

Trao đổi KHKT - Hoạt động ngành

PHÒNG BỆNH CÚM GIA CẦM H5N1 BẰNG VACCIN NAVET-VIFLUVAC VÀ NAVET-FLUVAC 2

(Bài tổng hợp)

Trần Xuân Hạnh, Đỗ Thanh Thủy, Lê Thị Thu Phương, Nguyễn Hữu Huân
Công ty Navetco

Từ năm 2012, vaccin cúm gia cầm Navet-vifluvac đã chính thức được Cục Thú y, Bộ Nông nghiệp và Phát triển nông thôn cấp phép cho sản xuất và sử dụng và gần đây, năm 2019, một vaccin cúm gia cầm khác, Navet-fluvac 2, chứa 2 chủng virus vaccin cúm A/H5N1 thuộc các biến chủng 1 và 2.3.2.1 do công ty NAVETCO nghiên cứu sản xuất cũng đã được Cục Thú y cho phép sản xuất và lưu hành.

Với trang thiết bị hiện có và điều kiện nhà xưởng đạt chuẩn GMP-WHO, sau khi có giấy phép sản xuất, hàng năm đã có hàng trăm triệu liều vaccin cúm gia cầm H5N1 được công ty NAVETCO sản xuất với chất lượng đạt chuẩn, ổn định đóng góp có hiệu quả vào công tác phòng chống bệnh cúm gia cầm do virus cúm A/H5N1 gây ra cho đàn gia cầm nuôi ở nước ta. Để cung cấp thêm những thông tin về hiệu quả của vaccin này, cũng như những vấn đề phát sinh khi sử dụng vaccin này trong thực tế, từ những kết quả khảo sát mới đây và các thông tin thu nhận được trong thực tế sản xuất, trong khuôn khổ bài báo này, chúng tôi xin trao đổi một số vấn đề liên quan đến đánh giá và sử dụng vaccin này trong thời gian vừa qua.

1. Khả năng bảo hộ với các biến chủng

Đặc điểm chung của virus cúm A/H5N1 là rất dễ biến đổi. Sự biến đổi này có thể dẫn đến làm thay đổi tính tương đồng kháng nguyên giữa virus dùng chế vaccin và virus lưu hành trên thực địa. Đây chính là vấn đề gây lo lắng cho người sản xuất vaccin và người sử dụng vaccin. Cần phải nhấn mạnh rằng hiệu quả của một chương trình tiêm chủng vaccin nói chung và vaccin cúm gia cầm

nói riêng phụ thuộc vào rất nhiều các yếu tố như: Tính tương đồng kháng nguyên, hiệu lực vaccin; bảo quản vaccin, quy trình tiêm phòng và kỹ thuật tiêm phòng và các nguyên tố khác liên quan đến động vật được dùng vaccin, trong đó điều lo ngại nhất của nhà sản xuất và người sử dụng vaccin chính là tính tương đồng kháng nguyên và tính ổn định về chất lượng.

Mặc dù khả năng virus cúm A/H5N1 rất dễ biến đổi tạo nên các biến chủng mới và thực tế gần đây đã xuất hiện một số biến chủng mới thuộc virus cúm A/H5N1 clade 2.3.2.1C và cúm A/H5N6, tuy nhiên thực nghiệm trong điều kiện phòng thí nghiệm và khảo sát trong thực tế sử dụng nhiều năm từ 2012 đến nay (11/2019) đã chứng minh vaccin Navet-vifluvac có khả năng bảo hộ cho gia cầm chống lại các biến chủng virus cúm A/H5N1 thuộc các clade 1; 1.1; 2.3.2.1A; 2.3.2.1C và cúm A/H5N6, trong đó theo thông tin từ Cục Thú y hiện nay, clade 2.3.2.1C và cúm A/H5N6 là các biến chủng virus cúm lưu hành chủ yếu ở Việt Nam. Mặc dù vậy, tùy theo từng vùng, có vùng chỉ lưu hành clade 2.3.2.1C hoặc cúm A/H5N6 hoặc lưu hành cả 2. Gần đây theo thông báo của Cục Thú y, virus cúm A/H5N1 và cúm A/H5N6 cũng đã xuất hiện một số biến chủng mới.

Thực nghiệm thử thách cường độc sử dụng các chủng virus cúm A/H5N1 phân lập tại các địa phương khác nhau để đánh giá khả năng bảo hộ trên gà của vaccin Navet-vifluvac sản xuất trong các năm 2017, 2018, 2019 cho thấy gà được tiêm vaccin vẫn có khả năng bảo hộ $\geq 80\%$ chống lại virus cúm A/H5N1, clade 2.3.2.1C với cả các

chủng phân lập năm 2013 và các chủng được phân lập gần đây (năm 2017). Kết quả tương tự cũng

thu được khi thử thách cường độ với virus cúm A/H5N6, clade 2.3.4.4. (bảng 1).

Bảng 1. Hiệu quả bảo hộ của vaccin cúm gia cầm chống lại các biến chủng virus cúm A/H5N1 và cúm A/H5N6

STT	Lô vaccin	Kết quả HI và tỷ lệ bảo hộ			Chủng công/ Nơi phân lập	Năm phân lập	Nơi và năm thực hiện
		HI (GMT log2)	Miễn dịch	Đối chứng			
1	14 270418	7,0	12/12 (100%)	0/10 (0,0%)	2.3.2.1C / Đắk Lắk	2013	Công ty NAVETCO 2018*
2	10 050417	7,4	9/10 (90 %)	0/5 (0,0%)	2.3.2.1C/ Tiền Giang	2017	RAHO6 + NAVETCO 2017**
3	11 120417	6,9	9/10 (90 %)	0/5 (0,0%)	2.3.2.1C/ Cần Thơ	2017	Công ty NAVETCO 2017*
4	31 22081	6,0	12/12 (100%)	0/5 (0,0%)	2.3.2.1 C/ Bắc Ninh	2017	Công ty NAVETCO 2018*
5	34 120918	5,0	8/10 (80%)	0/5 (0,0%)	2.3.2.1 C/ Bắc Ninh	2017	Công ty NAVETCO 2018*
6	01 04011	6,4	11/12 (91,6%)	0/5 (0,0%)	2.3.2.1 C/ Bắc Ninh	2017	Công ty NAVETCO 2018*
7	Navet-Vifluvac	4,1	80%	-	2.3.4.4 b/ Lào Cai (H5N6)	2017	Cục Thú y***

Nguồn: *Kết quả nghiên cứu của Trung tâm nghiên cứu, NAVETCO; ** Nghiên cứu của NAVETCO và Chi cục thú y vùng 6; *** Công văn số 2904/TY/DT, ngày 28/12/2017 của Cục Thú y

2. Khả năng bảo hộ cho gà được miễn dịch do tiêm vaccin và miễn dịch thu được từ gà mẹ được tiêm phòng (miễn dịch thụ động)

Đánh giá khả năng bảo hộ chống lại bệnh cúm gia cầm bằng phương pháp thử thách cường độ cho thấy có sự khác nhau có ý nghĩa về tỷ lệ bảo hộ ở gà, vịt được miễn dịch do tiêm vaccin và miễn dịch do kháng thể bị động truyền qua trứng từ gà mẹ được miễn dịch. Thí nghiệm của chúng tôi chỉ ra rằng đối với gà tiêm vaccin có hiệu giá kháng thể phát hiện bằng phản ứng HI ở mức $\geq 4\log_2$ đều có khả năng bảo hộ 100% gà thí nghiệm, trong khi đó ở cùng mức hiệu giá kháng thể này ở nhóm gà nhận được kháng thể bị động từ mẹ chỉ bảo hộ được 46,6% gà. Hiện tượng này cũng được ghi nhận ở vịt với sự khác nhau rất có ý nghĩa giữa nhóm vịt được tiêm vaccin và nhóm vịt nhận kháng thể từ mẹ, mặc dù ở ngưỡng hiệu giá kháng thể HI giống nhau, ở ngưỡng HI từ 2-3 $\log_2$, nhóm vịt được tiêm vaccin có tỷ lệ bảo hộ đến 95%, ngược lại nhóm nhận được kháng thể mẹ

chỉ đạt 40% (số liệu không trình bày).

3. Liên hệ giữa hiệu giá kháng thể HI với tỷ lệ bảo hộ của gia cầm khi đánh giá bằng phương pháp công độc

Miễn dịch dịch thể đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch của gia cầm sau khi được tiêm phòng vaccin cúm. Để giám sát khả năng đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm vaccin, người ta thường sử dụng phương pháp huyết thanh học; đối với vaccin cúm gia cầm, phương pháp thường được sử dụng là phản ứng ngăn trở ngưng kết hồng cầu gà (HI). Đây là một phương pháp dễ thực hiện và cho kết quả nhanh. Tuy nhiên do có nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả của phản ứng này, như: Loại kháng nguyên dùng (đồng chủng hay dị chủng); chất lượng hóa chất, vật liệu sử dụng; tính chuyên nghiệp của người thực hiện...vv, nên có lúc, có nơi kết quả không phản ánh đúng tình trạng miễn dịch của gia cầm được tiêm vaccin.

Theo khuyến cáo của Cục Thú y, sau khi tiêm

phòng vaccin cúm gia cầm, hiệu giá kháng thể phát hiện bằng kỹ thuật HI đạt $\geq 4 \log_2$ được xem là ngưỡng có khả năng bảo hộ cho gia cầm chống lại virus cúm A/H5N1. Đây thực sự là ngưỡng an toàn và trong các điều kiện bình thường về dịch tễ, sau khi tiêm vaccin cúm gia cầm, ngưỡng kháng thể này không khó để đạt được với một vaccin có chất lượng.

Có một thực tế được ghi nhận, hiện nay, do sự can thiệp của kháng thể thụ động, sự lưu hành của virus cúm (thể độc lực thấp) trong các đàn gia cầm nuôi và các yếu tố khác chưa xác định..., quan sát trong điều kiện sản xuất cho thấy đáp ứng kháng thể ở gia cầm sau khi tiêm vaccin cúm gia cầm có xu hướng chậm hơn so với ở các giai đoạn trước đây. Vì vậy cần cân nhắc thời điểm thích hợp lấy mẫu kiểm tra đáp ứng kháng thể sau khi tiêm phòng vaccin cúm và đề xuất của chúng tôi là nên kiểm tra ở thời điểm 4 tuần sau tiêm vaccin.

Bằng phương pháp thử thách cường độc với các biến chủng virus cúm A/H5N1, không quan tâm đến chủng virus cúm hay biến chủng nào được dùng, kết quả cho thấy tỷ lệ bảo hộ đạt được ở mức $\geq 90\%$ thường được ghi nhận ở nhóm gia cầm (gà, vịt, ngan) có ngưỡng hiệu giá HI $\geq 4 \log_2$ (Ngưỡng quy định của Cục Thú y). Tuy nhiên cũng từ kết quả thu được trong phòng thí nghiệm, ghi nhận vẫn có một số lượng gia cầm có hiệu giá kháng thể (HI) $\leq 4 \log_2$ vẫn có khả năng bảo hộ chống lại virus cúm A/H5N1 và cúm A/H5N6.

Vai trò của miễn dịch dịch thể trong bệnh cúm gia cầm đã được nhiều tác giả xác nhận. Tuy nhiên do có sự khác nhau về tỷ lệ bảo hộ ở gà ở cùng ngưỡng hiệu giá HI khi so sánh giữa nhóm gà miễn dịch do tiêm phòng vaccin cúm với nhóm gà có miễn dịch từ kháng thể mẹ truyền; cũng như khả năng chống lại virus cúm A/H5N1 hoặc cúm A/H5N6 ở gà, vịt được tiêm vaccin nhưng hiệu giá kháng thể dưới ngưỡng $\leq 4 \log_2$ gợi ý cho chúng ta cần lưu ý đến một cơ chế bảo vệ khác ở gà, vịt trong bệnh cúm gia cầm sau khi tiêm vaccin, ngoài cơ chế đáp ứng miễn dịch dịch thể như chúng ta đã biết, có thể có các cơ chế bảo vệ khác như miễn dịch tế bào, miễn dịch tự nhiên vv... Về vấn đề này, cần thiết phải có thêm những nghiên cứu mới để làm rõ hơn bản chất của miễn dịch trong bệnh cúm gia cầm.

4. Ảnh hưởng của tuổi tiêm phòng, loài gia cầm và các yếu tố khác

Tuổi tiêm phòng có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của gia cầm khi tiêm phòng vaccin phòng bệnh cúm. Các yếu tố như sự hiện diện của kháng thể thụ động hay đặc điểm sinh lý của gia cầm cần phải được lưu ý khi thực hiện tiêm phòng cho gia cầm dưới 2 tuần tuổi. Thực nghiệm đã chỉ ra rằng không có sự khác nhau về thời gian và mức độ đáp ứng kháng thể khi tiêm vaccin cho gà ở 1 và 7 ngày tuổi, tuy nhiên có sự khác nhau khi so sánh cho nhóm gà ở 1 và 7 ngày tuổi với gà 14 và 21 ngày tuổi. Phân tích kết quả thu được cho thấy kháng thể thụ động không làm triệt tiêu khả năng sản sinh kháng thể, mà chỉ làm chậm lại quá trình đáp ứng kháng thể ở gà sau khi tiêm phòng vaccin cúm. Để giải quyết vấn đề này, một quy trình tiêm phòng nhắc lại nên được áp dụng sau mỗi một từ 10 - 14 ngày. Nhìn chung, tuổi gia cầm càng lớn thì đáp ứng kháng thể càng nhanh và càng mạnh.

Có sự khác nhau về mức độ đáp ứng kháng thể sau khi tiêm vaccin giữa các loài gia cầm. Kết quả thu được từ các thí nghiệm của chúng tôi cho thấy đáp ứng kháng thể của các loài gia cầm phản ứng ở các mức độ khá khác nhau và được sắp xếp theo thứ tự giảm dần như: gà, ngan, vịt, vịt trời và chim cút. Sự khác nhau về đáp ứng kháng thể khi tiêm phòng vaccin cúm không những được ghi nhận giữa các loài gia cầm khác nhau, mà ngay trong một loài, các giống khác nhau có thể có mức độ đáp ứng kháng thể khác nhau.

So sánh đáp ứng miễn dịch của các giống gà sau khi tiêm vaccin Navet-viflucac ở 3 tuần tuổi cho thấy có sự khác nhau cả về tỷ lệ chuyển dương và mức độ kháng thể đo được bằng phản ứng HI. Cụ thể sau tiêm vaccin cúm 28 ngày, tỷ lệ gà có kháng thể HI dương tính ở các giống gà như sau: Cao nhất là giống gà nòi lai 95% (19/20) với trung bình hiệu giá kháng thể HI (HGKT) là $7,35 \pm 0,12 \log_2$, kế đến là giống Lương Phượng 82,8% (24/29) với trung bình HGKT là $4,79 \pm 0,08 \log_2$ và thấp nhất là giống gà thịt lông trắng AA chỉ đạt 61,5% (8/13) với trung bình HGKT $3,62 \pm 0,16 \log_2$. Ngay ở thời điểm 21 ngày sau tiêm vaccin, nhóm gà nòi đã có 80% gà có HI dương tính (bảng 2).

Bảng 2. Khả năng đáp ứng kháng thể của các giống gà khi tiêm phòng vaccin cúm Navet-vifluvac

Giống gà	Thông số	Gà nòi lai				Gà Lương Phượng				Gà thịt AA			
		0 dpv	14 dpv	21 dpv	28 dpv	0 dpv	14 dpv	21 dpv	28 dpv	0 dpv	14 dpv	21 dpv	28 dpv
Nhóm thí nghiệm	Số lượng (+)	0/20	10/20	16/20	19/20	0/31	3/30	13/30	24/29	0/19	0/14	3/13	8/13
	Tỷ lệ % (+)	0%	50%	80%	95%	0%	10%	43,3%	82,8%	0%	0%	23,1%	61,5%

Nguồn: Kết quả khảo sát của Trung tâm nghiên cứu thú y – NAVETCO, 2018 - 2019. dpv: Ngày sau tiêm vaccin.

Trong thực tế sản xuất, ở những nơi dịch bệnh lưu hành, tính chất dịch tễ phức tạp, việc tiêm nhắc lại vaccin cho đàn gia cầm nuôi có ý nghĩa quan trọng, nhất là khi phải quyết định tiêm vaccin cho gia cầm sớm ở các thời điểm 1 ngày hoặc 1 tuần, thậm chí 2 tuần thì việc tiêm nhắc lại là cần thiết.

Kết quả khảo sát trong phòng thí nghiệm và ngoài thực địa cho thấy, việc tiêm nhắc lại không những làm vững chắc hơn tình trạng miễn dịch của gia cầm, mà còn tạo ra một trạng thái miễn dịch quần thể cao hơn, hạn chế được ảnh hưởng của kháng thể thụ động ở thời điểm tiêm phòng.

Bảng 3. Đáp ứng kháng thể ở gà với quy trình tiêm 1 lần và 2 lần

Tuổi (tuần)	Sau VAC 1 (tuần)	Sau VAC 2 (tuần)	Gà nòi lai				Gà Lương Phượng				Gà thịt AA			
			VAC 1		VAC 2		VAC 1		VAC 2		VAC 1		VAC 2	
			n	+	(%)	n	+	(%)	n	+	(%)	n	+	(%)
2	0	0	14	0		14	0		20	0		13	0	
4	2	0	14	57,1		14	35,7		20	15,0		13	15,4	
5	3	1	12	75,0		12	83,3		20	75,0		10	70,0	
6	4	2	12	75,0		12	91,7		19	84,2		10	70,0	
7	5	3	11	72,7		10	90,0		19	84,2		10	70,0	

(Nguồn: Kết quả khảo sát của Trung tâm nghiên cứu thú y – NAVETCO, 2018 - 2019)
VAC 1: Quy trình tiêm một mũi; VAC 2: Quy trình tiêm 2 mũi; + Dương tính.

Bảng 3 cho thấy, sau tiêm vaccin cúm lần một 3 tuần, ở lô VAC 1 (tiêm một mũi) tỷ lệ gà có kháng thể HI dương tính ở các giống gà như sau: Giống gà nòi lai 75,0% (9/12), giống Lương Phượng 75,0% (15/20) và thấp nhất là giống gà thịt lông trắng AA 70,0% (7/10). Lô VAC 2 (có tiêm nhắc lại) sau 3 tuần tiêm, tỷ lệ dương tính đều cao ở các giống gà: Gà nòi lai đạt 90%, gà Lương Phượng 95% và gà thịt lông trắng AA 80%. Nhìn chung ở 2 và 3 tuần sau tiêm vaccin lần 2, tỷ lệ gà dương tính kháng thể HI ở nhóm VAC 2 luôn

cao hơn so với nhóm VAC 1. Hiệu giá kháng thể HI trung bình ở nhóm VAC 2 cũng cao hơn so với nhóm VAC 1. Như vậy, so với quy trình tiêm 1 liều thì quy trình tiêm 2 liều có đáp ứng kháng thể tốt hơn với tỷ lệ gà dương tính kháng thể cao và hiệu giá kháng thể HI cũng cao hơn so với nhóm tiêm vaccin 1 liều. Giống gà thịt AA có đáp ứng kháng thể thấp hơn so với gà nòi lai và Lương Phượng.

Ngoài các yếu tố nêu trên, các yếu tố khác như: Bảo quản vaccin, xử lý vaccin trước khi tiêm, vị trí tiêm và kỹ thuật tiêm cũng như tình trạng sức