

NỒNG ĐỘ KHÁNG THỂ KHÁNG VI RÚT SARS-COV-2 VÀ PHẢN ỨNG SAU TIÊM CHỦNG Ở NGƯỜI CAO TUỔI SAU KHI TIÊM VẮC-XIN PHÒNG COVID-19

Nguyễn Thị Hương Giang¹, Phạm Quang Lộc¹, Phạm Phương Mai¹
Nguyễn Ngô Quang² và Lê Minh Giang^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bộ Y tế

Nghiên cứu nhằm mô tả hiệu giá kháng thể kháng vi rút SARS-CoV-2 sau tiêm vắc-xin phòng COVID-19 và mô tả một số phản ứng sau tiêm chủng ở người cao tuổi tại Hà Nội và Hưng Yên năm 2021 - 2022. Nghiên cứu theo dõi dọc 2 nhóm đối tượng: 1 nhóm tiêm mũi 1 và mũi 2 là vắc-xin Astrazeneca, mũi 3 là vắc-xin Moderna; 1 nhóm tiêm mũi 1 và mũi 2 là vắc-xin Pfizer sau đó tiêm mũi 3 vắc-xin Moderna. Kết quả cho thấy ở cả 2 nhóm, sau khi tiêm mũi 2, nồng độ kháng thể kháng SARS-CoV-2 đạt đỉnh tại thời điểm 14 ngày (14,8 U/ml đối với Astrazeneca và 118,2 U/ml đối với Pfizer) và giảm dần còn rất thấp tại thời điểm sau 3 tháng. Tuy nhiên, nồng độ kháng thể ở nhóm tiêm vắc-xin Pfizer cao hơn so với nhóm tiêm vắc-xin AstraZeneca với nồng độ 5,1 U/ml và 9,9 U/ml ở 2 thời điểm tương ứng. Sau khi tiêm mũi 3 Moderna, nồng độ kháng thể tăng vọt và vẫn duy trì cao ở thời điểm sau 3 tháng sau khi tiêm mũi 3 ở cả 2 nhóm (60,2 U/ml và 86,1 U/ml). Phản ứng sau tiêm mũi 1 ở nhóm Astrazeneca có tỉ lệ cao hơn ở nhóm Pfizer với các triệu chứng sốt, mệt mỏi, biểu hiện tại chỗ tiêm và tăng cảm giác đau. Tuy nhiên, tỉ lệ các triệu chứng này đều giảm mạnh và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm sau khi tiêm mũi 2. Kết luận: Kết quả xét nghiệm sau tiêm vắc-xin phòng COVID-19 ở người cao tuổi cho thấy nồng độ kháng thể sau tiêm mũi 3 khá cao, tuy nhiên lượng kháng thể này khác nhau giữa các loại vắc-xin và thay đổi theo thời gian sau khi tiêm phòng. Nhóm đối tượng tiêm vắc-xin Astrazeneca có tỉ lệ phản ứng phụ sau mũi 1 cao tuy nhiên sau mũi 2 thì tỉ lệ các phản ứng này giảm rõ rệt và tương đương với nhóm tiêm Pfizer.

Từ khóa: Hiệu giá kháng thể, SARS-CoV-2, vắc-xin phòng COVID-19, AstraZeneca, Pfizer, Moderna, phản ứng phụ sau tiêm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày 11/3/2020, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ra tuyên bố COVID-19 (bệnh viêm đường hô hấp cấp do vi-rút SARS-CoV-2 gây ra) là “Đại dịch toàn cầu”. Theo thống kê của WHO, tính đến ngày 21/2/2023 trên thế giới đã ghi nhận hơn 757 triệu ca nhiễm COVID-19 và hơn 6,8 triệu ca tử vong. Trong đó, Việt Nam có 11.523.567 ca nhiễm và 42.183 ca

tử vong.¹ Đã xuất hiện nhiều biến chủng của SARS-CoV-2 với khả năng lây nhiễm cao hơn như biến chủng Omicron và tỷ lệ tử vong cao hơn như biến chủng Delta2. Thêm vào đó, tỷ lệ mắc không triệu chứng có thể lên đến 60% khiến việc kiểm soát đạt dịch gặp nhiều khó khăn.¹

Để đối phó với đại dịch COVID-19, việc nghiên cứu và sản xuất vắc xin là việc tối quan trọng nhằm giúp xã hội có thể quay trở lại với trạng thái “bình thường mới”. Tuy nhiên, sau khi tiêm vắc-xin, kháng thể kháng SARs-CoV-2 được sinh ra khác nhau ở mỗi người và khác nhau ở các thời điểm. Nghiên cứu tại Đài Loan

Tác giả liên hệ: Lê Minh Giang

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: leminhgiang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 24/02/2023

Ngày được chấp nhận: 16/03/2023

do Chang và cộng sự tiến hành trên 270 người độ tuổi từ 23 - 68 tại thời điểm 28 ngày sau khi tiêm mũi 2 vắc xin ChAdOx1 cho kết quả về lượng kháng thể: kháng thể kháng RBD là 172,9 BAU/mL và kháng thể IgG kháng protein gai là 179,3 BAU/mL.² Một nghiên cứu khác tại Anh do tiến sĩ Flaxman và cộng sự thực hiện cho thấy việc kéo dài thời gian giữa 2 mũi tiêm vắc xin AstraZeneca cho hiệu quả sinh kháng thể cao hơn. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng cho thấy hiệu quả sinh kháng thể cũng như tế bào miễn dịch sau mũi tăng cường là cao hơn so với sau khi tiêm mũi thứ 2.³

Nghiên cứu đánh giá nồng độ kháng thể có ý nghĩa quan trọng trong việc cung cấp thông tin về thời gian bảo vệ của vắc-xin là bao lâu và những yếu tố ảnh hưởng đến khả năng sinh miễn dịch này. Ngoài ra, đây là các loại vắc-xin mới được cấp phép đưa vào sử dụng trong trường hợp khẩn cấp nên nghiên cứu phản ứng sau tiêm là rất cần thiết để đưa ra bằng chứng về tính an toàn của vắc-xin. Đặc biệt ở nhóm người cao tuổi thường có nhiều bệnh nền và hệ miễn dịch đã kém hơn, đây là những yếu tố có thể ảnh hưởng tới hiệu quả sinh kháng thể và tính an toàn sau tiêm vắc-xin. Do đó, chúng tôi triển khai đề tài với 2 mục tiêu sau:

Mô tả hiệu giá kháng thể kháng vi-rút SARS-CoV-2 sau tiêm vắc-xin phòng COVID-19 ở người cao tuổi tại Hà Nội và Hưng Yên năm 2021 - 2022.

Mô tả một số phản ứng sau tiêm chủng vắc-xin phòng COVID-19 ở người cao tuổi tại Hà Nội và Hưng Yên năm 2021 - 2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tuổi từ 60 trở lên và không có kế hoạch di chuyển ra khỏi nơi cư trú trong vòng 8 tháng sau khi tiêm vắc-xin.

- Mũi 1 và Mũi 2 cùng tiêm vắc-xin AstraZeneca hoặc cùng tiêm vắc-xin Pfizer và tiêm mũi 3 Moderna.

- Đủ sức khỏe lấy máu và trả lời bộ câu hỏi phỏng vấn.

- Đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Đối tượng có tiền sử mắc COVID-19.

- Đối tượng không tiêm mũi 1, mũi 2 cùng loại vắc-xin.

2. Phương pháp

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 6/2021 đến tháng 12/2022.

- Thời gian thu thập số liệu: từ tháng 9/2021 đến tháng 5/2022.

- Địa điểm nghiên cứu: nghiên cứu được triển khai tại 02 tỉnh Hà Nội và Hưng Yên.

+ Ở Hà Nội bao gồm 2 cơ sở:

Viện dưỡng lão ALH tại xã Vân Côn, huyện Hoài Đức. Các đối tượng nghiên cứu ở đây hầu hết đều có bệnh lý nền kèm theo.

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội: Địa điểm nghiên cứu này gồm các đối tượng thuộc khu vực quận Đống Đa đến Bệnh viện Đại học Y Hà Nội để tiêm vắc-xin phòng COVID-19.

+ Ở Hưng Yên gồm 02 xã: Xuân Quan và Thăng Lợi. Đây là 2 xã nông thôn thuộc huyện Văn Giang, tỉnh Hưng Yên với nghề chính là trồng và bán cây, hoa cảnh.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu theo dõi dọc (longitudinal study) những người từ 60 tuổi trở lên ở Hà Nội, Hưng Yên và được tiêm vắc-xin AstraZeneca hoặc Pfizer.

Đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được theo dõi trong 8 tháng và được xét nghiệm định lượng kháng thể trung hòa bằng xét nghiệm sCOVG (IgG SARS-CoV-2) anti-RBD

tại 7 thời điểm:

- 1) ngay trước khi tiêm mũi 1;
- 2) sau tiêm mũi thứ nhất 14 ngày;
- 3) ngay trước khi tiêm mũi 2;
- 4) sau tiêm mũi thứ hai 14 ngày;
- 5) sau tiêm mũi thứ hai 56 ngày;
- 6) trước khi tiêm mũi 3 (tương ứng sau khi tiêm mũi hai 3 tháng);
- 7) sau khi tiêm mũi ba 3 tháng.

Nếu trong thời gian theo dõi, đối tượng nghiên cứu nhiễm COVID-19 thì họ sẽ dừng đánh giá kháng thể trung hòa tại thời điểm đó.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức ước lượng một giá trị trung bình

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \sigma^2}{\epsilon^2 \mu^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu nghiên cứu cần có.

σ : độ lệch chuẩn (từ nghiên cứu trước hoặc nghiên cứu thử).

α : mức ý nghĩa thống kê, lấy mức ý nghĩa 95%, tức là $\alpha = 0,05$.

$Z_{1-\alpha/2}$: giá trị Z thu được từ bảng Z tương ứng với α được chọn.

μ : giá trị trung bình (từ nghiên cứu trước hoặc nghiên cứu thử).

ϵ : Khoảng sai lệch tương đối mong muốn, chọn $\epsilon = 0,05$.

- Đối với vắc-xin AstraZeneca: chọn $\mu = 6,5$ AU/ml, $\sigma = 2,123$.⁴

$$n = \frac{1,96^2 \times 2,1^2}{0,05^2 \times 6,5^2} = 161$$

- Đối với vắc-xin Pfizer: chọn $\mu = 2419$ U/ml, $\sigma = 725,824$.⁵

$$n = \frac{1,96^2 \times 725,8^2}{0,05^2 \times 2419,0^2} = 139$$

Cỡ mẫu cho nhóm tiêm AstraZeneca là 161, dự phòng 30% đối tượng bỏ cuộc hoặc bị loại giữa nghiên cứu, nên chọn cỡ mẫu là 209. Cỡ mẫu cho nhóm tiêm Pfizer là 139, dự phòng 30% đối tượng bỏ cuộc hoặc bị loại giữa nghiên cứu, nên chọn cỡ mẫu là 185.

Thực tế nghiên cứu này đã thực hiện trên 386 đối tượng, trong đó 205 đối tượng tiêm AstraZeneca, 181 đối tượng tiêm Pfizer.

Phương pháp chọn mẫu

- Tại Hà Nội: Những người cao tuổi tiêm vắc xin tại Viện Dưỡng lão ALH và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội được mời sàng lọc và mời những người đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Người cao tuổi được giải thích về mục đích nghiên cứu, nội dung nghiên cứu và ký vào bản cam kết tham gia nghiên cứu nếu đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tại Hưng Yên: tại xã Xuân Quan và Thắng Lợi, chính quyền xã lên danh sách những người cao tuổi chưa tiêm vắc xin phòng COVID-19. Tại buổi tiêm phòng mũi đầu tiên, cán bộ nghiên cứu Trường Đại học Y Hà Nội sẽ tiến hành sàng lọc, mời những người đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Người cao tuổi được giải thích về mục đích nghiên cứu, nội dung nghiên cứu và ký vào bản cam kết tham gia nghiên cứu nếu đồng ý tham gia nghiên cứu.

Việc sàng lọc và mời đối tượng tham gia nghiên cứu được tiến hành đến khi đủ cỡ mẫu nghiên cứu

Biến số, chỉ số

- **Biến số về đặc điểm nhân khẩu học:** Tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ.

- **Biến số về định lượng kháng thể sau các mũi tiêm vắc-xin**

- **Biến số về phản ứng sau tiêm chủng:** Sốt, mệt mỏi, biểu hiện tại chỗ tiêm, tăng cảm giác đau.

Phương pháp và công cụ thu thập thông tin

Quy trình thu thập số liệu:

Những đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu sau khi ký vào Bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu.

Được gán một mã định danh riêng, mã gồm 6 chữ số và được sử dụng trong suốt quá trình nghiên cứu.

Sau khi khám sàng lọc trước tiêm, đối tượng được đưa đi lấy máu làm xét nghiệm. Mỗi đối tượng lấy 4ml máu ở mỗi vòng. Trên ống máu của đối tượng có mã của đối tượng và thời gian lấy máu. Máu sẽ được để môi trường ngoài trong đúng 30 phút sau đó được cho vào phích bảo quản lạnh. Thông tin đối tượng và thời gian lấy máu cũng được ghi vào giấy theo dõi mẫu để gửi cho phòng thí nghiệm cùng với mẫu.



Sau đó, đối tượng sẽ được đưa đi tiêm vắc-xin.

Một tuần sau khi tiêm chủng mũi 1 và mũi 2 đối tượng sẽ được gọi điện để phỏng vấn các phản ứng sau tiêm. Công cụ thu thập số liệu là bộ câu hỏi phỏng vấn thiết kế sẵn.

Việc lấy máu xét nghiệm được thực hiện lần lượt tại các thời điểm tiếp theo bao gồm:

- 1) sau tiêm mũi thứ nhất 14 ngày;
- 2) ngay trước khi tiêm mũi 2;
- 3) sau tiêm mũi thứ hai 14 ngày;
- 4) sau tiêm mũi thứ hai 56 ngày;
- 5) trước khi tiêm mũi 3 (tương ứng sau khi tiêm mũi hai 3 tháng);
- 6) sau khi tiêm mũi ba 3 tháng.

Nếu trong thời gian theo dõi, đối tượng

nghiên cứu nhiễm COVID-19 thì họ sẽ dừng đánh giá kháng thể trung hòa tại thời điểm đó.

Phương pháp phát hiện kháng thể trung hòa SARS-CoV-2

Xét nghiệm sCOVG (IgG SARS-CoV-2) anti-RBD là xét nghiệm định tính & định lượng (1 index = 1 U/ml) để phát hiện kháng thể trung hòa. Tới nay anti-RBD được xem là kháng thể có khả năng trung hòa vi rút SARS-CoV-2. Nghiên cứu của Franco Mastroianni n đánh giá sCOVG ở 103 cán bộ y tế (HCW - Healthcare workers) tiêm vaccine Pfizer, kết quả cho thấy hầu hết các trường hợp có sCOVG rơi vào khoảng 30 - 1900 U/ml.⁶

Nghiên cứu sử dụng bộ kit của Siemens Healthineers và quy trình xét nghiệm được dựa trên hướng dẫn sử dụng Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (sCOVG) vào 10/2020.

Xét nghiệm nồng độ kháng thể kháng SARS-CoV-2 được thực hiện tại phòng xét nghiệm của Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Phòng xét nghiệm sử dụng hệ thống được cấu hình Atellica Solution SCL (Siemens Clinical Laboratory) của hãng Siemens, Đức. Đây là hệ thống máy phân tích sinh hóa, miễn dịch tích hợp linh hoạt, có thể mở rộng và tự động hóa, giúp kiểm soát dễ dàng, đơn giản hóa quy trình vận hành và có hiệu suất tốt hơn. Hệ thống sử dụng 2 máy xét nghiệm AtellicaTM CH 930 Analyzer (serial number: CM00785) và AtellicaTM IM 1600 Analyzer (serial number: IH00767).

Xử lý số liệu

- Số liệu phỏng vấn bộ câu hỏi sau khi thu thập sẽ được nhập liệu bằng phần mềm KoboToolBox.

- Số liệu được xuất ra tệp Excel và ghép với kết quả nồng độ xét nghiệm các vòng theo mã của từng đối tượng.

- Số liệu được làm sạch và phân tích bằng phần mềm Stata 15.0.

- Các biến số được mô tả bằng tỷ lệ phần trăm đối với các biến định tính; giá trị trung bình, độ lệch chuẩn đối với biến định lượng có phân bố chuẩn; trung vị, khoảng tứ phân vị đối với biến định lượng có phân bố không chuẩn.

- Các kết quả đầu ra được đánh giá dựa trên 7 thời điểm đã nêu trên.

3. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y

Hà Nội theo GCN số 573/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 18 tháng 11 năm 2022.

- Đối tượng nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Các thông tin thu thập được hoàn toàn phục vụ cho mục đích của đề tài.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu theo loại vắc xin tiêm 2 mũi đầu tiên

Thông tin chung	Tần số (%)		
	AstraZeneca ^R (n =205)	Pfizer ^R (n = 181)	Tổng (n = 386)
Tuổi			
60 - 69 (n, %)	113 (55,1%)	68 (37,6%)	181 (46,9%)
70 - 79 (n, %)	62 (30,2%)	67 (37,0%)	129 (33,4%)
≥ 80 (n, %)	30 (14,7%)	42 (23,2%)	72 (18,7%)
Không xác định	0 (0)	4 (2,2%)	4 (1,0%)
Tuổi trung bình (X±SD)	69,7 ± 8,4	72,1 ± 8,0	70,8 ± 8,3
Giới			
Nam	106 (51,7%)	62 (34,3%)	168 (43,5%)
Nữ	99 (48,3%)	119 (65,7%)	218 (56,5%)
Nghề nghiệp			
Cán bộ nghỉ hưu	110 (53,7%)	77 (42,5%)	187 (48,5%)
Làm nông	84 (41,0%)	104 (57,5%)	188 (48,7%)
Kinh doanh/ dịch vụ	11 (5,3%)	0	11 (2,8%)

Ở nhóm các đối tượng tiêm vắc-xin AstraZeneca, nam giới chiếm tỷ lệ 51,7%, nữ giới chiếm 48,3. Ở nhóm các đối tượng tiêm vắc-xin Pfizer, nam giới là 34,3%, nữ giới là 65,7%. Phần

lớn các đối tượng tham gia nghiên cứu có tuổi từ 60 đến 69 tuổi(46,9%); Tuổi trung bình của các đối tượng tham gia nghiên cứu là 70,8 (95%CI: 70,0 - 71,7). Trong cả 2 nhóm tiêm AstraZeneca

và Pfizer đa số những đối tượng tiêm là cán bộ
nghỉ hưu (48,5%), làm nông (48,7%).

2. Hiệu giá kháng thể sau khi tiêm vắc-xin phòng COVID-19

Bảng 2. Nồng độ kháng thể tại 7 thời điểm sau khi tiêm 3 mũi vắc-xin phòng COVID-19

Vòng	Nồng độ kháng thể trung vị và trung bình (n = 386)		
	Astra (n = 205)	Pfizer (n = 181)	P*
	Nồng độ kháng thể U/ml (trung bình, trung vị, IQR)		
1 (Trước tiêm mũi 1)	0,05 ± 0,11 (n = 204) 0,005 0,005 - 0,04	0,10 ± 0,38 (n = 178) 0,02 (0,005 - 0,07)	0,005
2 (Sau tiêm mũi 1, 14 ngày)	5,45 ± 7,86 (n = 167) 2,91 1,35 - 5,68	N/A (n = 0)	
3 (Trước tiêm mũi 2)	4,40 ± 16,81 (n = 177) 1,91 0,78 - 3,31	9,36 ± 10,61 (n = 171) 6,51 (2,4 - 13,34)	0,0000
4 (Sau tiêm mũi 2, 14 ngày)	23,95 ± 38,13 (n = 161) 14,8 6,48 - 25,33	137,95 ± 107,28 (n = 153) 118,17 (70,25 - 168,56)	0,0000
5 (Sau tiêm mũi 2, 56 ngày)	29,84 ± 170,10 (n = 156) 7,24 2,94 - 13,8	27,34 ± 17,71 (n = 28) 25,49 (13,15 - 37,07)	0,0000
6 (Trước tiêm mũi 3, sau mũi 2, 3 tháng)	40,45 ± 96,20 (n = 69) 5,14 2,77 - 22,78	17,04 ± 21,08 (n = 18) 9,88 7,47 - 19,77	0,0004
7 (Sau tiêm mũi 3, 3 tháng)	85,72 ± 89,76 (n = 79) 60,23 32,47 - 116,03	217,64 ± 317,64 (n = 65) 86,09 19,31 - 288,44	0,34

* *Wilcoxon-Man-Whitney test*

Chỉ số nồng độ kháng thể là phân bố không chuẩn, có khoảng dao động từ giá trị nhỏ nhất đến giá trị lớn nhất rất lớn. Có sự gia tăng nồng độ kháng thể sau từng vòng. Đặc biệt, lượng kháng thể tăng mạnh sau khi tiêm mũi 2 và mũi 3 ở cả 2 nhóm. So sánh giữa 2 loại vắc-xin, Pfizer cho hiệu quả sinh kháng thể cao hơn khá nhiều, cụ thể là gấp 3,4 lần tại thời điểm trước khi tiêm

mũi 2 (6,51 U/ml với 1,91 U/ml) và gấp gần 8 lần tại thời điểm 14 ngày sau tiêm mũi 2 (118,17 U/ml với 14,8 U/ml). Sau khi tiêm mũi 2 3 tháng thì nồng độ kháng thể ở 2 nhóm đều giảm thấp. Tuy nhiên, sau khi tiêm mũi 3 vắc-xin Moderna thì nồng độ kháng thể cả 2 nhóm đều tăng mạnh và vẫn duy trì được ở mức cao tại thời điểm sau 3 tháng (60,23 U/ml và 86,09 U/ml).

Bảng 3. Tỷ lệ gặp phản ứng phụ sau tiêm vắc-xin phòng COVID-19

Phản ứng phụ sau tiêm	AstraZeneca		Pfizer	
	Mũi 1	Mũi 2	Mũi 1	Mũi 2
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sốt	48 23,76%	3 2,04%	18 10,65%	5 3,96%
Mệt mỏi, bồn chồn, ớn lạnh	73 36,14%	15 10,20%	30 17,75%	16 9,47%
Biểu hiện tại chỗ tiêm	51 25,25%	40 27,21%	70 41,42%	18 10,65%
Tăng cảm giác đau	76 37,62%	11 7,48%	14 8,28%	3 1,78%
Khác (tiêu hoá, ngoài da...)	14 6,93%	0	0	0

Khi được hỏi về phản ứng sau tiêm của các đối tượng, thấy có sự khác biệt giữa 2 nhóm tiêm AstraZeneca và Pfizer. Cụ thể đối với mũi 1, tỷ lệ sốt sau tiêm AstraZeneca (23,76%) cao hơn gấp đôi Pfizer (10,65%), tỷ lệ các triệu chứng mệt mỏi, bồn chồn, ớn lạnh ở AstraZeneca (36,14%) cũng cao hơn gấp đôi Pfizer (17,57%), ngược lại tỷ lệ xuất hiện các biểu hiện tại chỗ của Pfizer (41,42%) lại cao gần gấp đôi AstraZeneca (25,25%), tỷ lệ tăng cảm giác đau sau tiêm AstraZeneca (37,62%) cao gấp 4,5 lần Pfizer (8,28%). Các triệu chứng khác ở ngoài da, miệng, họng... không ghi nhận ở các đối tượng sau tiêm Pfizer còn ở các đối tượng sau tiêm AstraZeneca thì xuất hiện với tỷ lệ thấp từ 0 - 2,97%. Tuy nhiên, các phản ứng phụ sau khi tiêm mũi 2 ở AstraZeneca và Pfizer là tương đương nhau và đều giảm rõ rệt so với mũi 1.

IV. BÀN LUẬN

1. Hiệu giá kháng thể sau tiêm vắc-xin phòng COVID-19

Kết quả định lượng kháng thể IgG anti RBD của mẫu nghiên cứu cho thấy hầu hết các đối tượng đã tiêm vắc-xin đều có đáp ứng miễn dịch với SARS-CoV-2 với nồng độ kháng thể ≥ 1 U/ml, kết quả này giống với kết quả trong thử nghiệm lâm sàng của vắc-xin AstraZeneca và Pfizer về khả năng sinh miễn dịch sau tiêm.^{7,8} Nồng độ kháng thể IgG anti RBD thay đổi theo thời gian qua 3 mũi tiêm. Cụ thể, đối với vắc-xin AstraZeneca sau khi tiêm mũi một 14 ngày, trung vị nồng độ kháng thể là 2,91 U/ml, khoảng tứ phân vị dao động từ 1,35 đến 5,68. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của của Seri Jeong, với 4,0 U/ml tại thời điểm 11 ngày sau tiêm mũi 1.⁹ Tuy nhiên, kết quả này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Ramasamy. Nghiên cứu trên cho kết quả trung vị nồng độ kháng thể IgG anti RBD 14 ngày sau tiêm mũi 1 vắc-xin AstraZeneca của nhóm người trên 70 tuổi là 10 AU/ml.¹⁰ Sau đó nồng độ giảm dần vào đến thời điểm trước tiêm mũi hai. Sau tiêm mũi hai 14 ngày, nồng độ kháng thể đạt đỉnh với trung vị nồng độ là

14,8 U/ml, khoảng tứ phân vị dao động từ 6,48 đến 25,33, cao hơn 5 lần so với thời điểm sau tiêm mũi một 14 ngày ($p < 0,05$, Wilcoxon test). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu bước đầu mô tả nồng độ kháng thể kháng vi rút SARS-CoV-2 sau tiêm vắc-xin của Nguyễn Thanh Hồi thu được nồng độ kháng thể IgG cao nhất vào thời điểm 14 ngày sau tiêm mũi 2 (400 AU/ml).¹¹ Nghiên cứu về khả năng sinh miễn dịch của vắc-xin AstraZeneca của Pedro M. Folegatti cũng chỉ ra rằng giá trị nồng độ kháng thể tăng lên và đạt đỉnh sau tiêm mũi hai là 14 ngày (639 EU).⁷ Nghiên cứu của Seri Jeong cũng so sánh sự thay đổi nồng độ kháng thể sau tiêm mũi một và mũi hai cũng cho rằng mức định lượng ở thời điểm 21 ngày sau khi tiêm mũi 2 cao hơn đáng kể so với ở thời điểm sau tiêm mũi 1 (trung vị, 16,8 so với 6,5 U/ml).⁹ Lượng kháng thể giảm dần sau tiêm mũi 2 56 ngày còn 7,24 U/ml và sau 3 tháng chỉ còn 5,14 U/ml. Tuy nhiên, sau khi tiêm mũi 3 3 tháng thì lượng kháng thể tăng cao ở mức 60,23 U/ml cao gấp 11,7 lần so với sau tiêm mũi 2 3 tháng. Điều này có thể giải thích là do tại thời điểm tiêm mũi 3, địa phương được phân bổ vắc-xin Moderna nên toàn bộ đối tượng tham gia nghiên cứu được tiêm mũi 3 là vắc-xin Moderna thay vì AstraZeneca. Đối với nhóm đối tượng tiêm Pfizer, vì khoảng cách tiêm giữa mũi 2 và mũi 1 là 21 ngày nên nhóm đối tượng này không tiến hành xét nghiệm vòng 2 sau tiêm mũi 1 14 ngày, mà tiến hành xét nghiệm trước khi tiêm mũi 2 tương ứng với sau tiêm mũi 1 21 ngày. Cụ thể, sau khi tiêm mũi một 21 ngày, trung vị nồng độ kháng thể tăng lên là 6,51 U/ml, khoảng tứ phân vị dao động từ 2,4 đến 13,3. Kết quả trên thấp hơn đáng kể so với kết quả nghiên cứu của Firinu. Ở nghiên cứu của Firinu, tại thời điểm 3 tuần sau tiêm mũi 1, trung vị nồng độ kháng thể là 46,32 U/ml.²⁸ Sau đó, nồng độ kháng thể tiếp tục tăng và đạt đỉnh tại thời điểm sau tiêm vắc-

xin mũi thứ hai 14 ngày với nồng độ trung vị là 118,2 U/ml, khoảng tứ phân vị là 70,3 đến 168,6, gấp hơn 18 lần so với nồng độ kháng thể sau tiêm mũi một ($p < 0,05$, Wilcoxon test). Kết quả này tương tự nghiên cứu về khả năng sinh miễn dịch của vắc-xin dựa vào mRNA của Edward E. Walsh. Nghiên cứu chỉ ra rằng hiệu giá kháng thể cao nhất được đo trong các mẫu máu tại thời điểm 14 ngày sau tiêm mũi 2.¹⁰ Một nghiên cứu khác của Jia Wei cũng cho kết quả tương tự.¹² Nghiên cứu cho rằng nồng độ kháng thể đạt đỉnh tại thời điểm 14 ngày sau tiêm mũi 2, tuy nhiên trung vị nồng độ kháng thể IgG anti RBD ở nghiên cứu này là 253,8 AU/ml, cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Nồng độ kháng thể giảm còn 9,88 U/ml tới trước khi tiêm mũi 3 (tương ứng với 3 tháng sau khi tiêm mũi 2) và tăng vọt lên 86,09 U/ml sau khi tiêm mũi 3 3 tháng. Đối với nhóm đối tượng này cũng được tiêm mũi 3 là vắc-xin Moderna.

So sánh nồng độ kháng thể giữa hai nhóm tiêm AstraZeneca và Pfizer cho thấy nồng độ sau khi tiêm mũi 1 và mũi 2 vắc-xin AstraZeneca thấp hơn đáng kể so với nhóm tiêm Pfizer (14,8 U/ml so với 118,17 U/ml sau tiêm mũi 2 14 ngày và 25,5 U/ml so với 7,2 U/ml sau tiêm mũi 2 56 ngày). Tuy nhiên, đối với mũi thứ 3, cả 2 nhóm đối tượng đều được tiêm vắc-xin Moderna nên lượng kháng thể không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với mức 60,23 U/ml và 86,09 U/ml.

2. Phản ứng phụ sau tiêm vắc-xin phòng COVID-19

Trong cả 2 nhóm tiêm AstraZeneca và Pfizer ở cả mũi 1 và mũi 2 đều không có trường hợp nào gặp phản ứng trầm trọng sau tiêm. Đối với nhóm tiêm AstraZeneca, có thể thấy tác dụng phụ xảy ra cao ở mũi đầu với tỉ lệ một mỗi 35,14%, tăng cảm giác đau 37,62%. Kết quả này tương tự như kết quả báo cáo tại Anh từ ngày 8/12/2020 đến ngày 10/3/2021 với

345.280 người đã tiêm liều ChAdOx1 nCoV-19 đầu tiên, các tác dụng phụ toàn thân thường được báo cáo nhất là mệt mỏi và đau đầu với tỷ lệ tương ứng là 33,7% và 22,8%; trong khi đó tỷ lệ sốt sau tiêm chỉ là 8,2%.¹³ Đối với nhóm tiêm vắc-xin Pfizer thì phản ứng biểu hiện tại chỗ tiêm chiếm tỉ lệ lớn nhất với 41,2%, trong nghiên cứu của Menni tại Anh thì phản ứng sau tiêm Pfizer gặp nhiều nhất cũng là biểu hiện tại chỗ tiêm nhưng được báo cáo với tỉ lệ lớn hơn lên đến 71,9%, tuy nhiên mẫu nghiên cứu của Menni là đối tượng trên 18 tuổi.¹⁴

V. KẾT LUẬN

Nồng độ kháng thể kháng vi rút SARS-CoV-2 đạt đỉnh sau tiêm vắc-xin mũi 2 vào thời điểm 14 ngày, giảm dần đến thời điểm trước khi tiêm mũi 3 và sau đó tiếp tục tăng khi được tiêm bổ sung mũi thứ 3. Lượng kháng thể sau khi tiêm mũi 3 cao hơn hẳn so với sau khi tiêm mũi 2 ở thời điểm 3 tháng. Tuy nhiên, nồng độ kháng thể ở nhóm tiêm vắc-xin Pfizer cao hơn so với nhóm tiêm vắc-xin AstraZeneca.

Kết quả nghiên cứu cho thấy việc tiêm vắc-xin phòng COVID-19 giúp cơ thể sản sinh ra kháng thể chống lại vi rút SARS-CoV-2. Tuy nhiên, lượng kháng thể này khác nhau giữa các loại vắc-xin và thay đổi theo thời gian sau khi tiêm phòng.

Cả 2 loại vắc-xin Astrazeneca và Pfizer đều thể hiện sự an toàn khi không có trường hợp phản ứng nặng nào xảy ra. Các phản ứng thông thường gặp ở mũi 1 cao hơn mũi 2 với tỉ lệ ở nhóm Astrazeneca cao hơn so với nhóm Pfizer.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://covid19.who.int/>;
2. Chang JH, Chiou JF, Hung CS, et al. Humoral Immunogenicity and Reactogenicity of the Standard ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination in Taiwan. *Vaccines*. 2022; 10(2): 312.

doi:10.3390/vaccines10020312.

3. 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). *The Lancet*. 2021; 398(10304): 981-990. doi:10.1016/S0140-6736(21)01699-8.

4. Barin B, Kasap U, Selçuk F, Volkan E, Uluçkan Ö. Comparison of SARS-CoV-2 anti-spike receptor binding domain IgG antibody responses after CoronaVac, BNT162b2, ChAdOx1 COVID-19 vaccines, and a single booster dose: a prospective, longitudinal population-based study. *Lancet Microbe*. 2022; 3(4): e274-e283. doi:10.1016/S2666-5247(21)00305-0.

5. Wheeler SE, Shurin GV, Yost M, et al. Differential Antibody Response to mRNA COVID-19 Vaccines in Healthy Subjects. *Microbiol Spectr*. 9(1): e00341-21. doi:10.1128/Spectrum.00341-21.

6. Franco Mastroianni et al. SARS-CoV-2 antibody response after BNT162b2 mRNA vaccine in healthcare workers: Nine-month of follow-up. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2022.100175>.

7. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020; 396(10249): 467-478. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4.

8. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine | NEJM. Accessed November 2, 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2035389>.

9. Jeong S, Lee N, Lee SK, et al. Comparing Five SARS-CoV-2 Antibody Assay Results

Before and After the First and Second ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination Among Health Care Workers: A Prospective Multicenter Study. *Journal of Clinical Microbiology*. 0(ja): JCM.01788-21. doi:10.1128/JCM.01788-21.

10. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. Published online October 14, 2020: NEJMoa2027906. doi:10.1056/NEJMoa2027906.

11. Nguyễn Thanh Hồi. Bước đầu mô tả nồng độ kháng thể kháng vi rút sau tiêm vắc-xin phòng COVID-19. <https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/article/view/1219/1070>.

12. Wei J, Pouwels KB, Stoesser N, et al. Antibody responses and correlates of protection in the general population after two doses of the ChAdOx1 or BNT162b2 vaccines. *Nat Med*. Published online February 14, 2022: 1-11. doi:10.1038/s41591-022-01721-6.

13. “<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>,” 2022.

14. Cristina Menni, Kerstin Klaser, Anna May. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study, *The Lancet*, 2021.

Summary

ANTI-SARS-COV-2 ANTIBODY LEVELS AND SIDE EFFECTS IN THE ELDERLY AFTER COVID-19 VACCINATION IN HA NOI AND HUNG YEN IN 2021 - 2022

The purpose of this study was to report the anti-SARS-CoV-2 antibody levels after COVID-19 vaccination and side effects in elderly people in Hanoi and Hung Yen in 2021 - 2022. Results of a longitudinal follow-up study of 2 groups of subjects who received 2 doses of AstraZeneca vaccine and 2 doses of Pfizer vaccine followed by a 3rd dose of the Moderna vaccine, are as follows: in both groups, after the second injection, the concentration of anti-SARS-CoV-2 antibodies peaked at 14 days (14.8 U/ml for AstraZeneca and 118.2 U/ml for Pfizer) and gradually decreased to very low level at 3 months post-vaccination. However, antibody levels were higher in the Pfizer vaccine group than in the AstraZeneca vaccine group with concentrations of 5.1 U/ml and 9.9 U/ml, respectively. After the 3rd dose with Moderna, antibody levels spiked and remained high after 3 months in both groups (60.2 U/ml and 86.1 U/ml). Side effects after the first injection in the AstraZeneca group were higher than in the Pfizer group with symptoms of fever, fatigue, injection site manifestations, and increased pain sensation. However, the rate of these symptoms decreased sharply and there was no difference between the 2 groups after the 2nd injection. Conclusion: COVID-19 vaccines produce antibodies against the SARS-CoV-2 virus; however, the amount of this antibody varies between subjects and types of vaccine and changes over time after vaccination. The Astrazeneca group had a high rate of side effects after the 1st dose, but after the 2nd dose, the rate of these reactions decreased significantly and was similar to the Pfizer group.

Keywords: Antibody concentration, SARS-CoV-2, AstraZeneca, Pfizer, Moderna, side effects vaccination.