

được khuyến cáo sử dụng khi NKH do các chủng MRSA hoặc trong các trường hợp không có lựa chọn tốt hơn. Trong nghiên cứu này chưa ghi nhận chủng *S. aureus* nào kháng lại Vancomycin, tương đồng với các nghiên cứu khác [4], [6]. Điều này có thể do KS này được quản lý và sử dụng rất tốt tại bệnh viện. Mức độ đề kháng với Fluoroquinolone là 33,3-36,1%, cao hơn so với nghiên cứu năm 2017 của Vũ Quốc Đạt (17,5-19,2%) [6]. Fluoroquinolone thường không hiệu quả trong điều trị thực tế vì phát sinh đề kháng nhanh và làm tăng nguy cơ *S. aureus* bị biến đổi thành MRSA. Bởi vậy, nhóm KS này không phải là lựa chọn ưu tiên trong điều trị NKH do *S. aureus*.

## V. KẾT LUẬN

Tác nhân gây bệnh thường gặp nhất là *E. coli*; *B. cepacia*; *S. aureus* và *K. pneumoniae*. *E. coli* và *K. pneumoniae* đề kháng cao với KS nhóm Cephalosporin thế hệ 1,2 nên khuyến cáo hạn chế sử dụng trong điều trị, nên sử dụng kết hợp Carbapenem với Amikain hoặc các Betalactam phối hợp như Piperacillin-tazobactam. Đối với *B. cepacia* thì ưu tiên Trimethoprim-Sulfamethoxazole, còn MRSA thì Vancomycin vẫn là lựa chọn đầu tay trong điều trị NKH.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế (2015)**, Hướng dẫn chẩn đoán và điều

- trị một số bệnh truyền nhiễm, Hà Nội, tr 79.
- Bộ Y Tế (2017)**, Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh lâm sàng, tr 93-101.
  - Hoàng Quỳnh Hương, Nguyễn Thanh Hằng (2021)**, "Nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh của một số chủng Enterobacteriaceae gây nhiễm khuẩn huyết phân lập được tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình năm 2018-2019", Tạp chí Y học Việt Nam, tập 498, tr 47-50.
  - Quế Anh Trâm và cộng sự (2020)**, "Khảo sát sử dụng kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết được phân lập tại trung tâm Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An (1/1/2019-31/12/2019)", Tạp chí y học Việt Nam, tập 495, tr 363-369.
  - Vũ Thị Kim Cương và cộng sự (2015)**, "Tình hình kháng kháng sinh và các tác nhân nhiễm khuẩn huyết của bệnh nhân điều trị nội trú nhập bệnh viện Thống nhất từ 1/8/2014 đến 30/7/2015", Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, phụ bản tập 19, số 6, 2015, tr 259-266.
  - Dat, V.Q., et al. (2017)**, Bacterial bloodstream infections in a tertiary infectious diseases hospital in Northern Vietnam: aetiology, drug resistance, and treatment outcome, BMC infectious diseases, 2017. 17(1): p. 1-11.
  - Dellinger, R.P., et al. (2008)**, Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008, Intensive care medicine 2008, 34(1), p.17-60.
  - Moon, H.-W., et al. (2014)**, Analysis of community-and hospital-acquired bacteraemia during a recent 5-year period, Journal of medical microbiology, 2014. 63(3): p. 421-426.

## KHẢO SÁT VÀ THEO DÕI NỒNG ĐỘ KHÁNG THỂ KHÁNG SARS-COV-2 Ở NHÂN VIÊN Y TẾ ĐÃ TIÊM NGỪA HƠN 12 TUẦN

Lê Dương Hoàng Huy<sup>1</sup>, Nguyễn Đoàn Huỳnh Anh Phúc<sup>1</sup>,  
Trần Quang Vinh<sup>2</sup>, Nguyễn Minh Hà<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát nồng độ kháng thể kháng protein S của Sars – CoV – 2 ở nhân viên Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, TP. HCM sau hơn 12 tuần tiêm ngừa đủ 2 mũi. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca từ 10/2021 – 06/2022, chọn mẫu ngẫu nhiên trong nhân viên đã chích ngừa đủ 2 mũi vaccin, mũi 2 đủ 12 tuần. Thu thập các thông tin hành chánh, tình trạng tiếp xúc nguồn lây, thông tin tiêm ngừa vaccin, bệnh nền; định lượng kháng thể kháng Sars-CoV-2 (sinh phẩm Sars – CoV –

2 IgG II Quant, Abbott) trong máu tại 2 thời điểm là (1) sau tiêm mũi 2 trên 12 tuần; và (2) 12 tuần sau khi lấy mẫu lần 1. Xác định nồng độ kháng thể trung bình và mối liên quan với các đặc điểm dân số học, dịch tễ và tình trạng tiêm ngừa. **Kết quả:** 85 người tham gia xét nghiệm đợt 1 và 83 người tham gia xét nghiệm đợt 2. Không có sự khác biệt về cơ cấu các đặc điểm dân số học và dịch tễ của đối tượng nghiên cứu giữa hai lần định lượng kháng thể. Trong khoảng thời gian giữa hai lần xét nghiệm, 92,9% người tham gia nghiên cứu đã được chích ngừa COVID-19 mũi thứ 3. Trung vị nồng độ kháng thể (và khoảng tứ phân vị) của toàn nhóm: đợt 1 là 649,9 (203,8-4089) mAU/mL và đợt 2 là 18049,7 (3651,5-21701,2) mAU/mL. Trong tất cả các đặc điểm, trung vị nồng độ kháng thể tăng lên ở lần xét nghiệm 2 so với lần 1, do hiệu quả của liều tiêm thứ 3. Xét trong từng thời điểm xét nghiệm: nhóm đã nhiễm có nồng độ kháng thể cao hơn nhóm chưa nhiễm; tiêm vaccin loại mRNA hoặc phối hợp làm tăng nồng độ kháng thể hơn là tiêm loại vector, bất kể tiêm 2 mũi hoặc 3 mũi; nhóm đảm bảo khoảng cách

<sup>1</sup>Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Bệnh viện Nguyễn Tri Phương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Hà

Email: nguyenminhha@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 7.2.2023

Ngày phản biện khoa học: 11.4.2023

Ngày duyệt bài: 24.4.2023

thời gian giữa mũi tiêm 1 và 2 theo qui định có nồng độ kháng thể cao hơn nhóm không đảm bảo. Khi phân tích nồng độ kháng thể bắt cặp trước và sau khi tiêm mũi 3, cho thấy việc tiêm mũi 3 thật sự có tác dụng nâng cao nồng độ kháng thể, đặc biệt ở nhóm chưa nhiễm và không có bệnh nền. **Kết luận:** ở nhóm đối tượng được khảo sát, nồng độ kháng thể rất thay đổi cho thấy tình trạng đáp ứng sinh kháng thể thay đổi tùy theo đặc điểm của từng người. Ghi nhận các yếu tố có thể có ảnh hưởng đến khả năng sinh kháng thể, bao gồm: việc đảm bảo thời gian tiêm giữa mũi 1 và mũi 2 theo qui định; bệnh nền phối hợp với tiền sử nhiễm; loại vaccin được tiêm.

**Từ khóa:** kháng thể kháng Sars-CoV-2, vaccin COVID-19.

## SUMMARY

### ANTI-SARS-COV-2 ANTIBODY LEVELS OF HEALTHCARE WORKERS AFTER MORE THAN 12 WEEKS OF VACCINATION

**Objective:** Investigating the anti-SARS-CoV-2 antibody levels in healthcare workers at Nguyen Tri Phuong Hospital, HCMC after more than 12 weeks of 2 doses-vaccination. **Subjects and methods:** a case-series study, from 10/2021 to 06/2022, random sampling among healthcare workers at Nguyen Tri Phuong Hospital who had received 2 full doses of SARS-CoV-2 vaccines, the 2nd dose was taken at least 12 weeks prior to the antibody examination date. Personal information, history of COVID-19 infection, medical history and vaccination record were collected. Blood samples were taken for anti-Sars-CoV-2 levels in plasma (Sars-CoV-2 IgG II Quant, Abbott) at 2 time points: (1) out of 12 weeks after the 2nd dose; and (2) 12 weeks after the first sample collection date. The median antibody concentrations and the association with individual characteristics were calculated and examined accordingly. **Results:** 85 participants joined the first test and 83 of them were continued to the second test. There was no difference in the demographic and epidemiological characteristics of the study subjects between the 2 time points. In the interval between two blood tests, 92,9% of study participants received a third dose of vaccine. The antibody concentrations (medians and interquartiles) at the 1<sup>st</sup> & the 2<sup>nd</sup> blood examinations are 649,9 (203,8-4089) mAU/mL and 18049,7 (3651,5-21701,2) mAU/mL, respectively. In all subgroups, the median antibody concentration increased at the 2nd test compared to the 1st time, due to the 3rd injection. At each examination: the infected group had antibody levels higher than the uninfected group; administration of mRNA vaccines increases antibody titer responses more than vector vaccines, regardless of whether 2 or 3 doses were given; the group that ensured the time interval between 1st and 2nd injections had higher antibody concentrations than the others. When analyzing the level of paired antibodies before and after the 3rd injection, it was shown that the 3rd injection really had the effect of increasing the antibody levels, especially in the group that had never been infected and had no underlying disease. **Conclusions:** Antibody concentrations were very

variable, indicating the impact of individual characteristics on antibody response. The factors affecting antibody response were recorded, including the interval between doses, underlying health issues and types of vaccine.

**Keywords:** anti-Sars-CoV-2 antibodies, COVID-19 vaccine.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID – 19 là một bệnh hô hấp cấp tính được gây ra bởi một loại coronavirus RNA mới (SARS – CoV – 2) có khả năng lây truyền từ người sang người và đã tạo nên đại dịch toàn cầu vào năm 2020 [1]. Việc đáp ứng miễn dịch sau tiêm phụ thuộc vào khả năng đáp ứng ở mỗi cá nhân và rất nhiều yếu tố khác. Cụ thể là các quá trình đáp ứng miễn dịch thể thông qua việc tạo thành kháng thể, miễn dịch tế bào thông qua việc đánh giá hoạt động của tế bào lympho T và khả năng ghi nhớ miễn dịch khi cơ thể bị phơi nhiễm với tác nhân gây bệnh. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy mối liên hệ giữa nồng độ kháng thể trung hòa sau tiêm và hiệu quả chống lại các biến thể của virus Sars – CoV – 2, mức độ trung hòa kháng thể có khả năng dự đoán cao về tính bảo vệ miễn dịch khỏi tình trạng nhiễm Sars – CoV – 2 có triệu chứng và diễn tiến nặng. Mối tương quan thuận giữa kháng thể trung hòa và nồng độ kháng thể gắn kết, kết quả từ xét nghiệm nồng độ kháng thể kháng S cũng được ghi nhận là có mối tương quan thuận với các test trung hòa virus được chấp nhận theo CDC và WHO [2, 3]. Bên cạnh đó việc theo dõi lượng kháng thể sau tiêm chủng cũng được nhiều nhóm nghiên cứu nhằm đánh giá và khảo sát các đặc điểm về khía cạnh kháng thể theo thời gian sau tiêm ngừa.

Do vậy, đề tài "*Khảo sát nồng độ kháng thể kháng Sars – CoV – 2 ở nhân viên y tế đã tiêm ngừa hơn 12 tuần*" được tiến hành với mục tiêu: (1) Xác định nồng độ kháng thể kháng protein S của Sars – CoV – 2 sau hơn 12 tuần và sau hơn 24 tuần tiêm vaccin đầy đủ ở nhân viên bệnh viện Nguyễn Tri Phương; (2) So sánh nồng độ trung bình kháng thể kháng protein S của Sars – CoV – 2 với các nhóm đặc điểm như tuổi, giới, tình trạng nhiễm, vị trí việc làm, loại vaccin và khoảng cách giữa các mũi tiêm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Nhân viên y tế của bệnh viện Nguyễn Tri Phương đã chích ngừa đủ 2 mũi vaccin, mũi 2 đủ 12 tuần và không quá 24 tuần.

**Tiêu chuẩn nhận:** Nhân viên đã chích ngừa đủ ít nhất 2 mũi vaccin, mũi 2 đủ 12 tuần; đồng

ý tham gia nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** nhân viên được tiêm ngừa vaccin virus giảm độc lực.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca, chọn mẫu ngẫu nhiên từ danh sách nhân viên đã tiêm vaccin đầy đủ của bệnh viện. Thời gian thực hiện từ 10/2021 – 06/2022, tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương. Các biến số nghiên cứu thu thập gồm: nhóm tuổi; vị trí việc làm; số nhân khẩu trong gia đình; tình trạng nhiễm; bệnh nền; loại vaccin; khoảng cách giữa hai mũi tiêm; thời gian đã tiêm ngừa đầy đủ; kết quả định tính kháng thể kháng N; nồng độ kháng thể kháng S. Thực hiện xét nghiệm định tính kháng thể kháng N và định lượng kháng thể kháng S trên hệ thống Architect i2000SR (Abbott). Tính toán nồng độ kháng thể trung bình, độ lệch chuẩn (hoặc trung vị nồng độ) cho: (i) toàn bộ đối tượng nghiên cứu; và (ii) trong từng phân nhóm, theo: độ tuổi, mức độ nguy cơ tiếp xúc nguồn lây, tình trạng nhiễm, bệnh nền. So sánh nồng độ trung bình hoặc trung vị giữa các nhóm. Sử dụng các test kiểm định thống kê.

**Đạo đức trong nghiên cứu:** Đề tài được chấp thuận đạo đức bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh của Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, số 1371/NTP-CDT ngày 11/11/2021.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 85 đối tượng tham gia xét nghiệm đợt 1 và trong đó, 83 người tham gia xét nghiệm đợt 2 (khoảng 12 tuần sau lấy mẫu đợt 1). Trong khoảng thời gian giữa hai lần lấy máu xét nghiệm, 100% người tham gia đã được chích ngừa Sars-CoV-2 mũi thứ 3. Đối tượng tham gia chủ yếu có độ tuổi từ 30-40, không có ai trên 60 tuổi; nữ nhiều gấp 3 lần nam giới, phù hợp với cơ cấu tuổi và giới của nhân viên bệnh viện. Nhóm người làm các công việc chuyên môn hoặc hỗ trợ, có tiếp xúc trực tiếp với người nhiễm hoặc bệnh phẩm nhiễm Sars-CoV-2 cao gấp đôi nhóm không tiếp xúc trực tiếp. Trên 80% đối tượng nghiên cứu có sống cùng nhà với người thân, trong đó, tỉ lệ sống cùng dưới 4 người và trên 4 người là tương đương nhau.

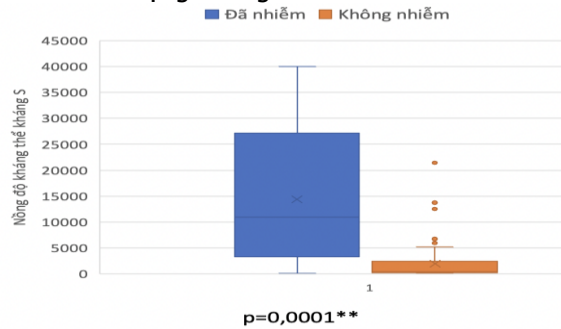
Trong tất cả các đặc điểm, trung vị nồng độ kháng thể tăng lên ở lần xét nghiệm 2 so với lần 1, do hiệu quả của liều tiêm thứ 3. Xét trong từng thời điểm xét nghiệm, nồng độ kháng thể kháng S có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các phân nhóm:

- Nhóm đã nhiễm có nồng độ kháng thể cao hơn nhóm chưa nhiễm (biểu đồ 1 và 2);
- Các loại vaccin khác nhau cho đáp ứng

nồng độ kháng thể khác nhau (biểu đồ 3 và 4); Xét riêng từng cặp thì: (i) Không có sự khác biệt về nồng độ kháng thể giữa nhóm chích hoàn toàn vaccin vector và vaccin phối hợp (dù 2 mũi hay 3 mũi); (ii) Nhóm chích 2 mũi mRNA có nồng độ kháng thể cao hơn nhóm chích 2 mũi vector ( $p=0,0275^{**}$ ); Nhóm chích 3 mũi mRNA có nồng độ kháng thể cao hơn nhóm chích 3 mũi vector ( $p=0,0081^{**}$ ); (iii) Nhóm chích 2 mũi mRNA có nồng độ kháng thể cao hơn nhóm chích 2 mũi phối hợp ( $p=0,0067^{**}$ ); Nhóm chích 3 mũi mRNA có nồng độ kháng thể cao hơn nhóm chích 3 mũi phối hợp ( $p=0,0099^{**}$ )

- Nhóm đảm bảo khoảng cách thời gian giữa mũi tiêm 1 và 2 theo qui định có nồng độ kháng thể cao hơn nhóm không đảm bảo ( $p = 0,0080^*$ ).

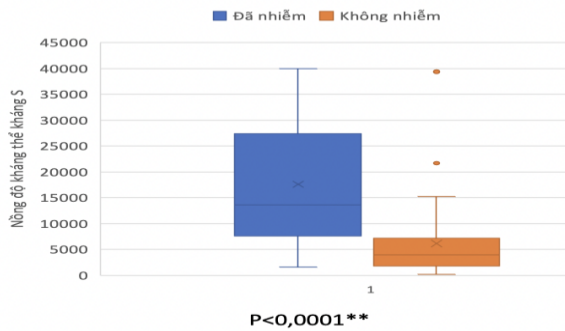
Như vậy, có thể rút ra các quan sát sau: (i) Việc đã từng nhiễm làm tăng nồng độ kháng thể, bất kể tiêm 2 mũi hay 3 mũi vaccin; (ii) Tiêm vaccin loại mRNA hoặc phối hợp làm tăng nồng độ kháng thể hơn là tiêm loại vector, bất kể tiêm 2 mũi hay 3 mũi; (iii) Việc đảm bảo khoảng cách thời gian giữa mũi tiêm 1 và 2 theo qui định làm tăng nồng độ kháng thể. Dữ liệu được tiếp tục phân tích theo kiểu bắt cặp trước và sau khi tiêm mũi 3 với từng phân nhóm đối tượng chuyên biệt. Do có sự chồng lấp về tác dụng làm tăng tổng hợp kháng thể giữa đặc điểm tiền sử nhiễm và việc tiêm mũi 3, chỉ phân tích bắt cặp trước sau với tình trạng không nhiễm.



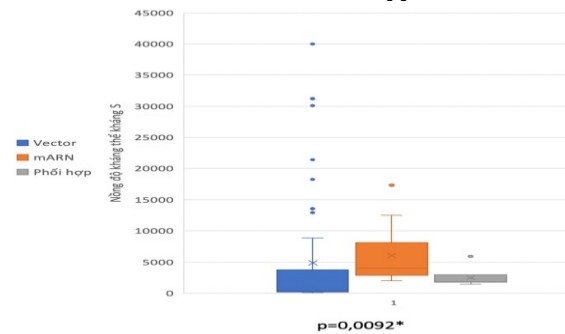
**Biểu đồ 1. Nồng độ kháng thể kháng S giữa nhóm đã nhiễm (23,5%) và chưa nhiễm (76,5%) ở lần xét nghiệm 1 (\*\*): phép kiểm MannWhitney)**

Kết quả cho thấy: (i) nhìn chung, nồng độ kháng thể kháng S ở lần 2 có cao hơn lần 1, trung bình 7854,5 mAU/mL (4923,9-10784,9); (ii) Trong nhóm không nhiễm, và có tiêm mũi ba, thì nồng độ kháng thể tăng thêm trung bình 4655,9 mAU/mL so với khi chỉ tiêm 2 mũi. Ở hai người không tiêm mũi ba, nồng độ kháng thể đều giảm, trung bình -107,9 mAU/mL; (iii) Trong

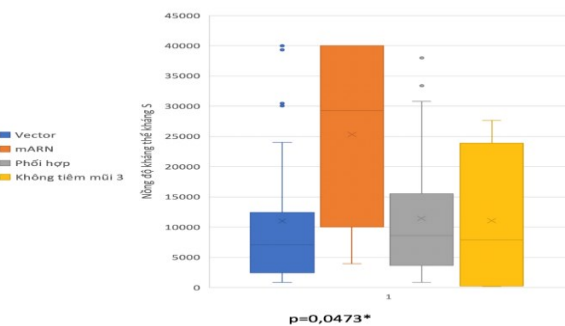
nhóm không nhiễm, có tiêm mũi ba, có bệnh nền, độ chênh nồng độ sau tiêm mũi 3 cao hơn nhóm không có bệnh nền là 10138,1 mAU/mL (-8586,4 - 28862,6). Tuy nhiên, khoảng tin cậy 95% có chứa số 0; (iv) Về loại vaccin được tiêm, độ chênh nồng độ cao nhất ở nhóm tiêm 3 mũi mRNA, thấp nhất là nhóm tiêm 3 mũi vector. Tuy nhiên khoảng tin cậy giữa các phân nhóm còn rộng; (v) Về nhóm tuổi, độ chênh nồng độ kháng thể trung bình của hai nhóm tuổi khá tương đồng, 4506,6 so với 5327,8 mAU/mL.



**Biểu đồ 2. Nồng độ kháng thể kháng S giữa nhóm đã nhiễm (57,8%) và chưa nhiễm (42,2%) ở lần xét nghiệm 2 (\*\*):phép kiểm MannWhitney)**



**Biểu đồ 3. Nồng độ kháng thể kháng S giữa các nhóm vaccin ở lần xét nghiệm 1 (\*) phép kiểm KruskalWallis; vector 81,2%; mRNA 11,8%; phối hợp 7,0%)**



**Biểu đồ 4. Nồng độ kháng thể kháng S giữa các nhóm vaccin ở lần xét nghiệm 2 (\*)**

**phép kiểm KruskalWallis; vector 30,1%; mRNA 10,8%; phối hợp 51,8%; không tiêm mũi 3: 7,2%)**

**IV. BÀN LUẬN**

Tỉ lệ nam:nữ trong nghiên cứu là 25,9% và 74,1%, phù hợp với cơ cấu giới tính chung của nhân viên bệnh viện và tương đồng với các công bố trước đó về tình trạng tiêm ngừa vaccin ngừa COVID-19 ở nhân viên y tế [2, 3]. Tuổi trung bình và cơ cấu nhóm tuổi đều dưới 60 cũng tương đồng với các nhóm đối tượng là nhân viên y tế trong độ tuổi lao động [3]. Đa số các nghiên cứu tương đồng không cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ kháng thể sau tiêm ngừa giữa giới và nhóm tuổi [2]. Ngay cả khi phân tích bắt cặp trước sau, ở nhóm không nhiễm, nồng độ kháng thể sau tiêm mũi 3 cao hơn khi chỉ tiêm 2 mũi, bất kể độ tuổi.

Trong nghiên cứu này, khoảng 67% nhân viên y tế làm việc ở các vị trí có tiếp xúc trực tiếp với người bệnh COVID-19 hoặc bệnh phẩm nhiễm Sars-CoV-2, phù hợp với tình hình chống dịch, nhân viên y tế từ bộ phận lâm sàng đến cận lâm sàng đều tham gia công tác chăm sóc bệnh nhân và tiếp xúc với bệnh phẩm. Điều này góp phần làm tăng nguy cơ nhiễm từ nơi làm việc. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ kháng thể kháng S sau tiêm ngừa giữa hai nhóm có và không có bệnh nền, tương tự như quan sát của Engy Mohamed El-Ghitany và cộng sự [2]. Khi phân tích dưới nhóm việc có bệnh nền kèm nhiễm hoặc không nhiễm Sars-CoV-2 thì có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm không có bệnh nền, có thể gợi ý tình trạng nhiễm kết hợp với không có bệnh nền là một yếu tố ảnh hưởng đến việc sản sinh kháng thể đáp ứng với kích thích từ vaccin.

Trong nghiên cứu này, tiền sử nhiễm được xác định bằng kết quả PCR theo dõi định kỳ hàng tuần của nhân viên y tế và tình trạng dương tính của kháng thể kháng N trong mẫu huyết tương ở hai lần xét nghiệm. Trong lần khảo sát thứ hai, tình trạng nhiễm của nhân viên y tế tăng so với lần thứ nhất (từ 23,5% lên 57,8%) dù đã được tiêm mũi 3, điều này có thể giải thích các sơ sở khoa học khác là vaccin COVID-19 chỉ làm giảm nguy cơ bệnh nặng cũng như biến chứng của bệnh chứ không hoàn toàn loại được nguy cơ nhiễm bệnh. Mặc dù vậy, tình trạng nhiễm vẫn kích thích đáp ứng miễn dịch cơ thể sinh kháng thể, vì vậy, luôn có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ kháng thể kháng S ở cả hai lần khảo sát. Điều này cũng đã được ghi nhận trong

các nghiên cứu tương đồng [4].

Khi xét trong các nhóm khác nhau về bản chất của loại vaccin, đáp ứng kháng thể kháng S giữa các nhóm trong từng lần xét nghiệm đều khác biệt có ý nghĩa, cụ thể nồng độ kháng thể thấp nhất ở nhóm vaccin vector, cao nhất là nhóm vaccin mRNA, tương tự một số nghiên cứu tương đồng [4, 5]. Sự khác biệt đến từ sự không tương đồng về loại vaccin sử dụng (dù có thể cùng bản chất), từ đặc điểm của đối tượng nghiên cứu, và từ thời điểm xét nghiệm nồng độ kháng thể. Một lợi thế khi so sánh ba nghiên cứu này là đều sử dụng hệ thống định lượng kháng thể Abbott Architect i2000SR nên đã loại trừ được biến thiên do hệ thống xét nghiệm.

Việc đảm bảo khoảng cách thời gian giữa hai mũi tiêm, giúp nồng độ kháng thể tăng tối ưu, với nhóm đảm bảo có nồng độ kháng thể kháng S cao hơn có ý nghĩa khi so với nhóm không đảm bảo ( $p=0,008$ ). Trong nghiên cứu này, không có người tham gia mà khoảng cách nhỏ hơn 3 tháng, đa số tập trung ở nhóm từ 3 đến 6 tháng, có 4 người sau 6 tháng. Điều này có thể được giải thích bởi nhiều lý do, như: sự khan hiếm vaccin vào thời điểm đỉnh dịch năm 2021 tại Việt Nam; việc thông tin khoảng cách liều tiêm chưa được phổ biến rộng rãi; tâm lý lo lắng về chất lượng vaccin trong người dân; và cả tâm lý lo lắng về tình trạng tiền sử bệnh của bản thân đáp ứng với tình trạng tiêm ngừa. Nghiên cứu của tác giả Monin-Aldama L đã chỉ ra rằng không nên trì hoãn mũi tiêm thứ 2, đặc biệt đối với bệnh nhân ung thư [6].

Việc tiêm liều tăng cường (mũi 3) làm tăng đáng kể lượng kháng thể kháng S [7, 8]. Trong đó, việc tiêm liều tăng cường cùng loại là vaccin vector cho nồng độ kháng thể thấp nhất so với việc tiêm cả ba mũi là mRNA hoặc 3 mũi phối hợp. Trong nhóm chích mũi thứ ba là mũi phối hợp thì đa phần là hai mũi đầu vector kết hợp mũi 3 là mRNA, điều này làm tăng đáng kể lượng kháng thể kháng S, phù hợp với các nghiên cứu đã báo cáo [9, 10]. Trong nhóm nghiên cứu có 25 người tiêm cả 3 mũi là vaccin loại vector, không phù hợp với chỉ định. Điều này phản ánh thực tế về tình hình cung ứng vaccin tại thời điểm đó ở TP.HCM. Khi phân tích phối hợp việc tiêm mũi 3 và tình trạng nhiễm, cho thấy việc có tiêm mũi 3 giúp làm tăng nồng độ kháng thể bất kể tình trạng nhiễm. Khi phân tích trong nhóm không nhiễm, với các đặc điểm tiền sử bệnh nền, độ tuổi và loại vaccin: đều cho thấy việc tiêm mũi 3 có tác dụng nâng cao nồng độ kháng thể, đặc biệt ở nhóm không có bệnh nền. Điều này có

thể giải thích là bệnh nền có thể làm lu mờ sự khác biệt về đáp ứng kháng sau khi tiêm mũi ba. Nghiên cứu tương đồng Cho thấy người có bệnh mạn tính (đái tháo đường, tăng huyết áp) có đáp ứng kháng thể thấp hơn so với nhóm khỏe mạnh.

Đây là nghiên cứu thiết kế dạng mô tả loại ca với mục tiêu bước đầu là khảo sát và đánh giá các yếu tố tiềm năng có ảnh hưởng đến đáp ứng sau tiêm. Các hạn chế của đề tài là: Mô tả loại ca với cỡ mẫu chung khoảng 85 ca nên cỡ mẫu ở các phân nhóm tương đối nhỏ; Kháng thể khảo sát là kháng thể gắn kết, có mối tương quan thuận với kháng thể trung hòa, chưa làm kết hợp cùng kháng thể trung hòa để khảo sát được giá trị của ngưỡng bảo vệ. Dù vậy, nhóm nghiên cứu đã xử lý số liệu bằng các phép kiểm phi tham số để loại trừ tình trạng mẫu ít nhưng cũng khó tránh khỏi việc đưa ra các câu kết luận một cách chắc chắn, các quan sát thấy được chỉ mang tính gợi ý. Một số các kiến nghị được đưa ra gồm: (i) Mở rộng các nghiên cứu đánh giá đáp ứng sau tiêm theo hướng đa yếu tố (lượng kháng thể, kháng thể trung hòa, đáp ứng tế bào, đặc điểm virus, đặc điểm bệnh nhân); (ii) Triển khai các nghiên cứu tập trung vào nhóm có bệnh nền nhằm khảo sát chuyên sâu đáp ứng kháng thể của nhóm đối tượng này, từ đó đưa ra chiến lược tiêm nhắc lại thường xuyên hoặc sử dụng chế phẩm sinh học.

## V. KẾT LUẬN

Đã khảo sát nồng độ kháng thể kháng protein S của Sars-CoV-2 trên đối tượng là nhân viên y tế Bệnh viện Nguyễn Tri Phương theo thời gian tương ứng với các lần tiêm vaccin. Nồng độ kháng thể rất thay đổi cho thấy tình trạng đáp ứng sinh kháng thể rất thay đổi tùy theo đặc điểm riêng của từng nhóm người. Ghi nhận được các yếu tố có thể có ảnh hưởng đến khả năng sinh kháng thể, bao gồm: việc đảm bảo thời gian tiêm giữa mũi 1 và mũi 2 theo qui định; bệnh nền phối hợp với tiền sử nhiễm; loại vaccin được tiêm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Organization, W.H.O**, WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. 2020, Geneva, Switzerland.
2. **El-Ghitany, E.M., et al.**, Determinants of the Development of SARS-CoV-2 Anti-Spike Immune-Response after Vaccination among Healthcare Workers in Egypt. 2022. 10(2): p. 174.
3. **Barocci, S., et al.**, Evaluation of Two-Month Antibody Levels after Heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 Vaccination Compared to Homologous ChAdOx1-S or BNT162b2 Vaccination. 2022. 10(4): p. 491.
4. **Eyre, D.W., et al.**, Quantitative SARS-CoV-2

- anti-spike responses to Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines by previous infection status. Clin Microbiol Infect, 2021. 27(10): p. 1516.e7-1516.e14.
5. **Assaid, N., et al.,** Anti-SARS-CoV-2 Antibody Responses 5 Months Post Complete Vaccination of Moroccan Healthcare Workers. 2022. 10(3): p. 465.
  6. **Monin-Aldama, L., et al.,** Interim results of the safety and immune-efficacy of 1 versus 2 doses of COVID-19 vaccine BNT162b2 for cancer patients in the context of the UK vaccine priority guidelines. 2021.
  7. **Chenchula, S., et al.,** Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. 2022. 94(7): p. 2969-2976.
  8. **Wald, A.J.J.,** Booster vaccination to reduce SARS-COV-2 transmission and infection. 2022. 327(4): p. 327-328.
  9. **Saltoglu, N., et al.,** Heterologous Booster COVID-19 Vaccination Elicited Potent Immune Responses in HCWs.
  10. **Kunal, S., et al.,** Mix and match COVID-19 vaccines: potential benefit and perspective from India. 2022. 98(e2): p. e99-e101.

## NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA NT-PROBNP LÚC MỚI NHẬP VIỆN VỚI BIẾN CỐ TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN RUNG NHĨ KHÔNG DO BỆNH VAN TIM

Nguyễn Thị Thu Hoài<sup>1,3</sup>, Nguyễn Thị Thủy<sup>2</sup>, Vũ Thị Thơm<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Rung nhĩ là một rối loạn nhịp hay gặp và gây ra những gánh nặng lớn do biến cố tim mạch như tử vong, đột quỵ, thuyên tắc mạch hệ thống, suy tim. Ngày nay đã có nhiều xét nghiệm và cận lâm sàng giúp chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng. Xét nghiệm NT-proBNP là yếu tố tiên lượng độc có khả năng dự đoán biến cố tim mạch ở bệnh nhân rung nhĩ.

**Mục tiêu:** Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP với biến cố tim mạch ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 200 bệnh nhân chẩn đoán rung nhĩ không do bệnh van tim, được thăm khám lâm sàng, xét nghiệm cơ bản, xét nghiệm NT-proBNP lúc nhập viện. Theo dõi bệnh nhân trong 6 tháng và xác định tỷ lệ tái nhập viện do biến cố tim mạch. **Đánh giá mối liên quan giữa NT-proBNP với tỷ lệ tái nhập viện do biến cố tim mạch.** **Kết quả:** Giá trị NT-proBNP ở nhóm biến cố tim mạch chung ( $1024,98 \pm 1204,36$  pmol/l) cao hơn nhóm không có biến cố ( $161,31 \pm 207,92$  pmol) có ý nghĩa thống kê với  $p=0,000$ . Mối liên quan giữa NT-proBNP với tỷ lệ tái nhập viện theo phương trình logistic đa biến cho kết quả là cứ tăng mỗi 100pmol/l nồng độ NT-proBNP thì biến cố chung tim mạch tăng 2 lần có ý nghĩa thống kê với  $p= 0,000$ . **Kết luận:** Nồng độ NT-proBNP là một yếu tố có giá trị lượng độc lập ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim.

**Từ khóa:** Rung nhĩ, rung nhĩ không do bệnh van tim, NT-proBNP.

### SUMMARY

#### THE RELATIONSHIP BETWEEN N-TERMINAL PRO-B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AT ADMISSION AND CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

**Background:** Atrial fibrillation (AF), the most common cardiac rhythm abnormality, increases cardiovascular events such as death, stroke, systemic embolism, heart failure. Plasma N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) level is an independent prognostic factor capable of predicting cardiovascular events in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Aim:** To study the relationship between plasma NT-proBNP level at admission and cardiovascular events in patients with non-valvular AF. **Methods:** 200 patients with non-valvular AF were tested for NT-proBNP at admission. All patients were followed on 6 months. We studied the relationship between NT-proBNP and the rate of hospital re-admission due to cardiovascular events. **Results:** The NT-proBNP level in the group of general cardiovascular events was higher than non-event group ( $1024,98 \pm 1204,36$  pmol/l vs  $161,31 \pm 207,92$  pmol/L,  $p = 0,000$ . Each increase of 100pmol/L concentration of NT-proBNP, the general cardiovascular event increased 2.5 times (OR = 2,513; 95%CI 1,561 - 2,821;  $p = 0,000$ . At cut-off 311 pmol/L, AUC 0.848, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value: 70%; 91%; 83%; 83%, respectively). **Conclusion:** NT-proBNP is an independent prognostic factor in patients with atrial fibrillation non-valvular heart disease.

**Keywords:** Atrial fibrillation, non-valvular atrial fibrillation, NT-proBNP.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rung nhĩ là một rối loạn nhịp thường gặp nhất, chiếm khoảng 0,4 đến 1,0% trong quần

<sup>1</sup>Bệnh Viện Bạch Mai

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hoài

Email: hoanguyen1973@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.2.2023

Ngày phản biện khoa học: 12.4.2023

Ngày duyệt bài: 24.4.2023