

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG



LÊ THỊ THANH

**NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG KHÁNG THỂ
KHÁNG SARS-COV-2 TRONG QUẦN THỂ NGƯỜI
NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC TẠI MỘT SỐ TỈNH
MIỀN BẮC VÀ MIỀN TRUNG VIỆT NAM, 2020-2021**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ SINH HỌC

Hà Nội – 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG



LÊ THỊ THANH

**NGHIÊN CỨU ĐÁP ỨNG KHÁNG THỂ
KHÁNG SARS-COV-2 TRONG QUẦN THỂ NGƯỜI
NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC TẠI MỘT SỐ TỈNH
MIỀN BẮC VÀ MIỀN TRUNG VIỆT NAM, 2020-2021**

Ngành: Vi sinh vật học

Mã số: 9 42 01 07

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS. Lê Thị Quỳnh Mai*
- 2. TS. Hoàng Vũ Mai Phương*

Hà Nội – 2024

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu khoa học của riêng tôi, dưới sự hướng dẫn của GS.TS Lê Thị Quỳnh Mai và TS. Hoàng Vũ Mai Phương. Các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được bảo vệ ở bất kỳ học vị nào.

Tôi xin nhận toàn bộ trách nhiệm nếu có sự sao chép, thiếu trung thực nào trong luận án tiến sĩ này.

Nghiên cứu sinh

Lê Thị Thanh

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt thời gian tham gia học tiến sĩ từ năm 2018 đến nay, tôi đã nhận được rất nhiều điều kiện thuận lợi để có thể hoàn thành được quá trình đào tạo của mình. Trước tiên, tôi xin trân trọng cảm ơn **Đảng uỷ, Ban lãnh đạo** Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong công tác cũng như trong quá trình đào tạo tại đơn vị.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo cùng toàn thể cán bộ công tác tại **Trung tâm đào tạo & Quản lý khoa học** và **Khoa Vi rút**, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã luôn tạo điều kiện thuận lợi nhất và giúp đỡ tôi trong học tập và công tác.

Em xin gửi lời cảm ơn các Thầy, Cô **Bộ môn Vi sinh vật học** và các **Bộ môn khác** của Trung tâm đào tạo & Quản lý khoa học đã giảng dạy cho em nhiều kiến thức trong lĩnh vực vi sinh vật và lĩnh vực có liên quan khác.

Lời cảm ơn sâu sắc nhất cho em được gửi tới **GS.TS Lê Thị Quỳnh Mai** và **TS. Hoàng Vũ Mai Phương**, Người đã giúp em có định hướng nghiên cứu và luôn tận tình giảng dạy, cho em có thêm nhiều kiến thức chuyên sâu cũng như kinh nghiệm quý báu trong học thuật và trong nghiên cứu khoa học. Sự động viên và hỗ trợ không ngừng của các cô đã giúp em vượt qua khó khăn trong suốt quá trình học của mình.

Bên cạnh đó, em cũng xin trân trọng cảm ơn **PGS. TS. Nguyễn Lê Khánh Hằng**, người đã giúp em mở rộng sự hiểu biết ngay từ những ngày đầu tiên thực hiện nghiên cứu huyết thanh học.

Tôi cũng xin trân trọng cảm ơn công sức to lớn của các anh, chị đồng nghiệp đã và đang công tác tại **Phòng thí nghiệm Cúm** và **Phòng thí nghiệm Các tác nhân vi rút lây truyền từ động vật sang người**, luôn đồng hành cùng tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu. Tôi cũng xin được gửi lời cảm ơn tới các anh, chị đồng nghiệp công tác tại các đơn vị khác đã cùng tham gia trong nghiên cứu này.

Cuối cùng, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn gia đình, người thân đã luôn tin tưởng, động viên và hỗ trợ tôi mọi mặt, giúp tôi có thêm động lực để hoàn thành quá trình đào tạo của mình.

NCS Lê Thị Thanh

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	3
1.1. KHÁI QUÁT VỀ VI RÚT SARS-COV-2	3
1.1.1. Phân loại và hình thái SARS-CoV-2.....	3
1.1.2. Cấu trúc SARS-CoV-2.....	5
1.2. TÌNH HÌNH DỊCH COVID-19 TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM.....	8
1.2.1. Tình hình dịch COVID-19 trên thế giới.....	8
1.2.1. Tình hình dịch COVID-19 ở Việt Nam	9
1.2.3. Đặc điểm một số biến thể quan tâm (VOI) của vi rút SARS-CoV-2 lưu hành ở Việt Nam.....	14
1.3. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG LẠI SARS-COV-2	18
1.3.1. Đáp ứng miễn dịch chống lại SARS-CoV-2.....	18
1.3.2. Hồ sơ kháng thể kháng thể kháng SARS-CoV-2.....	20
1.3.3. Vai trò của kháng nguyên protein S và protein N trong xét nghiệm kháng thể kháng SARS-CoV-2.....	22
1.4. VẮC XIN PHÒNG COVID-19	24
1.4.1. Các nền tảng sản xuất vắc xin SARS-CoV-2.....	24
1.4.2. Các loại vắc xin phòng COVID-19 được chấp thuận sử dụng tại Việt Nam.....	27
1.4.3. Tình hình tiêm phòng vắc xin COVID-19 ở Việt Nam giai đoạn 2021-2022	29
1.5. KỸ THUẬT XÉT NGHIỆM HUYẾT THANH HỌC PHÁT HIỆN KHÁNG THỂ KHÁNG SARS-COV-2.....	30
CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34

2.1. MỤC TIÊU 1: XÁC ĐỊNH TỈ LỆ KHÁNG THỂ KHÁNG SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC TẠI MỘT SỐ TỈNH MIỀN BẮC VÀ MIỀN TRUNG VIỆT NAM, 2020-2021.....	34
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	34
2.1.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	35
2.1.3. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu.....	36
2.1.4. Biến số, chỉ số nghiên cứu	37
2.2. MỤC TIÊU 2: XÁC ĐỊNH KHÁNG THỂ TRUNG HOÀ SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC CHƯA TIÊM VẮC XIN PHÒNG COVID-19 TẠI ĐỊA BÀN NGHIÊN CỨU.....	38
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu.....	38
2.2.3. Biến số, chỉ số nghiên cứu	39
2.3. QUY TRÌNH THU THẬP DỮ LIỆU	40
2.3.1. Sơ đồ nghiên cứu.....	40
2.3.2. Quy trình thu thập thông tin của đối tượng lấy mẫu	40
2.3.3. Các quy trình xét nghiệm	42
2.3.4. Phân tích số liệu	53
2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	54
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ	55
3.1. ĐẶC ĐIỂM QUẦN THỂ MẪU NGHIÊN CỨU.....	55
3.1.1. Đặc điểm của quần thể đối tượng lấy mẫu.....	55
3.1.2. Đặc điểm mẫu thu thập của nhóm Người nhiễm	56
3.1.3. Đặc điểm mẫu thu thập của nhóm Người tiếp xúc.....	58
3.2. TỈ LỆ KHÁNG THỂ KHÁNG SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC TẠI MỘT SỐ TỈNH MIỀN BẮC VÀ MIỀN TRUNG VIỆT NAM, 2020-2021.....	60

3.2.1. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N, S và tồn lưu kháng thể của nhóm Người nhiễm chưa tiêm vắc xin.	60
3.2.2. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N, S của nhóm Người nhiễm tiêm vắc xin.	63
3.2.3. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N của nhóm Người tiếp xúc chưa tiêm vắc xin.	65
3.2.4. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N, S và thời gian xuất hiện kháng thể sau tiêm của nhóm Người tiếp xúc tiêm vắc xin.	68
3.3. KHÁNG THỂ TRUNG HOÀ SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC CHƯA TIÊM VẮC XIN PHÒNG COVID-19.	72
3.3.1. Xác định hiệu giá của chủng vi rút.	72
3.3.2. Tỷ lệ kháng thể trung hoà và định lượng hiệu giá kháng thể trung hoà trong mẫu huyết thanh dương tính ELISA kháng thể kháng protein N.	73
3.3.3. Mối liên quan giữa kết quả PRNT ₅₀ với giá trị OD (ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N).	76
3.3.4. Sự tồn lưu của kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 trong mẫu huyết thanh của nhóm Người nhiễm.	80
3.3.5. Tương tác của kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 với các biến thể vi rút SARS-CoV-2.	81
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.	83
4.1. ĐẶC ĐIỂM QUẦN THỂ MẪU NGHIÊN CỨU.	83
4.1.1. Số mẫu thu thập theo thời gian lấy mẫu và tiền sử tiêm vắc xin phòng COVID-19.	83
4.1.2. Số mẫu thu thập theo loại vắc xin và số mũi vắc xin đã tiêm.	84
4.1.3. Thời điểm thu thập mẫu huyết thanh	85
4.2. TỶ LỆ KHÁNG THỂ KHÁNG SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC TẠI MỘT SỐ TỈNH MIỀN BẮC VÀ MIỀN TRUNG VIỆT NAM, 2020-2021.	85
4.2.1. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N, S và tồn lưu kháng thể của nhóm Người nhiễm chưa tiêm vắc xin	86

4.2.2. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N, S của nhóm Người nhiễm tiêm vắc xin	89
4.2.3. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N của nhóm Người tiếp xúc chưa tiêm vắc xin	90
4.2.4. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N, S và thời gian xuất hiện kháng thể sau tiêm của Người tiếp xúc tiêm vắc xin	96
4.3. KHÁNG THỂ TRUNG HOÀ SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC CHƯA TIÊM VẮC XIN PHÒNG COVID-19.....	102
4.3.1. Xác định hiệu giá của chủng vi rút.	102
4.3.2. Tỷ lệ kháng thể trung hoà và định lượng hiệu giá kháng thể trung hoà trong mẫu huyết thanh dương tính ELISA kháng thể kháng protein N.....	103
4.3.3. Mối liên quan giữa kết quả PNRT ₅₀ với giá trị OD (ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N).....	105
4.3.4. Sự tồn lưu của kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 theo thời gian trong mẫu huyết thanh của nhóm Người nhiễm.	105
4.3.5. Tương tác của kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 với các biến thể vi rút SARS-CoV-2.....	106
HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	108
KẾT LUẬN	109
KHUYẾN NGHỊ.....	110
DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ XUẤT BẢN LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC. GIẤY CHỨNG NHẬN CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH & GIẤY XÁC NHẬN CHO PHÉP SỬ DỤNG SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ACE2:	Angiotensin-converting enzyme 2 (enzyme chuyển Angiotensin 2)
COVID-19:	Coronavirus disease 2019 (bệnh do vi rút corona gây ra năm 2019)
DNA:	Deoxy-ribonucleic acid (DNA)
dsRNA:	Double-stranded RNA (RNA sợi kép)
E:	Envelope (vỏ)
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay (kỹ thuật miễn hấp phụ miễn dịch gắn enzyme)
ICTV:	International Committee on Taxonomy of Virus (Hội đồng quốc tế về phân loại vi rút)
Il:	Interleukin
IgA:	Immunoglobulin A (Kháng thể IgA)
IgM:	Immunoglobulin M (Kháng thể IgM)
IgG:	Immunoglobulin G (Kháng thể IgG)
KT:	Kháng thể
M:	Membrane (màng)
MERS-CoV:	Middle East respiratory syndrome coronavirus (Vi rút corona gây hội chứng hô hấp cấp Trung Đông)
MHC:	Major histocompatibility complex (Phức hệ phù hợp tổ chức chính)
mRNA:	messenger ribonucleic acid (RNA thông tin)
N:	Nucleocapsid
Nsp:	non-structural protein (protein không cấu trúc)
RBD:	Receptor-binding domain (vùng gắn thụ thể)

RdRp:	RNA-dependent RNA polymerase (RNA polymerase phụ thuộc RNA)
RNA:	Ribonucleic acid (RNA)
PRNT:	Plaque reduction neutralization tests (phản ứng trung hoà giảm đám hoại tử)
S:	Spike (gai)
SARS-CoV-1:	Severe acute respiratory syndrome corona virus 1 (Vi rút corona gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng 1)
SARS-CoV-2:	Severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (Vi rút corona gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng 2)
ssRNA:	Single-stranded RNA (RNA sợi đơn)
SVNT:	Surrogate virus neutralization test (phản ứng trung hoà vi rút thay thế)
VOI:	Variant of interest (biến thể quan tâm)
VOC:	Variant of concern (biến thể quan ngại)
VUM:	Variant under monitoring (biến thể đang theo dõi)
WHO:	World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới)

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1. 1. Vai trò của các protein không cấu trúc của SARS-CoV-2.	7
Bảng 1. 2. Danh sách 9 loại vắc xin phòng COVID-19 được chấp thuận sử dụng ở Việt Nam.	28
Bảng 2. 1. Thời gian, địa điểm và đối tượng lấy mẫu.	35
Bảng 2. 2. Biến số và phân loại biến số của mục tiêu 1	37
Bảng 2. 3. Biến số và phân loại biến số của mục tiêu 2	39
Bảng 3. 1. Đặc điểm chung của quần thể lấy mẫu.	55
Bảng 3. 2. Đặc điểm mẫu thu thập của nhóm <i>Người nhiễm</i>	57
Bảng 3. 3. Đặc điểm mẫu thu thập của nhóm <i>Người tiếp xúc</i>	59
Bảng 3. 4. Giá trị OD trung bình của các mẫu huyết thanh dương tính ELISA theo thời điểm lấy mẫu (nhóm <i>Người nhiễm</i> chưa tiêm vắc xin).	62
Bảng 3. 5. Tỷ lệ mẫu có KT kháng protein N và S theo thời điểm lấy mẫu sau tiêm vắc xin (nhóm <i>Người nhiễm tiêm vắc xin</i>).	64
Bảng 3. 6. Tỷ lệ có KTTH SARS-CoV-2 trong mẫu dương tính ELISA phát hiện KT kháng protein N theo thời gian lấy mẫu.	74
Bảng 3. 7. Tỷ lệ mẫu có hiệu giá KTTH cao và giá trị OD trung bình theo thời gian lấy mẫu.	78
Bảng 3. 8. Hiệu giá KTTH theo thời điểm thu thập mẫu.	80
Bảng 3. 9. Kết quả PRNT ₅₀ với ba biến thể vi rút SARS-CoV-2.	82

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1. 1. Phân loại các vi rút corona trong phân họ <i>Orthocoronavirinae</i> ...	3
Hình 1. 2. Hình thái SARS-CoV-2 quan sát dưới kính hiển vi điện tử.....	4
Hình 1. 3. Cấu trúc SARS-CoV-2.	5
Hình 1. 4. Cấu trúc hệ gen của SARS-CoV-2.	5
Hình 1. 5. Số ca bệnh COVID-19 được ghi nhận hàng tuần trên thế giới, năm 2020-2023.	9
Hình 1. 6. Số ca bệnh COVID-19 được báo cáo theo ngày tại Việt Nam... 13	
Hình 1. 7. Nguồn gốc các biến thể vi rút SARS-CoV-2.	18
Hình 1. 8. Thời gian đáp ứng kháng thể sau nhiễm SARS-CoV-2.	20
Hình 2. 1. Sơ đồ nghiên cứu.....	41
Hình 2. 2. Bộ sinh phẩm IVD.CoV-2 IgG.	43
Hình 2. 3. Bộ sinh phẩm Wantai SARS-CoV-2 Ab ELISA.....	46
Hình 2. 4. Sơ đồ bố trí thực hiện kỹ thuật tạo đám hoại tử.	50
Hình 2. 5. Sơ đồ bố trí thực hiện kỹ thuật PRNT ₅₀	53
Hình 3. 1. Tỷ lệ mẫu có KT kháng protein N và protein S theo thời điểm lấy mẫu (nhóm <i>Người nhiễm</i> chưa tiêm vắc xin).....	61
Hình 3. 2. Tỷ lệ mẫu có KT kháng protein N và S theo loại vắc xin và số mũi vắc xin (nhóm <i>Người nhiễm</i> tiêm vắc xin).....	63
Hình 3. 3. Số mẫu dương tính ELISA phát hiện KT kháng protein N theo thời gian lấy mẫu và đối tượng lấy mẫu (<i>Người tiếp xúc</i> chưa tiêm vắc xin).	66

Hình 3. 4. Giá trị OD các mẫu dương tính ELISA theo thời gian lấy mẫu ở nhóm <i>Người tiếp xúc</i> chưa tiêm vắc xin.	67
Hình 3. 5. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N và protein S theo loại vắc xin và số mũi vắc xin (nhóm <i>Người tiếp xúc</i> tiêm vắc xin).	69
Hình 3. 6. Tỷ lệ mẫu có KT kháng protein S của nhóm <i>Người tiếp xúc</i> tiêm 1 mũi vắc xin theo thời điểm lấy mẫu.	70
Hình 3. 7. Tỷ lệ mẫu có KT kháng protein N sau tiêm 2 mũi vắc xin BBIBP-CorV theo thời điểm lấy mẫu (nhóm <i>Người tiếp xúc</i>).	71
Hình 3.8. Tỷ lệ mẫu có KT kháng protein S sau tiêm 2 mũi vắc xin theo thời điểm lấy mẫu (nhóm <i>Người tiếp xúc</i>).	71
Hình 3. 9. Kết quả kỹ thuật giảm đám hoại tử xác định hiệu giá vi rút SARS-CoV-2.	72
Hình 3. 10. Kết quả PRNT ₅₀ của mẫu huyết thanh.	75
Hình 3. 11. Hiệu giá KTTH của nhóm <i>Người nhiễm</i> và <i>Người tiếp xúc</i>	76
Hình 3. 12. Giá trị OD (ELISA) của các mẫu huyết thanh âm tính / dương tính PRNT ₅₀	77
Hình 3.13. Mối liên quan giữa hiệu giá KTTH (PRNT ₅₀) và giá trị OD (ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N).	79
Hình 3. 14. Tồn lưu của KTTH SARS-CoV-2 sau nhiễm vi rút.	81

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi rút SARS-CoV-2 được ghi nhận xuất hiện đầu tiên tại Vũ Hán, Trung Quốc vào tháng 12 năm 2019 và trở thành căn nguyên gây đại dịch COVID-19 trên toàn cầu [119, 132, 178]. Đại dịch COVID-19 được xác định là mối đe dọa tới sức khoẻ người dân ở tất cả các quốc gia trên thế giới, trong đó có Việt Nam [19]. Tính đến ngày 28/4/2023, số ca nhiễm SARS-CoV-2 trên thế giới được ghi nhận là trên 687 triệu ca, trong đó số ca tử vong khoảng 6 triệu ca; ô liệu này được ghi nhận ở Việt Nam là trên 11 triệu ca nhiễm và khoảng 43 nghìn ca tử vong [210].

Sau một năm lưu hành, đến cuối năm 2020, SARS-CoV-2 bắt đầu được ghi nhận có những biến đổi về mặt di truyền làm thay đổi đặc tính của vi rút [170]. Trong ba năm 2020-2022, có 5 biến thể quan tâm (VOI) của SARS-CoV-2 đã được xác định với các đặc tính làm tăng khả năng lây truyền, tăng mức độ nghiêm trọng bệnh, trốn tránh hệ miễn dịch và giảm hiệu quả bảo vệ của vắc xin.

Khi dịch COVID-19 xuất hiện, Việt Nam đã áp dụng các chính sách, biện pháp kiểm soát dịch COVID-19 khác nhau, thay đổi linh hoạt theo từng giai đoạn tiến triển và cấp độ của dịch nhằm đảm bảo sức khoẻ của người dân và ổn định tình hình kinh tế - xã hội. Trong hai năm 2020-2021, Việt Nam áp dụng chính sách “zero covid” với các biện pháp chống dịch quyết liệt, triệt để về mặt kinh tế - xã hội nói chung cũng như các biện pháp về y tế nói riêng [26-28].

Vào tháng 2/2021, Việt Nam bắt đầu triển khai tiêm vắc xin phòng COVID-19 cho một số đối tượng ưu tiên, từ tháng 7/2021 vắc xin này được tiêm cho mọi đối tượng trên 18 tuổi [33, 41]. Sau 5 tháng triển khai tiêm vắc xin (tháng 12/2021), Việt Nam từng bước chuyển sang trạng thái thích ứng an toàn, linh hoạt, kiểm soát hiệu quả dịch COVID-19. Sang năm 2022, vắc xin phòng COVID-19 tiếp tục được triển khai cho người dưới 18 tuổi và tiêm liều bổ sung (mũi 3 và 4) cho người trên 18 tuổi [2, 7, 35].

Với chính sách “zero covid” giai đoạn 2020-2021, công tác xét nghiệm đã góp phần không nhỏ vào thành công trong việc kiểm soát dịch tại Việt Nam. Xét nghiệm sinh học phân tử (realtime RT-PCR) được áp dụng cho mọi đối tượng nghi nhiễm để kịp thời phát hiện các ca bệnh COVID-19; xét nghiệm huyết thanh học được thực hiện cho các đối tượng có yếu tố dịch tễ liên quan (tiếp xúc / nghi tiếp xúc) đến ca bệnh trong ổ dịch có quy mô từ nhỏ đến lớn nhằm nhanh chóng phát hiện các trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 không triệu chứng trong cộng đồng [14, 43, 46].

Trong bối cảnh của dịch bệnh COVID-19, thông tin về đáp ứng miễn dịch sau nhiễm cũng như sau tiêm vắc xin có vai trò rất lớn trong định hướng chống dịch cũng như các chiến lược dự phòng về sau, chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu đáp ứng kháng thể kháng SARS-CoV-2 trong quần thể người nhiễm và người tiếp xúc tại một số tỉnh miền Bắc và miền Trung Việt Nam, 2020-2021”** với hai mục tiêu cụ thể sau:

1. *Xác định tỉ lệ kháng thể kháng SARS-CoV-2 ở người nhiễm và người tiếp xúc tại một số tỉnh miền Bắc và miền Trung Việt Nam, 2020-2021*
2. *Xác định kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 ở người nhiễm và người tiếp xúc chưa tiêm vắc xin phòng COVID-19 tại địa bàn nghiên cứu.*

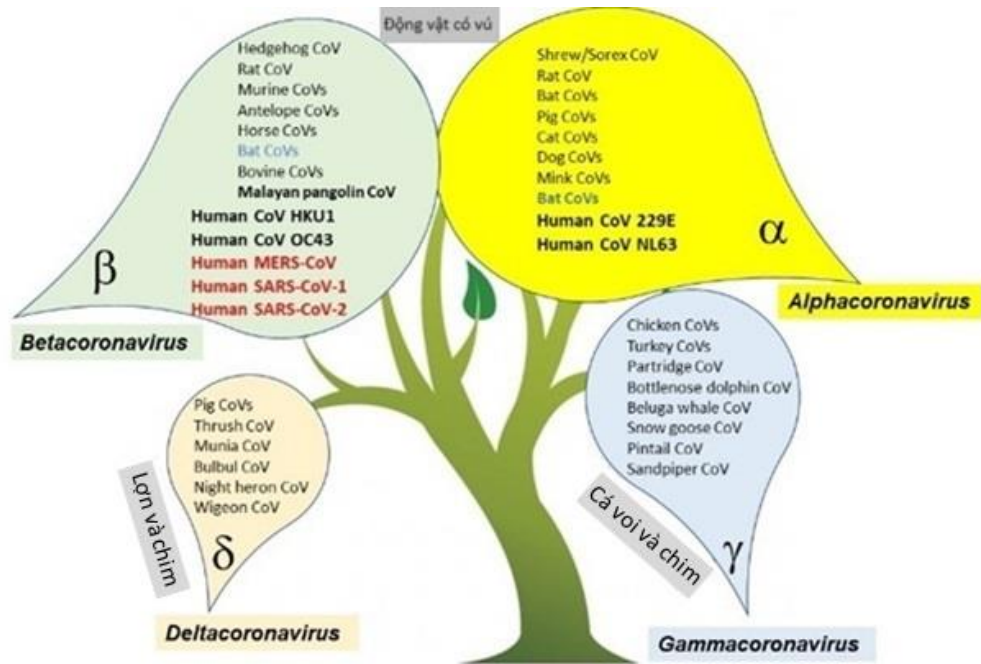
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. KHÁI QUÁT VỀ VI RÚT SARS-COV-2

1.1.1. Phân loại và hình thái SARS-CoV-2

Phân loại

Orthocoronavirinae là một trong ba phân họ của họ *Coronaviridae*, bộ *Nidovirales*. Theo Hội đồng quốc tế về phân loại vi rút (ICTV), phân họ *Orthocoronavirinae* gồm 4 chi: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* và *Deltacoronavirus*. Trong đó, chi *Betacoronavirus* gồm 5 phân chi: *Embecovirus*, *Hibecovirus*, *Merbecovirus*, *Nobecovirus* và *Sarbecovirus* [48, 179, 199].



Hình 1. 1. Phân loại các vi rút corona trong phân họ *Orthocoronavirinae*

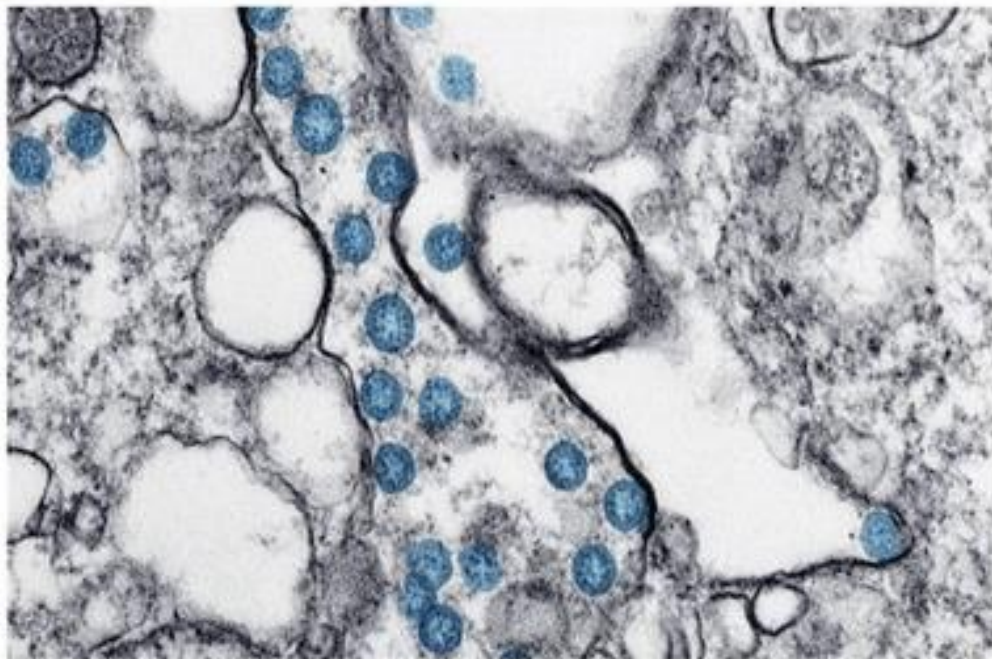
(Nguồn: <https://doi.org/10.1036/1097-8542.163220>, truy cập ngày 12/01/2022)

Trên thế giới đã ghi nhận có 7 chủng vi rút corona gây bệnh trên người, trong đó có 4 chủng gây viêm đường hô hấp nhẹ: 229E, NL63, HKU1, OC43; 3 chủng còn lại SARS-CoV-1, MERS-CoV và SARS-CoV-2 là các vi rút mới nổi, gây viêm phổi / viêm đường hô hấp cấp tính nặng (hình 1.1).

Vào cuối tháng 12 năm 2019, tổ chức Y tế thế giới (WHO) thông báo về dịch bệnh viêm phổi chưa xác định được căn nguyên ở thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc [105]. Ngày 30 tháng 1 năm 2020, WHO cảnh báo nguyên nhân gây dịch viêm phổi ở thành phố Vũ Hán được xác định là vi rút corona mới gây viêm đường hô hấp cấp tính [186]. Ngày 11 tháng 2 năm 2020, WHO đưa ra tên gọi chính thức về bệnh viêm phổi do vi rút corona mới gây ra là COVID-19. Hội đồng quốc tế về phân loại vi rút đặt tên vi rút này là SARS-CoV-2, thuộc phân chi *Sarbecovirus*, chi *Betacoronavirus*.

Hình thái

Virion của SARS-CoV-2 có dạng tương tự hình cầu, chiều dài khoảng 80 - 160 nm, có hình thái đặc trưng của vi rút corona, nằm trong các bào quan trong tế bào, chủ yếu là không bào (hình 1.2) [121, 160].

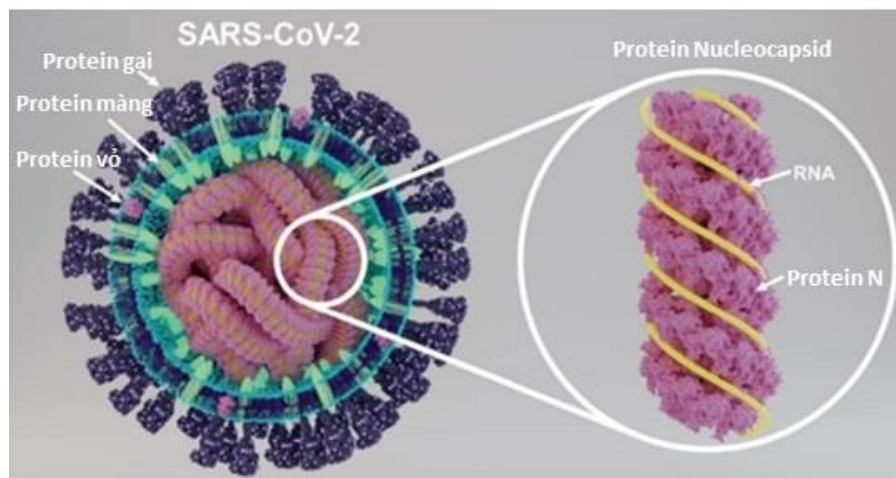


Hình 1. 2. Hình thái SARS-CoV-2 quan sát dưới kính hiển vi điện tử

(Nguồn: https://www.researchgate.net/figure/Morphology-of-SARS-CoV-2-Image-of-transmission-electron-microscopy-of-SARSCoV-2-round_fig1_356892579, truy cập ngày 12/01/2022)

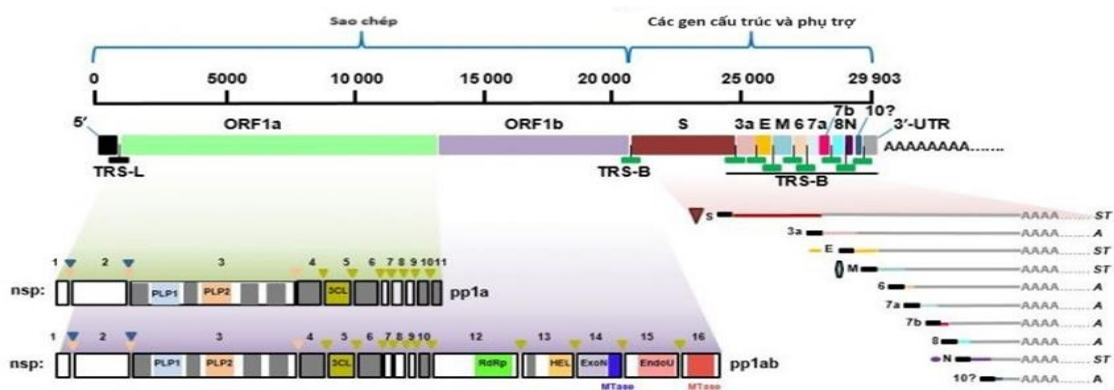
1.1.2. Cấu trúc SARS-CoV-2

Cấu trúc của SARS-CoV-2 tương tự như SARS-CoV-1 do hệ gen của nó có trình tự tương đồng cao với SARS-CoV-1 [132]. Cấu trúc của SARS-CoV-2 gồm: một sợi RNA đơn dương kích thước khoảng 29,9 Kb được bao quanh bởi protein Nucleocapsid (N), phức hệ này được bao bọc bởi lớp vỏ có cấu tạo từ 3 protein cấu trúc là protein màng (M), protein gai (S) và protein vỏ (E) (hình 1.3) [148]. Hệ gen của SARS-CoV-2 mã hoá cho 4 protein cấu trúc (N, S, M, E) và 16 protein không cấu trúc (nsp1 đến nsp16).



Hình 1.3. Cấu trúc SARS-CoV-2

(Nguồn: <https://www.constances.fr/actualites/2020/Point-etape-projets COVID19.php>,
truy cập ngày 12/01/2022)



Hình 1.4. Cấu trúc hệ gen của SARS-CoV-2

(Nguồn: <https://sibbm.zanichelli.it/italiano/2020/08/23/genoma-covid-19/>,
truy cập ngày 12/01/2022)

Protein cấu trúc

Trong 4 protein cấu trúc, 3 protein S, M và E tạo thành vỏ vi rút. Trong đó, protein M (222 amino acid) chiếm tỉ lệ lớn, chịu trách nhiệm tạo nên hình dạng của vỏ vi rút [51]. Protein E là protein cấu trúc nhỏ nhất (75 amino acid) [71]. Protein S và M là hai protein xuyên màng, liên quan đến quá trình đóng gói trong quá trình sao chép vi rút.

Protein S (1273 amino acid) gồm dưới đơn vị S1 và S2, tương tác với các thụ thể trên tế bào chủ, tạo điều kiện cho quá trình dung hợp màng tế bào chủ - vi rút. Vùng S1 gồm một vùng liên kết thụ thể (RBD) và hai vùng nhỏ khác. Mặc dù protein S có áp lực chọn lọc cao, song vùng S2 và RBD của protein S được bảo tồn. Hai vùng bảo tồn này là mục tiêu để phát triển các kỹ thuật chẩn đoán phân tử cũng như phát triển các xét nghiệm huyết thanh học chẩn đoán COVID-19. Protein S cũng được coi là một mục tiêu để phát triển vắc xin chống COVID-19. Các nền tảng sản xuất vắc xin như vắc xin tiểu đơn vị protein, vắc xin mRNA, vắc xin DNA hay vắc xin vector đều lấy protein S làm đích nghiên cứu [52, 107, 135, 200].

Protein N gồm 418 amino acid [223], kết hợp với RNA vi rút tạo thành nucleocapsid, nằm trong vỏ vi rút. Vai trò của protein N chủ yếu liên quan đến sợi RNA vi rút, song cũng tham gia vào quá trình nhân lên của vi rút (đóng gói và nảy chồi vi rút) và đáp ứng của tế bào chủ khi tế bào nhiễm vi rút. Protein N là đích nghiên cứu cho các kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán sinh học phân tử cũng như huyết thanh học. Kháng nguyên protein N là một trong các dấu hiệu chẩn đoán sớm tốt nhất, có thể phát hiện ở thời điểm 1 ngày trước khi có biểu hiện triệu chứng lâm sàng nhiễm vi rút [203]. Protein N đã được nghiên cứu để phát triển các bộ sinh phẩm chẩn đoán SARS-CoV-2 như xét nghiệm nhanh kháng nguyên, bộ sinh phẩm ELISA phát hiện kháng thể.

Protein không cấu trúc

Hệ gen của vi rút SARS-CoV-2 mã hoá cho 16 protein không cấu trúc, các protein không cấu trúc này có vai trò trong các hoạt động sao chép RNA, tổng hợp

protein và nhận biết tế bào vật chủ [217]. Vai trò của mỗi loại protein không cấu trúc được trình bày trong bảng 1.1.

Bảng 1. 1. Vai trò của các protein không cấu trúc của SARS-CoV-2

Protein	Số axit amin	Vai trò / chức năng
Nsp1	180	Hỗ trợ vi rút trốn tránh hệ miễn dịch
Nsp2	638	Là yếu tố cần thiết cho sự nhân lên của vi rút.
Nsp3	1945	Tạo thành phức hợp protein sao chép-phiên mã
Nsp4	500	Có vai trò đối với quá trình sao chép RNA
Nsp5	306	Đây là một protease 3-chymotrypsin-like (3CLpro), ảnh hưởng đến sự nhân lên của vi rút
Nsp6	290	Chưa rõ
Nsp7	83	Góp phần hình thành RdRp
Nsp8	198	
Nsp9	113	Tham gia vào quá trình sao chép RNA vi rút, liên quan đến cơn bão cytokine và làm tăng tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân COVID-19
Nsp10	139	Làm tăng sản xuất cả IL-8 và IL-6 gây phản ứng viêm tương tự như nsp9
Nsp11	13	Chưa rõ chức năng
Nsp12	932	Vai trò trong hoạt động của polymerase
Nsp13	601	Vai trò trong quá trình sao chép và phiên mã
Nsp14	527	Vai trò của Exoribonuclease
Nsp15	346	Vai trò của Endoribonuclease
Nsp16	298	Vai trò trong quá trình phiên mã

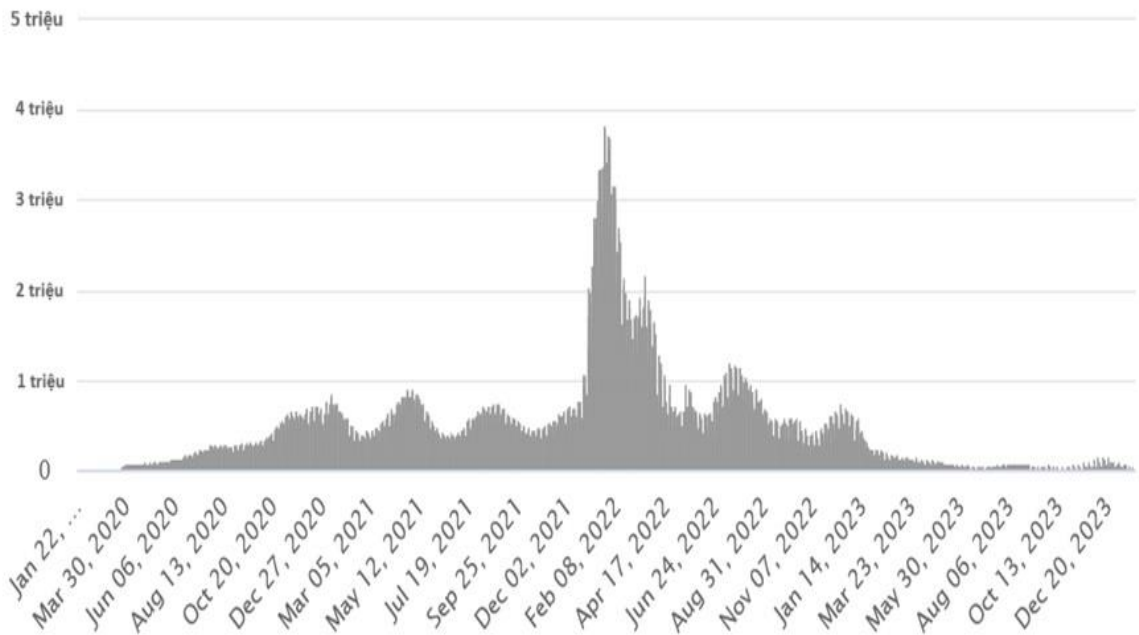
1.2. TÌNH HÌNH DỊCH COVID-19 TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM

1.2.1. Tình hình dịch COVID-19 trên thế giới

Tháng 12 năm 2019, các trường hợp nhiễm trùng đường hô hấp không rõ nguyên nhân bắt đầu xuất hiện ở thành phố Vũ Hán, Trung Quốc và nhanh chóng lây lan khắp thành phố. Ngày 31/12/2019, Ủy ban Y tế thành phố Vũ Hán đã ghi nhận một đợt bùng phát viêm phổi không xác định nguyên nhân và đồng thời thông báo cho Tổ chức Y tế thế giới (WHO). Ngày 9/01/2020, Trung Quốc xác định tác nhân gây ra căn bệnh viêm phổi này là một loại vi rút mới chưa từng công bố trước đây và thuộc nhóm *Betacoronavirus* [212].

Tháng 2/2020, Ủy ban quốc tế về phân loại vi rút đã đặt tên cho loại vi rút corona mới là ‘SARS-CoV-2’, WHO đặt tên cho bệnh viêm phổi do vi rút này là ‘COVID-19’ [154]. Sau gần 3 tháng xuất hiện, tính đến ngày 11/02/2020, SARS-CoV-2 được xác định đã gây bệnh cho 44.672 người ở Trung Quốc với tỉ lệ tử vong là 2,3% [221].

Dịch bệnh COVID-19 sau đó nhanh chóng lan rộng ra nhiều quốc gia khác trên thế giới. Ngày 11/3/2020, WHO đã tuyên bố COVID-19 là đại dịch trên toàn cầu [19]. Trước tình hình đó, nhiều quốc gia đã áp dụng các biện pháp phòng dịch chưa từng có như: hạn chế đi lại và tụ tập đông người, đóng cửa các doanh nghiệp và trường học, phong tỏa các thành phố có dịch nhằm ngăn chặn sự lây lan của vi rút. Mặc dù vậy, số ca nhiễm SARS-CoV-2 trên thế giới vẫn tăng lên nhanh chóng. Ngày 30/12/2021, thế giới đã ghi nhận khoảng 291 triệu ca nhiễm SARS-CoV-2. Số liệu này được ghi nhận vào ngày 28/4/2023 là trên 687 triệu ca, trong đó có khoảng 6 triệu ca tử vong [210].



Hình 1. 5. Số ca bệnh COVID-19 được ghi nhận hàng tuần trên thế giới, năm 2020-2023

(Nguồn: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>)

1.2.1. Tình hình dịch COVID-19 ở Việt Nam

SARS-CoV-2 lây truyền từ người sang người do tiếp xúc với dịch hô hấp mang vi rút theo ba đường chính: tiếp xúc, không khí và giọt bắn [208]. Điều này đã tạo nên mối lo ngại về việc lan truyền dịch bệnh từ Trung Quốc sang các quốc gia khác trên thế giới, trong đó có Việt Nam.

Ngay khi có thông tin về trường hợp bệnh viêm phổi do chủng mới của vi rút corona gây ra đầu tiên tại Trung Quốc, Việt Nam đã ban hành chương trình, kế hoạch đáp ứng chống dịch theo từng mức độ và theo từng kịch bản. Ngành y tế đã triển khai các hoạt động giám sát để phát hiện kịp thời, cách ly, quản lý chặt chẽ các trường hợp có biểu hiện nghi ngờ mắc bệnh; đồng thời có chuẩn bị các phương án sẵn sàng tiếp nhận, cách ly, điều trị bệnh nhân COVID-19.

Ngày 23/01/2020, Việt Nam ghi nhận 02 trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 đầu tiên. Trường hợp thứ nhất là người Trung Quốc đi từ Vũ Hán đến Việt Nam;

trường hợp thứ hai cũng là người Trung Quốc, lây từ trường hợp thứ nhất. Tại thời điểm này, chưa ghi nhận trường hợp công dân Việt Nam nào bị nhiễm SARS-CoV-2 [30].

Dịch COVID-19 bắt đầu xuất hiện ở Việt Nam từ cuối tháng 1/2020, đến nay (28/04/2023) Việt Nam đã trải qua 3 làn sóng lây nhiễm và đang ở làn sóng lây nhiễm 4, đã ghi nhận tổng cộng 11.202.139 ca nhiễm, 43.034 ca tử vong [211].

Làn sóng lây nhiễm 1 (từ 23/1–24/7/2020)

Việt Nam chính thức bước vào cuộc chiến chống COVID-19 vào cuối tháng 1/2020 khi ghi nhận các trường hợp người Việt Nam đi từ Vũ Hán về nước nhiễm SARS-CoV-2 ở Vĩnh Phúc và Thanh Hoá [8]. Đến 12/3/2020, các ca nhiễm SARS-CoV-2 đã được ghi nhận tại 12 địa phương trên cả nước [5]. Trong giai đoạn này, xuất hiện các ổ dịch COVID-19 ở Vĩnh Phúc, Hà Nội, Bình Thuận và thành phố Hồ Chí Minh, trong đó ổ dịch tại bệnh viện Bạch Mai (Hà Nội) được đánh giá là ổ dịch lớn nhất, phức tạp nhất của cả nước.

Trước tình hình dịch phức tạp của dịch bệnh, Việt Nam đã có những biện pháp nhằm hạn chế sự lây lan của dịch như: tạm ngừng nhập cảnh người nước ngoài đồng thời thực hiện cách ly tập trung với mọi trường hợp nhập cảnh; thực hiện giãn cách xã hội với các địa phương “có nguy cơ cao” hoặc nơi xảy ra dịch; hạn chế tụ tập đông người; giữ khoảng cách an toàn tối thiểu và hạn chế di chuyển [26, 27].

Trong làn sóng lây nhiễm này, cả nước đã ghi nhận 415 ca bệnh COVID-19 (106 ca trong nước và 309 ca nhập cảnh), chưa ghi nhận trường hợp tử vong. Số người đang điều trị COVID-19 của Việt Nam luôn thấp hơn ngưỡng an toàn dịch (áp dụng tiêu chí ngưỡng an toàn dịch 10 người được điều trị/1 triệu dân) [3].

Làn sóng lây nhiễm 2 (từ 25/7/2020 – 27/1/2021)

Ngày 25/7/2020, Bộ Y tế công bố ca bệnh số 416 nhưng không truy được nguồn lây nhiễm. Đây là ca bệnh đầu tiên của đợt dịch COVID-19 tại Đà Nẵng, chấm dứt chuỗi 99 ngày không ghi nhận ca nhiễm trong cộng đồng và đánh dấu

ngày bắt đầu của làn sóng lây nhiễm 2 [9, 155]. Ngoài khu vực cư trú của các ca bệnh, dịch đã tấn công vào các cơ sở y tế của thành phố như bệnh viện Đà Nẵng, bệnh viện C Đà Nẵng và bệnh viện Chấn thương & Chính hình Đà Nẵng [31]. Chỉ 3 ngày sau khi phát hiện ca bệnh số 416, Đà Nẵng thực hiện giãn cách xã hội, quyết liệt thực hiện các biện pháp chống dịch như phong tỏa, cách ly, truy vết thực hiện xét nghiệm thần tốc trên diện rộng [14]. Cuối tháng 9/2020, dịch COVID-19 của thành phố đã được kiểm soát khi không ghi nhận ca nhiễm mới trong cộng đồng [4]. Trong làn sóng lây nhiễm thứ 2, ngoài tâm điểm dịch là thành phố Đà Nẵng, các địa phương khác trên cả nước cũng ghi nhận các ca COVID-19 trong cộng đồng. Giai đoạn dịch này đã ghi nhận ca bệnh COVID-19 tử vong đầu tiên. Tổng số ca mắc được ghi nhận trên cả nước là 1.136 ca (554 ca trong nước và 582 ca nhập cảnh) [11, 153].

Mặc dù làn sóng lây nhiễm 2 có mức độ và quy mô lớn hơn làn sóng lây nhiễm 1, nhờ các biện pháp phòng chống dịch hiệu quả nên số ca đang điều trị COVID-19 của Việt Nam vẫn dưới ngưỡng an toàn dịch [3]. Điều này chứng tỏ Việt Nam vẫn đang kiểm soát tốt tình hình dịch bệnh qua hai làn sóng dịch COVID-19.

Làn sóng lây nhiễm 3 (từ 28/1/2021– 26/4/2021)

Làn sóng này bắt đầu với hai ca lây nhiễm cộng đồng được phát hiện tại Hải Dương và Quảng Ninh vào cuối tháng 1/2021 [13]. Sau đó các ca lây nhiễm trong cộng đồng đã xuất hiện ở nhiều tỉnh / thành khác trên cả nước [47]. Làn sóng lây nhiễm 3 đã ghi nhận số ca nhiễm SARS-CoV-2 trong nước cao nhất từ trước đến nay với 910 ca, số ca COVID-19 nhập cảnh được ghi nhận là 310 ca.

Hải Dương là điểm nóng về dịch COVID-19 trong giai đoạn này. Tại đây, các ca bệnh COVID-19 xuất hiện trên toàn bộ địa bàn tỉnh, song tập trung ở 5 ổ dịch lớn. Trong đó, ổ dịch tại công ty Poyun nằm một khu công nghiệp huyện Chí Linh được đánh giá là lớn nhất và là ổ dịch trong khu công nghiệp đầu tiên trên cả nước. Một lần nữa, các biện pháp chống dịch quyết liệt và thần tốc lại được áp dụng để ngăn chặn sự lây lan của dịch bệnh [20]. Toàn bộ công nhân làm việc tại

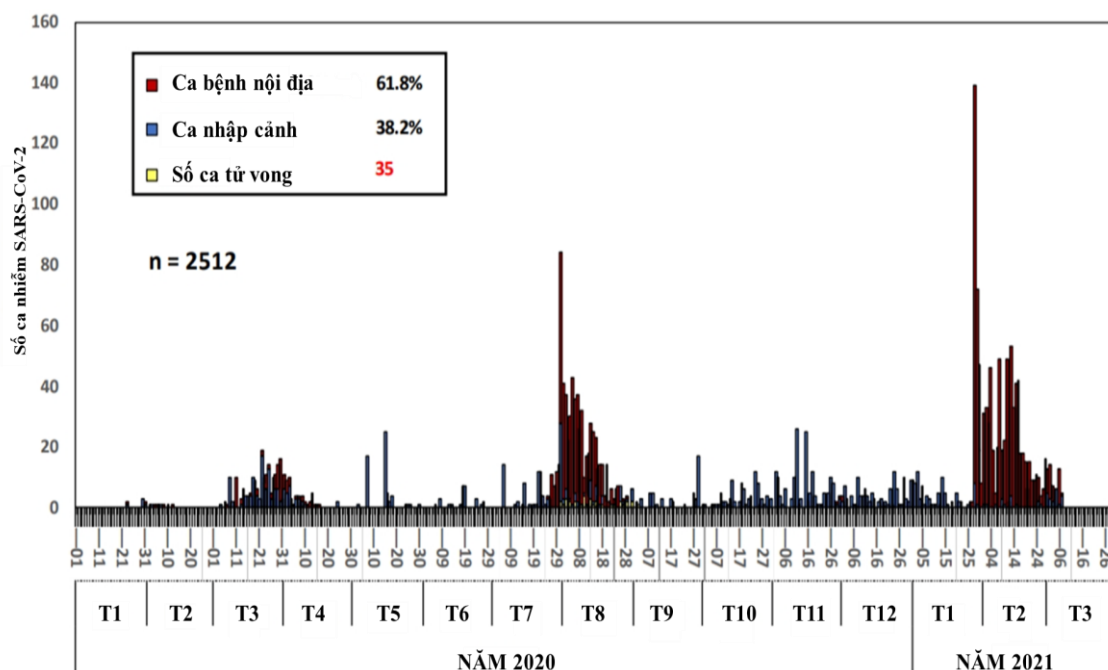
công ty Poyun được tiến hành truy vết, cách ly tập trung tại chỗ, lấy mẫu làm xét nghiệm để nhanh chóng tách các ca nhiễm ra khỏi cộng đồng [46]. Đến ngày 3/3/2021, sau hơn 1 tháng chống dịch, Hải Dương đã chủ động kiểm soát tốt dịch bệnh trên địa bàn toàn tỉnh, ngăn chặn sự lây lan của dịch bệnh trong cộng đồng [13]. Tương tự như hai lần sóng lây nhiễm trước, số ca đang điều trị COVID-19 trong giai đoạn này vẫn được duy trì dưới ngưỡng an toàn dịch.

Làn sóng lây nhiễm 4 (từ 27/4/2021)

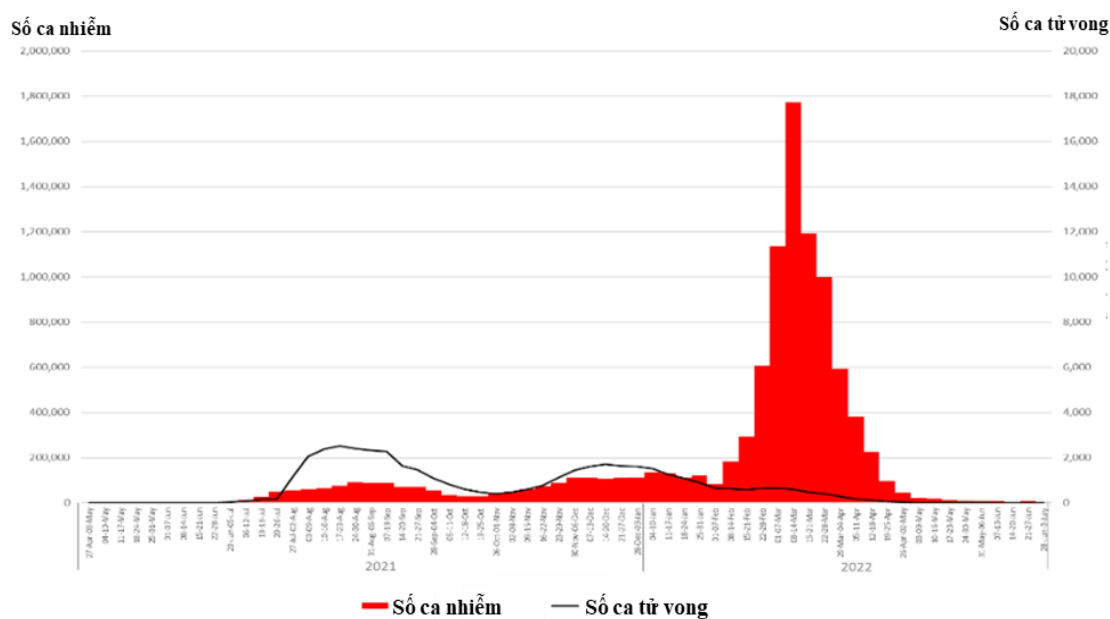
Thời điểm bắt đầu của làn sóng lây nhiễm 4 là khi xuất hiện chuỗi lây nhiễm từ các chuyên gia Ấn Độ tại tỉnh Yên Bái vào ngày 27/4/2021 [22]. Bộ Y tế đã nhanh chóng xác định được những người này nhiễm biến thể mới Delta, biến thể có hệ số lây nhiễm cơ bản gấp khoảng 2,7 lần so với chủng gốc Vũ Hán [65, 83]. Khác với ba đợt dịch trước, đợt dịch thứ tư này có đặc điểm là đa ổ dịch, đa nguồn lây, nhiều biến chủng cùng lưu hành. Đến cuối tháng 7/2021, dịch bệnh đã xuất hiện ở 63/63 tỉnh/thành trên cả nước. Số ca nhiễm SARS-CoV-2 trên cả nước được ghi nhận hàng ngày tăng nhanh chóng, số ca cộng dồn đến ngày 19/12/2021 (trong làn sóng lây nhiễm này) là hơn 1,5 triệu ca, trong đó khoảng 29 nghìn ca tử vong [157]. Thành phố Hồ Chí Minh là địa phương chịu ảnh hưởng nặng nề nhất của dịch COVID-19, số ca nhiễm SARS-CoV-2 của riêng địa phương này từ tháng 5 đến tháng 12/2021 được Bộ Y tế ghi nhận là khoảng 491 nghìn người [44].

Tháng 7/2021 là một mốc lớn trong công tác phòng chống dịch khi Việt Nam triển khai chiến dịch tiêm chủng lớn nhất trong lịch sử: chiến dịch tiêm vắc xin phòng COVID-19 trên toàn quốc [33]. Sau 3 tháng triển khai tiêm vắc xin phòng COVID-19, Việt Nam đã thay đổi chính sách từ “zero covid” của các giai đoạn trước sang chính sách "Thích ứng an toàn, linh hoạt, kiểm soát hiệu quả dịch COVID-19" [7, 39].

Trong năm 2022, số ca nhiễm SARS-CoV-2 được ghi nhận với số lượng kỷ lục trong khoảng tháng 3-tháng 4 và giảm từ tháng 5. Tổng số ca nhiễm SARS-CoV-2 trong làn sóng lây nhiễm này tính đến ngày 3/7/2022 là khoảng 10,7 triệu ca, với gần 43 nghìn ca tử vong [158].



(a)



(b)

Hình 1. 6. Số ca bệnh COVID-19 được báo cáo theo ngày tại Việt Nam

(a) từ tháng 1/2020 đến tháng 3/2021. (b) từ 27/4/2021 đến 03/7/2022

Nguồn: who.int/Vietnam [156, 158]

1.2.3. Đặc điểm một số biến thể quan tâm (VOI) của vi rút SARS-CoV-2 lưu hành ở Việt Nam

a. Phân loại và danh pháp biến thể

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) phân loại các biến thể SARS-CoV-2 thành ba nhóm: biến thể dưới sự giám sát (VUM), biến thể quan tâm (VOI) hoặc biến thể quan ngại (VOC) theo các tiêu chí lâm sàng, dịch tễ học, phòng ngừa và điều trị, cũng như bằng chứng về mức độ tác động của chúng. Một số biến thể cũng đã được phân loại lại theo sự tiến hóa dịch tễ học của vi rút [159].

Kể từ tháng 5/2021, WHO quyết định đặt tên cho các biến thể hiện có thành các chữ cái trong bảng chữ cái Hy Lạp, tạo điều kiện thuận lợi cho phát âm và dễ nhớ (chẳng hạn Alpha, Beta, ...). Bên cạnh đó, tên khoa học của biến thể vẫn được các nhà nghiên cứu sử dụng vì chúng cung cấp nhiều thông tin hơn so với hệ thống tên gọi của WHO.

Danh pháp PANGO chủ yếu sử dụng trình tự có sẵn trong cơ sở dữ liệu GISAID để xác định các dòng vi rút khác nhau dựa trên sự tiến hóa và tác động dịch tễ học của vi rút. Tên gọi mỗi dòng vi rút bao gồm một tiền tố - là một chữ cái và theo sau là một số hậu tố - các chữ số, được phân tách bằng dấu chấm (chẳng hạn B.1.1.7).

Danh pháp Nexstrain xác định các nhánh vi rút khác nhau bằng cách phân tích phát sinh loài. Mỗi nhánh vi rút chính được đặt tên bằng một tiền tố chỉ năm xuất hiện của vi rút, theo sau là một chữ cái chỉ thứ tự xác định mỗi nhánh (chẳng hạn 19B, 20H) [102].

b. Đặc điểm của một số biến thể quan tâm (VOI) của vi rút SARS-CoV-2 lưu hành Việt Nam

SARS-CoV-2 lưu hành tại Trung Quốc cuối năm 2019, đầu năm 2020 được xác định là hai dòng riêng: A và B. Dòng B là dòng lây lan nhiều nhất trên toàn thế giới và là nguồn gốc của đại dịch cũng như là nguồn gốc của các biến thể khác xuất hiện sau này [170].

Các biến thể mang đột biến trên gen mã hoá cho protein S của SARS-CoV-2, đặc biệt là đột biến làm thay đổi đặc tính của vi rút thường được giám sát chặt chẽ.

- Vi rút mang đột biến thay thế **D614G** trên protein S đã được ghi nhận đầu tiên vào tháng 1/2020 ở Châu Âu. Biến thể này nhanh chóng lan truyền rộng khắp thế giới, thay thế các chủng SARS-CoV-2 lưu hành ban đầu. Biến thể này được gọi là B.1 (danh pháp PANGO) hoặc 20A (danh pháp Nexstrain) [170].

Ở Việt Nam, vi rút mang đột biến D614G được xác định là biến thể 20B (B.1.1), là căn nguyên gây dịch COVID-19 tại Đà Nẵng năm 2020 [34]. Vi rút mang đột biến D614G làm tăng cường khả năng bám gắn với thụ cảm thể ACE2 của người, tăng cường khả năng nhân lên của vi rút trong các tế bào biểu mô đường hô hấp, dẫn đến tăng khả năng lây nhiễm [73, 227]. Tuy nhiên, đây không phải là đột biến đóng vai trò làm tăng mức độ biểu hiện nặng của bệnh [64]. Đột biến này cũng không ảnh hưởng đến hiệu quả bảo vệ của vắc xin phòng COVID-19. Không có sự khác biệt đáng kể giữa khả năng trung hòa của kháng thể do vắc xin (dựa trên protein S hoang dại) tạo ra chống lại D614 hoang dại và đột biến D614G [163, 205].

- **Biến thể Alpha (B.1.1.7 / 20I)** được phát hiện lần đầu tiên ở Anh vào tháng 9 năm 2020, chủ yếu được tìm thấy ở Châu Âu và Bắc Mỹ nhưng cũng lưu hành ở tất cả các Châu lục. Biến thể này lưu hành chủ yếu trên toàn thế giới cho đến tháng 5 năm 2021. Biến thể Alpha được ghi nhận lưu hành ở Việt Nam từ đầu năm 2021 [190]. Vụ dịch tại Hải Dương tháng 1-3/2021 được xác định căn nguyên chính là biến thể Alpha, hiện nay không ghi nhận sự lưu hành của biến thể này [34].

Biến thể Alpha có những đột biến giúp nó có khả năng trốn tránh hệ miễn dịch, chẳng hạn như đột biến mất vị trí H69/V7 làm thay đổi cấu trúc S1 (phần gắn thụ cảm thể của protein S), dẫn đến giảm ái lực với kháng thể trung hòa [138, 141].

Đột biến đặc trưng cho biến thể Alpha là đột biến thay thế N501Y [126]. Đây là đột biến ở vùng RBD, làm tăng cường liên kết với thụ cảm thể ACE2, giúp vi rút có tốc độ nhân lên nhanh hơn các biến thể vi rút đã xuất hiện khác và gây triệu chứng nặng cho người bệnh [80, 197, 220].

Một đột biến khác được nghiên cứu là đột biến thay thế P681H [45]. Sự thay thế này được cho là làm tăng khả năng lây nhiễm của SARS-CoV-2 bằng cách ảnh hưởng đến cơ chế phản ứng tổng hợp màng và truyền trực tiếp từ tế bào này sang tế bào khác [161, 228].

- **Biến thể Beta (B.1.351 / 20H)** được phát hiện lần đầu tiên ở Nam Phi vào tháng 11 năm 2020. Biến thể Beta xuất hiện ở tất cả các châu lục, song chủ yếu lưu hành ở Châu Âu và phần phía nam của Châu Phi.

- **Biến thể Gamma (P.1 / 20J)** được mô tả lần đầu tiên ở Bra-xin vào tháng 11/2020. Biến thể Gamma lưu hành chủ yếu ở Bắc và Nam Mỹ và không được tìm thấy ở Châu Phi [90].

Các biến thể Beta và Gamma được mô tả cùng lúc với biến thể Alpha. Hai biến thể này cũng mang đột biến N501Y tương tự Alpha nhưng không có H69/V70, song có E484K và K417N/T [115, 116].

Đột biến K417N/T là một đột biến có hại về khả năng lây nhiễm của SARS-CoV-2 [111, 222]. Đột biến E484K làm giảm ái lực với kháng thể trung hoà tạo ra từ vắc xin, huyết thanh bệnh nhân hồi phục hay phương pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng [72, 76, 206].

Ở Việt Nam, hai biến thể Beta và Gamma chưa được ghi nhận là căn nguyên của vụ dịch COVID-19 nào trong năm 2021.

- **Biến thể Delta (B.1.617.2 / 21A)** được mô tả đầu tiên ở Ấn Độ vào tháng 3/2021. Biến thể này đã lan truyền nhanh chóng và trở thành biến thể duy nhất chiếm ưu thế trên thế giới kể từ tháng 9/2021. Đặc trưng của biến thể này là làm tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh, đặc biệt là ở những người chưa được tiêm chủng. Ở Việt Nam, biến thể Delta được ghi nhận lưu hành từ tháng 6/2021 [190].

Biến thể Delta có khả năng thích ứng cao hơn biến thể Alpha [127]. Nó dễ lây truyền hơn do tải lượng vi rút cao hơn và khoảng cách giữa các thế hệ ngắn hơn. Đột biến L425R làm giảm sự tương tác với một số kháng thể trung hoà và tăng sự tiến triển của bệnh [85, 136, 147]. Đột biến T478K làm tăng cường mức

độ tương tác giữa RBD và thụ cảm thể ACE2 [86]. Sự kết hợp của T478K với L452R giúp vi rút trốn tránh kháng thể trung hòa [122]. Đột biến P681R có liên quan đến sự tăng độc lực của biến thể Delta [127, 173].

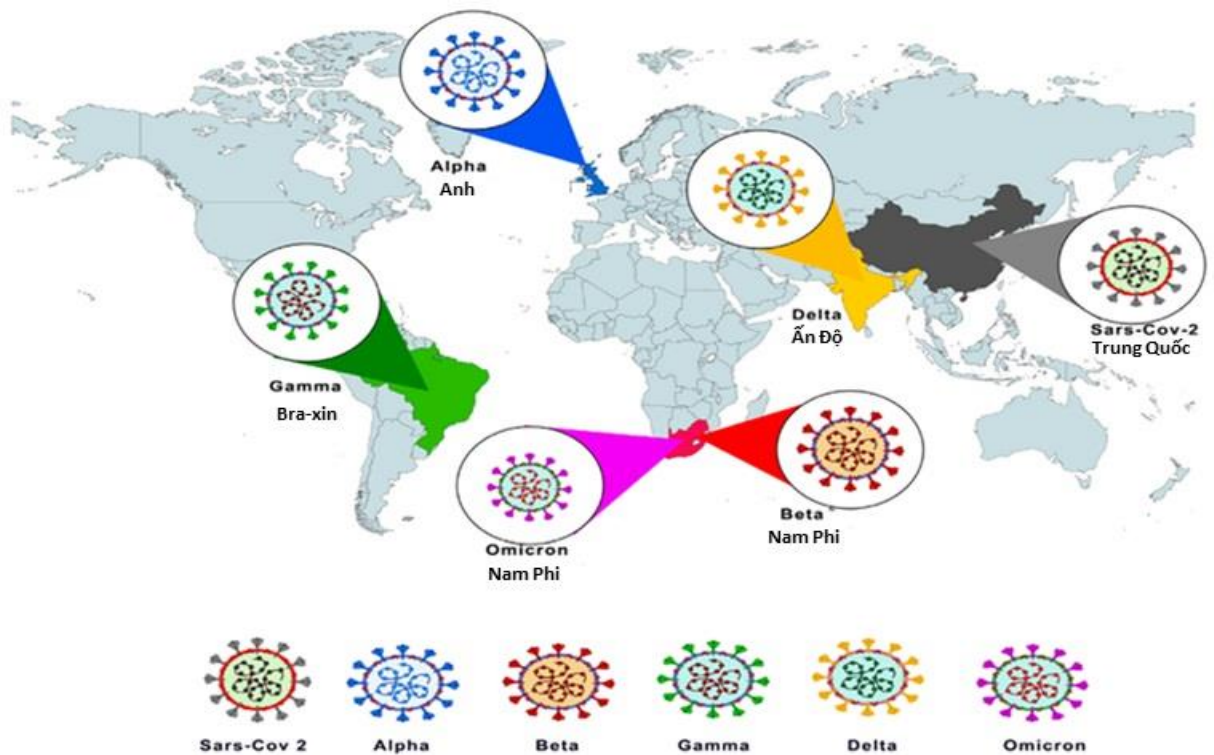
- **Biến thể Omicron (21M)** ban đầu được gọi là B.1.1.529 và sau đó được phân loại lại thành BA.1, được mô tả lần đầu tiên vào ngày 2/9/2021 tại Nam Phi. Biến thể BA.1 của Omicron lan rộng trên toàn thế giới và thay thế biến thể Delta một cách nhanh chóng. Bộ Y tế Việt Nam ghi nhận ca nhiễm biến chủng Omicron đầu tiên vào cuối tháng 12/2021 [21].

Biến thể Omicron tự tách thành các dưới dòng (sublineage) BA.2 và BA.5. Biến thể BA.2 chiếm ưu thế vào tháng 3-4/2022; biến thể BA.5 thay thế BA.2 từ tháng 5/2022. Từ tháng 7/2022, BA.5 vẫn chiếm ưu thế nhưng đã có những thay đổi trên gen mã hoá cho protein S.

Biến thể BA.1 có đặc trưng là số lượng đột biến lớn, tập trung nhiều ở gen mã hoá protein S, bao gồm các đột biến đã được ghi nhận ở các biến thể đã xuất hiện trước. BA.1 có khả năng lây truyền cao hơn và khả năng thoát khỏi miễn dịch cao hơn biến thể Delta [137, 140]. Một số đột biến của BA.1 tham gia vào quá trình trốn tránh hệ miễn dịch của vi rút [70, 137]. Ngoài ra, BA.1 có đặc điểm là độc lực giảm, không làm gia tăng tỉ lệ mắc bệnh và tử vong cho dù khả năng lây truyền tăng [140].

Omicron BA.2 có tỉ lệ tấn công cao hơn so với BA.1 và khoảng cách giữa các thế hệ ngắn hơn. Độc lực của BA.2 tương tự như BA.1 và cũng có khả năng trốn tránh kháng thể trung hoà, song hiệu quả của việc bảo vệ vắc xin chống lại các dạng nghiêm trọng của COVID-19 vẫn được ghi nhận. BA.2 được ghi nhận có sự thay đổi về độ nhạy cảm với một số kháng thể đơn dòng nhất định [68, 109, 202].

Omicron BA.5 đã thay thế BA.2 vào tháng 4/2022 do ái lực với ACE2 tăng lên và khả năng trốn tránh miễn dịch tăng lên, hiện tượng này có thể liên quan đến đột biến L452R. Tương tự BA.2, BA.5 được ghi nhận vẫn duy trì hiệu quả của vắc xin đối với các dạng nghiêm trọng của bệnh [109, 189, 218].



Hình 1. 7. Nguồn gốc các biến thể vi rút SARS-CoV-2

(Nguồn: https://www.mdpi.com/biology/biology-12-01267/article_deploy/html/images/biology-12-01267-g002.png, truy cập ngày 27/01/2024)

1.3. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH CHỐNG LẠI SARS-COV-2

1.3.1. Đáp ứng miễn dịch chống lại SARS-CoV-2

a. Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh (không đặc hiệu)

Miễn dịch bẩm sinh, hay còn gọi là miễn dịch tự nhiên / miễn dịch không đặc hiệu, là hàng rào đầu tiên chống lại mọi tác nhân gây bệnh, bao gồm cả SARS-CoV-2. Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh đối với vi rút có vai trò (1) hạn chế sự xâm nhập của vi rút vào tế bào, ngăn chặn sự dịch mã, sự sao chép của bộ gen vi rút và ngăn chặn sự xâm nhập của các hạt vi rút mới; (2) xác định và loại bỏ các tế bào

bị nhiễm bệnh; và (3) để đẩy nhanh sự phát triển của phản ứng miễn dịch thích ứng (miễn dịch đặc hiệu) [104].

Vi rút SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào vật chủ thông qua thụ thể ACE2 trên bề mặt tế bào. Tế bào vật chủ nhận biết được sự có mặt của các kháng nguyên bề mặt hạt vi rút sẽ kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh [164]. Trong tế bào nhiễm, vi rút SAR-CoV2 kích hoạt kích hoạt và tăng cường phản ứng miễn dịch thông qua các tổn thương của tế bào: ty thể, chuỗi RNA đơn (ssRNA), chuỗi RNA kép (dsRNA), DNA tế bào...và tạo các cytokin (interferon -IFN). Các cytokine kích hoạt các thụ thể IFN, tạo ra các phức hợp MHC, các chất ức chế sự nhân lên của vi rút, kích hoạt enzyme phân cắt chuỗi RNA đơn, hậu quả gây chết tế bào. Cytokine cũng kích hoạt các tế bào tua, tế bào lympho T (CD8+, CD4+) để bắt đầu đáp ứng miễn dịch thích ứng và tế bào lympho B (tế bào plasma) để tạo kháng thể. Có ít nhất 26 protein của SARS-CoV-2 tham gia vào phản ứng miễn dịch bẩm sinh [134].

b. Đáp ứng miễn dịch thích ứng (đặc hiệu)

Hệ thống miễn dịch thích ứng đáp ứng với tác nhân gây bệnh theo phương thức đặc hiệu với kháng nguyên của tác nhân gây bệnh. Miễn dịch qua trung gian tế bào T và miễn dịch dịch thể là hai nhánh chính của đáp ứng miễn dịch thích ứng. Quá trình nhiễm SARS-CoV-2 kích hoạt các đại thực bào, khiến chúng tiết ra các cytokine gây viêm, gây biệt hoá tế bào T và tế bào B.

Nhiều loại tế bào T được kích hoạt, chẳng hạn tế bào T trợ giúp, giải phóng các cytokine giúp tăng cường phản ứng miễn dịch. Quá trình này có thể dẫn đến phản ứng viêm trầm trọng, gọi là “cơn bão cytokine”, gây hậu quả phù phổi và viêm phổi [183].

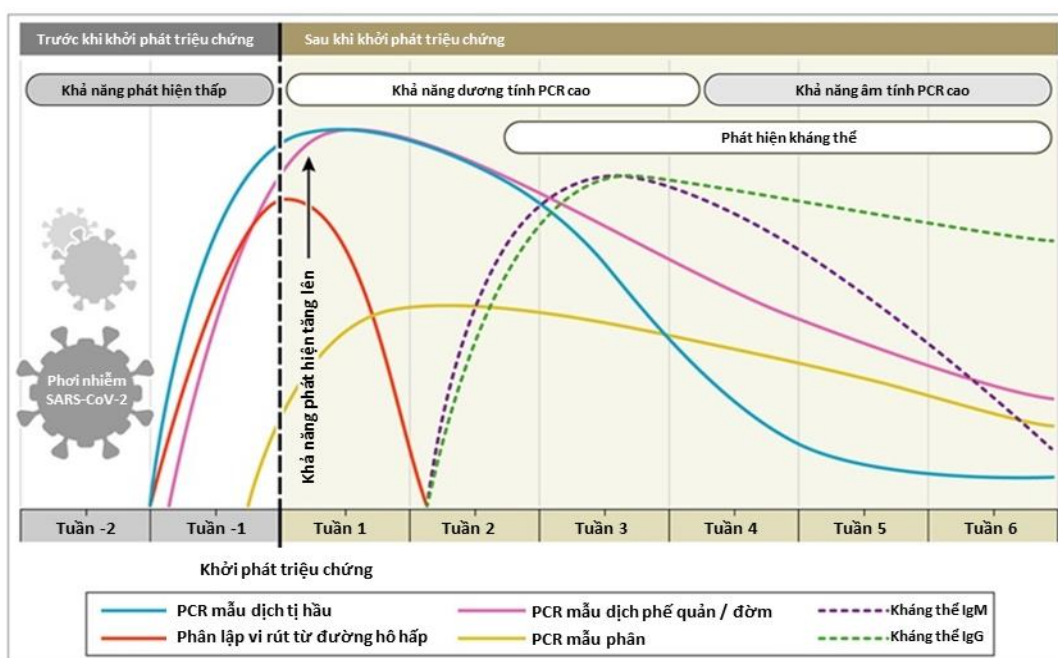
Tế bào B nhận diện các protein của vi rút và tạo ra các kháng thể đặc hiệu với SARS-CoV-2, mang lại khả năng miễn dịch toàn thân [172]. Miễn dịch dịch thể với SARS-CoV-2 tương tự như các bệnh nhiễm trùng do vi rút corona khác, đó là tạo ra các loại kháng thể - globulin miễn dịch (Ig). Trong 5 loại globulin miễn

dịch, IgG và IgM là hai loại phổ biến nhất được tìm thấy trong huyết thanh người, chiếm lần lượt 75-85% và 5-10% tổng lượng Ig trong huyết thanh [69]. Kháng thể đảm nhiệm một hoặc cả hai chức năng (1) kích hoạt hệ thống bổ sung, hỗ trợ quá trình thực bào, ngăn sự gắn kết của tác nhân gây bệnh với bề mặt tế bào và (2) trung hòa tác nhân gây bệnh [93].

Kháng thể trung hòa (NAb) là một phần của miễn dịch đặc hiệu chống lại vi rút. Kháng thể trung hoà bảo vệ tế bào khỏi vi rút lây nhiễm bằng cách “khóa” (trung hoà) chức năng sinh học của vi rút, liên kết với các cấu trúc bề mặt (kháng nguyên) trên hạt vi rút và ngăn vi rút tương tác với tế bào chủ. Quá trình trung hòa làm cho vi rút không còn khả năng lây nhiễm hoặc gây bệnh [66, 117].

1.3.2. Hồ sơ kháng thể kháng thể SARS-CoV-2

Hồ sơ kháng thể (antibody profile) kháng SARS-CoV-2 của người nhiễm vi rút/tiêm vắc xin phòng COVID-19 được xây dựng từ dữ liệu kết quả các kỹ thuật xét nghiệm huyết thanh học khác nhau.



Hình 1. 8. Thời gian đáp ứng kháng thể sau nhiễm SARS-CoV-2

(Nguồn: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>)[177]

Sau nhiễm vi rút

Nhiều kết quả nghiên cứu đều có chung nhận định đó là nồng độ kháng thể IgM và IgG kháng SARS-CoV-2 đều tăng dần sau nhiễm vi rút; kháng thể IgM và IgG đều được phát hiện sớm sau khi khởi phát bệnh, song thời điểm có thể phát hiện được hai loại kháng thể này vẫn chưa được thống nhất cụ thể ở các nghiên cứu [131, 167, 177].

Kháng thể IgM có thể được phát hiện sớm nhất vào ngày thứ 4 sau khởi bệnh, đạt cao nhất trong khoảng 2 ngày - 3 tuần và giảm dần sau ba đến năm tuần sau khi khởi phát triệu chứng tùy thuộc vào nhóm bệnh nhân [167, 177]. Kháng thể IgM đặc hiệu SARS-CoV-2 được ghi nhận vẫn tồn tại trong huyết thanh sau 1 tháng [214].

Kháng thể IgG đặc hiệu SARS-CoV-2 có thể xuất hiện sớm nhất là 4 ngày sau khởi bệnh và đạt nồng độ cao nhất vào khoảng tuần thứ ba đến tuần thứ bảy sau khi khởi phát triệu chứng, sau đó ổn định và thường tồn tại trong ít nhất tám tuần [167] [128] [224] [74].

Tương tự như các nghiên cứu về kháng thể kháng SARS-CoV-1 và MERS-CoV đã được công bố, nồng độ IgM và IgG đặc hiệu SARS-CoV-2 tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh, mức độ kháng thể cao hơn ở những bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nặng hơn [110, 128, 224].

Chuyển đổi huyết thanh của IgM và IgG xảy ra vào khoảng 12 ngày sau khi khởi phát triệu chứng và hầu hết bệnh nhân có hiệu giá trung hòa vào ngày 14-20. Kháng thể trung hòa có tương quan thuận với tuổi tác, giới tính nam và mức độ nghiêm trọng của bệnh [79].

Mức COVID-19 kéo dài liên quan đến mức độ phản ứng yếu của kháng thể chống lại SARS-CoV-2, mức độ nghiêm trọng của bệnh và giới tính nữ [97].

Sau tiêm vắc xin phòng COVID-19

Khác với quá trình nhiễm vi rút tự nhiên, đáp ứng kháng thể của cơ thể sau tiêm vắc xin phòng COVID-19 phụ thuộc vào nền tảng sản xuất mỗi loại vắc xin.

Một số kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng, đối với vắc xin sản xuất trên nền tảng mRNA và vector vi rút không sao chép (vắc xin Pfizer/BioNTech và Astrazeneca-AZ), kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 xuất hiện ở 100% người tiêm 1 mũi vắc xin sau 4-5 tuần và tỉ lệ này giảm dần sau đó. Sau 3 tuần tiêm mũi thứ 2, 100% người tiêm có kháng thể IgG và được ghi nhận vẫn duy trì trong 16 tuần [143, 204].

Đối với vắc xin vi rút bất hoạt, kết quả nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2021 cho thấy sau tiêm 2 mũi vắc xin, kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 được phát hiện ở 74,2% - 85,7% những người khoẻ mạnh trên 18 tuổi, nồng độ kháng thể phụ thuộc vào tuổi và thời điểm lấy mẫu xét nghiệm [50, 60].

Kháng thể trung hoà vi rút được tạo ra sau tiêm các loại vắc xin nêu trên có khả năng trung hoà một số biến thể vi rút như biến thể Alpha, Gamma, Delta, Omicron với tỉ lệ khác nhau, tùy thuộc vào loại biến thể vi rút [54, 108].

1.3.3. Vai trò của kháng nguyên protein S và protein N trong xét nghiệm kháng thể kháng SARS-CoV-2.

Phần lớn người trưởng thành đã từng phơi nhiễm với các bệnh nhiễm trùng có căn nguyên là vi rút corona lưu hành ở người bao gồm: 229E, NL63 (*Alphacoronavirus*), OC42 và HKU1 (*Betacoronavirus*), vì vậy các xét nghiệm huyết thanh học phát hiện kháng thể kháng SARS-CoV-2 cần được xem xét độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm để tránh kết quả dương tính giả [55].

Xét nghiệm huyết thanh học sử dụng protein S

Đối với protein S, chỉ ghi nhận phản ứng chéo giữa SARS-CoV-2 với SARS-CoV-1 và MERS-CoV, không ghi nhận phản ứng chéo với các vi rút corona khác.

Đối với tiểu đơn vị S1, phản ứng chéo chỉ xảy ra giữa SARS-CoV-1 và SARS-CoV-2, hiện tượng này có thể là do mức độ tương đồng di truyền cao giữa SARS-CoV-1 và SARS-CoV-2. Tiểu đơn vị S2 được bảo tồn ở các vi rút corona nên phản ứng chéo được quan sát thấy chỉ với protein S của MERS-CoV chứ không phải với tiểu đơn vị S1 [49, 133, 151]. Như vậy, trong chẩn đoán kháng thể đặc hiệu SARS-CoV-2, xét nghiệm miễn dịch dựa trên tiểu đơn vị S1 có thể đặc hiệu hơn toàn bộ kháng nguyên S.

Các xét nghiệm huyết thanh học dựa trên vùng RBD được cho là nhạy hơn so với tiểu đơn vị S1 trong việc xác định kháng thể ở bệnh nhân COVID-19 nhẹ [151]. Tuy nhiên có hiện tượng phản ứng chéo giữa RBD của SARS-CoV-1 và RBD của SARS-CoV-2 [188]. Vùng RBD cũng là mục tiêu của nhiều kháng thể trung hòa chống lại SARS-CoV-1 [63]. Kháng thể đặc hiệu SARS-CoV-2 có thể phản ứng với RBD ở mức độ thấp hơn so với protein S có chiều dài đầy đủ, với số lượng vùng sinh miễn dịch lớn hơn [55, 133].

Xét nghiệm huyết thanh học sử dụng protein N

Protein N của SARS-CoV-1 và SARS-CoV-2 có mức độ tương đồng cao (90%) nên protein N của SARS-CoV-1 cũng được sử dụng để phát hiện các kháng thể đặc hiệu SARS-CoV-2. Các xét nghiệm dựa trên N này được báo cáo là có độ nhạy cao hơn các xét nghiệm dựa trên tiểu đơn vị S1 [151]. Việc sử dụng kháng nguyên SARS-CoV-1 để chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 có thể đáng tin cậy vì SARS-CoV-1 đã không lưu hành trong cộng đồng người kể từ năm 2004 [49]. Kháng thể đặc hiệu với SARS-CoV-1 không thể phát hiện được ở 91% mẫu huyết thanh bệnh nhân sau 6 năm [191].

Bệnh về đường hô hấp là dấu hiệu đặc trưng của nhiễm vi rút corona (kích hoạt khả năng miễn dịch niêm mạc), Do đó kháng thể IgA có thể được dùng để chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2. Tuy nhiên, xét nghiệm huyết thanh học dựa trên IgA được cho là kém đặc hiệu hơn xét nghiệm dựa trên IgG do phản ứng chéo với huyết thanh từ bệnh nhân bị nhiễm các loại vi rút corona khác [55, 151].

Kết quả thu được từ xét nghiệm huyết thanh học có thể cung cấp thông tin có giá trị giúp hỗ trợ chẩn đoán, điều trị và ngăn ngừa nhiễm SARS-CoV-2. Thông tin có được từ hồ sơ kháng thể kháng SARS-CoV-2 cho thấy bất kỳ trường hợp nghi ngờ nào không thể phát hiện được kháng thể kháng SARS-CoV-2 sau 20 ngày khởi phát đều có thể là một trường hợp âm tính, vì trong thời gian này xảy ra chuyển đổi huyết thanh của cả IgM và IgG [128] [224].

1.4. VẮC XIN PHÒNG COVID-19

Thời điểm đầu tháng 1/2020, việc xác định được trình tự gen đầy đủ của căn nguyên gây dịch viêm phổi ở Vũ Hán, Trung Quốc đã đẩy nhanh quá trình nghiên cứu sản xuất vắc xin phòng COVID-19 [139] [212]. Trong vòng 11 tháng, các công ty dược phẩm đã nhanh chóng sản xuất được vắc xin COVID-19 để đưa vào sử dụng trên người. Vắc xin COVID-19 được cho là là biện pháp hiệu quả nhất để phòng bệnh cũng như kiểm soát dịch SARS-CoV-2 trên toàn cầu.

1.4.1. Các nền tảng sản xuất vắc xin SARS-CoV-2

a. Vắc xin sống giảm độc lực

Đầu tiên, SARS-CoV-2 được thay đổi về mặt di truyền để tạo ra các vi rút không có khả năng gây bệnh nhưng vẫn sinh đáp ứng miễn dịch. Sau đó vi rút được nhân lên trong tế bào cảm nhiễm, tinh sạch để tạo vắc xin.

Ưu điểm của việc sử dụng các vắc xin SARS-CoV-2 sống giảm độc lực bao gồm tính hướng đích, kích thích tế bào miễn dịch và niêm mạc mạnh mẽ mà không cần chất bổ trợ [94]. Tuy nhiên, loại vắc xin này có một số nhược điểm: (1) SARS-CoV-2 đã được chứng minh là được bài tiết qua phân của bệnh nhân bị nhiễm bệnh, do đó dẫn đến khả năng lây truyền vi rút sang những người chưa được tiêm phòng [78, 215]. (2) Việc sử dụng vắc xin SARS-CoV-2 sống giảm độc lực có thể làm tăng nguy cơ tái tổ hợp giữa chủng vắc xin và vi rút hoang dại đang lưu hành, tạo ra các biến thể vi rút mới. (3) Quy trình sản xuất và bào chế yêu cầu nhiều nhân

lực và kiểm soát chất lượng nghiêm ngặt, khiến việc sản xuất vắc xin quy mô lớn trở nên chậm chạp trước đại dịch [94].

b. Vắc xin bất hoạt

Hạt vi rút được nhân lên (số lượng lớn) trong tế bào cảm nhiễm (Vero E6), được bất hoạt về mặt hóa học và cuối cùng được bào chế bằng một chất bổ trợ.

Ưu điểm của vắc xin bất hoạt là có độ an toàn cao. Tuy nhiên, việc sản xuất và bào chế loại vắc xin này hiện đang phải đối mặt với ba thách thức: (1) Nguy cơ mất an toàn sinh học khi tiến hành nuôi cấy SARS-CoV-2 sống để có được hiệu giá cao. (2) Việc bất hoạt vi rút không hoàn toàn sẽ gây nguy cơ lây nhiễm cơ sở sản xuất, gây ra dịch bệnh và/hoặc các phản ứng miễn dịch có hại. (3) Việc sản xuất số lượng liều lớn trong thời gian ngắn là một thách thức, khiến việc ứng phó với đại dịch trở nên không kịp thời [94].

c. Tiểu đơn vị protein

Toàn bộ hoặc một phần protein S (chẳng hạn như vùng liên kết với thụ thể - RBD), được biểu hiện trong tế bào động vật có vú hoặc côn trùng và/hoặc nấm men, được tinh chế và cuối cùng được trộn với chất bổ trợ [56, 77].

Vắc xin tiểu đơn vị protein rất an toàn khi tiêm cho người do khắc phục được hạn chế của nền tảng vector vi rút, vi rút bất hoạt [225]. Phản ứng miễn dịch chủ yếu của loại vắc xin này là miễn dịch thể dịch, được tăng cường nhờ sự kết hợp với chất bổ trợ [94].

Tuy nhiên, nền tảng này có một số hạn chế, đặc biệt đối với SARS-COV-2, đó là protein S khó biểu hiện, khiến quá trình sản xuất trở thành một thách thức lớn. Điều này có thể được khắc phục bằng cách chỉ biểu hiện vùng RBD trên protein S, mặc dù phương pháp chưa tối ưu vì RBD không mang tất cả các epitope có trong protein S nguyên vẹn [118].

d. Nền tảng vector vi rút không sao chép

Vi rút Adeno được biến đổi khiến nó trở nên vô hại và không có khả năng sao chép; trình tự DNA mã hoá protein S của SARS-CoV-2 được đưa vào bộ gen vi rút adeno, tạo thành hạt vi rút tái tổ hợp. Khi được đưa vào cơ thể, vi rút adeno sẽ đưa trình tự DNA mã hoá protein S vào nhân tế bào chủ. Protein S được tạo ra nhờ bộ máy phiên mã và dịch mã của tế bào chủ.

Nền tảng sản xuất này có lợi thế vì tính khả thi của quy trình sản xuất và các phản ứng miễn dịch bao gồm cả miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào mà không cần sử dụng chất bổ trợ [118]. Việc sử dụng vắc xin này gặp một số hạn chế: (1) Miễn dịch đã tồn tại từ trước đối với vắc xin vector vi rút đã sử dụng sẽ khiến vắc xin mới không mang lại hiệu quả cao [150]. (2) Gây trở ngại cho việc sử dụng các vắc xin cùng một vector trong tương lai. (3) Khả năng phản ứng mạnh ở người được tiêm vắc xin gây ra do sử dụng một số vi rút vector; tuy nhiên, điều này có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng các vector lai [106]. (4) Cơ hội tái tổ hợp vi rút trong quá trình sản xuất [94].

đ. Vắc xin DNA plasmid

Đoạn gen mã hoá protein S của SARS-CoV-2 được nhân dòng bằng plasmid DNA. Sau đó plasmid được nhân lên trong vi khuẩn và cuối cùng được tinh chế.

Vắc xin DNA plasmid có nhiều ưu điểm như tính hướng đích và kích thích cả phản ứng miễn dịch thể dịch và tế bào; quy trình sản xuất và xây dựng quy mô lớn đơn giản và linh hoạt trong khoảng thời gian ngắn, đây là điều kiện lý tưởng để ứng phó nhanh chóng trong đại dịch, bảo quản vắc xin cuối cùng ở nhiệt độ phòng. Tuy nhiên, có một số nhược điểm quan trọng đối với loại vắc xin này: (1) Khả năng miễn dịch ở người thấp, đòi hỏi phải tiêm nhiều liều vắc xin để đạt được hiệu quả bảo vệ tối ưu. (2) Nguy cơ gây ung thư do khả năng tích hợp trong nhiễm sắc thể tế bào [94].

e. Vắc xin mRNA

Sợi mRNA của protein S của SARS-CoV-2 được tổng hợp về mặt hóa học và được bao bọc bởi các hạt nano lipid để đưa vào tế bào người.

Loại vắc-xin này có một số ưu điểm vì kích hoạt cả miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào, đồng thời có mức độ an toàn cao, không dẫn đến sự tích hợp bộ gen của con người, không có khả năng miễn dịch kháng vector và không có khả năng lây nhiễm vi rút. Tuy nhiên, nền tảng này có một số hạn chế: (1) Yêu cầu nghiêm ngặt về điều kiện bảo quản (nhiệt độ thấp). (2) Chi phí quá trình sản xuất cao, không lý tưởng cho các nước có thu nhập thấp [94]. (3) Chưa xác định được cơ chế chính gây suy thoái hóa lý của vắc xin mRNA ở dạng cuối cùng [82]. (4) Nền tảng này tương đối mới và hiện còn thiếu kiến thức về việc mở rộng quy mô của nó [118].

1.4.2. Các loại vắc xin phòng COVID-19 được chấp thuận sử dụng tại Việt Nam

Đến thời điểm ngày 2/12/2022, số vắc xin phòng COVID-19 được chấp thuận sử dụng ở tối thiểu 1 quốc gia trên thế giới là 50 loại vắc xin [29]. Trong số đó có 9 loại vắc xin được Chính phủ Việt Nam phê duyệt có điều kiện đã được sử dụng trong đại dịch COVID-19 bao gồm: ADZ1222, SPUTNIK V, BBIBP-Cor, Comirnaty, SpikeVax, Janssen, Hayat-Vax, Abdala và Covaxin [12, 24].

Thông tin của 9 loại vắc xin này về nền tảng phát triển vắc xin, nhà sản xuất, số quốc gia trên thế giới chấp thuận sử dụng, ngày được phê duyệt sử dụng ở Việt Nam cũng như hướng dẫn về số mũi tiêm và khoảng cách giữa các mũi tiêm được trình bày trong bảng 1.2.

Bảng 1. 2. Danh sách 9 loại vắc xin phòng COVID-19 được chấp thuận sử dụng ở Việt Nam

STT	Tên vắc xin	Nền tảng vắc xin	Nhà sản xuất [29]	Số quốc gia trên thế giới chấp thuận sử dụng [29]	Ngày được phê duyệt ở Việt Nam [12, 23, 24]	Số mũi [6]	Ngày tiêm [6]
1	ADZ1222	Vector vi rút không sao chép	AstraZeneca, Anh	154	01/2/2021	2	Ngày 0 + 28
2	SPUTNIK V	Vector vi rút không sao chép	Viện nghiên cứu Gamaleya, Nga	74	23/3/2021	2	Ngày 0 + 21
3	BBIBP-CorV	Vi rút bất hoạt	Sinopharm, Trung Quốc	93	04/6/2021	2	Ngày 0 + 21
4	Comirnaty	mRNA	Pfizer/BioNTech	149	12/6/2021	2	Ngày 0 + 21
5	SpikeVax	mRNA	Moderna	88	29/6/2021	2	Ngày 0 + 28
6	Janssen	Vector vi rút không sao chép	Johnson & Johnson	113	15/7/2021	1-2	Ngày 0 hoặc 0 + 56
7	Hayat-Vax	Vi rút bất hoạt	G42 Medications Trading LLC, UAE	14	10/9/2021	2	Ngày 0 + 21
8	Abdala	Tiểu đơn vị protein	CIGB, Cuba	6	17/9/2021	3	Ngày 0+14+ 28
9	Covaxin	Vi rút bất hoạt	Bharat Biotech, Ấn Độ	14	10/11/2021	2	Ngày 0 + 28

1.4.3. Tình hình tiêm phòng vắc xin COVID-19 ở Việt Nam giai đoạn 2021-2022

Thực hiện chính sách “zero covid” trong suốt năm 2020, Việt Nam đã thành công trong việc phòng chống dịch COVID-19 bằng các biện pháp quyết liệt như cách ly xã hội (ở khu vực có dịch), hạn chế các hoạt động đông người, dừng các dịch vụ không thiết yếu [26-28]. Sang năm 2021, tình hình dịch COVID-19 không những không có dấu hiệu suy giảm mà còn phức tạp cả ở trong nước cũng như trên thế giới, đặc biệt là sau khi dịch bệnh bùng phát tại Công ty Điện tử Poyun (Hải Dương). Trước tình hình đó Việt Nam đã có nhiều biện pháp chống dịch, một trong số đó là tiêm vắc xin phòng COVID-19 toàn quốc từ tháng 7 năm 2021 [32, 42]. Tiêm vắc xin phòng COVID-19 được coi là chiến lược hàng đầu trong nỗ lực phòng ngừa và kiểm soát đại dịch, là biện pháp chủ động, quyết định để kết thúc đại dịch.

Trên thế giới, vắc xin phòng COVID-19 nhanh chóng được phát triển và đưa vào sử dụng. Vắc xin vi rút bất hoạt BBIBP-CorV được chính phủ Trung Quốc phê duyệt vào ngày 24/06/2020, sau đó các loại vắc xin dựa trên nền tảng mRNA cũng được phê duyệt sử dụng ở một số quốc gia khác nhau [162, 168].

Thời điểm đầu năm 2021, số lượng vắc xin chưa đáp ứng được nhu cầu sử dụng, vắc xin được áp dụng tiêm cho các đối tượng ưu tiên theo hướng dẫn của Chính Phủ [41]. Cuối tháng 2 năm 2021, lô vắc xin ADZ1222 đầu tiên đã về đến Việt Nam và được ưu tiên tiêm cho đối tượng ưu tiên ở 3 địa phương Hải Dương, Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh [156]. Sau đó, tiến độ tiêm vắc xin được đẩy mạnh khi lượng về nhiều hơn.

Vào tháng 7/2021, Việt Nam phát động chiến dịch tiêm vắc xin phòng COVID-19 toàn quốc cho mọi người dân với mục tiêu tối thiểu 50% người từ 18 tuổi trở lên được tiêm vắc xin trong năm 2021. Tính đến cuối năm 2021, tổng số liều vắc xin COVID-19 đã được tiếp nhận là trên 150 triệu liều của 6 loại vắc xin ADZ1222, Comirnaty, SpikeVax, BBIBP-CorV, Abdala và

Sputnik V; trong đó ADZ1222 và BBIBP-CorV chiếm số lượng lớn với hơn 48 triệu liều mỗi loại [25]. Số mũi vắc xin đã tiêm trên cả nước được ghi nhận theo WHO đạt xấp xỉ 140 triệu liều [157]. Với kết quả này, chiến lược tiêm chủng vắc xin phòng COVID-19 được đánh giá đã “về đích sớm”, 100% người từ 18 tuổi trở lên (khoảng 75 triệu người) đã được tiêm ít nhất 1 liều và 90% người trên 18 tuổi trở lên tiêm đủ 2 mũi vắc xin phòng COVID-19 [2].

Việt Nam cũng như nhiều nước khác trên thế giới ghi nhận tỉ lệ không nhỏ trường hợp tái nhiễm SARS-CoV-2. Cùng với sự xuất hiện của biến thể SARS-CoV-2 mới có khả năng lây truyền nhanh và có khả năng trốn tránh hệ miễn dịch, Việt Nam tiếp tục triển khai tiêm chủng vắc xin phòng COVID-19 trong năm 2022 cho đối tượng dưới 18 tuổi và tiêm liều bổ sung (mũi 3 và 4) cho người trên 18 tuổi. Đến 31/8/2022, số liều vắc xin đã tiêm tại Việt Nam là hơn 257 triệu liều, trong đó tỉ lệ tiêm mũi 3 cho người từ 18 tuổi trở lên đạt 76,2%, mũi 3 cho trẻ từ 12 đến dưới 18 tuổi đạt 52,8% và tiêm mũi 1, mũi 2 cho trẻ từ 5 đến dưới 12 tuổi lần lượt đạt 83,5% và 54,7% [35].

1.5. KỸ THUẬT XÉT NGHIỆM HUYẾT THANH HỌC PHÁT HIỆN KHÁNG THỂ KHÁNG SARS-COV-2

Khi một dịch bệnh xảy ra, đặc biệt là các bệnh mới nổi thì việc xác định các ca bệnh không có triệu chứng là một thách thức. Sử dụng xét nghiệm huyết thanh học để phát hiện các trường hợp nhiễm bệnh nhẹ / không triệu chứng góp phần quan trọng vào việc xác định mức độ lây lan dịch bệnh trong cộng đồng [151].

Các loại xét nghiệm huyết thanh học đã được phát triển để phát hiện kháng thể kháng SARS-CoV-2: kỹ thuật miễn dịch dòng chảy (LFIA), miễn dịch hấp phụ gắn enzyme (ELISA), miễn dịch hoá phát quang (CLIA), trung hoà giảm đám hoại tử, trung hoà thay thế vi rút, ELISpot, dòng chảy tế bào [152].

a. Kỹ thuật miễn dịch dòng chảy (Lateral flow immunoassays - LFIA)

LFIA là phương pháp dựa trên sắc ký miễn dịch nhanh, sử dụng kháng nguyên SARS-CoV-2 gắn vàng. Thông thường, mẫu thử nghiệm chỉ là một vài

giọt máu hoặc một lượng huyết thanh / huyết tương rất nhỏ. Khi mẫu được nhỏ vào khay thử sẽ di chuyển về phía dải kháng nguyên cố định. Nếu mẫu chứa kháng thể đặc hiệu SARS-CoV-2, kháng thể sẽ liên kết với các kháng nguyên tạo thành vạch có thể nhìn thấy được.

Ưu điểm của LFIA là nhanh, (khoảng 15 phút) dễ sử dụng và không cần thực hiện trong phòng thí nghiệm. LFIA có độ đặc hiệu là 99%, song kỹ thuật này có độ nhạy thấp hơn so với ELISA và CLIA, đặc biệt là trong giai đoạn bệnh cấp, độ nhạy khoảng 80% - 89% [226]. Kỹ thuật LFIA được ứng dụng để phát triển các khay thử nhanh phát hiện kháng thể IgA, IgM, IgG hoặc kháng thể tổng số. Trong nghiên cứu huyết thanh học, LFIA được sử dụng kết hợp với một / một vài kỹ thuật khác như ELISA, CLIA hoặc PRNT [131].

b. Kỹ thuật miễn dịch hấp phụ gắn enzyme (Enzyme-linked Immunosorbent assay - ELISA)

ELISA là một kỹ thuật sử dụng giếng vi lượng đã phủ kháng nguyên SARS-CoV-2. Sau khi thêm mẫu, kháng thể đặc hiệu sẽ liên kết với các kháng nguyên. Sau đó, thêm cộng hợp có thể gắn với kháng thể. Cơ chất phản ứng với cộng hợp sẽ làm thay đổi màu của nó khi được thêm vào giếng. Sự thay đổi màu sắc của cơ chất là kết quả định tính kháng thể có trong mẫu. Hai loại kháng nguyên của SARS-CoV-2 được ứng dụng trong kỹ thuật này là protein S và N.

ELISA được sử dụng trong nhiều nghiên cứu huyết thanh học trên thế giới để xác định tình trạng và mức độ kháng thể của bệnh nhân COVID-19 hoặc người sau tiêm vắc xin phòng COVID-19 [97, 100, 112, 181, 216].

c. Kỹ thuật miễn dịch hoá phát quang (Chemiluminescent immunoassays - CLIA)

CLIA sử dụng sự phát quang hóa học để định lượng mức độ kháng thể có trong mẫu. Kháng nguyên SARS-CoV-2 được kết hợp với fluorescein isothiocyanate và liên kết với hạt từ tính rất nhỏ. Kháng thể nếu có trong mẫu sẽ liên kết với các kháng nguyên và sau đó được hình ảnh hóa bằng phát quang hóa học nhờ kháng thể phát hiện. Ưu điểm của CLIA là cường độ tín hiệu cao,

ít yếu tố gây nhiễu và hoá chất sử dụng ổn định. CLIA và ELISA có thể áp dụng tự động hoá để nâng công suất xét nghiệm.

Phân tích số liệu từ 38 nghiên cứu huyết thanh học khác nhau trên thế giới cho thấy kỹ thuật ELISA và CLIA có độ đặc hiệu khoảng 99% và độ nhạy 90% - 94% [226].

Kỹ thuật miễn dịch dòng chảy, miễn dịch hấp phụ gắn enzyme và miễn dịch hoá phát quang được áp dụng rộng rãi trong cộng đồng để giám sát dịch tễ học hoặc trong các trường hợp không phát hiện được bằng kỹ thuật sinh học phân tử.

Trong các nghiên cứu huyết thanh học, sử dụng kỹ thuật CLIA không chỉ xác định được tình trạng có kháng thể mà còn đánh giá được nồng độ kháng thể kháng SARS-CoV-2 [60, 108, 120, 129, 175]. ELISA và CLIA được sử dụng để đánh giá đáp ứng kháng thể sau nhiễm SARS-CoV-2 và sau tiêm vắc xin phòng COVID-19 [50, 175].

d. Kỹ thuật trung hoà giảm đám hoại tử (Plaque Reduction Neutralization Tests - PRNT)

PRNT là kỹ thuật để phát hiện kháng thể trung hoà kháng vi rút SARS-CoV-2. Mẫu huyết thanh / huyết tương với các độ pha loãng khác nhau được ủ với vi rút sống rồi nhỏ vào phiến tế bào cảm nhiễm với vi rút. Phiến tế bào này được ủ ở điều kiện thích hợp trong 5 ngày rồi quan sát sự hình thành đám hoại tử bằng cách nhuộm tế bào. Lượng kháng thể và khả năng trung hoà vi rút của kháng thể tỉ lệ nghịch với số đám hoại tử được hình thành.

PRNT là tiêu chuẩn vàng để định lượng kháng thể trung hoà vi rút, song lại có nhược điểm là yêu cầu về trang thiết bị phục vụ cho xét nghiệm.

Bên cạnh việc sử dụng PRNT để xác định hiệu giá và tồn lưu kháng thể trung hoà SARS-CoV-2, kỹ thuật này tìm còn được sử dụng với mục đích nghiên cứu hiện tượng trốn tránh miễn dịch của biến thể SARS-CoV-2 [57, 72, 84, 176, 201].

đ. Kỹ thuật trung hoà thay thế vi rút (surrogate virus neutralization test - SVNT)

Kỹ thuật này sử dụng RBD của vi rút SARS-CoV-2, RBD được gắn cố định vào phiến vi lượng, cộng hợp gắn ACE-2 của người được dùng để phát hiện kháng thể trung hoà có trong mẫu xét nghiệm: trường hợp có kháng thể trung hoà, cộng hợp gắn ACE-2 sẽ không thể gắn vào RBD, do đó không làm biến đổi màu cơ chất; trong trường hợp không có kháng thể trung hoà, cộng hợp gắn ACE-2 sẽ gắn vào RBD và làm đổi màu cơ chất khi được thêm vào.

Kết quả của kỹ thuật này có độ tương đồng cao với PRNT, song kỹ thuật này không được coi là tiêu chuẩn vàng để phát hiện kháng nguyên trung hoà SARS-CoV-2. Các nghiên cứu về tính sinh miễn dịch sau tiêm vắc xin phòng COVID-19 thường sử dụng kỹ thuật SVNT [75].

e. ELISpot và dòng chảy tế bào là hai kỹ thuật để phát hiện tế bào miễn dịch. ELISpot được dùng để xác định các tế bào B đặc hiệu kháng nguyên. ELISpot được sử dụng để tìm hiểu mức độ duy trì theo thời gian của các tế bào sản xuất kháng thể đặc hiệu SARS-CoV-2 ở các bệnh nhân COVID-19 [219].

CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. MỤC TIÊU 1: XÁC ĐỊNH TỈ LỆ KHÁNG THỂ KHÁNG SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC TẠI MỘT SỐ TỈNH MIỀN BẮC VÀ MIỀN TRUNG VIỆT NAM, 2020-2021.

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: mẫu huyết thanh được tách từ mẫu máu toàn phần thu thập từ đối tượng lấy mẫu trong quần thể nghiên cứu.

- Đối tượng lấy mẫu trong quần thể nghiên cứu gồm:

Người nhiễm: là người nhiễm vi rút SARS-CoV-2 được khẳng định bằng kỹ thuật realtime RT-PCR.

Người tiếp xúc: là những người có tiếp xúc / nghi có tiếp xúc với *Người nhiễm* hoặc là người có nguy cơ lây nhiễm cao với vi rút SARS-CoV-2 và có kết quả xét nghiệm realtime RT-PCR âm tính. Đối tượng này được giám sát chặt chẽ tại nơi cư trú / khu vực có dịch hoặc các cơ sở cách ly tập trung [16-18].

Người tiếp xúc bao gồm 4 đối tượng lấy mẫu sau:

Nhân viên y tế: người làm công việc chăm sóc, điều trị ca bệnh COVID-19, người làm việc ở bệnh viện / bộ phận có ca bệnh COVID-19 nhưng không xác định được nguồn lây nhiễm.

Bệnh nhân & người nhà bệnh nhân: bệnh nhân điều trị nội trú ở các khoa / bộ phận có ca bệnh COVID-19 và người nhà chăm sóc bệnh nhân nội trú này.

Người cách ly: người dân sinh sống trong khu vực được phong tỏa do có liên quan đến ca bệnh COVID-19; người tiếp xúc với ca bệnh COVID-19 đang ở trong cơ sở cách ly tập trung, dưới sự quản lý của chính quyền địa phương / khu vực.

Người nhập cảnh: công dân Việt Nam trở về từ vùng dịch COVID-19, người đi trên các chuyến bay có ca dương tính SARS-CoV-2 được cách ly tập

trung tại các cơ sở cách ly tập trung, dưới sự quản lý của chính quyền địa phương / khu vực.

2.1.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2022.
- Địa điểm nghiên cứu: Hà Nội, Vĩnh Phúc, Đà Nẵng, Hải Dương, Hà Nam.
- Thời gian thu thập mẫu: từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2021.

Bảng 2. 1. Thời gian, địa điểm và đối tượng lấy mẫu.

Thời gian		Địa điểm	Đối tượng lấy mẫu
T1-T4/2020	Hà Nội	BV Bệnh nhiệt đới trung ương cơ sở 1, cơ sở 2;	Người nhiễm Người tiếp xúc
		BV Nhi Trung ương	
		BV Bạch Mai	Người tiếp xúc
		Trường Đại học FPT, TT giáo dục Quốc phòng, Trường Đại học Quốc gia Hà Nội	
	Vĩnh Phúc	Xã Sơn Lôi	Người nhiễm Người tiếp xúc
T7-T8/2020	Đà Nẵng	BV: Đà Nẵng, C Đà Nẵng, Hoàn Mỹ, Chỉnh hình & phục hồi chức năng Sở y tế Đà Nẵng, TT Kiểm soát bệnh tật Đà Nẵng, TT y tế: quận Ngũ Hành Sơn, quận Hải Châu	Người tiếp xúc
		Khu Cách ly Quân sự Quân khu V	
		Khu vực dân cư xung quanh 3 BV: Đà nẵng, C Đà Nẵng, Chỉnh hình & Phục hồi chức năng	
		Một số khu vực dân cư thuộc Quận Liên Chiểu, quận Ngũ Hành Sơn, huyện Hòa Vang	
T11/2020	Đà Nẵng	BV Đà nẵng	Người nhiễm
T3/2021	Hải Dương	Công ty Poyun – Chí Linh	Người nhiễm
T10/2021	Hải Dương	Công ty Poyun – Chí Linh	Người tiếp xúc
T12/2021	Hà Nam	Thành phố Phủ Lý	Người nhiễm

BV: bệnh viện

TT: trung tâm

2.1.3. Cơ mẫu và phương pháp chọn mẫu

2.1.3.1. Cơ mẫu

Toàn bộ mẫu huyết thanh với tổng số **11.969** mẫu, trong đó mẫu thu thập từ *Người nhiễm* là 435 mẫu; mẫu thu thập từ *Người tiếp xúc* là 11.534 mẫu.

2.1.3.2. Phương pháp chọn mẫu

a. Mẫu thu thập từ nhóm *Người nhiễm*:

- Phương pháp chọn mẫu toàn bộ có chủ đích:

- Mẫu huyết thanh của *Người nhiễm* đang điều trị trong cơ sở y tế mà nghiên cứu có thể tiếp cận được khi dịch COVID-19 xuất hiện ở Hà Nội, Vĩnh Phúc (T1-T4/2020), Hải Dương (T3/2021).
- Mẫu huyết thanh của *Người nhiễm* trong vụ dịch COVID-19 ở Đà Nẵng (năm 2020) và Hà Nam (năm 2021) và đã khỏi bệnh mà nghiên cứu có thể tiếp cận được.

- Tiêu chuẩn loại trừ: mẫu không có thông tin cá nhân (họ và tên, năm sinh, địa chỉ), mẫu không có thông tin về kết quả xét nghiệm realtime RT-PCR SARS-CoV-2, mẫu có hiện tượng tán huyết, mẫu có thể tích nhỏ hơn 500ul;

Với *Người nhiễm* tiêm vắc xin, có thêm tiêu chuẩn loại trừ là đối tượng lấy mẫu tiêm vắc xin phòng COVID-19 trước khi nhiễm vi rút; tiêm 2 mũi vắc xin không cùng loại vắc xin.

b. Mẫu thu thập từ nhóm người *Người tiếp xúc*:

- Phương pháp chọn mẫu toàn bộ, có chủ đích:

- Toàn bộ mẫu huyết thanh của *Người tiếp xúc* mà nghiên cứu có thể tiếp cận được khi dịch COVID-19 xuất hiện ở Hà Nội, Vĩnh Phúc (T1-T4/2020); vụ dịch COVID-19 tại Hải Dương vào T3/2021.
- Toàn bộ mẫu huyết thanh của *Người tiếp xúc* tại tất cả các địa điểm nghi ngờ có ca bệnh COVID-19, khu vực sinh sống của ca bệnh

COVID-19, tất cả các địa điểm trong lịch sử di chuyển của ca bệnh COVID-19 trong dịch COVID-19 xảy ra tại Đà Nẵng T7-T8/2020. Các địa điểm lấy mẫu bao gồm: cơ sở y tế và khu vực dân cư trên địa bàn thành phố Đà Nẵng.

- Tiêu chuẩn loại trừ: mẫu không có thông tin cá nhân (họ và tên, năm sinh, địa chỉ), mẫu có hiện tượng tán huyết, mẫu có thể tích nhỏ hơn 500ul;

Với *Người tiếp xúc* có tiêm vắc xin, có thêm tiêu chuẩn loại trừ là mẫu không có thông tin về tiền sử tiêm vắc xin COVID-19 (ngày tiêm, loại vắc xin); tiêm 2 mũi vắc xin không cùng loại vắc xin.

2.1.4. Biến số, chỉ số nghiên cứu

a. Biến số: tên biến số và phân loại biến số của nghiên cứu được trình bày trong bảng 2.2 [38].

Bảng 2. 2. Biến số và phân loại biến số của mục tiêu 1

Tên biến	Phân loại
Biến định lượng	
Tiền sử tiêm vắc xin COVID-19	Biến thứ hạng Chưa tiêm Tiêm 1 mũi Tiêm 2 mũi
Loại vắc xin	Biến danh mục ADZ1222 (AstraZeneca) Comirnaty (Pfizer) SpikeVax (Moderna) BBIBP-CorV (Sinopharm)
Đối tượng lấy mẫu của Người tiếp xúc	Biến danh mục Nhân viên y tế Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân Người cách ly Người nhập cảnh
Thời điểm thu thập mẫu	Biến thứ hạng 0-10 ngày 11-30 ngày 1-4 tháng 7-8 tháng
Tình trạng mẫu có kháng thể kháng protein N	Biến nhị phân

	Dương tính Âm tính
Tình trạng mẫu có kháng thể kháng protein S	Biến nhị phân Dương tính Âm tính
Biến định lượng	
Giá trị OD trung bình của mẫu dương tính ELISA	Biến liên tục

b. Chỉ số:

- Tỷ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N.
- Tỷ lệ mẫu có kháng thể kháng protein S.
- Tỷ lệ mẫu có kháng thể theo thời điểm lấy mẫu.
- Tỷ lệ mẫu có kháng thể theo đối tượng lấy mẫu của *Người tiếp xúc*.

2.2. MỤC TIÊU 2: XÁC ĐỊNH KHÁNG THỂ TRUNG HOÀ SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC CHƯA TIÊM VẮC XIN PHÒNG COVID-19 TẠI ĐỊA BÀN NGHIÊN CỨU.

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu huyết thanh được thu thập từ *Người nhiễm* và *Người tiếp xúc* chưa tiêm vắc xin phòng COVID-19 giai đoạn từ tháng 1/2020 đến 3/2021 của mục tiêu 1.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

a. Mẫu thu thập của nhóm *Người nhiễm*:

- Cỡ mẫu: 52 mẫu, thu thập tại Hà Nội, Vĩnh Phúc, Đà Nẵng, Hải Dương.
- Sử dụng phương pháp chọn mẫu toàn bộ có chủ đích: lựa chọn toàn bộ mẫu huyết thanh có kết quả xét nghiệm dương tính ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N (kết quả thu được từ mục tiêu 1).
- Tiêu chuẩn loại trừ: mẫu có thể tích nhỏ hơn 500ul.

b. Mẫu thu thập của nhóm người *Người tiếp xúc*:

- Cỡ mẫu: 86 mẫu, tại 2 địa điểm Hà Nội, Đà Nẵng.

- Sử dụng phương pháp chọn mẫu toàn bộ có chủ đích: lựa chọn mẫu huyết thanh có kết quả xét nghiệm dương tính ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N (kết quả thu được từ mục tiêu 1).

- Tiêu chuẩn loại trừ: mẫu có thể tích nhỏ hơn 500ul.

2.2.3. Biến số, chỉ số nghiên cứu

a. Biến số: tên biến số và phân loại biến số của nghiên cứu được trình bày trong bảng 2.3 [38].

Bảng 2. 3. Biến số và phân loại biến số của mục tiêu 2

Tên biến	Phân loại
Biến định lượng	
Thời điểm thu thập mẫu	Biến thứ hạng 0-10 ngày 11-30 ngày 1-4 tháng 7-8 tháng
Tình trạng mẫu có kháng thể trung hoà	Biến nhị phân Dương tính Âm tính
Sự khác biệt về hiệu giá kháng thể trung hoà	Biến nhị phân Có khác biệt Không khác biệt
Biến định lượng	
Giá trị OD (ELISA)	Biến liên tục
Hiệu giá kháng thể trung hoà	Biến rời rạc

b. Chỉ số:

- Tỷ lệ có kháng thể trung hoà
- Định lượng hiệu giá kháng thể trung hoà
- Mối liên quan giữa giá trị OD (ELISA) và kết quả xét nghiệm PRNT₅₀.
- Tỷ lệ mẫu có kháng thể trung hoà theo thời điểm lấy mẫu.
- Tương tác của kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 với các biến thể vi rút SARS-CoV-2.

2.3. QUY TRÌNH THU THẬP DỮ LIỆU

2.3.1. Sơ đồ nghiên cứu

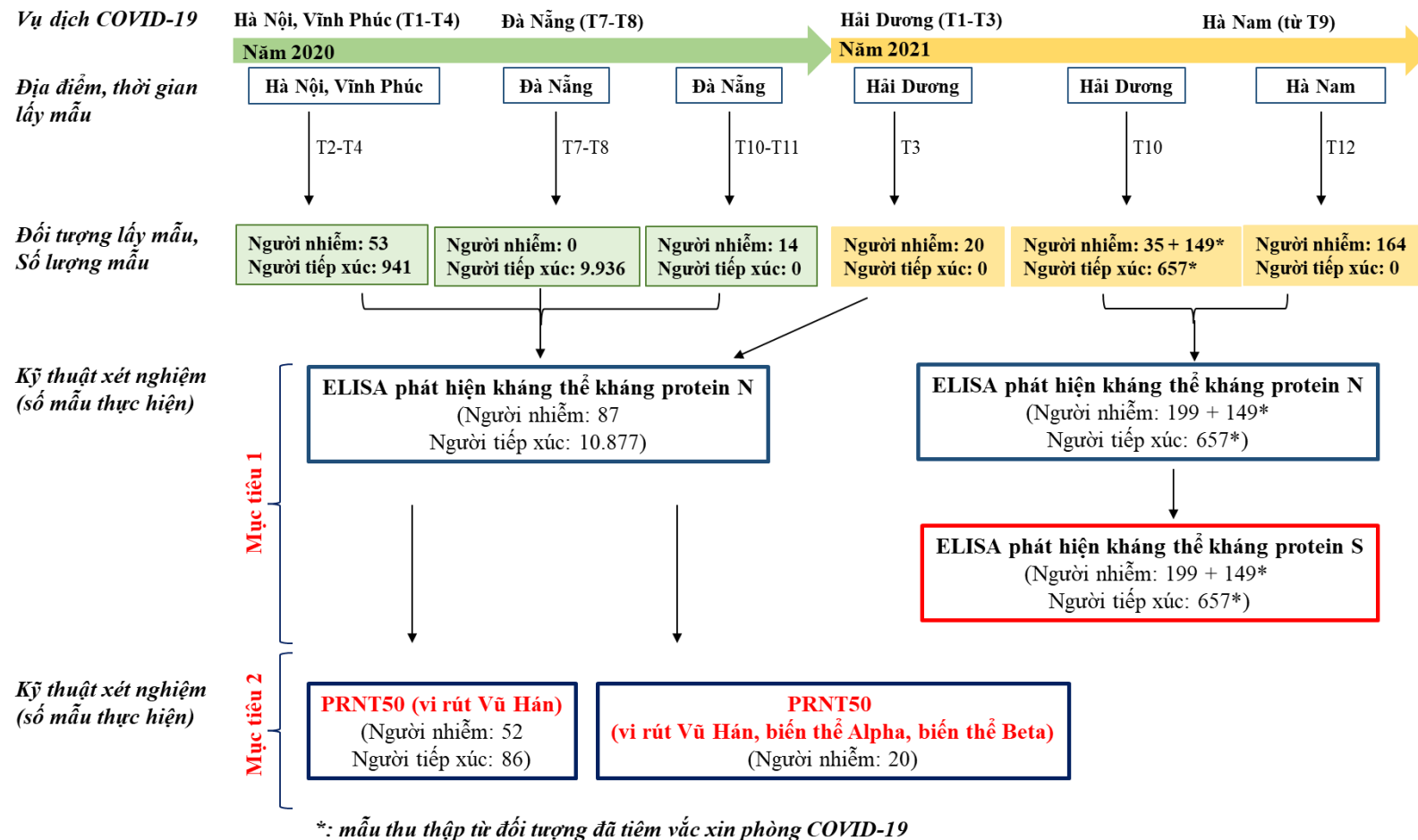
Sơ đồ thực hiện các quy trình xét nghiệm được tóm tắt trong hình 2.1.

2.3.2. Quy trình thu thập thông tin của đối tượng lấy mẫu

Mẫu máu toàn phần và thông tin của đối tượng lấy mẫu về tiền sử nhiễm SARS-CoV-2 và tiền sử tiêm vắc xin phòng COVID-19 được thu thập bởi nhân viên của các cơ sở y tế (Bệnh viện điều trị bệnh nhân COVID-19, Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh / thành phố, Trung tâm y tế quận/huyện) sau đó được chuyển về Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

Quá trình tách huyết thanh được thực hiện tại Trung tâm y tế quận/ huyện, Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh / thành phố hoặc tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

Xét nghiệm ELISA được thực hiện tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương và Trung tâm kiểm soát bệnh tật Đà Nẵng (mẫu người tiếp xúc thu thập tại Đà Nẵng). Xét nghiệm PRNT₅₀ được thực hiện tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.



Hình 2. 1. Sơ đồ nghiên cứu

2.3.3. Các quy trình xét nghiệm

2.3.3.1. Lấy mẫu máu và tách huyết thanh

- Mẫu máu được lấy bởi các nhân viên y tế của các cơ sở y tế theo hướng dẫn của Bộ Y tế [40].

- Mẫu máu sau khi thu thập sẽ được tách huyết thanh theo “Quy trình thu mẫu máu và tách huyết thanh / huyết tương”, khoa Vi rút, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, ban hành ngày 08/08/2016.

2.3.3.2. Kỹ thuật ELISA phát hiện kháng thể IgG kháng protein N của SARS-CoV-2

(Thực hiện theo quy trình “Kỹ thuật xác định kháng thể IgM/IgG kháng SARS-CoV-2 bằng phương pháp ELISA”, khoa Vi rút, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, ban hành ngày 26/06/2020).

a. Nguyên lý

Protein tái tổ hợp N (chiều dài đầy đủ (full length)) của SARS-CoV-2 được gắn trên bề mặt các giếng của phiến nhựa vi lượng 96 giếng (phiến kháng nguyên). Mẫu huyết thanh được ủ với protein N (kháng nguyên) của SARS-CoV-2 bằng cách nhỏ mẫu huyết thanh vào giếng của phiến kháng nguyên theo sơ đồ phản ứng. Sau thời gian ủ kháng nguyên – huyết thanh, phiến kháng nguyên được ủ với cộng hợp – HPR (có gắn enzyme). Nếu trong mẫu huyết thanh có kháng thể (IgG) kháng protein N thì sẽ tạo thành phức hợp kháng nguyên – IgG kháng protein N - cộng hợp. Khi bổ sung cơ chất vào phiến kháng nguyên, nếu trong mẫu huyết thanh có IgG kháng protein N của SARS-CoV-2 thì enzyme sẽ biến đổi cơ chất. Ngược lại, nếu trong mẫu huyết thanh không có IgG kháng protein N của SARS-CoV-2 thì cơ chất sẽ không bị biến đổi. Sau khi nhỏ dung dịch dừng phản ứng, sự thay đổi của cơ chất được đo bằng máy đo mật độ quang học (OD) – máy đọc ELISA.

b. Hoá chất, sinh phẩm

- Tên sinh phẩm: Bộ trang thiết bị y tế chẩn đoán in vitro phát hiện kháng thể IgG kháng vi rút SARS-CoV-2, mã số IVD.CoV-2 IgG.

- Tên công ty sản xuất: Trung tâm nghiên cứu sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế (POLYVAC), Việt Nam.

- Số đăng kí: TTB-TT-03-20 do Bộ Y tế cấp ngày 16/6/2020 [36].

Thành phần bộ sinh phẩm gồm:

- | | |
|--------------------------------|---------------------------|
| ① Phiên nhựa vi lượng 96 giếng | ⑥ Chứng âm |
| ② Dung dịch PBS 20x | ⑦ Cộn hợp IgG |
| ③ Tween 20 | ⑧ Cơ chất A |
| ④ Skim milk | ⑨ Cơ chất B |
| ⑤ Chứng dương | ⑩ Dung dịch dừng phản ứng |



Hình 2. 2. Bộ sinh phẩm IVD.CoV-2 IgG

c. Yêu cầu về an toàn sinh học

Xét nghiệm được thực hiện trong phòng an toàn sinh học cấp độ 2.

d. Tóm tắt các bước tiến hành xét nghiệm:

Chuẩn bị các chất phản ứng

Các chất cần cho phản ứng như dung dịch pha loãng, dung dịch rửa, ... được chuẩn bị theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Chuẩn bị mẫu

Pha loãng chứng dương, chứng âm (1:10) và mẫu huyết thanh (1:1000) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Quy trình xét nghiệm

Bước 1: nhỏ huyết thanh

Bước 2: nhỏ cộng hợp

Bước 3: nhỏ cơ chất

Bước 4: dùng phản ứng

Bước 5: đọc kết quả

e. Nhận định kết quả

Xét nghiệm được đánh giá là đạt nếu:

- Giá trị OD của chứng âm và blank < 0,2
- Giá trị OD của chứng dương > 0,5

Đánh giá kết quả mẫu huyết thanh:

Giá trị OD	Đánh giá kết quả
OD > 0,2	Dương tính
OD < 0,18	Âm tính
Từ 0,18 đến 0,2	Thực hiện lại

Dương tính: có kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2.

Âm tính: không phát hiện được kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2.

Thực hiện lại: thực hiện lại xét nghiệm (mỗi mẫu làm 2 giếng), từ đó đưa ra nhận định kết quả cuối cùng cho mẫu. Giá trị OD của mẫu được tính là giá trị OD

trung bình của 2 giếng khi thực hiện lại xét nghiệm, giá trị OD của 2 giếng này có hệ số biến thiên (CV) $\leq 10\%$.

2.3.3.3. Kỹ thuật ELISA phát hiện kháng thể kháng protein S của SARS-CoV-2

(Thực hiện theo “Quy trình ELISA phát hiện kháng thể tổng số kháng vi rút SARS-CoV-2 (protein S)”, khoa Vi rút, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, ban hành ngày 26/06/2021).

a. Nguyên lý

Protein S tái tổ hợp (vùng RBD) của SARS-CoV-2 được gắn trên bề mặt các giếng của phiến nhựa vi lượng 96 giếng (phiến kháng nguyên). Mẫu huyết thanh được ủ với protein S (kháng nguyên) của SARS-CoV-2 bằng cách nhỏ mẫu huyết thanh vào giếng của phiến kháng nguyên theo sơ đồ phản ứng. Sau thời gian ủ kháng nguyên – huyết thanh, phiến kháng nguyên được ủ với cộng hợp – HPR (có gắn enzyme). Nếu trong mẫu huyết thanh có kháng thể (Ig tổng số) kháng protein S thì sẽ tạo thành phức hợp kháng nguyên – kháng thể kháng protein S - cộng hợp. Khi bổ sung cơ chất vào phiến kháng nguyên, nếu trong mẫu huyết thanh có kháng thể kháng protein S của SARS-CoV-2 thì enzyme sẽ biến đổi cơ chất. Ngược lại, nếu trong mẫu huyết thanh không có kháng thể kháng protein S của SARS-CoV-2 thì cơ chất sẽ không bị biến đổi. Sau khi nhỏ dung dịch dừng phản ứng, sự thay đổi của cơ chất được đo bằng máy đo mật độ quang học (OD) – máy đọc ELISA.

b. Hoá chất, sinh phẩm

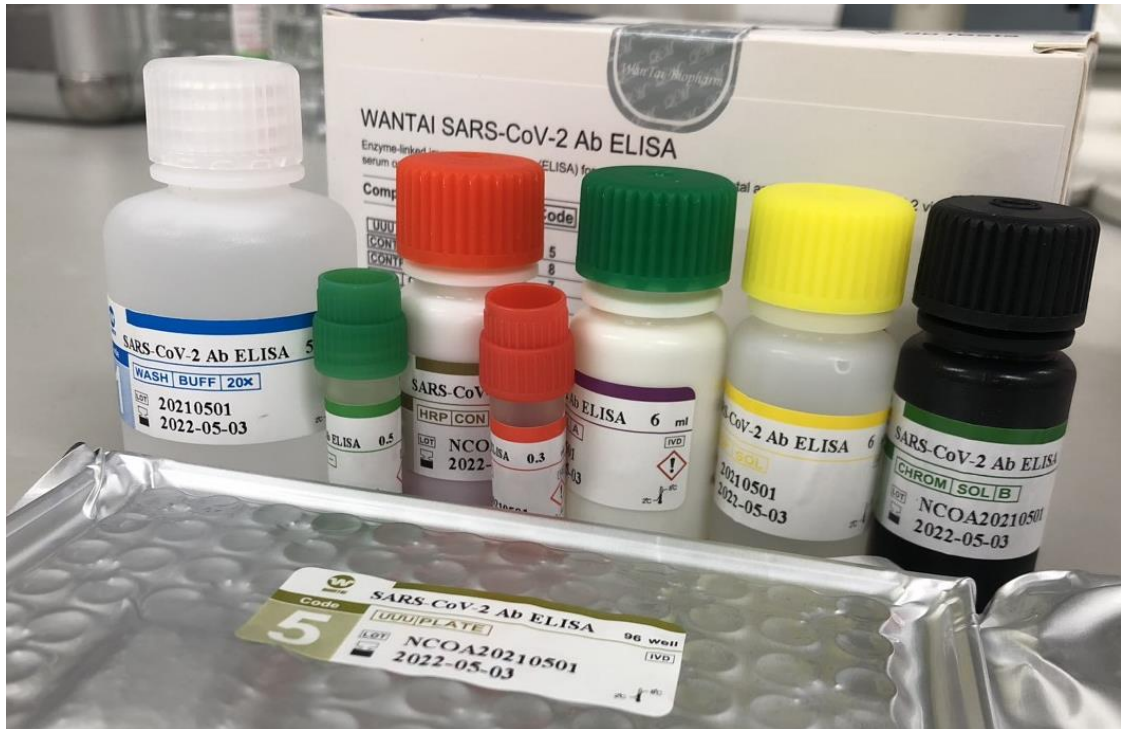
- Tên sinh phẩm: Wantai SARS-CoV-2 Ab ELISA, mã số WS-1096 (sinh phẩm IVD).

- Tên công ty sản xuất: WANTAI Biopharm, Trung Quốc.

- Bộ sinh phẩm Wantai SARS-CoV-2 Ab ELISA được dùng để phát hiện kháng thể tổng số (IgA/IgM/IgG) kháng vi rút SARS-CoV-2; bộ sinh phẩm này nằm trong danh mục sinh phẩm chẩn đoán SARS-CoV-2 do WHO khuyến cáo.

Thành phần bộ sinh phẩm gồm:

- | | |
|--------------------------------|---------------------------|
| ① Phiến nhựa vi lượng 96 giếng | ⑤ Dung dịch cơ chất B |
| ② Dung dịch đệm rửa 20x | ⑥ Chứng âm |
| ③ Dung dịch cộng hợp | ⑦ Chứng dương |
| ④ Dung dịch cơ chất A | ⑧ Dung dịch dừng phản ứng |



Hình 2. 3. Bộ sinh phẩm Wantai SARS-CoV-2 Ab ELISA

c. Yêu cầu về an toàn sinh học

Xét nghiệm được thực hiện trong phòng an toàn sinh học cấp độ 2.

d. Tóm tắt các bước tiến hành xét nghiệm:

Bước 1: chuẩn bị. Đánh dấu các giếng chứng âm, chứng dương, blank trên phiến kháng nguyên.

Bước 2: nhỏ các mẫu chứng và mẫu huyết thanh

Bước 3: Nhỏ dung dịch cộng hợp

Bước 4: nhỏ dung dịch cơ chất A, cơ chất B

Bước 5: nhỏ dung dịch dừng phản ứng

Bước 6: đọc kết quả

e. Nhận định kết quả

Xét nghiệm được đánh giá là đạt nếu:

- Giá trị OD của blank < 0,080
- Giá trị OD của chứng dương $\geq 0,190$
- Giá trị OD của chứng âm $\leq 0,100$

Tính giá trị ngưỡng (cut-off):

$$\text{Giá trị ngưỡng (C.O)} = N_c + 0.16$$

N_c : giá trị OD trung bình của 3 giếng chứng âm. Nếu $N_c < 0,03$ thì lấy giá trị N_c là 0,03.

Đánh giá kết quả mẫu huyết thanh:

Kết quả ELISA của mẫu được đánh giá dựa trên tỉ lệ $A / C.O$. Trong đó A là giá trị OD của mẫu huyết thanh, C.O là giá trị ngưỡng.

Giá trị A/C.O	Đánh giá kết quả mẫu
< 1	Âm tính
≥ 1	Dương tính

Mẫu có giá trị A/C.O từ 0,9 đến 1,1 được thực hiện lại xét nghiệm (mỗi mẫu làm 2 giếng) để đưa ra đánh giá kết quả mẫu cuối cùng.

Đánh giá kết quả mẫu của lần thực hiện lại xét nghiệm như sau:

Kết quả xét nghiệm của 2 giếng phản ứng	Đánh giá kết quả mẫu
Dương tính Dương tính	Dương tính
Dương tính Âm tính	Dương tính
Âm tính (A/C.O < 0,9) Âm tính (A/C.O < 0,9)	Âm tính
Âm tính (A/C.O $\geq 0,9$) Âm tính (A/C.O $\geq 0,9$)	Chưa xác định

2.3.3.4. Kỹ thuật tạo đám hoại tử (Plaque assay)

(Thực hiện theo quy trình “Kỹ thuật xác định hiệu giá SARS-CoV-2”, khoa Vi rút, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, ban hành ngày 30/03/2020).

a. Nguyên lý

Vi rút SARS-CoV-2 được ủ với tế bào trong phiến nhựa 24 giếng ở các nồng độ pha loãng khác nhau (pha loãng bậc 10) để vi rút xâm nhập vào tế bào. Sau đó môi trường duy trì tế bào có chứa thạch MC (methylcellulose) được nhỏ vào mỗi giếng tế bào để duy trì một lớp tế bào. Phiến tế bào – vi rút được ủ ở 37°C trong khoảng 4 – 5 ngày để vi rút nhân lên, giải phóng các hạt vi rút mới và xâm nhập tế bào lân cận. Quá trình này làm ly giải tế bào, tạo thành các đám hoại tử (plaque) và có thể quan sát được bằng mắt thường sau khi nhuộm tế bào bằng dung dịch tím tinh thể. Dựa trên số lượng đám hoại tử để xác định hiệu giá vi rút.

b. Hoá chất, sinh phẩm

- Môi trường nuôi cấy tế bào; Môi trường pha loãng; Môi trường duy trì tế bào chứa thạch;
- Dung dịch tách tế bào (trypsin-EDTA);
- Dung dịch cố định tế bào (Formaldehyde) ;
- Dung dịch nhuộm tế bào (tím tinh thể);

c. Nguyên vật liệu, trang thiết bị và yêu cầu sinh học

- Phiến nhựa 24 giếng nuôi tế bào
- Tế bào Vero-E6 có nguồn gốc từ Viện các bệnh truyền nhiễm quốc gia Nhật Bản.
- Chúng phân lập vi rút SARS-CoV-2 đã được giải trình gen để xác định biến thể vi rút, do phòng thí nghiệm Cúm, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung tâm cung cấp.
- Phòng an toàn sinh học cấp độ 2 và cấp độ 3.

d. Tóm tắt các bước thực hiện

Chuẩn bị phiến tế bào

(Thực hiện tại phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp 2)

Tế bào Vero-E6 sau khi được nuôi trong các chai nhựa 75cm² từ 2 – 3 ngày sẽ được tách rời và chuyển vào phiến nhựa 24 giếng để tạo thành 1 lớp trên bề mặt giếng trong phiến nhựa 24 giếng sau 1- 2 ngày nuôi.

Gây nhiễm vi rút vào tế bào

(Thực hiện tại phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp 3)

Mỗi chủng vi rút cần xác định hiệu giá sẽ được thực hiện trên 1 phiến tế bào 24 giếng.

- Pha loãng vi rút theo các nồng độ từ 10^{-1} đến 10^{-5} trong môi trường pha loãng vi rút.
- Nhỏ vi rút ở mỗi nồng độ đã pha loãng vào giếng tế bào (theo cột dọc) của phiến 24 giếng.
- Ủ phiến ở 37°C trong vòng 1 giờ.
- Rửa phiến bằng môi trường pha loãng.
- Thêm môi trường duy trì tế bào chứa MC vào mỗi giếng.
- Ủ phiến ở 37°C, 5% CO₂ trong 4 – 5 ngày.

Quan sát các đám hoại tử:

- Kiểm tra sự xuất hiện của các đám hoại tử dưới kính hiển vi.
- Cố định phiến tế bào bằng dung dịch formaldehyde.
- Nhuộm tế bào bằng dung dịch tím tinh thể.
- Quan sát bằng mắt để đếm số đám hoại tử (plaque) trong mỗi giếng (bước này thực hiện tại phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp 2).

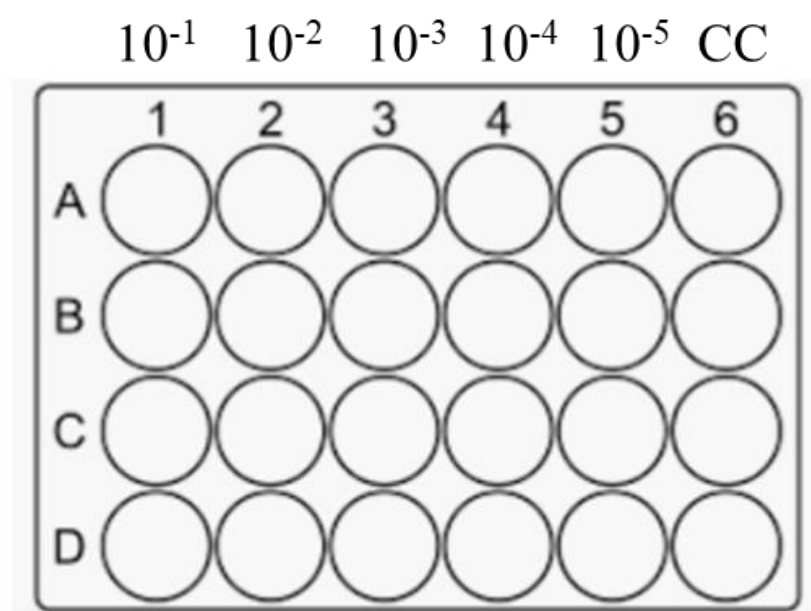
Tính hiệu giá vi rút:

Hiệu giá vi rút (PFU/ml) = Trung bình số khuẩn lạc/(D x V)

D: nồng độ pha loãng vi rút; V: thể tích vi rút nhỏ vào giếng tế bào (ml).

Ví dụ: trung bình có 5 đám hoại tử ở nồng độ pha loãng vi rút 10^{-3} , thể tích vi rút nhỏ vào giếng là 0,1ml, thì hiệu giá vi rút là $5/(10^{-3} \times 0,1) = 5 \times 10^{-4}$.

Hình 2.4 là sơ đồ bố trí thực, hiện kỹ thuật tạo đám hoại tử để xác định hiệu giá chủng vi rút. Mỗi chủng vi rút được thực hiện trên một phiên tế bào 24 giếng; vi rút được pha loãng các nồng độ từ 10^{-1} đến 10^{-5} tương ứng với cột 1 đến 5. Cột 6 là chứng tế bào (CC).



Hình 2. 4. Sơ đồ bố trí thực hiện kỹ thuật tạo đám hoại tử

2.3.3.5. Kỹ thuật trung hoà giảm đám hoại tử (PRNT₅₀)

(Thực hiện theo quy trình “Kỹ thuật trung hoà giảm đám hoại tử SARS-CoV-2 (PRNT)”, khoa Vi rút, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, ban hành ngày 30/03/2020).

a. Nguyên lý

Mẫu huyết thanh được pha loãng bậc 2 thành các nồng độ khác nhau. Huyết thanh đã pha loãng được ủ với vi rút SARS-CoV-2 ở 37°C trong 1 giờ tạo điều kiện cho kháng thể trung hoà (nếu có) trong huyết thanh trung hoà vi rút. Sau thời gian ủ, hỗn dịch vi rút – huyết thanh được ủ với tế bào cảm nhiễm Vero – E6 ở pha

sinh trưởng. Lượng vi rút không bị trung hoà bởi kháng thể trong hỗn dịch vi rút – huyết thanh sẽ gây nhiễm tế bào và tạo ra các đám hoại tử (plaque). Dựa trên số lượng đám hoại tử để xác định hiệu giá kháng thể trung hoà của mẫu huyết thanh.

Chủng vi rút phải được xác định hiệu giá bằng kỹ thuật tạo đám hoại tử trước khi sử dụng trong kỹ thuật PRNT.

b. Hoá chất, sinh phẩm

- Môi trường nuôi cấy tế bào; Môi trường pha loãng; Môi trường duy trì tế bào chứa thạch;

- Dung dịch tách tế bào (trypsin-EDTA);
- Dung dịch cố định tế bào (Formaldehyde);
- Dung dịch nhuộm tế bào (tím tinh thể);

c. Nguyên vật liệu, trang thiết bị và yêu cầu sinh học

- Phiến nhựa 24 giếng nuôi tế bào

- Tế bào Vero-E6 có nguồn gốc từ Viện các bệnh truyền nhiễm quốc gia Nhật Bản.

- Chủng phân lập vi rút SARS-CoV-2 đã được xác định hiệu giá vi rút bằng kỹ thuật tạo đám hoại tử (plaque assay).

- Mẫu huyết thanh (thể tích mẫu tối thiểu 300ul)
- Phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp 2 và cấp 3

d. Tóm tắt các bước thực hiện

Chủng vi rút sử dụng trong kỹ thuật này cần đảm bảo về hiệu giá vi rút. Hiệu giá vi rút được xác định thông qua kỹ thuật giảm đám hoại tử.

Chuẩn bị phiến tế bào

(Thực hiện tại phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp 2)

Tế bào Vero-E6 sau khi được nuôi trong các chai nhựa 75cm² từ 2 – 3 ngày sẽ được tách rời và chuyển vào phiến nhựa 24 giếng để tạo thành 1 lớp trên bề mặt giếng trong phiến nhựa 24 giếng sau 1- 2 ngày nuôi.

Chuẩn bị huyết thanh

(Thực hiện tại phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp 2)

- Bất hoạt huyết thanh ở 56°C.
- Pha loãng huyết thanh bậc 2, bắt đầu từ nồng độ 1:10 đến 1:160.

Chuẩn bị hỗn hợp kháng thể - vi rút

(Thực hiện tại phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp 3)

- Từ hiệu giá vi rút đã có, pha loãng vi rút bằng môi trường pha loãng để có nồng độ 1×10^3 PFU/mL.

- Nhỏ vi rút đã pha loãng vào mỗi ống huyết thanh (tương đương mỗi nồng độ khác nhau).

- Ủ hỗn hợp huyết thanh - vi rút ở 37°C trong 30 phút.

Gây nhiễm :

- Nhỏ hỗn hợp huyết thanh - vi rút (100ul) vào mỗi giếng tế bào.
- Ủ phiến ở 37°C, 5% CO₂ trong 1 giờ.
- Rửa phiến bằng môi trường pha loãng.
- Thêm môi trường duy trì tế bào chứa MC vào mỗi giếng.
- Ủ phiến ở 37°C, 5% CO₂ trong 4 – 5 ngày.

Quan sát các đám hoại tử:

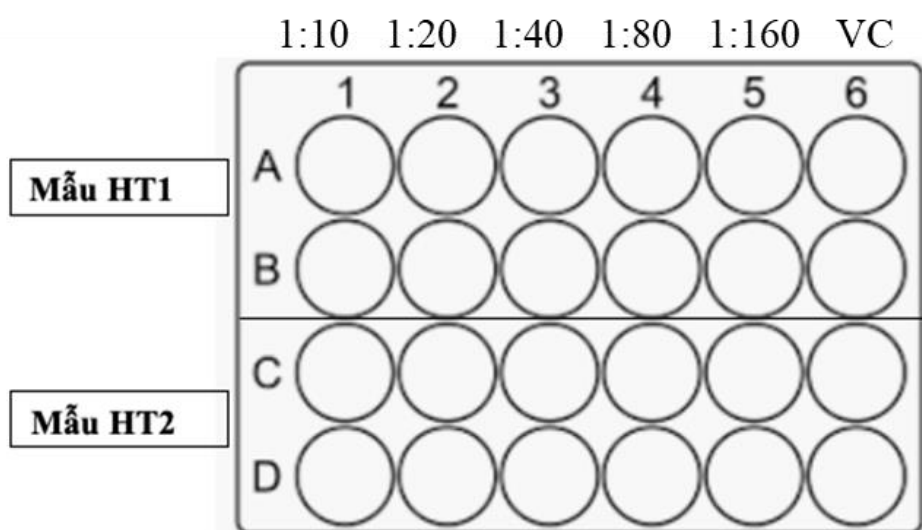
- Kiểm tra sự xuất hiện của các đám hoại tử dưới kính hiển vi.
- Cố định phiến tế bào bằng dung dịch formaldehyde.
- Nhuộm tế bào bằng dung dịch tím tinh thể.

- Quan sát bằng mắt để đếm số đám hoại tử (plaque) trong mỗi giếng (bước này thực hiện tại phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp 2).

Xác định giá trị PRNT₅₀:

Hiệu giá kháng thể trung hòa được xác định là độ pha loãng huyết thanh cao nhất mà tại đó số lượng đám hoại tử giảm ít nhất 50% so với giếng chứng vi rút. Nếu không có hiện tượng giảm đám hoại tử hoặc số lượng các đám hoại tử quá lớn thì tỉ lệ giảm đám hoại tử là 0%.

Mẫu huyết thanh được bố trí trên phiên tế bào 24 giếng như trong hình 2.5. Huyết thanh được pha loãng từ 1:10 đến 1:160 tương ứng với các cột từ 1 đến 5, cột 6 là chứng vi rút (VC). Mỗi phiên tế bào thực hiện PRNT₅₀ cho 2 mẫu huyết thanh. Kết quả PRNT₅₀ có kết quả hiệu giá kháng thể trung hòa từ 20 đến ≥ 320 .



Hình 2. 5. Sơ đồ bố trí thực hiện kỹ thuật PRNT₅₀

2.3.4. Phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 20.0 để tính toán các giá trị số trung bình, khoảng tin cậy 95%, kiểm định Chi-bình phương, One-way ANOVA.

Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Mẫu thu thập tháng 1-4/2020 tại Hà Nội, Vĩnh Phúc được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh (mã số 03/CN_HĐĐĐ ngày 21/02/2020).

- Mẫu thu thập tại Đà Nẵng tháng 7-8/2020 và tháng 11/2020 được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (số HĐĐĐ – 16/2020).

- Mẫu thu thập tại Hải Dương và Hà Nam trong năm 2021 được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (số HĐĐĐ – 20/2021).

- Số liệu và thông tin nghiên cứu được bảo mật và lưu trữ trong tủ có khóa. Cơ sở dữ liệu sẽ được nhập và lưu trữ trong máy tính có mật khẩu. Chỉ các cán bộ tham gia nghiên cứu mới có quyền truy cập vào cơ sở dữ liệu này.

(Minh chứng Giấy chứng nhận chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học và Giấy xác nhận cho phép sử dụng số liệu nghiên cứu của chủ nhiệm đề tài được trình bày trong phần Phụ lục).

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ

3.1. ĐẶC ĐIỂM QUẦN THỂ MẪU NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm của quần thể đối tượng lấy mẫu.

Trong khoảng thời gian từ tháng 1/2020 đến 12/2021, mẫu máu và thông tin của quần thể lấy mẫu được thu thập rải rác vào các tháng khác nhau. Thông tin của mỗi đối tượng lấy mẫu trong quần thể bao gồm tiền sử nhiễm SARS-CoV-2 (realtime RT-PCR dương tính / âm tính) và tiền sử tiêm vắc xin phòng COVID-19 (tiêm / chưa tiêm; số mũi tiêm; loại vắc xin; ngày tiêm vắc xin). Đặc điểm của quần thể lấy mẫu trong nghiên cứu được mô tả trong bảng 3.1.

Bảng 3. 1. Đặc điểm chung của quần thể lấy mẫu

Đặc điểm	Số lượng đối tượng lấy mẫu	Số lượng mẫu	Tỉ lệ (%)
<i>Đối tượng (n=11969)</i>			
Người nhiễm (realtime RT-PCR (+))	435	435	3,63
Người tiếp xúc (realtime RT-PCR (-))	11.534	11.534	96,37
<i>Tiền sử tiêm vắc xin (n=11969)</i>			
Chưa tiêm	11.163	11.163	93,27
Tiêm 1 mũi	288	288	2,41
Tiêm 2 mũi (cùng loại vắc xin)	518	518	4,33
<i>Loại vắc xin đã tiêm (1 hoặc 2 mũi) (n=806)</i>			
ADZ1222 (AstraZeneca)	261	261	32,38
Comirnaty (Pfizer)	25	25	3,10
SpikeVax (Moderna)	31	31	3,85
BBIBP-CorV (Sinopharm)	489	489	60,67

Nghiên cứu đã thu được **11.969** mẫu huyết thanh của 11.969 đối tượng trong quần thể lấy mẫu, bao gồm **435** mẫu từ **Người nhiễm** (realtime RT-PCR dương tính) và **11.534** mẫu từ **Người tiếp xúc** (realtime RT-PCR âm tính).

Trong tổng số 11.969 đối tượng lấy mẫu của nghiên cứu, có 11.163 đối tượng chưa tiêm vắc xin, chiếm tỉ lệ 93,27%; số đối tượng đã tiêm 1 mũi vắc xin (một trong bốn loại vắc xin) là 288 (2,41%), số đối tượng đã tiêm 2 mũi vắc xin (cùng loại) của 1 trong 4 loại vắc xin là 518 (4,33%).

3.1.2. Đặc điểm mẫu thu thập của nhóm *Người nhiễm*

Trong tổng số 435 mẫu được thu thập từ nhóm *Người nhiễm*, có **286** mẫu thu thập của người chưa tiêm vắc xin, **140** mẫu của người đã tiêm 1 mũi vắc xin và **9** mẫu của người đã tiêm 2 mũi vắc xin phòng COVID-19.

Mẫu huyết thanh của *Người nhiễm* chưa tiêm vắc xin được thu thập trong thời gian từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2021 tại các địa điểm: Hà Nội, Vĩnh Phúc, Đà Nẵng, Hải Dương và Hà Nam. Số lượng mẫu thu thập ở mỗi khoảng thời gian / địa điểm được liệt kê chi tiết trong bảng 3.2.

Chúng tôi xác định thời điểm lấy mẫu sau nhiễm SARS-CoV-2 của đối tượng *Người nhiễm* chưa tiêm vắc xin trong nghiên cứu là khoảng thời gian giữa ngày lấy mẫu huyết thanh và ngày lấy mẫu đường hô hấp có kết quả realtime RT-PCR dương tính lần đầu tiên. Thời điểm lấy mẫu của 286 mẫu nhóm này dao động từ 0 ngày đến 8 tháng, được chia thành 4 nhóm như trình bày trong bảng 3.2. Số mẫu được thu thập sau realtime RT-PCR dương tính 1-4 tháng chiếm tỉ lệ nhiều nhất 64,69% (185/286) (bảng 3.2).

Số lượng mẫu huyết thanh của *Người nhiễm* tiêm 1 mũi và 2 mũi vắc xin phòng COVID-19 thu thập tại Hải Dương tháng 10/2021 lần lượt là 140 và 9 mẫu. Nhóm đối tượng này được tiêm vắc xin sau thời điểm nhiễm SARS-CoV-2.

Trong tổng số 140 mẫu thu thập từ nhóm *Người nhiễm* đã tiêm 1 mũi vắc xin, mẫu thu thập từ nhóm tiêm ADZ1222 chiếm tỉ lệ cao nhất 92,14% (129/140), Comirnaty/SpikeVax chiếm 5,00% (7/140), BBIBP-CorV chiếm tỉ lệ thấp nhất 2,86% (4/140).

Toàn bộ 9/9 (100,00%) mẫu thu thập từ nhóm *Người nhiễm* đã tiêm 2 mũi vắc xin là đối tượng đã tiêm BBIBP-CorV (bảng 3.2).

Bảng 3. 2. Đặc điểm mẫu thu thập của nhóm *Người nhiễm*

Đặc điểm	Số lượng mẫu	Tỉ lệ (%)
Người nhiễm chưa tiêm vắc xin (n=286)		
<i>Thời gian lấy mẫu (địa điểm) (n=286)</i>		
Tháng 1-4/2020 (Hà Nội, Vĩnh Phúc)	53	18,53
Tháng 10-11/2020 (Đà Nẵng)	14	4,90
Tháng 3/2021 (Hải Dương)	20	6,99
Tháng 10/2021 (Hải Dương)	35	12,24
Tháng 12/2021 (Hà Nam)	164	57,34
<i>Thời điểm lấy mẫu sau nhiễm (n=286)</i>		
0-10 ngày	16	5,59
11-30 ngày	50	17,48
1 - 4 tháng	185	64,69
7 - 8 tháng	35	12,24
Người nhiễm tiêm 1 mũi vắc xin (n=140)		
<i>Loại vắc xin</i>		
ADZ1222	129	92,14
Comirnaty/SpikeVax	7	5,00
BBIBP-CorV	4	2,86
<i>Thời điểm lấy mẫu sau nhiễm (n=140)</i>		
7 - 8 tháng	140	100,00
<i>Thời điểm lấy mẫu sau tiêm (n=140)</i>		
1-10 ngày	131	93,57
11-30 ngày	9	6,43
Người nhiễm tiêm 2 mũi vắc xin (n=9)		
<i>Loại vắc xin</i>		
ADZ1222	0	0
Comirnaty/SpikeVax	0	0
BBIBP-CorV	9	100,00
<i>Thời điểm lấy mẫu sau nhiễm (n=9)</i>		
7 - 8 tháng	9	100,00
<i>Thời điểm lấy mẫu sau tiêm (n=140)</i>		
1-10 ngày	1	11,11
11-30 ngày	8	88,89

3.1.3. Đặc điểm mẫu thu thập của nhóm *Người tiếp xúc*

Trong tổng số 11.534 mẫu được thu thập từ nhóm *Người tiếp xúc*, có 10.877 mẫu thu thập của nhóm *Người tiếp xúc* chưa tiêm vắc xin, 657 mẫu thu thập của nhóm người đã tiêm 1 hoặc 2 mũi vắc xin phòng COVID-19.

Người tiếp xúc chưa tiêm vắc xin (n=10.877)

Nghiên cứu tiến hành thu thập mẫu huyết thanh hai lần trong năm 2020 tại các địa điểm: Hà Nội, Vĩnh Phúc, Đà Nẵng. Trong tổng số 10.877 mẫu, số mẫu thu thập tại Hà Nội, Vĩnh Phúc giai đoạn tháng 1-4/2020 là 941, tại Đà Nẵng tháng 7-8/2020 là 9.936 mẫu.

Bốn nhóm đối tượng của *Người tiếp xúc* được lấy mẫu gồm: nhân viên y tế, bệnh nhân và người nhà bệnh nhân, người cách ly và người nhập cảnh. Số lượng mẫu của mỗi nhóm đối tượng trong mỗi giai đoạn lấy mẫu được trình bày trong bảng 3.3.

Người tiếp xúc đã tiêm vắc xin (n=657)

Người tiếp xúc đã tiêm 1 và 2 mũi vắc xin là những người đã từng cách ly trong khu vực có dịch SARS-CoV-2 tại Hải Dương vào tháng 1-3/2021, tiêm 1 hoặc 2 mũi vắc xin trong khoảng tháng 7-10/2021. Nhóm đối tượng này có độ tuổi trung bình (95% CI) là 29,97 (28,64-31,21) được lấy mẫu vào cuối tháng 10/2021 với số lượng lần lượt tương ứng là 148 và 509 mẫu. Nghiên cứu ghi nhận có 4 loại vắc xin phòng COVID-19 đã được tiêm ở nhóm này, số mẫu thu thập ở mỗi nhóm được trình bày trong bảng 3.3. Ở nhóm *Người tiếp xúc* tiêm 1 mũi vắc xin, mẫu thu thập từ đối tượng đã tiêm ADZ1222 chiếm tỉ lệ nhiều nhất, 85,14% (126/148). Ở nhóm *Người tiếp xúc* tiêm 2 mũi vắc xin, mẫu của người tiêm BBIBP-CorV chiếm nhiều nhất, 92,73% (472/509).

Chúng tôi xác định thời điểm lấy mẫu sau tiêm vắc xin của đối tượng *Người tiếp xúc* tiêm vắc xin là khoảng thời gian giữa ngày lấy mẫu và ngày tiêm vắc xin mũi 1 (nhóm tiêm 1 mũi) hoặc mũi 2 (nhóm tiêm 2 mũi). Mẫu của *Người tiếp xúc* đã tiêm vắc xin có thời điểm lấy mẫu dao động từ 1-90 ngày và được chia thành 3 nhóm: 1-10 ngày, 11-30 ngày và 31-90 ngày. Số lượng mẫu thu được từ mỗi nhóm được trình bày trong bảng 3.3.

Bảng 3. 3. Đặc điểm mẫu thu thập của nhóm *Người tiếp xúc*

Đặc điểm	Số lượng mẫu	Tỉ lệ (%)
Người tiếp xúc chưa tiêm vắc xin (n=10.877)		
<i>Đối tượng lấy mẫu giai đoạn tháng 1-4/2020 (Hà Nội + Vĩnh Phúc, n=941)</i>		
Nhân viên y tế	216	22,95
Bệnh nhân & người nhà bệnh nhân	407	43,25
Người cách ly	300	31,88
Người nhập cảnh	18	1,91
<i>Đối tượng lấy mẫu giai đoạn tháng 7-8/2020 (Đà Nẵng, n=9.936)</i>		
Nhân viên y tế	3069	30,89
Bệnh nhân & người nhà bệnh nhân	455	4,58
Người cách ly	6412	64,53
Người nhập cảnh	0	0,00
Người tiếp xúc tiêm vắc xin (tháng 10/2021, Hải Dương, n=657)		
Độ tuổi trung bình (nhỏ nhất, lớn nhất) (95% CI)	29,97 (19, 54) (28,64-31,21)	
Người tiếp xúc tiêm 1 mũi vắc xin (n=148)		
<i>Loại vắc xin (n=148)</i>		
ADZ1222	126	85,14
Comirnaty/SpikeVax	18	12,16
BBIBP-CorV	4	2,70
<i>Thời điểm lấy mẫu sau tiêm (n=148)</i>		
1-10 ngày	94	63,51
11-30 ngày	21	14,19
31- 90 ngày	33	22,30
Người tiếp xúc tiêm 2 mũi vắc xin (n=509)		
<i>Loại vắc xin (n=509)</i>		
ADZ1222	6	1,18
Comirnaty/SpikeVax	31	6,09
BBIBP-CorV	472	92,73
<i>Thời điểm lấy mẫu sau tiêm (n=509)</i>		
1-10 ngày	130	25,54
11-30 ngày	342	67,19
31- 90 ngày	37	7,27

3.2. TỈ LỆ KHÁNG THỂ KHÁNG SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC TẠI MỘT SỐ TỈNH MIỀN BẮC VÀ MIỀN TRUNG VIỆT NAM, 2020-2021

Chúng tôi thực hiện xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N và ELISA phát hiện kháng thể kháng protein S của SARS-CoV-2 để xác định tỉ lệ kháng thể (KT) kháng protein N và S ở đối tượng *Người nhiễm* và *Người tiếp xúc*.

3.2.1. Tỉ lệ kháng thể kháng protein N, S và tồn lưu kháng thể của nhóm *Người nhiễm chưa tiêm vắc xin*.

a. Tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N và protein S.

Toàn bộ 286/286 mẫu thu thập của nhóm *Người nhiễm* chưa tiêm vắc xin được thực hiện ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N; 199/286 mẫu được thực hiện ELISA phát hiện kháng thể kháng protein S. Kết quả nghiên cứu thu được như sau:

- Tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N là 79,37% (227/286).
- Tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein S là 94,97% (189/199).

Kiểm định Chi-bình phương hai tỉ lệ trên cho $p=0,175$.

b. Tồn lưu kháng thể kháng protein N và protein S

Phân tích kết quả ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N của 286/286 mẫu và kết quả ELISA phát hiện kháng thể kháng S của 199/199 mẫu theo thời điểm lấy mẫu, chúng tôi thu được kết quả như trong hình 3.1.

Protein N

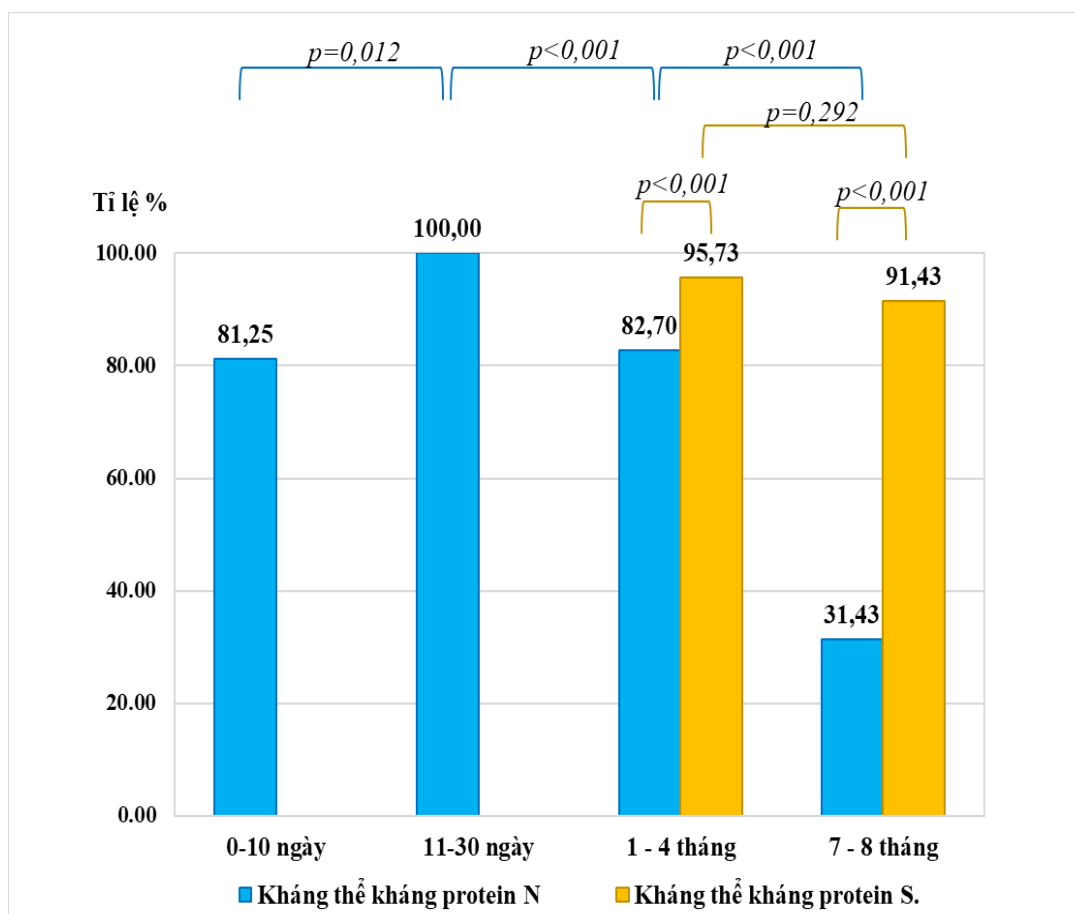
Toàn bộ số mẫu (50/50) thu thập sau realtime RT-PCR dương tính 11-30 ngày có kháng thể kháng protein N. Tỉ lệ này thấp hơn tại thời điểm 0-10 ngày, 81,25% (13/16 mẫu) và 1-4 tháng, 82,70% (153/185 mẫu); tỉ lệ này thấp nhất tại thời điểm lấy mẫu 7-8 tháng, 31,43% (11/35 mẫu).

Sử dụng kiểm định Chi-bình phương kiểm tra sự khác biệt giữa tỉ lệ dương tính tại 4 thời điểm lấy mẫu huyết thanh sau realtime RT-PCR dương tính cho kết quả $p < 0,05$ (hình 3.1).

Protein S

Kháng thể kháng protein S được phát hiện ở 91,43% mẫu (32/35) thu thập tại thời điểm 7-8 tháng, và 95,73% (157/164) mẫu thu thập sau realtime RT-PCR dương tính 1-4 tháng. Hai tỉ lệ này khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,292$ (Chi-bình phương).

Tỉ lệ kháng thể kháng protein N và kháng thể kháng protein S của mẫu thu thập ở thời điểm 1-4 tháng và 7-8 tháng sau realtime RT-PCR dương tính có sự khác nhau với $p < 0,001$ (Chi-bình phương).



Hình 3. 1. Tỉ lệ mẫu có KT kháng protein N và protein S theo thời điểm lấy mẫu (nhóm *Người nhiễm* chưa tiêm vắc xin)

c. Giá trị OD trung bình của mẫu dương tính ELISA theo thời điểm lấy mẫu.

Chúng tôi phân tích giá trị OD trung bình theo thời điểm lấy mẫu của 227/227 mẫu huyết thanh dương tính ELISA kháng thể kháng protein N và 189/199 mẫu huyết thanh dương tính ELISA kháng thể kháng protein S. Kết quả được trình bày trong bảng 3.4.

Protein N

Với mẫu huyết thanh dương tính ELISA kháng thể kháng protein N, mẫu thu thập sau realtime RT-PCR dương tính ở 2 thời điểm lấy mẫu 11-30 ngày và 1-4 tháng có giá trị OD trung bình lần lượt là 0,95 (95%CI: 0,76 - 1,15) và 1,09 (95%CI: 0,97 – 1,21); hai thời điểm lấy mẫu còn lại có giá trị OD trung bình thấp hơn, là 0,56 (95%CI: 0,24-0,87) và 0,60 (95%CI: 0,28 – 0,93).

Protein S

Với mẫu huyết thanh dương tính ELISA kháng thể kháng protein S, mẫu thu thập sau realtime RT-PCR dương tính 1-4 tháng và 7-8 tháng có giá trị OD trung bình lần lượt là 2,50 (95%CI: 2,35-2,65) và 2,84 (95%CI: 2,46-3,22).

Bảng 3. 4. Giá trị OD trung bình của các mẫu huyết thanh dương tính ELISA theo thời điểm lấy mẫu (nhóm *Người nhiễm* chưa tiêm vắc xin)

Thời điểm lấy mẫu	KT kháng protein N		KT kháng protein S	
	Số mẫu DT (n=207)	OD trung bình (95% CI)	Số mẫu DT (n=189)	OD trung bình (95% CI)
0-10 ngày	13	0,56 (0,24 - 0,87)		
11-30 ngày	30	0,95 (0,76 - 1,15)		
1 - 4 tháng	153	1,09 (0,97 – 1,21)	157	2,50 (2,35-2,65)
7 - 8 tháng	11	0,60 (0,28 – 0,93)	32	2,84 (2,46-3,22)

Ghi chú: DT: dương tính

3.2.2. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N, S của nhóm Người nhiễm tiêm vắc xin.

Nghiên cứu đã thực hiện xét nghiệm ELISA trên tổng số 149/149 mẫu huyết thanh thu thập của nhóm *Người nhiễm* tiêm vắc xin để xác định tỉ lệ có kháng thể kháng protein N và protein S của SARS-CoV-2 sau tiêm vắc xin ở các đối tượng đã nhiễm vi rút tự nhiên (kháng thể lai- Hybrid antibodies).

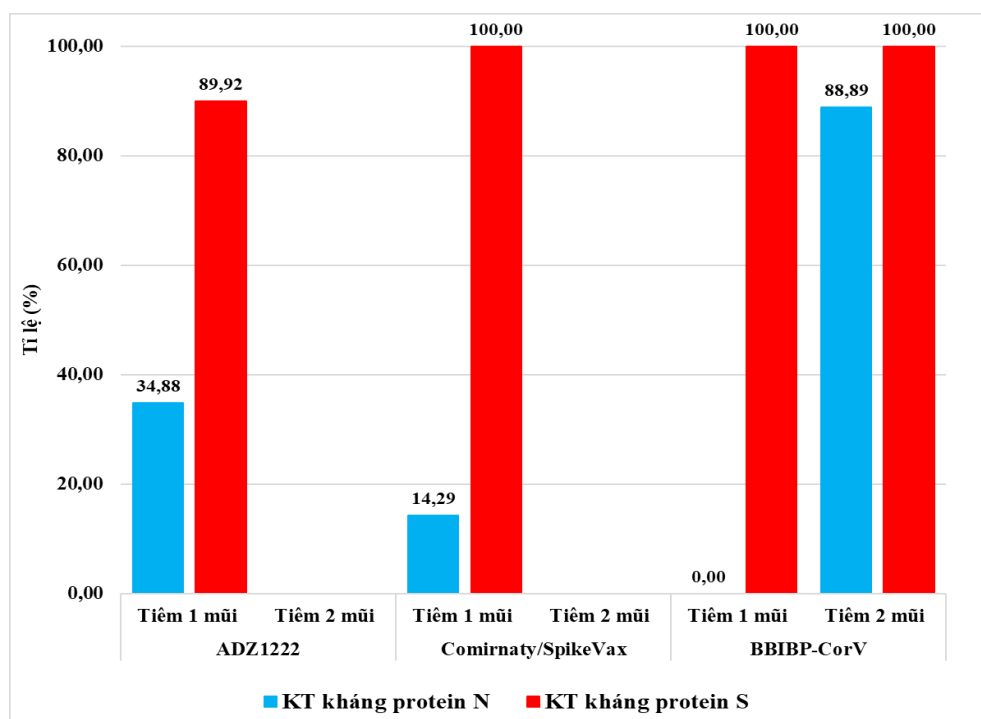
a. Tỷ lệ chung

- Nhóm tiêm 1 mũi vắc xin (140 mẫu): tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N và protein S lần lượt là 32,85% (46/140) và 90,71% (127/140).

- Nhóm tiêm 2 mũi vắc xin (9 mẫu): tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N và protein S lần lượt là 88,89% (8/9) và 100,00% (9/9).

b. Theo loại vắc xin

Phân tích kết quả ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N và protein S theo loại vắc xin và số mũi vắc xin đã tiêm, chúng tôi thu được kết quả trình bày trong hình 3.2.



Hình 3. 2. Tỷ lệ mẫu có KT kháng protein N và S theo loại vắc xin và số mũi vắc xin (nhóm *Người nhiễm* tiêm vắc xin)

- Nhóm tiêm vắc xin ADZ1222 (1 mũi): 45/129 (34,88%) mẫu kháng thể kháng protein N; 116/129 (89,92%) có kháng thể kháng protein S.

- Nhóm tiêm vắc xin Comirnaty/SpikeVax (1 mũi): 1/7 (14,29%) mẫu có kháng thể kháng protein N, 7/7 (100,00%) mẫu có kháng thể kháng protein S.

- Nhóm tiêm vắc xin BBIBP-CorV: có 0/4 (0,00%) mẫu và 8/9 (88,89%) mẫu của nhóm tiêm 1 mũi và 2 mũi vắc xin có kháng thể kháng protein N. Tỷ lệ mẫu có kháng thể kháng protein S của nhóm tiêm 1 mũi và 2 mũi vắc xin này đều là 100,00% (4/4 và 9/9).

c. Theo thời điểm lấy mẫu sau tiêm vắc xin

Phân tích kết quả ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N và protein S theo thời điểm lấy mẫu sau tiêm vắc xin, chúng tôi thu được kết quả trình bày trong bảng 3.5.

Bảng 3. 5. Tỷ lệ mẫu có KT kháng protein N và S theo thời điểm lấy mẫu sau tiêm vắc xin (nhóm *Người nhiễm tiêm vắc xin*)

Thời điểm lấy mẫu sau tiêm vắc xin	Số mẫu (N)	KT kháng protein N		KT kháng protein S	
		Số lượng (n)	Tỉ lệ % (n/N)	Số lượng (n)	Tỉ lệ % (n/N)
Nhóm tiêm 1 mũi vắc xin					
1-10 ngày	131	47	35,88	118	90,08
11-30 ngày	9	5	55,56	9	100,00
Nhóm tiêm 2 mũi vắc xin					
1-10 ngày	1	1	100,00	1	100,00
11-30 ngày	8	7	87,50	8	100,00

Nhóm người nhiễm tiêm 1 mũi vắc xin: tỷ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N và protein S sau 1-10 ngày tiêm lần lượt là 35,88% và 90,08%; sau 11-30 ngày tiêm lần lượt là 55,56% và 100,00%.

3.2.3. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N của nhóm Người tiếp xúc chưa tiêm vắc xin.

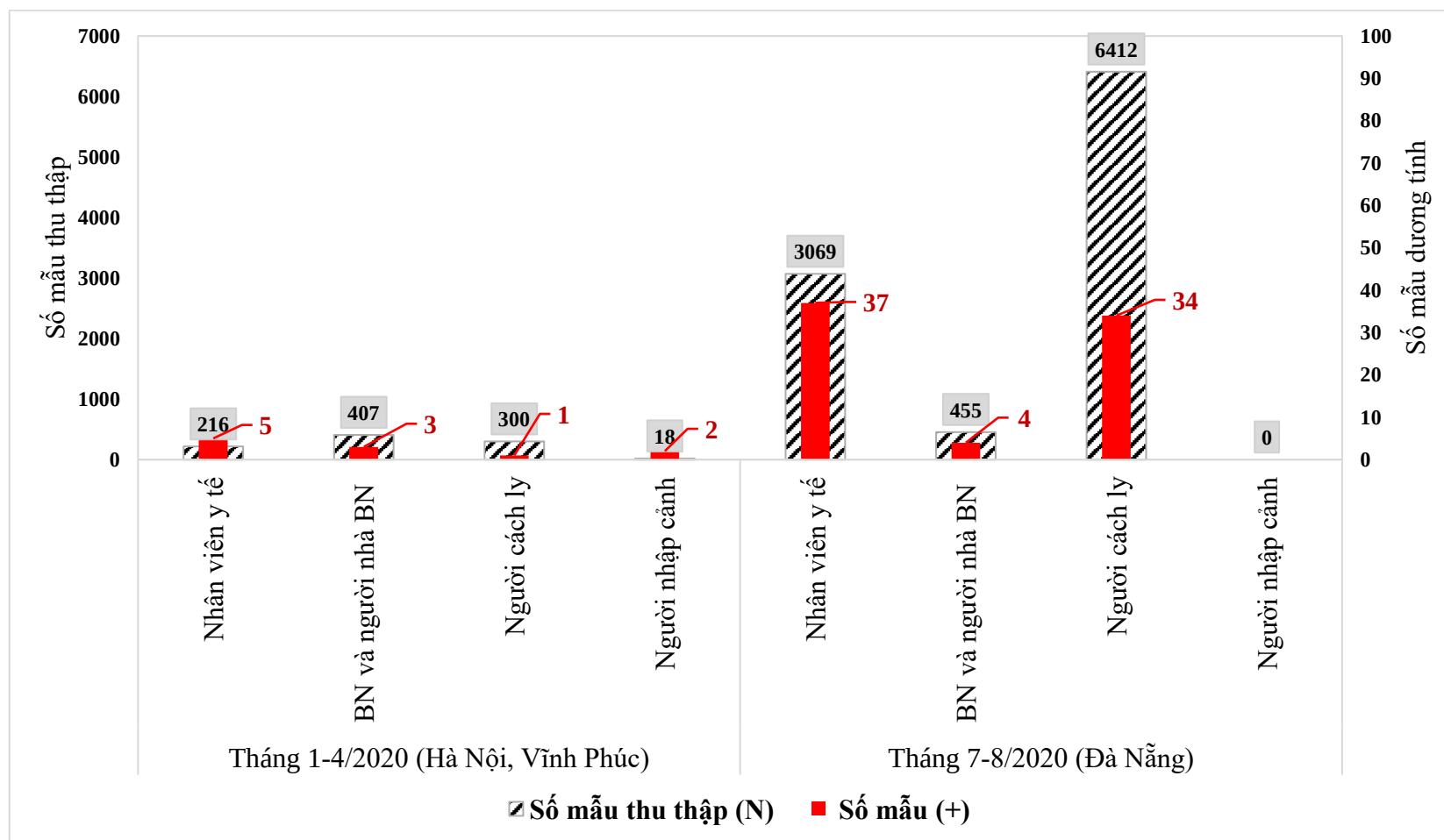
a. Tỷ lệ mẫu dương tính theo thời gian lấy mẫu.

Xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể IgG kháng protein N được thực hiện với toàn bộ 10.877/10.877 mẫu huyết thanh thu thập từ *Người tiếp xúc* chưa tiêm vắc xin thu thập vào tháng 1-4/2020 (Hà Nội, Vĩnh Phúc) và tháng 7-8/2020 (Đà Nẵng). Kết quả nghiên cứu cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Chi-bình phương, $p=0,716$) về tỷ lệ kháng thể kháng protein N trong mẫu được lấy ở hai thời điểm khác nhau, cụ thể:

- Mẫu thu thập tháng 1-4/2020: 1,17% (11/941).
- Mẫu thu thập tháng 7-8/2020: 0,75% (75/9936).

b. Tỷ lệ mẫu dương tính theo đối tượng lấy mẫu của Người tiếp xúc trong từng giai đoạn thu thập mẫu.

Phân tích kết quả ELISA của mẫu thu thập tháng 1-4/2020 theo đối tượng lấy mẫu của *Người tiếp xúc* cho thấy nhóm *Người nhập cảnh* có tỷ lệ dương tính cao nhất là 11,11% (2/18 mẫu) (hình 3.3). Kiểm định One-way ANOVA cho giá trị $p<0.001$.

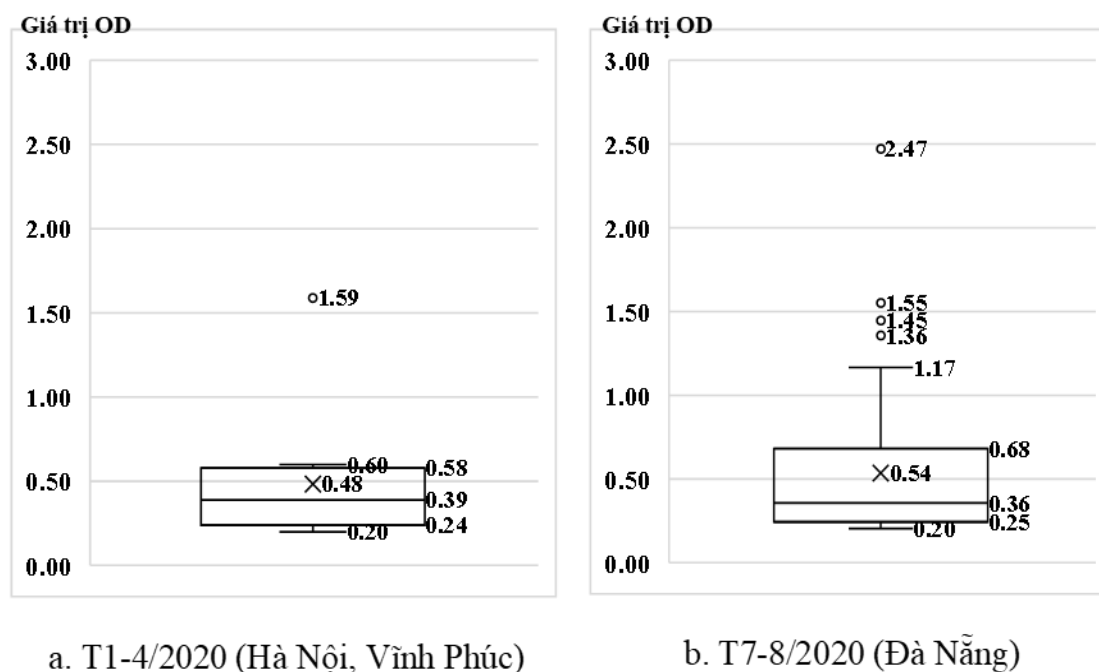


Hình 3. 3. Số mẫu dương tính ELISA phát hiện KT kháng protein N theo thời gian lấy mẫu và đối tượng lấy mẫu (Người tiếp xúc chưa tiêm vắc xin)

Phân tích kết quả mẫu của ba nhóm *Nhân viên y tế, Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân, Người cách ly* ở cả hai giai đoạn thu thập tháng 1-4/2020 và 7-8/2020 cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ có kháng thể IgG kháng protein N giữa các nhóm đối tượng lấy mẫu; nhóm *Nhân viên y tế* có tỉ lệ mẫu dương tính cao nhất 2,31% (5/216) và 1,20% (37/3096), tiếp theo là nhóm *Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân* 0,74% (3/407) và 0,88% (4/455); thấp nhất là nhóm *Người cách ly* 0,33% (1/300) và 0,53% (34/6412) (hình 3.3). Nghiên cứu sử dụng kiểm định One-way ANOVA cho giá trị p lần lượt là 0,131 và 0,791, tương ứng với mẫu thu thập tháng 1-4/2020 và tháng 7-8/2020.

c. Giá trị OD của các mẫu dương tính ELISA

Kết quả phân tích mật độ quang học (giá trị OD) của các mẫu dương tính ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N cho thấy các mẫu dương tính thu thập vào tháng 1-4/2020 có giá trị OD dao động từ 0,20 đến 1,59, giá trị OD trung bình là 0,48 (95%CI: 0,22 - 0,75). Tương tự, mẫu dương tính thu thập vào tháng 7-8/2020 có giá trị OD dao động từ 0,25 đến 2,47, giá trị OD trung bình là 1,02 (95% CI: 0,81 - 1,24) (hình 3.4).



Hình 3. 4. Giá trị OD các mẫu dương tính ELISA theo thời gian lấy mẫu ở nhóm *Người tiếp xúc chưa tiêm vắc xin*

3.2.4. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N, S và thời gian xuất hiện kháng thể sau tiêm của nhóm Người tiếp xúc tiêm vắc xin.

Toàn bộ 657/657 mẫu huyết thanh *Người tiếp xúc* tiêm vắc xin phòng COVID-19 thu thập tại Hải Dương trong nghiên cứu đã được thực hiện xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N và protein S.

a. Tỷ lệ chung

- Nhóm đối tượng tiêm 1 mũi vắc xin (148 mẫu): tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N, protein S lần lượt là 2,03% (3/148) và 37,16% (55/148).

- Nhóm đối tượng tiêm 2 mũi vắc xin (509 mẫu): tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N, protein S lần lượt là 30,65% (156/509) và 91,75% (467/509).

b. Theo loại vắc xin

Phân tích kết quả ELISA của 657 mẫu huyết thanh theo loại vắc xin và số mũi vắc xin đã tiêm, chúng tôi thu được kết quả như hình 3.5.

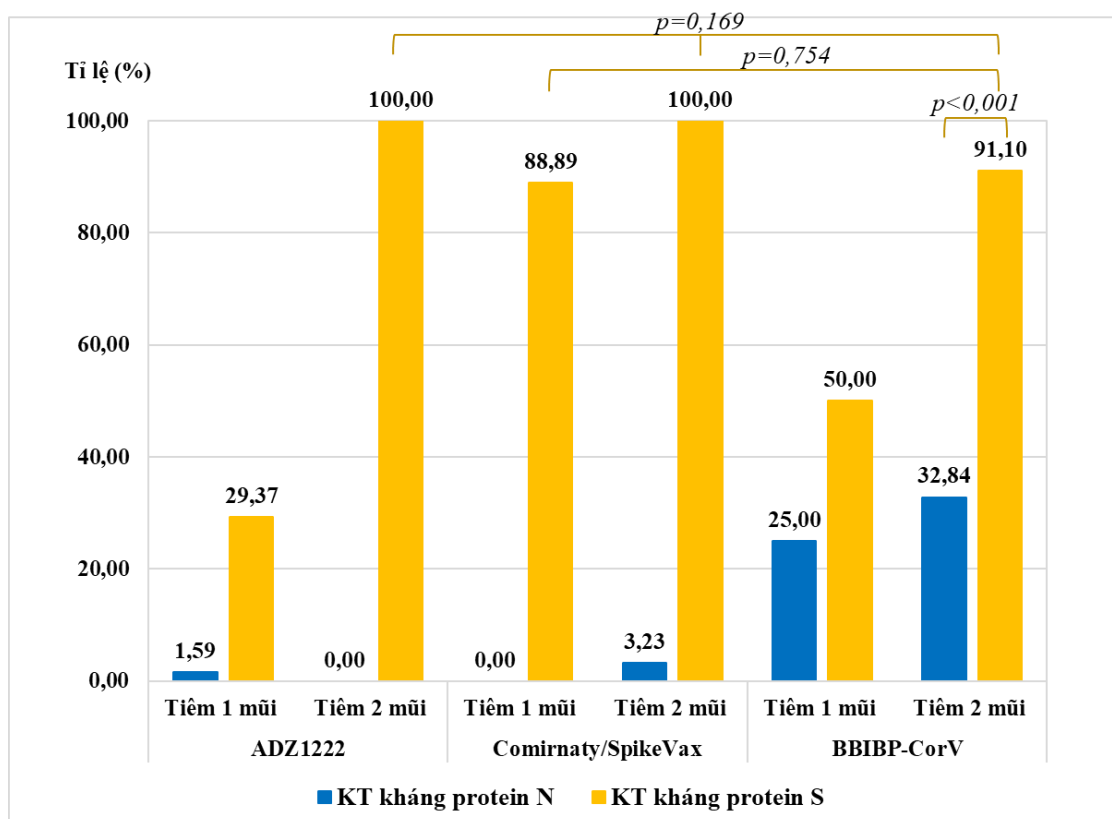
Nghiên cứu đã ghi nhận 2/126 (1,59%) mẫu của nhóm tiêm 1 mũi ADZ1222 và 1/31 (3,23%) mẫu của nhóm tiêm 2 mũi Comirnaty/SpikeVax có kháng thể kháng protein N.

Tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein S trong nhóm đối tượng tiêm vắc xin ADZ1222 1 mũi và 2 mũi, Comirnaty/SpikeVax 1 mũi và 2 mũi tăng từ 29,37% (37/126) lên 100,00% (6/6) và từ 88,89% (16/18) lên 100,00% (31/31) (hình 3.5).

Phân tích kết quả ELISA theo vắc xin BBIBP-CorV, nghiên cứu phát hiện kháng thể kháng protein N của nhóm đối tượng tiêm 1 mũi và 2 mũi là 1/4 mẫu (25,00%) và 155/472 mẫu (32,84%). Tương tự, kháng thể kháng protein S lần lượt là 2/4 (50,00%) và 430/472 (91,10%) (hình 3.5).

Kiểm định One-way ANOVA của 3 nhóm đối tượng tiêm 2 mũi các loại vắc xin ADZ1222, Comirnaty/SpikeVax và BBIBP-CorV cho kết quả $p=0,169$. Kiểm định Chi-bình phương giữa nhóm tiêm 1 mũi Comirnaty/SpikeVax và 2 mũi BBIBP-CorV cho kết quả $p=0,754$. Trong nhóm tiêm 2 mũi BBIBP-CorV,

kiểm định Chi-bình phương McNemar giữa tỉ lệ có kháng thể kháng protein N và S cho kết quả $p < 0,001$.



Hình 3. 5. Tỉ lệ kháng thể kháng protein N và protein S theo loại vắc xin và số mũi vắc xin (nhóm *Người tiếp xúc tiêm vắc xin*)

c. Thời gian xuất hiện kháng thể sau tiêm vắc xin phòng COVID-19.

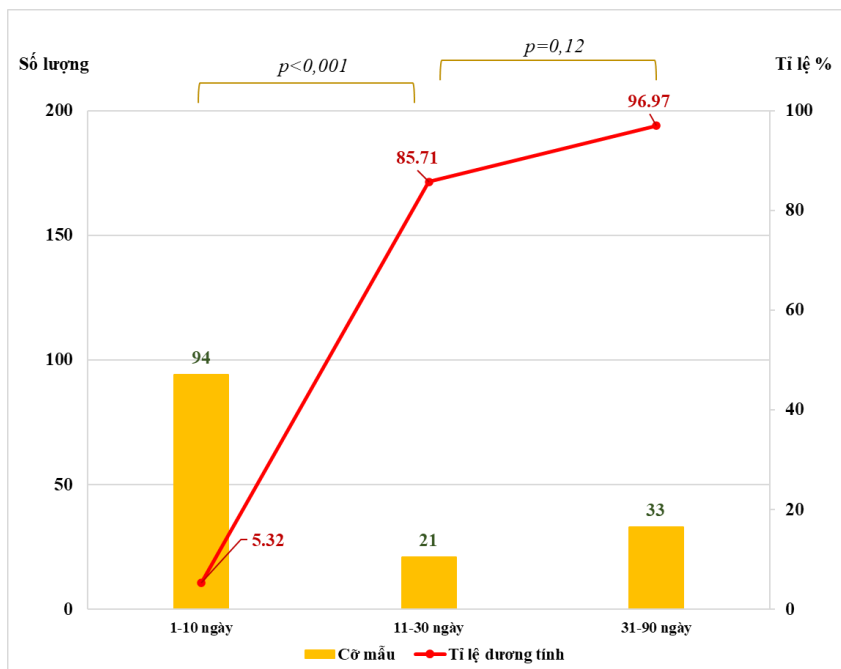
Thời gian xuất hiện kháng thể sau tiêm vắc xin phòng COVID-19 được xác định dựa trên tỉ lệ mẫu dương tính ELISA theo thời điểm thu thập mẫu.

Sau tiêm 1 mũi vắc xin (nhóm *Người tiếp xúc tiêm vắc xin*, n=148).

Kháng thể kháng protein N: nghiên cứu không phân tích tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N sau tiêm 1 mũi vắc xin theo thời điểm lấy mẫu do số lượng mẫu thu thập từ người tiêm vắc xin BBIBP-CorV chỉ 4/148.

Kháng thể kháng protein S: Kết quả ELISA phát hiện kháng thể kháng protein S của toàn bộ 148/148 mẫu được phân tích theo thời điểm lấy mẫu để xác định sự xuất hiện kháng thể kháng protein S sau tiêm vắc xin phòng COVID-19.

Tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein S tăng từ 5,32% (5/94) ở thời điểm lấy mẫu sau khi tiêm vắc xin 1-10 ngày lên 85,71% (18/21) ở thời điểm lấy mẫu 11-30 ngày và 96,97% (32/33) ở thời điểm lấy mẫu 31-90 ngày (hình 3.6).



Hình 3. 6. Tỉ lệ mẫu có KT kháng protein S của nhóm *Người tiếp xúc* tiêm 1 mũi vắc xin theo thời điểm lấy mẫu

Sau tiêm 2 mũi vắc xin (nhóm *Người tiếp xúc*, n=509).

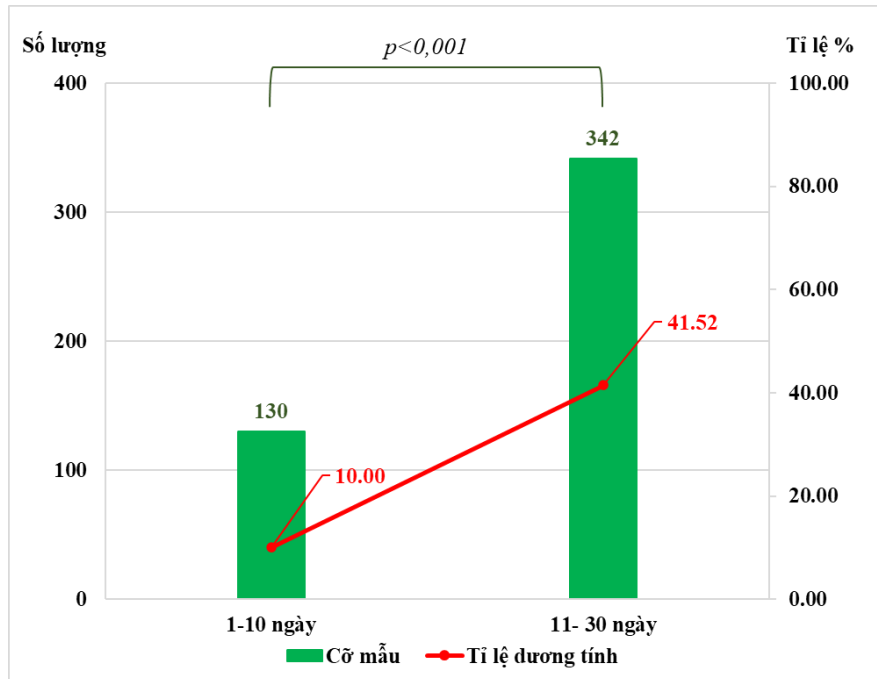
- *Kháng thể kháng protein N*

Phân tích kết quả ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N của 472/472 mẫu thu thập từ nhóm đối tượng tiêm BBIBP-CorV theo thời điểm lấy mẫu sau tiêm vắc xin, nghiên cứu xác định được tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N ở thời điểm lấy mẫu 11-30 ngày cao hơn so với thời điểm lấy mẫu 1-10 ngày, 41,52% (142/342) so với 10,00% (13/130) (hình 3.7).

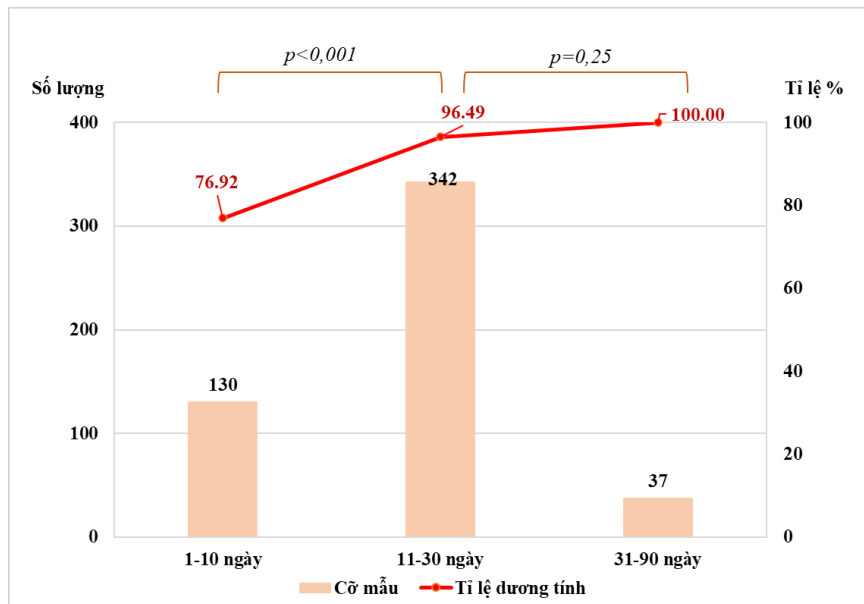
- *Kháng thể kháng protein S*

Phân tích kết quả xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể kháng protein S của tổng số 509/509 mẫu thu thập từ *Người tiếp xúc* tiêm 2 mũi vắc xin cho thấy: tỉ lệ mẫu có kháng thể tăng từ 76,92% (100/130) ở thời điểm lấy mẫu 1-10 ngày lên

96,49% (330/342) ở thời điểm 11-30 ngày và 100,00% (37/37) ở thời điểm 31-90 ngày sau tiêm vắc xin mũi 2 (hình 3.8).



Hình 3. 7. Tỷ lệ mẫu có KT kháng protein N sau tiêm 2 mũi vắc xin BBIBP-CorV theo thời điểm lấy mẫu (nhóm *Người tiếp xúc*)



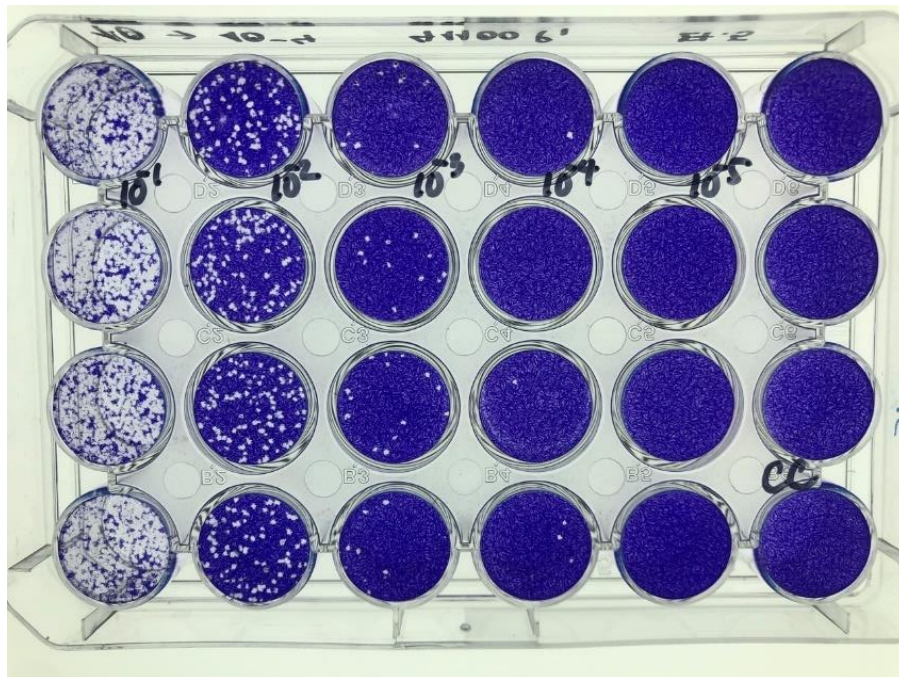
Hình 3.8. Tỷ lệ mẫu có KT kháng protein S sau tiêm 2 mũi vắc xin theo thời điểm lấy mẫu (nhóm *Người tiếp xúc*)

3.3. KHÁNG THỂ TRUNG HOÀ SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC CHƯA TIÊM VẮC XIN PHÒNG COVID-19.

3.3.1. Xác định hiệu giá của chủng vi rút.

Kỹ thuật PRNT₅₀ yêu cầu sử dụng vi rút sống, hiệu giá vi rút đạt tối thiểu 1×10^3 PFU/mL. Để thu được chủng vi rút đạt yêu cầu này, chúng tôi đã thực hiện kỹ thuật giảm đám hoại tử (plaque) để xác định hiệu giá 3 chủng vi rút: chủng gốc Vũ Hán, biến thể Alpha (20I) và biến thể Beta (20H) trước khi sử dụng cho kỹ thuật PRNT₅₀.

Hình 3.9 là hình ảnh phiên tế bào sau khi thực hiện kỹ thuật giảm đám hoại tử xác định hiệu giá vi rút.



Hình 3. 9. Kết quả kỹ thuật giảm đám hoại tử xác định hiệu giá vi rút SARS-CoV-2

Nghiên cứu đã xác định hiệu giá vi rút của 3 chủng vi rút sử dụng trong nghiên cứu đều lớn hơn 1×10^3 PFU/mL, cụ thể như sau:

- Chủng gốc Vũ Hán: $1,25 \times 10^5$ PFU/mL
- Biến thể Alpha: 8×10^4 PFU/mL

- Biến thể Beta: $2,5 \times 10^3$ PFU/mL

Kết quả trên cho thấy 3 chủng vi rút đều đạt yêu cầu về hiệu giá để sử dụng trong kỹ thuật PRNT₅₀.

3.3.2. Tỷ lệ kháng thể trung hoà và định lượng hiệu giá kháng thể trung hoà trong mẫu huyết thanh dương tính ELISA kháng thể kháng protein N

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện kỹ thuật PRNT₅₀ (chủng gốc Vũ Hán) để phát hiện kháng thể trung hoà (KTTH) trên 138 mẫu huyết thanh dương tính ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N thu thập ở các đối tượng không tiêm vắc xin, bao gồm 52 mẫu thu thập từ nhóm *Người nhiễm* và 86 mẫu thu thập từ nhóm *Người tiếp xúc*.

Trong quá trình thực hiện PRNT₅₀, toàn bộ 138/138 mẫu được pha loãng ở các nồng độ: 1:10, 1:20, 1:40; 1:80 và 1:160.

a. Tỷ lệ mẫu có kháng thể trung hoà

Tỷ lệ mẫu dương tính PRNT₅₀ (chủng gốc Vũ Hán) của 138 mẫu dương tính ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N thu thập ở các nhóm đối tượng *Người nhiễm* và *Người tiếp xúc* theo thời gian thu thập mẫu được trình bày trong bảng 3.6.

Mẫu huyết thanh của nhóm Người nhiễm

- Tỷ lệ mẫu có kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 (chủng gốc Vũ Hán) là 98,08% (51/52 mẫu); có 1 mẫu huyết thanh không phát hiện được kháng thể trung hoà.

- Mẫu huyết thanh thu thập tháng 1-4/2020 có tỷ lệ phát hiện kháng thể trung hoà là 97,37% (17/18).

- Mẫu huyết thanh thu thập tháng 11/2020 có tỷ lệ kháng thể trung hoà 100,00% (14/14).

- Mẫu huyết thanh thu thập tháng 3/2021 có tỷ lệ kháng thể trung hoà 100,00% (20/20).

Bảng 3. 6. Tỷ lệ có KTTH SARS-CoV-2 trong mẫu dương tính ELISA phát hiện KT kháng protein N theo thời gian lấy mẫu

Thời gian lấy mẫu	Vi rút gây dịch	PRNT ₅₀ (vi rút Vũ Hán)		
		Số mẫu thực hiện	Dương tính	Tỉ lệ (%)
Người nhiễm				
T1-4/2020	Vũ Hán	18	17	97,37
T11/2020	20B	14	14	100,00
T3/2021	20I (Alpha)	20	20	100,00
Tổng		52	51	98,08
Người tiếp xúc				
T1-4/2020	Vũ Hán	11	6	54,55
T7-8/2020	20B	75	22	29,33
Tổng		86	28	32,56

Căn nguyên chính gây dịch trong mỗi giai đoạn thu thập mẫu được trình bày trong bảng 3.6.

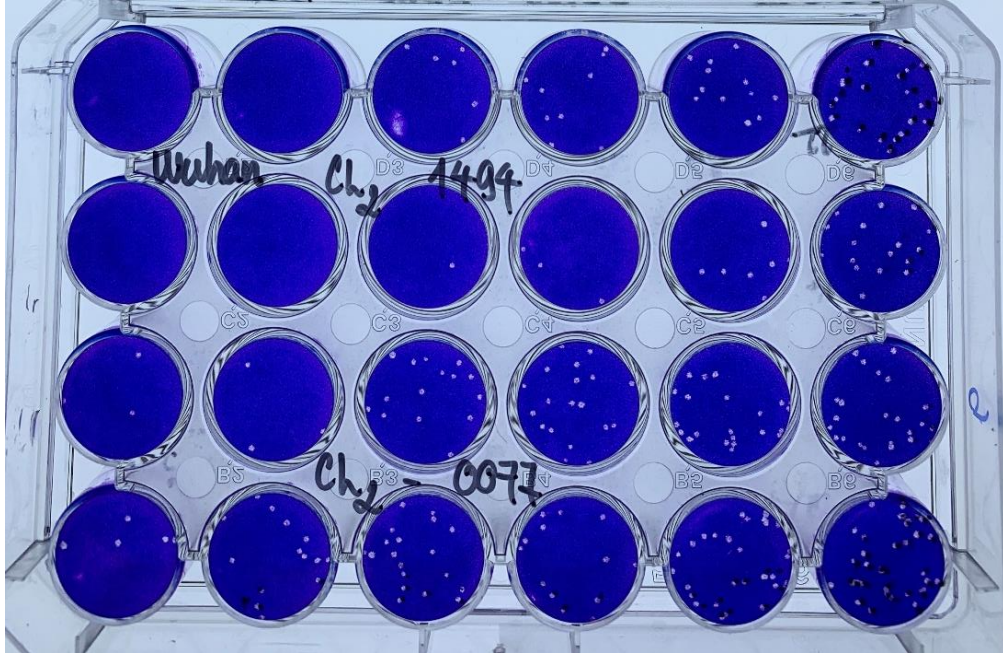
Mẫu huyết thanh của nhóm *Người tiếp xúc*

- Mẫu huyết thanh thu thập tháng 1-4/2020 có tỷ lệ phát hiện kháng thể trung hoà là 65,55% (6/11).

- Mẫu huyết thanh thu thập tháng 7-8/2020 có tỷ lệ kháng thể trung hoà 29,33% (22/75).

Kết quả nghiên cứu trên cho thấy mẫu huyết thanh thu thập từ người nhiễm chủng gốc Vũ Hán, biến thể 20B và biến thể 20I đều có kháng thể trung hoà chủng gốc Vũ Hán.

Hình 3.10 là kết quả thực hiện PRNT₅₀ của 2 mẫu huyết thanh với chủng gốc Vũ Hán. Trong đó, mẫu có mã số 1494 và 0077 được xác định là dương tính PRNT₅₀, với hiệu giá kháng thể trung hoà lần lượt là ≥ 320 và 40.



Hình 3. 10. Kết quả PRNT₅₀ của mẫu huyết thanh

b. Định lượng kháng thể trung hoà vi rút SARS-CoV-2 ở các mẫu dương tính PRNT₅₀

Phân tích hiệu giá kháng thể trung hoà có được từ kết quả PRNT₅₀ (vi rút Vũ Hán) của các mẫu huyết thanh dương tính của nhóm *Người nhiễm* và *Người tiếp xúc* theo thời gian thu thập mẫu, chúng tôi thu được kết quả như sau (hình 3.11).

Nhóm *Người nhiễm*

Hiệu giá kháng thể trung hoà của 52 mẫu đã thực hiện PRNT₅₀ như sau:

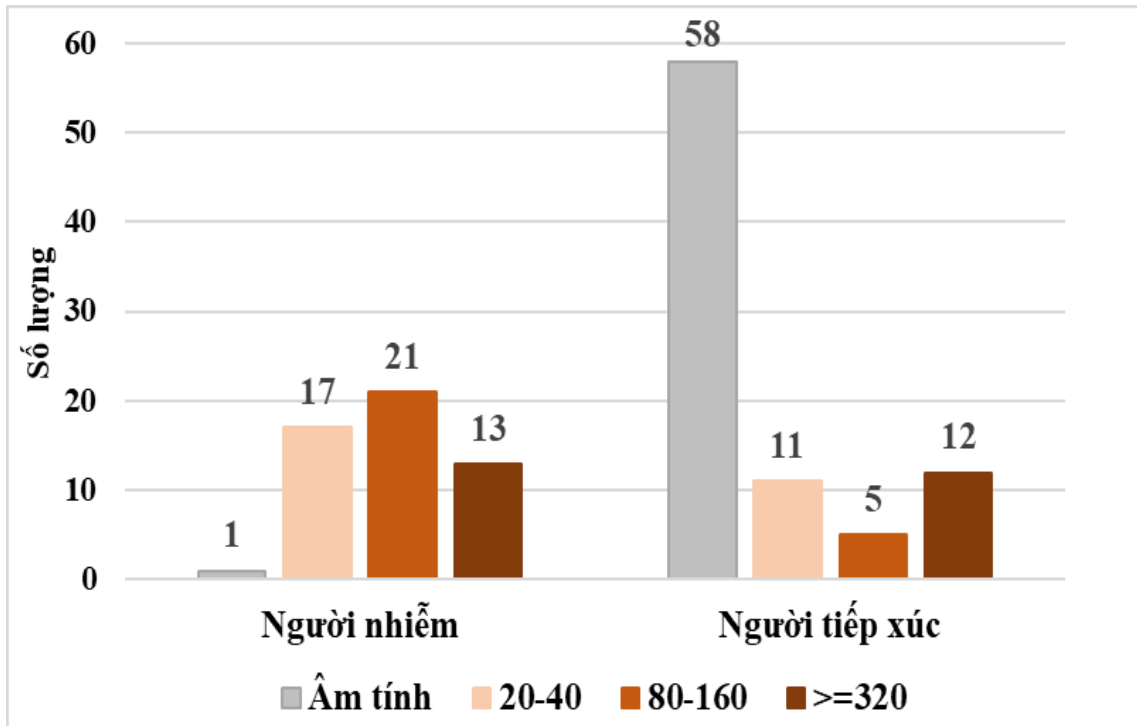
- Số mẫu được xác định âm tính (hiệu giá kháng thể trung hoà <20): 01 mẫu.
- Số mẫu được xác định có hiệu giá kháng thể trung hoà 20-40: 17 mẫu.
- Số mẫu được xác định có hiệu giá kháng thể trung hoà 80-160: 21 mẫu.
- Số mẫu được xác định có hiệu giá kháng thể trung hoà ≥320: 13 mẫu.

Nhóm *Người tiếp xúc*

Hiệu giá kháng thể trung hoà của 86 mẫu đã thực hiện PRNT₅₀ như sau:

- Số mẫu được xác định âm tính (hiệu giá kháng thể trung hoà <20): 58 mẫu.

- Số mẫu được xác định có hiệu giá kháng thể trung hoà 20-40: 11 mẫu.
- Số mẫu được xác định có hiệu giá kháng thể trung hoà 80-160: 05 mẫu.
- Số mẫu được xác định có hiệu giá kháng thể trung hoà ≥ 320 : 12 mẫu.



Hình 3. 11. Hiệu giá KTTH của nhóm *Người nhiễm* và *Người tiếp xúc*

3.3.3. Mối liên quan giữa kết quả PRNT₅₀ với giá trị OD (ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N)

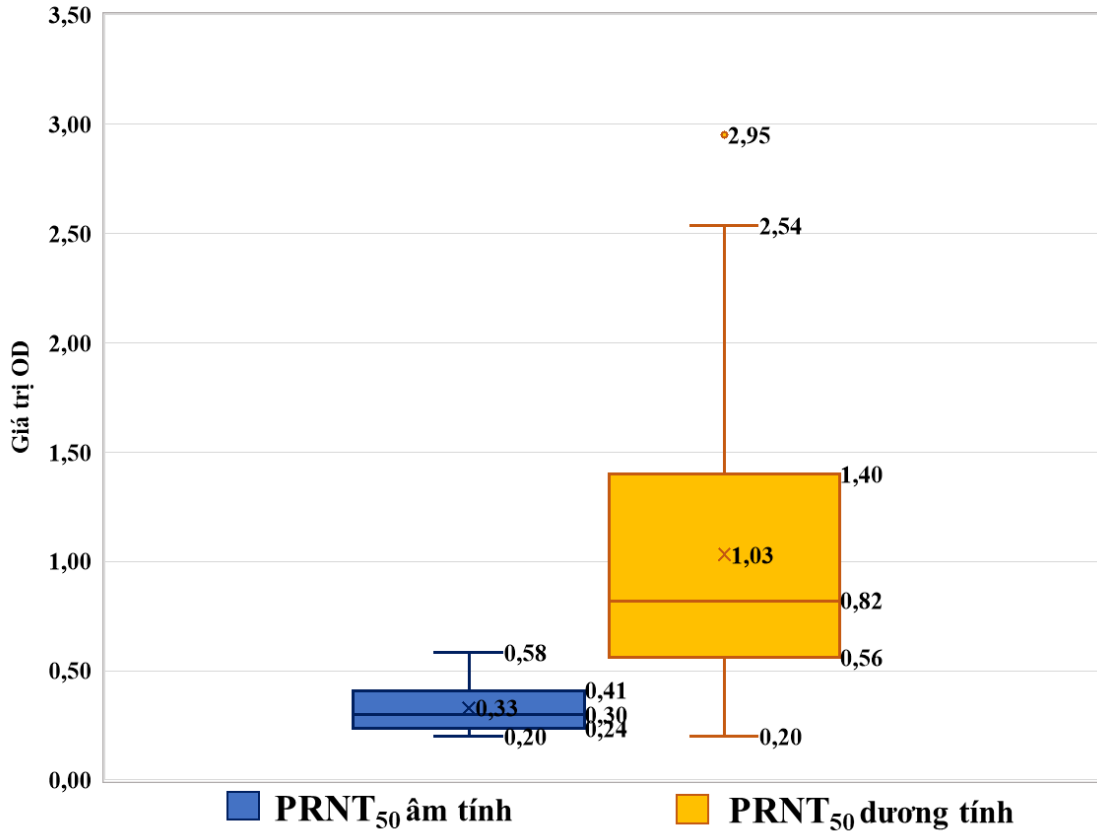
a. Kết quả xét nghiệm PRNT₅₀ và giá trị OD (ELISA)

Phân tích kết quả xét nghiệm PRNT₅₀ (âm tính, dương tính) và giá trị OD của mẫu dương tính ELISA kháng thể kháng protein N của 138/138 mẫu đã thực hiện PRNT₅₀, chúng tôi nhận thấy:

- 59 mẫu huyết thanh âm tính PRNT₅₀ có giá trị OD nằm trong khoảng từ 0,20 đến 0,58, giá trị OD trung bình (95%CI) là 0,33 (0,30-0,36).

- 79 mẫu dương tính PRNT₅₀ có giá trị OD trung bình 95%CI là 1,03 (0,88-1,18).

- Có 2/79 (2,53%) mẫu huyết thanh dương tính PRNT₅₀ có giá trị OD nhỏ hơn 0,33.



Hình 3. 12. Giá trị OD (ELISA) của các mẫu huyết thanh âm tính / dương tính PRNT₅₀

b. Hiệu giá kháng thể trung hoà (PRNT₅₀) và giá trị OD (ELISA)

Phân tích giá trị OD và hiệu giá kháng thể trung hoà của 52 mẫu huyết thanh nhóm *Người nhiễm* và 86 mẫu huyết thanh nhóm *Người tiếp xúc* đã thực hiện PRNT₅₀, chúng tôi nhận thấy giá trị OD tỉ lệ thuận với hiệu giá kháng thể trung hoà PRNT₅₀. Hệ số tương quan giữa giá trị OD và hiệu giá kháng thể trung hoà ở hai nhóm đối tượng lấy mẫu như sau:

- Mẫu huyết thanh *Người nhiễm*: hệ số tương quan 0,78.
- Mẫu huyết thanh *Người tiếp xúc*: hệ số tương quan 0,88.

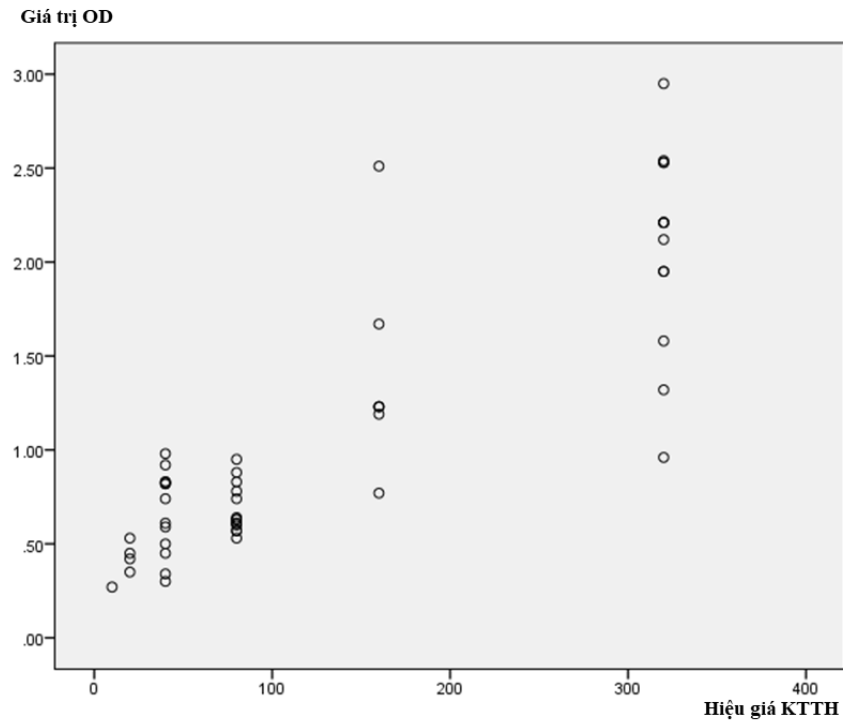
Kết quả này cho thấy giá trị OD và hiệu giá trung hoà có mối tương quan ở cả hai nhóm mẫu nêu trên.

Phân tích tỉ lệ mẫu có hiệu giá kháng thể trung hoà cao (từ 80 trở lên) và giá trị OD trung bình của mẫu dương tính PRNT₅₀ theo các giai đoạn thu thập mẫu, chúng tôi nhận thấy hai giá trị này dường như có sự liên quan đến nhau. Tỉ lệ mẫu có hiệu giá kháng thể trung hoà cao tỉ lệ thuận với giá trị OD trung bình (bảng 3.7).

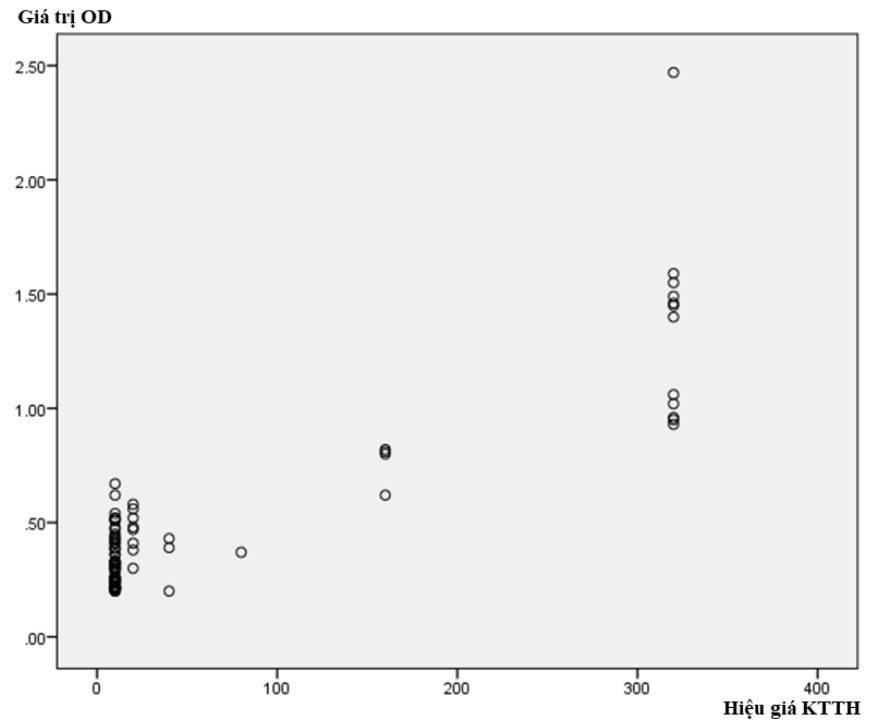
Bảng 3. 7. Tỉ lệ mẫu có hiệu giá KTTH cao và giá trị OD trung bình theo thời gian lấy mẫu

Thời gian lấy mẫu	Số mẫu phân tích	Tỉ lệ hiệu giá KTTH cao (%)	OD trung bình (95% CI)
Người nhiễm			
T1-4/2020	17	64,71	1,46 (1,02-1,90)
T11/2020	14	50,00	0,70 (0,57-0,82)
T3/2021	20	80,00	1,12 (0,79-1,44)
Người tiếp xúc			
T1-4/2020	6	16,67	0,58 (0,05-1,12)
T7-8/2020	22	72,73	0,95 (0,72-1,18)

KTTH: kháng thể trung hoà



a. Mẫu thu thập của nhóm *Người nhiễm*.



b. Mẫu thu thập của nhóm *Người tiếp xúc*.

Hình 3.13. Mối liên quan giữa hiệu giá KTTH (PRNT₅₀) và giá trị OD (ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N)

3.3.4. Sự tồn lưu của kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 trong mẫu huyết thanh của nhóm Người nhiễm.

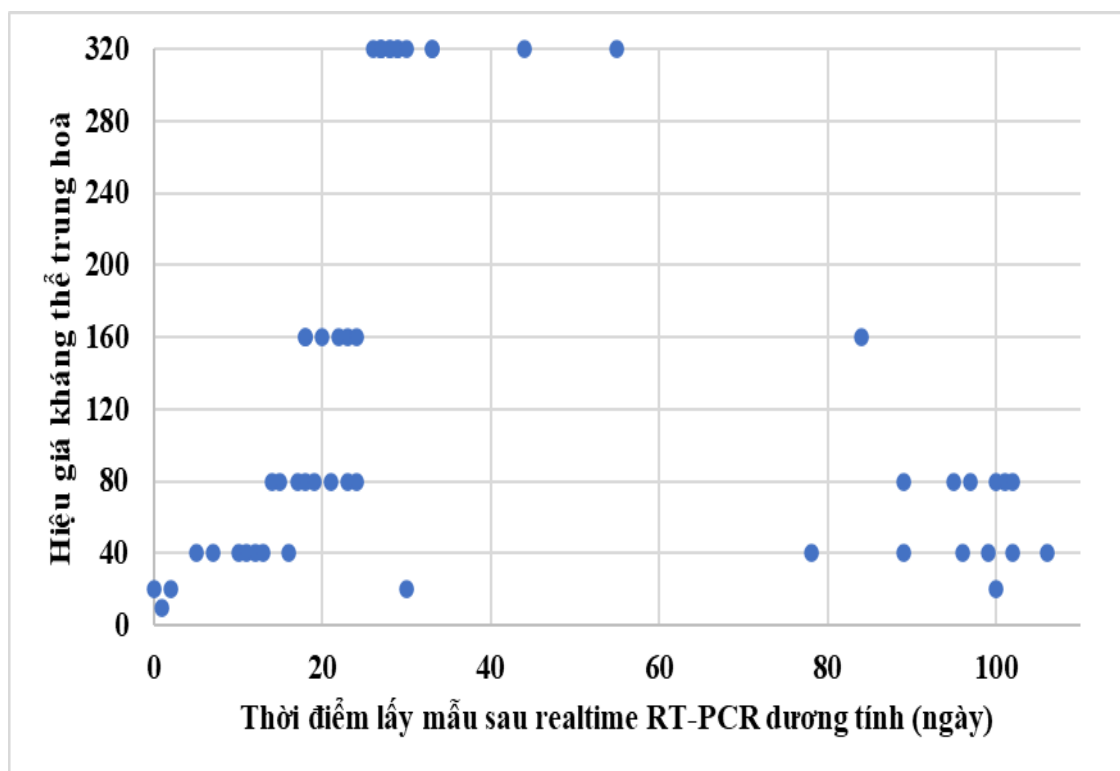
Để xác định tồn lưu của kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 theo thời gian, nghiên cứu phân tích hiệu giá kháng thể trung hoà thu được từ phản ứng PRNT₅₀ (sử dụng vi rút chủng gốc Vũ Hán) theo thời điểm lấy mẫu. Kết quả được trình bày trong bảng 3.8.

Bảng 3. 8. Hiệu giá KTTH theo thời điểm thu thập mẫu

Thời điểm lấy mẫu sau nhiễm	Số mẫu thực hiện	PRNT ₅₀ dương tính	Hiệu giá KTTH			
			Âm tính	20-40	80-160	>=320
0-10 ngày	6	5 (83,33%)	1	5	0	0
11-30 ngày	28	28 (100,00%)	0	5	14	9
1-4 tháng	18	18 (100,00%)	0	7	7	4

Kết quả cho thấy mẫu thu thập sau khi có kết quả realtime RT-PCR dương tính từ 0-10 ngày có thể phát hiện kháng thể trung hoà là 83,33% (5/6 mẫu) với hiệu giá 20-40. Toàn bộ 28 mẫu thu thập tại 11-30 ngày sau realtime RT-PCR dương tính đều xác định có kháng thể trung hoà (100,00%) trong đó 9/28 mẫu có hiệu giá >=320, 14/28 mẫu có hiệu giá 80-160 và 5/28 mẫu có hiệu giá 20-40. Tương tự, toàn bộ 18 mẫu thu thập 1-4 tháng sau realtime RT-PCR dương tính đều ghi nhận có kháng thể trung hoà, 7/18 mẫu có hiệu giá 20-40 và 80-160, số mẫu còn lại (4 mẫu) có hiệu giá >=320.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy cho thấy, hiệu giá kháng thể trung hoà đạt cao nhất, >=320, tại thời điểm lấy mẫu 26-55 ngày; và giảm xuống bắt đầu từ ngày 78 sau realtime RT-PCR dương tính. Nghiên cứu cũng xác định có sự tăng hiệu giá kháng thể trung hoà từ 20-40 lên 160 tại những mẫu thu thập sau realtime RT-PCR dương tính 18 ngày (hình 3.14).



Kết quả nghiên cứu cho thấy 17/20 (85,00%) mẫu huyết thanh của người nhiễm vi rút biến thể Alpha có hiệu giá trung hoà tương đồng hiệu giá trung hoà vi rút Vũ Hán và biến thể Beta. Nghiên cứu đã phát hiện có 3 mẫu (mẫu số 1, 4 và 19) có hiệu giá kháng thể trung hoà vi rút Alpha khác biệt với hiệu giá trung hoà vi rút Vũ Hán và biến thể Beta (khác biệt 2-3 độ pha loãng mẫu (bảng 3.9).

Bảng 3. 9. Kết quả PRNT₅₀ với ba biến thể vi rút SARS-CoV-2

Mẫu huyết thanh (T3/2021)	Biến thể vi rút		
	Chủng gốc Vũ Hán	Alpha (20I)	Beta (20H)
<u>1</u>	80	160	>=320
2	40	80	40
3	>=320	320	>=320
4	160	320	160
5	80	160	80
6	80	80	160
7	160	>=320	160
8	160	160	160
9	160	80	80
10	80	160	160
11	>=320	>=320	>=320
12	>=320	>=320	>=320
13	40	80	40
<u>14</u>	80	320	80
15	80	80	80
16	>=320	>=320	>=320
17	320	160	160
18	40	160	40
<u>19</u>	40	80	320
20	80	160	160

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Đại dịch COVID-19 được ghi nhận là mối đe dọa của sức khỏe cộng đồng trên phạm vi toàn cầu, việc phát hiện sớm và áp dụng các biện pháp ngăn chặn sự lây lan của vi rút SARS-CoV-2 bằng phương pháp xác định vật liệu di truyền (realtime RT-PCR) và phát hiện kháng nguyên (test nhanh) được áp dụng rộng rãi và đã góp phần vào sự thành công trong công tác phòng chống dịch tại Việt Nam. Bên cạnh đó, các phương pháp huyết thanh học cũng đã được sử dụng để xác định: tỉ lệ người nhiễm vi rút thực tế ở cộng đồng trong các vụ dịch; tỉ lệ người có kháng thể sau nhiễm vi rút và tồn lưu kháng thể kháng vi rút; đánh giá hiệu quả bảo vệ của vắc xin với các biến thể SARS-CoV-2 mới xuất hiện. Các kết quả này là thông tin hữu ích cho công tác phòng chống dịch bệnh cũng như chiến lược sản xuất vắc xin phòng COVID-19.

4.1. ĐẶC ĐIỂM QUẦN THỂ MẪU NGHIÊN CỨU

4.1.1. Số mẫu thu thập theo thời gian lấy mẫu và tiền sử tiêm vắc xin phòng COVID-19.

Trong thời gian thực hiện nghiên cứu từ tháng 1 năm 2020 đến tháng 12 năm 2021, các ca bệnh COVID-19 vẫn được kiểm soát nghiêm ngặt để hạn chế sự lây lan của vi rút SARS-CoV-2. Bên cạnh đó, các trường hợp tiếp xúc với ca bệnh xác định cũng được giám sát chặt chẽ tại các cơ sở cách ly tập trung hoặc trong khu vực sinh sống. Giám sát huyết thanh học chủ động dường như rất có hiệu quả trong việc tìm người liên quan với những ca bệnh COVID-19, xác định tỉ lệ miễn dịch cộng đồng cũng như phát hiện các trường hợp nhiễm vi rút có đáp ứng miễn dịch.

Trong giai đoạn nói trên, chúng tôi đã tiến hành tổng cộng 5 đợt thu thập mẫu, trong đó thời gian thực hiện của 4 đợt thu thập tương ứng với thời gian xảy ra 4 làn sóng lây nhiễm dịch COVID-19: tháng 1-4/2020 (53 mẫu *Người nhiễm* và 941 mẫu *Người tiếp xúc*), tháng 7-8/2020 (14 mẫu *Người nhiễm* và 9.936 mẫu *Người tiếp xúc*), tháng 3/2021 (55 mẫu *Người nhiễm*) và tháng 12/2021 (164 mẫu *Người nhiễm*) (bảng 3.2 và bảng 3.3). Toàn bộ số mẫu huyết thanh này trên đều được thu thập từ người chưa viêm vắc xin phòng COVID-19.

Tại Hải Dương, tháng 10/2021, chúng tôi tiến hành thu thập mẫu huyết thanh của đối tượng lấy mẫu sau chiến dịch tiêm vắc xin phòng COVID-19 toàn quốc, số mẫu thu thập được ở thời điểm này bao gồm mẫu của người chưa tiêm vắc xin (35 mẫu huyết thanh *Người nhiễm*) và mẫu của người đã tiêm 1 và 2 mũi vắc xin (149 mẫu huyết thanh *Người nhiễm*, 657 mẫu huyết thanh *Người tiếp xúc*) (bảng 3.2 và bảng 3.3).

4.1.2. Số mẫu thu thập theo loại vắc xin và số mũi vắc xin đã tiêm

Nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận 4 loại vắc xin được tiêm ở đối tượng lấy mẫu trong tổng số 6 loại vắc xin có ở Việt Nam trong giai đoạn nghiên cứu: ADZ1222, Comirnaty, SpikeVax và BBIBP-CorV. ADZ1222 là vắc xin COVID-19 sử dụng vector vi rút không có khả năng sao chép (vi rút adeno) và vật liệu di truyền mã hoá cho protein S của SARS-CoV-2 [59]. Hai loại vắc xin Comirnaty và SpikeVax được sản xuất theo công nghệ mRNA, thành phần là mRNA mã hoá cho protein S của SARS-CoV-, còn BBIBP-CorV là vắc xin vi rút SARS-CoV-2 bất hoạt [81, 185, 209]. Như vậy, khi được đưa vào cơ thể, 3 loại vắc xin ADZ1222, Comirnaty, SpikeVax sẽ tạo ra kháng thể kháng protein S, vắc xin BBIBP-CorV tạo kháng thể kháng protein N và S. Căn cứ vào nền tảng sản xuất vắc xin, chúng tôi chia mẫu thu thập từ các đối tượng đã tiêm vắc xin phòng COVID-19 thành 3 nhóm: nhóm đối tượng tiêm vắc xin ADZ1222, nhóm đối tượng tiêm Comirnaty hoặc SpikeVax và nhóm đối tượng tiêm BBIBP-CorV.

Trong nghiên cứu này, phần lớn mẫu được thu thập từ người tiêm vắc xin ADZ1222 và BBIBP-CorV. Tỷ lệ mẫu thu thập từ người tiêm 1 mũi vắc xin ADZ1222 trong nhóm *Người nhiễm* và *Người tiếp xúc* lần lượt là 92,14% (129/140) và 85,14% (126/148). Tỷ lệ mẫu thu thập từ người tiêm 2 mũi vắc xin BBIBP-CorV trong nhóm *Người nhiễm* và *Người tiếp xúc* lần lượt là 100.00% (9/9) và 92,73% (472/509) (bảng 3.2 và bảng 3.3). Tỷ lệ mẫu này trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tỷ lệ số liệu các loại vắc xin đã được bàn giao cho Việt Nam trong năm 2021.

Toàn bộ 4 loại vắc xin được ghi nhận đã tiêm ở đối tượng lấy mẫu của nghiên cứu đều được nhà sản xuất khuyến cáo tiêm 2 mũi cho một liệu trình cơ bản, khoảng cách giữa mũi 2 và mũi 1 dao động từ 3 tuần đến 8 tuần (bảng 1.2). Thời điểm thu thập mẫu huyết thanh của người tiêm vắc xin (*Người nhiễm* và *Người tiếp xúc*) ở Hải Dương cách thời điểm bắt đầu triển khai tiêm vắc xin cho người làm việc tại khu công nghiệp Poyun, Hải Dương khoảng 3 tháng. Chính vì vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi có 93,96% (140/149) *Người nhiễm* (bảng 3.2) và 22,53% (148/657) *Người tiếp xúc* (bảng 3.3) chưa hoàn thành 1 liệu trình cơ bản tiêm vắc xin phòng COVID-19 (nhóm tiêm 1 mũi).

4.1.3. Thời điểm thu thập mẫu huyết thanh

Chúng tôi chia thời điểm thu thập mẫu huyết thanh sau nhiễm vi rút / sau tiêm vắc xin thành 5 khoảng thời gian trên cơ sở kháng thể kháng protein N được cho là xuất hiện sau nhiễm vi rút khoảng 7-12 ngày và giảm dần theo thời gian [131, 177].

Thời điểm thu thập mẫu huyết thanh của người nhiễm SARS-CoV-2 trong nghiên cứu dao động từ 0 ngày cho tới 7-8 tháng sau thời điểm có xét nghiệm realtime RT-PCR dương tính.

Khác với nhóm *Người nhiễm*, phần lớn mẫu huyết thanh của nhóm *Người tiếp xúc* tiêm vắc xin được thu thập trong vòng 30 ngày sau tiêm. Thời điểm bắt đầu triển khai tiêm vắc xin cho người làm việc tại khu công nghiệp Poyun, Hải Dương và thời điểm thu thập mẫu nghiên cứu ở địa điểm này giải thích cho thời gian thu thập mẫu sau tiêm vắc xin trong vòng 90 ngày.

4.2. TỈ LỆ KHÁNG THỂ KHÁNG SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC TẠI MỘT SỐ TỈNH MIỀN BẮC VÀ MIỀN TRUNG VIỆT NAM, 2020-2021.

Kỹ thuật xét nghiệm huyết thanh học ELISA có những ưu điểm như thời gian thực hiện nhanh, hiệu quả về mặt kinh tế và công suất xét nghiệm lớn nên trong giai đoạn đầu của dịch COVID-19 ở Việt Nam, giám sát huyết thanh học được triển khai trong cộng đồng ở những khu vực / địa phương có ca nhiễm SARS-CoV-2 với mục

đích nhanh chóng truy vết ca bệnh. Bên cạnh đó, ELISA còn được thực hiện để hỗ trợ chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 bằng cách kết hợp với một kỹ thuật huyết thanh học khác hoặc với kỹ thuật sinh học phân tử. Xét nghiệm ELISA còn được dùng làm xét nghiệm sàng lọc cho kỹ thuật xét nghiệm huyết thanh học khác như kỹ thuật trung hoà giảm đám hoại tử (PRNT).

Trong giai đoạn đầu của dịch COVID-19, sinh phẩm và vật tư y tế dùng để xét nghiệm SARS-CoV-2 gặp hạn chế về nguồn cung cấp và có giá thành cao. Bộ sinh phẩm ELISA phát hiện kháng thể IgG kháng protein N của SARS-CoV-2 do công ty Polyvac sản xuất trong nước có ưu điểm về số lượng và thời gian cung cấp đảm bảo đáp ứng nhu cầu cho các nghiên cứu huyết thanh học với số lượng mẫu lớn. Bộ sinh phẩm này là sự lựa chọn phổ biến cho các nghiên cứu huyết thanh học trong giai đoạn năm 2020 – nửa đầu năm 2021.

4.2.1. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N, S và tồn lưu kháng thể của nhóm Người nhiễm chưa tiêm vắc xin

a. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N, S

Mặc dù nằm bên trong hạt vi rút song protein N của SARS-CoV-1 và SARS-CoV-2 đều có khả năng sinh miễn dịch cao. Đối với SARS-CoV-2, phản ứng miễn dịch dịch thể chủ yếu của bệnh nhân COVID-19 được kích hoạt bởi protein N; còn vùng liên kết thụ thể (RBD) của dưới đơn vị S1 (protein S) là vùng kích hoạt đáp ứng kháng thể IgG chính ở bệnh nhân COVID-19 [99, 142, 180].

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng không có sự liên kết chéo giữa protein N của SARS-CoV-2 với các mẫu huyết thanh của người mang kháng thể IgG kháng các vi rút corona khác (NL63, 229E, OC43 và HKU1). Tuy nhiên có sự liên kết chéo giữa huyết thanh người dương tính với SARS-CoV-1 và protein N của SARS-CoV-2 [49, 101, 133, 151].

Kết quả nghiên cứu của Guo, L. và cộng sự cho thấy IgG trong huyết thanh bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-1 và SARS-CoV-2 có thể gắn với protein N trong kỹ thuật

ELISA [101]. Bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 có đáp ứng kháng thể sớm với protein N [223]. Kháng thể kháng protein N và protein S của SARS-CoV-2 bắt đầu xuất hiện từ ngày thứ 10 kể từ ngày khởi phát bệnh COVID-19 [193].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác định được tỉ lệ kháng thể kháng protein N trong mẫu huyết thanh người nhiễm SARS-CoV-2 sau realtime RT-PCR dương tính từ 0 ngày đến 8 tháng là 79,37% (mục 3.2.1.a). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu được công bố năm 2022. Sử dụng kỹ thuật điện hoá phát quang, Annalan và cộng sự đã xác định được tỉ lệ mẫu huyết thanh bệnh nhân COVID-19 có kháng thể kháng protein N sau nhiễm 0-269 ngày là 80,45% [149].

Tỉ lệ có kháng thể kháng protein N được cho là khác nhau giữa ca bệnh có triệu chứng nặng và nhẹ [194]. Nghiên cứu của chúng tôi không có thông tin về mức độ biểu hiện của người nhiễm SARS-CoV-2 (nặng / nhẹ), kết quả nghiên cứu không đề cập đến giới tính, độ tuổi. Đây là một hạn chế của nghiên cứu đối với kết quả xác định tỉ lệ có kháng thể sau nhiễm SARS-CoV-2.

Đối với kháng thể kháng protein S của SARS-CoV-2, một số kết quả nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng tỉ lệ đáp ứng kháng thể với tiểu đơn vị S1 thấp hơn so với protein N [180, 181]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 94,97% bệnh nhân COVID-19 chưa tiêm vắc xin được xác định có kháng thể kháng protein S (vùng RBD) sau realtime RT-PCR dương tính 0-8 tháng, tỉ lệ này cao hơn tỉ lệ có kháng thể kháng protein N (79,37%) (mục 3.2.1.a).

Nghiên cứu đã không thực hiện xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể kháng protein S đối với 87 mẫu thu thập trong thời gian từ tháng 1/2020 đến 3/2021 do nguyên nhân khách quan là sinh phẩm thực hiện xét nghiệm và thể tích của mẫu huyết thanh. Tại thời điểm này, chúng tôi chưa tiếp cận được bộ sinh phẩm Wantai SARS-CoV-2 Ab ELISA (Trung Quốc) phát hiện kháng thể kháng protein SARS-CoV-2 (vùng RBD) nên toàn bộ mẫu thu thập chỉ thực hiện xét nghiệm ELISA với sinh phẩm IVD.CoV-2 IgG (Việt Nam). Sau khi thực hiện hai xét nghiệm là ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N (sinh phẩm IVD.CoV-2 IgG) và PRNT₅₀, 87 mẫu không

đảm bảo về thể tích để thực hiện xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể kháng protein S. Tuy nhiên, cỡ mẫu thực hiện xét nghiệm vẫn đảm bảo cho việc phân tích kết quả trong việc xác định tỉ lệ có kháng thể kháng SARS-CoV-2 trong quần thể nghiên cứu.

b. Tồn lưu kháng thể kháng SARS-CoV-2 sau nhiễm vi rút

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kháng thể kháng protein N sau nhiễm vi rút được phát hiện sớm (0-10 ngày) và giảm dần theo thời gian (từ 1-4 tháng). Tại thời điểm 11-30 ngày sau nhiễm, 100,00% mẫu có kháng thể kháng protein N (hình 3.1).

Thời gian đáp ứng kháng thể trong nghiên cứu của chúng tôi được xác định theo ngày lấy mẫu hô hấp có kết quả realtime RT-PCR dương tính lần đầu, nên kháng thể kháng protein N được phát hiện sau nhiễm SARS-CoV-2 sớm hơn. Mặc dù vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp các kết quả nghiên cứu khác trên thế giới. Theo nghiên cứu của Sethuraman và cộng sự, IgG bắt đầu xuất hiện sau 7 -10 ngày kể từ ngày khởi phát, tiếp tục duy trì đến tuần thứ 7 [177]. Các nghiên cứu khác tại Thụy Sĩ và Trung Quốc cho thấy >90% bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 có kháng thể sau 14 ngày khởi phát hay 100% bệnh nhân COVID-19 xuất hiện kháng thể IgG sau 19 ngày nhiễm bệnh [129, 187]. Kháng thể IgG kháng protein N không được phát hiện trong khoảng 40% mẫu huyết thanh sau bốn tháng hoặc 61,1% mẫu huyết thanh trong vòng sáu tháng kể từ khi nhiễm bệnh; ngược lại, 97% người có kháng thể kháng protein S được phát hiện trong thời gian theo dõi trung bình là 12,7 tháng (dao động từ 11,9 đến 14 tháng) [114, 120]. Một số nghiên cứu khác được thực hiện trong năm đầu tiên của đại dịch đã phát hiện ra rằng kháng thể IgG có thể được phát hiện trong ít nhất 120 ngày. Gần đây, các nghiên cứu được thực hiện ở Phần Lan, Litva và Ý đã chỉ ra rằng kháng thể IgG chống lại SARS-CoV-2 có thể được phát hiện trong tối đa 13 tháng sau khi nhiễm bệnh. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể dùng làm cơ sở tìm hiểu mức độ phổ biến của các phản ứng miễn dịch tự nhiên đối với SARS-CoV-2 trong cộng đồng người Việt Nam.

Mẫu huyết thanh được thực hiện xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể kháng S chỉ tập trung trong hai nhóm ngày thu thập mẫu sau nhiễm 1-4 tháng và 7-8 tháng là một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy vậy, kết quả nghiên cứu đã chỉ

ra rằng không giống kháng thể kháng protein N, tỉ lệ kháng thể kháng protein S được duy trì cao sau nhiễm vi rút 1-4 tháng và 7-8 tháng (95,73% và 91,43%) (hình 3.1). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới khi đều cho rằng kháng thể IgG kháng protein S của SARS-CoV-2 ổn định trong ít nhất 6 tháng [57, 84, 87, 100, 144, 201].

Sự khác nhau về tồn lưu kháng thể với hai protein N và S này cũng được mô tả trong nhiều nghiên cứu khác trên thế giới. Chẳng hạn, nghiên cứu trên các ca bệnh COVID-19 ở Anh cho thấy tỉ lệ IgG kháng protein N từ 92% sau 3 tháng xuống 72% sau 18 tháng [113]. Tồn lưu kháng thể kháng protein N và protein S của bệnh nhân COVID-19 đã khỏi bệnh trong các nghiên cứu khác nhau có thể không giống nhau (do thiết kế nghiên cứu, hiệu suất xét nghiệm và kỹ thuật xét nghiệm) song đều có chung nhận định về thời gian duy trì và thời gian bán hủy của kháng thể kháng protein S và protein N. Kháng thể kháng protein N duy trì trong khoảng 1-3 tháng, trong khi đó kháng thể kháng protein S vẫn được phát hiện trong tối thiểu 6 tháng kể từ khi realtime RT-PCR dương tính. Kháng thể IgG kháng protein SARS-CoV-2 có thời gian bán hủy dài hơn so với kháng thể IgG kháng protein N [58, 194-196].

4.2.2. Tỉ lệ kháng thể kháng protein N, S của nhóm Người nhiễm tiêm vắc xin

Trong nghiên cứu, thời điểm thu thập mẫu của đối tượng *Người nhiễm* tiêm vắc xin là 7-8 tháng sau nhiễm SARS-CoV-2.

a. Tỉ lệ kháng thể kháng protein N

Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N ở nhóm đối tượng *Người nhiễm* tiêm 1 mũi vắc xin (32,85%, mục 3.2.2.a) và nhóm *Người nhiễm* chưa tiêm vắc xin tại thời điểm lấy mẫu 7-8 tháng sau nhiễm vi rút (31,43%, hình 3.1). Ngược lại, có sự khác biệt về tỉ lệ này giữa nhóm đối tượng *Người nhiễm* tiêm 2 mũi vắc xin (88,89%, mục 3.2.2.a) và *Người nhiễm* chưa tiêm vắc xin tại thời điểm lấy mẫu 7-8 tháng sau nhiễm vi rút. Kết quả này theo chúng tôi là do loại vắc xin. Nghiên cứu ghi nhận có 4/140 (2,86%) (bảng 3.2) đối tượng *Người nhiễm* tiêm 1 mũi vắc xin đã tiêm vắc xin BBIBP-CorV, đây là loại vắc xin duy nhất

trong nghiên cứu tạo kháng thể kháng protein N; trong khi đó 9/9 (100,00%) (bảng 3.2) đối tượng *Người nhiễm* tiêm 2 mũi vắc xin đã tiêm BBIBP-CorV.

b. Tỷ lệ kháng thể kháng protein S

Tương tự với kết quả phân tích tỷ lệ kháng thể kháng protein N, nghiên cứu đã ghi nhận không có sự khác biệt giữa tỷ lệ mẫu có kháng thể kháng protein S ở nhóm đối tượng *Người nhiễm* chưa tiêm vắc xin tại thời điểm lấy mẫu 7-8 tháng sau nhiễm vi rút (91,43% (hình 3.1)) và *Người nhiễm* tiêm 1 mũi vắc xin (90,71% (mục 3.2.2.a)). Theo chúng tôi, kết quả này là do 93,57% mẫu (131/140) (bảng 3.2) của đối tượng *Người nhiễm* tiêm 1 mũi vắc xin được thu thập tại thời điểm 1-10 ngày sau tiêm. Mẫu thu thập tại thời điểm này có tỷ lệ kháng thể kháng protein S thấp hơn so với mẫu thu thập tại thời điểm 11-30 ngày (90,08% so với 100,00% (bảng 3.5)).

Ở nhóm *Người nhiễm* tiêm 2 mũi vắc xin, tỷ lệ mẫu có kháng thể kháng protein S là 100,00% (mục 3.2.2.a), cao hơn so với nhóm *Người nhiễm* chưa tiêm vắc xin tại thời điểm lấy mẫu 7-8 tháng sau nhiễm vi rút là 91,43% (hình 3.1). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu ở Mê-xi-cô, Ấn Độ [88, 182]. Kết quả trên cho thấy miễn dịch tăng cường thông qua tiêm vắc xin hoặc tái nhiễm đều có khả năng duy trì sự hiện diện của kháng thể trong cơ thể, hạn chế khả năng mắc bệnh [61].

4.2.3. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N của nhóm Người tiếp xúc chưa tiêm vắc xin

Mẫu huyết thanh của *Người tiếp xúc* chưa tiêm vắc xin được thu thập trong thời gian xuất hiện 2 làn sóng lây nhiễm dịch: thời điểm tháng 1-4/2020 tương ứng với làn sóng lây nhiễm thứ nhất, tháng 7-8/2020 tương ứng với làn sóng lây nhiễm thứ hai (Đà Nẵng). Nghiên cứu của chúng tôi đã thu thập được tổng số 10.877 mẫu từ 10.877 đối tượng *Người tiếp xúc* chưa tiêm vắc xin phòng COVID-19.

Nhóm đối tượng *Nhân viên y tế* là cán bộ y tế và nhân viên phục vụ tại bệnh viện điều trị bệnh nhân COVID-19 được lấy mẫu trong tháng 1-4/2020 chiếm tỷ lệ 22,95%, lấy mẫu trong tháng 7-8/2020 chiếm tỷ lệ 30,89% (bảng 3.3). Đây là nhóm được xác định có nguy cơ cao nhất, cần được kiểm soát về khả năng nhiễm SARS-

CoV-2 trong quá trình thực thi nhiệm vụ, vì vậy chúng tôi đã thực hiện xét nghiệm tầm soát nguy cơ tại nhóm này.

Nhóm đối tượng *Người cách ly* sống tại khu cách ly tập trung hoặc khu dân cư phong tỏa trong nghiên cứu có tỉ lệ số mẫu thu thập lớn trong cả hai thời gian lấy mẫu tháng 1-4/2020 và tháng 7-8/2020 (bảng 3.3). Tương tự với một số nghiên cứu trên thế giới, đây là nhóm đối tượng được lựa chọn với mục đích tầm soát khả năng nhiễm SARS-CoV-2 không triệu chứng trong cộng đồng để cung cấp các thông tin cần thiết cho xây dựng chiến lược phòng chống dịch COVID-19 [145, 207].

Nhóm đối tượng *Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân* cũng thu thập trong tháng 1-4/2020 và tháng 7-8/2020. Đây là những người điều trị nội trú / chăm sóc bệnh nhân điều trị nội trú ở ổ dịch bệnh viện Bạch Mai và trong các bệnh viện / cơ sở y tế nghi có ca bệnh COVID-19 trong ổ dịch thành phố Đà Nẵng.

Ngoài ra, trong nghiên cứu chúng tôi có thu thập mẫu ở nhóm đối tượng *Người nhập cảnh*, là những người đi về từ quốc gia đã xuất hiện dịch COVID-19 trong làn sóng lây nhiễm dịch lần thứ nhất; số lượng mẫu của nhóm này là 18 mẫu (1,91%) (bảng 3.3). Tại thời điểm bắt đầu xuất hiện dịch, Việt nam là những quốc gia thực hiện chiến lược “zero COVID”, vì vậy việc đánh giá nguy cơ thâm nhập từ các nước khác rất cần thiết để có thể xây dựng các biện pháp phòng chống phù hợp.

a. Tỉ lệ dương tính theo thời gian thu thập mẫu.

Thời gian thu thập mẫu tháng 1-4/2020 (Hà Nội, Vĩnh Phúc).

Thời điểm tháng 1-4/2020, nghiên cứu của chúng tôi đã tiến hành thu thập mẫu và làm xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể IgG kháng protein N của quần thể gồm 941 đối tượng nguy cơ nhiễm cao với vi rút SARS-CoV-2. Nghiên cứu đã ghi nhận tổng số 11/941 (1,17%) mẫu huyết thanh có kháng thể kháng SARS-CoV-2 trong cộng đồng (mục 3.2.3.a). Trong đó, có 5 mẫu thu thập từ *Nhân viên y tế*, 3 mẫu thu thập từ *Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân*, 1 mẫu của *Người cách ly* và 2 mẫu của *Người nhập cảnh* vào Việt Nam (hình 3.3).

Trong năm đầu tiên của đại dịch COVID-19 (2020), tỉ lệ huyết thanh trong cộng đồng được ghi nhận từ dưới 1% đến 12,5% tại các quốc gia / khu vực khác nhau trên thế giới. Tỉ lệ dưới 1% được ghi nhận ở Hy Lạp, Ma-lai-xi-a và Úc, đây là các quốc gia thực hiện thành công các biện pháp dự phòng lây nhiễm bao gồm giãn cách xã hội, cách ly người có nguy cơ cao và kiểm soát biên giới nghiêm ngặt [67, 98, 174]. Tỉ lệ kháng thể kháng SARS-CoV-2 được ghi nhận trên 10% ở các nước có mức độ lây truyền SARS-CoV-2 cao thuộc khu vực Bắc Âu và Bắc Mỹ như Tây Ban Nha, Thụy Sĩ, Mỹ [166, 171, 187].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong giai đoạn tháng 1-4/2020 cho thấy tỉ lệ có kháng thể kháng SARS-CoV-2 thấp (1,17%) trong cộng đồng có nguy cơ lây nhiễm cao. Kết quả này có thể được giải thích do hiệu quả của các biện pháp dự phòng lây nhiễm quyết liệt và triệt để của chính phủ Việt Nam áp dụng trong thời gian thực hiện nghiên cứu từ tháng 1 đến tháng 4 năm 2020 [1]. Khi xuất hiện ổ dịch COVID-19 trong cộng đồng, chính phủ đã thực hiện cách ly xã hội và khuyến cáo người dân nên sử dụng khẩu trang, rửa tay thường xuyên, và hạn chế tụ tập đông người. Người nhập cảnh vào Việt Nam phải cách ly tập trung 14 ngày [26, 27]. Hiệu quả của các biện pháp dự phòng lây nhiễm được áp dụng tại Việt Nam thể hiện thông qua số ca COVID-19 cộng dồn tính đến cuối tháng 5/2020 của Việt Nam thấp hơn các nước khu vực Đông Nam Á [45].

Xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể IgG trong huyết thanh theo công bố của nhà sản xuất có độ nhạy (84,8%) và độ đặc hiệu (100%) cho thấy đây là xét nghiệm có hiệu lực cao [37]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chưa thể loại trừ được trường hợp kháng thể ở dưới ngưỡng phát hiện nên không thể phát hiện trường hợp đối tượng có kháng thể nồng độ thấp [125].

Thời gian lấy mẫu xét nghiệm kháng thể sau khi tiếp xúc gần với ca bệnh của nhóm đối tượng nghiên cứu sớm hoặc muộn hơn so với khuyến cáo sẽ là hạn chế của nghiên cứu và ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả nghiên cứu. Theo khuyến cáo của trung tâm dự phòng và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ, xét nghiệm kháng thể nên được thực hiện trong vòng 1-3 tuần sau khi phơi nhiễm với nguồn bệnh [169]. Một

số hướng dẫn khuyến cáo thời gian xét nghiệm kháng thể nên thực hiện sau 1 tuần và trước 6 tuần sau khi tiếp xúc với ca bệnh, kháng thể sẽ giảm dần theo thời gian đặc biệt là những trường hợp nhiễm vi rút không có triệu chứng [103, 130]. Đối tượng tham gia nghiên cứu là bệnh nhân và người nhà bệnh nhân, hay nhân viên y tế, người làm việc trong bệnh viện không xác định được cụ thể ca bệnh nên không biết được thời gian và mức độ tiếp xúc với ca bệnh, có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của số liệu.

Thời gian thu thập mẫu tháng 7-8/2020 (Đà Nẵng)

Ngày 25/7/2020, Bộ y tế công bố ca bệnh COVID BN416, đây là ca bệnh đầu tiên trong ổ dịch Đà Nẵng [10]. Trước diễn biến phức tạp của tình dịch bệnh, thành phố đã thực hiện giãn cách xã hội toàn thành phố từ 0h ngày 28/7/2020, chỉ sau 3 ngày phát hiện ca bệnh đầu tiên [15]. Với mục tiêu không để dịch bệnh bùng phát, lan rộng ở Đà Nẵng và các địa phương khác, thành phố Đà Nẵng đã phối hợp với các cơ quan liên quan truy vết, xét nghiệm thần tốc diện rộng cho những đối tượng cần thiết để ngăn ngừa có hiệu quả việc lây nhiễm.

Tại ổ dịch này, mẫu huyết thanh được thu thập để làm xét nghiệm huyết thanh học trên quy mô lớn, đối tượng đa dạng và gần nhất với thời điểm xảy ra dịch sẽ giúp đưa ra ước tính chính xác hơn về tỉ lệ người mang huyết thanh có đáp ứng với kháng thể kháng SARS-CoV-2, truy vết nơi khởi phát của dịch, xác định được khu vực có nguy cơ cao của bệnh cũng như nhận định về thời điểm xuất hiện dịch tại Đà Nẵng. Kết quả nghiên cứu sẽ giúp Đà Nẵng và các địa phương khác đưa ra chiến lược giám sát, xét nghiệm, đáp ứng và kiểm soát dịch tốt hơn, tập trung vào các khu vực và đối tượng có nguy cơ cao của bệnh.

Tổng số 9.936 mẫu huyết thanh đã được thu thập tại Đà Nẵng (tháng 7-8/2020), bao gồm huyết thanh của nhân viên y tế tại các bệnh viện/trung tâm y tế, bệnh nhân đang được điều trị tại 2 bệnh viện khi có lệnh phong tỏa bệnh viện và cộng đồng là người dân sống xung quanh khu vực 3 bệnh viện được coi là tâm dịch: bệnh viện Đà Nẵng, bệnh viện Chỉnh hình & Phục hồi chức năng, bệnh viện C Đà Nẵng.

Tỉ lệ có kháng thể kháng protein N của SARS-CoV-2 trong mẫu thu thập từ đối tượng lấy mẫu trong ổ dịch Đà Nẵng ngay tại thời điểm xảy ra dịch là 75/9936 (0,75%) (mục 3.2.3.a). Trong đó mẫu thu thập từ *Nhân viên y tế* là 37/75 trường hợp; có 4 mẫu của *Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân* được phát hiện có kháng thể kháng protein N của SARS-CoV-2; 34 mẫu của *Người cách ly* được xác định dương tính ELISA kháng thể kháng protein N (hình 3.3).

Nghiên cứu đã phát hiện kháng thể kháng protein N của SARS-CoV-2 có trong mẫu huyết thanh của cả ba nhóm *Nhân viên y tế* (37/3069 (1,20%)), *Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân* (4/455 (0,88%)) và nhóm *Người cách ly* (34/6412 (0,53%)). Kết quả này cho thấy người mang kháng thể kháng vi rút SARS-CoV-2 có trong cả cơ sở y tế và cộng đồng. Việc giãn cách xã hội toàn thành phố là một biện pháp đúng đắn để nhanh chóng hạn chế sự bùng phát của dịch.

Kết quả nghiên cứu ghi nhận các mẫu dương tính ELISA chỉ có ở mẫu thu thập của nhân viên y tế làm việc ở bệnh viện Đà Nẵng, điều này đã gợi ý địa điểm có ca nhiễm SARS-CoV-2 là bệnh viện Đà Nẵng.

Với trường hợp dịch ở Đà Nẵng, từ kết quả xét nghiệm huyết thanh học giúp chúng tôi xác định được địa điểm có ca nhiễm SARS-CoV-2 (bệnh viện Đà Nẵng) và nhận định về thời điểm khởi phát ổ dịch (vào đầu tháng 7/2020).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ có kháng thể kháng SARS-CoV-2 trong cộng đồng tại Đà Nẵng vào tháng 7-8/2020 thấp, tương tự như các nước thực hiện thành công các biện pháp dự phòng lây nhiễm như Hy Lạp, Ma-lai-xi-a và Úc [67, 98, 174].

Tỉ lệ có kháng thể kháng SARS-CoV-2 trong cộng đồng có nguy cơ mắc COVID-19 tại Việt Nam ở hai giai đoạn thu thập mẫu trong nghiên cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p=0,716$).

b. Tỉ lệ dương tính theo nhóm đối tượng lấy mẫu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ dương tính cao với kháng thể IgG kháng N protein trên đối tượng *Người nhập cảnh* (cách ly tập trung, 11,11%) so

với nhóm *Người cách ly* (cơ sở cách ly tập trung và khu vực phong tỏa, 0,33%) (thời gian thu thập tháng 1-4/2020) và 0,53% (thời gian thu thập tháng 7-8/2020) (hình 3.3). Đa số trong nhóm *Người nhập cảnh* là người trở về từ các khu vực có vực đang bùng phát dịch COVID-19 như Anh, Nga, Tây Ban Nha, Đức và Thụy Sĩ và Trung Quốc. Đây có thể là một nguyên nhân khiến cho tỉ lệ mẫu có kháng thể kháng protein N của SARS-CoV-2 trong nhóm này là cao nhất.

Kết quả trên cho phép nhận định tình hình dịch tại Việt Nam trong giai đoạn tháng 1/2020 đến tháng 8/2020 được kiểm soát tốt, tuy nhiên do số lượng mẫu thu thập từ đối tượng nhập cảnh ít (18 mẫu) vì vậy việc đánh giá nguy cơ thâm nhập từ nguồn ngoài nước không nhiều ý nghĩa với kết quả này.

Kết quả cũng ghi nhận nhóm đối tượng là nhân viên y tế và người phục vụ tại bệnh viện và cơ sở điều trị bệnh nhân COVID-19 (nhóm *Nhân viên y tế*) có tỉ lệ phát hiện kháng thể IgG kháng protein N cao hơn các đối tượng khác trong nhóm *Người tiếp xúc*. Tỉ lệ được ghi nhận là 2,31% (5/216) và 1,20% (37/3069) trong hai lần thu thập mẫu tương ứng là 1-4/2020 và 7-8/2020 (hình 3.3).

Tại cùng thời điểm năm 2020, tỉ lệ nhân viên y tế có kháng thể SARS-CoV-2 tại Ý là 12,2%, tại Hy Lạp là 8,7% hay 2,36% tại Ả Rập cho thấy tỉ lệ huyết thanh dương tính của nghiên cứu tại Việt Nam thấp hơn so với các nước khác [53, 96, 165], đồng thời thấp hơn tỉ lệ có kháng thể kháng SARS-CoV-2 nói chung (8,7%) trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp 49 nghiên cứu khác nhau trên thế giới năm 2020 với tổng số 127,489 đối tượng là nhân viên y tế trong [95]. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng một trong những nguyên nhân làm giảm đáng kể nguy cơ lây truyền SARS-CoV là việc sử dụng khẩu trang và sử dụng bảo hộ cá nhân (PPE) [213]. Theo chúng tôi, nguyên nhân chính của sự chênh lệch tỉ lệ này là chính sách kiểm soát dịch tại các quốc gia khác nhau bên cạnh nguyên nhân về sử dụng các phương pháp xét nghiệm khác nhau trong nghiên cứu.

Đáng chú ý là mẫu thu thập từ người cách ly trong cơ sở cách ly và trong cộng đồng (*Người cách ly*) với 1/300 mẫu có kháng thể kháng vi rút, tương ứng tỉ lệ 0,33% (tháng 1-4/2020) và 34/6412 mẫu (0,53%) (tháng 7-8/2020) (hình 3.3), tỉ lệ này thấp

hơn nhiều so với các nghiên cứu về kháng thể kháng COVID-19 trên thế giới. Ở các khu vực như châu Âu, tỉ lệ kháng thể trong cộng đồng là 1,6% tới 3,9% [62, 92]. Rõ ràng việc hạn chế đi lại, hạn chế tiếp xúc gần cũng như giãn cách xã hội đã tác động tới cộng đồng. Từ những trường hợp có kháng thể kháng COVID-19 được phát hiện trong nghiên cứu, một lần nữa phản ánh những biện pháp phòng chống dịch như đóng cửa biên giới, hạn chế đi lại - cách ly tại chỗ – xét nghiệm các trường hợp xuất nhập cảnh cũng như giãn cách xã hội, truy vết ca bệnh và người tiếp xúc của Việt Nam rất thành công.

c. Giá trị OD của các mẫu dương tính

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị OD trung bình của các mẫu dương tính ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N trong nhóm *Người tiếp xúc* chưa tiêm vắc xin thu thập trong tháng 1-4/2020 và tháng 7-8/2020, tương ứng với hai lần sóng lây nhiễm dịch COVID-19, có sự thay đổi theo chiều hướng tăng lên (từ 0,48 lên 1,02) (hình 3.4). Tuy nhiên căn nguyên vi rút SARS-CoV-2 của hai lần sóng lây nhiễm là những biến thể khác nhau: vi rút Vũ Hán (19A) tại lần sóng lây nhiễm thứ nhất, biến thể 20B tại lần sóng lây nhiễm thứ hai. Vì vậy có thể cho phép nghĩ về khả năng đáp ứng miễn dịch của cơ thể với các biến thể vi rút khác nhau sẽ tạo ra nồng độ kháng thể khác nhau. Ngoài ra, sự khác nhau về giá trị OD trung bình nói trên cũng có thể được giải thích là do thời điểm thu thập mẫu huyết thanh sau khi phơi nhiễm vi rút trong hai khoảng thời gian nói trên khác nhau. Thời điểm lấy mẫu sớm hay muộn hơn so với khuyến cáo sẽ làm ảnh hưởng đến giá trị OD trong kết quả ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N.

4.2.4. Tỉ lệ kháng thể kháng protein N, S và thời gian xuất hiện kháng thể sau tiêm của Người tiếp xúc tiêm vắc xin

Tháng 10/2021, nghiên cứu tiến hành thu thập mẫu tại nhà máy Poyun, Chí Linh, Hải Dương. Đây là khu công nghiệp đầu tiên trong cả nước bùng phát dịch COVID-19 vào tháng 1-3/2021. Công nhân khu công nghiệp là một trong các đối tượng ưu tiên được tiêm vắc xin phòng COVID-19 sớm. Nghiên cứu của chúng tôi

lựa chọn nhóm đối tượng này để lấy mẫu nghiên cứu, nhằm xác định khả năng đáp ứng kháng thể sau tiêm vắc xin phòng COVID-19. Tổng số mẫu huyết thanh được thu thập ở đây từ đối tượng tiêm 1 mũi và 2 mũi vắc xin phòng COVID-19 là 657 mẫu (mục 3.1.3).

a. Tỷ lệ kháng thể kháng protein N và protein S

Tỷ lệ kháng thể kháng protein S

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổng số có 4 loại vắc xin được tiêm cho công nhân làm việc trong công ty Poyun, Hải Dương trong thời gian từ tháng 7/2021 đến tháng 10/2021 đó là ADZ1222, Comirnaty, SpikeVax và BBIBP-CorV.

Kết quả cho thấy các loại vắc xin trong nghiên cứu của chúng tôi đều tạo đáp ứng miễn dịch tốt đối với cộng đồng người Việt Nam; không có sự khác biệt về tỷ lệ phát hiện kháng thể kháng protein S trên các đối tượng tiêm các loại vắc xin khác nhau ($p=0,169$) (hình 3.5).

Sau tiêm 2 mũi vắc xin (1 liệu trình), tỷ lệ có kháng thể kháng protein S của các đối tượng tiêm các loại vắc xin nêu trên đều đạt trên 90%. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu khác ở Việt Nam và trên thế giới. Tỷ lệ mẫu thu thập của nhóm đối tượng tiêm ADZ1222 và nhóm tiêm Comirnaty/SpikeVax có kháng thể IgG kháng protein S trong nghiên cứu của chúng tôi là 100,00%, tương tự kết quả của nghiên cứu được thực hiện tại Anh (năm 2020), tại Áo (năm 2021) trên các đối tượng sau tiêm 2 mũi ADZ1222 và Comirnaty [89, 175]. Một nghiên cứu được thực hiện tại Việt Nam năm 2021 cũng cho kết quả tương tự, 99% nhân viên y tế có kháng thể kháng SARS-CoV-2 sau tiêm 2 mũi vắc xin ADZ1222 [198].

Với hai nhóm đối tượng tiêm ADZ1222 và BBIBP-CorV, mẫu có kháng thể kháng SARS-CoV-2 đạt tỷ lệ thấp (29,3% và 50,00%) sau tiêm 1 mũi vắc xin, tăng cao (100,00%) sau khi tiêm 2 mũi vắc xin (hình 3.5). Kết quả này tương tự một số kết quả nghiên cứu khác về đáp ứng kháng thể sau tiêm vắc xin ADZ1222 và BBIBP-CorV. Kết quả nghiên cứu được thực hiện tại Việt Nam (2021) của Nguyen Van Vinh Chau và cộng sự cho thấy tỷ lệ có kháng thể tăng từ 27,3% sau 14 ngày tiêm mũi 1

lên 98,1% sau 14 ngày tiêm mũi 2 vắc xin ADZ1222 [75]. Một nghiên cứu được thực hiện tại Trung Quốc (2021) nhằm đánh giá khả năng sinh miễn dịch của vắc xin BBIBP-CorV cho thấy tỉ lệ có kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 sau 1 tháng tiêm mũi 1 là 50,22%, tỉ lệ này tăng lên 90,63% sau 1 tháng tiêm mũi 2 vắc xin BBIBP-CorV.

Trong nghiên cứu, số mẫu thu thập từ nhóm đối tượng tiêm 1 mũi và 2 mũi các vắc xin công nghệ mRNA (Comirnaty, SpikeVax) là hạn chế (18 và 31 mẫu), kết quả thu được của nhóm tiêm 1 mũi vắc xin cho thấy tỉ lệ dương tính kháng thể kháng protein S đạt 88,89% (16/18) (hình 3.5).

Sự khác biệt về tỉ lệ dương tính của kháng thể kháng protein S của các loại vắc xin khác nhau sau khi tiêm 1 mũi (hình 3.5) có thể được giải thích do sự khác nhau về công nghệ sản xuất vắc xin: vi rút bất hoạt (BBIBP-CorV); vector vi rút (DNA) (ADZ1222) và mRNA (Comirnaty, SpikeVax). Tuy nhiên một liệu trình tiêm là 2 mũi, vì vậy sự khác biệt này không có ý nghĩa nhiều trong đánh giá đáp ứng miễn dịch sau tiêm vắc xin.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng xác định tỉ lệ dương tính kháng thể kháng protein S sau tiêm 2 mũi vắc xin là 91,75%, sau khi tiêm 1 mũi vắc xin là 37,16% (mục 3.2.4.a). So sánh với nhóm đối tượng là bệnh nhân COVID-19 (*Người nhiễm*) cho thấy tỉ lệ phát hiện kháng thể kháng protein S là 94,97% (mục 3.2.1.a) tương đương với đối tượng được tiêm 2 mũi vắc xin. Các kết quả trên khẳng định số lượng 2 mũi vắc xin trong liệu trình cơ bản của 4 loại vắc xin được tiêm trong nghiên cứu là phù hợp trong việc sinh kháng thể kháng SARS-CoV-2.

Tỉ lệ kháng thể kháng protein N

Nghiên cứu phát hiện một tỉ lệ nhỏ mẫu huyết thanh có kháng thể kháng protein N trong mẫu thu thập từ đối tượng tiêm 1 mũi ADZ1222 (1,59%) và 2 mũi Comirnaty/SpikeVax (3,23%) (hình 3.5). Ba loại vắc xin này có thành phần là DNA/mRNA mã hoá cho protein S. Phân tích theo thành phần và công nghệ sản xuất vắc xin thì kết quả nghiên cứu này không phù hợp. Độ đặc hiệu của kỹ thuật ELISA

phát hiện kháng thể kháng N sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi là 100%, chứng tỏ kỹ thuật có độ chính xác cao. Kết quả này có thể lý giải do sai số của quá trình thu thập thông tin, đối tượng nghiên cứu có thể đã từng phơi nhiễm, hoặc đã tiêm vắc xin BBIBP-CorV. Tỷ lệ sai số này thấp nên không ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra rằng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,175$) giữa tỉ lệ kháng thể IgG chống lại protein N (79,37%) so với protein chống S (94,97%) trong nhiễm vi rút tự nhiên (mục 3.2.1.a). Ngược lại, có sự khác biệt ($p<0.001$) giữa hai tỉ lệ này sau tiêm vắc xin của nhóm *Người tiếp xúc* tiêm hai mũi BBIBP-CorV (hình 3.5).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổng cộng 472/509 (92,73%) mẫu thu thập từ nhóm đối tượng *Người tiếp xúc* tiêm 2 mũi vắc xin đã nhận được vắc xin BBIBP-CorV (vắc xin vi rút bất hoạt) (bảng 3.3), vắc xin này sẽ tạo đồng thời kháng thể kháng protein N và kháng thể kháng protein S. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi cho thấy tỉ lệ dương tính với kháng thể kháng protein N thấp hơn so với kháng thể kháng S (32,84% so với 91,10% (hình 3.5)) sau tiêm đủ 1 liệu trình vắc xin BBIBP-Cor (2 mũi) và không nhiễm SARS-CoV-2. Phát hiện này cũng tương tự kết quả của một nghiên cứu được thực hiện tại Ấn Độ [112]. Một số giả thuyết cho rằng vắc xin vi rút bất hoạt giảm độc lực sẽ làm giảm hoạt tính kháng nguyên của protein N. Kết quả nghiên cứu bổ sung bằng chứng về sự lựa chọn kháng nguyên protein S cho hầu hết các loại vắc xin phòng COVID-19 trên thế giới sản xuất theo công nghệ mRNA, tái tổ hợp hiện nay.

Số liệu kết quả (hình 3.5) của mẫu thu thập từ các đối tượng tiêm vắc xin BBIBP-CorV cho thấy loại vắc xin này khi tiêm đủ 2 mũi có thể hiệu quả tương tự như tiêm một 1 mũi loại vắc xin có công nghệ sản xuất mRNA là Comirnaty, SpikeVax ($p=0,754$).

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế bao gồm phân bố độ tuổi, giới tính trong đối tượng lấy mẫu và sự thiếu cân bằng về tỉ lệ các loại vắc xin được tiêm của đối tượng lấy mẫu.

Vắc xin phòng COVID-19 bắt đầu được triển khai tại Việt Nam vào tháng 3/2020 cho một số đối tượng ưu tiên ở một số địa phương theo Nghị quyết 21/NQ-CP ban hành ngày 26 tháng 2 năm 2021. Đến tháng 7/2021 chiến dịch tiêm vắc xin COVID-19 mới được triển khai rộng trên phạm vi cả nước. Trong thời gian đó, làn sóng lây nhiễm thứ tư do biến thể Delta đã tạo nên sự thay đổi nhanh chóng về tỉ lệ nhiễm SARS-CoV-2 trong cộng đồng, vì vậy việc đánh giá riêng đáp ứng miễn dịch sau nhiễm vi rút tự nhiên hoặc hiệu quả đáp ứng miễn dịch do vắc xin phòng COVID-19 tại Việt Nam khó triển khai thời gian say này. Nghiên cứu của chúng tôi cho dù có một số hạn chế nhưng đã cung cấp những thông tin cơ bản về mặt bằng miễn dịch trong cộng đồng trước khi nhiễm COVID-19 và sau khi tiêm vắc xin. Những thông tin này có thể coi như “nền miễn dịch” của cộng đồng Việt Nam, và sẽ giúp cho các nghiên cứu tiếp theo liên quan đến sự tái nhiễm SARS-CoV-2 với các biến thể khác nhau hoặc tiêm nhắc lại vắc xin phòng bệnh.

Trong nghiên cứu, số lượng đối tượng lấy mẫu được tiêm Comirnaty, SpikeVax (vắc xin mRNA) thấp hơn so với BBIBP-CorV (vắc xin vi rút bất hoạt) (bảng 3.1). Điều này ngược lại với tình hình chung trên thế giới, đó là các loại vắc xin sản xuất trên nền tảng mRNA được sử dụng rộng rãi hơn vi rút bất hoạt [29]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi sẽ góp phần bổ sung thêm các thông tin về đáp ứng miễn dịch với vắc xin vi rút bất hoạt cho cộng đồng khoa học thế giới.

Một điểm hạn chế nữa của nghiên cứu này là đối tượng lấy mẫu *Người tiếp xúc* tiêm vắc xin tập trung trong một công ty duy nhất, là người trong độ tuổi lao động, nên phân bố về độ tuổi chưa đại diện cho cộng đồng Việt Nam, tuy nhiên kết quả nghiên cứu vẫn có giá trị nhất định trong quần thể.

b. Thời gian xuất hiện kháng thể kháng SARS-CoV-2 sau tiêm vắc xin phòng COVID-19

Sau tiêm 1 mũi vắc xin

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ phát hiện kháng thể kháng protein S trong mẫu của nhóm đối tượng chưa có tiền sử nhiễm vi rút SARS-CoV-2 (*Người tiếp xúc*)

sau 31-90 ngày tiêm 1 mũi vắc xin đạt 96,97% (hình 3.6). Tỷ lệ phát hiện kháng thể kháng protein S trong mẫu của nhóm đối tượng này sau 31-90 ngày tiêm 2 mũi vắc xin là 100,00% (hình 3.8). Nghiên cứu ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ dương tính kháng thể kháng protein S trên mẫu của nhóm đối tượng chưa có tiền sử nhiễm SARS-CoV-2 tại các thời điểm lấy mẫu sau khi tiêm mũi thứ nhất 0-10 ngày (5,32%), 11-30 ngày (85,71%), 31-90 ngày (96,97%) (hình 3.6). Kết quả quan sát trên cho thấy đáp ứng miễn dịch với vắc xin sẽ xuất hiện sau 10 ngày và đạt tối đa sau 31-90 ngày.

Sau tiêm 2 mũi vắc xin

Với mẫu thu thập từ đối tượng đã tiêm 2 mũi vắc xin BBIBP-CorV, tương tự như tỷ lệ kháng thể kháng protein S, tỷ lệ kháng thể kháng protein N cũng tăng lên theo thời gian thu thập mẫu sau tiêm vắc xin, từ 10,00% (0-10 ngày) lên 41,52% (11-30) ngày (hình 3.7).

Ngoài ra, quan sát trên mẫu thu thập từ đối tượng tiêm mũi 2 vắc xin cho thấy tỷ lệ mẫu dương tính kháng thể kháng protein S cũng tăng lên rõ rệt từ 76,92% (0-10 ngày) lên 96,49% (11-30 ngày) và 100,00% (31-90 ngày) (hình 3.8). Kết quả nghiên cứu đã khẳng định sự hiện diện của kháng thể kháng S protein sau khi tiêm 1 mũi vắc xin không bền vững theo thời gian.

Thời gian xuất hiện và tồn lưu của kháng thể sau tiêm vắc xin phòng COVID-19 có ý nghĩa quan trọng trong việc định hướng lịch tiêm vắc xin liệu trình cơ bản và các mũi tiêm nhắc lại. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cung cấp thông tin cho việc lựa chọn thời điểm lấy mẫu sau tiêm vắc xin khi cần đánh giá đáp ứng kháng thể ở những đối tượng tiêm vắc xin.

Độ tuổi của quần thể trong nghiên cứu tập trung tại lứa tuổi lao động là điểm hạn chế của nghiên cứu, vì vậy kết quả nghiên cứu chưa đại diện cho cộng đồng người Việt Nam.

4.3. KHÁNG THỂ TRUNG HOÀ SARS-COV-2 Ở NGƯỜI NHIỄM VÀ NGƯỜI TIẾP XÚC CHƯA TIÊM VẮC XIN PHÒNG COVID-19.

Đáp ứng miễn dịch để tạo kháng thể là phản ứng chính của cơ thể với sự xâm nhiễm của SARS-CoV-2, nghiên cứu về hiệu quả của kháng thể có ý nghĩa rất lớn trong việc phát triển vắc xin và phương pháp điều trị. Trong số các kháng thể tạo ra, kháng thể trung hoà (neutralizing antibody) được cho là rất có giá trị trong việc xác định khả năng miễn dịch của cá thể hoặc quần thể trong việc chống lại vi rút SARS-CoV-2, cũng như đánh giá hiệu quả bảo vệ của vắc xin, ngưỡng bảo vệ của kháng thể.

Vai trò của kháng thể trung hoà cũng được xác định rõ ràng trong việc bảo vệ vật chủ chống lại sự lây nhiễm, nhân lên của vi rút bằng cách tấn công và trung hoà, bất hoạt các mục tiêu là kháng nguyên cấu trúc của vi rút SARS-CoV-2.

Mặc dù phương pháp trung hoà giảm đám hoại tử PRNT₅₀ là phương pháp sử dụng vi rút sống, yêu cầu phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp độ 3 (tại thời điểm nghiên cứu), song chúng tôi lựa chọn thực hiện PRNT₅₀ vì đây phương pháp tối ưu để phát hiện kháng thể trung hoà.

4.3.1. Xác định hiệu giá của chủng vi rút.

Trong thời gian từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2021 tại Việt Nam, căn nguyên gây ra các làn sóng lây nhiễm COVID-19 được xác định là các vi rút SARS-CoV-2 khác nhau. Theo kết quả nghiên cứu của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, trong làn sóng lây nhiễm thứ nhất (tháng 1-4/2020), căn nguyên gây dịch là được xác định là vi rút Vũ Hán (19A). Trong vụ dịch Đà Nẵng (tháng 7-12/2020), căn nguyên chính gây dịch là SARS-CoV-2 biến thể 20B. Thời điểm xuất hiện làn sóng lây nhiễm thứ ba (tháng 1-3/2021), căn nguyên vi rút gây dịch chủ yếu là biến thể 20I (biến thể Alpha).

Mẫu huyết thanh của *Người nhiễm* và *Người tiếp xúc* trong nghiên cứu được thu thập trong các làn sóng lây nhiễm khác nhau trong hai năm 2020-2021 ở Việt Nam. Vì vậy, ngoài vi rút gốc Vũ Hán (19A), chúng tôi đã lựa chọn thêm 2 biến thể vi rút

là Alpha (20I) và Beta (20H) để thực hiện kỹ thuật PRNT₅₀ với mục đích tìm hiểu tương tác của kháng thể trung hoà trong mẫu huyết thanh với 2 biến thể SARS-CoV-2, bên cạnh việc xác định và định lượng kháng thể trung hoà của mẫu nghiên cứu.

Hiệu giá của vi rút Vũ Hán, biến thể Alpha và biến thể Beta đều đảm bảo việc thực hiện PRNT₅₀.

4.3.2. Tỷ lệ kháng thể trung hoà và định lượng hiệu giá kháng thể trung hoà trong mẫu huyết thanh dương tính ELISA kháng thể kháng protein N

Chúng tôi sử dụng vi rút SARS-CoV-2 phân lập tại làn sóng lây nhiễm lần thứ nhất được xác định là vi rút Vũ Hán (19A) để thực hiện xét nghiệm PRNT₅₀. Chúng tôi lựa chọn vi rút Vũ Hán trên cơ sở các kháng nguyên trong thành phần vắc xin COVID-19 đều phát triển dựa trên dòng vi rút này. Do yêu cầu về thể tích mẫu huyết thanh nên số lượng mẫu đã thực hiện PRNT₅₀ sau khi được xác định dương tính với kháng thể kháng protein N thông qua phản ứng ELISA là 138 mẫu. Toàn bộ 138/138 mẫu này được thu thập từ đối tượng không tiêm vắc xin phòng COVID-19. Việc không tiến hành xác định kháng thể trung hoà trong mẫu thu thập từ đối tượng tiếp xúc tiêm vắc xin là một hạn chế của nghiên cứu.

Trong cả 2 quần thể mẫu thu thập trong năm 2020 tương ứng với 2 làn sóng lây nhiễm dịch, nghiên cứu đều phát hiện được những trường hợp có kháng thể trung hoà SARS-CoV-2. Kết quả nghiên cứu phát hiện có 97,37% (mục 3.3.2.a) mẫu huyết thanh của *Người nhiễm* có kháng thể trung hoà SARS-CoV-2, 01 mẫu có kháng thể (IgG) kháng protein N nhưng không phát hiện có kháng thể trung hoà (bảng 3.6). Trường hợp mẫu này được thu thập sau 01 ngày realtime RT-PCR dương tính; có giá trị OD = 0,27, là giá trị OD nhỏ nhất trong các mẫu của nhóm *Người nhiễm* được thực hiện PRNT₅₀ (hình 3.13.a). Thời điểm lấy mẫu có thể làm ảnh hưởng đến kết quả PRNT₅₀ do nồng độ kháng thể trung hoà dưới ngưỡng phát hiện của kỹ thuật xét nghiệm. Tuy nhiên, bệnh nhân COVID-19 nhiễm bệnh trong vòng 7 tháng nhưng không phát hiện được kháng thể trung hoà bằng kỹ thuật trung hoà giảm đám hoại tử cũng được ghi nhận trong một số nghiên cứu khác trên thế giới. Chẳng hạn, có 0,8%

bệnh nhân COVID-19 không có kháng thể trung hoà tại thời điểm lấy mẫu sau 61-209 ngày khởi phát bệnh trong một nghiên cứu được thực hiện tại HongKong năm 2020 hay 1,5% - 7,9% trường hợp bệnh nhân COVID-19 có kháng thể IgG nhưng không có kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 trong nghiên cứu tại Chile, Bỉ [124, 146, 192]. Đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu (tế bào) cũng là một nguyên nhân giải thích cho hiện tượng này. Nghiên cứu của Yan, L. N. và cộng sự đã xác định có 80% (4/5) bệnh nhân COVID-19 không phát hiện được kháng thể trung hoà có đáp ứng miễn dịch tế bào T đặc hiệu SARS-CoV-2. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy quy trình kỹ thuật trung hoà giảm đám hoại tử cũng như ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N được sử dụng trong nghiên cứu có độ chính xác cao.

Trong số mẫu dương tính ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N của nhóm *Người tiếp xúc*, chỉ có 32,56% mẫu có kháng thể trung hoà vi rút (bảng 3.6). Kết quả này dường như liên quan đến bản chất của kháng thể trung hoà, kháng thể trung hoà chỉ là một phần trong kháng thể đặc hiệu được tạo ra sau nhiễm SARS-CoV-2. Ngoài ra, một nguyên nhân khiến tỉ lệ mẫu có kháng thể trung hoà thấp trong nhóm *Người tiếp xúc* có kháng thể IgG kháng protein N của SARS-CoV-2, đó là hiệu giá kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 được cho là có liên quan đến mức độ nặng của bệnh, hiệu giá cao hơn ở trường hợp biểu hiện bệnh nặng hơn [123]. Đây là một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi khi không có thông tin lâm sàng của các ca bệnh COVID-19.

Kết quả PRNT₅₀ của chúng tôi cho thấy hiệu giá kháng thể trung hoà dao động từ 20 đến ≥ 320 ở các khoảng thời gian lấy mẫu của hai nhóm đối tượng *Người nhiễm* và *Người tiếp xúc* (hình 3.11).

Hiệu giá của kháng thể trung hoà phụ thuộc vào vi rút kháng nguyên cũng như thời điểm thu thập mẫu huyết thanh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng vi rút Vũ hán (19A) là vi rút gây dịch trong làn sóng lây nhiễm đầu tiên, cũng là vi rút được sử dụng để phát triển các loại vắc xin. Sự khác biệt về hiệu giá kháng thể trong các nhóm nghiên cứu có thể giải thích do thời điểm thu thập mẫu của nhóm đối tượng *Người nhiễm* sớm nên hiệu giá kháng thể trung hoà chưa đạt đến mức tối đa. Kết quả

nghiên cứu cho thấy có đáp ứng miễn dịch chéo giữa vi rút Vũ Hán và các kháng thể tạo ra bởi các biến thể vi rút sau đó. Vắc xin phát triển dựa trên vi rút Vũ Hán vẫn có thể tạo miễn dịch phòng chống các biến thể khác.

4.3.3. *Mối liên quan giữa kết quả PRNT₅₀ với giá trị OD (ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N)*

Đối với xét nghiệm PRNT₅₀, mẫu huyết thanh có hiệu giá kháng thể trung hoà từ 80 trở lên có thể được coi là có kháng thể ở mức cao [91]. Với mẫu huyết thanh của nhóm *Người nhiễm*, mẫu thu thập vào tháng 3/2021 có tỉ lệ hiệu giá kháng thể trung hoà mức cao (≥ 80) cao hơn so với mẫu thu thập trong năm 2020 (bảng 3.7). Với mẫu huyết thanh của *Người tiếp xúc*, tỉ lệ này ở mẫu thu thập trong tháng 7-8/2020 cao hơn so với mẫu thu thập trong tháng 1-4/2020. Giá trị OD trung bình (kết quả ELISA) dường như liên quan (tỉ lệ thuận) đến tỉ lệ có kháng thể hiệu giá trung hoà cao (≥ 80) trong mẫu huyết thanh (PRNT₅₀) (bảng 3.7).

Giá trị OD của kết quả ELISA phát hiện kháng thể kháng protein N và hiệu giá kháng thể trung hoà (PRNT₅₀) có mối liên quan chặt chẽ với nhau (giá trị hệ số tương quan $> 0,5$) (mục 3.3.3.b). Mẫu không có kháng thể trung hoà có giá trị OD nằm trong khoảng từ 0,20 đến 0,58 (mục 3.3.3.a). Nghiên cứu của Souiri, A. và cộng sự công bố năm 2023 cũng có cùng nhận định với nghiên cứu của chúng tôi về mối tương quan giữa kết quả xét nghiệm huyết thanh học và trung hoà giảm đám hoại tử, mặc dù trong nghiên cứu này sử dụng xét nghiệm huỳnh quang gắn enzyme (ELFA) [184]. Kết quả trên gợi ý cho việc sàng lọc lựa chọn mẫu để thực hiện xét nghiệm PRNT₅₀, nhằm nâng cao hiệu quả xét nghiệm, do xét nghiệm này đòi hỏi sự an toàn sinh học cao (tại thời điểm nghiên cứu) và quy trình thực hiện phức tạp.

4.3.4. *Sự tồn lưu của kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 theo thời gian trong mẫu huyết thanh của nhóm Người nhiễm.*

Kết quả nghiên cứu trên 52 mẫu huyết thanh của bệnh nhân COVID-19 (được xác định bằng realtime RT-PCR) cho thấy kháng thể trung hoà có thể được phát hiện trong 10 ngày đầu tiên sau nhiễm vi rút (bảng 3.8); hiệu giá kháng thể trung hoà đạt

cao nhất (≥ 320) tại thời điểm 26-55 ngày và giảm xuống bắt đầu từ ngày 78 sau realtime RT-PCR dương tính (hình 3.14).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả các công trình nghiên cứu khác trên thế giới. Kháng thể trung hoà được tạo ra sau khi nhiễm khoảng 5-10 ngày, đạt hiệu giá cao nhất khoảng 1 tháng sau nhiễm và giảm hiệu giá sau 3 tháng nhiễm, tương đương với hiệu giá chỉ còn ở mức dưới 40 [176]. Đây chính là chỉ số báo hiệu cho việc suy giảm kháng thể trung hoà bảo vệ cơ thể khỏi sự xâm nhập của vi rút. Việc này có thể lý giải một phần cho hiện tượng tái nhiễm SARS-CoV-2 trong cộng đồng.

Với sự biến đổi nhanh chóng về mặt di truyền học của SARS-CoV-2, đặc biệt là các thay đổi trên protein S có xu hướng trốn tránh miễn dịch, thì việc giám sát sự thay đổi của kháng thể trung hoà trong quần thể là rất cần thiết. Theo dõi liên tục được sự biến đổi kháng thể tương đương với sự thay đổi của vi rút giúp cho các nhà quản lý y tế có thể sớm nhận định được thời gian sử dụng vắc xin phù hợp với quần thể, với các đối tượng có nguy cơ cao như nhân viên y tế, người cao tuổi, người có bệnh mạn tính. Kết quả của chúng tôi sẽ bổ sung thêm thông tin cho xác định thời điểm tiêm mũi nhắc lại của vắc xin COVID-19.

4.3.5. Tương tác của kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 với các biến thể vi rút SARS-CoV-2.

Trong quá trình lưu hành từ 2020 đến nay, SARS-CoV-2 có tốc độ tiến hoá nhanh, trong đó Tổ chức Y tế Thế giới đã ban hành thông báo về các biến thể quan tâm (Variants of Interest - VOIs) và biến thể quan ngại (Variants of Concern - VOCs). Việc theo dõi đáp ứng kháng thể trung hoà với từng biến thể được thực hiện không chỉ với mục đích tìm hiểu sự ảnh hưởng của các đột biến trên bộ gen của vi rút mà còn với mục đích ứng dụng để sản xuất vắc xin phòng bệnh [55]. Ba biến thể SARS-CoV-2 lưu hành trong năm 2020 là Vũ Hán (19A), Alpha (20I) và Beta (20H) được sử dụng trong nghiên cứu để xác định hiệu quả bảo vệ của kháng thể trung hoà sau nhiễm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện sự khác biệt về hiệu giá kháng thể trung hoà trên hầu hết số mẫu thực hiện (17/20 mẫu) (bảng 3.9), ghi nhận

có hiện tượng phản ứng chéo của kháng thể trung hoà với biến thể vi rút SARS-CoV-2 khác nhau.

Tuy nhiên, với cỡ mẫu còn hạn chế (20 mẫu), kết quả nghiên cứu chưa nhận định được liệu có sự khác biệt về hiệu giá kháng thể trung hoà giữa các biến thể hay không. Vì vậy việc giám sát liên tục sự tiến hoá của vi rút cũng như sự thay đổi phổ miễn dịch trong quần thể cảm nhiễm rất cần thiết để tiên lượng nguy cơ bùng phát dịch cũng như phát triển các biện pháp dự phòng và điều trị phù hợp cho chiến lược phòng chống đại dịch trong tương lai.

Kết quả của nghiên cứu có sự tương đồng với các kết quả nghiên cứu trên thế giới cho thấy việc triển khai kỹ thuật PRNT tại Việt Nam đã thành công và kết quả cho độ tin cậy cao. Phương pháp trung hoà giảm đám hoại tử (PRNT) là phương pháp truyền thống, tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán huyết thanh học. Với sự phát triển của các phương pháp huyết thanh học xác định kháng thể trung hoà hiện nay, nhóm nghiên cứu mong muốn ứng dụng, triển khai để có thể tiếp tục giám sát kháng thể kháng SARS-CoV-2 tại cộng đồng, trong đó PRNT là phương pháp hỗ trợ không thể thiếu.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Mặc dù nghiên cứu đã thu được các kết quả theo hai mục tiêu đã đề ra, nghiên cứu vẫn tồn tại một số hạn chế sau:

- Tại thời điểm phân tích số liệu, nghiên cứu gặp khó khăn trong việc tiếp cận thông tin dẫn đến kết quả không phân tích được mối liên quan tỉ lệ đáp ứng kháng thể kháng SARS-CoV-2 sau nhiễm vi rút và mức độ biểu hiện của các ca bệnh COVID-19 cũng như giới tính, độ tuổi của ca bệnh COVID-19.
- Sự thiếu cân bằng về tỉ lệ các loại vắc xin được tiêm của đối tượng lấy mẫu trong nghiên cứu.
- Nghiên cứu chưa thực hiện đánh giá đáp ứng kháng thể kháng SARS-CoV-2 sau tiêm vắc xin phòng COVID-19 ở mọi lứa tuổi trong cộng đồng, chỉ tập trung ở nhóm tuổi lao động.
- Hạn chế về sinh phẩm của nghiên cứu dẫn đến kỹ thuật ELISA phát hiện KT kháng protein S và PRNT₅₀ chưa thực hiện với tất cả các nhóm đối tượng thu thập mẫu.

KẾT LUẬN

1. Tỷ lệ kháng thể kháng SARS-CoV-2 ở người nhiễm và người tiếp xúc tại một số tỉnh miền Bắc và miền Trung Việt Nam, 2020-2021.

Kết quả nghiên cứu cho thấy 100% (50/50) trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 có kháng thể kháng protein N của SARS-CoV-2 sau 11-30 ngày realtime RT-PCR dương tính, song tỷ lệ này giảm dần theo thời gian (còn 31,43% (11/35) ở thời điểm 7-8 tháng); ngược lại, kháng thể kháng protein S vẫn được duy trì cao (91,43% (32/35)) sau realtime RT-PCR dương tính 7-8 tháng. Sau 1 liệu trình cơ bản (2 mũi) của vắc xin ADZ1222, Comirnaty, SpikeVax, và BBIBP-CorV, >90% người trong độ tuổi lao động tiêm vắc xin có kháng thể kháng protein S của SARS-CoV-2. Người có nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 trong hai làn sóng dịch COVID-19 năm 2020 ở Việt Nam được xác định có đáp ứng kháng thể kháng protein N của SARS-CoV-2 với tỷ lệ lần lượt là 1,17% (11/941) và 0,75% (75/9936).

2. Kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 ở người nhiễm và người tiếp xúc chưa tiêm vắc xin COVID-19 tại địa bàn nghiên cứu.

Kháng thể trung hoà SARS-CoV-2 được phát hiện ở 98,08% (51/52) người được xác định nhiễm SARS-CoV-2 bằng realtime RT-PCR. Hiệu giá kháng thể trung hoà giảm dần theo thời gian, đạt cao nhất (≥ 320) tại thời điểm lấy mẫu 26-55 ngày; và giảm xuống bắt đầu từ ngày 78 sau realtime RT-PCR dương tính. Giá trị OD trong xét nghiệm ELISA và hiệu giá kháng thể trung hoà (PRNT50) có mối tương quan với nhau. Kháng thể tạo ra do nhiễm biến thể Alpha có khả năng trung hoà vi rút có nguồn gốc Vũ Hán (19A) và biến thể Beta (20I).

KHUYẾN NGHỊ

Các Viện Pasteur, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương / khu vực xây dựng kế hoạch triển khai các nghiên cứu về huyết thanh học để đánh giá thực trạng miễn dịch cộng đồng và đề xuất lịch tiêm vắc xin COVID-19 nhắc lại cho phù hợp với tình hình thực tế tại Việt Nam; thực hiện giám sát vi rút học, đánh giá sự tiến hoá của vi rút và hiệu quả bảo vệ của vắc xin với các biến thể mới.

Đối với các dịch bệnh nguy hiểm, mới nổi, đặc biệt là tác nhân hoàn toàn mới và chưa có biện pháp dự phòng đặc hiệu, các biện pháp dự phòng không đặc hiệu vẫn đóng vai trò quan trọng trong bảo vệ cộng đồng cũng như hạn chế quá tải hệ thống y tế nên vẫn khuyến nghị áp dụng trong điều kiện của Việt Nam.

Bộ Y tế/Chương trình Tiêm chủng mở rộng cần cân nhắc bổ sung vắc xin phòng COVID-19 cập nhật để duy trì hiệu giá kháng thể trung hoà kháng SARS-CoV-2 ở các đối tượng đã tiêm phòng vắc xin COVID-19.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ XUẤT BẢN LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Le Thi Thanh**, Hoang Vu Mai Phuong, Nguyen Le Khanh Hang, Vuong Duc Cuong, Nguyen Phuong Anh, Ung Thi Hong Trang, Tran Thi Thu Huong, Nguyen Vu Son, Le Thi Quynh Mai (2023), “*The neutralization antibodies of SARS-CoV-2 during COVID-19 outbreak in Da Nang, Viet Nam, July - August 2020*”, *Vietnam Journal of Preventive Medicine*, Vol33, Issue 8, 2023, p16-23.
2. **Le Thi Thanh**, Hoang Vu Mai Phuong, Phan Tan Dan, Nguyen Le Khanh Hang, Nguyen Vu Son, Nguyen Co Thach, Ung Thi Hong Trang, Ly Tuan Khai, Nguyen Thi Kim Phuong, Futoshi Hasebe, Koiuchi Morita, Le Quynh Mai (2023), “*SARS-CoV-2 Seroprevalence Among Workers After A COVID-19 Outbreak in POYUN Company, Hai Duong Province, Viet Nam, 2021*”, *Vietnam Journal of Preventive Medicine*, Vol33, Issue 8, 2023, p24-31.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Agency, Japan International Cooperation (2020), *Đánh giá các chính sách ứng phó với Covid-19 và các khuyến nghị*, truy cập ngày 22/1/2024, từ https://www.jica.go.jp/Resource/vietnam/vietnamese/office/topics/c8h0vm00009crmm6-att/210305_01_vn.pdf.
2. Báo Điện tử Chính phủ (2022), *Thành công của Việt Nam trong chiến dịch tiêm chủng lớn nhất lịch sử*, truy cập ngày 28/1/2024, từ <https://baochinhphu.vn/thanh-cong-cua-viet-nam-trong-chien-dich-tiem-chung-lon-nhat-lich-su-102306509.htm>.
3. Báo Quân đội nhân dân (2021), *Việt Nam bước vào làn sóng lây nhiễm Covid-19 thứ 3 và bao giờ kết thúc?*, truy cập ngày 27/1/2024, từ <https://www.qdnd.vn/tren-tuyen-dau-chong-dich/cac-van-de/viet-nam-buoc-vao-lan-song-lay-nhiem-covid-19-thu-3-va-bao-gio-ket-thuc-651711>.
4. Báo Thanh niên (2020), *Đà Nẵng chính thức kiểm soát được dịch Covid-19*, truy cập ngày 27/1/2024, từ <https://thanhnien.vn/da-nang-chinh-thuc-kiem-soat-duoc-dich-covid-19-185996888.htm>.
5. Báo Thanh Niên (2020), *Toàn cảnh các ca nhiễm Covid-19 tại Việt Nam tới ngày 12.3*, truy cập ngày 27/1/2024, từ <https://thanhnien.vn/toan-canhh-cac-ca-nhiem-covid-19-tai-viet-nam-toi-ngay-123-185934287.htm>.
6. Bộ Y tế (2021), *Quyết định số 3588/QĐ-BYT ngày 26/7/2021 VỀ VIỆC BAN HÀNH HƯỚNG DẪN TỔ CHỨC BUỔI TIÊM CHỦNG VẮC XIN PHÒNG COVID-19*, truy cập ngày 28/1/2024, từ <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyet-dinh-3588-QD-BYT-2021-huong-dan-to-chuc-buoi-tiem-chung-vac-xin-phong-COVID-19-482453.aspx>.
7. Chính phủ (2021), "Nghị quyết số 128/NQ-CP của Chính phủ ban hành ngày 11 tháng 10 năm 2021. NGHỊ QUYẾT Ban hành Quy định tạm thời "Thích ứng an toàn, linh hoạt, kiểm soát hiệu quả dịch COVID-19"".
8. Cổng thông tin Bộ Y tế về đại dịch COVID-19 (2020), *3 người còn lại trong đoàn 8 công nhân trở về từ Vũ Hán hiện ra sao?*, truy cập ngày 27/1/2024, từ <https://covid19.gov.vn/3-nguoi-con-lai-trong-doan-8-cong-nhan-tro-ve-tu-vu-han-hien-ra-sao-172200204142337424.htm>.
9. Cổng thông tin Bộ Y tế về đại dịch COVID-19 (2020), *BN416 hai phổi đông đặc khó hồi phục, nặng hơn cả bệnh nhân phi công Anh*, truy cập ngày 27/1/2024, từ <https://covid19.gov.vn/bn416-hai-phoi-dong-dac-kho-hoi-phuc-nang-hon-ca-benh-nhan-phi-cong-anh-172200825190831055.htm>.
10. Cổng thông tin Bộ Y tế về đại dịch COVID-19 (2020), *Thêm 2 ca bệnh COVID-19, Việt Nam có 417 ca bệnh*, truy cập ngày 29/1/2024, từ

<https://covid19.gov.vn/them-2-ca-benh-covid-19-viet-nam-co-417-ca-benh-1717071201.htm>.

11. Cổng thông tin Bộ Y tế về đại dịch COVID-19 (2020), *Việt Nam có ca COVID-19 đầu tiên tử vong, vì nhồi máu cơ tim trên nền bệnh lý nặng*, truy cập ngày 27/1/2024, từ <https://covid19.gov.vn/viet-nam-co-ca-covid-19-dau-tien-tu-vong-vi-nhoi-mau-co-tim-tren-nen-benh-ly-nang-1717073846.htm>.
12. Cổng thông tin Bộ Y tế về đại dịch COVID-19 (2021), *Bộ Y tế phê duyệt có điều kiện vaccine phòng COVID-19 Covaxin*, truy cập ngày 28/1/2024, từ <https://covid19.gov.vn/bo-y-te-phe-duyet-co-dieu-kien-vaccine-phong-covid-19-covaxin-171211110135336096.htm>.
13. Cổng thông tin của Bộ Y tế về đại dịch COVID-19 (2021), *1 tháng kiên cường chống dịch ở Hải Dương*, truy cập ngày 27/1/2024-2024, từ <https://covid19.gov.vn/1-thang-kien-cuong-chong-dich-o-hai-duong-1717253380.htm>.
14. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2020), *Giãn cách xã hội trên toàn thành phố Đà Nẵng theo Chỉ thị 19*, truy cập ngày 27/1/2024, từ https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua-lanh-dao-bo/-/asset_publisher/TW6LTp1ZtwaN/content/gian-cach-xa-hoi-tren-toan-thanh-pho-a-nang-theo-chi-thi-19.
15. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2020), *Giãn cách xã hội trên toàn thành phố Đà Nẵng theo Chỉ thị 19*, truy cập ngày 29/1/2024, từ https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua-lanh-dao-bo/-/asset_publisher/TW6LTp1ZtwaN/content/gian-cach-xa-hoi-tren-toan-thanh-pho-a-nang-theo-chi-thi-19.
16. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2020), *Quyết định số 344/QĐ-BYT ngày 07/02/2020 Về việc ban hành "Hướng dẫn cách ly y tế tại cơ sở cách ly tập trung để phòng chống dịch bệnh viêm đường hô hấp cấp do chủng mới của vi rút Corona (nCoV)"*, truy cập ngày 28/1/2024, từ https://moh.gov.vn/web/dich-benh/huong-dan-chuyen-mon/-/asset_publisher/NxZAa8ST2KXb/content/quyet-inh-so-344-q-byt-ngay-07-02-2020-ve-viec-ban-hanh-huong-dan-cach-ly-y-te-tai-co-so-cach-ly-tap-trung-e-phong-chong-dich-benh-viem-uong-ho-hap-ca.
17. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2020), *Quyết định số 345/QĐ-BYT ngày 07/02/2020 Về việc ban hành "Hướng dẫn cách ly y tế tại nhà, nơi lưu trú để phòng chống bệnh viêm đường hô hấp cấp do chủng mới của vi rút Corona (nCoV)"*, truy cập ngày 28/1/2024, từ https://moh.gov.vn/web/dich-benh/huong-dan-chuyen-mon/-/asset_publisher/NxZAa8ST2KXb/content/quyet-inh-so-345-q-byt-ngay-07-02-2020-ve-viec-ban-hanh-huong-dan-cach-ly-y-te-tai-nha-noi-luu-tru-e-phong-chong-benh-viem-uong-ho-hap-cap-do-chung-mo.
18. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2020), *Quyết định số 904/QĐ-BYT ngày 16/3/2020 Về việc ban hành "Hướng dẫn tổ chức thực hiện cách ly y tế vùng có dịch COVID-19"*, truy cập ngày 28/1/2024, từ

https://moh.gov.vn/web/dich-benh/huong-dan-chuyen-mon/-/asset_publisher/NxZAa8ST2KXb/content/quyet-inh-so-904-q-byt-ngay-16-3-2020-ve-viec-ban-hanh-huong-dan-to-chuc-thuc-hien-cach-ly-y-te-vung-co-dich-covid-19-.

19. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2020), *WHO tuyên bố COVID-19 là đại dịch toàn cầu*, truy cập ngày 29/1/2024, từ https://moh.gov.vn/chuong-trinh-muc-tieu-quoc-gia/-/asset_publisher/7ng11fEWgASC/content/who-tuyen-bo-covid-19-la-ai-dich-toan-cau.
20. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2021), *Điểm trùng ổ dịch, tiếp tục hành động quyết liệt, thần tốc hơn nữa*, truy cập ngày 27/1/2024, từ https://moh.gov.vn/tin-noi-bat/-/asset_publisher/3Yst7YhbKA5j/content/-iem-trung-o-dich-tiep-tuc-hanh-ong-quyet-liet-than-toc-hon-nua.
21. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2021), *Nóng: Việt Nam phát hiện ca bệnh COVID-19 nhiễm biến chủng Omicron đầu tiên*, truy cập ngày 28/1/2024, từ https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/nong-viet-nam-phat-hien-ca-benh-covid-19-nhiem-bien-chung-omicron-au-tien.
22. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2021), *Thứ trưởng Bộ Y tế: Ca lây nhiễm trong khu cách ly ở Yên Bái là bài học cho các địa phương*, truy cập ngày 27/1/2024, từ https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua-lanh-dao-bo/-/asset_publisher/TW6LTp1ZtwaN/content/thu-truong-bo-y-te-ca-lay-nhiem-trong-khu-cach-ly-o-yen-bai-la-bai-hoc-cho-cac-ia-phuong.
23. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2021), *Toàn bộ thông tin cần biết về các loại vaccine COVID-19 Việt Nam đang tiêm*, truy cập ngày 28/1/2024, từ https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/-infographic-toan-bo-thong-tin-can-biet-ve-cac-loai-vaccine-covid-19-viet-nam-ang-tiem.
24. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2021), *Toàn bộ thông tin về 8 loại vaccine COVID-19 đã được Việt Nam cấp phép sử dụng*, truy cập ngày 28/1/2024, từ https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/-infographic-toan-bo-thong-tin-ve-8-loai-vaccine-covid-19-a-uoc-viet-nam-cap-phep-su-dung.
25. Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế (2021), *Việt Nam đã tiếp nhận hơn 150 triệu liều vaccine phòng COVID-19, tiến độ tiêm thế nào?*, truy cập ngày 23/1/2024, từ https://moh.gov.vn/tin-tong-hop/-/asset_publisher/k206Q9qkZOqn/content/viet-nam-a-tiep-nhan-hon-150-trieu-lieu-vaccine-phong-covid-19-tien-o-tiem-the-nao-.
26. Cổng Thông tin điện tử Chính phủ (2020), *Chỉ thị số 15/CT-TTg của Thủ tướng Chính phủ: Về quyết liệt thực hiện đợt cao điểm phòng, chống dịch COVID-19*, truy cập ngày 28/1/2024, từ <https://vanban.chinhphu.vn/default.aspx?pageid=27160&docid=199574>.

27. Cổng Thông tin điện tử Chính phủ (2020), *Chỉ thị số 16/CT-TTg của Thủ tướng Chính phủ: VỀ THỰC HIỆN CÁC BIỆN PHÁP CẤP BÁCH PHÒNG, CHỐNG DỊCH COVID-19*, truy cập ngày 28/1/2024, từ <https://vanban.chinhphu.vn/default.aspx?pageid=27160&docid=199574>.
28. Cổng Thông tin điện tử Chính phủ (2020), *Chỉ thị số 19/CT-TTg của Thủ tướng Chính phủ: Về tiếp tục thực hiện các biện pháp phòng, chống dịch COVID-19 trong tình hình mới*, truy cập ngày 28/1/2024, từ <https://vanban.chinhphu.vn/default.aspx?pageid=27160&docid=199574>.
29. COVID19 Vaccine Tracker (2022), *Approved Vaccines*, truy cập ngày 28/1/2024, từ <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/approved/>.
30. Cục Y tế dự phòng, Bộ Y tế (2020), *Hai trường hợp bước đầu được xác định nhiễm chủng vi rút Corona mới nCoV tại Việt Nam (Ngày 24 tháng 01 năm 2020)*, truy cập ngày 27/1/2024, từ <https://vncdc.gov.vn/hai-truong-hop-buoc-dau-duoc-xac-dinh-nhiem-chung-vi-rut-corona-moi-ncov-tai-viet-nam-ngay-24-thang-01-nam-2020-nd15025.html>.
31. Cục Y tế dự phòng, Bộ Y tế (2020), *Nhận định tình hình dịch COVID-19 ở Đà Nẵng qua truy vết, phân tích dữ liệu*, truy cập ngày 27/1/2024, từ <https://vncdc.gov.vn/nhan-dinh-tinh-hinh-dich-covid-19-o-da-nang-qua-truy-vet-phan-tich-du-lieu-nd15555.html>.
32. Cục Y tế dự phòng, Bộ Y tế (2021), *Lễ phát động triển khai chiến dịch tiêm chủng vaccine phòng COVID-19 trên toàn quốc*, truy cập ngày 28/1/2024, từ <https://vncdc.gov.vn/le-phat-dong-trien-khai-chien-dich-tiem-chung-vaccine-phong-covid-19-tren-toan-quoc-nd16446.html>.
33. Cục Y tế dự phòng, Bộ Y tế (2021), *Lễ phát động triển khai chiến dịch tiêm chủng vaccine phòng COVID-19 trên toàn quốc*, truy cập ngày 31/1/2024, từ <https://vncdc.gov.vn/le-phat-dong-trien-khai-chien-dich-tiem-chung-vaccine-phong-covid-19-tren-toan-quoc-nd16446.html>.
34. Cục Y tế dự phòng, Bộ Y tế (2021), *Việt Nam đã ghi nhận 4 biến chủng của virus SARS- CoV-2*, truy cập ngày 27/1/2024, từ <https://vncdc.gov.vn/viet-nam-da-ghi-nhan-4-bien-chung-cua-virus-sars-cov-2-nd15986.html>.
35. Cục Y tế dự phòng, Bộ Y tế (2022), *Tình hình công tác tiêm chủng vắc xin phòng COVID-19 tháng 8*, truy cập ngày 28/1/2024, từ <https://vncdc.gov.vn/tinh-hinh-cong-tac-tiem-chung-vac-xin-phong-covid-19-thang-8-nd17371.html>.
36. Hệ thống dịch vụ công trực tuyến quản lý trang thiết bị y tế (2020), *Công văn số 4043/BYT-TB-CT ngày 29/7/2020 của Bộ Y tế về việc danh sách các sinh phẩm/trang thiết bị y tế chẩn đoán in vitro xét nghiệm vi rút Corona (SARS-CoV-2) đã được cấp số đăng kí, cấp giấy phép nhập khẩu.*, truy cập ngày 8/4/2024, từ <https://dmec.moh.gov.vn/documents/10182/10030597/CV+4043-BYT-TB-CT.pdf/d6b5cb51-8e48-4e5b-bf5f-cf3033840126>.

37. Hường, N. T. ., Hương, N. T. T. ., Sơn, T. V. ., Thọ, N. T. ., Hường, V. T. ., Thảo, P. T. P. ., Thủy, N. T. ., Mai, L. T. Q. ., Anh, Đặng Đức ., & Hiền, N. Đăng (2021), "Chất lượng bộ sinh phẩm POLYVAC - SARS-COV-2 IgG/M ELISA chẩn đoán phát hiện kháng thể SARS-COV-2 trên các mẫu lâm sàng.", *Tạp chí Y học Dự phòng*. 31(8), pp. 20-29.
38. Lưu Ngọc Hoạt (2016), *Nghiên cứu khoa học y học.* , Vol. 1: Phương pháp viết đề cương nghiên cứu, Nhà xuất bản Y học.
39. Tạp chí Xây dựng Đảng (2021), *Đổi mới tư duy trong phòng, chống dịch Covid-19*, truy cập ngày 27/1/2024, từ <https://www.xaydungdang.org.vn/dan-voi-dang/doi-moi-tu-duy-trong-phong-chong-dich-covid-19-15903>.
40. Thư viện pháp luật (2020), *Quyết định số 963/QĐ-BYT ngày 18/3/2020 của Bộ Y tế về việc ban hành “Hướng dẫn tạm thời giám sát và phòng, chống Covid- 19”*, truy cập ngày 29/1/2024, từ <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-963-QĐ-BYT-2020-Huong-dan-tam-thoi-giam-sat-va-phong-chong-COVID-19-437400.aspx>.
41. Thư viện pháp luật (2021), *Quyết định số 1210/QĐ-BYT ngày 09/02/2021*, truy cập ngày 23/1/2024, từ <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-1210-QĐ-BYT-2021-bao-quan-phan-phoi-su-dung-vac-xin-phong-COVID19-2021-2022-465075.aspx>.
42. Thư viện pháp luật (2021), *Quyết định số 3355/QĐ-BYT Về việc Ban hành kế hoạch triển khai chiến dịch tiêm vắc xin phòng COVID-19 năm 2021-2022*, truy cập ngày 28/1/2024, từ <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-3355-QĐ-BYT-2021-Ke-hoach-trien-khai-chien-dich-tiem-vac-xin-phong-COVID-19-480547.aspx>.
43. Trang Thông tin điện tử Viện kiểm định Quốc gia Vắc xin và sinh phẩm y tế (2020), *Quyết định số 1344/QĐ-BYT ngày 25/3/2020 Về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm đường hô hấp cấp do SARS-CoV-2 (COVID-19*, truy cập ngày 29/1/2024, từ <https://nicvb.org.vn/van-ban-quy-pham-pl/danh-muc-van-ban-quy-dinh-ve-xet-nghiem-covid-19-vbctmobile37-1077.aspx>.
44. Trung tâm Kiểm soát bệnh tật thành phố Hồ Chí Minh (2021), *Thông tin về dịch bệnh COVID-19 tại TP.HCM (cập nhật ngày 16/12/2021)* truy cập ngày 23/1/2024-2024, từ <https://hcdc.vn/thong-tin-ve-dich-benh-covid19-tai-tphcm-cap-nhat-ngay-16122021-2512a94442f84862a727935d905692a9.html>.
45. Tuổi trẻ Online (2020), *Dịch COVID-19 ngày 15-5: Số ca tử vong trên toàn cầu vượt 300.000*, truy cập ngày 28/1/2024, từ <https://tuoitre.vn/dich-covid-19-ngay-15-5-so-ca-tu-vong-tren-toan-cau-vuot-300-000-20200515050249459.htm>.
46. Tuổi trẻ Online (2021), *Hải Dương đóng cửa phân xưởng, xét nghiệm COVID-19 toàn bộ công nhân Công ty điện tử POYUN*, truy cập ngày 27/1/2024, từ

<https://tuoitre.vn/hai-duong-dong-cua-phan-xuong-xet-nghiem-covid-19-toan-bo-cong-nhan-cong-ty-dien-tu-poyun-20210128103011627.htm>.

47. Ủy ban Nhân dân thành phố Hồ Chí Minh (2021), *Làn sóng Covid-19 thứ 3 của Việt Nam đã đạt đỉnh, nhiều khả năng sẽ kết thúc cuối tháng 3-2021*, truy cập ngày 27/1/2024, từ https://hochiminhcity.gov.vn/tin-tuc-su-kien/-/asset_publisher/pcoYAr5aCkog/content/lan-song-covid-19-thu-3-cua-viet-nam-a-at-inh-nhieu-kha-nang-se-ket-thuc-cuoi-thang-3-2021.

TIẾNG ANH

48. Adams, M. J., Lefkowitz, E. J., King, A. M., et al. (2017), "50 years of the International Committee on Taxonomy of Viruses: progress and prospects", *Arch Virol.* 162(5), pp. 1441-1446.
49. Ahmed, Syed Faraz, Quadeer, Ahmed A, and McKay, Matthew R (2020), "Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies", *Viruses.* 12(3), p. 254.
50. Al-Tamimi, M., Tarifi, A. A., Qaqish, A., et al. (2023), "Immunoglobulins response of COVID-19 patients, COVID-19 vaccine recipients, and random individuals", *PLoS One.* 18(2), p. e0281689.
51. Alharbi, S. N. and Alrefaei, A. F. (2021), "Comparison of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) M protein with its counterparts of SARS-CoV and MERS-CoV species", *J King Saud Univ Sci.* 33(2), p. 101335.
52. Almhedi, A. M., Khoder, G., Alchakee, A. S., et al. (2021), "SARS-CoV-2 spike protein: pathogenesis, vaccines, and potential therapies", *Infection.* 49(5), pp. 855-876.
53. Alserehi, Haleema Ali, Alqunaibet, Ada Mohammed, Al-Tawfiq, Jaffar A., et al. (2021), "Seroprevalence of SARS-CoV-2 (COVID-19) among healthcare workers in Saudi Arabia: comparing case and control hospitals", *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 99(3), p. 115273.
54. Álvarez-Díaz, D. A., Muñoz, A. L., Herrera-Sepúlveda, M. T., et al. (2022), "Neutralizing Antibody Responses Elicited by Inactivated Whole Virus and Genetic Vaccines against Dominant SARS-CoV-2 Variants during the Four Epidemic Peaks of COVID-19 in Colombia", *Vaccines (Basel).* 10(12).
55. Amanat, Fatima and Krammer, Florian (2020), "SARS-CoV-2 vaccines: status report", *Immunity.* 52(4), pp. 583-589.
56. Amanat, Fatima, Stadlbauer, Daniel, Strohmeier, Shirin, et al. (2020), "A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans", *Nature medicine.* 26(7), pp. 1033-1036.
57. Anand, S. P., Prévost, J., Nayrac, M., et al. (2021), "Longitudinal analysis of humoral immunity against SARS-CoV-2 Spike in convalescent individuals up to 8 months post-symptom onset", *Cell Rep Med.* 2(6), p. 100290.

58. Anna, François, Goyard, Sophie, Lalanne, Ana Ines, et al. (2021), "High seroprevalence but short-lived immune response to SARS-CoV-2 infection in Paris", *European Journal of Immunology*. 51(1), pp. 180-190.
59. AstraZeneca (2020), "AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19."
60. Banga Ndzouboukou, J. L., Zhang, Y. D., Lei, Q., et al. (2021), "Human IgM and IgG Responses to an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine", *Curr Med Sci*. 41(6), pp. 1081-1086.
61. Bates, Timothy A., McBride, Savannah K., Leier, Hans C., et al. (2022), "Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants", *Science Immunology*. 7(68), p. eabn8014.
62. Bendavid, E., Mulaney, B., Sood, N., et al. (2021), "COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California", *Int J Epidemiol*. 50(2), pp. 410-419.
63. Berry, Jody D, Hay, Kevin, Rini, James M, et al. (2010), Neutralizing epitopes of the SARS-CoV S-protein cluster independent of repertoire, antigen structure or mAb technology, *MAbs*, Taylor & Francis, pp. 53-66.
64. Bhattacharya, Manojit, Chatterjee, Srijan, Sharma, Ashish Ranjan, et al. (2021), "D614G mutation and SARS-CoV-2: impact on S-protein structure, function, infectivity, and immunity", *Applied Microbiology and Biotechnology*. 105(24), pp. 9035-9045.
65. Billah, M. A., Miah, M. M., and Khan, M. N. (2020), "Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence", *PLoS One*. 15(11), p. e0242128.
66. Biology online (2024), *Neutralizing antibody*, accessed 30/1/2024, from <https://www.biologyonline.com/dictionary/neutralizing-antibody>.
67. Bogogiannidou, Z., Vontas, A., Dadouli, K., et al. (2020), "Repeated leftover serosurvey of SARS-CoV-2 IgG antibodies, Greece, March and April 2020", *Euro Surveill*. 25(31).
68. Bruel, T., Pinaud, L., Tondeur, L., et al. (2022), "Neutralising antibody responses to SARS-CoV-2 omicron among elderly nursing home residents following a booster dose of BNT162b2 vaccine: A community-based, prospective, longitudinal cohort study", *EClinicalMedicine*. 51, p. 101576.
69. Burton, D. R. (1990), "Antibody: the flexible adaptor molecule", *Trends Biochem Sci*. 15(2), pp. 64-9.
70. Cao, Y., Wang, J., Jian, F., et al. (2022), "Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies", *Nature*. 602(7898), pp. 657-663.

71. Cao, Y., Yang, R., Lee, I., et al. (2021), "Characterization of the SARS-CoV-2 E Protein: Sequence, Structure, Viroporin, and Inhibitors", *Protein Sci.* 30(6), pp. 1114-1130.
72. Cele, S., Gazy, I., Jackson, L., et al. (2021), "Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma", *Nature.* 593(7857), pp. 142-146.
73. Chakraborty, C., Chatterjee, S., Bhattacharya, M., et al. (2023), "The D614G mutation helps to increase the transmissibility and reduce the virulence of SARS-CoV-2 variants through natural selection", *Int J Surg.* 109(2), pp. 171-174.
74. Chan, Paul KS, Ng, King-Cheung, Chan, Rickjason CW, et al. (2004), "Immunofluorescence assay for serologic diagnosis of SARS", *Emerging infectious diseases.* 10(3), p. 530.
75. Chau, N. V. V., Nguyet, L. A., Truong, N. T., et al. (2022), "Immunogenicity of Oxford-AstraZeneca COVID-19 Vaccine in Vietnamese Health-Care Workers", *Am J Trop Med Hyg.* 106(2), pp. 556-561.
76. Chen, R. E., Zhang, X., Case, J. B., et al. (2021), "Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies", *Nat Med.* 27(4), pp. 717-726.
77. Chen, Wen-Hsiang, Tao, Xinrong, Agrawal, Anurodh, et al. (2020), "Yeast-expressed SARS-CoV recombinant receptor-binding domain (RBD219-N1) formulated with alum induces protective immunity and reduces immune enhancement", *bioRxiv*, p. 2020.05. 15.098079.
78. Chen, Yu and Li, Lanjuan (2020), "SARS-CoV-2: virus dynamics and host response", *The Lancet Infectious Diseases.* 20(5), pp. 515-516.
79. Chvatal-Medina, Mateo, Mendez-Cortina, Yorjagis, Patiño, Pablo J., et al. (2021), "Antibody Responses in COVID-19: A Review", *Frontiers in Immunology.* 12.
80. COG-UK (2020), *COG-UK update on SARS-CoV-2 Spike mutations of special interest*, accessed 27/1/2024, from https://www.cogconsortium.uk/wp-content/uploads/2020/12/Report-1_COG-UK_19-December-2020_SARS-CoV-2-Mutations.pdf.
81. Comirnaty (2024), *Important Safety Information*, accessed 28/01/2024, from <https://www.comirnaty.com/twelve-years-and-older>.
82. Crommelin, Daan JA, Anchordoquy, Thomas J, Volkin, David B, et al. (2021), "Addressing the cold reality of mRNA vaccine stability", *Journal of pharmaceutical sciences.* 110(3), pp. 997-1001.
83. Dagpunar, John (2021), "Interim estimates of increased transmissibility, growth rate, and reproduction number of the Covid-19 B. 1.617. 2 variant of concern in the United Kingdom", *MedRxiv*, p. 2021.06. 03.21258293.

84. Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., et al. (2021), "Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection", *Science*. 371(6529).
85. Deng, X., Garcia-Knight, M. A., Khalid, M. M., et al. (2021), "Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant", *Cell*. 184(13), pp. 3426-3437.e8.
86. Di Giacomo, S., Mercatelli, D., Rakhimov, A., et al. (2021), "Preliminary report on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike mutation T478K", *J Med Virol*. 93(9), pp. 5638-5643.
87. Duysburgh, Els, Mortgat, Laure, Barbezange, Cyril, et al. (2021), "Persistence of IgG response to SARS-CoV-2", *The Lancet Infectious Diseases*. 21(2), pp. 163-164.
88. Epsi, Nusrat J, Richard, Stephanie A, Lindholm, David A, et al. (2022), "Understanding "Hybrid Immunity": Comparison and Predictors of Humoral Immune Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines", *Clinical Infectious Diseases*. 76(3), pp. e439-e449.
89. Eyre, D. W., Lumley, S. F., Wei, J., et al. (2021), "Quantitative SARS-CoV-2 anti-spike responses to Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines by previous infection status", *Clin Microbiol Infect*. 27(10), pp. 1516.e7-1516.e14.
90. Faria, N. R., Mellan, T. A., Whittaker, C., et al. (2021), "Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil", *Science*. 372(6544), pp. 815-821.
91. Fogolari, M., Leoni, B. D., De Cesaris, M., et al. (2023), "Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Beta and Omicron Variants Inhibition Comparison after BNT162b2 mRNA Booster Doses with a New PETIA sVNT Assay", *Diagnostics (Basel)*. 13(5).
92. Fontanet, Arnaud, Tondeur, Laura, Madec, Yoann, et al. (2020), "Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study", *medRxiv*, p. 2020.04.18.20071134.
93. Forthal, D. N. (2014), "Functions of Antibodies", *Microbiol Spectr*. 2(4), pp. 1-17.
94. Frederiksen, Lea Skak Filtenborg, Zhang, Yibang, Foged, Camilla, et al. (2020), "The long road toward COVID-19 herd immunity: vaccine platform technologies and mass immunization strategies", *Frontiers in immunology*. 11, p. 1817.
95. Galanis, P., Vraika, I., Fragkou, D., et al. (2021), "Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis", *J Hosp Infect*. 108, pp. 120-134.

96. Galanis, P., Vraika, I., Fragkou, D., et al. (2021), "Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis", *Journal of Hospital Infection*. 108, pp. 120-134.
97. García-Abellán, J., Padilla, S., Fernández-González, M., et al. (2021), "Antibody Response to SARS-CoV-2 is Associated with Long-term Clinical Outcome in Patients with COVID-19: a Longitudinal Study", *J Clin Immunol*. 41(7), pp. 1490-1501.
98. Gidding, H. F., Machalek, D. A., Hendry, A. J., et al. (2021), "Seroprevalence of SARS-CoV-2-specific antibodies in Sydney after the first epidemic wave of 2020", *Med J Aust*. 214(4), pp. 179-185.
99. Grant, O. C., Montgomery, D., Ito, K., et al. (2020), "Analysis of the SARS-CoV-2 spike protein glycan shield reveals implications for immune recognition", *Sci Rep*. 10(1), p. 14991.
100. Gudbjartsson, Daniel F, Norddahl, Gudmundur L, Melsted, Pall, et al. (2020), "Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland", *New England Journal of Medicine*. 383(18), pp. 1724-1734.
101. Guo, L., Ren, L., Yang, S., et al. (2020), "Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19)", *Clin Infect Dis*. 71(15), pp. 778-785.
102. Hadfield, J., Megill, C., Bell, S. M., et al. (2018), "Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution", *Bioinformatics*. 34(23), pp. 4121-4123.
103. Hanson, K. E., Caliendo, A. M., Arias, C. A., et al. (2020), "Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing", *Clin Infect Dis*.
104. Hoffmann, Hans-Heinrich, Schneider, William M, and Rice, Charles M (2015), "Interferons and viruses: an evolutionary arms race of molecular interactions", *Trends in immunology*. 36(3), pp. 124-138.
105. Huang, Chaolin, Wang, Yeming, Li, Xingwang, et al. (2020), "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China", *The Lancet*. 395(10223), pp. 497-506.
106. Huang, Shuohao and Kamihira, Masamichi (2013), "Development of hybrid viral vectors for gene therapy", *Biotechnology advances*. 31(2), pp. 208-223.
107. Huang, Y., Yang, C., Xu, X. F., et al. (2020), "Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19", *Acta Pharmacol Sin*. 41(9), pp. 1141-1149.
108. Hvidt, A. K., Baerends, E. A. M., Sogaard, O. S., et al. (2022), "Comparison of vaccine-induced antibody neutralization against SARS-CoV-2 variants of concern following primary and booster doses of COVID-19 vaccines", *Front Med (Lausanne)*. 9, p. 994160.

109. Iketani, S., Liu, L., Guo, Y., et al. (2022), "Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages", *Nature*. 604(7906), pp. 553-556.
110. Imai, K., Kitagawa, Y., Tabata, S., et al. (2021), "Antibody response patterns in COVID-19 patients with different levels of disease severity in Japan", *J Med Virol*. 93(5), pp. 3211-3218.
111. Jawad, B., Adhikari, P., Podgornik, R., et al. (2021), "Key Interacting Residues between RBD of SARS-CoV-2 and ACE2 Receptor: Combination of Molecular Dynamics Simulation and Density Functional Calculation", *J Chem Inf Model*. 61(9), pp. 4425-4441.
112. Jeewandara, C., Aberathna, I. S., Dayarathna, S., et al. (2022), "Comparison of the kinetics and magnitude of antibody responses to different SARS-CoV-2 proteins in Sinopharm/BBIBP-CorV vaccinees following the BNT162b2 booster or natural infection", *PLoS One*. 17(10), p. e0274845.
113. Jelena Bešević , 1, Ben Lacey , 1, Howard Callen, 1, et al., "<Persistence of SARS-CoV-2 antibodies over 18 months UK.pdf>".
114. Kessler, Asa, Kenig, Ariel, Azmanov, Henny, et al. (2020), *Clinical Correlates of Early IgG Response in Patients with Mild COVID-19*.
115. Khan, A., Zia, T., Suleman, M., et al. (2021), "Higher infectivity of the SARS-CoV-2 new variants is associated with K417N/T, E484K, and N501Y mutants: An insight from structural data", *J Cell Physiol*. 236(10), pp. 7045-7057.
116. Kim, Y. J., Jang, U. S., Soh, S. M., et al. (2021), "The Impact on Infectivity and Neutralization Efficiency of SARS-CoV-2 Lineage B.1.351 Pseudovirus", *Viruses*. 13(4).
117. Klasse, P. J. (2014), "Neutralization of Virus Infectivity by Antibodies: Old Problems in New Perspectives", *Advances in Biology*. 2014, p. 157895.
118. Krammer, Florian (2020), "SARS-CoV-2 vaccines in development", *Nature*. 586(7830), pp. 516-527.
119. Kumar, A., Singh, R., Kaur, J., et al. (2021), "Wuhan to World: The COVID-19 Pandemic", *Front Cell Infect Microbiol*. 11, p. 596201.
120. Kumar, N., Bhartiya, S., and Singh, T. (2021), "Duration of anti-SARS-CoV-2 antibodies much shorter in India", *Vaccine*. 39(6), pp. 886-888.
121. Kumar, Swatantra, Nyodu, Rajni, Maurya, Vimal K., et al. (2020), "Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)", pp. 23-31.
122. Kumar, V., Singh, J., Hasnain, S. E., et al. (2021), "Possible Link between Higher Transmissibility of Alpha, Kappa and Delta Variants of SARS-CoV-2 and Increased Structural Stability of Its Spike Protein and hACE2 Affinity", *Int J Mol Sci*. 22(17).

123. Kurano, M., Ohmiya, H., Kishi, Y., et al. (2022), "Measurement of SARS-CoV-2 Antibody Titers Improves the Prediction Accuracy of COVID-19 Maximum Severity by Machine Learning in Non-Vaccinated Patients", *Front Immunol.* 13, p. 811952.
124. Lau, Eric H. Y., Tsang, Owen T. Y., Hui, David S. C., et al. (2021), "Neutralizing antibody titres in SARS-CoV-2 infections", *Nature Communications.* 12(1), p. 63.
125. Lee, H. K., Tso, E. Y., Chau, T. N., et al. (2003), "Asymptomatic severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection", *Emerg Infect Dis.* 9(11), pp. 1491-2.
126. Leung, K., Shum, M. H., Leung, G. M., et al. (2021), "Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020", *Euro Surveill.* 26(1).
127. Liu, Y., Liu, J., Johnson, B. A., et al. (2022), "Delta spike P681R mutation enhances SARS-CoV-2 fitness over Alpha variant", *Cell Rep.* 39(7), p. 110829.
128. Long, Quan-xin, Deng, Hai-jun, Chen, Juan, et al. (2020), "Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice", *MedRxiv*, p. 2020.03. 18.20038018.
129. Long, Quan-Xin, Liu, Bai-Zhong, Deng, Hai-Jun, et al. (2020), "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19", *Nature Medicine.* 26(6), pp. 845-848.
130. Long, Quan-Xin, Tang, Xiao-Jun, Shi, Qiu-Lin, et al. (2020), "Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections", *Nature Medicine.* 26(8), pp. 1200-1204.
131. Lou, Bin, Li, Ting-Dong, Zheng, Shu-Fa, et al. (2020), "Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset", *medRxiv*, p. 2020.03.23.20041707.
132. Lu, Roujian, Zhao, Xiang, Li, Juan, et al. (2020), "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding", *The Lancet.* 395(10224), pp. 565-574.
133. Lv, Huibin, Wu, Nicholas C, Tsang, Owen Tak-Yin, et al. (2020), "Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections", *Cell reports.* 31(9).
134. Maison, D. P., Deng, Y., and Gerschenson, M. (2023), "SARS-CoV-2 and the host-immune response", *Front Immunol.* 14, p. 1195871.
135. Malik, Y. S., Kumar, P., Ansari, M. I., et al. (2021), "SARS-CoV-2 Spike Protein Extrapolation for COVID Diagnosis and Vaccine Development", *Front Mol Biosci.* 8, p. 607886.

136. McCallum, M., Bassi, J., De Marco, A., et al. (2021), "SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern", *Science*. 373(6555), pp. 648-654.
137. McCallum, M., Czudnochowski, N., Rosen, L. E., et al. (2022), "Structural basis of SARS-CoV-2 Omicron immune evasion and receptor engagement", *Science*. 375(6583), pp. 864-868.
138. McCarthy, K. R., Rennick, L. J., Nambulli, S., et al. (2021), "Recurrent deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape", *Science*. 371(6534), pp. 1139-1142.
139. Medicine, National Library of (2020), *Novel coronavirus complete genome from the Wuhan outbreak now available in GenBank*, accessed 28/1/2024, from <https://ncbiinsights.ncbi.nlm.nih.gov/2020/01/13/novel-coronavirus/>.
140. Meng, B., Abdullahi, A., Ferreira, Iatm, et al. (2022), "Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity", *Nature*. 603(7902), pp. 706-714.
141. Meng, B., Kemp, S. A., Papa, G., et al. (2021), "Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7", *Cell Rep*. 35(13), p. 109292.
142. Meyer, B., Drosten, C., and Müller, M. A. (2014), "Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls", *Virus Res*. 194, pp. 175-83.
143. Meyers, J., Windau, A., Schmotzer, C., et al. (2022), "SARS-CoV-2 antibody profile of naturally infected and vaccinated individuals detected using qualitative, semi-quantitative and multiplex immunoassays", *Diagn Microbiol Infect Dis*. 104(4), p. 115803.
144. Mioch, D., Vanbrabant, L., Reimerink, J., et al. (2023), "SARS-CoV-2 antibodies persist up to 12 months after natural infection in healthy employees working in non-medical contact-intensive professions", *Int J Infect Dis*. 126, pp. 155-163.
145. Mishra, M., Chaudhry, R., Rana, F., et al. (2021), "Serosurveillance of Health Care Workers in a COVID Hospital: Immune Response, and Its Longevity", *Cureus*. 13(3), p. e14020.
146. Montesinos, Isabel, Dahma, Hafid, Wolff, Fleur, et al. (2021), "Neutralizing antibody responses following natural SARS-CoV-2 infection: Dynamics and correlation with commercial serologic tests", *Journal of Clinical Virology*. 144, p. 104988.
147. Motozono, C., Toyoda, M., Zahradnik, J., et al. (2021), "SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity", *Cell Host Microbe*. 29(7), pp. 1124-1136.e11.
148. Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., et al. (2020), "Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies:

Structural genomics approach", *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1866(10), p. 165878.

149. Navaratnam, Annalan M. D., Shrotri, Madhumita, Nguyen, Vincent, et al. (2022), "Nucleocapsid and spike antibody responses following virologically confirmed SARS-CoV-2 infection: an observational analysis in the Virus Watch community cohort", *International Journal of Infectious Diseases.* 123, pp. 104-111.
150. Nayak, Sushrusha and Herzog, Roland W (2010), "Progress and prospects: immune responses to viral vectors", *Gene therapy.* 17(3), pp. 295-304.
151. Okba, Nisreen MA, Müller, Marcel A, Li, Wentao, et al. (2020), "SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients", *MedRxiv*, p. 2020.03.18.20038059.
152. Ong, D. S. Y., Fragkou, P. C., Schweitzer, V. A., et al. (2021), "How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests", *Clin Microbiol Infect.* 27(7), pp. 981-986.
153. Organization, World Health (2020), "COVID-19 in Viet Nam Situation Report 03".
154. Organization, World Health (2020), "[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)".
155. Organization, World Health (2020), "Viet Nam COVID-19 Situation Report #2".
156. Organization, World Health (2021), "<Viet Nam COVID-19 Situation Report #32.pdf>".
157. Organization, World Health (2021), "<Viet Nam COVID-19 Situation Report #73.pdf>".
158. Organization, World Health (2022), "<Viet Nam COVID-19 Situation Report #95.pdf>".
159. Organization, World Health (2023), "<Updated working definitions and primary actions for variants WHO.pdf>".
160. Park, W. B., Kwon, N. J., Choi, S. J., et al. (2020), "Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea", *J Korean Med Sci.* 35(7), p. e84.
161. Peacock, T. P., Goldhill, D. H., Zhou, J., et al. (2021), "The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets", *Nat Microbiol.* 6(7), pp. 899-909.
162. Pfizer (2002), *Pfizer and BioNTech to Submit Emergency Use Authorization Request Today to the U.S. FDA for COVID-19 Vaccine*, accessed 28/1/2024,

from <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-submit-emergency-use-authorization>.

163. Plante, J. A., Liu, Y., Liu, J., et al. (2021), "Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness", *Nature*. 592(7852), pp. 116-121.
164. Polat, C. and Ergunay, K. (2021), "Insights into the virologic and immunologic features of SARS-COV-2", *World J Clin Cases*. 9(19), pp. 5007-5018.
165. Poletti, Piero, Tirani, Marcello, Cereda, Danilo, et al. (2021), "Seroprevalence of and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers During the Early COVID-19 Pandemic in Italy", *JAMA Network Open*. 4(7), pp. e2115699-e2115699.
166. Pollán, M., Pérez-Gómez, B., Pastor-Barriuso, R., et al. (2020), "Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study", *Lancet*. 396(10250), pp. 535-544.
167. Post, Nathan, Eddy, Danielle, Huntley, Catherine, et al. (2021), "Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review", *PLOS ONE*. 15(12), p. e0244126.
168. Post, South China Moring (2020), *Coronavirus: WHO backed China's emergency use of experimental vaccines, health official says*, accessed 28/1/2024, from <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3103121/coronavirus-who-backed-chinas-emergency-use-experimental>.
169. Prevention, Centers for Disease Control and (2022), *Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing*, accessed 28/1/2024, from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing/antibody-tests-guidelines.html>.
170. Rambaut, A., Holmes, E. C., O'Toole, Á, et al. (2020), "A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology", *Nat Microbiol*. 5(11), pp. 1403-1407.
171. Rosenberg, E. S., Tesoriero, J. M., Rosenthal, E. M., et al. (2020), "Cumulative incidence and diagnosis of SARS-CoV-2 infection in New York", *Ann Epidemiol*. 48, pp. 23-29.e4.
172. Sahu, U., Biswas, D., Singh, A. K., et al. (2021), "Mechanism involved in the pathogenesis and immune response against SARS-CoV-2 infection", *Virusdisease*. 32(2), pp. 211-219.
173. Saito, A., Irie, T., Suzuki, R., et al. (2022), "Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation", *Nature*. 602(7896), pp. 300-306.
174. Sam, I. C., Chong, Y. M., Tan, C. W., et al. (2021), "Low postpandemic wave SARS-CoV-2 seroprevalence in Kuala Lumpur and Selangor, Malaysia", *J Med Virol*. 93(2), pp. 647-648.

175. Seekircher, L., Banki, Z., Kimpel, J., et al. (2023), "Immune response after two doses of the BNT162b2 COVID-19 vaccine and risk of SARS-CoV-2 breakthrough infection in Tyrol, Austria: an open-label, observational phase 4 trial", *Lancet Microbe*. 4(8), pp. e612-e621.
176. Sejdic, Adin, Frische, Anders, Jørgensen, Charlotte Sværke, et al. (2023), "High titers of neutralizing SARS-CoV-2 antibodies six months after symptom onset are associated with increased severity in COVID-19 hospitalized patients", *Virology Journal*. 20(1), p. 14.
177. Sethuraman, Nandini, Jeremiah, Sundararaj Stanleyraj, and Ryo, Akihide (2020), "Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2", *JAMA*. 323(22), pp. 2249-2251.
178. She, Jun, Jiang, Jinjun, Ye, Ling, et al. (2020), "2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies", *Clinical and Translational Medicine*. 9(1), p. e19.
179. Siddell, S. G., Walker, P. J., Lefkowitz, E. J., et al. (2020), "Binomial nomenclature for virus species: a consultation", *Arch Virol*. 165(2), pp. 519-525.
180. Smits, V. A. J., Hernández-Carralero, E., Paz-Cabrera, M. C., et al. (2021), "The Nucleocapsid protein triggers the main humoral immune response in COVID-19 patients", *Biochem Biophys Res Commun*. 543, pp. 45-49.
181. Soares, Sinei Ramos, da Silva Torres, Maria Karoliny, Lima, Sandra Souza, et al. (2023), "Antibody Response to the SARS-CoV-2 Spike and Nucleocapsid Proteins in Patients with Different COVID-19 Clinical Profiles", *Viruses*. 15(4), p. 898.
182. Soleimanian, S., Alyasin, S., Sepahi, N., et al. (2022), "An Update on Protective Effectiveness of Immune Responses After Recovery From COVID-19", *Front Immunol*. 13, p. 884879.
183. Song, P., Li, W., Xie, J., et al. (2020), "Cytokine storm induced by SARS-CoV-2", *Clin Chim Acta*. 509, pp. 280-287.
184. Souiri, A., Lemriss, S., El Maliki, B., et al. (2023), "SARS-CoV-2-Neutralizing Antibody Response and Correlation of Two Serological Assays with Microneutralization", *Vaccines (Basel)*. 11(3).
185. Spikevax (2022), *SPIKEVAX Full Prescribing Information*., accessed 28/01/2024, from <https://spikevax.com/healthcare-provider-guide>.
186. *Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)* (2020), accessed 18/10/2021.
187. Stringhini, S., Wisniak, A., Piumatti, G., et al. (2020), "Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study", *Lancet*. 396(10247), pp. 313-319.

188. Tai, Wanbo, He, Lei, Zhang, Xiujuan, et al. (2020), "Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine", *Cellular & molecular immunology*. 17(6), pp. 613-620.
189. Takatsuki, Y., Takahashi, Y., Nakajima, J., et al. (2023), "Viral load of SARS-CoV-2 Omicron BA.5 is lower than that of BA.2 despite the higher infectivity of BA.5", *Immun Inflamm Dis*. 11(2), p. e783.
190. Tam, N. T., Anh, N. T., Tung, T. S., et al. (2023), "Spatiotemporal Evolution of SARS-CoV-2 Alpha and Delta Variants during Large Nationwide Outbreak of COVID-19, Vietnam, 2021", *Emerg Infect Dis*. 29(5), pp. 1002-1006.
191. Tang, Fang, Quan, Yan, Xin, Zhong-Tao, et al. (2011), "Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study", *The Journal of Immunology*. 186(12), pp. 7264-7268.
192. Teresa Valenzuela, María, Urquidi, Cinthya, Rodriguez, Nicolás, et al. (2021), "Development of neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in COVID-19 patients", *Journal of Medical Virology*. 93(7), pp. 4334-4341.
193. To, K. K., Tsang, O. T., Leung, W. S., et al. (2020), "Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study", *Lancet Infect Dis*. 20(5), pp. 565-574.
194. Van Elslande, J., Oyaert, M., Lorent, N., et al. (2022), "Lower persistence of anti-nucleocapsid compared to anti-spike antibodies up to one year after SARS-CoV-2 infection", *Diagn Microbiol Infect Dis*. 103(1), p. 115659.
195. Van Elslande, Jan, Gruwier, Lien, Godderis, Lode, et al. (2021), "Estimated Half-Life of SARS-CoV-2 Anti-Spike Antibodies More Than Double the Half-Life of Anti-nucleocapsid Antibodies in Healthcare Workers", *Clinical Infectious Diseases*. 73(12), pp. 2366-2368.
196. Vanshylla, Kanika, Di Cristanziano, Veronica, Kleipass, Franziska, et al. (2021), "Kinetics and correlates of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans", *Cell Host & Microbe*. 29(6), pp. 917-929.e4.
197. Volz, Erik, Mishra, Swapnil, Chand, Meera, et al. (2021), "Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England", *Nature*. 593(7858), pp. 266-269.
198. Vu, D. M., Vu, D. T. B., Do, T. T. T., et al. (2022), "Presence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies Among Vietnamese Healthcare Workers by Dosing Interval for ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine", *Clin Infect Dis*. 75(Suppl 2), pp. S174-s181.

199. Walker, P. J., Siddell, S. G., Lefkowitz, E. J., et al. (2019), "Changes to virus taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2019)", *Arch Virol.* 164(9), pp. 2417-2429.
200. Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., et al. (2020), "Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein", *Cell.* 181(2), pp. 281-292 e6.
201. Wang, Kai, Long, Quan-Xin, Deng, Hai-Jun, et al. (2021), "Longitudinal dynamics of the neutralizing antibody response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection", *Clinical Infectious Diseases.* 73(3), pp. e531-e539.
202. Wang, L., Kainulainen, M. H., Jiang, N., et al. (2022), "Differential neutralization and inhibition of SARS-CoV-2 variants by antibodies elicited by COVID-19 mRNA vaccines", *Nat Commun.* 13(1), p. 4350.
203. Wang, M. Y., Zhao, R., Gao, L. J., et al. (2020), "SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development", *Front Cell Infect Microbiol.* 10, p. 587269.
204. Ward, Helen, Whitaker, Matthew, Flower, Barnaby, et al. (2022), "Population antibody responses following COVID-19 vaccination in 212,102 individuals", *Nature Communications.* 13(1), p. 907.
205. Weissman, D., Alameh, M. G., de Silva, T., et al. (2021), "D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization", *Cell Host Microbe.* 29(1), pp. 23-31.e4.
206. Wibmer, C. K., Ayres, F., Hermanus, T., et al. (2021), "SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma", *Nat Med.* 27(4), pp. 622-625.
207. Woon, Y. L., Lee, Y. L., Chong, Y. M., et al. (2021), "Serology surveillance of SARS-CoV-2 antibodies among healthcare workers in COVID-19 designated facilities in Malaysia", *Lancet Reg Health West Pac.* 9, p. 100123.
208. World Health Organization (2020), *Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions*, accessed 23/1/2024-2024, from <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.
209. World Health Organization (2021), *Evidence Assessment: Sinopharm/BBIBP COVID-19 vaccine*, accessed 28/01/2024, from https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/2_sage29apr2021_critical-evidence_sinopharm.pdf.
210. Worldometer (2023), *Coronavirus Cases* accessed 28/1/2024, from <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/>.

211. Worldometer (2023), *Vietnam Coronavirus Cases*, accessed 27/1/2024, from <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/viet-nam/>.
212. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., et al. (2020), "A new coronavirus associated with human respiratory disease in China", *Nature*. 579(7798), pp. 265-269.
213. Wu, J., Xu, F., Zhou, W., et al. (2004), "Risk factors for SARS among persons without known contact with SARS patients, Beijing, China", *Emerg Infect Dis*. 10(2), pp. 210-6.
214. Xiao, A. T., Gao, C., and Zhang, S. (2020), "Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report", *J Infect*. 81(1), pp. 147-178.
215. Xing, Yu-Han, Ni, Wei, Wu, Qin, et al. (2020), "Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019", *Journal of microbiology, immunology and infection*. 53(3), pp. 473-480.
216. Xu, R., Huang, J., Duan, C., et al. (2021), "Low prevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among voluntary blood donors in Guangzhou, China", *J Med Virol*. 93(3), pp. 1743-1747.
217. Yadav, R., Chaudhary, J. K., Jain, N., et al. (2021), "Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19", *Cells*. 10(4).
218. Yamasoba, D., Kosugi, Y., Kimura, I., et al. (2022), "Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies", *Lancet Infect Dis*. 22(7), pp. 942-943.
219. Yan, L. N., Liu, P. P., Li, X. G., et al. (2021), "Neutralizing Antibodies and Cellular Immune Responses Against SARS-CoV-2 Sustained One and a Half Years After Natural Infection", *Front Microbiol*. 12, p. 803031.
220. Yang, Tzu-Jing, Yu, Pei-Yu, Chang, Yuan-Chih, et al. (2021), "Effect of SARS-CoV-2 B.1.1.7 mutations on spike protein structure and function", *Nature Structural & Molecular Biology*. 28(9), pp. 731-739.
221. Yang, Y., Peng, F., Wang, R., et al. (2020), "The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China", *J Autoimmun*. 109, p. 102434.
222. Yuan, M., Huang, D., Lee, C. D., et al. (2021), "Structural and functional ramifications of antigenic drift in recent SARS-CoV-2 variants", *Science*. 373(6556), pp. 818-823.
223. Zeng, W., Liu, G., Ma, H., et al. (2020), "Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein", *Biochem Biophys Res Commun*. 527(3), pp. 618-623.
224. Zhang, Bicheng, Zhou, Xiaoyang, Zhu, Chengliang, et al. (2020), "Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level

predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19", *Frontiers in molecular biosciences*. 7, p. 157.

225. Zhang, N., Zheng, B. J., Lu, L., et al. (2015), "Advancements in the development of subunit influenza vaccines", *Microbes Infect.* 17(2), pp. 123-34.
226. Zhang, Y., Chai, Y., Hu, Z., et al. (2022), "Recent Progress on Rapid Lateral Flow Assay-Based Early Diagnosis of COVID-19", *Front Bioeng Biotechnol.* 10, p. 866368.
227. Zhou, B., Thao, T. T. N., Hoffmann, D., et al. (2020), "SARS-CoV-2 spike D614G variant confers enhanced replication and transmissibility", *bioRxiv*.
228. Zhu, Y., Feng, F., Hu, G., et al. (2021), "A genome-wide CRISPR screen identifies host factors that regulate SARS-CoV-2 entry", *Nat Commun.* 12(1), p. 961.

**PHỤ LỤC. GIẤY CHỨNG NHẬN CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC
TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH & GIẤY XÁC NHẬN CHO PHÉP SỬ DỤNG
SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU**

- Giấy chứng nhận chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh (mã số 03/CN_HĐĐĐ ngày 21/02/2020).
- Giấy chứng nhận chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (số HĐĐĐ – 16/2020).
- Giấy chứng nhận chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (số HĐĐĐ – 20/2021).
- Giấy xác nhận cho phép sử dụng số liệu nghiên cứu của chủ nhiệm đề tài.

CHỨNG NHẬN CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC

Căn cứ vào Quyết định số 563/QĐ-PAS ngày 20 tháng 9 năm 2016 của Viện trưởng Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, trên cơ sở bản giải trình ngày 21/02/2020 của chủ nhiệm đề tài về các góp ý của hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học Viện Pasteur.

Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh chấp thuận khía cạnh đạo đức trong đề tài cấp nhà nước: “**Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học và vi rút học bệnh viêm đường hô hấp cấp do chủng vi rút corona mới 2019 (Covid-19) tại Việt Nam**”.

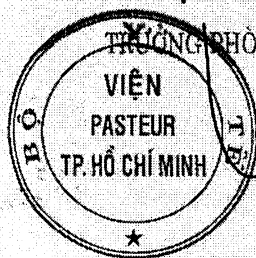
1. Nghiên cứu viên chính: PGS.TS.BS Phan Trọng Lân
2. Cơ quan chủ trì: Viện Pasteur Tp.HCM
3. Địa điểm nghiên cứu: Việt Nam
4. Thời gian nghiên cứu: 02/2020-01/2021

Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh xác nhận Hội đồng luôn tuân thủ các nguyên tắc thực hành lâm sàng tốt – ICH GCP và Quy chế quy định hiện hành trong quá trình xem xét và phê duyệt các đề tài thử nghiệm lâm sàng.

Ngày chấp thuận: Ngày 21 tháng 02 năm 2020

Mã số giấy chứng nhận: 03 /CN_HĐĐĐ

XÁC NHẬN CỦA VIỆN PASTEUR



Lê Đình Huân

KT. CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG
PHÓ CHỦ TỊCH

PGS.TS. BS. Trần Ngọc Hữu

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG
Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học
IRB -VN01057/ IORG 0008555

No: HDĐĐ - 16/2020

Hà Nội, ngày 25 tháng 9 năm 2020

GIẤY CHỨNG NHẬN
Chấp thuận của Hội đồng đạo đức cơ sở

Hồ sơ mới [x]

Hồ sơ chỉnh sửa []

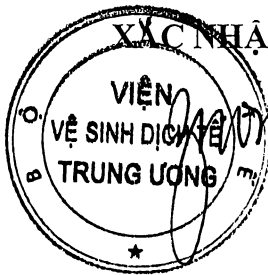
Hồ sơ gia hạn []

Đề cương sau đây đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương xem xét và chấp thuận theo Quy tắc chung và các quy định của pháp luật hiện hành về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

- Tên nghiên cứu: Tỷ lệ đáp ứng kháng thể kháng vi rút SARS-CoV-2 trong cộng đồng tại thành phố Đà Nẵng, năm 2020
- Chủ nhiệm đề tài: GS.TS. Đặng Đức Anh
- Tổ chức chủ trì: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương
- Đơn vị tài trợ: Ngân hàng Thế giới
- Địa điểm triển khai: Đà Nẵng
- Đối tượng và cỡ mẫu:
 - Đối tượng: Nhân viên y tế; bệnh nhân tại một số bệnh viện và người dân trong cộng đồng xung quanh một số bệnh viện tại Đà Nẵng
 - Cỡ mẫu: 12.000 người
- Thời gian nghiên cứu: Tháng 9/2020 – Tháng 01/2021
- Các tài liệu sau đây đã được chấp thuận để sử dụng trong nghiên cứu:

TT	Tên tài liệu	Phiên bản	Ngày
1.	Đề cương nghiên cứu kèm theo các quy trình và biểu mẫu	01	25/9/2020

Thời gian có giá trị của giấy chứng nhận từ ngày ký đến ngày 31 tháng 01 năm 2021.



PHÓ VIỆN TRƯỞNG

Trần Như Dương

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

GS. TS. Vũ Sinh Nam

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG
Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học
IRB -VN01057/ IORG 0008555

No: HĐĐĐ - 20/2021

Hà Nội, ngày 21 tháng 6 năm 2021

GIẤY CHỨNG NHẬN
Chấp thuận của Hội đồng đạo đức cơ sở

Hồ sơ mới ☐

Hồ sơ chỉnh sửa ☒

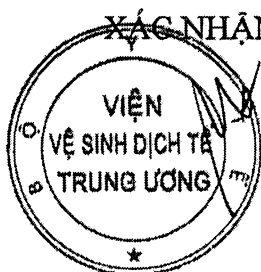
Hồ sơ gia hạn ☒

Đề cương sau đây đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương xem xét và chấp thuận theo Quy tắc chung và các quy định của pháp luật hiện hành về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

- Tên nghiên cứu: Ảnh hưởng của tiền sử phơi nhiễm vi rút cúm A/H3N2 đến hiệu quả bảo vệ của vắc xin phòng vi rút cúm mùa
- Chủ nhiệm đề tài: TS. Hoàng Vũ Mai Phương
- Tổ chức chủ trì: Viện vệ sinh dịch tễ trung ương
- Nhà tài trợ: Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia
- Địa điểm triển khai: Tỉnh Hà Nam và Hải Dương
- Đối tượng: Người tham gia nghiên cứu trong quần thể nghiên cứu thuần tập tại Hà Nam, người chấp thuận tham gia nghiên cứu tại Hải Dương
- Cỡ mẫu: 700 mẫu tại Hà Nam, 500 mẫu tại Hải Dương
- Thời gian nghiên cứu: 9/2019 – 6/2022
- Các tài liệu sau đây đã được chấp thuận để sử dụng trong nghiên cứu:

TT	Tên tài liệu	Phiên bản	Ngày
1.	Đề cương nghiên cứu	02	21/6/2021

Giấy chứng nhận có giá trị từ ngày ký đến ngày 30 tháng 6 năm 2022.



VIỆN TRƯỞNG
Dặng Đức Anh

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

GS. Vũ Sinh Nam

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 18 tháng 11 năm 2022

GIẤY XÁC NHẬN

Kính gửi: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Tôi là: **Đặng Đức Anh**

Học hàm, học vị: **Giáo sư, Tiến sĩ**

Cơ quan công tác: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Là chủ nhiệm chủ nhiệm Đề tài nhánh: “**Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học, vi rút học bệnh viêm đường hô hấp cấp do chủng vi rút Corona mới 2019 (COVID-19) tại Việt Nam**” thuộc nhiệm vụ khoa học và công nghệ “**Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học và vi rút học bệnh viêm đường hô hấp cấp do chủng vi rút corona mới 2019 (covid-19) tại Việt Nam**”, mã số ĐTĐLCN.32/20, nguồn kinh phí: Quỹ đổi mới sáng tạo Vingroup (VinIF).

Đơn vị chủ trì: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung

Thời gian nghiên cứu: T2/2020 – T7/2021

Thay mặt nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài, tôi đồng ý cho ThS. Lê Thị Thanh sử dụng bộ số liệu của đề tài làm kết quả nghiên cứu của luận án tiến sĩ: “**Nghiên cứu đáp ứng kháng thể kháng SARS-CoV-2 trong quần thể người nhiễm và người tiếp xúc tại một số tỉnh miền Bắc và miền Trung Việt Nam, 2020-2021.**”, chuyên ngành: Vi sinh vật học, mã số: 9 42 01 07

Trân trọng./.

Xác nhận của
Cơ quan chủ trì đề tài



PHÓ VIỆN TRƯỞNG
Trần Như Dương

Người xác nhận

GS.TS. ĐẶNG ĐỨC ANH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 18 tháng 11 năm 2022

GIẤY XÁC NHẬN

Kính gửi: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Tôi là: **Đặng Đức Anh**

Học hàm, học vị: **Giáo sư, Tiến sĩ**

Cơ quan công tác: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

Là chủ nhiệm chủ nhiệm Đề tài: “**Tỷ lệ đáp ứng kháng thể kháng vi rút SARS-CoV-2 trong cộng đồng tại thành phố Đà Nẵng, năm 2020**”.

Đơn vị tài trợ: Ngân hàng Thế giới.

Thời gian nghiên cứu: T9/2020 – T1/2021.

Đơn vị chủ trì: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung

Thay mặt nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài, tôi đồng ý cho ThS. Lê Thị Thanh sử dụng bộ số liệu của đề tài làm kết quả nghiên cứu của luận án tiến sĩ: “Nghiên cứu đáp ứng kháng thể kháng SARS-CoV-2 trong quần thể người nhiễm và người tiếp xúc tại một số tỉnh miền Bắc và miền Trung Việt Nam, 2020-2021.”, chuyên ngành: Vi sinh vật học, mã số: 9 42 01 07

Trân trọng./.

Xác nhận của
Cơ quan chủ trì đề tài



PHÓ VIỆN TRƯỞNG
Trần Như Dương

Người xác nhận

GS.TS. **ĐẶNG ĐỨC ANH**

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 18 tháng 11 năm 2022

GIẤY XÁC NHẬN

Kính gửi: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Tôi là: **Hoàng Vũ Mai Phương**

Học hàm, học vị: **Tiến sĩ**

Cơ quan công tác: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Là chủ nhiệm chủ nhiệm Đề tài: “**Ảnh hưởng của tiền sử phơi nhiễm vi rút cúm A/H3N2 đến hiệu quả bảo vệ của vac-xin phòng vi rút cúm mùa**”.

Nguồn kinh phí: Quỹ phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED)

Thời gian nghiên cứu: T9/2019 – T9/2023.

Đơn vị chủ trì: Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

Thay mặt nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài, tôi đồng ý cho ThS. Lê Thị Thanh sử dụng bộ số liệu của đề tài làm kết quả nghiên cứu của luận án tiến sĩ: “Nghiên cứu đáp ứng kháng thể kháng SARS-CoV-2 trong quần thể người nhiễm và người tiếp xúc tại một số tỉnh miền Bắc và miền Trung Việt Nam, 2020-2021.”, chuyên ngành: Vi sinh vật học, mã số: 9 42 01 07

Trân trọng./.

Xác nhận của
Cơ quan chủ trì đề tài



PHÓ VIỆN TRƯỞNG
Trần Như Dương

Người xác nhận

TS. HOÀNG VŨ MAI PHƯƠNG