

# ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH VÀ PHẢN ỨNG KHÔNG MONG MUỐN SAU TIÊM CHỦNG VẮC XIN PHÒNG COVID-19 (ChAdOx1 nCoV-19) TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG

Vũ Minh Điền<sup>1</sup>, Phạm Ngọc Thạch<sup>1</sup>, Nguyễn Trung Cấp<sup>1</sup>,  
Hoàng Đình Khánh<sup>1</sup>, Trần Quang Đại<sup>1</sup>, Lê Thị Ngọc<sup>1</sup>, Lê Thị Kim Liên<sup>1</sup>  
Văn Đình Tráng<sup>1</sup>, Lê Văn Duyệt<sup>1</sup>, Lê Văn Công<sup>1</sup>, Bùi Thị Thu Trang<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm đánh giá tỷ lệ sinh kháng thể kháng virus SARS-CoV-2 và phản ứng không mong muốn sau tiêm vắc xin phòng COVID-19 ChAdOx1 nCoV-19 ở các nhân viên y tế.

**Phương pháp:** Nghiên cứu thuần tập được tiến hành từ tháng 3 đến tháng 10 năm 2021 tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

**Kết quả:** Trong 405 người tham gia nghiên cứu được tiêm 2 mũi vắc xin ChAdOx1 nCoV-19, khoảng giữa 2 liều từ 4 - 8 tuần (60,0%), 9 - 12 tuần (27,0%) và  $\geq 13$  tuần (13,0%). Ba tháng sau tiêm vắc xin mũi 2, 99,0% có kháng thể IgG và 97,0% có kháng thể trung hòa với SARS-CoV-2. Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ xuất hiện kháng thể IgG và kháng thể trung hòa theo khoảng cách giữa 2 mũi tiêm. Có 02 trường hợp bị nhiễm COVID-19 sau tiêm vắc xin có biểu hiện lâm sàng nhẹ, tự hồi phục sau 1 tuần. Các phản ứng không mong muốn gặp sau tiêm vắc xin mũi 1 (80,7%) cao hơn mũi 2 (21,8%) với các biểu hiện hay gặp là: sưng đau tại vị trí tiêm (56,0% và 16,8%), đau cơ (41,6% và 4,4%), đau đầu (32,0% và 3,8%), sốt  $\geq 37,5^\circ\text{C}$  (28,7% và 3,6%), ớn lạnh (26,8%, 2,5%), đau khớp (18,2% và 3,2%). Không có trường hợp nào bị sốc phản vệ sau tiêm.

**Kết luận:** Hầu hết các trường hợp xuất hiện kháng thể 3 tháng sau tiêm 2 mũi vắc xin ChAdOx1 nCoV-19, không có sự khác biệt về tỷ lệ xuất hiện kháng thể theo khoảng cách giữa 2 mũi vắc xin.

**Từ khóa:** SARS-CoV-2, đáp ứng miễn dịch, tiêm chủng vắc xin.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh do Coronavirus 2019 (COVID-19) là một bệnh truyền nhiễm gây bởi virus Corona chủng mới (SARS-CoV-2). Bệnh lần đầu tiên được báo cáo ở thành phố Vũ Hán (tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc) sau đó nhanh chóng lan rộng ra toàn Trung Quốc và các nước trên thế giới [1]. Ngày 11 tháng 3 năm 2020, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã công bố COVID-19 là đại dịch toàn cầu. Tính đến ngày 15 tháng 3 năm 2021, tổng

cộng có 120.464.096 trường hợp nhiễm COVID-19. Trong đó 2.666.235 (2,21%) trường hợp tử vong ở 214 quốc gia, vùng lãnh thổ khác nhau trên thế giới [2].

Để có thể thực hiện thành công mục tiêu kép “vừa kiểm soát tốt dịch COVID-19, vừa phát triển kinh tế” cần thực hiện tiêm chủng vắc xin phòng COVID-19 cho người dân nhằm tạo miễn dịch cộng đồng. Việt Nam đã tích cực triển khai nghiên cứu, phát triển vắc xin và nhập khẩu vắc xin phòng COVID-19 đã được Tổ chức Y tế thế giới (WHO) cấp phép sử dụng khẩn cấp. Ngày 24/02/2021, 117.600 liều vắc xin phòng COVID-19 (ChAdOx1 nCoV-19) đầu tiên do Công ty Cổ phần Vắc xin Việt Nam đặt mua đã về đến Việt Nam. Ngày 08/3/2021, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương bắt đầu triển khai tiêm vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 cho các nhân viên y tế trong bệnh viện.

1. Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Ngày nhận bài: 12/5/2022

Ngày phản biện xong: 20/5/2022

Ngày duyệt đăng: 15/6/2022

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Vũ Minh Điền, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Điện thoại: 0914341910. E-Mail: drminhdien.nhtd@gmail.com

Để có bằng chứng khoa học về hiệu quả đáp ứng sinh miễn dịch bảo vệ và tính an toàn của vắc xin phòng COVID-19, với sự hỗ trợ của CDC Hoa Kỳ và Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ xuất hiện kháng thể IgG và kháng thể trung hòa đối với SARS-CoV-2 trước và sau khi tiêm vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 trong các nhân viên y tế của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương; (2) Mô tả các phản ứng phụ sau khi tiêm vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 (AEFIs) trong nhóm nghiên cứu.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

**Đối tượng nghiên cứu:** Bao gồm 405 nhân viên y tế và người lao động đang làm việc tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương được tiêm chủng vắc xin phòng COVID-19 của Astrazeneca (ChAdOx1 nCoV-19).

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thuần tập, được tiến hành từ tháng 3 đến tháng 10 năm 2021 tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

**Quy trình nghiên cứu:** Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu được tư vấn lấy 6ml máu xét nghiệm kháng thể với SARS-CoV-2 ở các thời điểm: Ngay trước khi tiêm vắc xin mũi 1, ngay trước khi tiêm vắc xin mũi 2 (sau tiêm mũi 1 từ 28 - 56 ngày), sau tiêm mũi 2 từ 31 - 35 ngày, sau tiêm mũi 2 từ 77 - 91 ngày. Các mẫu bệnh phẩm máu sau khi lấy được vận chuyển ngay đến phòng xét nghiệm của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương để tách huyết tương và lưu giữ ở nhiệt độ -20°C, sau đó được chuyển đến

Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương (NIHE) để xét nghiệm tìm kháng thể kháng SARS-CoV-2. Nghiên cứu sử dụng bộ kit Tetracore® FlexImmArray™ SARS-CoV-2 Human IgG Antibody của hãng Tetracore, Inc., Rockville, MD để xét nghiệm tìm kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 và sử dụng bộ kit GenScript cPass™ SARS-CoV-2 của hãng GenScript, Piscataway, NJ để xác định kháng thể trung hòa với SARS-CoV-2. Các xét nghiệm trong nghiên cứu được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất, theo quy trình nghiên cứu chuẩn tại Phòng xét nghiệm tiên tiến (ADU), NIHE đạt tiêu chuẩn chất lượng ISO 15189:2012.

**Thu thập và xử lý số liệu:** Các thông tin nghiên cứu được thu thập và nhập vào phần mềm trên máy tính bảng. Số liệu nghiên cứu được quản lý và phân tích bằng phần mềm STATA V14.2 theo các phương pháp thống kê thông thường, với độ tin cậy ( $p < 0,05$ ). Sử dụng phân tầng để mô tả phân bố kết quả theo các biến độc lập như tuổi, giới tính, loại công việc, tình trạng sức khỏe sẵn có và mức độ nguy cơ phơi nhiễm với SARS-CoV-2. Mô tả thay đổi tỷ lệ xuất hiện kháng thể theo thời gian bằng đường cong Kaplan-Meier.

## KẾT QUẢ

Trong 405 nhân viên y tế tham gia nghiên cứu, có 343 người (84,7%) theo dõi được 1 tháng và 201 (49,63%) theo dõi được 3 tháng sau tiêm mũi 2. Đặc điểm nhân khẩu học của các đối tượng tham gia nghiên cứu như sau:

**Bảng 1.** Đặc điểm nhân khẩu học các đối tượng tham gia nghiên cứu (n = 405)

Đặc điểm nhân khẩu học	Tổng số n (%)	Khoảng cách 2 mũi vắc xin (tuần)*n (%)			
		4 - 8 n = 241 (59,5%)	9 - 12 n = 111 (27,4%)	≥ 13 n = 53 (13,1%)	p
Giới tính					0,003
Nam	166 (41,0)	82 (34,0)	57(51,4)	27(50,9)	
Nữ	239 (59,0)	159(66,0)	54 (48,6)	26 (49,1)	
Tuổi (năm)	22,4 - 58,5	22,4 - 58,5	22,9 - 56,4	23,7 - 56,7	0,173
≤ 30	157 (38,8)	87 (36,1)	47(42,3)	23 (43,4)	
31 - 40	167 (41,2)	98 (40,7)	51(45,9)	18 (34,0)	
41 - 50	57 (14,1)	38 (15,8)	9 (8,1)	10 (18,9)	
> 50	24 (5,9)	18 (7,5)	4 (3,6)	2 (3,8)	



Nghề nghiệp					0,020
Bác sĩ	113 (27,9)	59 (24,5)	34 (30,6)	20 (37,7)	
Điều dưỡng, nữ hộ sinh	152 (37,5)	94 (39,0)	40 (36,0)	18 (34,0)	
Kỹ sư	45 (11,1)	19 (7,9)	19 (17,1)	7 (13,2)	
Lái xe cứu thương	4 (1,0)	2 (0,8)	2 (1,8)	0 (0)	
Nhân viên vệ sinh	12 (3,0)	12 (5,0)	0 (0)	0 (0)	
Bảo vệ	12 (3,0)	11 (4,6)	1 (0,9)	0 (0)	
Khác	67 (16,5)	44 (18,2)	15 (13,5)	8 (15,1)	
Có ≥ 1 bệnh mạn tính**	67 (16,5)	33 (13,7)	21(18,9)	13 (24,5)	0,115
+ Từ 4 - 19 tuần. **Bao gồm ung thư, tăng huyết áp, tiểu đường, bệnh tim, hen phế quản, COPD, xơ gan, viêm gan mạn, suy thận mạn, viêm khớp suy giảm miễn dịch và các bệnh mạn tính khác.					

Kết quả trong Bảng 1 cho thấy, trong số 405 nhân viên y tế được tiêm 2 mũi vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 phòng COVID-19, 59,5% khoảng cách 2 mũi từ 4 - 8 tuần, 27,4% từ 9 - 12 tuần và 13,1% là ≥ 13 tuần. Nữ giới chiếm tỷ lệ nhiều hơn nam giới (59,0% và 41,0%). Tuổi trung bình từ 22,4 - 58,5 tuổi, trong đó 80% người ≤ tuổi. Đa số đối tượng tham gia là điều dưỡng (37,5%) và bác sĩ (27,9%). Trong đó, 16,5% người khai đang có ít nhất một bệnh lý mạn tính như: tăng huyết áp, tiểu đường, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, xơ gan, suy thận và các bệnh mạn tính khác.

**Bảng 2.** Đặc điểm lâm sàng và tiền sử phơi nhiễm của nhân viên y tế trước và sau tiêm vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 (n = 405)

Đặc điểm	Số lượng (%)	Ban đầu* n = 340	Sau mũi 1 n = 405	Sau mũi 2 n = 340
Triệu chứng xuất hiện*				
Đau họng	162 (40,0)	154 (45,3)	15 (3,7)	2 (0,6)
Ho	157 (38,8)	148 (43,5)	18 (4,4)	1 (0,3)
Chảy mũi	144 (35,6)	138 (40,6)	18 (4,4)	2 (0,6)
Mệt mỏi	122 (30,1)	103 (30,3)	22 (5,4)	12 (3,5)
Đau đầu	118 (29,1)	97 (28,5)	29 (7,2)	5 (1,5)
Sốt ≥ 37,5°C	70 (17,3)	45 (13,2)	27 (6,7)	4 (1,2)
Đau cơ	63 (15,6)	34 (10,0)	27 (6,7)	12 (3,5)
Đau bụng	43 (10,6)	36 (10,6)	6 (1,5)	2 (0,6)
Ớn lạnh	37 (9,1)	25 (7,4)	10 (2,5)	3 (0,9)
Tiêu chảy	30 (7,4)	25 (7,4)	6 (1,5)	1 (0,3)
Buồn nôn, nôn	20 (4,9)	15 (4,4)	5 (1,2)	2 (0,6)
Đau ngực	14 (3,5)	12 (3,5)	2 (0,5)	0 (0)
Hụt hơi	13 (3,2)	12 (3,5)	1 (0,2)	0 (0)
Mất mùi, vị	10 (2,5)	10 (2,9)	0 (0)	0 (0)
Triệu chứng khác	3 (0,7)	0 (0)	1 (0,2)	2 (0,6)
Sốt kèm theo ≥ 1 triệu chứng hô hấp	50 (12,3)	10 (2,5)	1 (0,3)	10 (2,5)

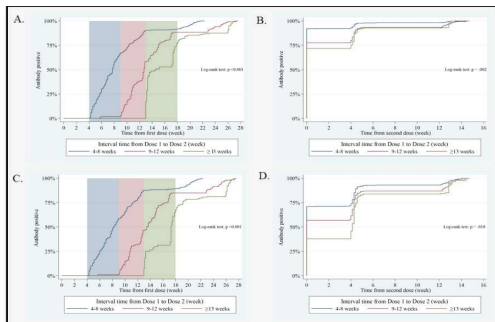
Sốt kèm triệu chứng hô hấp và ≥ 1 triệu chứng khác	40 (9,9)	9 (2,2)	1 (0,3)	9 (2,2)
Xét nghiệm PCR SARS-CoV-2	405 (100)	340 (100)	405 (100)	338 (99,4)
Xét nghiệm kháng thể COVID-19	240 (59,3)	56 (16,5)	161 (39,8)	66 (19,4)
Có đến cơ sở y tế khác nơi làm việc	146 (36,0)	129 (37,9)	24 (5,9)	10 (2,9)
Có di chuyển giữa các tỉnh, thành	285 (70,3)	276 (81,2)	123 (30,4)	14 (4,1)
Có tiếp xúc với ca bệnh nghi ngờ	121 (35,6)	158 (39,0)	115 (33,9)	43 (81,1)
Có tiếp xúc với F0 tại bệnh viện	223 (55,1)	121 (35,6)	158 (39,0)	115 (33,9)
Có tiếp xúc với F0 ngoài bệnh viện	14 (3,5)	3 (0,9)	9 (2,2)	2 (0,6)

\*Ban đầu, các thông tin ghi nhận từ tháng 01 năm 2020 tới thời điểm phỏng vấn.

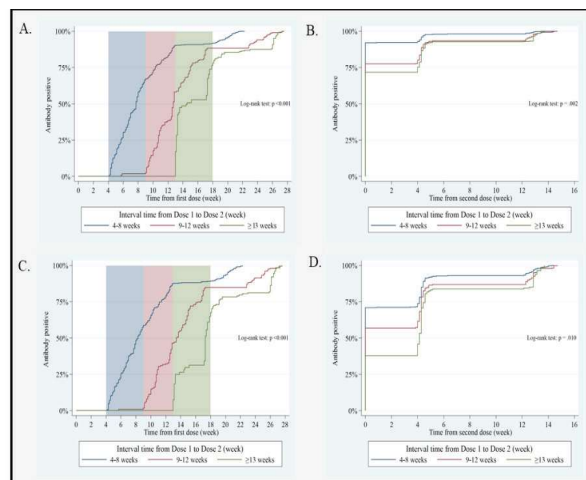
\*Các triệu chứng trên do các đối tượng nghiên cứu khai báo khi được phỏng vấn.

Các triệu chứng lâm sàng và tiền sử phơi nhiễm với SARS-CoV-2 được phỏng vấn và ghi nhận trong vòng hơn 1 năm trước khi nghiên cứu (01/2020 - 3/2021), sau tiêm vắc xin mũi 1 và mũi 2 một tháng. Kết quả trong Bảng 2 cho thấy, các triệu chứng lâm sàng ghi nhận đa số trong tiền sử, ghi nhận ít hơn trong giai đoạn sau tiêm vắc xin. Gần một nửa các đối tượng báo cáo có các triệu chứng ở đường hô hấp như đau họng (40,0%), ho (38,8%), chảy nước mũi (35,6%) trong tiền sử. Một số ít trường hợp (12,3%) có sốt kèm theo các triệu chứng ở đường hô hấp. Tất cả các đối tượng đều đã được xét nghiệm PCR âm tính với SARS-CoV-2. 55,1% báo cáo đã tiếp xúc với F0 trong quá trình chăm sóc và điều trị cho bệnh COVID-19 tại bệnh viện và 3,5% báo cáo tiếp xúc với ca bệnh ở ngoài bệnh viện; 35,6% trường hợp báo cáo có tiếp xúc với người có triệu chứng và dịch tễ nghi ngờ COVID-19. Trong quá trình theo dõi chỉ có 02 trường hợp bị nhiễm COVID-19 sau khi tiêm mũi 1, cả hai trường hợp đều có biểu hiện lâm sàng rất nhẹ, tự hồi phục và sạch virus sau 1 tuần.

Kết quả trong Hình 1 cho thấy, sau khi tiêm vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 mũi 1 và mũi 2 tỷ lệ xuất hiện kháng thể tăng dần. Tại thời điểm 10 tuần sau tiêm mũi 1, 55,0% đối tượng có kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 và 48,0% có kháng thể trung hòa (Hình A). Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (3 tháng sau tiêm mũi 2), hầu như tất cả đối tượng trong nghiên cứu đều có kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 (99,0%) và kháng thể trung hòa (97,0%).



**Hình 1.** Tỷ lệ xuất hiện kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 và kháng thể trung hòa sau tiêm vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 mũi 1 (Hình A) và mũi 2 (Hình B)

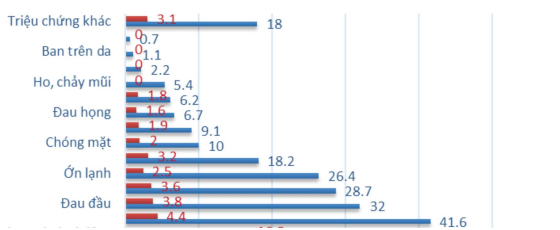


**Hình 2.** Tỷ lệ xuất hiện kháng thể sau tiêm vắc xin theo khoảng cách giữa 2 mũi. Hình 2A - Kháng thể IgG sau tiêm mũi 1, Hình 2B - Kháng thể IgG sau tiêm mũi 2, Hình 2C - Kháng thể trung hòa sau mũi 1, Hình 2D - Kháng thể trung hòa sau mũi 2

Kết quả trong Hình 2 cho thấy, tỷ lệ xuất hiện kháng thể và kháng thể trung hòa tăng dần theo thời gian sau tiêm 2 mũi vắc xin ChAdOx1 nCoV-19. Phân tích sự xuất hiện của kháng thể IgG và

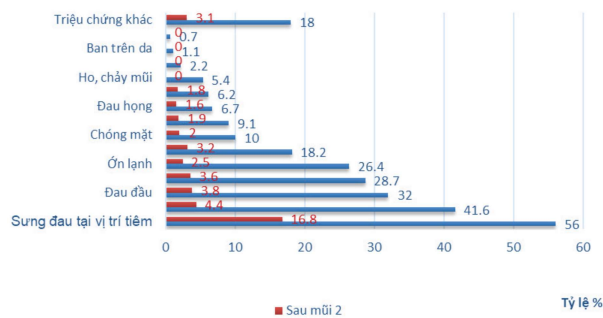


kháng thể trung hòa theo khoảng cách giữa 2 mũi vắc xin cho thấy, tại thời điểm trước khi tiêm vắc xin mũi thứ hai (đã tiêm mũi 1), những người tiêm mũi 1 được 4 - 8 tuần có tỷ lệ xuất hiện kháng thể IgG và kháng thể trung hòa cao hơn so với những người tiêm mũi 1 được 9 - 12 tuần hoặc  $\geq 13$  tuần ( $p < 0,001$ ), (Hình 2A và 2C). Nhưng tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (3 tháng sau tiêm mũi 2), không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ xuất hiện kháng thể và kháng thể trung hòa theo khoảng cách giữa 2 mũi tiêm ( $p > 0,05$ ), (Hình 2B và 2D).



**Biểu đồ 1.** Tỷ lệ xuất hiện các phản ứng phụ sau tiêm vắc xin ChAdOx1 nCoV-19

Kết quả trong Biểu đồ 1 cho thấy sau khi tiêm mũi vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 mũi 1, 80,7% trường hợp xuất hiện ít nhất 1 phản ứng không mong muốn, trong đó 17,2% xuất hiện 1 triệu chứng, 24,0% xuất hiện 2 triệu chứng và 39,5% xuất hiện từ 3 triệu chứng trở lên. Phản ứng không mong muốn xuất hiện sau tiêm vắc xin mũi 2 gặp với tỷ lệ thấp hơn (21,8%), trong đó 15,8% xuất hiện 1 triệu chứng, 3,6% xuất hiện 2 triệu chứng và 2,4% xuất hiện  $\geq 3$  triệu chứng. Không có trường hợp nào xuất hiện sốc phản vệ sau tiêm.



**Biểu đồ 2.** Các phản ứng phụ sau tiêm mũi 1 và mũi 2 vắc xin ChAdOx1 nCoV-19

Các phản ứng phụ xuất hiện sau tiêm vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 mũi 1 và mũi 2 gặp lần lượt là: sưng đau tại vị trí tiêm (56,0% và 16,8%), đau cơ (41,6% và 4,4%), đau đầu (32,0% và 3,8%), sốt  $\geq 37,5^\circ\text{C}$  (28,7% và 3,6%), ớn lạnh (26,8%, 2,5%) và đau khớp (18,2% và 3,2%). Các triệu chứng ít gặp hơn như chóng mặt (10,0%, 2,0%), buồn nôn, nôn (9,1%, 1,9%), đau họng (6,7% và 1,6%), tiêu chảy (6,2% và 1,8%), ho, chảy nước mũi (5,4% và 0%), nổi hạch (2,2% và 0%), ban trên da (1,1% và 0%), khó thở, khô khè (0,7% và 0%) và triệu chứng khác (18,0% và 3,1%).

## BÀN LUẬN

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của tiêm chủng vắc xin COVID-19 (ChAdOx1 nCoV-19) ở các nhân viên y tế của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương bằng việc xác định tỷ lệ xuất hiện kháng thể kháng SARS-CoV-2. Vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 là một trong những vắc xin đầu tiên được sử dụng ở Việt Nam để tiêm chủng cho các nhân viên y tế và lực lượng tuyến đầu chống dịch khi mà dịch COVID-19 đang có xu hướng bùng phát mạnh với sự xuất hiện biến thể Delta. Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương là bệnh viện đầu ngành về các bệnh truyền nhiễm và nhiệt đới, liên tục tiếp nhận và điều trị bệnh nhân COVID-19 khi dịch xâm nhập vào Việt Nam. Các nhân viên y tế làm việc tại đây là những người có nguy cơ lây nhiễm bệnh cao trong quá trình làm nhiệm vụ, cần được tiêm chủng vắc xin phòng bệnh sớm. Do đó, yêu cầu đặt ra là cần nghiên cứu bằng chứng về hiệu quả và tính an toàn của vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 cho các nhân viên y tế.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, vắc xin phòng COVID-19 ChAdOx1 nCoV-19 có hiệu quả cao trong việc kích thích phản ứng kháng thể. Sau khi tiêm vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 mũi 1 và mũi 2 tỷ lệ xuất hiện kháng thể tăng dần (Hình 1). Tại thời điểm 10 tuần sau tiêm mũi 1, 55,0% đối tượng có kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 và 48,0% có kháng thể trung hòa. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (3 tháng sau tiêm mũi 2), hầu như tất cả đối tượng trong nghiên cứu đều có kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 (99,0%), (Hình 1A) và kháng thể

trung hòa (97,0%), (Hình 1B). Tại thời điểm trước khi tiêm vắc xin mũi thứ hai (đã tiêm mũi 1), những người tiêm mũi 1 được 4 - 8 tuần có tỷ lệ xuất hiện kháng thể IgG và kháng thể trung hòa cao hơn so với những người tiêm mũi 1 được 9 - 12 tuần hoặc  $\geq 13$  tuần ( $p < 0,001$ ), (Hình 2A và 2C). Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (ba tháng sau tiêm mũi 2), không có sự khác biệt về tỷ lệ xuất hiện kháng thể và kháng thể trung hòa theo khoảng cách giữa 2 mũi tiêm ( $p > 0,05$ ) (Hình 2B và 2D). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, khoảng thời gian tiêm vắc xin ngắn hơn thì phát hiện kháng thể nhanh hơn. Kết quả trong nghiên cứu khác chỉ ra rằng đáp ứng miễn dịch do vắc xin xuất hiện sớm hơn thì sẽ suy giảm nhanh hơn và khoảng cách liều dài hơn có thể tương quan với tỷ lệ xuất hiện kháng thể và kháng thể trung hòa cao hơn [7, 8]. Kháng thể trung hòa có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ [9]. Nghiên cứu tương tự được tiến hành trên các nhân viên y tế ở Bệnh viện Nhiệt đới Thành phố Hồ Chí Minh cho thấy, trong 144 nhân viên y tế (chưa bị nhiễm COVID-19 trước đó và đều có khoảng cách giữa 2 mũi vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 là 6 tuần) được lấy mẫu trước và sau khi tiêm chủng để đánh giá về sự xuất hiện kháng thể trung hòa bằng kit GenScript. Tại thời điểm 3 tháng sau mũi tiêm 1 (6 tuần sau tiêm mũi 2), tỷ lệ lưu hành kháng thể đã giảm từ mức đỉnh 98,1% (đo ở 2 tuần sau tiêm mũi 2) xuống 94,7% [10]. Kết quả trên cho thấy có sự suy giảm miễn dịch theo thời gian sau tiêm 2 mũi vắc xin ChAdOx1 nCoV-19. Kết quả trên cũng tương tự như đối với một số vắc xin phòng COVID-19 khác [11, 12]. Chúng ta cần theo dõi thêm để đánh giá rõ hơn về hiệu quả bảo vệ của vắc xin.

Về các phản ứng không mong muốn sau tiêm vắc xin (AEFIs), kết quả nghiên cứu cho thấy, 80,7% nhân viên y tế báo cáo có các triệu chứng AEFIs sau liều đầu tiên. Tuy nhiên, may mắn là chỉ có 20,8% trường hợp báo cáo có ít nhất một AEFIs sau tiêm vắc xin liều thứ hai. Các triệu chứng AEFIs hay gặp sau tiêm vắc xin liều thứ 1 và thứ 2 gặp lần lượt là: sưng đau tại vị trí tiêm (56,0% và 16,8%), đau cơ (41,6% và 4,4%), đau đầu (32,0% và 3,8%), sốt  $\geq 37,5^\circ\text{C}$  (28,7% và 3,6%), ớn lạnh (26,8%, 2,5%) và đau khớp (18,2% và 3,2%). Các triệu chứng ít gặp

hơn như chóng mặt (10,0%, 2,0%), buồn nôn, nôn (9,1%, 1,9%), đau họng (6,7% và 1,6%), tiêu chảy (6,2% và 1,8%), ho, chảy nước mũi (5,4% và 0%), nổi hạch (2,2% và 0%), ban trên da (1,1% và 0%), khó thở, khô khè (0,7% và 0%) và triệu chứng khác (18,0% và 3,1%). Các triệu chứng trên thường tự khỏi sau 1 tuần, một số ít các trường hợp phải cần đến sự chăm sóc y tế. Mặc dù NEPI đã ghi nhận một số trường hợp bị sốc phản vệ và tử vong sau tiêm vắc xin ChAdOx1 nCoV-19, chúng tôi không gặp trường hợp nào bị sốc phản vệ hay tai biến nặng sau tiêm chủng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả trong các nghiên cứu khác [13, 14, 15]. Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ xuất hiện AEFIs sau tiêm vắc xin có ý nghĩa quan trọng trong việc quản lý và sử dụng lao động sau tiêm chủng vắc xin ChAdOx1 nCoV-19.

Một số hạn chế của nghiên cứu: Thứ nhất, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương trên các đối tượng là các nhân viên y tế - là những người đang trực tiếp chăm sóc và điều trị cho các bệnh nhân COVID-19. Do yêu cầu tuân thủ nguyên tắc cách ly và quay vòng nhân lực để đảm bảo sức khỏe chăm sóc người bệnh nên hạn chế trong việc phân tầng, đảm bảo cố định khoảng cách giữa 2 mũi vắc xin. Việc phỏng vấn các nhân viên y tế do nghiên cứu viên đã được tập huấn thực hiện có thể gặp sai sót nhớ lại. Thứ hai, nghiên cứu được thực hiện trong thời gian ngắn, thời gian theo dõi sau tiêm mũi 2 mới được 3 tháng nên chưa theo dõi được sự bền vững và hiệu quả bảo vệ của kháng thể thu được sau tiêm chủng để đưa ra kiến nghị khi nào cần tiêm liều vắc xin tăng cường, bổ sung. Thứ ba, xét nghiệm xác định kháng thể là định tính không có khả năng phân biệt giữa đáp ứng kháng thể do tiêm chủng vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 tạo ra hay do nhiễm SARS-CoV-2 là một hạn chế của nghiên cứu. Tuy nhiên, nghiên cứu được thực hiện ở miền Bắc Việt Nam, nơi có ít trường hợp mắc COVID-19 và có tỷ lệ kháng thể kháng SARS-CoV-2 thấp [4]. Hơn nữa, có rất ít người tham gia báo cáo các triệu chứng nghi ngờ nhiễm COVID-19 trong thời gian sau tiêm chủng; tất cả đối tượng đều được xét nghiệm sàng lọc SARS-CoV-2 định kỳ bằng PCR (chỉ có 02 trường hợp PCR dương tính



chiếm 0,4%) và tất cả những người tham gia đều có chuyển đổi huyết thanh vậy nên chúng ta có thể ủng hộ quan điểm là các kháng thể thu được là do vắc xin sinh ra. Thứ tư, kháng thể dịch thể cũng chỉ là một thành phần phản ứng của hệ thống miễn dịch. Chúng tôi chưa có thông tin về các thành phần tế bào của miễn dịch. Do đó cần tiến hành thêm các nghiên cứu trong tương lai để có thể xem xét giải quyết những hạn chế này.

## KẾT LUẬN

Vắc xin ChAdOx1 nCoV-19 tạo đáp ứng miễn dịch ở hầu hết các đối tượng sau 3 tháng tiêm 2 mũi vắc xin. Không có sự khác biệt về tỷ lệ xuất hiện

kháng thể theo khoảng cách giữa 2 liều vắc xin. Phản ứng không mong muốn (AEFIs) gặp sau tiêm mũi 2 (21,8%) thấp hơn sau tiêm mũi 1 (80,7%), thường hồi phục sau 1 tuần.

## KIẾN NGHỊ

Kết quả nghiên cứu có thể giúp chúng ta điều chỉnh linh hoạt chính sách tiêm chủng vắc xin phòng COVID-19 khi cân bằng giữa khoảng cách 2 liều vắc xin và hiệu quả bảo vệ cùng như theo dõi và xử trí các AEFIs sau tiêm chủng. Cần tiến hành thêm nghiên cứu để đánh giá hiệu quả bảo vệ của vắc xin, từ đó xác định nhu cầu tiêm vắc xin liều tăng cường, bổ sung.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Lu H, Stratton CW and Tang Y, et al., The Wuhan SARS-CoV-2 \_ what's next for China. *J Med Virol* 2020;25738. <https://doi.org/10.1002/jmv.25738>. jmv.
- 2 World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Accessed 12 May 2020.
- 3 Duong DA-O, Le VT, Ha BTT. Controlling the COVID-19 Pandemic in Vietnam: Lessons From a Limited Resource Country. *Asia Pac J Public Health* 2020; 32:161-2.
- 4 Hasan T, Pham TN, Nguyen TA, Le HTT, Van Le D, Dang TT, et al. Sero-Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in High-Risk Populations in Vietnam. *Int J Environ Res Public Health*; 18:6353.
- 5 Bộ Y tế. Thông tư số 07/2018/TT-BYT Quy định chi tiết một số điều về kinh doanh dược của Luật dược và Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08/5/2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật Dược.
- 6 Bộ Y tế. Thông tư số 11/2021/TT-BYT ngày 19/8/2021 Hướng dẫn đăng ký lưu hành vắc xin phòng COVID-19 trong trường hợp cấp bách.
- 7 Flaxman A, Marchevsky NG, Jenkin D, et al.; Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *Lancet* 2021; 398:981-90.
- 8 Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al.; Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021; 397:881-91.
- 9 Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al.; Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27:1205-11.
- 10 Chau NVV, Nguyet LA, Nguyet LA, et al.; Immunogenicity of Oxford-AstraZeneca COVID-19 Vaccine in Vietnamese Health-Care Workers. *Am J Trop Med Hyg* 2022; 106:556-61.
- 11 Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, et al.; Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet* 2022; 399:924-44.

- 12 Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, et al.; Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:255-63.
- 13 Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al.; Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 385:2348-60.
- 14 Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, et al.; Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9:1255-65.
- 15 Wanlapakorn N, Suntronwong N, Phowatthanasathian H, et al.; Safety and immunogenicity of heterologous and homologous inactivated and adenoviral-vectored COVID-19 vaccine regimens in healthy adults: a prospective cohort study. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 24:1-10.

## PRESENCE OF SARS-COV-2 ANTIBODIES AND AEFIS AMONG HEALTHCARE WORKERS BY DOSING INTERVAL FOR CHADOX1 NCOV-19 VACCINE

### Summary

SARS-CoV-2 antibody prevalence was estimated among members of a prospective cohort of NHTD healthcare workers receiving two doses of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine.

**Methods:** We performed a prospective cohort study to estimate the prevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 before and after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination.

**Results:** 405 were vaccinated with ChAdOx1 nCoV-19 with 4 - 8 - week (60.0%), 9 - 12 - week (27.0%), or  $\geq$  13 - week (13.0%) intervals between the two doses. Three months following series completion, 99.0% and 97.0% of vaccinated participants had  $>$  1 sample with detectable antibodies and surrogate neutralizing antibodies against SARS-CoV-2, respectively. We observed no significant differences among those with different dosing intervals at last follow up. All participants reported PCR testing for SARS-CoV-2 during the study with mild clinical symptoms and self-recover after 1 week; 2 (0.5%) were laboratory - confirmed. AEFIs were mild and more frequent post-dose 1 (80.7%) vs. post - dose 2 (21.8%). Common manifestations: swelling and pain at the injection site (56.0% and 16.8%), myalgia (41.6%; 4.4%), headache (32.0%; 3.8%) 0.8%), fever  $\geq$  37.5°C (28.7%; 3.6%), chills (26.8%; 2.5%), arthritis (18.2%; 3.2%).

**Conclusions:** In this population, regardless of dosing interval, ChAdOx1 nCoV-19 induced antibodies within three months of the second dose. These findings may offer flexibility to policymakers when balancing programmatic considerations with vaccine effectiveness.

**Keywords:** *SARS-CoV-2, seroprevalence, vaccination.*