transfer of maternal antibody; a specimen that is PCR-positive for rubella virus

c) Mothers whose child with CRI or CRS, agreed to participate in the study.

2.2. RESEARCH METHODOLOGY

2.2.1. Research design

Prospective descriptive case-series combined with longitudinal follow-up cohort study.

2.2.2. Sample size of the study

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

n: the minimal number of children with congenital rubella syndrome that needs being in research

$$Z_{(1-\alpha/2)}^2 = 1,96 \text{ (confidence coefficient 95\%)}$$

$$d = 0,006 \text{ (Minimum permissible error)}$$

$p=0,0025$: the rate of congenital rubella syndrome in a previous study in Vietnam, about 0.1 to 4 infants per 1,000 live births, depending on specific time, we estimate an average of 2.5 children with congenital rubella infection per 1,000 live births (equivalent to $p = 0.0025$).

Replace by the number we have $n = 267$, to insure 10% of the case of giving up, the process of selecting sample size for research we collected data from 299 children with congenital rubella infection.

2.2.3. Research variables and information collection methods

2.2.3.1. Research variables

- General information: Place of residence, gender of children, order of children in the family.
- Prehistoric characteristics: age of mother when giving birth and mother vaccinated against rubella, week of pregnancy that mother was infected with rubella virus, expression of mother when she was infected with rubella virus, mother exposed with a person who is suspected with rubella virus.
- Clinical manifestations of CRI after childbirth: gestational age at birth, child weight, infection, respiratory failure, skin purpura, Acute Kidney Injury, thrombocytopenia, jaundice, enlarged spleen, enlarged liver.
- Postpartum interventions: Ventilator, dialysis, blood transfusion, platelet transfusion.
- Congenital defects: Hearing impairment, Ophthalmological abnormalities, brain damage, congenital heart diseases.
- Developmental disorders: intellectual disabilities; gross motor delay, fine-motor adoptive delay, phonation and speaking delay, individual-social interaction delay, autistic spectrum disorder.

2.2.3.2. Methods of information collection

- Interview with the patient's mother
- Clinical examination of newborns

- Specialist examination of ophthalmology, ENT, cardiology.

- IgM and IgG tests.

- Monitoring and evaluating development disorders

2.3. MANAGEMENT AND DATA ANALYSIS

Data processing with software STATA 12.0

2.4. ETHICS IN RESEARCH

Research complies with the ethical principles of Hanoi Medical University and ensure the confidentiality of patient's information under regulations.

CHAPTER 3. RESEARCH RESULTS

3.1. CHARACTERISTICS OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF CONGENITAL RUBELLA INFECTION/SYNDROME IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN

3.1.1. Demographic characteristics of infants and young children with congenital rubella infection/syndrome

3.1.2. Prehistoric characteristics of mothers of infants and young children with congenital rubella infection/syndrome

3.1.3. Postpartum clinical manifestations in children with congenital rubella infection/syndrome

Table 3.26. Gestational age and birth weight

| Characteristics | Quantity | Percentage % |
|----------------------|----------|--------------|
| Premature birth | 76/299 | 25.4 |
| Underweight newborns | 121/299 | 40.5 |

Table 3.27. The proportion of some postpartum clinical manifestations

| Characteristics | Quantity | Percentage % |
|-----------------------|----------|--------------|
| Infection | 7/299 | 2.3 |
| Respiratory failure | 18/299 | 6.0 |
| Skin purpura | 238/299 | 79.6 |
| Acute Kidney Injury | 4/299 | 1.3 |
| Thrombocytopenia | 237/299 | 79.3 |
| Pathological jaundice | 248/299 | 82.9 |
| Enlarged liver | 115/299 | 38.5 |
| Enlarged spleen | 93/299 | 31.1 |

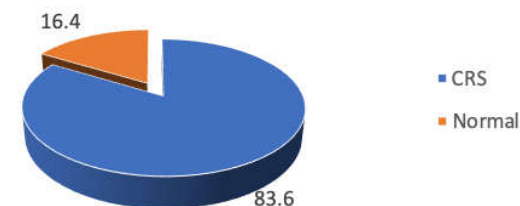


Chart 3.10. The incidence of congenital rubella syndrome

Table 3.28. Postpartum intervention among the infants and children

| Intervention | Quantity | Percentage % |
|-----------------------|----------|--------------|
| Ventilator | 19/299 | 6.4 |
| Dialysis | 1/299 | 0.3 |
| Blood transfusion | 17/299 | 5.7 |
| Platelet transfusions | 15/299 | 5.0 |

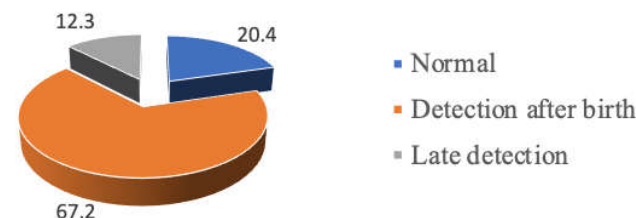


Chart 3.11. The rate of hearing impairment

Table 3.29. Congenital heart diseases

| Congenital heart diseases | Quantity | Percentage % |
|----------------------------|----------|--------------|
| Pathological arterial duct | 64/299 | 21.4 |
| Ventricular septal | 7/299 | 2.3 |
| Atrial septal | 1/299 | 0.3 |
| Regurgitation | 22/299 | 7.4 |
| Pulmonary artery stenosis | 30/299 | 10.0 |
| Others | 2/299 | 0.7 |

Table 3.30. The rate of combined defects

| Diseases/malformations | Frequency | Percentage % |
|---|-----------|--------------|
| Normal | 11 | 4.4 |
| Only hearing impairment | 115 | 46.0 |
| Only heart diseases | 8 | 3.2 |
| Only ophthalmological abnormalities | 0 | 0 |
| Hearing impairment + heart disease | 47 | 18.8 |
| Hearing impairment + ophthalmological abnormalities | 3 | 1.2 |
| Ophthalmological abnormalities + heart disease | 13 | 5.2 |
| Hearing impairment + heart disease + ophthalmological abnormalities | 53 | 21.2 |

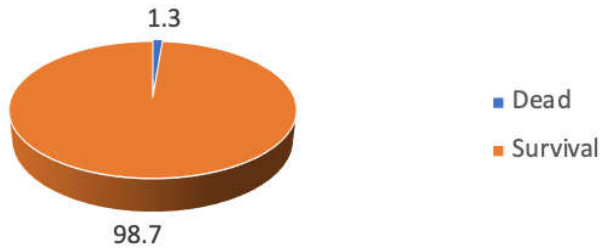


Chart 3.12. Mortality rate in children after 4 years of follow-up

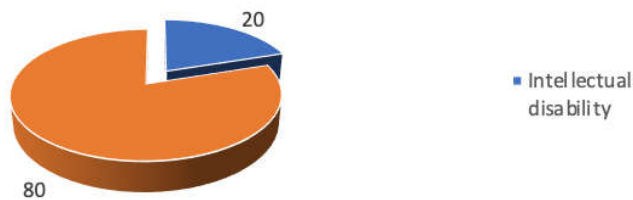


Chart 3.13. The rate of intellectual disabilities

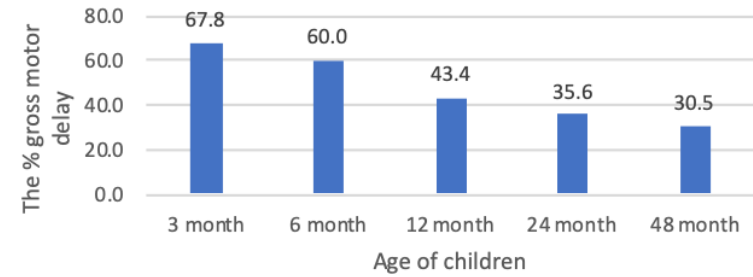


Chart 3.14. Gross motor delay by age

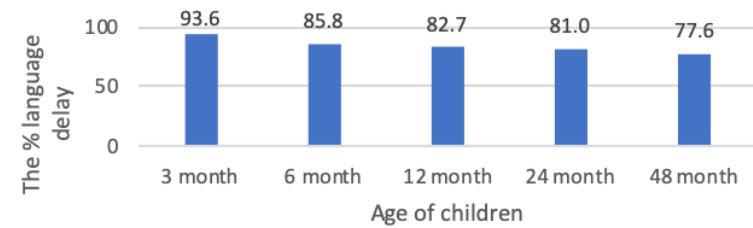


Chart 3.15. Phonation and speaking delay by age

Table 3.31. The rate of language delay

| Speaking problem | Quantily | The percentage % |
|--------------------------------------|------------|------------------|
| General assessment of language delay | No | 19 |
| | Yes | 276 |
| Dumb (haven't said anything yet) | No | 270 |
| | Yes | 25 |
| Total | 295 | 100 |

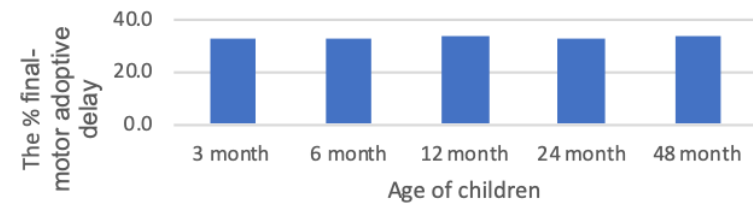


Chart 3.16. Fine motor delay by age

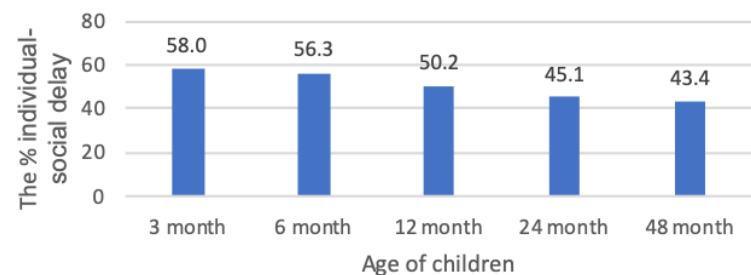


Chart 3.17. Delay of personal-social interaction by age

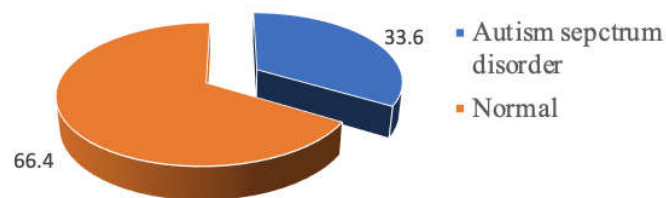


Chart 3.18. Autistic spectrum disorder

3.2. THE RELATIONSHIP BETWEEN THE TIME OF RUBELLA INFECTION IN PREGNANCY AND DEFECT/ MORBIDITY STATUS OF THE FOETUS WITH CONGENITAL RUBELLA INFECTION

3.2.1. The relationship between the time of rubella infection during pregnancy and postpartum clinical manifestations

Table 3.32. The relationship between the time of maternal rubella infection and premature birth

| Rubella infection during pregnancy | Gestational age at birth | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|--------------------------|--------------|------------|--------------|------------------|
| | <37 weeks | | ≥37 weeks | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 9 | 19.6 | 37 | 80.4 | 1 |
| 9-16 weeks | 36 | 21.1 | 135 | 78.9 | 1,07 (0,56-2,06) |
| 0-8 weeks | 31 | 37.8 | 51 | 62.2 | 1,93 (1,01-3,70) |
| Total | 76 | 27.24 | 203 | 72.76 | - |

Table 3.33. The relationship between the time of maternal rubella infection and low birth weight

| Rubella infection during pregnancy | birth weight | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|--------------|-------------|------------|-------------|------------------|
| | <2500g | | ≥2500g | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 7 | 15.2 | 39 | 84.8 | 1 |
| 9-16 weeks | 65 | 38.0 | 106 | 62.0 | 2,50 (1,23-5,07) |
| 0-8 weeks | 49 | 59.8 | 33 | 40.2 | 3,93(1,94-7,95) |
| Total | 121 | 40.5 | 178 | 59.5 | - |

Table 3.34. The relationship between the time of maternal rubella infection and neonatal skin purpura

| Rubella infection during pregnancy | Neonatal skin purpura | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|-----------------------|-------------|-----------|-------------|------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 18 | 39.1 | 28 | 60.9 | 1 |
| 9-16 weeks | 143 | 83.6 | 28 | 16.4 | 2,14 (1,48-3,08) |
| 0-8 weeks | 77 | 93.9 | 5 | 6.1 | 2,40 (1,67-3,46) |
| Total | 238 | 79,6 | 61 | 20,4 | - |

Table 3.35. The relationship between the time of time of maternal rubella infection and thrombocytopenia after birth

| Rubella infection during pregnancy | Thrombocytopenia | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|------------------|-------------|-----------|-------------|------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 18 | 39.1 | 28 | 60.9 | 1 |
| 9-16 weeks | 142 | 83.0 | 29 | 17.0 | 2,12 (1,47-3,06) |
| 0-8 weeks | 77 | 93.9 | 5 | 6.1 | 2,40 (1,67-3,46) |
| Total | 237 | 79.3 | 62 | 20.7 | - |

Table 3.36. The relationship between the time of time of maternal rubella infection and neonatal jaundice

| Rubella infection during pregnancy | Neonatal jaundice | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|-------------------|-------------|-----------|-------------|------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 23 | 50.0 | 23 | 50.0 | 1 |
| 9-16 weeks | 146 | 85.4 | 25 | 14.6 | 1,71 (1,27-2,29) |
| 0-8 weeks | 79 | 96.3 | 3 | 3.7 | 1,93 (1,44-2,58) |
| Total | 248 | 82.9 | 51 | 17.1 | - |

Table 3.37. The relationship between the time of maternal rubella infection and enlarged liver

| Rubella infection during pregnancy | Enlarged liver | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|----------------|-------------|------------|-------------|------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 13 | 28.3 | 33 | 71.7 | 1 |
| 9-16 weeks | 60 | 35.1 | 111 | 64.9 | 1,24 (0,75-2,05) |
| 0-8 weeks | 42 | 51.2 | 40 | 48.8 | 1,81 (1,09-3,01) |
| Total | 115 | 38.5 | 184 | 61.5 | - |

Table 3.38. The relationship between the time of maternal rubella infection and enlarged spleen

| Rubella infection during pregnancy | Enlarged spleen | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|-----------------|-------------|------------|-------------|------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 7 | 15.2 | 39 | 84.8 | 1 |
| 9-16 weeks | 52 | 30.4 | 119 | 69.6 | 2,00 (0,97-4,10) |
| 0-8 weeks | 34 | 41.5 | 48 | 58.5 | 2,72 (1,31-5,65) |
| Total | 93 | 31.1 | 206 | 68.9 | - |

Table 3.39. Relationship between the time of maternal rubella infection and CRS

| Rubella infection during pregnancy | Congenital rubella syndrome | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------|-----------|-------------|------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 25 | 54,4 | 21 | 45,6 | 1 |
| 9-16 weeks | 146 | 85,4 | 25 | 14,6 | 1,57 (1,20-2,06) |
| 0-8 weeks | 79 | 96,3 | 3 | 3,7 | 1,77 (1,36-3,32) |
| Total | 250 | 83,6 | 49 | 16,4 | - |

3.2.2. Relationship between the period of maternal rubella infection and defects in children

Table 3.40. Relationship between the time of maternal rubella infection and hearing impairment

| Rubella infection during pregnancy | Hearing impairment | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|--------------------|-------------|-----------|-------------|------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 18 | 39.1 | 28 | 60.9 | 1 |
| 9-16 weeks | 148 | 86.6 | 23 | 13.4 | 2,21 (1,54-3,19) |
| 0-8 weeks | 72 | 87.8 | 10 | 12.2 | 2,24 (1,55-3,25) |
| Total | 238 | 79.6 | 61 | 20.4 | - |

Table 3.41. Relationship between the time of maternal rubella infection and cataract

| Rubella infection during pregnancy | Cataract | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|-----------|--------------|------------|-------------|---------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 1 | 2.2 | 45 | 97.8 | 1 |
| 9-16 weeks | 35 | 20.5 | 136 | 79.5 | 9,42 (1,32-66,90) |
| 0-8 weeks | 32 | 39.0 | 50 | 61.0 | 17,95 (2,54-127,10) |
| Total | 68 | 22.74 | 231 | 77.3 | - |

Table 3.42. Relationship between the time of maternal rubella infection and congenital heart disease

| Rubella infection during pregnancy | Congenital heart disease | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|--------------------------|-------------|------------|-------------|-------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 5 | 10.9 | 41 | 89.1 | 1 |
| 9-16 weeks | 65 | 38.0 | 106 | 62.0 | 3,50 (1,50-8,18) |
| 0-8 weeks | 51 | 62.2 | 31 | 37.8 | 5,72 (2,46-13,31) |
| Total | 121 | 40,5 | 178 | 59.5 | - |

Table 3.43. Relationship between the time of maternal rubella infection and pulmonary ductus arteriosus

| Rubella infection during pregnancy | Pulmonary ductus arteriosus | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------|------------|-------------|---------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 1 | 2.2 | 45 | 97.8 | 1 |
| 9-16 weeks | 37 | 21.6 | 134 | 78.4 | 9,95 (1,40-70,62) |
| 0-8 weeks | 26 | 31.7 | 56 | 68.3 | 14,59 (2,05-104,00) |
| Total | 64 | 21.40 | 235 | 78.6 | - |

Table 3.44. Combination of birth defects according to the time of maternal rubella infection

| Defects | Rubella infection during pregnancy (weeks) | | | Total |
|---|--|-----------|-----------|------------|
| | 0-8 | 9-16 | ≥17 | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Normal | 2 (18,8) | 2 (18,8) | 7 (63,6) | 11 (4,4) |
| Hearing impairment | 24 (20,9) | 78 (67,8) | 13 (11,3) | 115 (46,0) |
| Heart diseases | 2 (25) | 4 (50) | 2(25) | 8 (3,2) |
| Hearing impairment + heart diseases | 18 (38,3) | 27 (57,5) | 2 (4,3) | 47 (18,8) |
| Hearing impairment + ophthalmological abnormalities | 2 (66,7) | 1(33,3) | 0 (0) | 3 (1,2) |
| Ophthalmological abnormalities + heart diseases | 6 (46,2) | 7(53,9) | 0 (0) | 13 (5,2) |

| | | | | |
|--|-----------------|-------------------|------------------|------------------|
| Hearing impairment + heart diseases + Ophthalmological abnormalities | 25 (47,2) | 27(50,9) | 1 (1,9) | 53 (21,2) |
| Total | 79(31,6) | 146 (58,4) | 25 (10,0) | 250 (100) |

3.2.3. The relationship between the time of rubella infection in pregnancy and development disorders in children**Table 3.45. The relationship between the time of maternal rubella infection and intellectual disability**

| Rubella infection during pregnancy | Intellectual disability | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|-------------------------|-------------|------------|-------------|-------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 3 | 6.5 | 43 | 93.5 | 1 |
| 9-16 weeks | 35 | 20.5 | 136 | 79.5 | 3,14 (1,01-9,75) |
| 0-8 weeks | 21 | 26.9 | 57 | 73.1 | 4,13 (1,30-13,08) |
| Total | 59 | 20.0 | 236 | 80.0 | - |

Table 3. 46. The relationship between the time of maternal rubella infection and gross motor delay in children

| Rubella infection during pregnancy | gross motor delay | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|-------------------|-------------|-----------|-------------|------------------|
| | Delay | | Normal | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 22 | 47.8 | 24 | 52.2 | 1 |
| 9-16 weeks | 121 | 70.8 | 50 | 29.2 | 1,48 (1,08-2,03) |
| 0-8 weeks | 58 | 74.4 | 20 | 25.6 | 1,55 (1,12-2,16) |
| Total | 201 | 68.1 | 94 | 31.9 | |

Table 3.47. The relationship between the time of maternal rubella infection and fine motor delay in children

| Rubella infection during pregnancy | Fine-motor delay | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|------------------|--------------|------------|--------------|-------------------|
| | Delay | | Normal | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 3 | 6.5 | 43 | 93.5 | 1 |
| 9-16 weeks | 59 | 34.5 | 112 | 65.5 | 5,29 (1,74-16,11) |
| 0-8 weeks | 39 | 50.0 | 39 | 50.0 | 7,67 (2,51-23,41) |
| Total | 101 | 34.24 | 194 | 65.76 | - |

Table 3.48. The relationship between the time of maternal rubella infection and language delay

| Rubella infection during pregnancy | Language delay | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|----------------|-------------|-----------|------------|------------------|
| | Delay | | Normal | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 35 | 76.1 | 11 | 23.9 | 1 |
| 9-16 weeks | 166 | 97.1 | 5 | 2.9 | 1,28 (1,08-1,50) |
| 0-8 weeks | 75 | 96.2 | 3 | 3.8 | 1,26 (1,07-1,49) |
| Total | 276 | 93.6 | 19 | 6.4 | |

Table 3.49. The relationship between the time of maternal rubella infection and individual-social delay

| Rubella infection during pregnancy | Individual-social interaction delay | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------|------------|-------------|------------------|
| | Slow | | Normal | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 9 | 19.6 | 37 | 80.4 | 1 |
| 9-16 weeks | 105 | 61.4 | 66 | 38.6 | 3,14 (1,73-5,71) |
| 0-8 weeks | 65 | 79.3 | 17 | 20.7 | 4,05 (2,23-7,36) |
| Total | 179 | 59.9 | 120 | 40.1 | - |

Table 3.50. The relationship between the time of maternal rubella infection and autistic spectrum disorder in children

| Rubella infection during pregnancy | Autistic spectrum disorder | | | | RR (95%CI) |
|------------------------------------|----------------------------|-------------|------------|-------------|-------------------|
| | Yes | | No | | |
| | n | % | n | % | |
| ≥17 weeks | 4 | 8.7 | 42 | 91.3 | 1 |
| 9-16 weeks | 56 | 32.7 | 115 | 67.3 | 3,77 (1,44-9,84) |
| 0-8 weeks | 39 | 50.0 | 39 | 50.0 | 5,75 (2,20-15,05) |
| Total | 99 | 33.6 | 196 | 66.4 | - |

CHAPTER 4. DISCUSSION**4.1. CHARACTERISTICS OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF CONGENITAL RUBELLA INFECTION/SYNDROME IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN****4.1.1. Demographic characteristics of infants and young children with congenital rubella infection/syndrome****4.1.2. Prehistoric characteristics of mothers of infants and young children with congenital rubella infection/syndrome****4.1.3. Postpartum clinical manifestations in children with congenital rubella infection/syndrome***** Gestational age and birth weight**

Our study result was similar to Sugishita (2015), infants with CRS are premature birth accounted for 25%. It was lower than previous research in Hanoi in 2011-2012, low birth weight babies with CRS were born was 86%.

Our result was higher than that of Nguyen Quang Bac's research, low birth weight newborns with CRS accounted 25.5%. It was lower compared with Sugishita et al. (2015) low birth weight infants with CRS accounted for 68.8%. Our result was higher than Nazme et al. (2015), 23% of children with CRS were born with low birth weight.

*** Clinical manifestations:**

Our study results was similar to a research in Hanoi in 2011-2012, children with CRS have a skin purpura after birth was 74.3%. It was lower compared to Nguyen Quang Bac (2012) the percentage of newborns with CRS have skin purpura was 88%, have jaundice was 88%.

Research in 2011-2012 in Hanoi, children with CRS have enlarged liver accounted for 62.8%, enlarged spleen accounted for 63.7%. It was lower compared to Nguyen Quang Bac (2012), infants with CRS have enlarged liver accounted for 56%. According to Reef et al. (2000) and WHO (2008), enlarged liver and enlarged spleen accounted for approximately 10-20% of children with CRS.

*** The incidence of congenital rubella syndrome:**

Our study result was similar to the results of Dontigny et al. (2008), Miller et al (1982); Peckham et al (1972), Ohkusa et al. (2014), Simons et al. (2014).

*** Some postpartum clinical interventions**

Intervention rate in our study result was lower than Nguyen Quang Bac's research, 12/25 children with CRS decreased platelet, especially 7 children with platelets level was below 25G/L, blood transfusion was

forced. There are 4/25 babies died after birth due to very severe status, multiple deformities, and on CT scans, there were infarctions in the sinistrocerebral. There are 15/39 children with CRI must be resuscitated immediately after birth because of fetal distress, fetal growth retardation and developmental delay in intrauterine.

4.1.4. Birth defects

* Hearing impairment

According to Simons (2016) the percentage of hearing loss has a different rate in different study populations, accounting for 4-100%. Our study result was higher than Nazme et al. (2015) with 60% of children with CRS have hearing loss. It was higher than previous results in Hanoi in 2011-2012, hearing loss accounted for 63.7% of children with CRS.

* Ophthalmological abnormalities

According to Simons (2016) congenital eye diseases have different rates in different populations and accounted for 12-100% of children with CRS. Our result was higher than that of a systematic review of Nazme et al. (2015), the rate of children with CRS had cataract was 25%. Our study result was lower compared to the previous study result in Hanoi in 2011-2012, with 46.9% of children with CRS met Ophthalmological abnormalities. Our study result was also different from Nguyen Quang Bac (2012) children with CRS had congenital glaucoma, cataract, pigmentary retinopathy accounted for 12%, 44%, 4%, respectively.

* *Cerebral palsy*: Our study result was higher than that of a research of Peckham (1972), the rate of children with positive rubella antibodies have congenital cerebral palsy accounted for 2.22%.

Congenital heart diseases: Simons (2016) illustrated the percentage of congenital heart diseases in children with CRS had different rates in populations and accounted for 6-100%. Our results are lower compared to the results a research in 2011-2012 in Hanoi, congenital heart diseases in children with CRS was 63.7%. This rate was lower compared to Nguyen Quang Bac (2012), children with CRS had heart diseases accounted for 72%, pulmonary artery stenosis accounted for 56%. It was also lower compared to the research's result of Sugishitavà et al (2015), the rate of children with CRS have congenital heart diseases was 75%, in which had arterial duct accounted for 56.3%, pulmonary artery stenosis accounted for 12.5%, ventricular septal defect accounted for 6.3%, and narrowing of the aorta's waist accounted for 6.3%. Our study result was lower compared to Nazme et al. (2015), 60% of children with CRS had heart diseases, **most heart diseases were** pathological arterial duct and pulmonary artery stenosis

* *Percentage of children with rubella syndrome with combination of disabilities*: Our study result was similar to Simons (2016), children with CRS had hearing impairment accounted for highest rate with 61%; the percentage of children with CRS have congenital heart disease was only 9%, only 1 case with CRS has ophthalmological abnormalities accounted for 1%. Children with CRS have a combination of disabilities: in which hearing impairment combined with heart diseases accounted for the highest rate with 12%, Hearing impairment combined with ophthalmological abnormalities accounted for 4%; The combination of congenital heart and ophthalmological abnormalities accounted for 7%; The combination of all 3 defects accounted for 5% of total children with CRS.

4.1.5. Developmental follow-up of children with congenital rubella infection

Death in our study was similar to that of a study in 1976-1978, with 2 years of follow-up, 2% of newborns died; in Poland in 1985-1986, with 7 years of follow-up, this figure was 7%; in New York from 1949-1955, after 1 year of follow-up, the rate of death cases was 3%; in England from 1950 to 1952 with 2 years of follow-up, this figure was 4%; in Australia after 0.67-4 years of follow-up, there was 2% death cases; in New York from 1957-1964 after 5 years of follow-up, the rate of death cases was 1%; in Taiwan from 1957-1958 after 5.5 years of follow-up, it was 6%; in New Zealand after 0.8-2 years of follow-up, it was 6%; in 11 regions in the US after 0.07 years of follow-up it was 2%.

The intellectula disability was different in different populations and accounted for 4-74% of children CRS according to Simons (2016).

The rate of gross motor delay in our study was different from that of Toizumi M et al (2017), after 2 years of follow up, rate of gross motor delay of 2013 was 35%, and this figure of 2015 was 45%.

The rate of final-motor adoptive delay in their study is different from Toizumi M et al (2017), around 30% children had final-motor adoptive delay in 2013, and it was more than 30% by 2015.

The rate of children with CRS having language delay in our study result was similar to that of Toizumi M et al (2017), in 2013, this figure was about 75%, by 2015 it was nearly 70%.

The rate of individual-social delay in our research was different from Toizumi M et al (2017), in 2013, the rate accounted for about 35%, by 2015 this rate is 45%.

Our result was similar to that of Toizumi M and his colleagues (2017), 95% children with CRS have below normal development level under

ASQ scale or Denver II scale.

The percentage of Autism in our study result was lower compared to research's result of Toizumi M and colleagues (2017) with 35% of children with CRS had autism spectrum disorder.

4.2. THE RELATIONSHIP BETWEEN THE TIME OF RUBELLA INFECTION IN PREGNANCY AND DEFECT/MORBIDITY STATUS OF THE FOETUS WITH CONGENITAL RUBELLA INFECTION

4.2.1. The relationship between the time of rubella infection during pregnancy mother to postpartum clinical manifestations

In our study, there was statistically significant difference between timing of maternal rubella infection during pregnancy and neonates with premature birth ($p = 0.01$). In which, the risk of premature birth in neonates whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy compared with period ≥ 17 weeks of pregnancy with **RR = 1.92 (95% CI 1.01-3.70)**.

The study showed a significantly different risk of low birth weight in neonates between timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the risk of low birth weight in neonates whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy and period 9-16 weeks of pregnancy compared with period ≥ 17 weeks with **RR = 3.93 (95% CI 1.23-5.07)** and **RR = 2.50 (95% CI 1.23-5.07)**, respectively.

There was a difference in the risk of neonatal skin purpura by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the risk of postpartum skin purpura in the group of neonates whose mothers infected RV period 0-8 weeks of pregnancy and period 9-16 weeks of pregnancy was higher than period ≥ 17 weeks of pregnancy with **RR = 2.40 (95% CI 1.67-3.46)** and **RR = 2.14 (95% CI 1.48-3.08)**, respectively.

The study showed a significantly difference in the risk of thrombocytopenia by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the risk of thrombocytopenia in neonates whose mothers were infected with RV period 0-8 weeks of pregnancy and period 9-16 weeks of pregnancy was higher than group with mother was infected RV period ≥ 17 weeks of pregnancy with **RR = 2.40 (95% CI 1.67-3.46)** and **RR = 2.12 (95% CI 1.47-3.06)**, respectively.

In the study, there was a significantly difference in the risk of neonatal jaundice by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the risk of postpartum jaundice in the group of neonates whose mothers were infected with RV period 0-8 weeks of pregnancy and period 9-16 weeks of pregnancy was higher than that in

children whose mothers were infected with RV period ≥ 17 weeks of pregnancy with **RR = 1.93 (95% CI 1.44-2.58)** and **RR = 1.71 (95% CI 1.27-2.29)**, respectively.

The analysis showed a difference in the risk of enlarged liver after birth by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p = 0.014$). In which, the risk of postpartum enlarged liver in the group of neonates whose mothers were infected with RV period 0-8 weeks of pregnancy was **1.81 times higher (95% CI: 1.09-3.01)** compared to the group of neonates whose mothers were infected with RV period 9-16 weeks of pregnancy.

The results of the study also illustrated that the risk of enlarged spleen was different by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p = 0.008$). In particular, the risk of enlarged spleen in the group of neonates whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy, and 9-16 weeks of pregnancy was higher than the group of neonates whose mothers were infected with RV at ≥ 17 weeks of pregnancy with **RR = 2.72 (95% CI 1.31-5.65)** and **RR = 2.00 (95% CI 0.97-4.10)**, respectively.

The risk of CRS in children was different by the timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the risk of CRS in the group of in neonates whose mothers were infected with RV period 0-8 weeks of pregnancy, and period 9-16 weeks of pregnancy was higher than that of neonates whose mothers were infected with RV period ≥ 17 weeks of pregnancy with **RR=2.24 (95% CI 1.55-3.25)** and **RR=2.21 (1.54-3.19)**, respectively. This figure was similar results from researchs of Dontigny et al. (2008), Miller et al (1982); Peckham et al (1972), Ohkusa Y et al (2014) and Simons et al (2014).

4.2.2. Relationship between the period of maternal rubella infection and congenital defects in children

The study showed that there was a significantly difference in the risk of hearing impairment by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). Our research result was similar to Peckham et al. (1972), was different from Simons et al. (2016). In our study, the risk of hearing impairment in the group of children whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy, and period 9-16 weeks of pregnancy was higher than the group of children whose mothers were infected RV period ≥ 17 weeks with **RR = 2.24 (95% CI 1.55-3.25)** and **RR = 2.21 (95% CI 1.54-3.19)**, respectively.

Our study presented a difference in cataract risk by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). Our research result

was similar to Simons et al. (2016). In our study, the risk of congenital cataract in the group of children whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy, and period 9-16 weeks of pregnancy was higher the group of children whose mothers were infected RV period ≥ 17 weeks of pregnancy with RR = 17,95 (95%CI 2,54-127,10) and RR = 9,42 (95%CI 1,32-66,90), respectively.

Data analysis showed that heart disease risk was different by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the rate of heart diseases in the group of children whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy accounted for 62.2%, in the group of children whose mothers were infected RV period 9-16 weeks of pregnancy accounted for 38%, in the group of children whose mothers were infected RV period ≥ 17 weeks gestation was lowest (10.9%). Our research result was similar to the meta-analysis of Simons et al. (2016).

The results also pointed out that the risk of pulmonary ductus arteriosus by timing maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the risk of pulmonary ductus arteriosus in children whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy, and period 9-16 weeks of pregnancy was higher the group of children whose mothers were infected RV period ≥ 17 weeks with RR=14,59 (95%CI 2,05-104,00) and RR=9,95 (95%CI 1,40-70,62), respectively.

Combined defects: Our research results were similar to Simons et al (2016), Peckham et al (1972).

4.2.3. The relationship between maternal rubella infection and developmental disorders in children

The results showed that the risk of intellectual disability was different by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the risk of intellectual disability among children whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy, and period 9-16 weeks of pregnancy was higher the group of children whose mothers were infected RV period ≥ 17 weeks with RR = 4.13 (95%CI 1,30-13,08) and RR=3.14 (95%CI 1.01-9.75), respectively. Our results were similar to Lundstrom and Ahnsjo (1962).

The results showed that the risk of gross motor delay was different by timing maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the risk of gross motor delay among children whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy, and period 9-16 weeks of pregnancy was higher the group of children whose mothers were infected

RV period ≥ 17 weeks with RR = 1,55 (1,12-2,16) and RR = 1,48 (95%CI 1,08-2,03), respectively.

In our study, the risk of final-motor adoptive delay was significantly different by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0,001$). In particular, the risk of final-motor adoptive delay among children whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy, and period 9-16 weeks of pregnancy was higher the group of children whose mothers were infected RV period ≥ 17 weeks of pregnancy with RR=7,67 (95%CI 2,51-23,41) and RR=5,29 (95%CI 1,74-16,11), respectively.

The results showed a difference in the risk of language delay by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the risk of language delay among children whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy, and period 9-16 weeks of pregnancy was higher the group of children whose mothers were infected RV at ≥ 17 weeks with RR = 1,26 (95%CI 1,07-1,49) and RR=1,28 (95%CI 1,08-1,50), respectively.

The study illustrated that the difference in the risk of individual-social delay by timing of maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the risk of individual-social delay among children whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy, and period 9-16 weeks of pregnancy was higher the group of children whose mothers were infected RV period ≥ 17 weeks with RR = 4,05 (95%CI 2,23-7,36) and RR = 3,14 (95%CI 1,73-5,71), respectively.

The results also showed differences in the risk of autism spectrum disorder (ASD) by maternal rubella infection during pregnancy ($p < 0.001$). In particular, the risk of ASD in the group of children whose mothers were infected RV period 0-8 weeks of pregnancy, and period 9-16 weeks of pregnancy was higher the group of children whose mothers were infected with RV at ≥ 17 weeks of pregnancy with RR=5,75 (95%CI 2,20-15,05) and RR = 3,77 (95%CI 1,44-9,84), respectively.

CONCLUSION

2. The clinical epidemiological characteristics of congenital rubella infection/syndrome in infants and young children.

- There were 250/299 children had CRS (83.6%).
- Popular clinical manifestations including: skin hemorrhage (79.6%), thrombocytopenia (79.3%), jaundice (82.9%), enlarged spleen (31.1%), enlarged liver (38.5%), low weight (40.5%), premature birth

(25.4%). A few cases of rare manifestations including: respiratory failure (6.0%), infection (2.3%), acute kidney injury (1.3%).

- Defects: (79.6%); hearing impairment (23.8%); cerebral palsy (5.7%); congenital heart diseases (40.5%); suffer from all 3 defects (hearing loss, heart and eye) accounting for 21.2%.

- Monitoring the development in children up to 48 months of age: death (1.3%); intellectual disability (20%); slow development of gross motor delay (68.1%), language delay (93.6%), final-motor adoptive delay (65.8%), individual-social delay (59.9%).

2. The relationship between the time of rubella infection in pregnancy and defect/ morbidity status of the fetus with congenital rubella infection.

- The timing of rubella infection in pregnancy was related to postpartum clinical characteristics, including: Premature birth; light birth weight; postpartum skin purpura; thrombocytopenia; pathological jaundice; enlarged liver, enlarged spleen.

- The timing of rubella infection in pregnancy is related to defects in children, including: Hearing impairment, cataract, congenital heart diseases.

- The timing of rubella infection in pregnancy is related to development disorders in children, including: intellectual disability, gross motor delay, final-motor adoptive delay, language delay, individual-social delay, autism spectrum disorder.