

GIÁ TRỊ r_1 VÀ HIỆU QUẢ PHÒNG BỆNH CỦA VACXIN LỞ MỒM LONG MÓNG DO BOEHRINGER INGELHEIM (BI) SẢN XUẤT

Bài tổng hợp

Trần Xuân Hạnh

Công ty cổ phần thuốc thú y trung ương NAVETCO

Bệnh lở mồm long móng (LMLM) là bệnh truyền nhiễm cấp tính ở loài móng guốc chẵn (lợn, trâu, bò, dê, hươu,...v.v) gây ra do virus thuộc họ Picornaviridae, giống Aphthovirus, với 7 serotype đã được xác định là O, A, C, SAT1, SAT2, SAT3 và Asia 1, trong đó serotype O, A, Asia1 đã lưu hành tại Việt Nam. Đặc điểm của bệnh LMLM là không có sự bảo hộ chéo giữa các serotype của virus LMLM, tuy nhiên có sự bảo hộ chéo của các chủng trong cùng một serotype. Ở Việt Nam, bệnh LMLM có tính chất dịch địa phương và biện pháp phòng bệnh chính vẫn là tiêm phòng vacxin kết hợp với công tác kiểm dịch và vệ sinh tiêu độc.

Mặc dù chúng ta đã đạt được nhiều tiến bộ trong phòng chống bệnh LMLM, Chính phủ cũng đã có chương trình tiêm phòng thường xuyên cho đàn trâu bò, lợn, nhưng hiệu quả phòng bệnh có lúc, có nơi vẫn còn hạn chế, bệnh dịch vẫn xảy ra, thậm chí một số gia súc đã được tiêm vacxin vẫn bị phát bệnh, gây thiệt hại không nhỏ cho ngành chăn nuôi. Có nhiều ý kiến cho rằng nguyên nhân chính là do chất lượng vacxin, trong đó lưu ý đến hiệu lực của vacxin sử dụng; nhưng có ý kiến khác lại cho rằng do virus LMLM trên thực địa có sự biến đổi về độc lực và kháng nguyên, và tất nhiên yếu tố về bảo quản vacxin và kỹ thuật sử dụng cũng được cho là các nguyên nhân không thể bỏ qua.

Về cơ bản, hiệu quả phòng bệnh của vacxin phụ thuộc chủ yếu vào 3 yếu tố chính: i/ Chất lượng sản xuất vacxin, ii/Điều kiện bảo quản và

vận chuyển vacxin, iii/ Sử dụng vacxin. Thiếu hoặc thực hiện không tốt 3 yếu tố nêu trên đều có ảnh hưởng không tốt đến chất lượng phòng bệnh. Nhằm cung cấp cách tiếp cận mới có tính khoa học và thực tiễn trong việc đánh giá hiệu quả bảo hộ của vacxin LMLM, trong khuôn khổ bài viết này, chúng tôi sẽ tập trung phân tích giá trị r_1 và giới thiệu “*Chỉ số tin cậy*” dùng để đánh giá hiệu quả của vacxin. Chỉ số này có thể là cơ sở đáng tin cậy trong việc dự báo hiệu quả của vacxin và lựa chọn vacxin phù hợp để tiêm phòng.

1. Giá trị r_1 và hạn chế khi sử dụng để đánh giá hiệu quả của vacxin LMLM

Lựa chọn virus thích hợp là công việc quan trọng đầu tiên để nghiên cứu sản xuất vacxin. Về mặt kỹ thuật khi chọn lựa chủng virus LMLM để sản xuất vacxin, người ta căn cứ vào tính tương đồng kháng nguyên giữa chủng virus dùng sản xuất vacxin và các chủng virus lưu hành trên thực địa. Việc này cần được tiến hành thường xuyên để giám sát các chủng virus mới phân lập. Phương pháp kiểm tra tính tương đồng kháng nguyên theo OIE là phương pháp phân tích đáp ứng miễn dịch của vacxin trong điều kiện phòng thí nghiệm (*in vitro*) và tiến hành bằng cách so sánh chéo giữa huyết thanh thu được từ động vật được tiêm vacxin đơn giá chống lại các chủng virus vacxin và virus lưu hành trên thực địa. Kết quả này được biểu hiện bằng giá trị r_1 , đó là tỷ số giữa hiệu giá kháng thể trung hòa virus của huyết thanh bò chống lại chủng virus thực địa và chống lại chủng virus vacxin.

$$r_1 = \frac{\text{HGKT của huyết thanh bò đã tiêm vacxin chống lại virus thực địa}}{\text{HGKT của huyết thanh bò đã tiêm vacxin chống lại virus dùng sản xuất vacxin}}$$

Thực tế cho thấy việc đánh giá hiệu quả phòng bệnh của vaccin LMLM chỉ dựa vào giá trị tương đồng kháng nguyên là chưa thật sự chính xác, đây có lẽ chỉ là điều kiện cần nhưng chưa đủ. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng khi thực hiện trong phòng thí nghiệm dẫn đến sai lệch kết quả giá trị r1. Sự khác nhau này có thể được nhận ra giữa các phòng thí nghiệm và giữa các lần thực hiện trong một phòng thí nghiệm. Hơn nữa trong trường hợp vaccin nhị giá, khi đánh giá hiệu quả phòng bệnh của vaccin căn cứ vào giá trị r1 từ huyết thanh vaccin đơn giá của mỗi chủng virus vaccin đơn lẻ thì sự sai khác sẽ càng lớn. Trong những trường hợp như vậy việc xác định hiệu giá kháng thể dị chủng chống lại virus thực địa sau khi tiêm vaccin LMLM sẽ là thông tin bổ sung hữu ích và là căn cứ để củng cố độ tin cậy đối với hiệu quả phòng bệnh của vaccin LMLM.

Như vậy, khả năng bảo hộ của vaccin LMLM khó có thể dự đoán chỉ thông qua việc kiểm tra tính tương đồng của vaccin trong điều kiện phòng thí nghiệm (*in vitro*). Đã có những báo cáo về hiệu quả bảo hộ trong điều kiện *in vivo* chống lại virus LMLM độc lực cao mặc dù giá trị r1 thấp. Điều này cho thấy nếu chủng virus vaccin có tính tương đồng nhưng không tạo ra được hiệu giá kháng thể trung hòa cao thì gia súc được tiêm vaccin sẽ không được bảo hộ, ngược lại nếu mức độ tương đồng kháng nguyên thấp nhưng vaccin kích thích cơ thể sản sinh được mức độ kháng thể đủ lớn thì khả năng

gia súc tiêm phòng sẽ được bảo hộ. Vì vậy ở góc độ kỹ thuật, biện pháp để vượt qua được những hạn chế khi tính tương đồng kháng nguyên thấp chính là nâng cao hàm lượng virus hay sử dụng chất bổ trợ miễn dịch có chất lượng cao để nâng cao khả năng đáp ứng kháng thể của vaccin. Hay nói cách khác nâng cao hiệu lực của vaccin để hạn chế tính tương đồng thấp của virus.

Đã có nhiều thí nghiệm chứng minh giá trị r1 thấp không phải lúc nào cũng tương ứng với khả năng bảo hộ của vaccin thấp. Breh và cs. (2008) thông qua kết quả thí nghiệm của mình đã làm rõ nhận định này, vaccin LMLM với hiệu lực > 6PD₅₀ có thể tạo ra sự bảo hộ ngay cả với virus dị chủng có giá trị r1 thấp. Trong nghiên cứu này các tác giả đã sử dụng 3 vaccin có hiệu lực cao (>6PD₅₀) chế từ các chủng virus LMLM type A (A/22Irq, A/Irn99, A/Irn96). Vaccin được gây miễn dịch cho các nhóm động vật với các liều khác nhau, sử dụng các chủng công độc đồng chủng và dị chủng để tính liều PD₅₀ của vaccin theo phương pháp khuyến cáo của OIE. Kết quả cho thấy không có sự liên hệ giữa khả năng bảo hộ của vaccin với giá trị r1. Vaccin với hiệu lực > 6PD₅₀, thậm chí > 3PD₅₀ khi tiêm phòng cho gia súc với liều vaccin đầy đủ đều được bảo hộ 100% khi thử thách với cả virus đồng chủng và dị chủng (mặc dù giá trị r1 rất thấp). Riêng vaccin chủng A/Irn 96 không đạt 3PD₅₀ đối với A/22Irq đã không bảo hộ được gia súc ngay ở liều cao (bảng 1).

Bảng 1. Giá trị r1 và khả năng bảo hộ sau khi công với virus LMLM đồng chủng và dị chủng

Chủng vaccin		A22 Irq				A Irn 99				A Irn 96			Sống/tổng số
Chủng công	A22 Irq	A Irn 99	A Irn 96	A Egy06	A Irn 99	A22 Irq	A Irn 96	A Irn 99	A22 Irq	A22 Irq	A Irn 96		
Giá trị r1		-	0,09	0,12	0,04	-	0,1	0,23	0,12	n.a	0,1	-	
Liều vaccin	1/1	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	2/5	5/5	5/5	52/55
	1/4	5/5	2/5	3/5	2/5	5/5	4/5	5/5	3/5	2/5	4/5	5/5	41/55
	1/16	5/5	2/5	3/5	0/5	5/5	3/5	3/5	3/5	1/5	1/5	5/5	30/55
	Đ/C	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/22
	PD ₅₀	32	6,06	10,56	3,84	32	13,9	18,38	10,56	2	8	32	

Ở một thí nghiệm khác, khi đánh giá phản ứng huyết thanh chéo giữa 2 chủng virus vaccin O1 Manisa (ME-SA, PanAsia) và O1 Compos (Euro-SA) với vaccin sử dụng chủng O1 Manisa chứa các nồng độ kháng nguyên khác nhau: 60; 15; 3,75 và 0,94 μg protein/liều. Kết

quả cho thấy khả năng bảo hộ cao thu được ở tất cả các nhóm thí nghiệm khi công với virus đồng chủng, ngược lại khi dùng chủng công dị chủng, khả năng bảo hộ cao chỉ ghi nhận ở các lô thí nghiệm gia súc được tiêm vaccin có nồng độ kháng nguyên cao (bảng 2).

Bảng 2. Kết quả bảo hộ sau khi công với virus LMLM đồng chủng và dị chủng trên bò được tiêm phòng với vaccin chứa chủng O1 Manisa với các liều khác nhau

Nhóm thí nghiệm	Nồng độ KN ($\mu\text{g}/\text{liều}$)	Virus LMLM công	Kết quả công độc					
			Thí nghiệm 1			Thí nghiệm 2		
			Số lượng động vật	Số lượng bảo hộ	% bảo hộ	Số lượng động vật	Số lượng bảo hộ	% bảo hộ
1	60	O1 Compos	8	6	75	5	5	100
2	15	O1 Compos	8	4	50	5	3	60
3	3,75	O1 Compos	7	2	28,6	5	0	0
4	Đ/C	O1 Compos	8	0	0	2	0	0
5	15	O1 Manisa	8	8	100	5	5	100
6	3,75	O1 Manisa	8	8	100	5	5	100
7	0,94	O1 Manisa	8	7	87,5	5	1	20
8	Đ/C	O1 Manisa	8	0	0	2	0	0

Giá trị r_1 giữa chủng O1 Manisa và O1 Compos khá cao ($r_1 = 0,64$), có nghĩa là 2 chủng virus này có tính tương đồng về kháng nguyên, nhưng kết quả ở lô thí nghiệm tiêm vaccin chứa 3,75 $\mu\text{g}/\text{liều}$ cho thấy giá trị r_1 không phản ánh đầy đủ mức độ bảo hộ khi so sánh tỷ lệ bảo hộ sau công cường độc với virus đồng chủng và dị chủng. Cụ thể khi được công với O1 Manisa (đồng chủng), 100% gia súc được bảo hộ khi tiêm vaccin ở các nồng độ 15 và 3,75 $\mu\text{g}/\text{liều}$; trong khi đó ở lô sử dụng vaccin cùng nồng độ nhưng công với chủng O1 Compos (dị chủng), tỷ lệ bảo hộ chỉ đạt từ 28,6 – 60%. Chỉ khi động vật được gây miễn dịch với vaccin có nồng độ kháng nguyên cao (60 $\mu\text{g}/\text{liều}$), tỷ lệ bảo hộ mới tăng cao từ 75 -100% khi công với chủng virus dị chủng.

Trên cơ sở các chứng cứ khoa học có thể nhận định rằng mặc dù có tương đồng kháng nguyên nhưng khả năng bảo hộ cho gia súc được tiêm phòng vaccin chống lại các chủng virus LMLM dị chủng phụ thuộc rất nhiều vào mức độ hiệu

lực của vaccin (giá trị PD_{50}) được sản xuất. Một vaccin có hiệu lực cao có thể tạo ra sự bảo hộ vững chắc chống lại khả năng gây bệnh của các chủng virus LMLM dị chủng, ngay cả khi giá trị r_1 rất thấp.

2. Sử dụng “chỉ số tin cậy” để đánh giá hiệu quả của vaccin

Khả năng vaccin LMLM có hiệu lực cao, tạo ra được sự bảo hộ chống lại các chủng virus LMLM lưu hành trên thực địa, mặc dù có giá trị r_1 thấp, được giải thích bởi khả năng kích thích sản xuất kháng thể ở mức độ cao khi tiêm phòng cho gia súc của vaccin. Sự trung hòa của kháng thể đối với kháng nguyên virus phân lập trong thực tế (virus dị chủng) được biểu hiện bằng hiệu giá trung hòa virus dị chủng. Với cách tiếp cận này cùng với dữ liệu của Phòng Thí nghiệm tham chiếu thế giới (WRL) về hệ số r_1 và căn cứ đề xuất trong cẩm nang của OIE, công ty Boehringer Ingelheim (BI) đã và đang đánh giá chủng sản xuất vaccin, cũng như hiệu quả của vaccin thông qua việc xác định

hiệu giá trung hòa virus dị chủng và giá trị r_1 , biểu hiện bằng “Chỉ số tin cậy” của vaccin đối với mỗi chủng virus lưu hành. “Chỉ số tin cậy” này được xây dựng không chỉ dựa vào dữ liệu tương đồng vaccin trong điều kiện *in vitro*, mà còn dựa vào dữ liệu công cường độ *in vivo*.

Hiện nay khi đánh giá tính tương đồng của vaccin, người ta dùng kháng huyết thanh bò được chủng vaccin đơn giá với một cặp virus là virus đồng chủng (virus vaccin) và virus dị chủng (virus thực địa). Phương pháp này được OIE khuyến cáo sử dụng, phù hợp với đánh giá vaccin đơn giá, nhưng có thể không phù hợp khi áp dụng với vaccin đa giá (có 2 chủng cùng serotype). Thực tế đã chứng minh khi chế tạo vaccin LMLM dùng 2 chủng type O (O Manisa và O 3039) kết hợp với nhau, so sánh với vaccin đơn giá chỉ dùng type O 3039 hoặc O Manisa, thì hiệu giá kháng thể của vaccin nhị giá

cao hơn vaccin đơn giá, với mức độ chênh lệch khoảng $0,3\log_{10}$. Như vậy, khi chọn chủng vaccin không chỉ dựa trên giá trị r_1 mà còn phải căn cứ vào kết quả chuẩn độ dị chủng và ngay cả khi xác định giá trị r_1 đối với các vaccin nhị giá cũng nên sử dụng huyết thanh dị chủng (2 chủng vaccin) để thực hiện thay vì dùng huyết thanh đơn giá. Trong những trường hợp như vậy, khi đánh giá hiệu quả của vaccin (hay chọn chủng vaccin) BI khuyến cáo nên dùng huyết thanh bò nhị giá, thu được sau 21-28 ngày tiêm vaccin và sử dụng phương pháp trung hòa virus với kháng nguyên là virus thực địa và kháng huyết thanh dị chủng như nêu trên để tính toán giá trị r_1 . Phân tích kết quả thu được cho thấy có sự khác nhau rất rõ ràng khi sử dụng huyết thanh đa giá và huyết thanh đơn giá để xác định giá trị r_1 và hiệu giá kháng thể dị chủng chống lại cùng các chủng phân lập (bảng 3 và 4).

Bảng 3. Hiệu giá kháng thể dị chủng với kháng huyết thanh đa giá và chỉ số tin cậy

Type	Chủng phân lập	HGKT (KHT O 3039/O Manisa)	r_1 (KHT O 3039/O Manisa) vs O Manisa	r_1 (KHT O 3039/O Manisa) vs O 3039	Chỉ số tin cậy
O/SEA/Mya -98	O/VIT/09/2019	1,55	0,70	0,73	
O/SEA/Mya -98	O/VIT/01/2019	1,60	0,19	0,80	
O/SEA/Mya -98	O/VIT/04/2019	1,61	0,19	0,81	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/35/2018	1,45	0,14	0,57	
O/Cathay	O/VIT/06/2018	1,47		0,20	
O/Cathay	O/VIT/08/2018	1,55		0,25	
O/Cathay	O/VIT/21/2018	1,71		0,36	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/01/2018	1,52	0,55	0,36	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/11/2018	2,09	0,43	1,00	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/17/2018	1,88	0,26	0,61	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/28/2018	1,34	0,07	0,18	
O/Cathay	O/VIT/26/2017	1,60	0,38	0,52	
O/Cathay	O/VIT/21/2017	1,46	0,48	0,31	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/29/2017	1,58	0,25	0,50	
O/SEA/Mya -98	O/VIT/05/2017	1,34	0,41	0,25	
O/SEA/Mya -98	O/VIT/07/2017	1,45	0,53	0,32	
O/Cathay	O/VIT/08/2016	1,39	0,27	0,50	
O/SEA/Mya -98	O/VIT/17/2016	1,77	1,00	0,85	

Khả năng bảo hộ cao
 Có thể bảo hộ
 Khó dự đoán
 Không thể bảo hộ

Bảng 4. Hiệu giá kháng thể dị chủng với kháng huyết thanh đơn giá và chỉ số tin cậy

Type	Chủng phân lập	HGKT (KHT O Manisa)	r1 O Manisa	HGKT (KHT O 3039)	r1 O 3039	Chỉ số tin cậy
O/SEA/Mya -98	O/VIT/09/2019	1,14	0,15	1,25	0,24	
O/SEA/Mya -98	O/VIT/01/2019	1,64	0,38	1,34	0,43	
O/SEA/Mya -98	O/VIT/04/2019	1,14	0,12	1,34	0,43	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/35/2018	1,64	0,38	1,56	0,72	
O/Cathay	O/VIT/06/2018			1,08	0,12	
O/Cathay	O/VIT/08/2018			0,92	0,08	
O/Cathay	O/VIT/21/2018			1,05	0,11	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/01/2018	1,82	1,00	1,60	0,71	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/11/2018			1,77	0,59	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/17/2018			1,67	0,46	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/28/2018			1,19	0,15	
O/Cathay	O/VIT/26/2017			1,11	0,18	
O/Cathay	O/VIT/21/2017	1,17	0,31	1,13	0,24	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/29/2017	1,39	0,41	1,44	0,39	
O/SEA/Mya -98	O/VIT/05/2017	1,49	0,68	1,52	0,54	
O/SEA/Mya -98	O/VIT/07/2017	1,14	0,30	1,20	0,25	
O/Cathay	O/VIT/08/2016	1,25	0,42	1,16	0,42	
O/SEA/Mya -98	O/VIT/26/2016	1,77	0,73	1,58	0,53	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/11/2017	1,86	0,89	1,95	0,66	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/22/2017	1,80	0,56	2,06	0,33	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/01/2017	1,41	0,19	1,80	0,12	
O/ME-SA/PanAsia	O/VIT/12/2016	1,44	0,20	1,93	0,17	

Khả năng bảo hộ cao
 Có thể bảo hộ
 Khó dự đoán
 Không thể bảo hộ

Cần nói thêm rằng sử dụng giá trị r1 xác định bằng cách dùng huyết thanh đơn giá sẽ có hạn chế, thể hiện ở các điểm: i/ Không áp dụng được với vaccin LMLM có chứa từ 2 chủng virus trở lên, ii/ Không đánh giá được tính hiệp lực kháng nguyên chứa trong vaccin theo hướng kích thích đáp ứng kháng thể, iii/ Không giải thích được hiện tượng tại sao khi dùng vaccin chứa virus vaccin có giá trị r1 thấp nhưng vẫn bảo hộ được khi thử thách cường độ, iv/ Không thấy được mức độ liên hệ giữa hiệu lực của vaccin LMLM với hàm lượng kháng nguyên có trong vaccin và vai trò quan trọng của hiệu giá kháng thể

dị chủng đối với khả năng phòng bệnh của vaccin.

Hiệu quả bảo hộ hiệp đồng của vaccin LMLM nhị giá chứa O Manisa và O 3039 chống lại các chủng virus thực địa ở châu Á gần đây đã được ghi nhận. Các xét nghiệm dùng huyết thanh từ động vật được tiêm vaccin nhị giá O Manisa và O 3039 so sánh với huyết thanh từ động vật được tiêm vaccin đơn giá O Manisa hoặc O 3039 đã cho thấy đối với một số chủng, giá trị r1 của huyết thanh nhị giá cao hơn so với r1 của huyết thanh đơn giá (bảng 3 và 4).

Căn cứ vào những quan sát thực tế, phân tích kết quả *in vitro* và *in vivo*, BI đã đề xuất “Chỉ số tin cậy” để đánh giá

hiệu quả của vaccin trên cơ sở giá trị r_1 và hiệu giá trung hòa virus di chủng như sau:

1	Giá trị $r_1 \geq 0,3$ & HGKT trung hòa $\geq 1,42$	Có khả năng bảo hộ cao
2	Giá trị $r_1 < 0,3$ & HGKT trung hòa $\geq 1,42$	Có thể bảo hộ
3	Giá trị $r_1 \geq 0,3$ & HGKT trung hòa $< 1,42$	Khó dự đoán
4	Giá trị $r_1 < 0,3$ & HGKT trung hòa $< 1,42$	Không thể bảo hộ

Xét về mặt khoa học, cách đánh giá như vậy sẽ đảm bảo tính chính xác hơn khi đánh giá hiệu quả phòng bệnh của vaccin LMLM. Vì hiệu quả phòng bệnh của vaccin không chỉ bị chi phối bởi tính tương đồng kháng nguyên của chủng virus dùng sản xuất vaccin mà chất lượng của cả quá trình sản xuất vaccin, tính tác động hiệp lực của vaccin nhị giá cũng đã được xem xét. Điều này lý giải nguyên nhân một chủng virus LMLM dùng sản xuất vaccin mặc dù có hệ số r_1 cao chưa chắc đã đảm bảo tạo ra một vaccin có hiệu lực tốt, nếu quá trình sản xuất phối trộn không phù hợp hoặc chất lượng sản xuất không đủ tốt.

Trên cơ sở phân tích toàn diện dựa trên dữ liệu của WRL về LMLM, hiệu giá kháng thể dị chủng và công thức kháng nguyên vaccin hiện nay, sự kết hợp của O Manisa/O 3039 trong vaccin là phù hợp chống lại được các chủng virus LMLM lưu hành tại Việt Nam. Việc kết hợp 2 chủng này (O Manisa/O 3039) trong thành phần của vaccin Aftoppor và Aftovax do BI sản xuất không những tạo cho vaccin có phổ hoạt động rộng, có thể chống được các virus LMLM type O lưu hành trên thực địa như O/ME-SA/PanAsia, O/ME-SA/PanAsia 2, O/SEA/Mya 98, O/ME-SA/Ind 2001, thậm chí cả topotype O Cathay, ngoài ra còn làm tăng đáp ứng kháng thể cao hơn so với vaccin đơn giá.

Từ những dẫn chứng và phân tích nêu trên, chúng tôi cho rằng trong khi chưa có một tiêu chuẩn hoàn thiện để đánh giá chọn lựa vaccin LMLM phù hợp cho chương trình tiêm chủng phòng bệnh LMLM ở nước ta thì việc sử dụng

cách đánh giá hiệu quả của vaccin theo “Chỉ số tin cậy” nên được xem xét áp dụng. Phương pháp này đảm bảo tính khoa học và thực tiễn, do đó chất lượng dự báo có tính chính xác hơn. Điều quan tâm là khi đánh giá hiệu quả của vaccin LMLM nhị giá (vaccin chứa 2 chủng virus vaccin) cần lưu ý giá trị r_1 của các chủng virus dùng sản xuất vaccin phải được xác định trên cơ sở kháng thể đa giá của vaccin chống lại virus thực địa và hiệu giá kháng thể dị chủng đối với các chủng virus lưu hành ở thực địa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brehm.K.E. *et al.*, 2008. High potency vaccines induce protection against heterologous challenge with foot – and – mouth disease virus. *Vaccine* 26 (2008), 1681 – 1687.
2. Nagendrakumar, S.B *et al.*, 2011. Evaluation of cross-protection between O1 Manisa and O1 Compos in cattle vaccinated with foot- and – mouth disease virus vaccine incorporating different payloads og inactivated O1 Manisa antigen. *Vaccine* 29 (2011) 1906- 1912.
3. Pascal Hudelet, 2019. Vaccine matching analysis of Vietnam isolates (11/8/2019). The Veterinary public health center, Boehringer Ingelheim animal health.
4. Pascal Hudelet, 2019. Vaccine strains recommendation for Vietnam (19/8/2019). The Veterinary public health center, Boehringer Ingelheim animal health./.